



THE NATIONAL ACADEMY OF CLINICAL BIOCHEMISTRY

Guías de prácticas de laboratorio clínico  
Biomarcadores emergentes para la  
prevención primaria de la enfermedad  
cardiovascular  
y del accidente cerebrovascular  
Capítulos 7 al 10

---

EDITADO POR

Gary L. Myers

Copyright © 2009 The American Association  
for Clinical Chemistry

Este documento ha sido traducido con permiso de la National Academy of Clinical Biochemistry (NACB), Washington, DC. La NACB no se hace responsable de la exactitud de la traducción. Los puntos de vista presentados son los de los autores y no necesariamente los de la NACB.

**Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana**

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957

ISSN 1851-6114 en línea

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

---

**MIEMBROS DEL COMITÉ DE LA NACB**

**Gary L. Myers, PhD, Presidente**

Centers for Disease Control and Prevention  
Atlanta, GA

**Robert H. Christenson, PhD,  
Vicepresidente**

University of Maryland School of  
Medicine, Baltimore, MD

**Mary Cushman, MD, MSc**

University of Vermont,  
Colchester, VT

**Christie M. Ballantyne, MD**

Baylor College of Medicine,  
Houston, TX

**Gerald R. Cooper, MD, PhD**

Centers for Disease Control and Prevention  
Atlanta, GA

**Christine M. Pfeiffer, PhD**

Centers for Disease Control and Prevention  
Atlanta, GA

**Scott M. Grundy, MD**

University of Texas Southwestern  
Medical Center, Dallas, Texas

**Darwin R. Labarthe, MD, MPH, PhD**

Centers for Disease Control and Prevention  
Atlanta, GA

**Daniel Levy, MD**

Framingham Heart Study,  
Framingham, MA

**Nader Rifai, PhD**

Children's Hospital and  
Harvard Medical School,  
Boston, MA

**Peter W. F. Wilson, MD**

Emory University School  
of Medicine, Atlanta, GA

# Índice

Capítulo 1.	Introducción
Capítulo 2.	Principios generales relativos a las pruebas de laboratorio y a la utilidad de los biomarcadores más recientes
Capítulo 3.	Biomarcadores de inflamación y riesgo de enfermedad cardiovascular
Capítulo 4.	Subclases de lipoproteínas y concentración de partículas y riesgo de enfermedad cardiovascular
Capítulo 5.	Lipoproteína (a) y riesgo de enfermedad cardiovascular
Capítulo 6.	Apolipoproteínas A-I y B y riesgo de enfermedad cardiovascular
Capítulo 7.	Marcadores de función renal y riesgo de enfermedad cardiovascular
Capítulo 8.	Homocisteína y riesgo de enfermedad cardiovascular
Capítulo 9.	Péptidos natriuréticos (BNP y NT-proBNP) y riesgo de enfermedad cardiovascular
Capítulo 10.	Implementación de las guías

## Capítulo 7

### Marcadores de función renal y riesgo de enfermedad cardiovascular

Gary L. Myers

#### Recomendaciones para marcadores renales

A partir de una revisión exhaustiva de la literatura publicada, se presentan las siguientes recomendaciones para el uso clínico y la medición de los marcadores de la función renal al evaluar el riesgo de ECV y accidente cerebro-vascular en la prevención primaria.

1. Abreviaturas no estándares: NACB, National Academy of Clinical Biochemistry; SCA, síndrome coronario agudo; cTn, troponina cardíaca; FDA, Food and Drug Administration de los Estados Unidos; IAM, infarto agudo del miocardio; C-SMCD, Comité de Estandarización de Marcadores de Daño Cardíaco; CK-MB, creatina quinasa MB; cTnI, troponina cardíaca I; cTnT, troponina cardíaca T; CLSI, Clinical Laboratory Standards Institute; POC point-of-care; TAT, tiempo de respuesta; IM, infarto de miocardio; AHA, American Heart Association; ESC, European Society of Cardiology; ACC, American College of Cardiology y WHF, World Heart Federation.

#### **Recomendación 1**

No se recomienda realizar pruebas de enfermedad renal crónica (ERC) de rutina si el riesgo estimado a 10 años es < 5% sin factores de riesgo de ERC o ECV, ya sea para la detección de ERC o para la evaluación del riesgo de ECV.

**Clasificación de la recomendación:** III (contra la medición de rutina)

**Nivel de evidencia:** C

#### **Recomendación 2**

Todas las personas con hipertensión, diabetes mellitus, antecedentes familiares de ERC y riesgo intermedio (10% a 20%) de ECV, deben ser sometidas a las pruebas de ERC, incluyendo la creatinina en suero, para la estimación de la tasa de filtración glomerular (TFG) y la microalbuminuria, para la prevención primaria. Además, a todos los individuos > 65 años se les debe medir la creatinina en suero para el cálculo de la TFG. Se recomienda tomar decisiones individuales para aquellos individuos con otros factores de riesgo de ERC.

**Clasificación de la recomendación:** IIa

**Nivel de evidencia:** B

#### **Recomendación 3**

Los fabricantes de ensayos de creatinina deben cumplir con las recomendaciones más recientes para la estandarización y otras características de desempeño recomendadas por el *National Kidney Disease Education Programme* (NKDEP). Los cálculos de la TFG estimada a partir de los valores de creatinina deben ser consistentes con las recomendaciones más recientes del NKDEP.

**Clasificación de la recomendación:** I

**Nivel de evidencia:** C

**Recomendación 4**

La cistatina C puede ser un predictor más potente de los episodios cardiovasculares que el cálculo de la TFG estimada sobre la base de la creatinina. Se debe llevar a cabo una investigación para examinar si las intervenciones sobre la base de las mediciones de cistatina C para la estratificación del riesgo en individuos con una menor TFG estimada proveerán beneficios clínicos adicionales.

**Clasificación de la recomendación:** IIa

**Nivel de evidencia:** C

**Recomendación 5**

Se deben llevar a cabo estudios correctamente diseñados que se focalicen en el papel de los marcadores de la enfermedad renal (microalbuminuria, creatinina, TFG estimada y cistatina C) para caracterizar la utilidad de estos marcadores en la evaluación global del riesgo de ECV en el entorno de la prevención primaria.

**Clasificación de la recomendación:** I

**Nivel de evidencia:** C

## Evidencia de apoyo

### Introducción

Los resultados de estudios recientes publicados en la literatura han demostrado que la función renal predice en forma independiente la mortalidad y morbilidad cardiovascular en poblaciones de alto riesgo, como los individuos con ERC o ECV, las personas con factores de riesgo cardiovascular, diabetes e hipertensión (1-5). Sin embargo, no está claro el riesgo de complicaciones de ECV asociadas con grados menos severos de insuficiencia renal dentro de rangos asintomáticos para la población general. La cuestión de si existe una asociación similar para pacientes con función renal disminuida de menor gravedad es importante ya que la incidencia de la insuficiencia renal aumenta con rapidez (6).

Esta guía abordará el papel potencial de la insuficiencia renal como factor de riesgo de ECV y accidentes cerebro-vasculares en la población general.

### Fundamentos/evidencia clínica

#### *INSUFICIENCIA RENAL COMO TFG REDUCIDA*

Relativamente pocos estudios han registrado la relación entre la función renal y el riesgo de episodios cardiovasculares y accidentes cerebro-vasculares en la

población general. En algunos estudios, la insuficiencia renal se muestra asociada con la ECV y los accidentes cerebro-vasculares mientras que en otros estudios, no se halló ninguna predicción del riesgo independiente después del ajuste por factores de riesgo cardiovascular.

#### *CREATININA EN SUERO*

En la práctica clínica, la concentración de creatinina en suero generalmente se usa como índice de la función renal y se la interpreta ampliamente como una medida de la TFG (7). En 1926, Rehberg estudió el *clearance* renal de creatinina administrada de manera exógena y así comenzó el uso de la creatinina en suero como marcador de TFG (8). Rehberg descubrió que con una concentración creciente de creatinina en suero entre 1,2 a 2,5 mg/dL, la mortalidad acumulada aumentaba progresivamente durante 96 meses de seguimiento (8). Uno de los primeros estudios que documentó claramente la relación entre los niveles de creatinina en suero y las complicaciones de la enfermedad fue el de Shulman en el *Hypertension Detection and Follow-Up Program* (9). Los estudios posteriores que evaluaron la asociación entre los índices de episodios cardiovasculares y la concentración de creatinina en suero han arrojado resultados combinados. En el *Hypertension Optimal Treatment Trial* (10) se asoció a la creatinina basal de 1,5 mg/dL o superior comparándola con valores de creatinina menores que 1,5 mg/dL, con un riesgo dos veces mayor de episodios cardiovasculares. Wannamethee examinó la relación entre la creatinina en suero y el riesgo posterior de enfermedad cardíaca isquémica importante y accidente cerebro-vascular y mortalidad por todas las causas en un estudio prospectivo de una población de hombres británicos de mediana edad (11). En ese estudio, se asoció un nivel de creatinina basal en el 3% superior de la distribución de creatinina ( $\geq 1,3$  mg/dL) con un riesgo significativamente más alto de accidente cerebro-vascular importante, tanto en personas normotensas como en hipertensas (11). Sin embargo, la relación entre la creatinina en suero y el riesgo de accidente cerebro-vascular pareció ser independiente de la tensión arterial. No se observó asociación independiente con episodios importantes de enfermedad cardíaca isquémica (11). Los hallazgos de este estudio fueron similares a aquellos del *Hypertension Detection and Follow-Up Program* (9).

En otros estudios, no se observó ninguna asociación significativa entre los niveles ligeramente elevados de creatinina en suero y los episodios cardiovasculares. Por ejemplo, en el *Framingham Heart Study* los valores de creatinina en suero de 1,5 a 3,0 mg/dL en hombres, y de 1,4 a 3,0 mg/dL en mujeres no tuvieron ninguna asociación significativa con episodios cardiovasculares posteriores después del ajuste por

condiciones co-mórbidas como la edad avanzada y la diabetes (12).

El metabolismo de la creatinina no es constante a lo largo del tiempo o entre individuos y como tal, la concentración de creatinina en suero tiene límites como marcador de TFG. No debe usarse la creatinina en suero sola para evaluar la TFG o para detectar la presencia de falla renal debido a que se ve afectada por la TFG y por factores independientes de la misma, incluyendo edad, sexo, raza, tamaño corporal, dieta, ciertas drogas y métodos analíticos de laboratorio (13) (14).

### ECUACIONES PARA ESTIMAR LA TFG

La concentración de creatinina en suero no se asocia en forma lineal con la TFG y es un reflejo insensible de la filtración glomerular debido a la influencia de otros factores (13) (14). Se pueden obtener estimaciones más precisas de la TFG con ecuaciones basadas en la creatinina en suero que combinan, en forma empírica, todos los efectos promedio de los factores que afectan a la creatinina en suero, distintos de la TFG (15). Los algoritmos usados de rutina para estimar la TFG, como la fórmula *Cockcroft-Gault* (16) o la ecuación *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) (17) son mejores que el uso de la creatinina en suero sola, y se han propuesto más ampliamente en guías de prácticas (18) (19). La ecuación MDRD es la recomendada actualmente para estimar la TFG (19). La *National Kidney Foundation* publicó guías para práctica clínica que definen a la ERC con una TFG estimada menor que 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> durante  $\geq 3$  meses o evidencia de daño renal estructural confirmada por marcadores como la proteinuria (19).

En un estudio reciente de *Kaiser Permanente of Northern California* desde 1996 a 2000, se realizó un seguimiento a 1.120.295 adultos de mediana edad con seguro médico con respecto a cambios longitudinales en la función renal usando TFG estimada por MDRD (20). Las personas con TFG estimada en  $< 60$  mL/min por 1,73 m<sup>2</sup> tuvieron un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca, accidente cerebro-vascular, ECV y enfermedad arterial periférica (20). La tasa de estos episodios cardiovasculares ajustada por la edad aumentó sustancialmente a una TFG estimada inferior a 45 mL/min por 1,73 m<sup>2</sup> (20). Manjunath *et al* evaluaron la relación entre el nivel de la función renal y la ECV arteriosclerótica en el estudio de *Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study* (21). La TFG se estimó usando la fórmula MDRD. Los índices de riesgo ajustados para ECV arteriosclerótica fueron significativamente más altos en sujetos con una TFG de 15 a 59 mL/min por 1,73 m<sup>2</sup> (*Hazard Ratio* (HR): razón de riesgo = 1,38) y TFG de 60 a 89 mL/min por 1,73 m<sup>2</sup> (HR = 1,16) comparado con sujetos con TFG de 90 a 150 mL/min por 1,73 m<sup>2</sup> (el grupo de referencia) (21). Cuando la TFG se expresó como variable continua,

cada descenso de la TFG de 10 mL/min por 1,73 m<sup>2</sup> se asoció a un HR de 1,05 (21). Los resultados de la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) II, una muestra representativa de la población general de los Estados Unidos, indicaron que la insuficiencia renal se asocia en forma independiente con tasas de mortalidad elevadas relacionadas con ECV y por todas las causas (22). En los 6.453 participantes de la NHANES II, se estimó la TFG usando la ecuación MDRD con mediciones de creatinina en suero, ajustando los niveles de creatinina por edad, raza y sexo. Los participantes con una TFG basal estimada inferior a 70 mL/min por 1,73 m<sup>2</sup> (HR = 1,68) tuvieron un riesgo ajustado de muerte cardiovascular 51% mayor que aquellos con TFG estimada  $\geq 90$  mL/min por 1,73 m<sup>2</sup> (22). En el *Hisayama study*, los investigadores informaron los hallazgos de un estudio prospectivo de las relaciones entre la ECV y la incidencia de una EC (enfermedad coronaria) y un accidente cerebro-vascular en una población general de japoneses (23). Se estimó la TFG en 2.634 sujetos usando la ecuación MDRD y se definió la ERC como TFG  $< 60$  mL/min por 1,73 m<sup>2</sup>. En un análisis multivariado, incluso después de los ajustes por los factores de riesgo de ECV tradicionales y no tradicionales, se descubrió que la ERC es un factor de riesgo independiente para la presencia de la EC en hombres (HR = 2,26) y para la presencia del accidente cerebro-vascular isquémico en mujeres (HR = 1,91) (23).

La población de ancianos está en aumento, junto con una amplia preponderancia de la función renal reducida, de manera que, desde el punto de vista de la salud pública, evaluar la relación entre la insuficiencia renal y la ECV en los ancianos es de especial importancia. En el *Cardiovascular Health Study*, una cohorte de 4.893 sujetos con una edad promedio de 73,4 años y una TFG basal estimada de 15 a 59 mL/min por 1,73 m<sup>2</sup> tuvo un riesgo ajustado de episodios cardiovasculares 38% mayor en comparación con los sujetos con una TFG estimada  $\geq 90$  mL/min por 1,73 m<sup>2</sup> (24). En un estudio de 4.484 sujetos aparentemente sanos (edad promedio de 69,6 años) en el *Rotterdam Study*, la función renal disminuida fue común y se la asoció con un mayor riesgo de infarto de miocardio (25). Se calculó la TFG estimada mediante la fórmula *Cockcroft-Gault* y la ecuación MDRD. Durante los 8,6 años de seguimiento, se asoció una disminución de la TFG de 10 mL/min por 1,73 m<sup>2</sup> con un aumento del 32% del riesgo de infarto de miocardio (25). Según la fórmula *Cockcroft-Gault*, el HR ajustado según la multivariación para el riesgo de infarto de miocardio fue 3,06 en el cuartil con la TFG estimada más baja (25). Usando la ecuación MDRD, el cálculo de riesgo en el cuartil más bajo fue una tasa de riesgo de 1,90 (25).

Como se indicó al comienzo de esta sección, no todos los estudios hallaron una asociación de los episodios cardiovasculares con insuficiencia renal. Los

resultados en el *Epidemiologic Follow-Up Study NHANES I* no defendieron el concepto de insuficiencia renal moderada como un factor de riesgo independiente para ECV (26). Después del ajuste para los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales, no hubo asociación independiente entre la insuficiencia renal moderada, definida mediante creatinina en suero de 1,2 a 1,6 mg/dL en mujeres y de 1,4 a 2,0 mg/dL en hombres (TFG aproximada de 30 a 60 mL/min por 1,73 m<sup>2</sup>) y la mortalidad cardiovascular (HR: 1,2) (26). Las diferencias en los hallazgos en la NHANES I y en el *Framingham Study* (descrito anteriormente) pueden deberse al hecho de que se sabe que la creatinina en suero, que se usó como la medida primaria de la función renal en ambos estudios, es menos sensible que la TFG estimada para detectar las pequeñas diferencias en los niveles de la función renal. Como resultado de esta limitación, cuando se usa sólo la creatinina del suero, la asociación en poblaciones de bajo riesgo puede ser menos detectable.

### CISTATINA C

Aunque se han desarrollado varias ecuaciones para mejorar la precisión del nivel de creatinina en suero como medida de la TFG, continúan las dificultades con estas ecuaciones porque son menos precisas en niveles más altos de la función renal y se ven afectadas por variaciones interlaboratorios en la medición de la creatinina (27). Las dificultades asociadas al uso de ecuaciones sobre la base de la determinación de creatinina para estimar la TFG han conducido a la búsqueda de otros marcadores de laboratorio de la función renal. Se propuso e investigó la cistatina C como marcador de la función renal y como alternativa potencial a la TFG estimada sobre la base de la creatinina del suero (28-30). Los resultados de un meta-análisis apoyan a la cistatina C del suero como un marcador promisorio que puede ser fácilmente medido para detectar la disminución temprana de la función renal (31). Simonsen y colegas sugirieron por primera vez a la cistatina C como marcador de TFG en 1985 (32). La cistatina C es un inhibidor de la cisteína proteasa 13 kD producida por casi todas las células del cuerpo y excretada en el flujo sanguíneo. El glomérulo renal la filtra libremente, la reabsorbe y luego el túbulo proximal la metaboliza (33) (34). Estudios recientes han demostrado que la cistatina C está más fuertemente asociada con la mortalidad cardiovascular por todas las causas, así como también con el infarto de miocardio, el accidente cerebro-vascular y la enfermedad arterial periférica (35-38).

Se compararon los niveles de cistatina C y creatinina en suero en una cohorte de 4.637 participantes ancianos (edad promedio, 75 años) en el *Cardiovascular Health Study* (seguimiento promedio, 7,4 años) para evaluar su capacidad de predecir la mortalidad causada por causas cardiovasculares y por todas las causas (35).

Se definieron los niveles de riesgo bajo, intermedio y alto con respecto a los niveles de cistatina C < 1,00 mg/L, 1,00 a 1,28 mg/L y ≥1,29 mg/L, respectivamente, con respecto a la muerte por todas las causas y por causas cardiovasculares (35). El subgrupo de alto riesgo se asoció con un riesgo significativamente elevado de muerte por causas cardiovasculares (HR= 2,27), infarto de miocardio (HR= 1,48) y accidente cerebro-vascular (HR= 1,47) después de un ajuste multivariado (35). Por el contrario, los subgrupos de creatinina y TFG estimada no tuvieron asociación significativa con el riesgo de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio o accidente cerebro-vascular (35). Por lo tanto, los hallazgos de esta evaluación parecen indicar que la cistatina C provee una estimación más fuerte del riesgo de episodios cardiovasculares y muerte entre personas ancianas que la creatinina en suero sola o la TFG estimada.

La enfermedad arterial periférica (EAP) es común en la población de ancianos y una cantidad creciente de estudios indican que la insuficiencia renal está asociada con EAP frecuente e incidente (39) (40). Una evaluación de 4.025 participantes en el *Cardiovascular Health Study* que no tenían EAP inicialmente, descubrió que las concentraciones elevadas de cistatina C eran independientemente predictivas de EAP incidente en los ancianos (36). El riesgo de un episodio de EAP en el quintil más alto de cistatina C (>1,27 mg/L) fue de 2,5 después de un ajuste multivariado para los factores de riesgo conocidos para EAP (36). La asociación de los quintiles del nivel de creatinina y de la TFG estimada con los episodios de EAP no fue estadísticamente significativa.

Sarnak y colaboradores compararon las concentraciones en suero de cistatina C y creatinina como predictores de falla cardíaca incidente en 4.384 participantes sin falla cardíaca anterior (edad promedio, 75 años) en el *Cardiovascular Health Study cohort* (37). Se comparó la asociación de la función renal y del riesgo de insuficiencia cardíaca usando concentraciones de cistatina C y creatinina en suero y TFG estimadas mediante la ecuación MDRD. Después del ajuste por factores demográficos, factores tradicionales y nuevos, el estado de ECV y el uso de medicación, se asoció a la cistatina C con un riesgo elevado de falla cardíaca incidental (> 1,26 mg/L; HR = 2,16), mientras que la creatinina del suero y la TFG estimada mediante MDRD no se asociaron con el riesgo de falla cardíaca (37). Cuando se midió la cistatina C como variable continua, exhibió una interacción significativa con la etnicidad en términos de la predicción de la insuficiencia cardíaca, lo que llevó a Sarnak *et al* a realizar otro análisis estratificado ajustado sobre la base del origen étnico (37). Los resultados de este análisis adicional arrojaron que la asociación de la concentración de la cistatina C con la falla cardíaca pareció ser ligeramente más fuerte entre los participantes afroamericanos que entre los participantes blancos

(HR por quintiles, 1,0 [referencia], 1,32 [IC 95%, 0,70 a 2,48], 2,16 [IC 95%, 1,14 a 4,12], 1,95 [IC 95%, 0,96 a 3,95] y 2,08 [IC 95%, 1,05 a 4,12] versus 1,0 [referencia], 1,26 [IC 95%, 0,88 a 1,80], 1,28 [IC 95%, 0,90 a 1,82] 1,37 [IC 95%, 0,97 a 1,93] y 1,75 [IC 95%, 1,23 a 2,49]) (37).

El *Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME)* examinó la asociación entre los niveles de cistatina C y la incidencia de EC, definidos por el IM no mortal o muerte coronaria y angina (38). Después del ajuste para factores de riesgo tradicionales, se descubrió que la cistatina C está asociada significativamente con la ocurrencia de un primer episodio coronario isquémico (38). Sin embargo, cuando se incluyó una PCRhs en el modelo, la cistatina C ya no estaba asociada significativamente ( $P=0,15$ ) con un episodio futuro (38). La PCRhs continuó siendo altamente significativa ( $P=0,003$ ) y el reemplazo de IL-6 en el modelo arrojó resultados similares (38).

### MICROALBUMINURIA

La proteinuria es una cantidad anormalmente alta de proteínas, tal como la albúmina, en la orina. Esto resulta del daño de los glomérulos que permite que proteínas de varios tamaños pasen a través de ellos y se excreten en la orina. La excreción de albúmina en la orina varía considerablemente, desde cantidades diminutas hasta inclusive gramos de albúmina. La microalbuminuria se refiere a un rango de excreción de albúmina urinaria que está por encima de los niveles normales, pero por debajo de las cantidades consideradas como macroalbuminuria o proteinuria, que indica daño renal explícito. El término microalbuminuria es confuso porque no refleja a moléculas de albúmina pequeñas sino un poco más que las cantidades normales de la molécula. Para ilustrar la confusión, la Tabla VIII muestra la definición de microalbuminuria según la prueba usada.

La microalbuminuria es altamente frecuente en varios estados de la enfermedad. Datos recientes de estudios de poblaciones grandes (42-47) y encuestas (48) muestran que la prevalencia de la microalbuminuria es de 20% a 30% en diabetes, 11% a 17% en hipertensión, 3% a 8% en personas sin diabetes o hipertensión y 5% a 15% en la población general. Desde hace tiempo se sabe que la microalbuminuria aumenta el riesgo de episodios cardiovasculares, muertes cardiovasculares y accidentes cerebro-vasculares en pacientes con diabetes (49) (50) e hipertensión (51) (52).

Aunque el papel de la microalbuminuria en la población general es menos conocido, en los últimos años se ha visto un aumento marcado en las pruebas que relacionan a la microalbuminuria con la mortalidad cardiovascular y por todas las causas y al accidente cerebro-vascular en la población general. En el

*PREVEND (Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease)* estudio basado en una población grande, Hillege *et al* examinaron la relación entre la excreción de la albúmina urinaria y la mortalidad cardiovascular y por todas las causas en más de 40.000 habitantes de la ciudad de Groningen, Holanda (53). Se determinó la excreción de albúmina urinaria en una muestra de orina matinal medida como concentración de albúmina urinaria (CAU). En este estudio, se definió la microalbuminuria como una CAU entre 20 y 200 mg/L. La tasa bruta de incidencia para muerte cardiovascular por microalbuminuria fue de 4,7 (IC 95%, 3,2 a 6,6) (53). Al ajustarse en forma mutua para otros factores de riesgo cardiovascular, se asoció un aumento doble en la CAU (es decir, de 20 a 40 mg/L o 40 a 80 mg/L) con un RR de 1,29 (IC 95%, 1,18 a 1,40) para mortalidad cardiovascular (53). En el *Third Copenhagen City Heart Study* de 2.762 hombres y mujeres, se evaluó el nivel de corte más bajo de microalbuminuria asociado con el aumento del riesgo de EC y muerte (54). Se asoció el aumento del riesgo de EC (RR= 2,0; IC 95%, 1,4 a 3,0) y muerte (RR= 1,9; IC 95%, 1,5 a 2,4) con una excreción de albúmina urinaria por encima del cuartil superior (es decir, 4,8 µg/min) (54). La asociación no se vio mayormente afectada por el ajuste por edad, *clearance* de creatinina, hipertensión, diabetes y lípidos (54). Klausen *et al* recomendaron revisar la definición de microalbuminuria al nivel que aumenta el riesgo de EC y muerte en la población general, más que la definición tradicional que se basa en el nivel de excreción de albúmina urinaria en diabéticos que indica el desarrollo de nefropatía diabética clínica (54). En un seguimiento de mortalidad de 4,4 años de 2.089 hombres y mujeres aparentemente sanos sin diabetes y con hipertensión tratada seleccionados del estudio poblacional *Nord-Trøndelag Health Study*, se halló una asociación positiva entre la mortalidad por todas las causas y la microalbuminuria (55). El nivel más bajo de la relación creatinina-albúmina urinaria (RCAU) asociado con un riesgo elevado de muerte fue el percentil 60 (6,7 µg/mg; 0,76 mg/mmol; RR, 2,4; 95% CI, 1,1 a 5,2) (55). En una publicación del estudio de cohorte prospectivo *EPIC-Norfolk*, se investigó la relación entre microalbuminuria y EC incidente en 22.368 hombres y mujeres sin EC basal prevalente (56). La microalbuminuria se definió como una RCAU de 2,5 a 25 mg/mmol. La prevalencia de la microalbuminuria en la población total de estudio fue de 11,5% (56). Hubo un RR aproximadamente 40% mayor de EC primaria incidental para microalbuminuria (HR, 1,36; IC 1,12 a 1,64) (56).

Se sugirió que existe asociación entre la microalbuminuria y la enfermedad cerebrovascular sobre la base de los resultados de estudios transversales previos (57) (58). Recientemente se examinó la evidencia de la asociación entre la microalbuminuria y la enfermedad cerebro-vascular en un amplio estudio prospectivo

Tabla VIII. Definiciones de microalbuminuria (41)

	Índice de excreción de albúmina urinaria		Índice de albúmina-creatinina urinaria	
	Excreción urinaria de albúmina	Índice de excreción de albúmina urinaria	Concentración de albúmina urinaria	Relación albúmina-creatinina urinaria
Muestra	Recolección de orina de 24 horas. 30 a 300 mg/24hrs	Recolección de orina cronometrada 20 a 200 µg/min	Recolección de orina rápida 20 a 200 mg/L	Recolección de orina rápida 2,5 a 25 mg/mmol en hombres o 3,5 a 25 mg/mmol en mujeres

basado en la población. Yuyun y colegas examinaron la relación entre la microalbuminuria y el accidente cerebro-vascular incidental en 23.630 individuos de 40 a 79 años incluidos en el *EPIC-Norfolk Study* (seguimiento promedio de 7,2 años) (59). La microalbuminuria se definió como una RCAU de 2,5 a 25 mg/mmol. Las consecuencias del accidente cerebro-vascular se dividieron en subtipos (isquémicos, hemorrágicos y no especificados). Se halló que la microalbuminuria está asociada en forma independiente con aproximadamente un 50% del aumento del riesgo de accidente cerebro-vascular (59). El HR multivariado ajustado por accidente cerebro-vascular asociado con microalbuminuria en todos los hombres y mujeres fue de 1,49 (CI 95%, 1,13 a 2,14) (59). Después de estratificar por subtipos de accidentes cerebro-vasculares, la microalbuminuria sólo fue independientemente predictiva de accidente cerebro-vascular isquémico, HR 2,1 (CI 95%, 1,29 a 3,31) (59).

## Consideraciones analíticas para la medición de marcadores renales

### CREATININA EN SUERO

La medición de la creatinina del suero es un componente clave para obtener una estimación confiable de la función renal disminuida. El *NKDPEP Laboratory Working Group*, en colaboración con organizaciones profesionales internacionales, ha desarrollado un plan con recomendaciones que permitirán la estandarización y el mejoramiento de las mediciones de creatinina en suero (27). Al lector se lo refiere al sitio *web* de NKDEP para obtener información continuamente actualizada para profesionales del laboratorio y médicos ([www.NKDEP.NIH.gov](http://www.NKDEP.NIH.gov)).

### CISTATINA C

El primer inmunoensayo para la cuantificación de la cistatina C, un método de inmunodifusión radial

único por amplificación enzimática, fue descrito por primera vez por Lofberg y Grubb en 1979 (60). En la actualidad, la cistatina C se mide mediante inmunoensayos homogéneos automatizados utilizando partículas de látex o poliestireno revestidas con anticuerpos específicos para la cistatina C. Los inmunoensayos turbidimétricos de partículas (PETIA) (61) y los inmunoensayos nefelométricos de partículas (PENIA) (62) son dos versiones de ensayos completamente automatizados que se encuentran disponibles en la actualidad. En general, estos ensayos son más precisos, rápidos y convenientes para el uso de rutina que los métodos anteriores. El CV para los ensayos PETIA es 2% a 8% y para los ensayos PENIA es de 3% a 6% (63). El *Dade Behring Nephelometric II system* actualmente es el único método clínico aprobado por la FDA para uso de rutina. El *College of American Pathologists* comenzó un estudio de pruebas de nivel para la cistatina C en 2006 y los CV observados están en el rango del 6% al 9% (64). La cistatina C exhibe una buena estabilidad en suero y puede almacenarse hasta 7 días a temperatura ambiente, en la heladera o en congelador (-20 °C) y durante al menos 6 meses cuando se la almacena a -80 °C (65). No hay muchos datos disponibles sobre la variación biológica de la cistatina C. Keevil *et al* hallaron una variación intra-individuo del 13,3% y una variación inter-individuo del 8,1% (66). Uhlmann *et al* (67) y Finney *et al* (68), en ambos estudios usaron el sistema *Dade Behring BNII system*, y hallaron intervalos de referencia comparables para la cistatina C de 0,51 a 0,92 mg/L y 0,51 a 0,98 mg/L, respectivamente.

### MICROALBUMINURIA

La excreción urinaria de albúmina es determinada tradicionalmente por los métodos inmunoquímicos, como la inmunonefelometría, inmunoturbidimetría y el radioinmunoensayo. Desafortunadamente, estos métodos de laboratorio han demostrado variaciones considerables al ser evaluados en estudios comparativos (69). Otra limitación de estos métodos inmunoquímicos es que sólo pueden determinar la albúmina que es inmunorreactiva. Los investigadores han descubierto recientemente que la albúmina también se excreta en la

orina como albúmina intacta no reactiva inmunoquímicamente. Por lo tanto, al no medir toda la albúmina intacta en la orina, existe el potencial de informar niveles falso-negativos de microalbuminuria. Los métodos de cromatografía líquida de alto rendimiento de exclusión por tamaño (HPLC) son capaces de medir la albúmina urinaria inmunorreactiva y la inmunorreactiva intacta disminuyendo sustancialmente el potencial de una detección y medición incorrecta de la microalbuminuria (69). Los estudios que usan HPLC hallaron que esta técnica puede ser más sensible en su capacidad como indicadora del riesgo de ECV porque detecta la microalbuminuria en estadios más tempranos de la enfermedad (71) (72).

En el contexto *point-of-care* se usan varias pruebas semicuantitativas con tiras reactivas para detectar la microalbuminuria, que implican humedecer tiras, impregnadas químicamente, con una muestra de orina. Un resultado positivo para microalbuminuria puede confirmarse y cuantificarse mediante uno de los métodos de laboratorio descritos anteriormente.

El almacenamiento de la muestra puede tener impacto en la confiabilidad de la determinación de la albúmina. Algunos resultados de estudios han indicado que no se producen efectos al congelar sobre la concentración de albúmina en orina (73) mientras que otros estudios han hallado valores erróneamente bajos cuando las muestras se congelaron a -20 °C (74). En un estudio reciente, Brinkman *et al* informaron que las muestras de orina pueden ser almacenadas a -20 °C durante 5 meses sin mayores cambios en la concentración promedio de albúmina cuando las muestras se mezclan en forma adecuada después del descongelamiento (75).

## Discusión

En general, los resultados de los estudios que investigan la asociación de la insuficiencia renal y el riesgo de episodios de ECV incidentales y accidentes cerebro-vasculares confirman una relación entre la función renal disminuida y el riesgo de ECV y accidente cerebro-vascular en la población general. No queda claro si estas asociaciones reflejan una asociación causal o si la función renal disminuida es un marcador de ECV subyacente. La cuestión entonces es por qué la disfunción renal conduciría a un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad por ECV. Las causas exactas no han sido completamente delineadas pero se han propuesto múltiples mecanismos posibles (76). A pesar de que el abordaje actualmente recomendado para evaluar la función renal disminuida es la TFG estimada sobre la base de la creatinina en suero, la cistatina C es muy promisorio como potencial alternativa a este abordaje. Sin embargo, la cistatina C aún no ha sido completa y correctamente evaluada como índice de TFG ni con respecto a cómo se relaciona con el riesgo cardiovascular.

Con respecto a la microalbuminuria, los resultados de estudios basados en la población indican que es un indicador independiente y significativo de episodios de ECV y mortalidad por todas las causas en la población general. Aunque el mecanismo fisiopatológico de la asociación entre la albuminuria y la ECV y los accidentes cerebro-vasculares sigue siendo confuso, existen varias hipótesis (77) (78). También hay evidencia de que deben revisarse los puntos de corte convencionales para definir la microalbuminuria sobre la base del riesgo de nefropatía en pacientes con diabetes porque hay cada vez más pruebas de que los niveles de albúmina urinaria debajo del punto de corte de la microalbuminuria predicen episodios cardiovasculares en diabetes, hipertensión, no diabetes, no hipertensión o en la población general (54). Sin embargo, hasta que haya evidencia adecuada disponible, la definición de la microalbuminuria debe permanecer intacta. En el futuro, la microalbuminuria puede convertirse en un factor de riesgo de enfermedad renal/ECV modificable similar al colesterol que justificará que se realicen las pruebas en la población general. Sin embargo, esto dependerá de la disponibilidad de más datos confirmatorios de pruebas de intervención prospectivas y randomizadas que analicen la microalbuminuria para la protección cardiovascular.

## Referencias bibliográficas

1. Keeley EC, Kadakia R, Soman S, et al. Analysis of long-term survival after revascularization in patients with chronic kidney disease presenting with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2003; 92:509-514.
2. Reddan DN, Szczech LA, Tuttle RH, et al. Chronic kidney disease, mortality, and treatment strategies among patients with clinically significant coronary artery disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:2373-2380.
3. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, et al. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:681-689.
4. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, et al. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participant of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:218-225.
5. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: The HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001; 134: 629-636.
6. Levey AS, Beto JA, Coronado BE, et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: What do we do know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis.* 1998;32:853-906.



7. Levey AS. Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int* 1990;38:167-84.
8. Rehberg PB. Studies on kidney function. I. The reate of filtration and reabsorption in the human kidney. *Biochem J* 1926; 20:447-60.
9. Shulman NB, Ford CE, Hall WD, et al: Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. Results from the hypertension detection and followup program. The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *Hypertension* 1989; 13:180-93.
10. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, et al. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:218-225.
11. Wannanethee SG, Shaper AG, Perry IJ. Serum creatinine concentration and risk of cardiovascular disease: A possible marker for increased risk of stroke. *Stroke* 1997; 28:557-563.
12. Cullerton BF, Larson MG, Wilson PW, et al. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999; 56:2214-2219.
13. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: New insights into old concepts. *Clin Chem* 1992; 38:1933-1953.
14. Shemesh O, Golbety H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 1985; 28:830-8.
15. Stevens LA, Levey AS. Clinical implications for estimating equations for GFR (editorial). *Ann Intern Med* 2004; 141:959-61.
16. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16:31-41.
17. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130:461-470.
18. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al: Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: A statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108:2154-2169.
19. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Kidney Disease Outcome Quality Initiative*. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:S1-S246.
20. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351:1296-12305.
21. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, MacLeod B, et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:47-55.
22. Muntner P, He J, Hamm L, Loria C, Whelton PK. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:745-753.
23. Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population: The Hisayama Study. *Kidney Int* 2005; 68:228-236.
24. Manjunath G, Tighiouart H, Coresh J, MacLeod B, et al. Level of kidney function as a riak factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int* 2003; 63:1121-1129.
25. Brugts JJ, Knetsch AM, Mattace-Raso FUS, et al. Renal function and risk of myocardial infarction in an elderly population. The Rotterdam Study. *Arch Intern Med* 2005; 165:2659-2665.
26. Garg AX, Clark WF, Haynes RB, House AA. Moderate renal insufficiency and the risk of cardiovascular mortality: Results from the NHANES I. *Kidney Int* 2002; 61:1486-1494.
27. Myers GM, Miller WG, Coresh J, et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement: A report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem* 2006; 52:5-18.
28. Grubb AO. Cystatin C-properties and use as diagnostic marker. *Adv Clin Chem* 2000; 35:63-69.
29. Levin A. Cystatin C, serum creatinine, and estimates of kidney function and cardiovascular risk (Editorial). *Ann Intern Med* 2005; 142:586-588.
30. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: An improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 2002; 48:699-707. 31. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:221-6.
32. Simonsen O, Grubb A, Thysel H. The blood serum concentration of cystatin C (∅-trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest* 1985; 45:97-101.
33. Coll E, Botey A, Alvarez L, et al. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:29-34.
34. Fliser D, Ritz E. Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly. *Am J Kidney Dis* 2001; 37:79-83.
35. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried L, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among the elderly. *NEJM* 2005; 352:2049-60.
36. O'Hare AM, Newman AB, Katz R, Fried LF, et al. Cystatin C and incident peripheral arterial disease events in the elderly. Results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2005; 165:2666-2670.
37. Sarnak MJ, Katz R, Stehman-Breen CO, Fried L, et al. Cystatin C concentrations as a risk factor for heart failure in older adults. *Ann Intern Med* 2005; 142:497-505.
38. Luc G, Bard JM, Lesueur C, Arveiler D, et al. Plasma cystatin-C and development of coronary heart disease: The

- PRIME Study. *Atherosclerosis* 2006; 185:375-380.
39. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992; 326:381-386.
  40. O'Hare AM, Glidden DV, Fox CS, Hsu CY. High prevalence of peripheral arterial disease in persons with renal insufficiency: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. *Circulation* 2004; 109:320-323.
  41. Yuyun MF, Adler AI, Wareham NJ. What is the evidence that microalbuminuria is a predictor of cardiovascular disease events? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2005; 14:271-276.
  42. Gerstein HC, Mann JF, Pogue J, et al. Prevalence and determinants of microalbuminuria in high-risk diabetic and non-diabetic patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study. The HOPE Study Investigators. *Diabetes Care* 2000; 23(Suppl 2):B35-B39.
  43. Jones CA, Francis ME, Eberhardt MA, et al. Microalbuminuria in the US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J kidney Dis* 2002; 39:445-459.
  44. Hillege HL, Janssen WM, Bak AA, et al. Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *J Intern Med* 2001; 249:519-526.
  45. Yuyun MF, Khaw KT, Luben R, et al. Microalbuminuria, cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity in a British population: the EPIC-Norfolk population-based study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004; 11:207-213.
  46. Atkins RC, Polkinghorne KR, Brigante EM, et al. Prevalence of albuminuria in Australia: the AusDiab Kidney Study. *Kidney Int* 2004; 92 (Suppl):S22-S24.
  47. Barzilay JL, Peterson D, Cushman M, et al. The relationship of cardiovascular risk factors to microalbuminuria in older adults with or without diabetes or hypertension: the Cardiovascular Health Study. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:25-34.
  48. Parving H-H, Lewis JB, Ravid M, Remuzzi G, Hunsicker LG. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: A global perspective. *Kidney Int* 2006; 69:2057-2063.
  49. Deckert T, Yokoyama H, Mathiesen E, et al. Cohort study of predictive value of urinary albumin excretion for atherosclerotic vascular disease in patients with insulin dependent diabetes. *BMJ* 1996; 312:871-4.
  50. Dineen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997; 157:1413-1418.
  51. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, et al. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1998;16:1325-1333.
  52. Jensen JS, Feldt Rasmussen B, Strandgaard S, et al. Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000; 35:898-903.
  53. Hillege HL, Fidler V, Diercks GFH, et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106:1777-1782.
  54. Klausen K, Borch-Johnson K, Feldt-Rasmussen B, et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation* 2004; 110:32-35.
  55. Romundstad S, Holmen J, Kvenlid K, et al. Microalbuminuria and all-cause mortality in 2,089 apparently healthy individuals: A 4.4 year follow-up study. The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT), Norway. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:466-473.
  56. Yuyun MF, Khaw KT, Luben R, et al. A prospective study of microalbuminuria and incident coronary heart disease and its prognostic significance in a British population. The EPIC-Norfolk Study. *Am J Epidemiol* 2004; 159:284-293.
  57. Mykkanen L, Zaccaro DJ, O'Leary DH, et al. Microalbuminuria and carotid artery intima-media thickness in nondiabetic and NIDDM subjects. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Stroke* 1997; 28:1710-1716.
  58. Miettinen H, Haffner SM, Lehto S, et al. Proteinuria predicted stroke and other atherosclerotic vascular disease events in nondiabetic and non-insulin-dependent diabetic subjects. *Stroke* 1996; 27:2033-9.
  59. Yuyun MF, Khaw KT, Luben R, et al. Microalbuminuria and stroke in a British population: the European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) population study. *J Intern Med* 2004; 255:247-256.
  60. Lofberg H, Grubb AO. Quantitation of gamma-trace in human biological fluids: indications for production in the central nervous system. *Scand J Clin Lab Invest* 1979; 39:619-26.
  61. Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, et al. Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clin Chem* 1994; 40:1921-1926.
  62. Finney H, Newman DJ, Gruber W, et al. Initial evaluation of cystatin C measurement by particle-enhanced immunonephelometry on the Behring nephelometer systems (BNA, BN II). *Clin Chem* 1997; 43:1016-22.
  63. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: An improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 2002; 48: 699-707.
  64. College of American Pathologists, CYS-A Participant Summary 2006, Northfield, IL 60093.
  65. Erlandsen EJ, Randers E, Kristensen JH. Evaluation of the N latex cystatin C assay on the Dade Behring Nephelometer II system. *Scand J Clin Lab Invest*. 1999; 59:1-8.
  66. Keevil BG, Kilprick ES, Nichols SP, Maylor PW. Biolo-

- gical variation of cystatin C: implications for the assessment of glomerular filtration rate. *Clin Chem* 1998; 44:1535-1539.
67. Uhlmann EJ, Hock KG, Issitt C, et al. Reference intervals for plasma cystatin C in healthy volunteers and renal patients, as measured by the Dade Behring BNII system, and correlation with creatinine. *Clin Chem* 2001; 47:2031-2033.
  68. Finney H, Newman DJ, Price CP. Adult reference ranges for serum cystatin C, creatinine and predicted creatinine clearance. *Ann Clin Biochem* 2000; 37:49-59.
  69. Comper WD, Jerums G, Osicka TM. Differences in urinary albumin detected by four immunoassays and high-performance liquid chromatography. *Clin Biochem* 2004; 37:105-111.
  70. Osicka TM, Comper WD. Characterization of immunochemically nonreactive urinary albumin. *Clin Chem* 2004; 50:2286-91.
  71. Russo LM, Comper WD, et al. Mechanism of albuminuria associated with cardiovascular disease. *Kidney Int* 2004; 66 (Suppl 92):67-68.
  72. Brinkman JW, Bakker SJL, et al. Which method for quantifying urinary albumin excretion gives what outcome? A comparison of immunonephelometry with high-performance liquid chromatography. *Kidney Int* 2004; 66(Suppl 92):69-75.
  73. Innanen VT, Groom BM, de Campos FM. Microalbumin and freezing. *Clin Chem* 1997; 43:1093-4.
  74. Osberg I, Chase HP, Garg SK, et al. Effects of storage time and temperature on measurement small concentrations of albumin in urine. *Clin Chem* 1990; 36:1428-30.
  75. Brinkman JW, de Zeeuw D, Duker JJ, et al. Falsely low urinary albumin concentrations after prolonged frozen storage of urine samples. *Clin Chem* 2005; 51:2181-2183.
  76. Go AS, Lo JC. Epidemiology of non-dialysis-requiring chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15:296-302.
  77. Deckert T, Feldt Rasmussen B, Borch Johnsen K, et al. Albuminuria reflects widespread vascular damage: the Steno hypothesis. *Diabetologia* 1989; 32:219-226.
  78. Barzilay JL, Peterson D, Cushman M, et al. The relationship of cardiovascular risk factors to microalbuminuria in older adults with or without diabetes or hypertension: the Cardiovascular Health Study. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:25-34.

## Capítulo 8 Homocisteína y riesgo de enfermedad cardiovascular

Gerald R. Cooper y Christine M. Pfeiffer

### Recomendaciones para la homocisteína

La aplicación clínica de la medición de homocisteína (Hcy) para la evaluación del riesgo de prevención primaria de ECV es incierta, dado que varios estudios clínicos que investigan la suplementación con ácido fólico y vitamina B, publicados con posterioridad a nuestra revisión, no indicaron beneficios ni disminución del riesgo de ECV. A partir de una revisión exhaustiva de la literatura publicada, se presentan las siguientes recomendaciones para el uso clínico y la medición de Hcy al evaluar el riesgo de EC y accidente cerebro-vascular.

#### **Recomendación 1**

Las concentraciones de Hcy ( $\mu\text{mol/L}$ ) derivadas de ensayos estandarizados categorizan a los pacientes de la siguiente manera:

Deseable  $\leq 10$

Intermedio (bajo a alto)  $> 10$  a  $< 15$

Alto  $\geq 15$  a  $< 30$

Muy alto  $\geq 30$

**Clasificación de la recomendación:** IIa

**Nivel de evidencia** C

#### **Recomendación 2**

La meta del desempeño analítico para la utilidad clínica de la medición de Hcy debería ser  $< 10\%$  para el sesgo,  $< 5\%$  para la precisión y  $< 18\%$  para el error total. Los fabricantes de ensayos diagnósticos de Hcy deberían seguir los protocolos de transferencia de valor aprobados para garantizar que se usen los ensayos estandarizados en la evaluación del riesgo vascular.

**Clasificación de la recomendación:** IIa

**Nivel de evidencia** C

### Evidencia de apoyo

#### Introducción

La Hcy es un aminoácido azufrado formado por la desmetilación del aminoácido esencial metionina que se produce naturalmente en pequeñas concentraciones en la sangre. En personas sanas, la sangre contiene concentraciones promedio de 1% Hcy tiol libre, 5%

a 10% de disulfuro de homocisteína, 5% a 10% de Hcy cisteína y 80% a 90% de proteína de Hcy. Todos los compuestos de Hcy deben ser hidrolizados y reducidos a Hcy antes de realizar la medición analítica. La Hcy está involucrada en los mecanismos de transmetilación en el metabolismo proteico y varía en concentración al variar los niveles en suero de vitaminas B, folato, B12, riboflavina y piridoxina. Las concentraciones elevadas de Hcy en orina son indicadoras de homocistinuria.

La Hcy pasó a llamar la atención como factor de riesgo potencial de ECV y accidente cerebro-vascular entre 1995 y 2000, principalmente debido a los primeros informes de estudios de observación que demostraban fuertes asociaciones entre las concentraciones de Hcy y el riesgo de ECV. Sin embargo, entre 2000 y 2008, estudios poblacionales prospectivos de cohorte y estudios de intervención acerca de la vitamina B sugirieron una relación más débil o inclusive endeble. Actualmente, se considera a la Hcy como un modesto factor de riesgo independiente de ECV y no se justifica el *screening* de Hcy para la prevención primaria y la evaluación del riesgo de ECV en personas sanas.

### Fundamentos/evidencia clínica

En 1995, Boushey *et al* condujeron un meta-análisis de estudios caso-control transversales y retrospectivos para determinar el riesgo de EC y accidente cerebro-vascular asociado con concentraciones elevadas de Hcy total (1). Los autores hallaron un OR de 1,6 (IC 95% , 1,4 a 1,7) para hombres y 1,8 (IC 95% , 1,3 a 1,9) para mujeres en un incremento de Hcy de 5- $\mu\text{mol/L}$ , sugiriendo que cerca del 10% del riesgo de EC en la cohorte pareciera ser atribuible a la Hcy. Esto estimuló investigaciones clínicas de Hcy como factor de riesgo de EC y su uso en la atención clínica de los pacientes. Durante los 10 años siguientes, los resultados de varios meta-análisis y de la mayoría de los estudios prospectivos de cohorte brindaron evidencias de que la Hcy es, como mucho, un factor de riesgo débil para EC, que probablemente se confundan los hallazgos con factores de riesgo por el estilo de vida y que la Hcy está mucho menos relacionada con la EC y el accidente cerebro-vascular que lo que fue informado en las primeras publicaciones desde 1995 a 1999.

### Meta-análisis y artículos de revisión de Hcy como factor de riesgo de ECV

Los meta-análisis publicados desde 2000 y 2002 mayormente concluyeron en que había heterogeneidad suficiente entre los estudios, que la Hcy elevada

era, como mucho, un modesto predictor independiente de riesgo de EC y accidente cerebro-vascular en poblaciones sanas y que la Hcy puede ser indicadora de un estilo de vida no saludable (2-4).

Cleophas *et al* condujeron un meta-análisis sobre el riesgo de EAC asociado con concentraciones elevadas de Hcy en plasma usando 22 estudios caso-control previamente publicados y 11 estudios de cohorte (2). Cinco de los 11 estudios de cohorte no pudieron demostrar una asociación significativa entre las concentraciones elevadas de Hcy y la EAC y los autores concluyeron que la Hcy puede no ser tan dañina para el corazón como se creía anteriormente. Sin embargo, al mismo tiempo la Hcy puede ser indicadora de estilos de vida no saludables y, por lo tanto, una variable importante que los cardiólogos deben tener en cuenta al evaluar pacientes con respecto a la EAC.

Un meta-análisis de la *Homocysteine Studies Collaboration* determinó en un análisis multivariado de 12 estudios prospectivos que un nivel de Hcy 25% menor que el usual se asocia con un OR de 0,89 (IC 95%, 0,83 a 0,96) para el riesgo de enfermedad cardíaca isquémica y 0,81 (IC 95%, 0,69 a 0,95) para el riesgo de accidente cerebro-vascular (3). Este meta-análisis también sugirió que la Hcy elevada es, como mucho, un predictor modesto del riesgo independiente en poblaciones sanas, en este caso, de enfermedad cardíaca isquémica y accidente cerebro-vascular.

Bautista *et al* condujeron un meta-análisis de 14 estudios prospectivos de cohorte evaluando el riesgo de ECV y Hcy (4). Usando un modelo de efectos fijos y aleatorios, calcularon el RR promedio en 1,49 (IC 95%, 1,31 a 1,70) para episodios cardíacos y 1,37 (IC 95%, 0,99 a 1,99) para accidentes cerebro-vasculares isquémicos. Concluyeron que la hiperhomocisteinemia aumenta en forma moderada el riesgo de un primer episodio cardiovascular, independientemente de la edad y de la duración del seguimiento.

Los meta-análisis que evaluaron el riesgo de polimorfismo de MTHFR 677C/T, EC y accidente cerebro-vascular isquémico han registrado resultados combinados, posiblemente debido a una interacción entre el polimorfismo MTHFR 677C/T y el estado del folato (5-10). Wald *et al* condujeron un meta-análisis de 72 estudios en los cuales se determinó la frecuencia de una mutación en el gen *MTHFR* en casos y controles y 20 estudios prospectivos de Hcy sérica y riesgo de ECV (5). Los autores concluyeron que los estudios genéticos y los prospectivos arrojaban evidencias similares de que la asociación entre la Hcy y la ECV es casual. Klerk *et al* condujeron un meta-análisis de 40 estudios caso-control de Europa, América del Norte y otros continentes, con datos sobre el polimorfismo de MTHFR 677C/T y riesgo de EC (6). Descubrieron que las personas con genotipo MTHFR T/T tuvieron un riesgo 16% más alto (OR 1,16; IC

95%, 1,05 a 1,28) para EC, particularmente en el entorno del estado de folato bajo. Lewis *et al* también hallaron efectos regionales en un meta-análisis de estudios caso-control y prospectivos sobre la asociación del polimorfismo de MTHFR y el infarto de miocardio u oclusión de la arteria coronaria (OR 1,14; IC 95%, 1,05 a 1,24; para genotipo T/T *versus* C/C) (7); al igual que den Heijer *et al* sobre el riesgo de la trombosis venosa (8). El genotipo 677T/T no tuvo efecto en América del Norte, probablemente debido a la mayor ingesta de folato y riboflavina, pero dio por resultado un aumento del riesgo del 15% (OR 1,15; IC 95% , 1,02 a 1,30) en Europa y un aumento del riesgo del 60% (OR 1,60; IC 95%, 1,27 a 2,02) en otros países (8). Los meta-análisis también estudiaron el efecto del genotipo MTHFR T/T en accidentes cerebro-vasculares. Kelly *et al* determinaron que este genotipo puede tener una pequeña influencia al determinar la susceptibilidad al accidente cerebro-vascular isquémico (9). Cronin *et al* hallaron un aumento gradual en el riesgo de accidente cerebro-vascular isquémico con aumento de MTHFR 677T, consistente con la opinión de que el polimorfismo es un factor de riesgo genético y que confirma una relación causal entre la Hcy elevada y el accidente cerebro-vascular (10). La mayoría de los artículos revisados coinciden en que la Hcy es un factor de riesgo para ECV; sin embargo, continúa siendo confuso si la hiperhomocisteinemia es una causa directa de ECV (11-21). Apuntan a las pruebas de intervención aleatorias de folato para abordar esta cuestión. Moat *et al* brindan una revisión útil de los varios tipos de estudios caso-control y prospectivos, y varios tipos de pruebas clínicas (17).

## Pruebas controladas aleatorias para evaluar el beneficio de las terapias de disminución de Hcy en episodios cardiovasculares

Se ha demostrado ampliamente que la suplementación dietaria con vitaminas B disminuye las concentraciones de Hcy en plasma. En un meta-análisis de 25 pruebas controladas aleatorias, el *Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration* evaluó el efecto de las diferentes dosis de ácido fólico en la reducción de la concentración total de Hcy en plasma en aproximadamente 2.500 sujetos y encontró que las dosis diarias de 200 µg se encuentran asociadas con el 60% de la reducción máxima alcanzada con dosis de 800 µg y más (22). Se diseñaron varios estudios a gran escala de suplementación con vitamina B en personas con EC, accidente cerebro-vascular o enfermedad renal anteriores, para probar si la disminución de la Hcy

también resultaba en un menor riesgo de ECV (23). Se han completado algunos de estos estudios y se publicaron los resultados, que fueron incluidos en nuestra revisión de la literatura: el *Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS2)* (24), el *Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) trial* (25)-(26), el *Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE2)* (27) y el *Norwegian Vitamin (NORVIT) trial* (28). Generalmente, no hubo reducción de los resultados vasculares o en las consecuencias clínicas, aunque la mayoría de las pruebas mostraron al menos una reducción moderada de las concentraciones de Hcy. Algunas limitaciones pueden haber sido las cortas duraciones de las pruebas, el hecho de que algunas pruebas tuvieron un poder estadístico demasiado bajo y que las concentraciones de Hcy podrían haber sido demasiado bajas desde un principio.

Desde la finalización de nuestra revisión de la literatura han surgido algunos meta-análisis importantes de pruebas controladas aleatorias (29-31). Para evaluar los efectos de la suplementación con ácido fólico sobre el riesgo de mortalidad por ECV y por todas las causas entre las personas con ECV o enfermedad renal preexistente, Bazzano *et al* condujeron un meta-análisis de 12 pruebas controladas aleatorias (29). Registraron RR totales de resultados para pacientes tratados con suplementos de ácido fólico comparados con controles de 0,95 para ECV (IC 95%, 0,88 a 1,03), 1,04 para EC (IC 95%, 0,92 a 1,17), 0,86 para accidente cerebro-vascular (IC 95%, 0,71 a 1,04) y 0,96 para la mortalidad por todas las causas (IC 95%, 0,88 a 1,04). Concluyeron que la suplementación con ácido fólico no demostraba reducir el riesgo de mortalidad por ECV o por todas las causas entre los participantes con antecedentes previos de enfermedad vascular; sin embargo, podrían tener que incluirse datos de varios estudios en curso con tamaños mayores de muestras en un meta-análisis futuro para brindar una respuesta definitiva a esta importante cuestión clínica y de salud pública.

Bleys *et al* estudiaron el efecto de los suplementos vitamínicos-minerales en la progresión de la aterosclerosis en un meta-análisis de pruebas controladas aleatorias (30). No encontraron evidencias de un efecto protector de los suplementos antioxidantes o de la vitamina B en la progresión de la aterosclerosis, posiblemente brindando una explicación mecánica de su falta de efecto en los episodios cardiovasculares clínicos.

Wang *et al* condujeron un meta-análisis de ocho pruebas aleatorias de ácido fólico en las que se había informado accidente cerebro-vascular como una de las consecuencias (31). Las personas que tomaban regularmente un suplemento de ácido fólico redujeron su RR de accidente cerebro-vascular en un promedio de

18%. Se observó una reducción aún mayor del riesgo, del 30%, cuando el tratamiento duraba más de 36 meses. Si el individuo no tenía antecedentes de accidente cerebro-vascular, la suplementación con ácido fólico reducía su riesgo un 25%.

Este meta-análisis podría haber dado por resultado un optimismo cauto de que las vitaminas B podrían, al menos, proteger de los accidentes cerebro-vasculares. Sin embargo, los resultados de algunas pruebas controladas aleatorias recientes no parecen confirmarlo (32-34). El *Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study (WAFACS)* de Albert *et al* no halló beneficios en la suplementación con vitamina B en la EC o en los accidentes cerebro-vasculares en mujeres de alto riesgo con y sin ECV, aunque el seguimiento se extendió durante 7,3 años (32). La prueba *Western Norway B Vitamin Intervention Trial (WENBIT)* de Ebbing *et al* fue concluida de manera temprana y sólo tuvo un seguimiento de 38 meses; sin embargo, los autores no hallaron ningún efecto en el tratamiento con suplementos de vitamina B sobre la mortalidad total o en los episodios cardiovasculares, aunque las concentraciones de Hcy se redujeron un 30% después de 1 año de tratamiento (33). Y, finalmente, se registraron los primeros resultados del *Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH)* en las Sesiones Científicas 2008 de la *American Heart Association*.

## Efectos del refuerzo con ácido fólico sobre las concentraciones de Hcy y los episodios cardiovasculares

Después de la introducción del refuerzo con ácido fólico en 1998, las concentraciones de Hcy han disminuido aproximadamente 10% en la población de EE.UU., según fue monitoreado por el *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)* (34). Todavía falta estudiar si la disminución de las concentraciones de Hcy en la población de los EE. UU. tendrá efectos en la prevención primaria y/o secundaria de la ECV. Yang *et al* registraron recientemente lo que podría ser un primer efecto del refuerzo sobre la mortalidad por accidentes cerebro-vasculares: el descenso continuo en la mortalidad por accidentes cerebro-vasculares observado en EE. UU. entre 1990 y 1997 se aceleró en 1998 a 2002 en casi todos los estratos de la población (35). Se observaron efectos similares en Canadá, mientras que la disminución en la mortalidad por accidentes cerebro-vasculares en Inglaterra y Gales no cambió significativamente entre 1990 y 2002 (35).

## Relación entre Hcy elevada y otros factores de riesgo de ECV

Un informe del *Nurses' Health Study* encontró que entre las mujeres, ninguno de los biomarcadores de lípidos estaban relacionados significativamente con las concentraciones de Hcy, pero los cuartiles de concentración extrema de Hcy indicaban una asociación positiva entre la Hcy y el riesgo de EC cuando se incorporaban lípidos y PCR al modelo (36). En una población alemana y siria, el riesgo de EC aumentó significativamente en individuos con concentraciones elevadas de Hcy y PCR o con concentraciones elevadas de Hcy y colesterol LDL (37). El *Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study* concluyó que las concentraciones elevadas de Hcy pueden aumentar el riesgo de mortalidad por ECV en hombres de mediana edad, y especialmente aumentar el riesgo cuando hay otros factores de riesgo de ECV (38) (39). Un estudio de tomografía computada con haz de electrones descubrió que la presencia de Hcy elevada predecía fuertemente y de manera independiente la progresión de la carga de la placa coronaria (40). El *ATTICA study* evaluó la asociación entre los factores de riesgo de EC relacionados con el estilo de vida y las concentraciones de Hcy (41). Los autores informaron que las concentraciones de Hcy eran más altas en hombres que en mujeres, y más altas en fumadores y personas con actividad física sedentaria, pero no encontraron asociaciones entre las concentraciones de Hcy y la mayoría de los alimentos (41). Los datos de dos estudios alemanes independientes mostraron que la combinación de una alta ingesta de pan de harina integral, frutas frescas, aceite de oliva, hongos, vegetales crucíferos, vino y nueces con una baja ingesta de papas fritas estaba asociada con un perfil de biomarcador positivo del metabolismo de Hcy y riesgo reducido de EC (42). Un informe reciente del *Hordaland Homocysteine Study* sobre la asociación de la ingesta de grasa en la dieta y las concentraciones de Hcy en plasma demostró que la Hcy parece ser un buen marcador de "cumplimiento con las pautas alimentarias"; la alta ingesta de ácidos grasos saturados se asoció con concentraciones elevadas de Hcy en plasma; una asociación inversa entre las ingestas dietarias de ácidos grasos n-3 de cadena muy larga y las concentraciones de Hcy en plasma era evidente solamente en ingestas elevadas de vitamina B (43). Finalmente, los datos de un seguimiento de 10 años del *Women's Health Study* demostró que la asociación inicial de concentraciones de Hcy con la ECV estuvo casi completamente atenuada después del ajuste por factores de riesgo de ECV establecidos, incluyendo estado socioeconómico (44).

## Enfermedades vasculares relacionadas con la EC (enfermedad arterial periférica, hipertensión y enfermedad de oclusión de las arterias retinianas)

Los estudios sobre enfermedades cardiovasculares han observado predominantemente que las concentraciones elevadas de Hcy están significativamente asociadas con muchas otras enfermedades vasculares. El *Physicians' Health Study* halló que el RR de EAP por cuartiles de Hcy no mostraba ningún gradiente de riesgo discernible (45). No se hallaron evidencias para justificar el *screening* de Hcy por EAP en la población (45). El *ATTICA study* halló que las presiones sanguíneas sistólicas y diastólicas estaban positivamente correlacionadas con las concentraciones séricas de Hcy y se halló una asociación positiva entre el estado de pre-hipertensión y la hipercolesterolemia (46). Los *Australian and Singapore Centers for Eye Research* hallaron una asociación positiva entre la Hcy elevada y la enfermedad de oclusión vascular de la vena retiniana en la población general e informaron que la asociación entre la enfermedad vascular de oclusión de la vena retiniana y la Hcy elevada era independiente de otros factores de riesgo (47). Estos hallazgos concuerdan con un meta-análisis anterior de estudios caso-control (48).

## Consideraciones analíticas

En 2004, un grupo de laboratorios clínicos y expertos científicos europeos sobre Hcy, ácido metilmalónico y vitaminas B publicaron una opinión especializada sobre hechos y recomendaciones para las determinaciones de Hcy total (49). Los autores escribieron que existe la necesidad de estandarización de los ensayos de Hcy, principalmente debido a la falta de materiales de referencia certificados, pero también debido a que los diferentes tipos de materiales de calibración generalmente arrojan valores diferentes; los calibradores en matriz acuosa generalmente tienen mayor imprecisión que los que están basados en plasma, y la inclusión de un estándar interno no siempre mejora el desempeño. Han cubierto una variedad de temas, como los métodos y sus desempeños, la recolección y manipulación de muestras, los determinantes biológicos, los intervalos de referencia, la variabilidad intra-individuo y la prueba de carga de metionina. También discutieron hechos y recomendaciones para el uso de la Hcy en diagnóstico y evaluación del riesgo. Por cada tema, los autores brindaron recomendaciones separadas para el entorno clínico de rutina y para el entorno de las investigaciones.

Algunas recomendaciones importantes para el entorno clínico de rutina en relación con las determinaciones de Hcy fueron:

- La inexactitud (sesgo) preferentemente debe ser <10% y la imprecisión (CV) preferentemente <5%.
- El rango analítico debería cubrir del percentil 0,5 al 99,5 en la población general (aproximadamente 3 a 40  $\mu\text{mol/L}$ ).
- Debido a que la precisión de las mediciones de Hcy difiere entre los métodos y laboratorios, es necesario ser cauto al comparar valores obtenidos en diferentes laboratorios.
- Se recomienda fervientemente la participación en un programa de control de calidad externo.
- Se debe recomendar un tipo de tubo de recolección. Los tubos EDTA son los más utilizados, pero el uso de suero o plasma citratado o heparinizado, en vez de EDTA no influirá materialmente en los resultados.
- Las muestras de sangre deben ser centrifugadas dentro de 1 hora o refrigeradas hasta la centrifugación (< 8 horas).
- Cada laboratorio deberá establecer límites de referencia para su región.
- Se deben usar límites de referencia distintos para niños, adultos, ancianos y mujeres embarazadas.
- Una única medición de Hcy generalmente refleja la concentración de Hcy promedio y es adecuada en la mayoría de los entornos.
- Es probable que un cambio de Hcy > 25% a 30% entre muestras recolectadas en dos ocasiones sea significativo.
- No se recomienda la prueba de carga de metionina ya que es incómoda y su valor clínico es incierto.

En laboratorios clínicos y de investigación se usa una variedad de métodos de Hcy (50). El HPLC con detección fluorimétrica es el procedimiento cromatográfico más ampliamente usado y se caracteriza por una baja variabilidad de los ensayos (aproximadamente 1% dentro del ensayo y 3% entre ensayos). El gran interés clínico durante la década de 1990 estimuló el desarrollo de inmunoensayos automatizados rápidos. El inmunoensayo de polarización fluorescente (FPIA) parece ser el método de elección para los laboratorios clínicos, en parte debido a su baja variabilidad de ensayo (CV <5%). El *French Society for Clinical Biology Working Group on Homocysteine* (SFBC) recomendó el siguiente sistema de referencia de Hcy (50):

- Método definitivo recomendado: cromatografía líquida / espectrometría de masas con dilución isotópica, usando homocistina deuterada como estándar interno.

- Método de referencia: cromatografía gaseosa / espectrometría de masas con dilución isotópica.
- Métodos de campo: HPLC, electroforesis capilar, inmunoensayos (incluyendo FPIA, inmunoensayo de quimioluminiscencia e inmunoensayo vinculado a enzimas).

En el otoño de 2005, el *National Institute of Standards & Technology* (NIST) emitió un certificado para el primer material de referencia sobre la base de una matriz (material de referencia estándar 1955) con valores certificados para Hcy en suero humano congelado (51). Este es un material de tres niveles con valores de Hcy totales (promedios e incertidumbres) de  $3,98 \pm 0,18$ ,  $8,85 \pm 0,60$  y  $17,7 \pm 1,1$   $\mu\text{mol/L}$ . Dentro de un rango de concentración limitado (normal a límite con alto), se descubrió que este material es conmutable con inmunoensayos de Hcy seleccionados y ensayos enzimáticos (51).

## Discusión

La fuerte asociación positiva de Hcy con la EC y el accidente cerebro-vascular hallada en los primeros estudios caso-control localizados no concuerda con los resultados menos impresionantes de estudios caso-control más recientes (14). El sesgo de selección, publicación y causalidad inversa son tres de las razones posibles de resultados discrepantes de los estudios de caso-control y caso-control localizados. Los estudios de cohorte y polimorfismo genético muestran una asociación cuantitativamente similar entre las concentraciones de Hcy disminuidas y el riesgo de enfermedad coronaria y accidente cerebro-vascular, pero hay heterogeneidad entre los resultados de diferentes estudios, posiblemente debido a diferencias en el estado de folato y vitamina B entre las poblaciones (21). Entre los estudios de polimorfismo genético, aquellos con mayor diferencia en concentraciones de Hcy entre las homocigotas MTHFR T/T y C/C mostraron la mayor diferencia en el riesgo de ECV (21). Todavía se está desarrollando una cantidad de pruebas controladas aleatorias del efecto de la reducción de concentraciones de Hcy en EC y accidentes cerebro-vasculares, pero las que han sido completadas no mostraron efectos o mostraron efectos muy modestos. Dado que sólo se esperan reducciones modestas y que la cantidad de eventos adversos registrada es relativamente pequeña, la mayoría de las pruebas carece de poder estadístico y se ha sugerido que será necesario un meta-análisis de todas las pruebas para arribar a una conclusión (23). Dado que la corta duración de las pruebas es otro punto de crítica, extender la duración del tratamiento en estas pruebas permitiría que emerjan los efectos asociados con diferencias prolongadas en concentraciones de Hcy (23).



Durante finales de 1990, las diferentes asociaciones cardiológicas en EE. UU., Canadá y Europa acordaron que la evidencia no era lo suficientemente sólida como para recomendar *screening* de rutina a la población por concentraciones elevadas de Hcy (53-57). Mientras que una vasta cantidad de datos fue generada durante los últimos 10 años, todavía no hay pruebas convincentes para recomendar mediciones de rutina de Hcy en el *screening* primario de la población. Las recomendaciones de 2004 *European Expert Opinion* para el uso de Hcy en la evaluación del riesgo de ECV hacen eco de esta opinión, pero recomiendan usar las concentraciones de Hcy como un factor pronóstico de episodios de ECV y mortalidad en pacientes con ECV o personas con alto riesgo de episodios de ECV (49). En un informe de 2006 a partir de una serie de estudios del *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC), Folsom *et al* evaluaron la asociación de 19 marcadores nuevos de riesgo con la EC incidental en casi 16.000 adultos controlados desde 1987 a 1989 (58). La mayoría de los nuevos marcadores de riesgo, incluida la Hcy, no sumaron en forma significativa al área debajo de la curva ROC generada por factores de riesgo tradicionales. Por lo tanto, concluimos que la aplicación clínica de la medición de Hcy para la evaluación del riesgo de prevención primaria de ECV actualmente es incierta.

La clasificación de las concentraciones de Hcy en plasma ha cambiado ligeramente con el transcurso del tiempo. Tradicionalmente, las concentraciones de Hcy en plasma superiores a 15  $\mu\text{mol/L}$  se consideraban elevadas: 15 a 30  $\mu\text{mol/L}$  se clasificaban como leves, 31 a 100  $\mu\text{mol/L}$  se clasificaban como intermedias y >100  $\mu\text{mol/L}$  se clasificaban como hiperhomocisteinemia severa (59). Más recientemente, las concentraciones de Hcy entre 12 a 30  $\mu\text{mol/L}$  se consideraban hiperhomocisteinemia moderada, los valores entre 10 y 12  $\mu\text{mol/L}$  se consideraban tolerables y los valores < 10  $\mu\text{mol/L}$  se consideraban seguros (15). Mientras que el límite de referencia superior puede ser 15 a 20  $\mu\text{mol/L}$  o incluso más alto en adultos que no consumen alimentos fortificados con ácido fólico, en adultos con buen estado vitamínico o con un estilo de vida saludable, el límite de referencia superior es de aproximadamente 12  $\mu\text{mol/L}$  (50). Usando un modelo matemático para calcular la distribución esperada de Hcy en una población de muestra suplementada con vitaminas diarias, Ubbink predijo que la Hcy tiene una distribución de frecuencia normal con un intervalo de referencia de 95% de 4,9 a 11  $\mu\text{mol/L}$  (60). Los estudios que revisó indicaban que el menor riesgo de ECV se encontraba en personas con concentraciones de Hcy por debajo del percentilo 25, igual a 9  $\mu\text{mol/L}$ . Por lo tanto, Ubbink recomendó < 9  $\mu\text{mol/L}$  como concentración de Hcy deseable. Como resultado de estas consideraciones, nuestro grupo recomendó un nivel práctico de < 10  $\mu\text{mol/L}$  como concentración de Hcy deseable.

Como fuera señalado por el artículo de la *European Expert Opinion*, hay necesidad de estandarización de los ensayos de Hcy (50). Esto se vuelve incluso más relevante a medida que se agregan nuevos ensayos clínicos para Hcy al menú de pruebas. Se encuentra disponible un material de referencia certificado con matriz de suero, de niveles múltiples que generalmente también es conmutable con los inmunoensayos seleccionados y ensayos enzimáticos. Los fabricantes deberían usar este material para que sus ensayos sean trazables a métodos de referencia de alto orden. Además, deben perseguirse los objetivos de desempeño analítico sobre la base de la variación biológica para garantizar la utilidad clínica de los ensayos de Hcy. Además de los requisitos de sesgo (< 10%) y precisión (< 5%), el error total es cada vez más usado en la interpretación de los resultados analíticos en laboratorios clínicos, así como en investigaciones y pruebas clínicas. El error total recomendado por Westgard debería ser < 18% (61) (62). Estas medidas, además de mantener un control de calidad continuo y un sistema de garantía en el laboratorio y en los programas de garantía de calidad externos en los que se participa, ayudarán a generar datos de Hcy de alta calidad para las necesidades clínicas y de investigación.

## Referencias bibliográficas

1. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274(13): 1040-57.
2. Cleophas TEJ, Hornstra N, van Hoogstraten B, van der Meulen J. Homocysteine, a risk factor for coronary artery disease or not? A meta-analysis. *Am J Cardiol* 2000; 86(9):1005-9.
3. The Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke. A meta-analysis. *JAMA* 2002; 288:2015-22.
4. Bautista LE, Arenas IA, Penuela A, Martinez LX. Total plasma homocysteine level and risk of cardiovascular disease. A meta-analysis of prospective cohort studies. *J Clin Epidemiol* 2002; 55:882-7.
5. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002; 325:1202-6.
6. Klerk M, Verhoef P, Clarke R, Blom HJ, Kok FJ, Schouten EG. MTHFR 677-T polymorphism and risk of coronary heart disease. *JAMA* 2002; 288:2023-37.
7. Lewis SJ, Ebrahim S, Smith GD. Meta-analysis of MTHFR 677C-T polymorphism and coronary heart disease: Does totality of evidence support causal role for homocysteine and preventive potential of folate? *BMJ* 2005; 331:1053-6.

8. den Heijer MD, Lewington S, Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis; a meta-analysis of published epidemiological studies. *J Thromb Haemost* 2005;3: 292-9.
9. Kelly PJ, Rosand J, Kistler JP, Shih VE, Silveira S, Plo-maritoglou A, Furie KL. Homocysteine, MTHFR 677C-T polymorphism, and risk of ischemic stroke. Results of a meta-analysis. *Neurology* 2002; 59:529-36.
10. Cronin S, Furie RL, Kelly PT. Dose-relation association of MTHFR 677T allele with risk of ischemic stroke: Evidence from a cumulative meta-analysis. *Stroke* 2005; 36:1581-7.
11. Eikelboom JW, Lonn E, Genest Jr. J, Hankey G, Yusuf S. Homocysteine and cardiovascular disease: A critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med* 1999; 131:363-75.
12. Ford ES, Smith SJ, Stroup DF, Steinberg KK, Mueller PW, Thacker SB. Homocysteine and cardiovascular disease: A systematic review of the evidence with special emphasis on case-control studies and nested case-controlled studies. *Int J Epidemiol* 2002; 31:59-70.
13. Mangoni AA, Jackson SHD. Homocysteine and cardiovascular disease: Current evidence and future prospects. *Am J Med* 2002; 112:556-65.
14. Essebag V, Genest, Jr. J, Suissa S, Pilote L. The nested case-control study in cardiology. *Am Heart J* 2003; 146(4):581-90.
15. Stanger O, Herrman W, Pietrzik K, Fowler B, Geisel J, Dierkes J, Weger M. Consensus paper on the rational clinical use of homocysteine, folic acid, and B-vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases – Guidelines and recommendations. *Clin Lab & Lab Med* 2003; 41(11):1392-1408.
16. Schwammenthal Y and Tanne D. Homocysteine, B-vitamin supplementation, and stroke prevention: from observational to interventional trials. *Lancet Neurol* 2004; 3:493-5.
17. Moat SJ, Lang D, McDowell IFW, Clarke ZL, Madhavan AK, Lewis MJ, Goodfellow J. Folate, homocysteine, endothelial function and cardiovascular disease. *J Nutr Biochem* 2004;15:64-79.
18. Chamberlain KL. Homocysteine and Cardiovascular Disease: A review of current recommendations for screening and treatment. *J Am Acad Nurse Pract* 2004; 17(3):90-5.
19. Selhub J. The many facets of hyperhomocysteinemia: Studies from the Framingham cohorts. *J Nutr* 2006; 136:1726S-30S.
20. Mangoni AA. Folic acid, inflammation, and atherosclerosis: False hopes or the need for better trials? *Clin Chim Acta* 2006; 367:11-19.
21. DS Wald, NJ Wald, Morris JK, Law M. Folic acid, homocysteine, and cardiovascular disease: judging causality in the face of inconclusive trial evidence. *BMJ* 2006; 333:1114-7.
22. Clarke R, Frost C, Sherliker P, Lewington S, Collins R, on behalf of the Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Dose-dependent effects of folic acid on blood concentrations of homocysteine: a meta-analysis of the randomized trials. *Am J Clin Nutr* 2005; 82:806-12.
23. Clarke R, Armitage J, Lewington S, Sherliker P, Collins R, on behalf of the B-Vitamin Treatment Trialists' Collaboration. Homocysteine-lowering trials for prevention of cardiovascular events: A review of the design and power of the large randomized trials. *Am Heart J* 2006; 151:282-7.
24. Baker F, Picton D, Blackwood S, Hunt J, Erskine M, Dyas M, Ashby M, Siva A, Brown MJ. Blinded comparison of folic acid and placebo in patients with ischaemic heart disease: an outcome trial. *Circulation* 2002; 106(Suppl II):741.
25. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, Sides EG, Wang C-H, Stampfer M. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death. *JAMA* 2004; 291:565-75.
26. Spence JD, Bang H, Chambless LE, Stampfer M. Vitamin intervention for stroke prevention trial: An efficacy analysis. *Stroke* 2005; 36:2404-9.
27. Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, Sheridan P, Pogue J, Micks M, McQueen MJ, Probstfield J, Fodor G, Held C, Genest J. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006; 354:1567-77.
28. Børnaa KH, Njølstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, Wang H, Nordrehaug JE, Arnesen E, Rasmussen K. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 354:1578-88.
29. Bazzano LA, Reynolds K, Holder KN, He J. Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases. *JAMA* 2006; 296:2720-6.
30. Bleys J, Miller ER, Pastro-Barriuso R, Appel LJ, Guallar E. Vitamin-mineral supplementation and the progression of atherosclerosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2006; 84:880-7.
31. Wang X, Qin X, Demirtas H, Li J, Mao G, Huo Y, Sun N, Liu L, Xu X. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 369:1876-82.
32. Albert CM, Cook NR, Gaziano JM, Zaharris E, MacFadyen J, Danielson E, Buring JE, Manson JAE. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease. *JAMA* 2008; 299:2027-36.
33. Ebbing M, Bleie ø, Ueland PM, Nordrehaug JE, Nilsen DW, Vollset SE, Refsum H, Pedersen EK, Nygård O. Mortality and cardiovascular events in patients treated with homocysteinelowering B vitamins after coronary angiography: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300:795-804.
34. Pfeiffer CM, Osterloh JD, Kennedy-Stephenson J, Picciano MF, Yetley EA, Rader JI, Johnson CL. Trends in circulating concentrations of total homocysteine among US adolescents and adults: Findings from the 1991-1994 and 1999-2004 National Health and Nutrition Examination Surveys. *Clin Chem* 2008; 54:801-13.

35. Yang Q, Botto LD, Erickson DJ, Berry RJ, Sambell C, Johansen H, Friedman JM. Improvement in stroke mortality in Canada and the United States, 1990-2002. *Circulation* 2006; 113:1335-43.
36. Shai I, Stampfer MJ, Ma J, Manson JE, Hankinson SE, Cannuscio C, Selhub J, Curhan G, Rimm EB. Homocysteine as a risk factor for coronary heart diseases and its association with inflammatory biomarkers, lipids and dietary factors. *Atherosclerosis* 2004; 177(2):375-81.
37. Herrmann W, Obeid R, Hubner U, Jouma M, Geisel J. Homocysteine in relation to C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol in assessment of cardiovascular risk. *Cellular and Molecular Biology* 2004; 50(8):895-901.
38. Virtanen JK, Voutilainen S, Alethan G, Korhonen MJ, Rissanen TH, Mursu J, Kaplan GA, Salonen JT. Homocysteine as a risk factor for CVD mortality in men with other CVD risk factors: The Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor (KIHD) study. *J Intern Med* 2005; 257:255-62.
39. Rasouli ML, Nasir K, Blumenthal RS, Park R, Aziz DC, Budoff MJ. Plasma homocysteine predicts progression of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2005; 181(1):159-165.
40. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Zeimbekis A, Chrysohou C, Stefanadis C. The association between lifestyle-related factors and plasma homocysteine levels in healthy individuals from the "ATTICA" Study. *Int J Cardiol* 2005; 98:471-7.
41. Weikert C, Hoffmann K, Dierkes J, Zyriax B-C, Klipstein-Grobusch K, Schulze MB, Jung R, Windler E, Boeing H. A homocysteine metabolism-related dietary pattern and the risk of coronary heart disease in two independent German study populations. *J Nutr* 2005; 135:1981-8.
42. Berstad P, Konstantinova SV, Refsum H, Nurk E, Vollset SE, Tell GS, Ueland PM, Drevon CA, Ursin G. Dietary fat and plasma total homocysteine concentrations in 2 adult age groups: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1598-605.
43. Zee RYL, Mora S, Cheng S, Erlich HA, Lindpaintner K, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Homocysteine, 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase 677C>T polymorphism, nutrient intake, and incident cardiovascular disease in 24968 initially healthy women. *Clin Chem* 2007; 53:845-51.
44. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis. A comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein (a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001; 285(19):2481-5.
45. Chrysohou C, Pitsavos C, Panagiotakos DB, Skoumas J, Stefanadis C. Association between prehypertension status and inflammatory markers related to atherosclerotic disease. The ATTICA study. *Am J Hypertension* 2004; 17(7):568-73.
46. Virtanen JK, Voutilainen S, Happonen P, Alfthan G, Kaikkonen J, Mursu J, Rissanen TH, Kaplan GA, Korhonen MJ, Sivenius J, Salonen JT. Serum homocysteine, folate and risk of stroke: Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor (KIHD) Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005; 12:369-75.
47. Chau B, Kifley A, Wong TY, Mitchell P. Homocysteine and retinal vein occlusion: A population-based study. *Am J Ophthalmol* 2005; 139(1):181-2.
48. Cahill MT, Stinnett SS, Fekrat S. Meta-analysis of plasma homocysteine serum folate, serum vitamin B12, and thermolabile MTHFR genotype as risk factors for retinal vascular occlusive disease. *Am J Ophthalmol* 2003; 136:1136-50.
49. Ducros V, Demuth K, Sauvart M-P, Quillard M, Causse E, Candito M, Read M-H, Drai J, Garcia I, Gerhardt M-F. Methods for homocysteine analysis and biological relevance of the results. *J Chromat B* 2002; 781:207-26.
50. Refsum H, Smith AD, Ueland PM, Nexø E, Clarke R, McPartlin J, Johnston C, Engbaek F, Schneede J, McPartlin C, Scott JM. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: An expert opinion. *Clin Chem* 2004; 50(1):3-32.
51. Satterfield MB, Sniegowski LT, Sharpless KE, Welch MJ, Hornikova A, Zhang N-F, Pfeiffer CM, Fazili Z, Zhang M, Nelson B. Development of a new standard reference material: SRM 1955 (homocysteine and folate in human serum). *Anal Bioanal Chem* 2006; 385(3):612-22.
52. Nelson BC, Pfeiffer CM, Zhang M, Duewer DL, Sharpless KE, Lippa KA. Commutability of NIST SRM 1955 Homocysteine and Folate in Frozen Human Serum with selected total homocysteine immunoassays and enzymatic assays. *Clin Chim Acta* 2008; 395:99-105.
53. Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM. Homocyst(e)ine, diet, and cardiovascular diseases: a statement for health-care professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* 1999; 99:178-82.
54. Genest J Jr. Emerging risk factors associated with cardiovascular disease: Canadian Cardiovascular Society 1998 Consensus Conference on the Prevention of Cardiovascular Diseases. *Can J Cardiol* 1999; 15(Suppl G):73-6G.
55. Heart and Stroke Foundation of Canada. A statement on plasma homocyst(e)ine and cardiovascular disease. *Can J Cardiol* 2001; 17:63-4.
56. Booth GL, Wang EEL, with the Canadian Task Force on Preventive Health Care. Preventive health care, 2000 update: screening and management of hyperhomocysteinemia for the prevention of coronary artery disease events. *CMAJ* 2000; 163:21-9.
57. International Task Force for the Prevention of Coronary Artery Disease. Coronary artery disease: reducing the risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1998; 8:229.
58. Folsom AR, Chambless LE, Ballantyne CM, Coresh J, Heiss G, Wu KK, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Sortie P, Diao G, Sharrett AR. An assessment of incremental coronary risk prediction using C-reactive protein and other novel risk markers. *Arch Intern Med* 2006; 166:1368-73.
59. Kang S-S, Wong PWK, Malinow MR. Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Annu Rev Nutr* 1992; 12:279-98.
60. Ubbink JB. What is a desirable homocysteine level? In Carmel R, Jacobsen DW, eds. *Homocysteine in Health and Disease*. Cambridge University Press. 2001; 485-90.
61. Ricos C, Alvarez V, Cava F, Garcia-Lario JV, Hernandez A, Jimenez CV, Minchinela J, Perich C, Simon M. Current databases on biologic variation: pros, cons and progress. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59:491-500.
62. <http://www.westgard.com/biodatabase1.htm>

## Capítulo 9

# Péptidos natriuréticos (BNP y NT-proBNP) y riesgo de enfermedad cardiovascular

Robert H. Christenson, Gary L. Myer y Gerald R. Cooper

### Recomendaciones para BNP y NT-proBNP

A partir de una revisión exhaustiva de la literatura publicada, se presentan las siguientes recomendaciones para el uso clínico y la medición de BNP y NT-proBNP al evaluar el riesgo de enfermedad cardíaca (EC) y accidente cerebro-vascular en la prevención primaria.

#### Recomendación 1

Los incrementos en las concentraciones de péptidos natriuréticos de tipo B (BNP) o pro-BNP N-terminal se encuentran asociados a una mayor mortalidad en los próximos 2 a 7 años en estudios poblacionales. Sin embargo, son inciertos los beneficios de una terapia basada en estas mediciones. No se justifica la medición para la evaluación del riesgo de ECV en el entorno de la prevención primaria.

**Clasificación de la recomendación:** III (en contra de la medición);

**Nivel de evidencia:** B

#### Recomendación 2

Se deberían realizar investigaciones adicionales para determinar si las mediciones de BNP y NT-proBNP son útiles para identificar aquellos individuos que se encuentran en riesgo de desarrollar falla cardíaca y que podrían beneficiarse de terapias preventivas de falla cardíaca y ECV.

**Clasificación de la recomendación:** I

**Nivel de evidencia:** C

#### Recomendación 3

Los fabricantes de reactivos y equipos para la medición de BNP y NT pro-BNP deberían cumplir con las especificaciones en curso desarrolladas por los gobiernos y las organizaciones profesionales, como la IFCC.

**Clasificación de la recomendación:** I

**Nivel de evidencia:** C

#### Recomendación 4

Los bioquímicos clínicos, médicos y fabricantes que utilicen y/o produzcan ensayos de péptidos natriuréticos deben trabajar en conjunto para garantizar que todas las partes involucradas reciban la información apropiada referida a temas pre-analíticos (por ejemplo, variación biológica, estabilidad del espécimen), analíticos (el impacto de distintas formas de péptidos derivados de pro-BNP en los ensayos, la variación metodológica de los resultados de BNP), y post-analíticos (intervalos de referencia correctos, límites de decisión y estados clínicos confusos).

**Clasificación de la recomendación:** I

**Nivel de evidencia:** C

## Antecedentes

Al corazón se lo debe considerar tanto como una bomba biológica que repite su ciclo aproximadamente 100.000 veces por día como un importante órgano productor de hormonas que produce señales bioquímicas antagonistas para el sistema nervioso simpático y el eje renina-angiotensina-aldosterona (1-3). Fisiológicamente, existe un número de hormonas cardíacas relacionadas estructural y funcionalmente, fabricadas por los cardiocitos humanos. Entre ellas se incluye el péptido natriurético atrial (ANP), el péptido natriurético cerebral (o tipo B) y sus péptidos metabólicos N-terminal (NT) llamados NT-pro-ANP y NT-pro-BNP. El estrés hemodinámico estimula la liberación de péptidos natriuréticos; estas hormonas tienen acciones poderosas diuréticas, natriuréticas y de relajación del músculo liso vascular (1-3). Debido al papel fisiopatológico central que tienen en el sistema cardiovascular, los péptidos natriuréticos se encuentran elevados en condiciones caracterizadas por estiramiento de las paredes, dilatación ventricular, y/o mayores presiones que surgen de una excesiva retención de líquidos (2). La activación del sistema natriurético normalmente funciona para reducir el volumen del flujo sanguíneo y la tensión arterial.

El BNP y su metabolito asociado NT-pro-BNP han surgido como biomarcadores de estrés hemodinámico en pacientes seriamente enfermos. Si se la compara con ANP, el BNP tiene un efecto de reducción de la presión natriurética y sanguínea 2 a 3 veces más poderoso sobre una base molar (4). Bajo condiciones fisiológicas, las concentraciones de BNP son más bajas que las de ANP; sin embargo, a medida que la severidad del estrés hemodinámico aumenta, los niveles de BNP en plasma aumentan más que los correspondientes valores de ANP (5). Existe una correlación positiva entre las concentra-

ciones de BNP en sangre y la presión diastólica del ventrículo izquierdo terminal, y una correlación inversa con la función ventricular izquierda (6). En un estudio de Cowie *et al* (7), el BNP mostró el mayor poder predictivo como indicador de falla cardíaca al ser comparado con ANP o con NT-pro-ANP. Además, en la evaluación de la disfunción ventricular y en la predicción de mortalidad en pacientes con falla cardíaca severa, el BNP fue propuesto como mejor marcador que el NT-pro-ANP o el ANP (8). El BNP y el NT-pro-BNP se han transformado en los marcadores de preferencia para evaluar el estrés relacionado con el corazón.

La regulación de la síntesis y secreción de BNP sucede principalmente a nivel de los genes; bajo condiciones fisiológicas, el BNP se produce y se secreta preferentemente en los ventrículos del corazón sin ser almacenado en gránulos (9) (10). Sin embargo, tanto el ANP como el BNP pueden sintetizarse en cualquiera de las aurículas o ventrículos, o en los dos, bajo condiciones patológicas; la sobrecarga crónica de fluido puede ocasionar una rápida producción de BNP en ambas cavidades cardíacas, y la producción en la aurícula podría exceder la cantidad de ANP (11) (12). De acuerdo al modelo convencional, el BNP humano se sintetiza dentro de los miocitos como precursor del pre-pro-BNP de 134-aa. Luego del estímulo para su liberación, una secuencia señal del péptido de 26-aa se separa de la N-terminal del pre-pro-BNP para formar proBNP<sub>1-108</sub>. Mientras es liberada en la circulación, la prohormona pro-BNP<sub>1-108</sub> es dividida por la corina, una serina proteasa ligada a la membrana, en un fragmento N-terminal pro-BNP<sub>1-76</sub> llamado NT-pro-BNP y el péptido activo de 32 aminoácidos, pro-BNP<sub>77-108</sub> C-terminal, hormona llamada BNP. A pesar de que este modelo de liberación de BNP y NT-pro-BNP es ampliamente aceptado, existen evidencias que muestran que las formas de BNP y NT-pro-BNP liberadas al torrente sanguíneo no se conocen tan bien como antes se pensaba. Un estudio reciente que utilizó la tecnología de espectrometría de masas y la cromatografía líquida demostró de manera concluyente que las especies de reactividad cruzada contribuyen de manera sustancial en las mediciones de BNP en los pacientes con falla cardíaca severa (13). Es importante notar, sin embargo, que este hallazgo no mitiga las prue-

bas clínicas que muestran la utilidad diagnóstica y pronóstica de las mediciones de BNP y NT-pro-BNP por inmunoensayos (13).

La Tabla IX muestra el desempeño de BNP y NT-proBNP en el contexto del paciente agudo para ser usado en el diagnóstico de falla cardíaca descompensada (14). Este buen desempeño y la fisiología básica de los biomarcadores también generó un interés en la utilización de estos biomarcadores como herramientas para detectar disfunción sistólica ventricular (Tabla IX) (14). A pesar de que el BNP se estudia con más detalle, no existe evidencia de que, para propósitos clínicos, la precisión de BNP difiere de aquella de NT-pro-BNP para las aplicaciones transversales del diagnóstico de la falla cardíaca descompensada o la evaluación de la disfunción sistólica ventricular izquierda (14).

Ha surgido preocupación con respecto a la equivalencia del BNP y NT-pro-BNP en el contexto de la insuficiencia renal, debido al conocimiento de que el *clearance* de NT-pro-BNP es más dependiente de la función renal que el de BNP (15). Esto origina una cierta preocupación porque entre un 33% y un 57% de los pacientes con falla cardíaca tienen función renal deteriorada (16-18). Datos recientes han demostrado que la extracción renal de NT-pro-BNP y BNP es comparable en una amplia franja de funciones renales (19) (20). Además, la comparación directa del NT-pro-BNP y el BNP en una cohorte amplia de pacientes para observación demostró que los ensayos de biomarcadores examinados parecían ser herramientas equivalentes para el diagnóstico de la falla cardíaca descompensada en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes con TFG > 60 mL/min (21).

Los pacientes con diagnóstico de falla cardíaca descompensada y/o disfunción sistólica ventricular se encuentran claramente en un riesgo alto de resultados adversos en el corto y en el largo plazo. Además, es probable que estos pacientes tengan enfermedad cardíaca isquémica, ya que es la causa más común de falla cardíaca. Es por esto que el comité investigó la evidencia para examinar si las mediciones de BNP y NT-pro-BNP podían agregar información a los factores de riesgo tradicionales para la evaluación de la prevención primaria.

Tabla IX. Desempeño de BNP y NT-proBNP para el diagnóstico de FCD y la detección de DSVI

	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	DOR (IC 95%)
Diagnóstico FCD			
BNP	0,91 (0,90-0,93)	0,73 (0,71-0,75)	35,66 (17,11-74,30)
NT-pro-BNP	0,91 (0,88-0,93)	0,76 (0,75-0,77)	39,86 (18,13-87,64)
Detección de DSVI			
BNP	0,88 (0,84-0,91)	0,62 (0,60-0,63)	10,74 (6,51-17,72)
NT-pro-BNP	0,84 (0,80-0,88)	0,65 (0,64-0,67)	14,96 (10,69-20,94)

Abreviaturas: BNP, NT-proBNP, FCD, falla cardíaca descompensada; DSVI, disfunción sistólica ventricular izquierda; DOR, odds ratio diagnóstico. NOTA. Datos de la Evaluación Tecnológica sobre la Salud de NHS (14).

## Discusión de la evidencia

El comité identificó varios estudios longitudinales (22-25) ajustados para los factores de riesgo apropiados como edad, colesterol total y tabaquismo. La Tabla X presenta un resumen de los estudios que dieron lugar a las recomendaciones para BNP y NT-pro-BNP. La evidencia indica que la medición de BNP y NT-pro-BNP proporciona información pronóstica de mortalidad y primeros episodios cardiovasculares, aparte de los factores de riesgo tradicionales (22) (23). Además, en los individuos no hospitalizados de 50 a 89 años de edad, NT-pro-BNP fue un biomarcador de riesgo más potente que PCR para predecir ECV y muerte. (22). El riesgo excesivo fue

aparente en niveles muy por debajo de los umbrales corrientes usados para diagnosticar falla cardíaca descompensada (22) (23). Asimismo, la asociación del BNP y el NT-proBNP con un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad cardíaca también se mantenía para los pacientes muy mayores de edad (24). Como los estudios transversales incluidos en un informe de evaluación tecnológico del *National Health Service* (14), hay indicaciones de que NT-pro-BNP tiene un desempeño equivalente a BNP para la detección de disfunción ventricular izquierda (25). Existen datos que sugieren que el NT-pro-BNP y el BNP podrían ser potencialmente útiles para la predicción de episodios futuros y que estas mediciones podrían revelar una remodelación cardíaca subyacente secundaria a diversas entidades de ECV (25). Sin embargo, no existe actualmente evidencia de

Tabla X. Estudios de BNP y NT-pro-BNP con resultados a largo plazo

Referencia	Diseño del estudio	Seguimiento	Criterios de valoración	Razón de riesgo ajustada u OR (IC 95%)	Ensayo empleado	Comparación de biomarcadores
22 (Wang <i>et al.</i> )*	Comunidad basada en cohorte	Media: 5,2 años	Muerte Primer importante *Episodio CV *Falla cardíaca *Fibrilación atrial *ACV o AIT. *Episodios cardíacos	1,62 (1,08-2,42) 1,76(1,06-2,92) 3,07 (1,51-6,26) 1,91 (1,13-3,25) 1,99(1,09-3,62) 1,30 (0,79-2,15)	Ensayo RIA BNP Shiono	NT-ANP
24 (Ueda <i>et al.</i> )	Cohorte de pacientes mayores (media 85 años)	2 años	Mortalidad Hospitalización clínica	Cada 50 pg/mL aumento de tasa de mortalidad 1,4 veces (1,2-1,6) Cada 50 pg/mL aumento de tasa de episodios cardíacos 1,6-veces (1,2-2,1)	Ensayo RIA BNP Shiono	No
23 (Kistorp <i>et al.</i> )	Comunidad basada en cohorte	Media: 5 años	Mortalidad por todas las causas. Primer evento cardíaco importante sin ECV al inicio	HR 1,96 (1,21-3,19)  HR 3,24 (1,80 - 5,79) (Cuartil superior de resultados de NT-proBNP)	NT-pro-BNP Roche	P CRhs 1,17 (0,95-1,43), 1,46 (0,89-2,24); Alb/creat, 1,38 (1,16-1,65), 1,88 (1,18-2,98); PCRhs 1,15 (0,88-1,51), 1,02 (0,56- 1,85); Alb/creat, )1,57 1,26-1,95), 2,32 ((1,33- 4,05)
25 (McKie <i>et al.</i> )**	Comunidad basada en cohorte	5,6 años	Mortalidad por todas las causas	Ajustado: NT-pro-BNP 1,63 1,25-2,13);	BNP Biosite y Biosite: 1,50 (1,15-1,95) 1,39 ) (1,10-1,74)	Dos ensayos de BNP y 1 ensayo NT-pro-BNP Shionogi NT-proBNP Roche

\* Edad, sexo, presencia o ausencia de hipertensión, proporción de total a colesterol HDL, tabaquismo, presencia o ausencia de diabetes mellitus, IMC, creatinina en suero. \*\* Edad, sexo, IMC, Tensión arterial, pulso cardíaco, proteína total, creatinina, Hb A1c, colesterol total, enfermedad cardíaca isquémica, anomalía en el EKG, historia de accidente cerebro-vascular, score ADL. \*\*\*Edad, sexo, tabaquismo actual, diabetes mellitus, hipertensión, y enfermedad cardíaca isquémica, colesterol total, y creatinina en suero. \*\*\*\*Edad y sexo ajustado; Modelo 1: Edad, sexo, colesterol total, y creatinina en suero, presencia de diabetes mellitas, hipertensión, y enfermedad de las arterias coronarias.  
Abreviaturas: BNP, péptido natriurético cerebral (tipo B); NT proBNP, péptido natriurético tipo B N-terminal; OR, odds ratio; TIA, ataque de isquemia transitorio; NT-ANP, péptido natriurético atrial N-terminal; CV, cardiovascular; EC, enfermedad coronaria; PCRhs; Alb, albúmina; creat, creatinina.

que el tratamiento o la intervención basados en el incremento del riesgo que implican estos biomarcadores mejoren los resultados en los pacientes. Por lo tanto, el comité recomienda que no se realicen mediciones de rutina en la población para prevención primaria. El beneficio potencial de las terapias podría ser sustancioso y debería ser considerado un área importante de investigaciones futuras.

En relación con los posibles puntos de corte a utilizar para identificar los pacientes en alto riesgo, debe tenerse en cuenta que los intervalos de referencia para BNP y particularmente para NT-pro-BNP muestran que son dependientes de la edad y del sexo. Es de notar que se realizó un estudio caso control en una amplia cohorte de hombres (>10.000), edades de 35 a 59 años, con un seguimiento medio de 2,66 años. Se halló una diferencia altamente significativa en los valores de NT-pro-BNP ( $P < 0,0001$ ) entre los casos con episodios coronarios (media, 48,5 pg/mL, rango intercuartil, 26,4 a 116,6 pg/mL) y los controles sin episodios (media, 30,0 pg/mL; 1 rango intercuartil, 9,5 a 47,6 pg/mL) (26). Por lo tanto, el hallazgo más importante de este estudio fue que NT-pro-BNP es un fuerte predictor de episodios coronarios en hombres trabajadores luego del ajuste para los factores de riesgo convencionales (26). Otro estudio basado en la comunidad sobre individuos de mayor edad (entre 50 y 89 años) halló que el valor de NT-pro-BNP que excedía el valor del percentil 80 de 655 ng/L correspondía a un HR para mortalidad de 1,96 (IC 95%, 1,21 to 3,19) (23). Sobre la base de esta información, el comité sugiere que el percentil 80 de la población control de referencia puede ser útil como punto de corte, pero requiere posteriores validaciones.

Como con cualquier biomarcador, las especificaciones para BNP y NT-pro-BNP deben estar regidas por un equilibrio entre la fisiología y la utilización clínica. El Comité de Estandarización de Marcadores de Daño Cardíaco de la IFCC publicó recientemente un informe destinado a mejorar la calidad de las mediciones inmunoquímicas de BNP y NT-pro-BNP (26). Las recomendaciones propuestas estaban destinadas al uso por parte de los fabricantes de ensayos comerciales, los laboratorios clínicos que usaran esos ensayos, los grupos de pruebas clínicas y los investigadores, así como organismos regulatorios como la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos (27). Este documento fue desarrollado por expertos que revisaron y resumieron la literatura científica relativa a las especificaciones de calidad que se necesitan para los ensayos de BNP y NT-pro-BNP. Estas recomendaciones basadas en la evidencia alientan a los fabricantes de equipos diagnósticos de BNP y NT-pro-BNP a incluir información en los prospectos dentro de sus envoltorios que hagan referencia al diseño del ensayo, las características del desempeño preanalítico, las características del desempeño analítico, y el desempeño clínico. Además, se motiva a los or-

ganismos regulatorios a que adopten un conjunto de criterios mínimos y uniformes para ayudar a guiar a los fabricantes en su búsqueda de permisos para ensayos nuevos y/o mejorados.

El conocimiento en el área de los natriuréticos está evolucionando rápidamente. La utilización de las mediciones de BNP y NT-pro-BNP se ve complicada por cuestiones preanalíticas. La estabilidad en la temperatura ambiente facilita el manejo de los especímenes en los laboratorios de rutina en la fase preanalítica, y el NT-pro-BNP es más estable *in vitro* que el BNP (28). Las mediciones de NT-pro-BNP en suero o plasma permanecen estables durante 7 días a temperatura ambiente, 10 días a 4°C y al menos varios meses a -20°C o temperaturas menores (29) (30). Las concentraciones de NT-pro-BNP no disminuyen de manera significativa en cinco ciclos de congelado-descongelado (29) (31). La estabilidad del BNP depende del ensayo específico (28) (32). A temperatura ambiente, las mediciones de BNP parecen disminuir inmediatamente después de la extracción, a 4°C los niveles permanecen estables durante aproximadamente 4 horas, y a una temperatura de -20°C o menor los niveles de BNP parecen disminuir de manera significativa en unas pocas semanas (28). La prueba debe ser utilizada de manera diferente por otras cuestiones preanalíticas, como la variabilidad biológica, las diferencias en edad y sexo; por cuestiones analíticas como el rendimiento de los ensayos; y también por cuestiones post-analíticas, como el informe de los resultados y el reconocimiento de las diferentes enfermedades y las poblaciones de pacientes. La comunicación, la cooperación y la capacitación, tanto en el comienzo, como la educación continua, son componentes de vital importancia para lograr una utilidad correcta de las mediciones de BNP y NT-pro-BNP en la atención de los pacientes.

## Referencias

1. Clerico A, Iervasi G, Mariani G. Clinical relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptide hormones in humans. *Horm Metab Res* 1999; 31:487-498.
2. Boomala F, Van der Meiracker AH. Plasma A- and B-type natriuretic peptides: physiology, methodology and clinical use. *Cardiovasc Res* 2001; 51:442-449.
3. Azzazy HM, Christenson RH. B-type natriuretic peptide: physiologic role and assay characteristics. *Heart Fail Rev* 2003; 8:315-20.
4. Janssen WM, de Zeeuw D, van der Hem GK, de Jong PE. Antihypertensive effect of a 5-day infusion of atrial natriuretic factor in humans. *Hypertension* 1989; 13:640-646.
5. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans: Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system,

- atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1991; 87:1402-1412
6. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M. Plasma Brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1998; 135:825-832.
  7. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997; 350:1349-1353.
  8. Sagnella GA. Measurement and significance of circulating natriuretic peptides in cardiovascular disease. *Clin Sci* 1998; 95:519-529.
  9. De Bold AJ, Bruneau BG, Kuroski de Bold ML. Mechanical and neuroendocrine regulation of the endocrine heart. *Cardiovasc Res* 1996; 31:7-18.
  10. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puchendorf B. The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 571-588.
  11. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, Ogawa H, Okumura K, Mukoyama M, Nakao K. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994; 90:195-203.
  12. Luchner A, Stevens TL, Borgeson DD, Redfield M, Wei CM, Porter JG, Burnett JC Jr. Differential atrial and ventricular expression of myocardial BNP during evolution of heart failure. *Am J Physiol* 1998; 274:H1684-H1689.
  13. Hawkrigde AM, Heublein DM, Bergen HR 3rd, Cataliotti A, Burnett JC Jr, Muddiman DC. Quantitative mass spectral evidence for the absence of circulating brain natriuretic peptide (BNP-32) in severe human heart failure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102:17442-7.
  14. Craig J, Bradbury I, Cummins E, Downie S, Foster L, Stout A. The use of B-type natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP) in the investigation of patients with heart failure. *Health Technology Assessment Report 6. NHS Quality Improvement Scotland*, 2005.
  15. McCullough PA, Sandberg KR. Sorting out the evidence on natriuretic peptides. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4(suppl 4):S13-S19.
  16. Mahon NG, Blackstone EH, Francis GS, Starling RC, 3rd, Young JB, Lauer MS. The prognostic value of estimated creatinine clearance alongside functional capacity in ambulatory patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1106-13.
  17. McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong PW. Renal Insufficiency and Heart Failure: Prognostic and Therapeutic Implications From a Prospective Cohort Study. *Circulation* 2004; 109:1004-9.
  18. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006; 113:671-8.
  19. Kimmenade RR, Bakker JA, Houben AJ, et al. Renal handling of BNP and NT-proBNP in hypertensive subjects. *Circulation*. 2005; 112:II-601 (abstr).
  20. Schou M, Dalsgaard MK, Clemmesen O, Dawson EA, Yoshiga CC, Nielsen HB, Gustafsson F, Hildebrandt PR, Secher NH. Kidneys extract BNP and NT-proBNP in healthy young men. *J Appl Physiol*. 2005; 99:1676-80.
  21. deFilippi CR, Seliger S, Maynard S, Christenson RH. Impact of renal disease on natriuretic peptide testing for diagnosing decompensated heart failure and predicting mortality. *Clin Chem* 2007; 53:1511-9.
  22. Kistorp C, Raymond I, Pedersen F, Gustafsson F, Faber J, Hildebrandt P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide, C-reactive protein, and urinary albumin levels as predictors of mortality and cardiovascular events in older adults. *JAMA* 2005; 293:1609-1616.
  23. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, Wolf PA, Vasan RS. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004; 350:655-663.
  24. Ueda R, Yokouchi M, Suzuki T, Otomo E, Katagiri T. Prognostic value of high plasma brain natriuretic peptide concentrations in very elderly persons. *Am J Med* 2003; 114:266-270.
  25. McKie PM, Rodeheffer RJ, Cataliotti A, Martin FL, Urban LH, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Redfield MM, Burnett JC Jr. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide: biomarkers for mortality in a large community-based cohort free of heart failure. *Hypertension* 2006; 47:874-80.
  26. de Sutter J, de Bacquer D, Cuypers S, Delanghe J, de Buyzere M, et al. Plasma N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Concentration Predicts Coronary Events in Men at Work: a Report from the BELSTRESS Study. *European Heart Journal*, 2005. 26:2644-2649.
  27. Apple FS, Panteghini M, Ravkilde J, Mair J, Wu AH, Tate J, Pagani F, Christenson RH, Jaffe AS. Quality specifications for B-type natriuretic peptide assays. *Clin Chem* 2005; 51:486-93.
  28. Ordonez-Llanos J, Collinson PO, Christenson RH. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide: analytic considerations. *Am J Cardiol*. 2008; 101:9-15.
  29. Sokoll LJ, Baum H, Collinson PO, Gurr E, Haass M, Luthe H, Morton JJ, Nowatzke W, Zingler C. Multicenter analytical performance evaluation of the Elecsys proBNP assay. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42:965-72.
  30. Yeo KT, Wu AH, Apple FS, Kroll MH, Christenson RH, Lewandrowski KB, Sedor FA, Butch AW. Multicenter evaluation of the Roche NT-proBNP assay and comparison to the Biosite Triage BNP assay. *Clin Chim Acta* 2003; 338:107-15.
  31. Barnes SC, Collinson PO, Galasko G, Lahiri A, Senior R. Evaluation of N-terminal pro-B type natriuretic peptide analysis on the Elecsys 1010 and 2010 analysers. *Ann Clin Biochem* 2004; 41:459-63.
  32. Christenson RH, Azzazy HM, Duh SH. Stability of B-type natriuretic peptide (BNP) in whole blood and plasma stored under different conditions when measured with the Biosite Triage or Beckman-Coulter Access systems. *Clin Chim Acta* 2007;384:176-8.



## Capítulo 10

### Implementación de las guías

Gary L. Myers

La adopción de estas guías es voluntaria. La literatura continúa incrementándose con publicaciones que proporcionan nueva información sobre estos biomar-

cadore emergentes, entre otros, para enfermedad coronaria y accidente cerebro-vascular. Es de una importancia creciente que a medida que surjan estos biomarcadores candidatos se evalúe correctamente su valor para una posible aplicación clínica junto con aspectos de la medición. Como resultado de esta continua expansión del cuerpo de la investigación, las guías actuales de la NACB requerirán, sin lugar a dudas, una constante revisión y actualización a medida que se conozcan y se comprendan los biomarcadores existentes y los nuevos para la prevención primaria de enfermedad cardíaca y accidente cerebro-vascular.