

NIVELES DE TROPONINA T ULTRASENSIBLE EN HEMODIÁLISIS Y SU RELACIÓN CON FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Bqco. Néstor Denis Portela, Bqca. Jesica Diamela Casanave, Bqca. Florencia Graciela Roch, Bqca. Esp. Carolina Jachuf, Bqca. Esp. María Lía Torres, Bqca. Esp. Gladys Esther

Dotto

Servicio de Bioquímica. Hospital Córdoba. Córdoba Capital, Córdoba (Argentina)

Correspondencia: Néstor D. Portela, Servicio de Bioquímica, Hospital Córdoba, Vélez Sarsfield 1143, 5166, Córdoba Capital, Córdoba, Argentina, Tel: 03541- 15629306
E-mail: nestorportela88@hotmail.com

RESUMEN

Introducción: Las complicaciones cardiovasculares son la principal causa de muerte en pacientes en hemodiálisis. Las troponinas son biomarcadores de elección para diagnóstico de injuria cardíaca, aunque en pacientes en tratamiento de hemodiálisis (HD) se encuentran elevadas en ausencia de sintomatología clínica. **Objetivos:** analizar los niveles de Troponina-T-ultrasensible (TnTus) pre y post-diálisis, y su relación con algunos factores de riesgo cardiovascular. **Materiales y Métodos:** 94 pacientes, 51 hombres, 43 mujeres. Se midió TnTus y urea pre y post-diálisis; en muestras pre-diálisis: creatinina, calcio, fosforo, albúmina, paratohormona, producto calcio-fósforo, hemoglobina, ferritina, proteína C reactiva, perfil lipídico, apolipoproteína A, B y lipoproteína-a. Se registró: edad, tiempo HD, patología, Kt/v, cantidad y duración de sesiones semanales. **Resultados:** TnTus pre-diálisis: Media (M):52,97(44,44-61,51)pg/mL, post-diálisis M:57,47(48,59-66,38)pg/mL, $p<0,0001$, M post-diálisis corregida por diferencia de volumen 55,21(46,76-63,66)pg/mL, $p=0,0021$. No se encontró correlación significativa entre TnTus y marcadores de riesgo cardiovascular. TnTus en Hombres M: 64,20 (51,49 – 76,91), mujeres 39,92 (29,71 – 50,13)pg/mL, $p=0,0043$. TnTus en pacientes diabéticos y no diabéticos M: 85,84 (67,34 – 104,30) vs. 38,82 (31,68 – 45,96)pg/mL respectivamente $p<0,0001$. **Conclusiones:** Si bien TnTus sufrió un aumento post-diálisis, clínicamente no fue significativo, pues la variación fue menor a la Variabilidad-Biológica reportada. Los valores de TnTus no se correlacionaron con los marcadores de riesgo cardiovascular analizados. TnTus en pacientes diabéticos fue significativamente mayor que en no diabéticos, y en hombres respecto de mujeres. Si bien estos hallazgos podrían asociarse con mayor morbilidad en diabéticos y sexo masculino en tratamiento de Hemodiálisis, son necesarios más estudios para lograr una mejor comprensión de la fisiopatología del aumento de los niveles de TnTus en esta población.

Palabras clave: Troponina T, Hemodiálisis, Síndrome coronario agudo, Enfermedad renal crónica, Riesgo cardiovascular, Infarto agudo de Miocardio

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte de los pacientes en tratamiento de hemodiálisis (HD), representando el 45% de ellas, superado a la población general independientemente de la edad. Alrededor del 20% de estas muertes se deben a Infarto Agudo de Miocardio (IAM).¹

La prevalencia elevada, tanto de factores de riesgo “clásicos” (hipertensión, dislipemia, diabetes, etc.) así como de enfermedad cardiovascular en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal (ERCT) podría explicar, en parte, el aumento de morbimortalidad que presentan. Sin embargo, estudios epidemiológicos sugieren que este mayor riesgo no se explicaría únicamente por la elevada prevalencia de estos factores o de enfermedad cardiovascular, por lo que se han propuesto otros factores o marcadores de riesgo como: niveles de lipoproteína (a), hiperhomocisteinemia, inflamación, estrés oxidativo, etc., así como factores propios de la uremia (anemia, alteraciones del metabolismo fosfocálcico, hipervolemia) y factores específicos de la diálisis (composición del líquido de diálisis, incompatibilidad de las membranas, diálisis inadecuada, sobrecarga de volumen, fístula arterio-venosa).^{2,3} Las evidencias indican que estos factores jugarían también un rol importante en el desarrollo de sus complicaciones cardiovasculares⁴.

Un aspecto importante a considerar es la relación entre los procesos inflamatorios la aterosclerosis y la hemodiálisis. Si bien la hemodiálisis por sí misma no es un factor promotor de aterogénesis, el estado de inflamación crónico que provoca podría contribuir a su aumento. La inflamación resulta de factores que inducen la disfunción vascular endotelial y producen sustancias vasoactivas, citoquinas, tromboxanos y factores de crecimiento, acumulación de macrófagos y linfocitos T en las lesiones ateroscleróticas. Varios estudios han demostrado asociación de niveles de proteína C reactiva (PCR) y riesgo coronario. También se ha demostrado aumento de la tasa de mortalidad coronaria con la biocompatibilidad de las membranas utilizadas en la diálisis.⁵

Por otro lado, los efectos hemodinámicos que ocurren durante la hemodiálisis pueden contribuir a la isquemia miocárdica. Durante la hemodiálisis aumenta la frecuencia cardíaca, disminuye el tiempo de llenado y flujo coronario y el aporte de oxígeno. Esto, unido a la alta prevalencia de Hipertrofia Ventricular Izquierda (HVI), anemia y coronariopatías subyacentes, produce un desequilibrio entre el aporte y demanda de oxígeno que podría justificar la gran frecuencia de eventos coronarios en estos pacientes.⁶

Las troponinas (Tn) son el biomarcador de elección para la detección de injuria cardíaca en individuos con falla renal, incluyendo a aquellos con ERCT con largo tiempo en HD.⁷ Sin embargo, las Tn se encuentran elevadas en algunos pacientes con distinto grado de enfermedad renal, incluso en ausencia de sintomatología clínica de isquemia miocárdica dificultando así el diagnóstico de Síndromes Coronarios Agudos (SCA). La causa de la elevación de Tn en esta población es poco clara, diferentes teorías intentan explicarla, como liberación del *pool* citosólico de Tn por parte de los cardiomiocitos por necrosis miocárdica, o por sobrecarga de volumen junto a la HVI que estos pacientes sufren⁸. Otra teoría se basa en la disminución del *clearance* de fragmentos de troponina T (TnT)⁹. Evidencia hallada recientemente, ha demostrado que este nivel de TnT circulante en suero es un predictor importante a largo plazo de toda causa de mortalidad y de mortalidad cardiovascular en pacientes con ERCT.¹⁰

La información disponible sobre el efecto de las sesiones de diálisis sobre los niveles de troponina es limitada, se han realizado diferentes estudios con el objetivo de determinar si existe una diferencia significativa entre los valores de TnT pre y post diálisis, obteniendo diferentes resultados. Wayand y col¹¹, Ooi y col¹² y Mockel y col¹³ encontraron un aumento significativo en la determinación post diálisis, utilizando ensayos de segunda generación para la detección de TnT.

Posteriormente, con la utilización de ensayos de tercera generación: Conway y col¹⁴, encontraron un aumento de las TnT aún luego de la corrección por hemoconcentración,

contrastando con los hallazgos de Peetz y col¹⁵ y Deléavel y col¹⁶ donde no se encontraron diferencias significativas.

Pocos son los trabajos en este contexto que utilizan ensayos ultrasensibles para la determinación de TnT (TnT-us). Si bien las Troponinas son proteínas estructurales de peso molecular similar a la albúmina, no deberían ser aclaradas por el proceso dialítico. Diris y col demostraron la presencia en fragmentos entre 8 a 25 kDa de TnT presentes en el suero de pacientes en hemodiálisis, que podrían ser filtrados por HD⁹. A su vez, muchos son los trabajos que intentan correlacionar los valores basales de Tn en pacientes en HD con los distintos factores de riesgo cardiovascular que esta población presenta, obteniendo resultados controvertidos, pero pocos los realizan utilizando técnicas de alta sensibilidad.

OBJETIVOS:

Analizar los niveles circulantes, pre y post diálisis de TnT determinada por un método ultrasensible, para determinar la influencia de una sesión Hemodiálisis sobre los mismos. Como objetivo secundario evaluamos si existe correlación entre diferentes factores de riesgo cardiovascular presentes en pacientes bajo terapia sustitutiva renal en comparación con los niveles de TnT-us circulantes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se estudió una población de 94 pacientes con ERCT bajo tratamiento de HD con tres sesiones semanales, que concurrieron al Servicio de Hemodiálisis del Instituto Médico de Alta Complejidad perteneciente al Hospital Córdoba. El Estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación en Salud (C.I.E.I.S.) Hospital Córdoba.

Para la inclusión en el grupo de estudio se tuvo en cuenta que los pacientes no hubieran sufrido un evento de SCA en los 3 meses previos a la toma de las muestras. A cada participante se le suministró una explicación adecuada del proyecto y se solicitó el respectivo consentimiento informado.

Se recopilaron datos demográficos, tiempo en diálisis, duración y cantidad de sesiones semanales y peso antes y después de la diálisis.

La medición de la presión arterial (PA) se realizó antes de comenzar la sesión de diálisis y se definió hipertensión arterial cuando los valores de presión sistólica fueron superiores a 140 mmHg o la presión diastólica fue mayor a 90 mmHg, incluyendo también en este grupo a aquellos pacientes bajo tratamiento antihipertensivo. Las extracciones de sangre se realizaron en la segunda sesión de hemodiálisis semanal. Las muestras de suero fueron recolectadas antes y después de la diálisis, en tubos con gel sin anticoagulante, BD Vacutainer, se centrifugaron inmediatamente 10 minutos a 2500 r.p.m., luego fueron alicuotadas y se almacenaron a -20° C hasta el momento del análisis.

Se realizaron las determinaciones propias del seguimiento bioquímico mensual de estos pacientes, urea, creatinina, calcio, fósforo, albúmina, hormona paratiroidea intacta (PTHi), hemograma completo, ferritina, PCR, Kt/v (Daugirdas 2^{da} generación), perfil lipídico incluyendo colesterol total, triglicéridos, colesterol HDL y colesterol LDL. Como técnicas analíticas especiales se incluyeron lipoproteína-a, apoproteínas A y B y TnT-us. También se realizaron los cálculos de colesterol No-HDL y producto Calcio - Fósforo.

La TnT-us fue determinada por el test Elecsys Troponin T HS-STAT, que emplea dos anticuerpos monoclonales dirigidos específicamente contra la Troponina T cardíaca Humana, en el autoanalizador Cobas e411, Roche Diagnostics, acorde a las recomendaciones del fabricante. Se tomó como valor de corte el percentilo 99 de la población normal: <14 pg/mL, donde la técnica describe un coeficiente de variación analítica (CV) = 10%.

Para las determinaciones analíticas básicas se utilizaron reactivos comerciales y el instrumento Cobas 6000 de Roche Diagnostics (sistema homogéneo).

La PTHi fue determinada en muestras de plasma anticoagulado con EDTA en frío, mediante electroquimioluminiscencia, Roche Diagnostics, en el autoanalizador Cobas e411. El hemograma fue efectuado en muestras de sangre entera anticoagulada con EDTA, DVS,

inmediatamente luego de la extracción, en un Contador hematológico Sysmex XS-1000i, Roche Diagnostics.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis de las características de la población se utilizó estadística descriptiva. Se empleó el test *t* para muestras independientes contrastando características de la población y variables hemodialíticas contra valores de TnT-us prediálisis. Valores de TnT-us pre y post diálisis fueron comparados mediante el test de *t* para muestras pareadas. La correlación entre valores de TnT-us prediálisis y los distintos biomarcadores determinados fue llevada a cabo mediante el test de Spearman. El mismo test fue utilizado para comparar la diferencia entre valores de TnT-us pre y post diálisis con los demás biomarcadores. Se tomó como nivel de significancia un *p*-valor <0.05. El análisis estadístico fue llevado a cabo utilizando MedCalc Statistical Software, Versión 13.1.2 © 1993-2014 MedCalc Software bvba.

RESULTADOS

Un total de 95 pacientes que concurreron al Servicio de Hemodiálisis fueron encuestados el día del enrolamiento, 94 de los mismos se interesaron en participar y proporcionaron el respectivo consentimiento informado. Éstos presentaron una media de edad de 49 (46 - 52) años, un tiempo bajo tratamiento sustitutivo renal de 50 (41 - 58) meses, el Kt/v promedio fue de 1,73 (1,59 - 1,87). Al momento del enrolamiento el 31% de la población tenía diagnóstico de diabetes mellitus, 70% hipertensión arterial y en el 32% se halló dislipemia.

En la Tabla 1 se resumen las características de la población. La Tabla 2 muestra la etiología de ERC de los pacientes incluidos en el estudio.

Tabla 1. Características Clínicas y niveles de biomarcadores séricos en pacientes con Enfermedad Renal Crónica en Hemodiálisis

	Pacientes, (n=94)	(media, IC95%)
Características Clínicas		
Edad, (años)	49	(46 - 52)
Sexo, (M/F) (%)	51/43	54/46
Tiempo en diálisis, (meses)	50	(41 - 58)
Kt/v, Media	1,73	(1,59 - 1,87)
Peso Prediálisis, (Kg)	74,08	(69,87 - 78,28)
Peso Postdiálisis, (Kg)	71,46	(67,36 - 75,56)
PA-Sistólica, (mmHg)	122	(118 - 127)
PA-Diastólica, (mmHg)	66	(63 - 68)
Diabetes Mellitus, (%)	31	
HTA, (%)	70	
Dislipemia, (%)	32	
Concentración de Biomarcadores		
Creatinina, (mg/dL)	8,99	(8,45-9,54)
TnT-us prediálisis, (pg/mL)	55,36	(45,68 – 65,05)
TnT-us postdiálisis, (pg/mL)	60,11	(49,89 – 70,33)
Colesterol, (mg/dL)	159,75	(151,71 - 167,79)
Triglicéridos, (mg/dL)	168,8	(149,80 - 187,82)
HDL-col, (mg/dL)	38,97	(36,69 - 41,25)
LDL-col, (mg/dL)	88,27	(82,07 - 94,47)
Col No-HDL, (mg/dL)	120,79	(112,72 - 128,86)
Apoproteína A, (mg/dL)	106,43	(101,91 - 110,99)
Apoproteína B, (mg/dL)	70,47	(66,44 - 74,49)
Lp (a), (mg/dL)	38,57	(29,84 - 47,29)
Calcio, (mg/dL)	8,95	(8,78 - 9,12)
Fósforo, (mg/dL)	5,64	(5,29 - 5,98)
Ca x P	50,58	(47,22 - 53,94)
PTH, (mg/dL)	607	(512 – 703)
Magnesio, (mg/dL)	2,45	(2,39 - 2,52)
Ferritina, (ng/mL)	556,13	(489,65 - 622,61)
Proteína C Reactiva, (mg/dL)	1,36	(0,70 - 2,02)
Albúmina, (g/dL)	4,09	(4,02 - 4,16)
Hemoglobina, (g/dL)	9,9	(9,54 - 10,25)

Tabla 1: Resumen de datos demográficos de la población en estudio: valores expresados media con un intervalo de confianza de 95%.

Abreviaturas: PA presión arterial, HTA hipertensión arterial, PTH hormona paratiroidea

Concentración de TnT-us.

Un total de 188 TnT-us (pre y post diálisis) fueron determinadas. Se descartaron los datos considerados *outliers*. El 100% de los participantes tuvieron niveles detectables de TnT-us, de los cuales 90 de ellos (95.7%) presentaron resultados por encima del valor de corte de la población normal. La media prediálisis fue 52,97

(44,44 – 61,51) pg/mL. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los valores de TnT-us presentes en hombres, Media de 64,20 (51,49 – 76,91) vs. 39,92 (29,71 – 50,13) pg/ml presente en mujeres $p= 0,0043$. Observándose también una diferencia significativa entre valores basales de TnT-us entre pacientes diabéticos y no diabéticos, M: 85,84 (67,34 – 104,30) vs 38,82 (31,68 – 45,96) pg/mL *respectivamente*, $p < 0,0001$. Hallazgo que no se observó al comparar pacientes con HTA o dislipemia y aquellos que no la poseen, M: 55,08 (44,43 – 65,72) vs. 48,10 (33,41 – 62,78) pg/mL, $p= 0,4590$, para el primer grupo y 63,69 (45,27 – 82,11) vs 47,89 (38,70 – 57,04) pg/mL, $p = 0,1244$, para el segundo respectivamente.

Se realizó un análisis comparativo por sexo entre pacientes diabéticos y no diabéticos de los valores de TnT-us (Tabla 3)

Tabla 2: Etiología de la ERC

Diabetes Mellitus, %	29
HTA, %	22
Glomerulonefritis, %	2
Nefroesclerosis, %	6
Desconocida, %	12
LES, %	4
Litiasis, %	3
SUH, %	3
Poliquistosis, %	2
Pielonefritis, %	2
Nefrectomía, %	2
Obstructivas, %	4
Anomalías Congénitas, %	5
Otras, %	4

Tabla 2: Descripción en porcentaje (%) de las diferentes etiologías relacionadas a la Enfermedad Renal Crónica de la población bajo estudio.

Abreviaturas: ERC Enfermedad Renal Crónica, HTA Hipertensión arterial, LES Lupus Eritematoso Sistémico, SUH Síndrome Urémico Hemolítico.

Tabla 3. Comparativo de valores de TnT-us por sexo entre pacientes diabéticos y no diabéticos.

	Valores TnT-us	Valores TnT-us	
	Masculinos	Femeninos	
<i>Diabéticos</i>	101,12 (78,34 – 123,90)	53,57 (30,18 – 76,97)	$p = 0,0108$
<i>No diabéticos</i>	41,57 (33,10 – 50,04)	36,31 (24,67 – 47,95)	$p = 0,4595$

Tabla 3: Diferencias entre valores de TnT-us diferenciadas por sexo, en población diabética y no diabética. En la población con diabetes mellitus, los hombres presentan valores de TnT-us mayores que el sexo femenino, $p < 0.05$. Esto no se observó en la población no diabética. Valores expresados en Media con su Intervalo de Confianza al 95%.

Efecto de la sesión de Hemodiálisis sobre la concentración sérica de TnT-us

Entre los 93 pares de TnT-us analizados se determinó una diferencia significativa entre los valores pre y post diálisis (PreD y PosD). Media PreD 52,97 (44,44 – 61,51) pg/mL, Media PosD, 57,47 (48,59 – 66,38) pg/mL $p < 0,0001$ (Gráfico 1a). Para corroborar que este aumento en los niveles de TnT-us PosD no estuviera relacionado con la hemoconcentración dada por la ultrafiltración realizada por la diálisis se corrigieron los niveles de TnT-us PosD por la relación de Peso después y antes de la diálisis, encontrando los siguientes resultados: Media post diálisis corregida, 55,21 (46,76 – 63,66) pg/mL, que al ser comparada con los valores de TnT-us pre diálisis también demuestran una diferencia significativa $p = 0,0021$. (Gráfico 1b).

Al analizar las magnitudes de las diferencias entre TnT-us PosD corregidas y TnT-us PreD, se observó que en un 70,21% de los casos existió una diferencia positiva, es decir un aumento de los niveles de TnT-us después de la diálisis, en 28,72% una diferencia negativa, una disminución de los valores post diálisis y en el 1,07% no existió diferencia entre los valores de TnT-us pre y post diálisis (Gráfico 2).

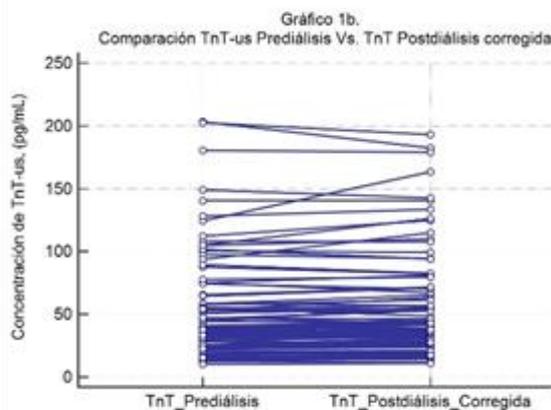
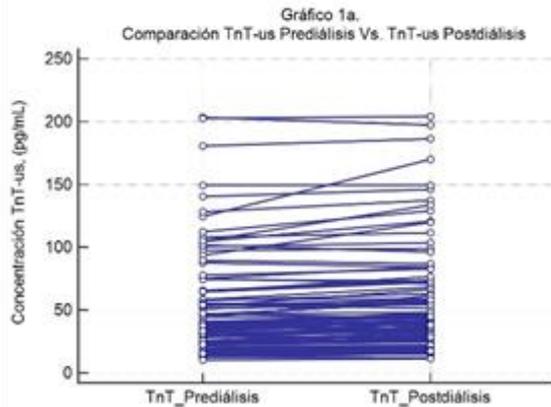


Gráfico 1. a) Comparación de valores TnT-us prediálisis Vs. TnT-us Postdiálisis, existe una leve tendencia a un aumento de los valores, donde la diferencia de medias es 4,5 pg/mL. **b)** Al corregir los valores de TnT post diálisis por volumen la diferencia de las medias disminuyó a un valor de 2,24 pg/mL. Y en el 70,21% de los casos existió una diferencia positiva, es decir un aumento de los niveles de TnT-us después de la diálisis, en el 28,72% una diferencia negativa y en el 1,07% no existió diferencia en los valores de TnT-us pre y post diálisis.

Efectos de variables relacionados a la Hemodiálisis en la diferencia entre TnT-us pre y post diálisis.

No se encontró correlación alguna comparando la diferencia entre TnT-us PreD y TnT-us PosD corregidas por volumen y parámetros relacionados a la diálisis o al pacientes. (Tabla 4)

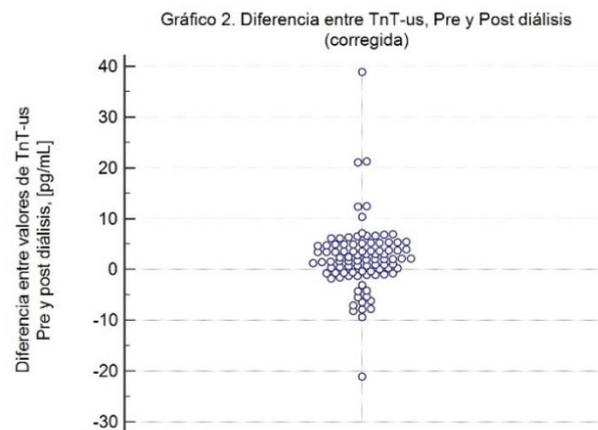


Gráfico 2. Diferencia entre TnT-us Pre y Post diálisis corregida por diferencia de peso pre y post diálisis.

Tabla 4. Correlación entre Diferencia TnT-us Pre y postdiálisis y parámetros hemodinámicos

Variable	r	p
Edad	-0,0053	0,9604
Tiempo en diálisis	0,0597	0,5760
Kt/V	0,101	0,3495
Pa sistólica Prediálisis	0,076	0,4656
Pa diastólica Prediálisis	0,0375	0,7208
Volumen de Ultrafiltrado	-0,0454	0,6653
Diferencia peso pre y post diálisis	-0,0171	0,8706

Tabla 4: Correlación entre Diferencia TnT-us Pre y postdiálisis y parámetros hemodinámicos. No se encontró correlación entre la diferencia de concentración de TnT pre y post diálisis corregida por volumen y distintos parámetros determinados en el proceso de diálisis. También se estudió la edad de los pacientes obteniendo resultados negativos. Abreviaturas: PA, Presión arterial

TnT-us Elevada en IRCT en Hemodiálisis correlación a diferentes biomarcadores de riesgo cardiovasculares.

No se encontró ninguna correlación significativa entre los niveles de TnT-us y la diferencia entre TnT-us Post diálisis comparada con los distintos marcadores bioquímicos utilizados habitualmente para estratificar el riesgo cardiovascular (Tabla 5).

Tabla 5. Correlación TnT Prediálisis Vs. Biomarcadores

	TnT Prediálisis		Dif TnT Pre y Postdiálisis	
	r	p	r	p
Colesterol	-0,191	0,0699	0,065	0,5416
Triglicéridos	-0,177	0,094	0,209	0,0471
HDL-col	-0,056	0,6017	-0,105	0,3248
LDL-col	-0,163	0,1259	0,028	0,7908
Col NO-HDL	-0,168	0,1106	0,111	0,2948
Apoproteína A	-0,249	0,0174	0,063	0,5522
Apoproteína B	-0,171	0,1048	0,053	0,6148
Lp (a)	-0,032	0,7624	-0,134	0,2061
Calcio	-0,13	0,2135	0,037	0,7265
Fósforo	0,098	0,3502	0,045	0,6712
Ca x P	0,094	0,3717	0,044	0,6777
PTH	0	0,999	-0,207	0,0601
Proteína C reactiva	0,112	0,2841	0,224	0,0311
Ferritina	0,082	0,4353	0,091	0,3871
Hemoglobina	-0,067	0,5225	0,05	0,6373
Hematocrito	-0,071	0,5004	-0,008	0,9418

Tabla 5: Correlación entre valores basales de TnT-us vs. los distintos biomarcadores de riesgo cardiovascular determinados. También se realizó este análisis contrastando el valor de la diferencia entre valores de TnT-us PreD y PosD corregido vs. biomarcadores. No se encontró correlación alguna entre los distintos parámetros determinados, $p > 0.05$, En los casos de $p < 0.05$ apoproteína A, Triglicéridos y proteína C reactiva, no se los considera debido a que sus r no son significativos.

DISCUSIÓN

El 100% de los pacientes que participaron en el estudio presentaron niveles detectables de TnT-us en sangre. No existe un consenso sobre los posibles mecanismos de injuria miocárdica que llevan a la liberación y detección de estos valores de TnT-us, pero la gran variabilidad existente en valores por encima del valor de corte en comparación con la

población normal permitiría inferir que este proceso está mediado por múltiples factores. En cuanto a la prevalencia de diabetes mellitus 31%, HTA 70% y dislipemia 32%, se obtuvieron resultados similares a los obtenidos en el trabajo realizado por Collado Nieto et. al. sobre prevalencia de enfermedad cardiovascular en la uremia y relevancia de los factores de riesgo cardiovascular en pacientes en hemodiálisis donde los valores fueron, 26,8%, 86,8% y 35,8% respectivamente¹⁷. Cabe destacar que los pacientes diabéticos presentaron valores mayores de TnT-us, resultados similares se han reportado en otras publicaciones¹⁸. Esto podría ser causado por la acumulación de productos de glicocilación avanzada en pacientes diabéticos con IRCT en hemodiálisis¹⁹. La persistencia de hiperglucemia aumenta la glicocilación no enzimática induciendo alteración estructural y funcional de las proteínas; entre éstas se encuentra la hemoglobina, la albúmina, el colágeno, las lipoproteínas, LDL y HDL, las apoproteínas A-I, A-II, B, C-I y E. La glicocilación lipoproteica acelera el proceso aterosclerótico. Las LDL glicociladas son funcionalmente anormales, disminuyendo su afinidad por el receptor y produciendo complejos inmunes que se acumulan en el torrente circulatorio y precipitan depósitos de ésteres de colesterol en los macrófagos, proceso fundamental en la formación de la placa de ateroma.²⁰

También se observó una diferencia significativa en los valores de TnT-us en el grupo de pacientes hombres diabéticos comparados con el grupo de mujeres diabéticas $p < 0.05$.

Al realizar idéntico análisis en la población no diabética no se observaron diferencias significativas, a pesar de que el sexo masculino es un factor clásico de riesgo cardiovascular. Estas observaciones podrían atribuirse a que el número de pacientes masculinos con diabetes es el doble respecto a los femeninos 19 vs 9, y ésta diferencia podría influenciar sobre los valores de TnT-us al ser comparados solo entre sexos.

Efecto de la Hemodiálisis sobre niveles de TnT-us

Se encontró una diferencia entre los valores de TnT-us pre y post diálisis aún después de la corrección por volumen. Si bien esta diferencia es estadísticamente significativa, se podría considerar que no lo es desde el punto de vista clínico ya que los valores porcentuales de variación tienen un pico máximo de 38.90%, bastante menor al valor de variabilidad biológica intraindividual informada para este analito por Vasile y col., 48,2%, sumándose a esto el aporte de la variabilidad analítica propia del método.²¹ A su vez, debe tenerse en cuenta que el proceso dialítico podría influir potencialmente en los niveles de Troponina circulantes en estos pacientes. Aunque la hemodiálisis por sí misma no es un factor promotor de aterogénesis, su efecto sobre la generación de un estado inflamatorio podría favorecerlo. Los efectos hemodinámicos que ocurren durante la hemodiálisis pueden contribuir a la isquemia miocárdica. Durante la hemodiálisis aumenta la frecuencia cardíaca, disminuye el tiempo de llenado y el flujo coronario, y el aporte de oxígeno. Esto, unido a la alta prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda (HVI), anemia, etc., produciría un desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno, que justificaría la gran frecuencia de eventos coronarios intradiálisis incluida la isquemia silente, como así también el aumento de la permeabilidad miocárdica, una de las teorías sobre la liberación de Troponinas en esta población.²² Si bien en la población estudiada el 100% de los valores podría explicarse por la variabilidad biológica, un estudio similar pero clínicamente controlado y con seguimiento personalizado sobre las condiciones clínicas de cada paciente en las sesiones de hemodiálisis podría aportar datos interesantes en este aspecto.

No se encontró ninguna asociación significativa entre los distintos biomarcadores relacionados con riesgo cardiovascular, determinados generalmente en la práctica clínica, y los niveles basales de TnT-us.

La anemia produce una disminución del aporte de oxígeno, aumentando la actividad simpática y a su vez la frecuencia y el gasto cardíaco. El aumento del gasto cardíaco conduce a un aumento del volumen arterial, HVI e hipertensión arterial.²³ Sin embargo, no se encontró

correlación alguna entre los valores basales de TnT y los niveles de hemoglobina circulante, ni tampoco hubo diferencia significativa entre los valores de troponina al comparar aquellos pacientes con hemoglobinas menores a 10 g/L frente a aquellos con valores mayores (información no mostrada).

A pesar que la PTH y la vitamina D aumentan la concentración de calcio en el músculo liso vascular y en los miocardiocitos, alterando el metabolismo oxidativo del miocardio, afectando la PA y la contractilidad cardíaca, permitiendo que el corazón sea más susceptible a la isquemia, ²⁴ al estratificar a los pacientes por su nivel de PTH, en mayores o menores de 300 pg/ml, valor considerado como límite superior de referencia o recomendado para éste analito en pacientes con ERC, no se hallaron diferencias significativas.

La hiperfosfatemia y el aumento del producto calcio-fósforo se asocian con calcificaciones de partes blandas incluyendo aorta y coronarias. La hiperfosfatemia se ha relacionado con un aumento de mortalidad en pacientes en diálisis. ²⁵ Debido a ello se realizó un análisis de correlación entre valores de fósforo menores de 2,7 y mayores a 5,0 mg/dL y los de calcio entre valores menores a 8,4 y mayores a 10,0 mg/dL, los cuales fueron comparados con los niveles basales de TnT-us y con las diferencias de los valores de TnT-us pre y post diálisis, donde no se encontró ninguna asociación significativa (información no mostrada).

La calcificación vascular es un proceso muy común en pacientes con ERC y ERCT y su importancia ha sido demostrada por la relación entre la calcificación vascular y el incremento de la mortalidad cardíaca en esta población. ²⁶ Las consecuencias hemodinámicas de la calcificación vascular incluye una disminución de la microcirculación coronaria y elasticidad arterial, un incremento en la velocidad de la onda de pulso y un incremento de HVI. ^{26,27}

Tampoco se vio relación al comparar los grupos con valores de Producto calcio-fósforo menores y mayores a 50, siendo que las calcificaciones coronarias pueden desarrollarse en la capa íntima o media de las paredes de los vasos, y que la diferencia entre estas dos radica en que la calcificación de la íntima es fuertemente asociada a inflamación y oclusión focal

secundaria a la formación de la placa de ateroma, mientras que, la calcificación de la capa media está caracterizada por una calcificación de tipo focal de las arterias musculares.^{28,29}

Actualmente, la aterosclerosis y los eventos agudos coronarios se relacionan cada vez más con el proceso inflamatorio.³⁰ La inflamación resulta de fenómenos que inducen disfunción vascular endotelial y producen sustancias vasoactivas, citoquinas, tromboxanos, factores de crecimiento y acumulación de macrófagos y linfocitos T en las lesiones ateroscleróticas. Varios estudios han mostrado asociación de niveles elevados de proteína C reactiva y riesgo coronario. La inflamación es un fenómeno crítico en la fisiopatología de la aterosclerosis.³¹ Estudios prospectivos en la población general han demostrado que los niveles de PCR, un marcador de inflamación, son predictores independientes de infarto de miocardio y accidente cerebro vascular. También, en base a distintas investigaciones se han correlacionado los niveles de PCR ultrasensible con el grado de riesgo cardiovascular.³² La inflamación se asocia con un perfil proaterogénico con elevación de la Lp (a), fibrinógeno, disfunción endotelial, alteración de las lipoproteínas, así como una disminución de apolipoproteína A1, entre otras. Al estudiar algunos de estos marcadores, PCR, perfil lipídico incluyendo apoproteína A, apoproteína B, Lp (a), no hubo correlación con los niveles de TnT-us ni con la diferencia entre los valores de TnT-us antes y después de la diálisis. En nuestro estudio la determinación de la PCR, no fue llevado a cabo por un método ultrasensible, lo que podría llevar a resultados confusos en torno a las correlaciones realizadas.

Por otro lado la dislipidemia como factor de riesgo cardiovascular ha sido objeto de controversia en la ERC. En el estadio 5 el patrón de alteración lipídica depende de la modalidad de diálisis, generalmente se asocia con colesterol total y LDL-colesterol bajo e hipertrigliceridemia, mientras que la diálisis peritoneal se asocia con niveles elevados de colesterol total, LDL-colesterol y triglicéridos. Aunque en la población general el tratamiento de la dislipemia estabiliza o incluso retrotrae la placa aterosclerótica, no existen evidencias de ello en los pacientes en diálisis³³

Los hallazgos del presente estudio tendrían una atrayente implicancia clínica dada la posibilidad de realizar falsos diagnósticos de infarto miocárdico basados en un valor aislado de TnT-us, al no contar con un valor previo en pacientes en hemodiálisis. Esto quedaría demostrado pues, dentro de la población estudiada se observó un 95,7 % de pacientes con valores de este biomarcador superiores 14 pg/mL. En el consenso de expertos sobre Consideraciones clínico prácticas en la interpretación de la elevación de troponinas, publicado en el año 2012 por American College of Cardiology Foundation, aconsejan basarse en los cambios dinámicos de 20 % de los valores de troponina en las 6 a 9 horas posteriores a la presentación, para definir IAM en pacientes con ERCT, los cuales poseen con mayor frecuencia niveles crónicamente elevados de troponina. The National Kidney Foundation Disease Outcomes Quality Initiative Work Group, también recomienda que los niveles de troponina T deben ser considerados para la estratificación de riesgo de las enfermedades crónicas en los pacientes en diálisis, pero como debe ser usada la información es poco clara. Si bien el valor promedio de TnT-us en la población fue de 52.97 pg/mL, los valores se distribuyeron entre 10.38 a 203.40 pg/mL. Es destacable que el 95,74 % de los pacientes presentaron su valor basal de TnT por encima del *cut-off* de la población normal y no se encontró correlación significativa de este biomarcador con factores de riesgo cardiovascular tanto clásicos (exceptuando la influencia de diabetes y el sexo masculino), como aquellos relacionados a la uremia o a la hemodiálisis, muchos de los cuales se asocian a procesos ateroscleróticos e isquemia miocárdica. Ésto podría sugerir que la liberación de TnT-us en pacientes con IRCT en hemodiálisis, no estaría relacionado con los marcadores clásicos de aterosclerosis y aquellos relacionados a la hemodiálisis. Resultados interesantes presentados en un trabajo realizado por Kelsey Smith y col. concluyeron que niveles elevados de Troponina tanto T como I, se asocian con niveles elevados de Factor de Crecimiento Fibroblástico 23 (FGF 23), en pacientes estables con IRC, y los niveles de esta fosfatona se correlacionarían con Hipertrofia ventricular izquierda, proceso que contribuiría a que se

hallaran niveles detectables de TnT/I.³⁴ Resultados similares se han encontrado en Pacientes con ERC en hemodiálisis.³⁵

CONCLUSIONES

En pacientes bajo tratamiento en Hemodiálisis los niveles circulantes de TnT, determinados por un método ultrasensible, tienden a aumentar luego de una sesión de HD, dicho aumento es significativo desde el punto de vista estadístico pero no clínico, probablemente parte de este aumento pueda explicarse por variaciones aportadas por la variabilidad biológica y/o analítica. Aunque en aquellos pacientes donde la variación es mayor quizás este aumento pueda estar dada por procesos de isquemia miocárdica que se producen en el proceso dialítico según describe la bibliografía⁶, pero son necesarios más estudios en este campo para consensuar estas teorías. Los valores basales de TnT, no mostraron correlación alguna con diferentes factores de riesgo cardiovascular tradicional y no tradicional considerados para esta población y utilizados habitualmente para estratificar el riesgo cardiovascular. Si bien muchos de estos marcadores o factores determinados se relacionan con procesos involucrados con la aterosclerosis o isquemia miocárdica, consideramos aventurado sugerir que los niveles circulantes de TnT no estarían influenciados por procesos de aterosclerosis. Es importante remarcar que tanto pacientes diabéticos como aquellos de sexo masculino, presentaron valores basales superiores al resto de la población, dato que debe ser tenido en cuenta frente una situación en que el paciente pueda estar cursando un SCA y se utilice TnT-us como biomarcador de isquemia miocárdica. En base a los datos obtenidos habría que considerar que los valores absolutos de TnT-us en esta población no pueden tomarse como pilar diagnóstico frente a un posible episodio de SCA, por lo que es necesario el estudio de la cinética (aumento/disminución) de los niveles de este biomarcador en un lapso de 4 a 6 horas o superior y observar su comportamiento. De igual manera, se necesita profundizar más el conocimiento en cuanto a los mecanismos involucrados en la liberación de Troponinas cardíacas con el objetivo de comprender la fisiopatología cardíaca de esta población de forma

de disminuir los riesgos y la morbimortalidad que esta presenta. A su vez, sería conveniente un estudio prospectivo para evaluar el tiempo de estabilidad de los valores de TnT en pacientes bajo tratamiento sustitutivo renal.

LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Conocemos que la limitación del estudio fue la falta de inclusión de estudios de imágenes que podrían demostrar otras facetas de daño cardíaco que sufren estos pacientes, estudios de calcificaciones coronarias o de HVI podrían haber otorgado mucha más información respecto a los procesos involucrados con los niveles circulantes de TnT. Un punto metodológico adverso fue no haber contado con la determinación de PCR ultrasensible, ya que esta técnica es mucho más fiable, estandarizada y su utilización como marcador predictivo y pronóstico de Enfermedad Cardiovascular ha sido confirmada por ciento de publicaciones aceptadas por Organismos Internacionales. Como fortalezas destacamos la utilización de TnT medida por técnica ultrasensible, ya que son pocos los trabajos que la utilizan y esta técnica permite detectar más precozmente los niveles circulantes de esta proteína que se asocia a la morbimortalidad de esta población.

AGRADECIMIENTOS:

Se agradece al Servicio de Nefrología y Trasplante, en especial al personal del Servicio de Hemodiálisis, perteneciente al Hospital Córdoba, por permitir la realización del presente trabajo, colaborando con información del Servicio sobre los distintos aspectos clínicos y metodológicos de interés para la realización del mismo.

Referencias Bibliográficas

- 1- Goicoechea M. A. Enfermedad cardiovascular en pacientes con estadios 4 y 5 de enfermedad renal crónica. Pacientes en diálisis periódica. En Guías SEN, Riñón y enfermedad cardiovascular. NEFROLOGÍA 2004; 24: 142-160.
- 2- Longenecker JC, Coresh J, Powe NR, Levey AS, Fink NE, et al. Traditional cardiovascular disease risk factor in dialysis patients compared with the general population: the CHOICE Study. J Am Soc Nephrol 2002; 13:1918-27.
- 3- Cheung AK, Sarnak MJ, Yang G, Dwyer JT, Heyka RJ, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. Kidney Int 2000; 58: 353-62.
- 4- Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Novel Cardiovascular Risk Factors in End-Stage Renal Disease. J Am Soc Nephrol 2004; 15 (1): S77-S8.
- 5- J. L. Teruel y M. Fernández Lucas - Hemodiálisis crónica basada en la evidencia (I)- Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. Grupo de Nefrología Basada en la Evidencia de la Sociedad Española de Nefrología. NEFROLOGÍA 2007; 27(3).
- 6- Stephen G. Rostand, Nephrology Research and Training Center, Division of Nephrology, Department of Medicine, The University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama. Coronary Heart Disease in Chronic Renal Insufficiency: Some Management Considerations - J Am Soc Nephrol 2000;11: 1948–1956.
- 7- Faiza Rawas Kalaji, Sami Albitar. Predictive Value of Cardiac Troponin T and I in Hemodialysis Patients, - Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Aleppo, Syria, Saudi J Kidney Dis Transpl 2012;23(5):939-945.
- 8- Mallamaci F, Zoccali C, Parlongo et al. Troponin is related to left ventricular mass and predicts all-cause cardiovascular mortality in haemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2002; 40:68–75.

- 9- Diris JH, Hackeng CM, Kooman JP et al. Impaired renal clearance explains elevated troponin T fragments in hemodialysis patients. *Circulation* 2004; 106: 23–25.
- 10- Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA: Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in endstage renal disease. *Circulation* 106: 2941-2945, 2002
- 11- Wayand D, Baum H, Schatzle G, Scharf J, Neumeier D. Cardiac troponin T and I in end-stage renal failure. *ClinChem* 2000; 46: 1345-50.
- 12- Ooi DS, House AA. Cardiac troponin T in hemodialyzed patients. *ClinChem* 1998; 44: 1410-6.
- 13- Mockel M, Schindler R, Knorr L, et al. Prognostic value of cardiac troponin T and I elevations in renal disease patients without acute coronary syndromes: a 9-month outcome analysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1489-95.
- 14- Conway B, McLaughlin M, Sharpe P, Harty J. Use of cardiac troponin T in diagnosis and prognosis of cardiac events in patients on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2759-64.
- 15- Peetz D, Schutt S, Sucke B, et al. Prognostic value of troponin T, troponin I, and CK-MBmass in patients with chronic renal failure. *Med Klin (Munich)* 2003; 98: 188-92.
- 16- Deleaval P, Descombes E, Magnin JL, Martin PY, Fellay G. Differences in cardiac troponin I and T levels measured in asymptomatic hemodialysis patients with last generation immunoassays. *NephrolTher* 2006; 2: 75-81.
- 17- Collado Nieto S., Coll E., Deulofeu R., Guerrero L., Pons M., et al. Casos. Prevalencia de enfermedad cardiovascular en la uremia y relevancia de los factores de riesgo cardiovascular, *Nefrología* 2010;30(3):342-348
- 18- Iliou MC, Fumeron C, Benoit MO, et al. Factors associated with increased serum levels of cardiac troponins T and I in chronic haemodialysis patients: *Chronic Haemodialysis And*

New Cardiac Markers Evaluation (CHANCE) study. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1452-1458.

19- François-Pierre Mongeon, Effect of Hemodialysis, Coronary Artery Disease and Diabetes on Cardiac Troponin T: A Prospective Survey Over One Year, *The Open Cardiovascular Medicine Journal*, 2009, 3, 69-77

20- Serrano Ríos M. Factores de riesgo cardiovascular en el paciente diabético, En: *Recomendaciones diagnósticas y terapéuticas*, Edición 2004, SEMI, Sociedad Española de Medicina Interna.

21- Vlad C. Vasile, Amy K. Saenger, Jean M. Kroning, and Allan S. Jaffe - Biological and Analytical Variability of a Novel High-Sensitivity Cardiac Troponin T Assay - *Clinical Chemistry* 2010; 56(7): 1086–1090.

22- Kenny A, Sutters M, Evans DB, Shapiro LM. Effects of hemodialysis on coronary blood flow. *Am J Cardiol.* 1994; 74: 291-294.

23- Metivier F, Marchais SJ, Guerin AP, Pannier B, London GM. Pathophysiology of anaemia: Focus on the heart and bloodvessels. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:14-18.

24- Rostand SG, Drüeke TB. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *KidneyInt* 1999; 56: 383-392.

25- Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphorus product with mortality risk in chronic hemodialysis patients :A national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607-617.

26- Moe S. M. and Chen N. X.. Mechanisms of vascular calcification in chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology* 2008; 19 (2): 213–216.

27- Shioi A., Taniwaki H., Jono S. et al. Monckeberg's medial sclerosis and inorganic phosphate in uremia. *American Journal of Kidney Diseases* 2001; 38 (4): S47–S49.

- 28- Guerin A. P., London G. M., Marchais S. J., and Metivier F.. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2000; 15 (7):1014–1021.
- 29- Shanahan C. M., Cary N. R. B., Salisbury J. R., Proudfoot D., Weissberg P. L., et al, Medial localization of mineralization-regulating proteins in association with Monckeberg's sclerosis: evidence for smooth muscle cell-mediated vascular calcification. *Circulation*. 1999; 100 (21): 2168–2176.
- 30- Ross R. Atherosclerosis-An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 40:115-126.
- 31- Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 55:648-58, 1999.
- 32- Paul M Ridker, Peter W.F. Wilson and Scott M. Grundy, Should C-Reactive Protein Be Added to Metabolic Syndrome and to Assessment of Global Cardiovascular Risk?, *Circulation*. 2004;109:2818-2825
- 33- Levey AS. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: where do we start? *Am J Kidney Dis* 1998; 32: S5-S13.
- 34- Kelsey Smith, BA, Christopher deFilippi, Tamara Isakova, Orlando M. Gutiérrez, Fibroblast Growth Factor 23, High-Sensitivity Cardiac Troponin, and Left Ventricular Hypertrophy in CKD, *Am J Kidney Dis*. 2013; 61(1): 67–73.
- 35- Sany D, Elsayy A.E., Aziz A., Elshahawy Y, et al. The Value of Serum FGF-23 as a Cardiovascular Marker in HD Patients, *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014;25(1):44-52