

**UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE ESPECIALIDADES MEDICO-  
QUIRURGICAS**

**"EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN CARDÍACA EN LOS  
ENFERMOS CON CIRROSIS HEPÁTICA  
CANDIDATOS A TRASPLANTE HEPÁTICO:  
ESTUDIO ISOTÓPICO Y HORMONAL"**

TITULO: *Evaluación de la función cardíaca en los enfermos con cirrosis hepática candidatos a trasplante hepático: estudio isotópico y hormonal.*

AUTOR: *Pilar Rioja Torres*

---

© Edita: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Córdoba. 2008  
Campus de Rabanales  
Ctra. Nacional IV, Km. 396  
14071 Córdoba

[www.uco.es/publicaciones](http://www.uco.es/publicaciones)  
[publicaciones@uco.es](mailto:publicaciones@uco.es)

---

ISBN-13: 978-84-7801-913-7  
D.L.: CO-1481-2008

UNIVERSIDAD  
DE  
CORDOBA



**TÍTULO DE LA TESIS: “EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN CARDIACA EN LOS ENFERMOS  
CON CIRROSIS HEPÁTICA CANDIDATOS A TRASPLANTE HEPÁTICO: ESTUDIO  
ISOTÓPICO Y HORMONAL”**

**DOCTORANDO/A: DRA. DÑA. PILAR RIOJA TORRES**

Presentación de la tesis doctoral arriba citada, realizada bajo la  
dirección de los doctores Guillermo Solórzano Peck y Francisco Javier Padillo Ruiz.

Córdoba, 3 de Junio del 2008.

Fdo: Pilar Rioja Torres

## **AGRADECIMIENTOS:**

Al Dr. Guillermo Solórzano Peck, por su interés constante en este trabajo, su apoyo en cada momento y la confianza recibida a lo largo de todo este tiempo.

Al Dr. Francisco Javier Padillo Ruiz, por su ilusión puesta en este proyecto de investigación y su dedicación constante.

Al personal del Servicio de Medicina Nuclear de nuestro hospital, en particular al Dr. Latre, Jefe del Servicio, y los Dres. Vallejo y Valverde, sin cuya inestimable ayuda y total colaboración en este proyecto no hubiera sido posible su finalización. Así mismo también agradecer a todo el personal de este Servicio, incluyendo a enfermería y técnicos de laboratorio, que participaron en él.

Al personal del Servicio de Cardiología, en especial a todos aquellos que trabajaron a mi lado durante la realización de las pruebas de esfuerzo cardiológicas, tutorizando cada momento de su desarrollo.

Al personal del Servicio de Estadística de nuestro hospital, por su inestimable ayuda en la realización de todo el análisis estadístico de este proyecto.

En definitiva, a todos aquellos sin cuyo esfuerzo este trabajo de investigación no hubiera podido llegar a buen fin.

# INDICE GENERAL

	Página
<b>INDICE DE ABREVIATURAS</b>	
<b>INTRODUCCION</b> .....	12-52
<b>1.-CIRROSIS HEPATICA: Conceptos Generales</b> .....	13
<b>2.-ESTADO DE LA FUNCION CARDIACA EN LOS ENFERMOS CON CIRROSIS HEPATICA</b> .....	22
<b>3.-EVALUACION DE LA FUNCION CARDIACA EN LOS PACIENTES CANDIDATOS A TRASPLANTE HEPATICO</b> .....	26
<b>4.-BIOQUIMICA DE LOS PEPTIDOS NATRIURETICOS DE ORIGEN ATRIAL</b> .....	28
4.1. Recuerdo histórico.	
4.2. Estructura química y procesamiento del ANP.	
4.3. Familia de los péptidos natriuréticos de origen atrial.	
4.4. Síntesis y liberación.	
4.5. Circulación plasmática y vida media.	
4.6. Mecanismos de acción.	
4.7. Receptores titulares.	
4.8. Efectos fisiológicos.	
4.9. Efectos fisiopatológicos.	
<b>5.-PEPTIDO NATRIURETICO ATRIAL Y PATOLOGIA CARDIACA</b> .....	44
5.1. Papel de los péptidos natriuréticos en la insuficiencia cardíaca.	
5.2. ANP y BNP como índices de función cardíaca.	
5.3. ANP y BNP como marcadores de disfunción cardíaca subclínica.	
<b>6.-PEPTIDO NATRIURETICO ATRIAL Y CIRROSIS HEPATICA</b> .....	52
<b>HIPOTESIS DE TRABAJO</b> .....	53
<b>OBJETIVOS</b> .....	56

## ***MATERIAL Y METODOS.***

<b>1. -MATERIAL.....</b>	<b>59</b>
<b>2. -METODO.....</b>	<b>62</b>
2.1. TIPO DE ESTUDIO.....	62
2.2. MANTENIMIENTO BASICO DE LOS ENFERMOS.....	62
2.3. PARAMETROS BIOQUIMICOS ANALIZADOS.....	63
2.3.1. Parámetros de función hepática.	
2.3.2. Determinaciones hormonales.	
2.3.3. Otras determinaciones en sangre.	
2.3.4. Análisis de orina de 24 horas.	
2.4. VENTRICULOGRAFÍA ISOTOPICA.....	71
2.5. SECUENCIA DE DETERMINACIONES.....	73
2.6. ANALISIS ESTADISTICO.....	75
2.7. SOPORTE INFORMATICO.....	77
2.8. SOPORTE BIBLIOGRAFICO.....	77

<b><i>RESULTADOS.....</i></b>	<b>78</b>
-------------------------------	-----------

## ***DISCUSION***

<b>1. -ANALISIS DEL METODO DE INVESTIGACION.....</b>	<b>103</b>
<b>2. -ANALISIS DE LOS RESULTADOS.....</b>	<b>106</b>

<b><i>CONCLUSIONES.....</i></b>	<b>113</b>
---------------------------------	------------

<b><i>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....</i></b>	<b>115</b>
---	------------

## *Indice de abreviaturas*

## INDICE DE ABREVIATURAS

AA: aminoácidos

ADH: hormona antidiurética

ALT: alanino aminotrasferasa

ANOVA: análisis de la varianza

ANP: péptido natriurético atrial

ANPR: receptor de actividad guanilato ciclasa del ANP

AP: actividad de protrombina

AST: aspartato aminotrasferasa

ATP: adenosin trifosfato

BNP: péptido natriurético cerebral

BT: bilirrubina total

BD: bilirrubina directa

BI: bilirrubina indirecta

Cl: cloro

Ccr: aclaramiento de creatinina

Cu: aclaramiento de urea

CID: coagulación intravascular diseminada

CNP: péptido natriurético tipo C

CV: coeficiente de variación



dl: decilitros

DSVI: disfunción sistólica del ventrículo izquierdo

ECG: electrocardiograma

EDTA: etilendiamino tetrácido

ELISA: inmunoensayo ligado a enzimas

ET-1: endotelina 1

F: estadístico del análisis de la varianza

FA: fosfatasa alcalina

FC: frecuencia cardíaca

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

FENa: fracción de excreción del Na

FEK: fracción de excreción del potasio

FRA: fracaso renal agudo

g: gramo

GC: gasto cardíaco

$\gamma$ GT: gamma glutamil transferasa

GMPc: guanosin mononucleósido fosfato cíclico

HDA: hemorragia digestiva alta

Hto: hematocrito

IAM: infarto agudo de miocardio

I<sup>125</sup>: yodo-125

IC: índice cardíaco

ICC: insuficiencia cardíaca congestiva

IGg: inmunoglobulina g

IL: interleuquina

IS: índice sistólico

K: potasio

Kg: kilogramo

L: litro

μl: microlitro

μCi: milicurios

mg: miligramo

min: minuto

ml: mililitro

n: número

Na: sodio

NAD: nicotín adenin dinucleótido

NADH: nicotín adenin dinucleótido reducido

NS: no significativo

NT-ANP: fracción N terminal del ANP

p: probabilidad de error "menor de "

PAM: presión arterial media

PAS: presión arterial sistólica

PCP: presión capilar pulmonar

PDF: productos de degradación del fibrinógeno

PgE: prostaglandina E

PgF: prostaglandina F

pg: picogramos

PMAP: presión media de la arteria pulmonar

PVC: presión venosa central

r: coeficiente de correlación de Pearson

$r^2$ : coeficiente de determinación de la regresión lineal múltiple

RIA: radioinmuno ensayo

RF: radiofármaco

rpm: revoluciones por minuto

RST: resistencia vascular sistémica total

RVP: resistencia vascular pulmonar

SIADH: secreción inadecuada de ADH

SNC: sistema nervioso central

SNS: sistema nervioso simpático

SC: superficie corporal

t: valor de la prueba estadística de Student

Tc: tecnecio

TGF: tasa de filtrado glomerular

TNF: factor de necrosis tumoral

TSVD: trabajo sistólico del ventrículo derecho

TSVI: trabajo sistólico del ventrículo izquierdo

TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activada

TXA2: tromboxano A2

U: unidades

UI: unidades internacionales

VCM: volumen corpuscular medio

VS: volumen sistólico

vs: versus

## ***Introducción***

## **1. CIRROSIS HEPATICA: CONCEPTOS GENERALES.**

### **1.1. DEFINICIÓN.**

El término cirrosis engloba una serie de características histopatológicas y clínicas que conducen a la aparición de ésta enfermedad crónica, difusa e irreversible del hígado.

Morfológicamente la cirrosis es: "un proceso difuso caracterizado por fibrosis y la transformación de la arquitectura normal del hígado en nódulos estructuralmente anómalos"<sup>1</sup>. Los nódulos no tienen la estructura lobular normal y contribuyen a la pérdida de la arquitectura normal.

Desde este punto de vista histopatológico pueden, por tanto, distinguirse los siguientes tipos de cirrosis:

**CIRROSIS MICRONODULAR:** Se define como hígado cirrótico aquel en el que todos o casi todos los nódulos son de diámetro menor a 3 mm. Una característica importante es la uniformidad del tamaño de los nódulos. Los nódulos están uniformemente rodeados por gruesos septos regulares de fibrosis.

Con frecuencia se observa un patrón micronodular en el inicio del desarrollo de la enfermedad, y al progresar, tienden a aparecer nódulos mayores.

**CIRROSIS MACRONODULAR:** Está caracterizada por septos y nódulos que difieren considerablemente de tamaño, con muchos nódulos mayores de 3 mm de diámetro. Algunos de los nódulos pueden contener lobulillos normales.

### **1.2. ETIOLOGÍA.**

El diagnóstico etiológico suele alcanzarse por una combinación de caracteres epidemiológicos, clínicos, bioquímicos, inmunológicos e histológicos. La tabla 1 incluye los procesos asociados a la aparición de cirrosis. Las causas más frecuentes son el alcohol y las hepatitis víricas B y C. La cirrosis criptogenética es

la cirrosis de causa no identificada y no debería ser considerada como una enfermedad aparte sino más probablemente como una cirrosis con varias causas potenciales diferentes no identificables.

### **Tabla 1 . Etiología de la cirrosis.**

#### **A) Causas determinadas:**

A.1. Alcohol.

A.2. Hepatitis vírica A, B y D, y tipo C.

A.3. Trastornos metabólicos:

- Hemocromatosis.
- Enf. de Wilson.
- Déficit de  $\alpha_1$ -antitripsina.
- Fibrosis quística.
- Enf. por almacenamiento de glucógeno.
- Galactosemia.
- Tirosinemia hereditaria.
- Intolerancia a la fructosa hereditaria.
- Abetalipoproteinemia.
- Porfiria.

A.4. Enfermedad biliar:

- Obstrucción biliar extrahepática.
- Obstrucción biliar intrahepática.
- Cirrosis biliar 1<sup>a</sup>.
- Colangitis esclerosante 1<sup>a</sup>.

A.5. Obstrucción del flujo venoso:

- Enf. Venoclusiva.
- Sd. de Budd-Chiari.
- Insuficiencia cardíaca.

A.6. Fármacos y toxinas.

A.7. By-pass intestinal como tto. de la obesidad.

A.8. Sarcoidosis.

A.9. Sífilis.

**B) Causas no probadas:**

B.1. Autoinmunidad.

B.2. Micotoxinas.

B.3. Esquistosomiasis.

B.4. Malnutrición.

B.5. Obesidad.

B.6. Diabetes mellitas.

**C) Causa desconocida:**

C.1. Cirrosis criptogenética.

La caracterización completa, en un paciente dado, debe considerar las manifestaciones morfológicas, la etiología, la actividad, las complicaciones de la enfermedad y su evolución.

### **1.3. CARACTERISTICAS CLINICAS.**

#### ***CIRROSIS COMPENSADA.***

Clínicamente, la cirrosis puede desarrollarse sin dar lugar a ningún síntoma. A medida que la lesión progresa, tiene dos consecuencias principales: insuficiencia hepática e hipertensión portal y la alteración de la función renal. Estas son las responsables de las principales complicaciones de la cirrosis: ictericia, encefalopatía, ascitis y hemorragia digestiva. La cirrosis sin estas complicaciones puede designarse como cirrosis compensada. La cirrosis con una o varias de estas complicaciones suele recibir la denominación de cirrosis descompensada.



La cirrosis compensada es latente clínicamente y puede ser descubierta en una exploración clínica rutinaria, en un análisis bioquímico, en el transcurso de una cirugía abdominal realizada por otra causa o en una autopsia. De un 30 a un 40% de los casos de cirrosis pueden ser asintomáticos<sup>2</sup>. En otros casos puede sospecharse por un deterioro general con astenia, anorexia o pérdida de peso, o a causa de la aparición de anemia, trombocitopenia o leucopenia provocadas por hiperesplenismo.

### ***CIRROSIS DESCOMPENSADA.***

Las manifestaciones más frecuentes son la ascitis, la ictericia, la encefalopatía hepática y la hemorragia gastrointestinal.

La *ascitis* se desarrolla progresivamente y frecuentemente se asocia a edema de miembros. El diagnóstico de la misma es fácil cuando el líquido es abundante. Cuando no es así se puede emplear para su diagnóstico la ecografía o el TAC, y su análisis tanto bioquímico como citológico proporcionan datos importantes para su diagnóstico diferencial, siendo el líquido ascítico del cirrótico un líquido transparente, de color amarillo ámbar y con las características de un trasudado, con una concentración de proteínas totales inferior a 2.5 g/dl y relativamente con pocas células.

La *ictericia* en la cirrosis se debe, en un principio, a la incapacidad de las células hepáticas para excretar bilirrubina. Suele ser a causa de una bilirrubinemia mixta, conjugada y libre, con predominio de bilirrubina conjugada. Se asocia a orinas oscuras por bilirrubinuria. La ictericia constituye siempre una manifestación de una disfunción hepática grave. Sin embargo, diversos factores no relacionados con la lesión hepatocelular pueden contribuir a ella en un paciente cirrótico como la hiperhemólisis, la insuficiencia funcional renal o infecciones bacterianas que pueden inducir colestasis y contribuir a la hiperbilirrubinemia conjugada.

La *encefalopatía hepática* se presenta espontáneamente o como consecuencia de factores precipitantes como una hemorragia gastrointestinal, infecciones bacterianas o la administración de ciertos fármacos.

Se han propuesto muchas hipótesis diferentes sobre su patogenia como la disrupción de la barrera hematoencefálica metabólicas; por acumulo de sustancias tóxicas que provocara alteraciones funcionales en el cerebro; por falta de nutrientes que pudieran deteriorar el metabolismo energético cerebral, etc. Existen también varias clasificaciones clínicas de la encefalopatía, siendo la más común la siguiente: fase 1 caracterizada por astérexis, fase 2 por desorientación (confusión), fase 3 caracterizada por estupor o coma reversible, y la fase 4, caracterizada por un coma profundo<sup>2</sup>.

La *hemorragia digestiva* es una complicación grave de la cirrosis y puede ser mortal. Suele ser consecuencia de la ruptura de varices gástricas o esofágicas. También puede ser debida a erosiones agudas de la mucosa gástrica o consecuencia de una gastropatía secundaria a una hipertensión portal. Es imperativo realizar una endoscopia de urgencias ante un episodio de sangrado en estos pacientes para determinar la causa más probable de este.

Junto a estos síntomas los enfermos cirróticos pueden presentar *otras manifestaciones clínicas* como: deterioro del estado general; fiebre; complicaciones hematológicas como anemia y trastornos de la coagulación; complicaciones endocrinas como feminización, hipogonadismo, diabetes e hipoglucemia; complicaciones pulmonares como disnea e hipertensión pulmonar; complicaciones cardiológicas, de las que hablaremos con más detalle en un apartado posterior; y por último la aparición de carcinoma hepatocelular que ocurre hasta en un 10 a un 25% de los enfermos cirróticos<sup>2</sup>.

## ***ALTERACIONES DE LA FUNCION RENAL.***

### ***RETENCIÓN DE SODIO.***

Es la alteración de la función renal más importante en los pacientes con cirrosis. Se observa de manera constante en los pacientes que desarrollan ascitis y desempeña un papel importante en la patogenia de esta complicación. El grado de retención de sodio en los pacientes cirróticos con ascitis varía de forma

considerable de un paciente a otro: la excreción urinaria de sodio es prácticamente inexistente en algunos casos, mientras que es relativamente elevada en otros<sup>3</sup>.

Aunque los enfermos cirróticos con ascitis pueden desarrollar insuficiencia renal, en la mayoría de los casos la alteración de la excreción de sodio ocurre en el contexto de una tasa de filtración glomerular normal<sup>3</sup>. Por tanto, el mecanismo predominante para la retención de sodio en estos pacientes es un aumento de su reabsorción tubular. Los pacientes con cirrosis compensada no presentan retención de sodio.

#### *TRASTORNO DE LA EXCRECION DE AGUA LIBRE.*

El aclaramiento de agua libre después de una sobrecarga hídrica es normal en los cirróticos compensados y se halla reducida en la mayoría de los pacientes con cirrosis y ascitis<sup>4</sup>. Al igual que ocurre con la retención de sodio, el grado de alteración de la excreción de agua en los enfermos cirróticos con ascitis varía notablemente de un paciente a otro.

La hiponatremia en los cirróticos con ascitis es casi siempre consecuencia, pues, de un exceso de agua y no de un déficit de sodio. La hiponatremia dilucional en la cirrosis suele indicar una profunda alteración de la capacidad renal para excretar agua libre. Se desconoce la patogenia de la hiponatremia en los enfermos cirróticos con ascitis que conservan el aclaramiento de agua libre.

#### *INSUFICIENCIA RENAL FUNCIONAL.*

Es un síndrome caracterizado por la aparición espontánea de una notable reducción del flujo sanguíneo renal, de la tasa de filtración glomerular y del volumen urinario, en ausencia de alteraciones histológicas significativas del riñón. Es un rasgo destacado que se observa en los enfermos cirróticos con ascitis y una complicación frecuente en ellos. Constituye el índice pronóstico más preciso en los pacientes con cirrosis y ascitis: la mayoría de estos pacientes fallecen al cabo de semanas o meses después del comienzo del síndrome, con independencia del grado de insuficiencia hepática<sup>5</sup>. La mayor parte de pacientes cirróticos con ascitis

refractaria es decir, la ascitis que no puede ser eliminada mediante tratamiento médico, presentan insuficiencia renal funcional, manifestada por niveles anormalmente elevados de urea plasmática y de creatinina en sangre<sup>3</sup>.

Desde el punto de vista clínico, existen dos tipos diferentes de insuficiencia renal funcional en la cirrosis<sup>6</sup>:

El primero se caracteriza por un rápido aumento de las concentraciones de urea y creatinina, que alcanzan niveles extremadamente altos en el plazo de unos días, oliguria progresiva, hiponatremia dilucional e hiperpotasemia. Esta insuficiencia renal funcional rápidamente progresiva (denominada también *Síndrome Hepatorrenal*) se observa siempre en pacientes con función hepática muy deficiente y que presentan, además de la ascitis, otras complicaciones de la cirrosis subyacente, tales como ictericia o encefalopatía hepática.

El segundo tipo de insuficiencia renal funcional se caracteriza por un aumento moderado de la concentración de urea y de creatinina en el suero, que permanecen estables durante meses<sup>6</sup>.

#### *SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA.*

El sistema renina-angiotensina-aldosterona está implicado en la fisiopatología de los trastornos de la función renal en los cirróticos, así como otros sistemas neurohumorales y sustancias endógenas.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona está activado en la mayoría de los enfermos cirróticos con ascitis e intensa retención de sodio, y en todos los pacientes con insuficiencia renal funcional<sup>7</sup>. En muchos de ellos los niveles de renina y aldosterona son extraordinariamente elevados<sup>8</sup>. En los pacientes cirróticos con ascitis y retención moderada de sodio los niveles plasmáticos de renina y aldosterona pueden ser normales o estar sólo ligeramente elevados<sup>8</sup>.

La actividad de renina plasmática y la concentración de aldosterona plasmática son normales en los cirróticos compensados<sup>9</sup>.

La aldosterona desempeña un papel importante en la patógena de la retención de sodio en la cirrosis. La excreción urinaria de sodio en los enfermos

cirróticos con ascitis guarda una estrecha relación con el grado de hiperaldosteronismo: los niveles plasmáticos de aldosterona son más elevados en los pacientes cirróticos con importante retención de sodio<sup>8</sup>. La observación de que los enfermos cirróticos con ascitis pueden presentar retención de sodio en ausencia de hiperaldosteronismo se suele considerar como una indicación de que existen otros factores, además de la aldosterona, que intervienen en la reabsorción tubular excesiva de sodio<sup>8</sup>.

El hiperreninismo y el hiperaldosteronismo de los enfermos cirróticos con ascitis se deben a un aumento de su secreción, y no a una alteración de su metabolismo hepático<sup>10</sup>. La introducción de agentes farmacológicos que interrumpen el sistema renina-angiotensina-aldosterona ha contribuido a conseguir la comprensión de los motivos por los cuales se activa este sistema en los paciente con cirrosis y ascitis. Estos presentan un trastorno circulatorio sistémico caracterizado por descenso de la tensión arterial, hipervolemia, elevación del gasto cardíaco y disminución de las resistencias periféricas, datos todos ellos compatibles con una importante vasodilatación arteriolar. La liberación de renina en los enfermos cirróticos con ascitis, es pues, un mecanismo de homeostasis para mantener la hemodinámica sistémica; la hipotensión es el mecanismo más probable del hiperreninismo de estos pacientes.

#### **1.4. PRONÓSTICO.**

El pronóstico de la cirrosis depende de su etiología, contexto epidemiológico, manifestaciones clínicas y de laboratorio, gravedad de las lesiones histológicas y posibilidades de tratamiento. Aproximadamente se calcula que a los 6 años la supervivencia en los cirróticos compensados es del 54% y del 21% en los descompensados. Para intentar determinar con la mayor exactitud posible el pronóstico de estos pacientes se han buscado una serie de criterios que pudieran hacerlo factible, y entre ellos está la creación de la clasificación de Child-Pugh

(tabla 2) donde las determinaciones individuales se distribuyen en uno, dos, o tres puntos según el resultado, y los puntos para las cinco variables se añaden para proporcionar una puntuación que oscila entre 5 y 15. Los pacientes cuyas puntuaciones totales sean 5 o 6 se consideran de grado A; las puntuaciones de 7, 8 o 9 se consideran grado B y las que oscilan entre 10 y 15 se clasifican como de grado C. Esta clasificación se basa en cinco variables: los niveles séricos de bilirrubina y de albúmina, la ausencia o el grado de ascitis y de trastorno neurológico y el estado nutricional.

**Tabla 2. Clasificación de Child-Pugh. -**

<b>Determinaciones clínicas y analíticas</b>	<b>1</b>	<b>°2</b>	<b>3</b>
Encefalopatía	No existe	I y II	III y IV
Bilirrubina	<2 mg/dl	2-3mg/dl	>3mg/dl
Act.Protombina	>50%	30-50%	<30%
Ascitis	Ausente	Ligera-Moderada	Grave
Albúmina	>3.5g/l	2.8-3.5g/l	<2.8g/l

## **2. ESTADO DE LA FUNCION CARDIACA EN LOS ENFERMOS CON CIRROSIS HEPATICA.**

La enfermedad hepática puede tener efectos importantes en el sistema Cardiovascular. En los pacientes con cirrosis e insuficiencia hepática aguda, y en los casos con ictericia obstructiva, generalmente se observa un estado hipercinético con gasto cardíaco elevado y disminución de las resistencias periféricas. En términos generales, en la cirrosis el volumen plasmático se encuentra elevado y en los enfermos con ascitis se deteriora la función ventricular izquierda, y en casos de ascitis a tensión, esta función se deteriora aún más al dificultar el retorno venoso<sup>11</sup>. La presencia de ascitis indica un estado vasodilatador intenso con una circulación hiperdinámica<sup>12</sup>.

### ***2.1 SINDROME HIPERCINETICO EN LA CIRROSIS.***

La cirrosis, de diversa etiología, se asocia con un estado circulatorio hiperdinámico. Muchos pacientes cirróticos presentan un índice cardíaco superior al valor normal, y en ellos se demuestra clínicamente un aumento del flujo sanguíneo periférico. En los cirróticos descompensados, el gasto cardíaco, elevado en reposo, puede aumentar de manera anormal durante el ejercicio. En este sentido, se ha demostrado que hasta el 45% de enfermos cirróticos tienen un incremento de la fracción de eyección de ventrículo izquierdo de al menos el 5% durante el ejercicio en comparación con sujetos controles<sup>13</sup>. Ya en 1953 Kowalski<sup>14</sup> publicó que de 22 cirróticos alcohólicos, una tercera parte presentaban un gasto cardíaco y un volumen sistólico en reposo elevado, con presión arterial normal y disminución de las resistencias vasculares periféricas. El gasto cardíaco era desproporcionadamente alto en relación con el consumo de oxígeno y la diferencia de oxígeno arterio-venosa estaba disminuida.

En la mayor parte de los cirróticos el aumento del gasto cardíaco es bien tolerado sin presencia de descompensación cardíaca.

El aumento del gasto cardíaco se relaciona con la gravedad de la hepatopatía. A medida que empeora la función hepática y el estado clínico, empeora también el gasto cardíaco.

En una serie de pacientes cirróticos, cuando los cambios hemodinámicos sistémicos se relacionaron con la función hepática y con la hemodinamia esplácnica, el análisis multivariante puso de manifiesto que los cambios del gasto cardíaco y la resistencia vascular sistémica estaban -independiente y significativamente- correlacionados con los cambios de la albúmina y la bilirrubina séricas, con los de la protrombina plasmática y con la hemorragia gastrointestinal. Se llegó a la conclusión de que la insuficiencia hepática es parcialmente responsable del estado hiperkinético de los pacientes con cirrosis<sup>15</sup>. En otros estudios, sin embargo, parece que la hipertensión portal *per se* también podría desempeñar un papel en esto<sup>16</sup>. La magnitud de los cambios hemodinámicos en el estado hiperkinético se relacionó asimismo con la gravedad de la cirrosis, valorada mediante la clasificación de Pugh modificada<sup>17</sup>.

En cuanto a la fisiopatología de este estado hiperkinético en los cirróticos se han propuesto muchos mecanismos, sin embargo aún no se conoce con exactitud el motivo. Estudios recientes en ratas parecen concluir que la cirrosis *per se* perjudica la función cardíaca al disminuir el número de receptores  $\beta$ -adrenérgicos transmisores de adenilciclasa. La ictericia y la colemia además pueden inhibir a la adenilciclasa afectando a la contractilidad cardíaca<sup>18</sup>.

En definitiva, el estado hiperdinámico, con un gasto cardíaco elevado, es la forma de presentación habitual en los cirróticos. La alteración de la contractibilidad llevaría finalmente a un fallo de la bomba con un descenso de los marcadores de función cardíaca como la Fracción de Eyección.



## **2.2 VOLUMEN PLASMÁTICO EN LA CIRROSIS HEPÁTICA.**

El volumen plasmático en los cirróticos tiende a estar aumentado. Se ha argumentado que, en los pacientes con ascitis, la retención renal de sodio es una respuesta a la hipovolemia, como consecuencia de la extravasación de plasma en el líquido ascítico<sup>19</sup>. Sin embargo, el volumen plasmático, determinado mediante hematíes marcados con albúmina -I<sup>132</sup> y con Cr<sup>51</sup>, se encontró elevado en todos los grupos de cirróticos, incluyendo a pacientes con ascitis, insuficiencia renal funcional y anastomosis porto-cava<sup>20</sup> El aumento del volumen plasmático puede deberse en parte a la sangre adicional del lecho venoso esplácnico congestionado.

## **2.3 FUNCION VENTRICULAR IZQUIERDA EN LA CIRROSIS**

En los cirróticos se ha observado que existe un deterioro de la función ventricular izquierda.

En un estudio reciente se analizó el papel de las anomalías cardíacas estructurales y funcionales en la patogénesis de la circulación hiperdinámica y la retención renal de sodio en la cirrosis<sup>21</sup>.

Los *pacientes con ascitis* y cirrosis tenían una reducción significativa de la precarga, debido al engrosamiento relativo de la pared del ventrículo izquierdo. La postcarga también se encontraba disminuida, debido a la vasodilatación del sistema arterial, y existía una inversión de la relación presión/volumen indicando una disfunción de la contractilidad. Los *cirróticos sin ascitis* tenían una disfunción de la contractilidad la cual se acentuaba cuando se les administraba una dieta rica en sodio, asociado a una retención renal de sodio. El gasto cardíaco se mantuvo, puesto que la precarga fue normal o alta, a pesar del leve engrosamiento ventricular. Todo esto parecería, por tanto, indicar la existencia de alguna disfunción diastólica<sup>21</sup>.

En conclusión, de los estudios anteriores podría deducirse que el incremento de la precarga en los cirróticos sin ascitis compensa la disfunción cardíaca, manteniendo el gasto cardíaco en las fases precoces de esta enfermedad. En pacientes con ascitis, una reducción de la postcarga, manifestada como vasodilatación arterial sistémica, iba a actuar como mecanismo compensador para intentar así reducir la precarga y mejorar la disfunción contráctil. Sin embargo, al empeorar la hepatopatía de estos enfermos con ascitis, la bomba cardíaca acaba fallando, y con ello, disminuyendo el gasto cardíaco.

### **3. EVALUACION DE LA FUNCION CARDIACA EN LOS PACIENTES CANDIDATOS A TRASPLANTE HEPATICO.**

Actualmente en la valoración cardiológica llevada a cabo a los pacientes candidatos a trasplante se les realiza un electrocardiograma y un ecocardiograma, así como una buena historia clínica con el objetivo de descartar valvulopatías, miocardiopatías o cardiopatía isquémica.

La prevalencia de enfermedad coronaria en adultos con enfermedad hepática a quienes se les realiza un trasplante hepático es desconocida. No está claro si la enfermedad colestásica representa un factor de riesgo independiente. En un estudio reciente entre pacientes mayores de 50 años candidatos a trasplante, a quienes se les realizó coronariografía, se encontró enfermedad coronaria grave (estenosis >70%) en el 16.2% de los casos, y en el 13.3% de los casos cuando se excluyeron del análisis los pacientes con historia previa de angor. Entre los factores de riesgo (varón, fumador, hipertensión arterial, historia familiar importante de enfermedad Coronaria. etc.) la diabetes fue el factor de riesgo más importante para enfermedad moderada (estenosis entre 30-70%) o grave<sup>22</sup>. Entre los pacientes sin factores de riesgo, el riesgo de cardiopatía isquémica fue bajo, por lo que en este grupo parece estar aceptado no realizar ningún estudio invasivo previo para descartarla.

Tampoco se encontró mayor frecuencia en la enfermedad colestásica<sup>22</sup>. Las técnicas de imagen post-perfusión y la realización de una ventriculografía isotópica no parecen ser útiles si el paciente no presenta asociados factores de riesgo y está asintomático.

En los pacientes diabéticos se debe, por tanto, realizar un estudio amplio de enfermedad coronaria. Se puede realizar una ecocardiografía de esfuerzo con dobutamina, que es bastante sensible y específica o una ventriculografía isotópica también con dobutamina, debiéndolas complementar con una coronariografía si hay datos clínicos de cardiopatía isquémica. Se ha descrito un estado de hipercoagulabilidad después del trasplante que podría predisponer a trombosis coronaria, aumentando el riesgo de infarto entre estos pacientes<sup>23</sup>.

La enfermedad coronaria conocida es una contraindicación, salvo que se actúe sobre ella antes o a la vez<sup>24</sup>, ya que se asocia a alta morbilidad (81%) y mortalidad post-trasplante (50%), si no se actúa sobre ella.

En pacientes asintomáticos desde el punto de vista cardiológico y sin factores de riesgo, puede ser suficiente realizar pruebas no invasivas como el ECG o el ecocardiograma siempre que sean normales. En la Unidad de Trasplante Hepático del H.U.Reina Sofía de Córdoba también se contempla dentro del protocolo de valoración cardiológica pretrasplante, la realización de una ventriculografía isotópica junto al ECG y la ecocardiografía. Si se detecta una fracción de eyección <60%, se realizará una prueba de esfuerzo con ventriculografía isotópica o un test de esfuerzo con dobutamina, determinando su incremento durante el ejercicio. Si la fracción de eyección basal es <45% y/o no se incrementa con la prueba de esfuerzo, el riesgo quirúrgico es muy alto y se considera una contraindicación para el trasplante<sup>25</sup>.

En pacientes mayores de 60 años, aun sin factores de riesgo, o en pacientes con factores de riesgo, se deberá buscar afectación arterial sistémica y descartar coronariopatía mediante test de esfuerzo con dobutamina.

La coronariografía se realizará en caso de sospecha clínica de cardiopatía isquémica.

La colaboración del cardiólogo es también necesaria ante cualquier otra cardiopatía descubierta, para valorar su importancia y el mejor momento de tratamiento, caso de ser necesario.

## **4. BIOQUIMICA DE LOS PEPTIDOS NATRIURETICOS DE ORIGEN ATRIAL.**

### **4.1. RECUERDO HISTORICO.**

En 1956 Henry demostró que la distensión de las aurículas produce un rápido incremento de la diuresis y la natriuresis<sup>26</sup>. Ese año, Kisch<sup>27</sup> escribió la presencia de unos gránulos electrodensos en los miocardiocitos de la aurícula de los mamíferos. Sin embargo, pasaron 15 años hasta que De Bold demostrara que la inyección en ratas normales de extractos crudos de tejido auricular de rata producía una rápida y potente natriuresis y diuresis, junto a una hipotensión moderada, efectos que no se observaban al infundir un extracto similar del músculo ventricular<sup>28</sup>. Posteriormente se comprobó que la hipotensión producida tras la inyección del extracto se debía a un efecto directo de vasorrelajación sobre el músculo liso vascular<sup>29</sup>.

A partir de entonces, se fueron aislando diferentes péptidos, de longitud variable, por la diversidad de los procedimientos de purificación, hasta conocerse la estructura final del péptido. Mediante técnicas de recombinación genética se estableció e identificó el gen que codifica el ANP, que se localiza en el cromosoma 1 del mapa genético humano<sup>30</sup>.

### **4.2. ESTRUCTURA QUIMICA Y PROCESAMIENTO DEL ANP.**

El aislamiento y secuenciación del ANP en la rata mostró que existía un precursor común denominado pre-pro-ANP, constituido por un péptido señal de 24 AA y un precursor de 126 AA (pro-ANP)<sup>31</sup>. En el hombre<sup>30,32</sup> el pre-pro-ANP está constituido por 151 AA con diferencias en el péptido señal si bien la porción biológicamente activa es homóloga a la de la rata.

La pérdida de una secuencia de 25 AA del extremo N-terminal genera la prohormona de 126 AA, también denominada atriopeptinógeno. Este pro-ANP es la

forma primaria en que los péptidos se almacenan en los gránulos perinucleares de los miocardiocitos auriculares<sup>33</sup>. Sin embargo, sólo se libera el fragmento C-terminal de 28 AA al torrente circulatorio. Aunque el fragmento N-terminal puede pasar también a la circulación, no se consideró inicialmente una hormona biológicamente activa.

Para evitar la confusión existente debido a la diversa nomenclatura empleada, se creó un Comité de Nomenclatura y Estandarización<sup>34</sup>, que estableció que los aminoácidos deben numerarse partiendo del extremo N-terminal, excluyendo el péptido señal. Así, el alfa ANP humano, principal forma circulante activa, debe llamarse ANP (99-126) y el pro-ANP o atriopeptinógeno, principal forma de almacenamiento en el tejido auricular, debe nombrarse como ANP (1-126).

Recientemente se han aislado nuevas formas del péptido natriurético, además del ANP, denominadas BNP (péptido natriurético cerebral o péptido natriurético tipo B) y CNP (péptido natriurético tipo C). Por otra parte, existen evidencias de que la porción N-terminal de la prohormona ANP (1-126), denominada ANP (1-98) posee acciones fisiológicas. Todos estos hallazgos nos llevan hoy en día a hablar de la familia de los péptidos natriuréticos atriales, más que de alguno de ellos por separado.

### **4.3 FAMILIA DE LOS PEPTIDOS NATRIURETICOS DE ORIGEN ATRIAL.**

#### **4.3.1 ANP (99-126).**

Es la porción carboxiterminal de 28 AA de la prohormona ANP (1-126) y se conoce también como alfa-ANP. Constituye la principal, aunque no la única forma circulante activa. Se secreta principalmente en las aurículas bajo condiciones de expansión de volumen sanguíneo central, produciendo un aumento en la tensión de la pared auricular, que es su principal estímulo liberador<sup>35</sup>.

Asimismo, se encuentra significativamente elevado en condiciones de insuficiencia cardiaca congestiva<sup>36</sup> y ese incremento se produce a expensas de un aumento en la secreción auricular pero también de los ventrículos, principalmente el izquierdo<sup>37,38</sup>.

El ANP ejerce su acción de manera selectiva sobre receptores guanilato ciclasa tipo A (ANPR-A), localizados preferentemente en las células endoteliales a nivel renal y sistémico. Sus efectos biológicos dan lugar a natriuresis, reducción de la presión arterial sistémica e inhibición del eje renina-angiotensina-aldosterona<sup>28,39,40</sup>. Más específicamente, a nivel renal el ANP circulante aumenta el FPR y la TFG, inhibiendo a nivel tubular la reabsorción de sodio y agua<sup>41</sup>. También se sabe que interfiere con la hormona antidiurética en la reabsorción de agua a nivel del túbulo colector cortical<sup>42</sup>.

#### **4.3.2. Péptido natriurético cerebral, tipo B ó BNP:**

En 1988, fue identificado en cerebro de porcino un segundo péptido de 32 aminoácidos con similar estructura y actividad biológica que el ANP<sup>43</sup>, llamado por ello péptido natriurético cerebral. Sin embargo, pronto se aisló en la aurícula humana, estableciéndose su secuencia de 32 aminoácidos<sup>44</sup> por lo que, sí bien mantuvo su denominación abreviada BNP, pasó a llamarse péptido natriurético tipo B.

Yasue y cols<sup>37</sup> comprobaron que el principal lugar de secreción y liberación era el ventrículo, tanto en el sujeto como en el cardiópata, también en respuesta a cambios en la tensión de la pared. En condiciones basales, el BNP circulante se encuentra en concentraciones que no alcanzan más del 20% de los niveles de ANP. Sin embargo, en la insuficiencia cardiaca, la relación BNP/ANP aumenta y el BNP circula en concentraciones similares al ANP, incluso excediéndolo en los casos más severos<sup>45</sup>.

Queda decir que el estímulo de la liberación de BNP también es el aumento en la tensión de la pared auricular o ventricular<sup>37,45</sup>. Su acción se ejerce mediante

la interacción a nivel periférico con los mismos receptores que el ANP, estimulando la producción de  $GMPc^{46}$ , si bien esto último aún no está bien establecido.

#### **4.3.3. Péptido natriurético tipo C ó CNP:**

El último de los péptidos de la familia natriurética es el CNP o péptido natriurético tipo C. Se trata de un péptido de 22 aminoácidos con gran similitud estructural con el ANP y el BNP<sup>47</sup>. También se sintetiza como una pre-prohormona de 126 aminoácidos sufriendo posteriormente división y conversión a la forma activa de 22 aminoácidos<sup>48</sup>.

Al igual que los otros péptidos, CNP es capaz de reducir la precarga cardiaca, pero, a diferencia de ellos, carece de efecto natriurético<sup>49</sup>.

El CNP fue localizado originariamente en el cerebro del cerdo<sup>50</sup> y, posteriormente, en el miocardio porcino<sup>51</sup>. Un estudio posterior descartó la existencia de RNA mensajero del CNP en el miocardio humano<sup>52</sup>. De hecho, el principal lugar de síntesis en el hombre son las células endoteliales, lo que confiere un papel paracrino del péptido en el control del tono vascular<sup>53</sup>.

El CNP ejerce su acción de manera selectiva sobre receptores guanilato ciclasa tipo B (ANPR-B) diferentes de los del ANP y BNP (ANPR-tipo A), de claro predominio en el músculo liso vascular, a diferencia de los tipo A, localizados preferentemente en las células endoteliales<sup>54</sup>.

#### **4.3.4. NT-ANP ó ANP (1-98):**

La cosecreción del ANP (1-98), también llamado NT-ANP, junto con el ANP (99-126) hace pensar que aquel debe ser igualmente prevalente en la circulación. Sin embargo, la concentración de ANP (1-98) en plasma es 10 veces superior a la de ANP (99-126), lo que se explica dada su mayor vida media, debida a un menor aclaramiento renal<sup>55</sup>. Se incrementa ante los mismos estímulos: aumento de la tensión auricular por expansión de volumen o insuficiencia cardiaca<sup>56</sup>.



Uno de sus fragmentos intermedios es el ANP (31-67), cuya infusión en ratas provoca efectos diuréticos y natriuréticos similares al ANP (99-126)<sup>57</sup>. Su mecanismo de acción no es claro, aunque se conoce que es un potente inhibidor de la Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPasa de las células de los túmulos colectores de la médula renal a través de la producción de PGE<sub>2</sub><sup>58</sup>.

#### **4.3.5. Otros péptidos natriuréticos:**

También se ha descrito la presencia de un nuevo péptido de 32 aminoácidos en la orina humana pero no en el plasma, de similar estructura que el ANP (99-126) pero con 4 aminoácidos más en sentido N-terminal, denominándose ANP (95-126) o urodilatín<sup>59</sup>.

Más tarde, se comprobó que su excreción urinaria se correlacionaba con la natriuresis, especialmente en respuesta a sobrecargas de volumen<sup>60</sup>. Esto llevó a pensar que el riñón también es capaz de sintetizar sus propios péptidos natriuréticos, que, debido a la diferencia estructural mencionada en el extremo N-terminal, escaparían de la degradación enzimática de las endopeptidasas renales.

#### **4.4. SINTESIS Y LIBERACION.**

Se ha comprobado que el principal lugar de síntesis y liberación del ANP en sujetos normales es la aurícula cardíaca<sup>37,61,62</sup>. Así, Richards y cols<sup>62</sup>, en 1986, confirmaron, mediante muestreo sanguíneo, que el ANP es una hormona circulante secretada en el corazón y que la concentración en el seno coronario, lugar de drenaje de ambas aurículas, era mucho mayor que en el resto de los sitios. Aunque los miocardiocitos tanto de la aurícula derecha como de la izquierda contienen péptido natriurético atrial, la cantidad es aproximadamente el doble en el tejido de la aurícula derecha<sup>63,64</sup>.

Sin embargo, también se ha observado en los ventrículos RNA mensajero de ANP<sup>65</sup>. Se ha estimado que la secreción ventricular basal del ANP en personas sanas es 100-150 veces menor que la de aurícula. Sin embargo, en situaciones como la insuficiencia cardíaca o la sobrecarga de volumen, la secreción ventricular cobra especial relevancia pues aumenta significativamente hasta equipararse con la secreción auricular<sup>37</sup>. En este sentido, un reciente estudio confirmó mediante muestreo sanguíneo a diferentes niveles de la circulación coronaria y sistémica el origen auricular del ANP en los sujetos sanos, en tanto en los pacientes con cardiopatía aumenta su liberación tanto en la aurícula como en el ventrículo<sup>37</sup>.

Aunque el ANP se localiza fundamentalmente en el corazón, no es únicamente una hormona de origen cardíaco. Se ha comprobado la presencia tanto de RNA mensajero como de sustancias ANP-like en otros órganos como la adenohipófisis, el pulmón<sup>66</sup>, el arco aórtico<sup>67</sup>, el cerebro<sup>68</sup> e incluso el riñón<sup>69</sup>.

Cualquier circunstancia que incremente la precarga o la postcarga se asocia con incremento de la secreción de ANP<sup>70</sup>. Desde que la sobrecarga de sodio<sup>71</sup> y la expansión de volumen<sup>72</sup> inducían la secreción de ANP en el hombre, ya se anticipaba que el estímulo de su liberación podía ser el aumento de la presión auricular. Posteriormente, se demostró que los niveles de ANP circulante están estrechamente relacionados con las presiones auriculares derecha e izquierda tanto en pacientes con fallo cardíaco congestivo<sup>36,73</sup> como en sujetos sanos<sup>37,62</sup>. Estos hallazgos apoyan firmemente el papel de la presión atrial como estímulo para la secreción de ANP, aceptándose en la actualidad éste como el principal estímulo de la secreción cardíaca del péptido.

También se ha sugerido que, más que la presión, sería la tensión de la pared auricular la que realmente determina la secreción del ANP<sup>74</sup>. De esta manera, también influirían otros factores como la dimensión de las cavidades cardíacas<sup>75</sup>. También se ha demostrado que, para un estrés parietal idéntico de las aurículas, los pacientes con miocardiopatía dilatada tenían niveles de ANP tres a cuatro veces mayores que los pacientes con enfermedad valvular<sup>76</sup> lo que sugeriría que,

para un mismo estímulo, la secreción también puede verse modulada por la naturaleza de la cardiopatía.

Otros estímulos para la liberación del péptido, de menor importancia clínica, son la estimulación del sistema nervioso simpático<sup>77</sup>, la angiotensina II<sup>77</sup>, la esteroidogénesis suprarrenal<sup>78</sup> y la administración de mineral o glucocorticoides<sup>79</sup>.

También se han descrito niveles circulantes elevados de ANP, independientemente de los cambios de la presión auricular, en la taquicardia supraventricular<sup>80</sup> y en el ejercicio intenso<sup>81</sup>.

En cualquier caso, de todos ellos, la distensión de las paredes de la aurícula, por sobrecarga de volumen o insuficiencia cardiaca, constituye el principal mecanismo de liberación de ANP.

#### **4.5 CIRCULACION PLASMATICA Y VIDA MEDIA DE LOS PEPTIDOS NATRIURETICOS DE ORIGEN ATRIAL.**

Aunque el ANP se sintetiza y almacena en los miocardiocitos atriales como ANP (1-126), se desconoce el lugar de conversión a la forma biológicamente activa. Eso sí, se sabe que corazones aislados y perfundidos de ratas contienen la fracción carboxiterminal de 28 AA, lo que hace pensar que la división de la prohormona ANP (1-126) se da en algún lugar del corazón<sup>82</sup>.

Los valores en adultos sanos de ANP (99-126) oscilan entre 17-64 pg/mL (6-31 pmol/mL). Su vida media es muy breve, entre 2-3 minutos. Existe controversia respecto de la determinación del rango normal del péptido en la circulación dada su variabilidad en diferentes estudios. Ello puede deberse a diversos factores como la edad, el lugar de la toma de muestra, la hora de la toma, el tipo de dieta o el método analítico empleado en la determinación<sup>83</sup>. Así, el ANP tiene un ritmo circadiano de secreción, comprobándose que la concentración se eleva al final de la tarde hasta alcanzar un valor pico en torno a las 4:00 de la madrugada y disminuye posteriormente hasta una concentración valle a las 8:00 de la mañana<sup>84</sup>.

Por otro lado, los niveles plasmáticos de ANP (1-98) en sujetos sanos oscilan en torno a 420 pmol/mL, concentración mucho mayor que la de ANP (99-126). Su vida media es ocho veces mayor que la del ANP biológicamente activo<sup>84</sup>. Estos hechos probablemente sean la consecuencia de la existencia de mecanismos de eliminación diferentes para cada fragmento peptídico.

Los mecanismos por los que el ANP se aclara del plasma no se conocen bien. En cualquier caso, el riñón es el principal órgano que elimina tanto ANP (1-98) como el ANP (99-126)<sup>83</sup>. Además, numerosos investigadores apuntan la existencia de un metabolismo intracelular mediado por algún receptor específico a nivel tisular<sup>70,85,86</sup>.

En cuanto al BNP, es conocido que los niveles de péptido circulante son menores que los de ANP, no superando el 20% de la concentración de ANP en sujetos sanos si bien en la insuficiencia cardiaca crónica, la ratio BNP/ANP aumenta y en los casos más severos el BNP excede al ANP<sup>45,87</sup>.

#### **4.6 MECANISMO DE ACCION.**

Una vez liberado el péptido natriurético atrial, éste se unirá a sus receptores específicos, estimulando la síntesis de su segundo mensajero, el GMPc, que activará a una protein-kinasa, que mediará los efectos intracelulares del ANP<sup>88</sup>.

Esta kinasa provoca un descenso del calcio intracelular que llevará a la relajación del músculo liso vascular y de las células mesangiales<sup>89</sup>. Los mecanismos conocidos son variados: de una parte, la protein-kinasa contrarresta la elevación del calcio intracelular estimulada por la angiotensina II, la vasopresina y la norepinefrina<sup>90</sup>; de otra, por una vía diferente, activa una calcio-ATPasa<sup>91</sup>. Finalmente, la protein-kinasa impide la fosforilación de los canales de miosina, bloqueando la actividad contráctil<sup>92</sup>.

Este efecto es relativamente prolongado a pesar de la breve vida media del ANP, de manera que la vasodilatación persiste durante horas tras la desaparición en plasma del péptido una vez inyectado<sup>93,94</sup>. Asimismo, se ha demostrado la persistencia del GMPc en plasma durante un periodo de tiempo superior a la vida media del péptido<sup>93,94</sup>. Todo ello, pues, sugiere una actividad intracelular prolongada de esta hormona.

En el riñón, la principal acción del péptido es el incremento de la TFG a pesar de un descenso de la presión sanguínea y del flujo plasmático renal<sup>95,96</sup>. Esto se explica por la contracción de la arteriola eferente, la dilatación de la aferente y el aumento de la superficie de filtración por el efecto sobre las células mesangiales<sup>95</sup>. En cuanto a la actividad excretora del ANP, ésta se fundamenta en la disminución de la reabsorción tubular de sodio en los tubos colectores, donde se han demostrado la existencia de receptores para el ANP. A pesar de haberse detectado incremento de la producción de GMPc en otras localizaciones de la nefrona<sup>97</sup>, no se han demostrado otras acciones renales del péptido.

#### **4.7 RECEPTORES TISULARES**

Tanto el ANP como el BNP actúan biológicamente a través de un receptor con actividad guanilato ciclasa (ANPR-A) que se expresa ampliamente en las células endoteliales<sup>46,54</sup>. El CNP actúa a través de otro receptor diferente (ANPR-B), también con actividad guanilato ciclasa, que se expresa predominantemente en las células musculares lisas de los vasos sanguíneos<sup>54</sup>.

El receptor tipo A tiene actividad intrínseca guanilato ciclasa y es capaz de unirse, además del ANP, al BNP, si bien su afinidad y potencia es 10 veces menor en este último caso. El receptor tipo B mantiene la actividad guanilato ciclasa pero presenta especial afinidad por el CNP, más que el ANP o el BNP. Por último, existe un tercer tipo de receptor (tipo C o ANPR-C), que carece de actividad guanilato

ciclasa y cuyo papel fisiológico está ligado al aclaramiento tisular del ANP circulante<sup>98</sup>.

Las concentraciones de los distintos receptores varían de unos tejidos a otros. Así, en el riñón, los receptores de ANP se localizan predominantemente en el glomérulo y en la médula renal<sup>99</sup>. Dentro del glomérulo se ha detectado la presencia de estos receptores en las células epiteliales, endoteliales y mesangiales<sup>100</sup>. En la médula, en los tubos colectores y la pelvis renal pero no en el túbulo contorneado proximal, asa de Henle, túbulo distal ni en los túmulos colectores fuera de la médula renal. También se ha comprobado la existencia de receptores para el ANP en las arterias renales y en la vasa recta<sup>101</sup>.

Por otra parte, la proporción entre los diferentes tipos de receptores varía según la localización anatómica. Mientras en la papila renal, entre el 40-100% de los receptores corresponden al tipo A, en el glomérulo, entre el 60-90% de los receptores corresponden al tipo C<sup>102</sup>.

También se han detectado receptores para el ANP en otras localizaciones como el tejido corticoadrenal<sup>103</sup>, la hipófisis<sup>104</sup> y el sistema nervioso central<sup>105</sup>.

#### **4.8 EFECTOS FISIOLÓGICOS.**

Los péptidos natriuréticos de origen atrial se liberan en respuesta a un aumento en la presión o volumen intracardíacos y tiene un efecto natriurético, vasodilatador y supresor del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Hasta la fecha, no se ha aclarado suficientemente si el péptido juega algún papel en condiciones de normalidad<sup>106</sup>.

Se han documentado modificaciones de la tensión arterial, el volumen plasmático y la natriuresis cuando los niveles de ANP y BNP aumentan manteniéndose dentro del rango de la normalidad, mediante infusión intravenosa. Es posible, pues, que pequeños cambios en el ANP y BNP ejerzan efectos sustanciales en la natriuresis y el volumen de agua extracelular, lo que conferiría

un papel fisiológico a esta hormona como reguladora de la precarga cardíaca mediante el estímulo de la excreción renal de sodio<sup>107-109</sup>.

#### **4.8.1. Efectos hemodinámicos:**

El ANP y BNP son potentes inhibidores de la contracción del músculo liso vascular<sup>110</sup>, especialmente cuando está presente un estímulo vasoconstrictor. Esto da lugar a una disminución importante de las resistencias periféricas, sin cambios significativos sobre el gasto cardíaco<sup>110,111</sup>.

De otro lado, se ha observado una reducción del retorno venoso y de las presiones de llenado venosas<sup>111,112</sup> tras la infusión de ANP, lo que incluso explicaría un descenso del gasto cardíaco, según la Ley de Frank-Starling, como adaptación al descenso de la precarga cardíaca.

Este último efecto es mediado por la natriuresis y un fenómeno de redistribución del volumen intravascular hacia el espacio intersticial, debido a un aumento de la resistencia postcapilar<sup>113</sup>, provocando hemoconcentración.

#### **4.8.2. Efectos renales:**

Los péptidos natriuréticos producen un incremento de la natriuresis y la diuresis, así como un aumento de la excreción de fosfato, calcio, potasio, magnesio y cloro<sup>95,110</sup>. Aunque la máxima diuresis conseguida por el ANP y BNP es mucho menor que la que se obtiene con diuréticos del asa, su equivalencia molar es mil veces más potente que la furosemida<sup>114</sup>.

En su mayor parte, los efectos renales del ANP y BNP están mediados por el incremento de la TGF. El ANP induce un aumento de la fracción de filtración, de forma que los cambios en la diuresis y la natriuresis evolucionan de forma paralela a los que sufre la fracción de filtración<sup>111</sup>. De acuerdo con esto, los péptidos natriuréticos causan una vasodilatación de la arteriola aferente y una

vasoconstricción de la eferente, lo que inducirá una elevación de la presión hidrostática capilar y, por lo tanto, de la fuerza neta de ultrafiltración<sup>95,111</sup>.

Sin embargo, los efectos renales del ANP y BNP no sólo dependen del incremento de la TGF, como inicialmente se pensó. Incluso se ha observado incremento de la natriuresis sin cambios detectables de la TGF con la administración de bajas dosis de ANP<sup>115</sup>. De hecho, se han comprobado efectos directos e indirectos de ANP sobre otros lugares de la nefrona (tubo proximal y porción cortical y medular de los tubos colectores)<sup>111</sup> (Tabla 3).

*Tabla 3. - Efectos directos e indirectos de los péptidos natriuréticos de origen atrial.*

<b>EFFECTOS DIRECTOS:</b>	
Arteria renal:	- Variación del flujo sanguíneo.
Glomérulo:	- Aumento de la TFG y fracción de filtración.
Túbulo proximal:	- Disminución de la absorción de agua y Na dependiente de angiotensina II.
Túbulo colector cortical:	- Disminución de la hidrosmosis por ADH.
Túbulo colector medular:	- Cierre de los canales del Na amiloride sensibles. - Aumento del cotransporte Na-K-Cl. - Disminución de la hidrosmosis por ADH.
Vasa recta:	- Aumento del flujo y presión hidráulica.
Médula:	- Disminución del contenido de solutos.
Aparato yuxtaglomerular:	- Disminución de la secreción de renina.
<b>EFFECTOS INDIRECTOS:</b>	
Túbulo proximal :	- Disminución de la reabsorción por aumento de la presión de filtración. - Disminución del transporte Na-H (dopamina dependiente).
Tubo colector medular interna:	- Disminución de la reabsorción por disminución de solutos. - Descenso de presión en vasa recta.



En especial, se ha demostrado que el ANP inhibe la reabsorción de sodio en el tubo colector medular<sup>111</sup>. Este hecho está apoyado por el hallazgo de una acumulación de GMPc en células del tubo colector medular<sup>116</sup>. El ANP produce una redistribución de la circulación intrarrenal desde la corteza hasta la médula renal<sup>117</sup>. En particular, dicho péptido causa un incremento del flujo a nivel de los vasa recta disipando de esta manera el gradiente de solutos existente en la médula. Asimismo, el ANP eleva la presión hidrostática de la vasa recta, lo que también contribuye a la reducción de la reabsorción en los tubos colectores medulares<sup>118,119</sup>.

También puede explicarse el efecto renal del ANP por su capacidad para inhibir la liberación de renina, así como la acción de la aldosterona, la angiotensina II y la ADH<sup>77,120</sup>. De hecho, los niveles de ANP y renina se encuentran inversamente relacionados en sujetos normales y la administración de ANP suprime la liberación de renina independientemente del estado de repleción de sodio en una relación dosis-dependiente<sup>108</sup>. Sin embargo, estos efectos ejercidos sobre el transporte tubular son demasiado lentos para considerar este mecanismo como un factor determinante de la natriuresis inicial tras la infusión de ANP<sup>121</sup>.

Finalmente, queda resaltar que para que se den todos estos efectos del ANP sobre el riñón es necesaria una adecuada perfusión renal y filtración glomerular, de manera que el efecto natriurético del ANP queda abolido si las presiones de perfusión renal son insuficientes<sup>122</sup>.

#### **4.8.3. Interacción neuroendocrina:**

El ANP y BNP actúan sobre el eje renina-angiotensina-aldosterona inhibiendo la secreción de renina y aldosterona<sup>77,120</sup>. La administración de dosis altas de ANP inhibe la secreción de aldosterona secundaria a la infusión de angiotensina II, incluso en presencia de concentraciones elevadas de renina<sup>93,95</sup>.

Sin embargo, a dosis menores, descienden aldosterona, renina y angiotensina II<sup>123,124</sup>. Esta diferente respuesta según la dosis de ANP observada en la renina se debe probablemente a la mayor acción hipotensora y mayor activación simpática inducida por mayores dosis de las hormonas natriuréticas.

Asimismo se ha demostrado la existencia de receptores para el ANP en la hipófisis posterior<sup>104</sup>. Parece probable que el ANP también inhibe la liberación de ADH, si bien esto aún no está definitivamente establecido<sup>125,126</sup>.

La relación con el SNS parece ser dosis dependiente. A dosis bajas, produce inhibición simpática<sup>77</sup>. A dosis altas dosis estimula la actividad simpática, probablemente porque reduce el llenado venoso central y la presión arterial sistémica<sup>127</sup>.

Por último, se ha observado incremento de los niveles de ANP en respuesta a la administración de mineralocorticoides, probablemente en respuesta a un aumento en la retención hidrosalina<sup>79</sup>.

#### **4.8.4. Relación con el volumen corporal:**

La relación existente entre los cambios del volumen extracelular y los niveles de ANP y BNP circulante sugiere que éste juega un papel importante en la regulación de los fluidos corporales. Así, se ha observado que en ratas con expansión aguda de volumen, la administración de anticuerpos anti-ANP atenúa la excreción renal de sodio y agua<sup>128</sup>. Por contra, la expansión crónica no produjo cambios significativos en los niveles de ANP<sup>93</sup>. Todo ello sugiere un importante papel regulador del péptido natriurético atrial en la homeostasis de los fluidos, especialmente, ante cambios agudos de volumen.

## **4.9 EFECTOS FISIOPATOLOGICOS DEL ANP.**

### **4.9.1. Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC):**

Los niveles de ANP y BNP se encuentran elevados en los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, existiendo, además, una correlación entre los niveles de estas hormonas y la gravedad de la enfermedad. El incremento de este péptido parece incapaz, en este caso, de evitar la retención de agua y sodio que caracteriza a esta enfermedad.

También se ha observado que la administración exógena de ANP provoca sólo una mínima elevación de la excreción de sodio en estos paciente<sup>113</sup>. Por otra parte, la administración de anticuerpos específicos anti-ANP en ratas con ICC causa una notable reducción de la natriuresis<sup>128</sup>. Estos datos, aunque aparentemente contradictorios, sugieren que el ANP endógeno promueve la excreción de agua y sodio en la ICC para evitar una retención masiva de líquidos corporales<sup>129</sup>.

La razón por la que en la ICC la administración de ANP exógeno no es capaz de producir los efectos deseados se desconoce. Se especula con que ya los niveles de ANP endógeno están provocando en el riñón una respuesta máxima<sup>129</sup>. Por otra parte, la activación de los sistemas renina-angiotensina-aldosterona y sistema nervioso simpático puede antagonizar la acción renal del ANP en la insuficiencia cardiaca. Así, se ha observado que la administración de captopril o la denervación renal restaura el potente efecto natriurético del ANP en la insuficiencia cardiaca<sup>130</sup>.

### **4.9.2. Insuficiencia renal:**

Se sabe que el ANP y BNP también se encuentran elevados en los casos de insuficiencia renal crónica y que esta elevación es debida a la retención de volumen y a una menor excreción del propio péptido<sup>131</sup>.

También los niveles de ANP se encuentran elevados en casos de insuficiencia renal aguda, presumiblemente como resultado del aumento del volumen plasmático<sup>132</sup>. Aunque se desconoce el papel de estas hormonas en esta situación, se ha observado en varios modelos animales de FRA que la administración de ANP exógeno es capaz de preservar la filtración glomerular y estabiliza la fase de daño isquémico<sup>133</sup>. En el hombre, los estudios realizados no han sido concluyentes.

#### **4.9.3. Otras situaciones:**

También se han descrito niveles altos de ANP circulante en la diabetes mellitus<sup>134</sup>. Se piensa que el incremento del ANP en esta situación sería la consecuencia de la expansión de volumen derivada de la hiperglucemia no compensada, pudiendo contribuir a la hiperfiltración de los estadios precoces de la diabetes<sup>135</sup>.

En los pacientes con cirrosis hepática los niveles de ANP también se encuentran elevados, especialmente en presencia de ascitis<sup>136</sup>. Al igual que ocurre en la insuficiencia cardíaca, el riñón responde de forma atenuada a la administración exógena de ANP, probablemente por la baja presión de perfusión renal asociada a la cirrosis y también por la hiperactividad simpática y del eje renina-angiotensina-aldosterona. Recientemente se ha demostrado que los pacientes cirróticos sin ascitis ya presentan elevación del ANP, manteniéndose un adecuado balance salino a pesar de una ingesta normal de sodio, lo que sugeriría que se logra un equilibrio en el balance salino gracias al ANP, al menos en fases precoces de la enfermedad<sup>137</sup>.

## **5. PEPTIDO NATRIURETICO ATRIAL Y PATOLOGIA CARDIACA.**

La insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) se caracteriza hemodinámicamente por un bajo gasto cardiaco, presiones cardiacas de llenado (presión venosa central y presión capilar pulmonar) elevadas e incremento de la resistencia periférica total. Junto a ello, existe una activación del eje renina-angiotensina-aldosterona y una ávida retención de agua y sodio.

Numerosos trabajos han comprobado un aumento en los niveles plasmáticos de los péptidos natriuréticos ANP<sup>36,138-140</sup>, NT-ANP<sup>56</sup> y BNP<sup>36,45,141,142</sup>, en los pacientes con ICC, siendo éstos paralelos a la gravedad de la enfermedad. Asimismo, cuando el tratamiento de la ICC es efectivo se observa un descenso significativo en los niveles de péptido<sup>143</sup>.

Existe una estrecha correlación entre los niveles de péptido natriurético circulante y los índices de función cardíaca, valorados por ecocardiografía, ventriculografía isotópica y cateterismo cardíaco<sup>36,62,144,145</sup>.

### **5.1 PAPEL DE LOS PEPTIDOS NATRIURETICOS ATRIALES EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA.**

La elevación del ANP y BNP puede contribuir como mecanismo compensador en la fisiopatología de la disfunción ventricular precoz. En este sentido, Packer<sup>146</sup> formuló una hipótesis sobre las interacciones neurohumorales que se producen en la insuficiencia cardíaca. En una primera fase, se activan el SNS y el eje renina-angiotensina-aldosterona, manteniéndose la presión arterial sistémica y el gasto cardíaco en niveles próximos a la normalidad. En esta situación, la liberación de estas hormonas limitaría el efecto vasoconstrictor del SNS y la angiotensina II, permitiendo una adecuada perfusión renal y manteniendo la homeostasis hidrosalina a pesar de los efectos vasoconstrictor y antinatriurético de los otros sistemas<sup>147</sup>. Cuando cronifica el fallo cardiaco, el eje renina-angiotensina-

aldosterona escapa de la acción inhibitoria de los péptidos natriuréticos, permaneciendo ambos en niveles elevados, produciéndose así la alteración en la homeostasis del sodio propia de la ICC<sup>148</sup>.

Estos hallazgos apoyan la posibilidad de que los niveles elevados de ANP y BNP pueden inicialmente suprimir renina y aldosterona<sup>40</sup> y limitar así la retención de sodio y agua en la insuficiencia cardiaca. Conforme progresa el fallo cardiaco, esta acción puede ser contrarrestada por otros mecanismos de regulación<sup>149</sup> como una mayor activación del eje renina-angiotensina-aldosterona, la activación del sistema nervioso simpático, que induce vasoconstricción renal o quizás un fenómeno down-regulation, como se ha puesto de manifiesto en animales<sup>150,151</sup>. El hallazgo de un descenso en la densidad de receptores plaquetarios para ANP en pacientes con ICC y niveles de ANP muy elevados apoyaría también esta hipótesis<sup>152</sup>.

En este sentido, Richards<sup>153</sup> examinó las concentraciones de ANP y renina en reposo en individuos normales y pacientes con insuficiencia cardiaca. Comprobó que los niveles de ANP y renina estaban inversamente relacionados en los sujetos normales pero no así en pacientes con fallo cardiaco crónico, y que la administración de ANP sintético suprime la liberación de renina en sujetos sanos. Así pues, se confirma que el ANP inhibe la secreción de renina en una relación dosis-dependiente y sugiere que esta acción se modifica por el estado basal del sodio y por la función renal del receptor.

De hecho, se considera necesaria una adecuada perfusión renal y una TGF conservada para una completa expresión del efecto inhibitorio sobre la renina del ANP. De la misma manera, el efecto natriurético del péptido queda abolido si las presiones de perfusión renal están suficientemente limitadas<sup>122</sup>, pudiendo ser otro factor que explique la falta de respuesta natriurética al ANP en el fallo cardiaco crónico.

Así pues, existe cierto grado de resistencia renal al ANP que explica la falta de correlación observada entre los niveles de ANP circulante y el grado de diuresis-natriuresis<sup>113,146</sup>. La administración de ANP en estos pacientes, por tanto,

aunque reduce la postcarga al disminuir las resistencias periféricas, apenas reduce la precarga dada la pobre respuesta excretora renal.

## **5.2 ANP Y BNP COMO ÍNDICE DE FUNCIÓN CARDÍACA.**

Numerosos estudios han demostrado que los niveles de ANP y BNP circulante son un reflejo de las presiones cardiacas centrales, concluyendo que su determinación es útil como marcador no invasivo del estado hemodinámico. Así, Lang y cols<sup>154</sup>, en corazones perfundidos de rata, mostraron en 1985 que por cada aumento en 1 mm Hg de presión en la aurícula derecha, la liberación del ANP aumentaba un 38%.

En el hombre, Raine y cols<sup>36</sup>, un año después, demostraron que aquellos sujetos que presentaban presiones auriculares elevadas, tenían niveles de ANP significativamente más elevados que quienes tenían presiones auriculares normales. Asimismo, aventuraron el posible papel regulador de las presiones auriculares en la liberación del péptido al encontrar una relación lineal entre la presiones auriculares derecha e izquierda y la concentración de péptido circulante, lo que sería demostrado posteriormente<sup>155</sup>.

En el mismo estudio<sup>36</sup>, mediante muestreo sanguíneo en diferentes vasos de la circulación, se constató un doble gradiente en la concentración de ANP: entre sangre venosa periférica y sangre de AD, y entre sangre arterial sistémica y sangre arterial pulmonar, lo que confirmaba el origen cardiaco del péptido y sugería la existencia de otros puntos de liberación además de la aurícula derecha en los pacientes con insuficiencia cardíaca. Probablemente se tratase de la aurícula izquierda, dado que la liberación del péptido era claramente sensible a los cambios de presión en el corazón izquierdo. Paralelamente, Richards y cols<sup>62</sup>, mediante técnicas de muestreo arterial y venoso, también encontraron gradientes de

péptido natriurético concordantes con su secreción cardiaca y su aclaramiento en hígado y riñón. Al igual que en el estudio de Raine, las concentraciones del péptido circulante se correlacionaron estrechamente con las presiones de ambas aurículas.

Estas evidencias apoyan firmemente que la presión auricular, la distensión o ambas juegan un papel primario en la regulación de la secreción de ANP, como ya había sido sugerido<sup>154</sup>. La estrecha correlación encontrada más con las presiones derechas que con las izquierdas podría reflejar un papel más relevante de la aurícula derecha, como también lo sugiere la mayor concentración tisular de péptido en la aurícula derecha que en la izquierda<sup>63,64</sup>.

Finalmente, Yasue y cols<sup>37</sup>, demuestran que una buena parte de la secreción aumentada de ANP en la ICC proviene de los ventrículos, como ya lo habían sugerido otros autores<sup>38</sup>. Mediante muestreo arterial y venoso en pacientes sanos y con ICC, revelan que, mientras el ANP es secretado en la aurícula en los sujetos sanos, en los pacientes con disfunción ventricular la secreción de ANP también se da en los ventrículos hasta llegar a alcanzarse un cociente 1:1. En el caso del BNP, éste se liberaba en el ventrículo izquierdo de forma preferente, y no en la aurícula, tanto en sujetos sanos como en pacientes con cardiopatía. Además, la secreción ventricular de BNP y ANP aumenta en proporción a la gravedad de la disfunción cardiaca. Como en los estudios previamente mencionados, los niveles de ANP y BNP circulante se correlacionaron inversamente con el índice cardiaco y directamente con las presiones intracardíacas<sup>37</sup>.

### **5.3 ANP Y BNP COMO MARCADORES DE DISFUNCION CARDIACA SUBCLINICA.**

La insuficiencia cardiaca se asocia a una elevada morbilidad y mortalidad. Desde que diferentes estudios prospectivos comenzaran a demostrar que una intervención farmacológica precoz mejora reduce la mortalidad a largo plazo en pacientes con disfunción ventricular, con o sin síntomas<sup>155-157</sup>, la identificación de



la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (DSVI) en fase asintomática con el fin de una intervención terapéutica precoz se convirtió en un objetivo primordial.

Existen varios métodos disponibles para detectar la DSVI. Por una parte, la ventriculografía isotópica es una técnica muy fiable pero su escasa disponibilidad, su elevado coste y la necesidad de una dosis radioactiva son serios inconvenientes para su uso en la población general<sup>158</sup>. Por otra parte, la ecocardiografía es una técnica algo más disponible pero a cambio es menos objetiva, requiere personal entrenado y además se ve limitada por el hecho de que algunos pacientes tienen mala ventana ultrasónica<sup>159</sup>.

Dadas las limitaciones de estas técnicas, se comenzó a plantear la posibilidad de desarrollar el estudio de la función cardíaca mediante algún marcador detectable en sangre periférica, cuyas principales ventajas serían la objetividad, facilidad, rapidez y bajo coste, que fuera capaz de seleccionar pacientes con disfunción cardíaca asintomática. Dado que las concentraciones de ANP circulante se correlacionan estrechamente con las presiones e índices de función cardíaca, se pensó que el ANP (y también otros péptidos de su familia, como el BNP) podía ser un buen marcador del grado de función ventricular. Así se comenzó a investigar el papel de la determinación de los péptidos natriuréticos en sangre para el diagnóstico y despistaje de la DSVI en la población.

Así, Francis<sup>138</sup>, en un estudio multicéntrico con 232 pacientes con DSVI, diagnosticada mediante ventriculografía y/o ecocardiografía, y 56 controles sanos, demostró por primera vez la existencia de elevadas concentraciones de ANP en el plasma de pacientes con DSVI asintomática. Estos niveles fueron a su vez más altos en los pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática que en aquellos pacientes sin síntomas pero con DSVI.

Paralelamente, un estudio prospectivo con 331 pacientes ancianos sintomáticos encontró que la presencia de niveles altos de ANP circulante era el factor predictor independiente de mayor peso pronóstico para el desarrollo futuro de insuficiencia cardíaca<sup>160</sup>. En efecto, aquellos sujetos que desarrollaron insuficiencia cardíaca durante el período de seguimiento tenían niveles de ANP

significativamente más elevados y el riesgo de desarrollo de fallo cardiaco aumentaba conforme lo hacían los niveles de ANP.

La importancia del ANP como marcador de DSVI aun en pacientes sintomáticos fue corroborada en posteriores estudios que, además, fueron incorporando la determinación de otros péptidos de la familia natriurética, como el BNP o el NT-ANP<sup>56,45,141,142,161-163</sup>. En efecto, también el BNP está elevado en la enfermedad cardiaca, de manera paralela al ANP, y en proporción a la severidad del disturbio hemodinámico. Las concentraciones de BNP circulante se elevan conforme aumenta la disfunción cardiaca y se han relacionado inversamente con los índices de función cardíaca<sup>161</sup>.

Así, Lerman<sup>56</sup> demuestra que los pacientes con DSVI asintomática, probada mediante ventriculografía isotópica de esfuerzo, tienen una elevada concentración de NT-ANP respecto de un grupo control y que su determinación es sensible y específica para el diagnóstico de disfunción ventricular. La sensibilidad y especificidad alcanzada fue 90% y 92% respectivamente.

En la misma línea estudios posteriores compararon las determinaciones hormonales de ANP y BNP como métodos de identificación de DSVI frente a la ecocardiografía o la ventriculografía. Davidson y cols<sup>162</sup> encontraron una estrecha correlación entre la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y los niveles plasmáticos de ANP, NT-ANP y BNP. La sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de DSVI osciló entre 90-100% y 58-30%, respectivamente. En otro estudio similar<sup>163</sup>, los niveles de BNP circulante alcanzaron una alta sensibilidad (84%) y especificidad (73%) para el diagnóstico de DSVI, que fueron algo menores en el caso del ANP (66% y 48%, respectivamente), sin encontrarse diferencias significativas en cuanto a fiabilidad diagnóstica entre las determinaciones hormonales y el estudio ecocardiográfico (cuya sensibilidad y especificidad no superó un 82% y 86%, respectivamente).

Todos estos hallazgos han llevado a proponer el empleo de estos péptidos en atención primaria como marcadores de disfunción cardiaca y poder así identificar qué pacientes deben ser remitidos al especialista de cardiología. Así, Cowie y

cols<sup>164</sup>, en un reciente trabajo, demostraron la elevada fiabilidad diagnóstica de las determinaciones de ANP, ANP-NT y BNP para predecir la existencia de ICC en una serie de 122 pacientes remitidos desde atención primaria con la sospecha clínica de insuficiencia cardiaca de novo, encontrándose un punto de corte con alta sensibilidad (97% para ANP y BNP) y especificidad (84% para BNP y 72% para ANP). Estos resultados fueron discretamente inferiores para el ANP y el NT-ANP.

Por su parte, en otro trabajo también muy reciente, McDonagh y cols.<sup>165</sup> estudiaron la utilidad del NT-ANP y el BNP en la identificación de DSVI como método de cribaje en la población general. Para ello seleccionaron 1252 participantes de manera prospectiva y randomizada. Como en los estudios previos, se encontraron de nuevo diferencias en los niveles de péptido circulante entre los grupos DSVI sintomática, DSVI asintomática y sujetos sanos, siendo un potente factor independiente predictor de DSVI en el estudio multivariante. La sensibilidad y especificidad alcanzada fue 77% y 87% respectivamente para el BNP, que se mostró algo superior que el NT-ANP.

Estos dos últimos estudios muestran que el BNP es más fiel que el NT-ANP en la detección de DSVI, a diferencia de otros trabajos<sup>166</sup>.

La falta de completo paralelismo en cuanto a la especificidad y sensibilidad del ANP, BNP y NT-ANP en los distintos estudios ha sido achacada a multitud de causas: los diferentes lugares de liberación de cada péptido, su diferente estabilidad in vitro, las diferencias en la población estudiada y, por último, la diversidad de definiciones y métodos para determinar DSVI (ecocardiografía, ventriculografía isotópica, cateterismo), las cuales tienen conocidas discrepancias en el rango normal de FEVI<sup>163</sup>.

Por otra parte, mientras en unos pacientes las presiones auriculares y ventriculares están elevadas en el mismo grado, algunos sujetos pueden tener alteraciones del llenado ventricular y una presión auricular elevada con una función sistólica conservada. Esta circunstancia incidiría más sobre la liberación de ANP que la de BNP y puede explicar en parte la menor especificidad encontrada para el ANP en la detección de disfunción ventricular<sup>163</sup>.

Asimismo, la mayor vida media del NT-ANP, al menos 4 horas<sup>167</sup>, sugiere que una única medición de este péptido podría verse influenciada por acontecimientos previos al momento de la medición. Por contra, ANP y BNP, que tienen una vida media de 3 y 22 minutos respectivamente<sup>168</sup>, reflejan sólo cambios recientes en la presión cardíaca.

En resumen, en la actualidad y de forma muy reciente se considera que la determinación en sangre periférica de los péptidos de la familia natriurética (ANP, BNP y NT-ANP) son marcadores útiles para la detección de disfunción cardíaca, incluso en fases subclínicas y que su elevación en suero, incluso en la población general sin factores de riesgo, puede predecir con una alta fiabilidad diagnóstica la presencia de disfunción cardíaca.

## **6. PEPTIDO NATRIURETICO ATRIAL Y CIRROSIS HEPATICA.**

El corazón produce dos péptidos natriuréticos diferentes: el ANP y el BNP, los cuales tienen potentes acciones vasodilatadoras, diuréticas y natriuréticas. Son las principales herramientas en la defensa orgánica contra la sobrecarga de volumen y la hipertensión arterial.

El sistema de los péptidos natriuréticos es activado al máximo en la disfunción ventricular. Sin embargo los péptidos natriuréticos están también incrementados en pacientes con fallo renal o hipertensión pulmonar y aumentados pueden también estar en la hipertensión arterial y en la cirrosis hepática<sup>169</sup>.

El ANP se eleva de forma significativa en los pacientes con cirrosis y ascitis en comparación con los pacientes sin ascitis. También se encuentra elevado en los cardiopatas<sup>170</sup>. El BNP también ha sido relacionado con la severidad del trastorno hepático, encontrándose en concentraciones mayores en los estadios B y C de Child, en comparación con pacientes en estadio A de Child<sup>171</sup>. El BNP, se ha visto que aumenta ligeramente con la edad, es más alto en mujeres que en hombres y no tiene ritmo circadiano<sup>172</sup>.

Los efectos biológicos del ANP y el BNP son, como ya anteriormente se han referido, la natriuresis, diuresis y la relajación vascular; pero los pacientes con cirrosis, especialmente con enfermedad avanzada, pueden ser resistentes a estos efectos<sup>171</sup>.

De ambos péptidos el ANP ha sido el más estudiado en la cirrosis mientras que el BNP, actualmente, parece tener más valor como predictor de disfunción cardíaca<sup>171</sup>.

***Hipótesis de trabajo***

Los enfermos con cirrosis hepática presentan diversos grados de disfunción cardíaca, y estas alteraciones pueden ser cruciales en el transcurso de un trasplante hepático. Los candidatos a trasplante hepático son sometidos a una evaluación previa a su inclusión en la lista de espera.

Entre las pruebas a las que son sometidos se encuentran, entre otras, pruebas de evaluación cardíaca como la ecocardiografía y la ventriculografía isotópica. Por un lado, la ventriculografía isotópica es una técnica muy fiable pero su escasa disponibilidad, su elevado coste y la necesidad de una dosis radioactiva son serios inconvenientes para su uso. Por otro lado, la ecocardiografía es una técnica algo más disponible pero menos objetiva, requiere personal entrenado y además se ve limitada por el hecho de que algunos pacientes tienen mala ventana ultrasónica.

Por estos motivos y dada la escasez de donantes, el tiempo en lista de espera de los candidatos a trasplante hepático puede prolongarse e incluso deteriorarse, máxime si se presenta una disfunción cardíaca. De ahí la importancia de la disponibilidad de pruebas que fehacientes y accesibles del estado de la función cardíaca, previa al trasplante.

En la actualidad se está empleando la determinación en sangre periférica de los péptidos de origen atrial (ANP y BNP) como marcadores de disfunción cardíaca subclínica, y se ha comprobado que su elevación, incluso en la población general sin factores de riesgo, puede predecir con una alta fiabilidad diagnóstica la presencia de disfunción cardíaca, aportando además grandes ventajas respecto a otras pruebas de función cardíaca como la objetividad, facilidad, rapidez y bajo coste.

Sería pues de gran interés, determinar si estas hormonas, que en la actualidad se están utilizando como marcadores ambulatorios de disfunción

cardíaca, son útiles en los enfermos cirróticos candidatos a trasplante hepático tanto en la evaluación inicial de su función cardíaca como durante el período en las listas de espera.

Hasta el momento, no existen datos sobre la utilización de estas hormonas en la práctica clínica, como prueba objetiva, fácil, rápida y de bajo coste, para valorar la función cardíaca en los enfermos cirróticos candidatos a trasplante hepático



## *Objetivos*

En el presente estudio clínico realizado en pacientes con cirrosis hepática candidatos a trasplante hepático los objetivos fundamentales han sido:

**1. OBJETIVO GENERAL:**

Analizar el papel de los péptidos natriuréticos como marcadores de la función cardíaca en los enfermos con cirrosis hepática candidatos a trasplante hepático.

**2. OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

2.1. Evaluar la función cardíaca de los enfermos con cirrosis mediante ventriculografía isotópica.

2.2. Determinar el estudio de las hormonas (ANP y BNP) en pacientes cirróticos.

2.3. Analizar la correlación entre las evaluaciones isotópicas y hormonales de la función cardíaca en los enfermos con cirrosis hepática candidatos a trasplante hepático.

***Material y Métodos***

## **1. MATERIAL.**

### **1.1. PACIENTES.**

Se ha realizado un estudio clínico en el que se han incluido pacientes diagnosticados de cirrosis hepática candidatos a trasplante hepático en el Hospital "Reina Sofía" de Córdoba.

El presente estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario "Reina Sofía" de Córdoba.

#### **CRITERIOS DE INCLUSION:**

Se incluyeron aquellos pacientes que cumplían los siguientes criterios:

- 1.-Pacientes adultos con cirrosis hepática candidatos a trasplante hepático.
- 2.-Consentimiento informado por parte del paciente.

#### **CRITERIOS DE EXCLUSION:**

Se han excluido del estudio todos aquellos enfermos que presentaban patologías que podían modificar las determinaciones hormonales y aquellos enfermos en los que estaba contraindicada la realización de una ventriculografía de perfusión miocárdica con estrés. De esta manera, se excluyeron los pacientes que presentaron alguna de estas condiciones:

##### **1. - Cardiopatías no relacionadas con la enfermedad hepática:**

- Existencia o necesidad de marcapasos; taquiarritmias no controladas.
- Aneurismas o disección de aorta.
- Valvulopatías: estenosis aórtica y mitral.
- Pericarditis constrictiva.
- Miocardiopatía hipertrófica.

- Hipertensión arterial.
- IAM reciente o angor inestable.

**2. - Nefropatías:**

- Insuficiencia renal aguda y crónica no relacionada con la cirrosis.
- Glomerulonefritis.

**3. -Alteraciones del metabolismo hidrosalino:**

- SIADH e hiperaldosteronismo primario.

**4. -Insuficiencia respiratoria aguda o crónica.**

**5. -Hipersensibilidad a sulfitos (en especial los asmáticos).**

A lo largo del período en el que se desarrolló el estudio se evaluaron inicialmente 32 pacientes, de los que 2 fueron excluidos por deterioro de su estado general y éxitus en el transcurso del estudio

De esta forma, el grupo de estudio quedó constituido por 30 pacientes, 11 mujeres y 19 hombres. La edad se encontraba comprendida entre los 27 y los 65 años, con un valor medio de 52.5 años.

La etiología de la cirrosis en los candidatos a trasplante hepático fue la siguiente:

- Virus C de la hepatitis (VHC): 3 enfermos.
- Virus B de la hepatitis (VHB): 3 enfermos.
- Etilismo: 13 enfermos.
- VHC y etilismo: 3 enfermos.
- Enfermedad de Caroli: 1 enfermo.

- Cirrosis criptogenética: 2 enfermos.
- Cirrosis biliar primaria: 1 enfermo.
- Hepatocarcinoma y etilismo: 1 enfermo.
- Hepatocarcinoma y VHC: 2 enfermos.
- Enfermedad de Wilson: 1 enfermo.

## **1.2.GRUPO CONTROL.**

Para el análisis de los parámetros bioquímicos y de las hormonas incluidas en el estudio se seleccionó un grupo control formado por 15 personas sanas igualadas por edad (media de 52.9) y sexo (7 mujeres y 8 hombres) con el grupo a estudio.

## **2.- METODO.**

El presente trabajo de investigación ha sido aprobado por los Comités de Investigación y de Ética en Investigación Clínica del Hospital Universitario "Reina Sofía" de Córdoba. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes incluidos en el estudio.

### **2.1.- TIPO DE ESTUDIO.**

Estudio clínico, prospectivo, longitudinal, antes y después.

### **2.2.- MANTENIMIENTO BASICO DE LOS ENFERMOS.**

Todos los enfermos se han mantenido en idénticas condiciones tanto a la hora de la recogida de muestras para las determinaciones bioquímicas como durante la realización de la ventriculografía isotópica basal y tras estimulación farmacológica.

A todos ellos se les informó de las características del estudio 24 horas antes del inicio.

Todos los pacientes estaban con alimentación oral habiendo estado en ayunas 4 horas previas a la realización de las pruebas y habiendo suprimido de igual forma, al menos 12 horas antes, la ingesta de beta-bloqueantes y otras drogas que pudieran alterar la respuesta cardíaca al estrés.

## 2.3.-PARAMETROS BIOQUIMICOS ANALIZADOS.

Las determinaciones se llevaron a cabo con el enfermo en decúbito supino y en reposo de, al menos 2 horas. Se realizaron determinaciones de parámetros de función hepática, estudio de coagulación, hematimetría completa con fórmula y recuento celular y un estudio hormonal que incluía: ANP, BNP, Aldosterona y Renina en situación basal, previos a la ventriculografía isotópica.

Tras la realización de la ventriculografía con estimulación farmacológica se realizó una nueva determinación de las hormonas ANP y BNP, para su correlación con la evaluación cardíaca llevada a cabo mediante el estudio isotópico en iguales circunstancias.

### 2.3.1.-Parámetros de función hepática.

Se determinaron parámetros de colestasis (bilirrubina total y directa, fosfatasa alcalina -FA- y gamma glutamil transpeptidasa -GGT-) y de citólisis hepática (aspartato amino transferasa -AST- y alanino amino transferasa -ALT-) así como otros datos de evaluación del grado de cirrosis como la existencia o no de ascitis, el grado de encefalopatía, albúmina, la existencia de esplenomegalia, edemas, peritonitis bacteriana espontánea, consumo de drogas y alcohol y la aparición de H.D.A.

Las determinaciones se llevaron a cabo mediante un analizador *SYNCHRON CX7* (Beckman-Astrtnstruments Inc , Brea, CA; USA). Los valores considerados normales en el laboratorio del Hospital "Reina Sofía" son:

- Bilirrubina total: 0.2-1.2 mg/dl.
- Bilirrubina directa: 0.1-0.5 mg/dl.
- Fosfatasa alcalina: 99-150 UI/L.
- GGT: 0-50 UI/L.
- AST: 5-43 UI/L.
- ALT: 5-43 UI/L.



- Albúmina: 3.5-5.5 gr/dl.

### 2.3.2. -Determinaciones hormonales.

Las determinaciones hormonales se realizaron siempre con el paciente en decúbito supino en reposo. Las extracciones de ANP y BNP se llevaron a cabo en situación basal y posteriormente tras la realización de la ventriculografía de estimulación farmacológica con dobutamina. Las extracciones de Aldosterona y de Renina sólo se realizaron en situación basal. Todas las determinaciones fueron llevadas a cabo por el laboratorio del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital "Reina Sofía" de Córdoba.

#### \*Determinación de ANP y BNP.

La toma de muestras sanguíneas se realizó con el paciente en decúbito supino en reposo. Se llevó a cabo una primera determinación previa al inicio de la realización de la ventriculografía basal y una segunda determinación al finalizar la ventriculografía de estrés farmacológico.

Para la determinación de ANP y BNP en plasma se extrajeron 5ml. de sangre que se depositaron en tubos Eppendorf de plástico que contenían ácido etilendiaminotetraácido (EDTA) dipotásico en los que se habían incluido 100 microlitros de una solución de aprotinina a una dilución de 500 U/ml. Las muestras fueron conservadas en frío y fueron centrifugadas en un tiempo inferior a una hora de la toma. La centrifugación se realizó a 3.500 r.p.m. durante 15 minutos y a una temperatura de 4°C. Una vez centrifugado el plasma, se realizó la extracción del suero mediante pipeta y se llevó a cabo su congelación a -30°C hasta la realización de las correspondientes determinaciones.

La **determinación de ANP** es la del ANP inmunorreactivo, que corresponde a la fracción biológicamente activa de 28 aminoácidos (ANP 99-126) que se determinó mediante IRMA.

Se empleó un kit de ensayo inmunoradiométrico de fase sólida en "sandwich". Consta de 2 anticuerpos monoclonales dirigidos contra localizaciones distintas: el primero de ellos está unido como fase sólida al tubo y el segundo está marcado con  $I^{125}$  y se usa como trazador.

Para la realización del **IRMA**, el kit empleado fue: "*Shionoria ANP, Schering. España*". Los valores de referencia medios de este kit se encuentran entre 19 +/- 12 pg/ml. Los valores normales calculados con los valores medios de referencia normales +/-1.96 $\sigma$ , fueron <43 pg/ml.

Cada kit de RIA contiene:

1. Bolas con fase sólida ( Ac-antiANP humano con una solución tampón con albúmina bovina y sodio azida ).
2. Ac-antiANP marcado con  $I^{125}$
3. Estándar para la realización de la curva con concentraciones conocidas de 0, 5, 10, 20, 60, 200, 600 y 000 pg/ml.
4. Controles en rango bajo y alto con concentraciones conocidas de 40 y 300 pg/ml respectivamente.
5. Solución tampón.
6. Solución de lavado.

La realización del RIA consta de las siguientes etapas:

1. Dispensar 100  $\mu$ l de estándar controles y muestras problemas en los tubos apropiados.
2. Añadir 200  $\mu$ l de solución tampón.
3. Añadir 1 bola en cada tubo mezclándolo con un agitador tipo Vortex.
4. Incubar durante 3 horas a 15-30°C.
5. Aspirar el contenido de los tubos tan completamente como sea posible.

6. Añadir 1 ml. de solución lavado y reaspirar.
7. Repetir el proceso anterior nuevamente.
8. Añadir 300ml. de solución de Ac-antiANP marcados con  $I^{125}$  en cada tubo.
9. Agitar cada tubo con el agitador tipo Vortex.
10. Incubar durante 18-22 horas entre 2-8°C.
11. Aspirar el contenido del tubo.
12. Añadir 1 ml. de solución lavado a cada tubo.
13. Repetir el proceso anterior nuevamente.
14. Medir la radioactividad de cada muestra con un contador de centelleos gamma (*Ultragamma Counter-Ina, Crystal 2-5400 B-5412; Packard instrument Company Inc., Camberra, Australia*).

Los Ac. utilizados en este test mostraron los siguientes porcentajes de reactividad cruzada:

- $\alpha$ -ANP: 100%.
- $\beta$ -ANP: 74.5 %.
- $\alpha$ -ANP (5-28): 30.5 %.
- $\alpha$ -ANP (5-27): 0.0015%.
- ANP de rata: 0.8 %.

El límite de detección (la mínima concentración diferente del valor 0, que se puede calcular con un 95 % de fiabilidad) fue de 2.5pg/ml.

Los coeficientes de variación, utilizando muestras con 3 concentraciones diferentes, que fueron evaluados 10 veces en la misma serie y 5 veces en 5 series diferentes, fueron:

- Intraensayo: 3.6-6.3%.
- Interensayo: 5.7-6%.

La **determinación de BNP** se realizó mediante IRMA.

Para su realización se empleo el kit "*Shionoria BNP, Schering , España*". Este utiliza 2 Ac. Monoclonales que reconocen la región C terminal y la estructura en anillo intramolecular del BNP respectivamente.

Cada kit contiene:

1. Bolas con fase sólida (Ac-antiBNP humano con una solución tampón con albúmina bovina y sodio azida).
2. Ac-antiBNP marcados con  $I^{125}$  ( $I^{125}$  Ac-anti h BNP).
3. Estándar para la realización de la curva con concentraciones conocidas de 0, 4, 10, 40, 150, 600 y 2000 pg/ml.
4. Controles en rango bajo y alto de 20 y 300 pg/ml respectivamente.
5. Solución tampón.
6. Solución de lavado.

La realización de este método contiene las siguientes etapas:

1. Dispensar 100 $\mu$ l de estándar controles y muestras problemas en los tubos apropiados.
2. Añadir 200 $\mu$ l de  $I^{125}$ -Ac anti-hBNP en cada tubo.
3. Añadir una bola en cada uno de los tubos y agitar con un agitador tipo Vortex.
4. Aspirar el contenido de los tubos tan completamente como sea posible.
5. Añadir 2ml. de solución lavado en cada tubo y reaspirar.
6. Repetir el proceso anterior de nuevo.
7. Medir la radioactividad remanente unida a las bolas mediante un contador de centelleos gamma (*Ultrogramma Counter-Ina, Crystal 2-5400 B-5412; Packard Instrument Company Inc, Camberra, Australia*).

Los valores de referencia son:

- En varones: 5.5 pg/ml , con un rango de la media +/- 1.96 $\phi$  de 18.2 pg/ml.
- En mujeres: 6.7 pg/ml, con un rango de la media +/- 1.96  $\phi$  de 18.6 pg/ml.

Los Ac utilizados en este test mostraron los siguientes porcentajes de reactividad cruzada:

- h-BNP: 100 %.
- h-ANP:  $< 1 \times 10^{-5}$ .
- h-CNP (7-28):  $< 1 \times 10^{-5}$ .
- BNP porcino:  $< 1 \times 10^{-5}$ .
- BNP rata-32:  $1.8 \times 10^{-6}$ .
- BNP rata-45:  $< 1 \times 10^{-6}$ .
- Seroalbúmina humana:  $< 6.7 \times 10^{-6}$ .
- IgG humana:  $< 1.6 \times 10^{-7}$ .

La mínima concentración detectable fue de 2pg/ml.

Los coeficientes de variación fueron:

- Intraensayo: 2-3.7 %.
- Interensayo: 2-7.5 %.

#### **\*Determinación de Aldosterona y Renina.**

Las determinaciones de Renina y Aldosterona se realizaron con el paciente en reposo y, solamente en situación basal.

Para la determinación de Renina se empleó plasma en un tubo de hematimetría convencional y para la determinación de Aldosterona empleamos suero del paciente en tubos de Eppendorf con EDTA-dipotásico.

La Aldosterona sérica se determinó mediante RIA directo con I<sup>125</sup>, empleando el kit "Inmunotech. (Marsella, Francia)". Los valores de referencia del laboratorio oscilan entre 10-105 pg/ml.

Los coeficientes de variación fueron:

- Intraensayo 7.5-9.5.
- Interensayo 6.4-10.4.

La concentración mínima detectable fue de 6 pg/ml.

La reactividad cruzada fue la siguiente:

- Aldosterona 100%.
- 18-OH Corticosterona 0.002%.
- Cortisol <0.03%.
- Androsterona <0.001%.
- Testosterona 0.0026%.
- Estradiol 0.002 %.

La Renina sérica se determinó mediante IRMA, empleando el kit "Future Diagnostics" (Wijchen Holanda), que determina la actividad de Renina plasmática activa mediante la determinación de la angiotensina producida. Los valores de referencia del laboratorio oscilan entre 3.5-65g/ml.

Los límites de detección se encontraron entre 3-500pg/ml.

Los coeficientes de variación fueron:

- Intraensayo 2-4.3.
- Interensayo 1.9-3.

La mínima concentración detectable fue de 0.48pg/ml.

No existió reactividad cruzada con plasmina, tripsina, catepsina D, seroalbúmina,  $\delta$ globulina humana y  $\beta_2 \mu$  globulina.

### 2.3.3. Otras determinaciones en sangre.

Además de las determinaciones mencionadas se realizaron los siguientes estudios:

- 1.-Hematimetría completa con formula y recuento celular
- 2.-Bioquímica sanguínea
- 3.-Estudio de coagulación.

### 2.3.4. Analisis de orina de 24 horas.

A todos los pacientes se les recogió la orina de las 24 horas previas a la realización del estudio y se procedió a la petición de los siguientes parámetros: Urea, Creatinina,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  y Aclaramiento de Creatinina (Ccr). Los parámetros de la Fracción de excreción de  $\text{Na}^+$  (F.E. $\text{Na}^+$ ) se calcularon con los datos obtenidos, mediante la siguiente fórmula:

$$\text{F.E. Na}^+ = \frac{\text{Na}^+ \text{ orina} \times \text{Creatinina plasma.}}{\text{Creatinina orina} \times \text{Na}^+ \text{ plasma.}}$$

## 2.4.- VENTRICULOGRAFÍA ISOTÓPICA.

Se llevó a cabo en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital "Reina Sofía" de Córdoba, estando el paciente asistido, durante las pruebas, por los especialistas de este Servicio y por un cardiólogo.

Inicialmente se realizó una breve historia clínica del enfermo por parte del Servicio de Medicina Nuclear con el fin de objetivar posibles contraindicaciones para la realización de dicha prueba. A continuación se realiza un ECG y una determinación de la presión arterial del paciente y se procede a facilitarle un documento de consentimiento informado específico de la prueba por parte del Servicio de Medicina Nuclear. Tras esto se lleva a cabo la canalización de una vía venosa periférica para la extracción sanguínea y la posterior infusión tanto del radioisótopo como de los fármacos que se van a emplear.

El objetivo de esta prueba es realizar un estudio de la motilidad parietal global y regional de ambos ventrículos, y medir parámetros de función ventricular derecha e izquierda, sistólica y diastólica. La prueba se llevó a cabo en situación de reposo y en situación de estrés farmacológico mediante la administración de dobutamina a altas dosis.

El fundamento de este procedimiento es utilizar el marcaje del pool vascular para obtener una gammagrafía de las cavidades cardíacas, sincronizada con el ECG, de la que se pueden obtener múltiples parámetros de función. Los datos son recogidos a partir de varios cientos de ciclos cardíacos, con los que se genera un ciclo cardíaco promedio dividido en un número variable de imágenes que representan las diversas fases del ciclo cardíaco.

La dobutamina a altas dosis (20 a 40  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ ) incrementa los tres mayores determinantes de la demanda miocárdica de oxígeno: frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica y contractilidad miocárdica, por lo que su efecto es muy similar al producido por el ejercicio físico.

El radiofármaco empleado es  $^{99}\text{Tc}$ -Hematías i.v. Una vez extraída una muestra de sangre del paciente es marcada con este isótopo, durante un período



de tiempo no superior a 45 minutos desde su marcaje, para ser nuevamente inyectada en el mismo, y así proceder a la realización de la prueba.

La dosis estándar de radiofármaco empleada en adultos es de 7-15mCi/Kg.

### DETALLES TECNICOS.

*1. -Preparación del radiofármaco (RF):* Especificaciones contenidas en el kit del fabricante.

- Control de calidad RF: Según indicaciones del fabricante.
- Condiciones de administración: Inyección endovenosa lenta y estricta (vena canalizada), lavado posterior de la vía.

*2. -Preparación del paciente:*

#### 2.1. COMPROBACIONES PREVIAS:

- Doble vía venosa permeable.
- Garantizar buena visibilidad del ECG.
- Preparar un suero glucosado al 5% con sistema purgado.
- Comprobar estado de la bala de oxígeno y de mascarilla con nebulizador.
- Medicación: Comprobar la existencia y caducidad de: Ventolín, Urbason, Eufilina, Cafinitrina, Solinitrina y suero fisiológico.

#### 2.2. INFUSION DE DOBUTAMINA:

- Contraindicaciones: Taquiarritmias ventriculares, angina inestable, miocardiopatía hipertrófica, estenosis aórtica, pericarditis constrictiva y estadios precoces de IAM.
- Se extraerán 20 cc de suero glucosado o salino de 250 cc y se diluirá en él una ampolla de Dobutrex® (20 ml-250 mg).

- La velocidad de la infusión en mililitros/hora se realizará según el peso del paciente y la siguiente tabla:

PESO	50	60	65	70	75	80	85	90	95
$\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min.}$	<i>Velocidad de infusión en ml/hora</i>								
5	15	18	20	21	22	24	25	27	28
10	30	36	39	42	45	48	51	54	57
20	60	72	78	84	90	96	102	108	114
30	90	108	117	126	135	144	153	162	171
40	120	144	156	168	180	192	204	216	228

**CRITERIOS DE FINALIZACION:**

1. FC del 85% de la FC máxima para su edad. Fc máx.=220-edad.
2. Presión arterial sistólica  $> o = a$  220 mm de Hg.
3. Doble producto (fc x PAS/100)  $> o = a$  250.
4. Cambios isquémicos en el ECG.
5. Angor.
6. Arritmias.

**2.5.-SECUENCIA DE DETERMINACIONES.**

Tanto a los enfermos ingresados en el Hospital al estar siendo evaluados para el trasplante hepático, como a aquellos que acuden desde su domicilio al estar ya completada la evaluación, pero en lista de espera, se les realizó una historia clínica que recogió todos los datos en relación con su proceso. Al mismo tiempo se llevó a cabo el procesamiento de las determinaciones de orina de 24 horas.

Una vez en el Servicio de Medicina Nuclear, al enfermo se le canaliza una vía venosa periférica para la extracción de sangre y para el marcaje con isótopos y su posterior inyección. En este momento se realiza una extracción que se considera **BASAL** y en la que se incluyen toda la batería mencionada, es decir, hematimetría, bioquímica completa con perfil hepático, estudio de coagulación y determinaciones hormonales de Aldosterona, Renina, ANP y BNP.

Coincidiendo con esta extracción basal se realizará una evaluación cardíaca mediante ventriculografía isotópica en condiciones basales.

Posteriormente se llevará a cabo la realización de una ventriculografía isotópica de **ESTRÉS** mediante la administración de Dobutamina a dosis crecientes, con monitorización cardíaca, de forma que al llegar a la dosis óptima (que será variable en función de la respuesta de cada enfermo) se llevará a cabo una doble evaluación cardíaca, tanto isotópica como hormonal. Esta vez sólo se determinaron las hormonas cardíacas ANP y BNP.

**INICIO**



Hª Clínica.

**BASAL**



Hematimetría.

Bioquímica.

Coagulación.

Estudio isotópico.

Estudio hormonal.

**PRUEBA DE ESTRÉS**



Estudio isotópico.

Estudio hormonal.

## 2.6.-ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

El análisis estadístico de los datos consistió en:

- Análisis descriptivo con cálculo de frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas y media  $\pm$  desviación típica o mediana y rango intercuartílico para las variables cuantitativas.
- Comparaciones de los valores medios entre los tres grupos (controles, pacientes con cirrosis hepática sin ascitis y pacientes con cirrosis hepática y ascitis) mediante la prueba de Kruskal-Wallis; para las comparaciones de medias a posteriori se utilizaron los test de Mann-Whitney. La corrección de Finner se aplicó por realizarse múltiples comparaciones.
- Pruebas *t* de Student para datos apareados entre los valores medios de ANP y BNP antes y postestimulación en los pacientes con cirrosis hepática.
- Análisis de varianza de medidas repetidas entre los valores medios de las frecuencias cardíacas y fracciones de eyección basales y a distintas dosis de Dobutamina en los pacientes con cirrosis hepática. Las comparaciones a posteriori se realizaron con el test de Bonferroni.
- Cálculo del coeficiente de correlación de Spearman entre las evaluaciones isotópicas y hormonales de la función cardíaca.
- En todas las pruebas estadísticas se consideraron "significativos" los valores de  $p < 0,05$  y los contrastes de hipótesis fueron bilaterales.
- Análisis multivariante de regresión lineal: Se realizó un modelo de regresión lineal múltiple considerando a la fracción de eyección basal como variable dependiente. En este modelo las variables con una  $p \geq 0,15$  fueron eliminadas (procedimiento de selección metódica), la comparación del modelo reducido con el modelo que incluye las variables eliminadas se realizó mediante la prueba parcial de F múltiple.

Para el tratamiento y análisis posterior de los datos se utilizó el SPSS® 10.0 para Windows®

## **2.7.- SOPORTE INFORMATICO.**

El desarrollo de la tesis doctoral se ha llevado a cabo en un ordenador Pentium de 300 Mhz. Para el estudio estadístico se utilizaron las bases de SPSS® para Windows (Microsoft, USA). Para la elaboración de los gráficos se utilizó el programa Power-Point® para Windows, integrado en el paquete Office-97® (microsoft, USA).

## **2.8.- SOPORTE BIBLIOGRAFICO.**

- Base de datos MEDLINE® (natural library of Medicine, NLM).
- Fondo Bibliográfico del Servicio de Documentación del Hospital Universitario Reina Sofía.
- Biblioteca del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Reina Sofía.
- Biblioteca del Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo del Hospital Universitario Reina Sofía.
- Biblioteca del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Reina Sofía.
- Documentación bibliográfica del Grupo de Investigación de "Repercusión biológica de la Ictericia Obstructiva". (Código del grupo CTS-309).

## ***Resultados***

De los enfermos evaluados, 30 pacientes presentaban cirrosis, siendo candidatos a trasplante hepático. De los 30 enfermos cirróticos, 19 eran varones (63.3%) y 11 eran mujeres (36.7%). La edad de los pacientes se situó entre 27 y 65 años, con una media de  $52 \pm 8.91$  años. De los 30 pacientes cirróticos, 19 enfermos tenían ascitis y 11 no la presentaban.

Los enfermos controles fueron 15 (pacientes ingresados por otra patología sin evidencia de enfermedad hepática, cardíaca o renal), 8 eran hombres (53.3%) y 7 mujeres (46.7%). La edad de los controles osciló entre 20 y 78 años, con una media de edad comprendida entre los  $52 \pm 17.09$  años.

## 1.-RESULTADOS BASALES.

### 1.1.-PARÁMETROS DE FUNCIÓN HEPÁTICA.

Como cabría esperar los parámetros de función hepática se encontraron significativamente elevados respecto al grupo control (Tabla 1).

Tabla 1: Parámetros de función hepática.

PARAMETROS	CIRROSIS (n=30)	CONTROL (n=15)	P
Bilirrubina Total	3,4 $\pm$ 3,2	0,8 $\pm$ 1,03	<0,001
Albúmina	2,8 $\pm$ 0,5	3,5 $\pm$ 0,5	0,001
Fosfatasa Alcalina	347 $\pm$ 209,7	305,4 $\pm$ 447,2	0,028
GGT	110,9 $\pm$ 103,9	104,2 $\pm$ 190,5	0,162
AST	77,5 $\pm$ 54,9	46,6 $\pm$ 103,2	<0,001
ALT	48,5 $\pm$ 35,8	35,7 $\pm$ 45,5	0,028
Act.Protombina (%)	71 $\pm$ 19,4	99,1 $\pm$ 2,8	<0,001

Los enfermos cirróticos, según el estadio de Child, se distribuyeron de la siguiente forma (Figura 1), siendo el mayor porcentaje de ellos (46.7%) los pacientes en estadio B9 de Child.



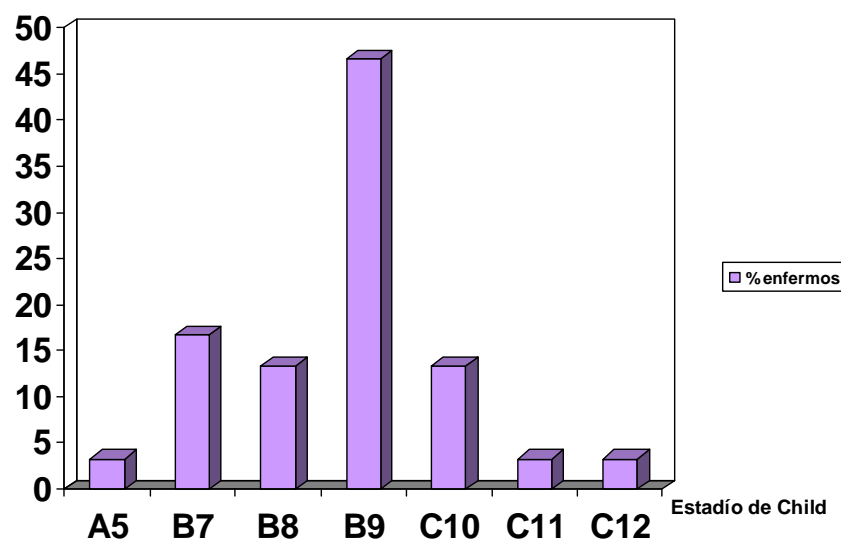


Figura 1: Distribución de los enfermos en función del estadio de Child.

En el grupo de enfermos cirróticos, la frecuencia de complicaciones que descompensaban su patología fue la siguiente (Tabla 2):

Tabla 2: Frecuencia de complicaciones en los cirróticos.

	TOTAL	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Ascitis	30	19	63,3%
P.B.E	30	2	6,7%
Edemas	30	11	36,7%
Encefalopatía	30	11	36,7%
Esplenomegalia	30	14	46,7%
H.D.A.	30	12	40,0%

P.B.E: Peritonitis bacteriana espontánea.

H.D.A: Hemorragia digestiva alta.

Ninguno de los 30 enfermos cirróticos tenía antecedentes de consumo de drogas, mientras que 17 de ellos eran alcohólicos (56,7%).

## 1.2. -PARAMETROS DE FUNCION CARDIACA.

### 1.2.1. -RESULTADOS GLOBALES.

La frecuencia cardíaca basal en los 30 enfermos estudiados presentó una media de  $75'90 \pm 16'97$  spm. La fracción de eyección, medida en estos pacientes mediante ventriculografía isotópica, fue del  $69 \pm 6'65\%$ .

### 1.2.2. -RESULTADOS EN FUNCIÓN DEL ESTADÍO DE CHILD.

Al evaluar la función cardíaca en función del estadio de Child al que pertenecían los enfermos estudiados, observamos que la fracción de eyección en los estadios A y B, donde se incluían el mayor número de enfermos ( $n= 24$ ), fue de  $69'38 \pm 6'37\%$ . En los enfermos cirróticos en estadio C, la fracción de eyección fue peor, con una media de  $62'50 \pm 4'93\%$  (Tabla 3). La frecuencia cardíaca, en el grupo de enfermos en estadio A y B presentó una media de  $76'50 \pm 15'90$  spm y, en el estadio C se encontraba en  $73'50 \pm 22'32$  spm.

Tabla 3: Resultados de la función Cardíaca según el estadio de Child.

Estadio Child		Fcardiaca basal (spm)	Frac eyección (%)
A-B	N	24	24
	Media	76.50	69.38
	Mediana	73.50	70.50
	Desv. típ.	15.90	6.37
	Mínimo	49.00	59.00
	Máximo	111.00	82.00
C	N	6	6
	Media	73.50	62.50
	Mediana	71.50	62.50
	Desv. típ.	22.32	4.93
	Mínimo	48	56
	Máximo	108	70

Si bien, cuando realizamos una comparación entre ambos no se encontraron diferencias significativas en la frecuencia cardíaca, sí que existieron diferencias significativas en la fracción de eyección ( $p \leq 0,005$ ) al comparar ambos grupos (Tabla 4).

**Tabla 4: Resultados comparativos entre estadios de Child.**

	U de Mann-Whitney	Sig. asintót. (bilateral)
Fcardiaca basal (spm)	60.000	0.534
Frac eyección (%)	28.500	0.024

### 1.2.3. -RESULTADOS EN FUNCIÓN DE LA PRESENCIA DE ASCITIS.

Al analizar los resultados de la función cardíaca en los enfermos cirróticos, según presentasen o no ascitis, no existieron diferencias significativas ni en la frecuencia cardíaca ni en la fracción de eyección (Tabla 5).

**Tabla 5: Resultados de la función cardíaca basal.**

	Grupo	N	Media	Desv.típ.	P
F. Cardíaca basal (spm)	Cirrosis sin ascitis	11	75,82	16,28	0,95
	Cirrosis con ascitis	19	75,95	17,79	
Frac. Eyección (%)	Cirrosis sin ascitis	11	67,55	5,82	0,91
	Cirrosis con ascitis	19	68,26	7,23	

Significación estadística obtenida mediante la prueba de Mann-Whitney.

### 1.3.-PARAMETROS DE FUNCIÓN RENAL

#### 1.3.1.- RESULTADOS GLOBALES

Al estudiar la función renal no se encontraron diferencias significativas en los parámetros evaluados, salvo en la excreción de potasio en la orina, entre el grupo de cirróticos y el grupo control (Tabla 6).

Tabla 6.-Parámetros de función renal.

	Diagnóstico	N	Media	Des. típ.	$P^{(1)}$	$P^{(2)}$
Creatinemia (mg/dL)	Control	15	0,91	0,15	0,27	0,33
	Cirrosis	30	1,02	0,29		
Sodio orina24h (mmol/dia)	Control	15	117,07	99,27	0,68	0,72
	Cirrosis	30	119,43	83,95		
Potasio orina24h (mmol/dia)	Control	15	41,67	30,80	0,030	0,045
	Cirrosis	30	50,50	21,02		
Fracción de excreción sodio	Control	15	0,55	0,31	0,84	0,84
	Cirrosis	30	0,80	0,81		
Aclaramiento de creatinina	Control	15	98,71	90,25	0,81	0,83
	Cirrosis	30	78,80	35,98		

(1) Significación estadística obtenida mediante la prueba de Mann-Whitney. (2) Corrección de Finner para comparaciones múltiples.

En los pacientes cirróticos se observó una correlación lineal ( $\rho= 0.531$ ;  $p= 0.003$ ) entre las cifras de ANP basal y los niveles de Creatinina en sangre (Figura 2).

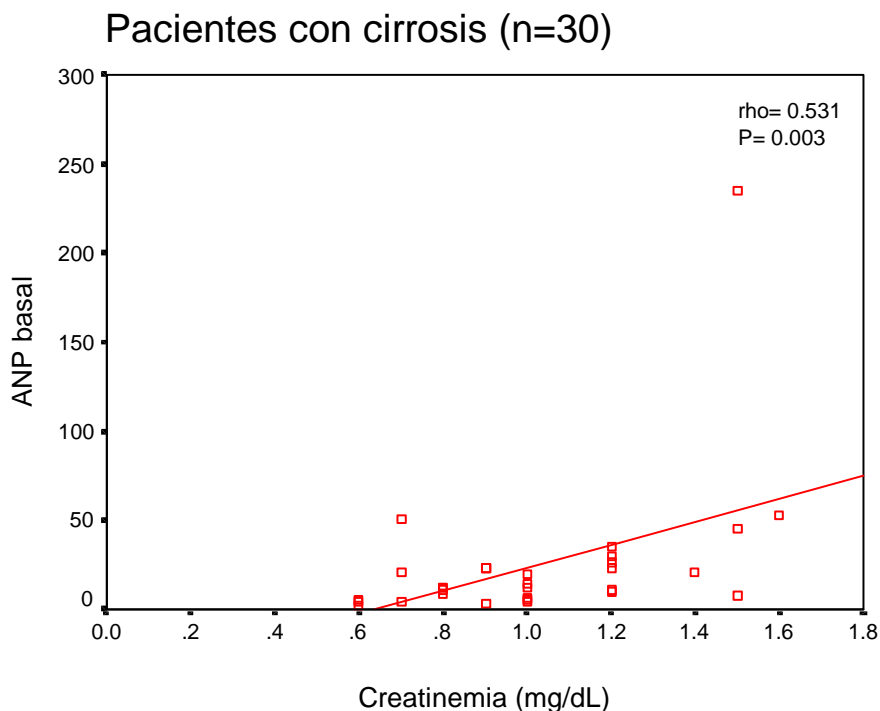


Figura 2: Correlación de Sberman entre ANP basal y Creatinemia.

Sin embargo observamos una correlación inversa ( $\rho = -0.0331$ ;  $p = 0.074$ ) entre el ANP basal y el Aclaramiento de Creatinina (figura 3).

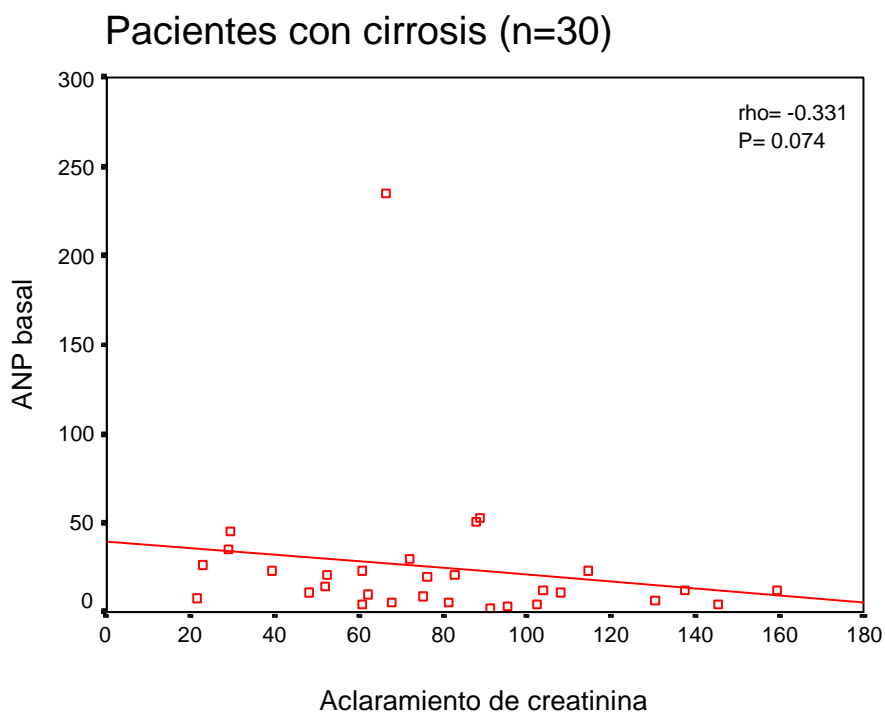


Figura 3: Correlación de Sberman entre ANP basal y Aclaramiento de Creatinina.

### 1.3.2. - RESULTADOS EN FUNCIÓN DEL ESTADÍO DE CHILD.

Los pacientes pertenecientes a los estadios A y B de Child presentaron parámetros de mejor función renal que los pacientes en estadio C de Child, si bien sólo se encontraron diferencias significativas ( $p \leq 0.05$ ) en la excreción de potasio en la orina de 24 horas (Tabla 7).

Tabla 7: Resultados de función renal en función del estadio de Child.

	Estadio Child	N	Media	Des.típ.	$P^{(1)}$
Creatinemia (mg/dL)	A-B	24	1.01	0.26	0.958
	C	6	1.05	0.41	
Sodio orina24h (mmol/dia)	A-B	24	102.92	61.03	0.133
	C	6	185.50	131.12	
Potasio orina24h (mmol/dia)	A-B	24	46.42	19.75	<b>0.043</b>
	C	6	66.83	19.17	
Fracción de excreción sodio	A-B	24	0.67	0.56	0.401
	C	6	1.30	1.43	
Aclaramiento de creatinina	A-B	24	78.66	39.42	0.756
	C	6	79.38	18.95	

### 1.3.3. - RESULTADOS EN FUNCIÓN DE LA PRESENCIA DE ASCITIS.

Los pacientes cirróticos con ascitis presentaron una alteración de la función renal con elevación de la creatinina en plasma y un descenso del aclaramiento de creatinina.

Se encontraron diferencias significativas en las cifras de creatinina en plasma entre los enfermos cirróticos con ascitis en los que ésta se encontró más

elevada ( $p \leq 0.05$ ) frente a los cirróticos que no tenían ascitis y a los controles (Tabla 8).

Así mismo, también se encontraron diferencias significativas en el aclaramiento de creatinina de los enfermos con cirrosis y ascitis frente a los cirróticos sin ascitis (Tabla 8).

Tabla 8: Resultados de función renal en función de la presencia de ascitis.

		N	Media	Des. típ.	$P^{(1)}$	$P^{(2)}$
Creatinemia (mg/dL)	Control	15	0,91	0,15	0,002	<b>0,005</b>
	Cirrosis sin ascitis	11	0,82	0,18		
	Cirrosis con ascitis	19	1,13 <sup>a,b</sup>	0,28		
Sodio orina24h (mmol/día)	Control	15	117,07	99,27	0,85	0,85
	Cirrosis sin ascitis	11	103,27	31,90		
	Cirrosis con ascitis	19	128,79	102,65		
Potasio orina24h (mmol/día)	Control	15	41,67	30,80	0,061	0,078
	Cirrosis sin ascitis	11	42,82	15,14		
	Cirrosis con ascitis	19	54,95 <sup>a</sup>	22,96		
Fracción de exc. Sodio	Control	15	0,55	0,31	0,36	0,40
	Cirrosis sin ascitis	11	0,54	0,46		
	Cirrosis con ascitis	19	0,95	0,94		
Aclaramiento de creatinina	Control	15	98,71	90,25	0,012	<b>0,020</b>
	Cirrosis sin ascitis	11	101,85	27,23		
	Cirrosis con ascitis	19	65,46 <sup>b</sup>	34,07		

(1) Significación estadística obtenida mediante la prueba de Kruskal-Wallis. (2) Corrección de Finner para comparaciones múltiples. Comparaciones a posteriori por el test de Mann-Whitney: a = Diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) frente al grupo control; b = Diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) frente al grupo de pacientes con cirrosis sin ascitis.

## 1.4. -DETERMINACIONES HORMONALES.

### 1.4.1. ANP Y BNP BASALES.

#### A. RESULTADOS GLOBALES.

En los 30 enfermos estudiados encontramos una elevación de los niveles de ANP basal así como de los niveles de BNP basal en el grupo de los enfermos cirróticos, pero solo existieron diferencias significativas en el caso del ANP basal entre los enfermos cirróticos y el grupo control, no así en el caso del BNP basal (Tabla 9).

Tabla 9: Resultados de ANP y BNP basales.

	Diagnóstico	N	Media	Des. típ.	$p^{(1)}$	$p^{(2)}$
ANP basal	Control	15	6,38	7,33	0,002	0,003
	Cirrosis	30	24,73	41,93		
BNP basal	Control	15	28,44	18,44	0,38	0,44
	Cirrosis	30	57,04	77,06		

(1) Significación estadística obtenida mediante la prueba de Mann-Whitney. (2) Corrección de Finner para comparaciones múltiples.

En los enfermos cirróticos se observó una correlación lineal ( $\rho=0.603$ ;  $p \leq 0.001$ ) entre el ANP y el BNP basal (Figura 4).

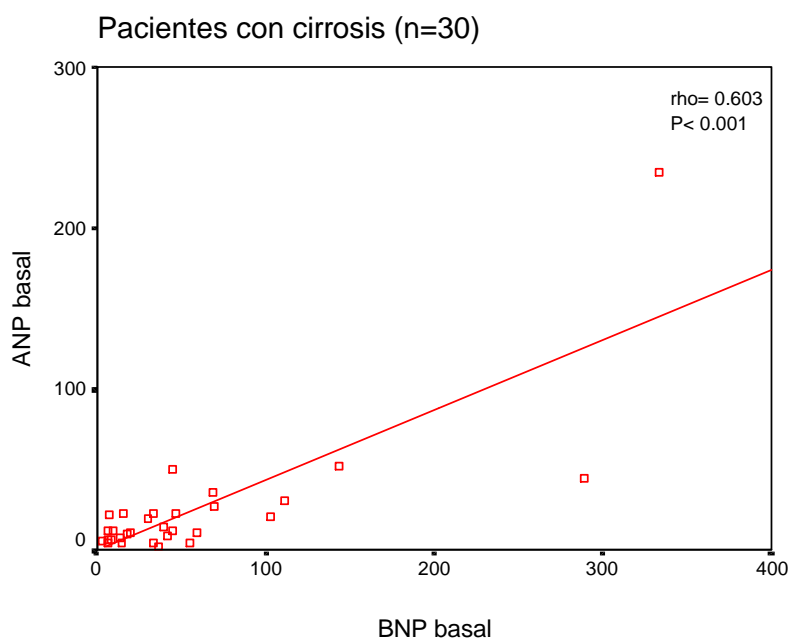


Figura 4: Correlación de Spearman entre el ANP y el BNP basal.



## B. RESULTADOS EN FUNCIÓN DEL ESTADÍO DE CHILD.

Los pacientes en estadio A y B presentaron unos niveles de ANP basal con una media de  $24'58 \pm 46'06$  pg/ml, muy similares a los encontrados en los enfermos en estadio C de Child, donde se situaron en  $25'30 \pm 20'96$  pg/ml (Tabla 10).

Los niveles del BNP basal, sin embargo, sí fueron menores en los enfermos en estadio C de Child, con una media de  $37'74 \pm 54'03$  pg/ml, mientras en el grupo de enfermos en estadio A y B estaban en  $61'86 \pm 82'04$  pg/ml (Tabla 10).

Tabla 10: Determinaciones hormonales en función del estadio de Child.

Estadio Child		ANP basal	BNP basal
A-B	N	24	24
	Media	24.58	61.86
	Mediana	12.07	37.85
	Desv. típ.	46.06	82.04
	Mínimo	2.72	6.40
	Máximo	234.38	333.03
C	N	6	6
	Media	25.30	37.74
	Mediana	16.84	13.49
	Desv. típ.	20.96	54.03
	Mínimo	5.19	3.01
	Máximo	52.52	143.69

A pesar de las diferencias entre ambos grupos en los niveles del BNP basal, en nuestro estudio, estas diferencias no fueron significativas, así como tampoco lo fueron en los niveles del ANP basal (Tabla 11).

Tabla 11: Resultados comparativos entre estadios de Child.

	U de Mann-Whitney	Sig.asintót.(bilateral)
ANP basal	56.000	0.407
BNP basal	51.000	0.276

### C.- RESULTADOS EN FUNCION DE LA PRESENCIA DE ASCITIS.

El ANP basal presentó diferencias significativas al comparar los cirróticos sin ascitis con el grupo control. Los cirróticos con ascitis presentaron también diferencias significativas no sólo con el grupo control sino también con el grupo de cirróticos sin ascitis (Tabla 12).

El BNP basal, por el contrario, se encontró elevado en todos los pacientes, controles y cirróticos, pero no existieron diferencias significativas entre los grupos (Tabla 12).

Tabla 12: Resultados de ANP y BNP en función de la presencia de ascitis.

		N	Media	Des.típ.	$p^{(1)}$	$p^{(2)}$
ANP basal	Control	15	6,38	7,33	0,002	0,005
	Cirrosis sin ascitis	11	11,81 <sup>a</sup>	9,13		
	Cirrosis con ascitis	19	32,20 <sup>a,b</sup>	51,24		
BNP basal	Control	15	28,44	18,44	0,64	0,67
	Cirrosis sin ascitis	11	40,30	36,51		
	Cirrosis con ascitis	19	66,73	92,50		

(1) Significación estadística obtenida mediante la prueba de Kruskal-Wallis. (2) Corrección de Finner para comparaciones múltiples. Comparaciones a posteriori por el test de Mann-Whitney: a = Diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) frente al grupo control; b = Diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) frente al grupo de pacientes con cirrosis sin ascitis.

En los pacientes cirróticos con ascitis también existió una correlación lineal ( $\rho = 0.793$ ;  $p \leq 0.001$ ) entre el ANP y el BNP basal (Figura 5).

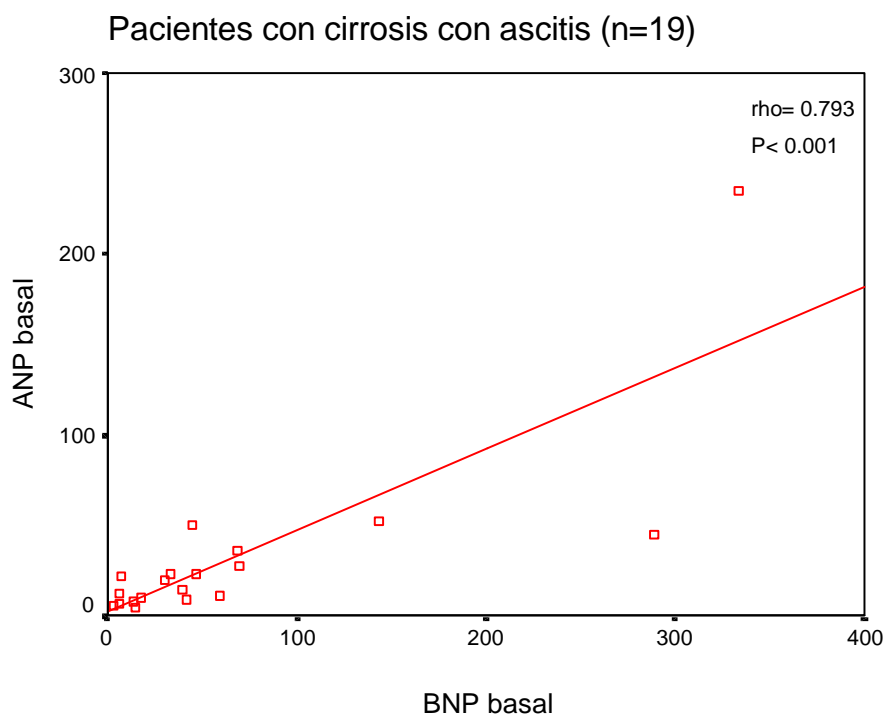


Figura 5: Correlación de Spearman entre el ANP y el BNP basal.

#### 1.4.2. RENINA Y ALDOSTERONA.

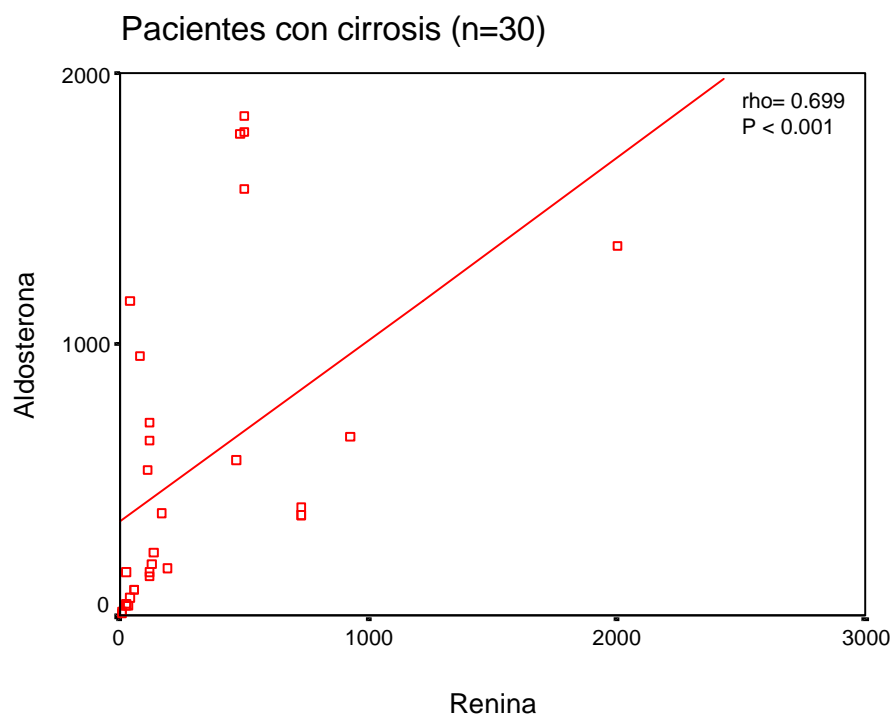
En el caso de la Renina y de la Aldosterona encontramos una elevación de sus niveles en los pacientes cirróticos, con diferencias significativas frente a los controles (Tabla 13).

Tabla 13: Resultados de Renina y Aldosterona basal.

	Diagnóstico	N	Media	Des. típ.	$p^{(1)}$	$p^{(2)}$
Renina	Control	15	6,41	5,84	<0,001	<0,001
	Cirrosis	30	305,42	416,37		
Aldosterona	Control	15	35,67	30,24	<0,001	<0,001
	Cirrosis	30	551,34	585,56		

(1) Significación estadística obtenida mediante la prueba de Mann-Whitney. (2) Corrección de Finner para comparaciones múltiples.

En los pacientes con cirrosis se observó una correlación lineal ( $\rho= 0.699$ ;  $p \leq 0.001$ ) entre Aldosterona y Renina (Figura 6).



**Figura 6: Correlación lineal de Spearman entre Aldosterona y Renina.**

Tanto en el caso de la Renina como de la Aldosterona no existieron diferencias estadísticamente significativas entre cirróticos con o sin ascitis (Tabla 14).

**Tabla 14: Resultados de Renina y Aldosterona basales.**

	N	Media	Des. típ.	$p^{(1)}$	$p^{(2)}$
<b>Renina</b>					
Control	15	6,41	5,84	<0,001	<0,001
Cirrosis sin ascitis	11	269,49 <sup>a</sup>	326,29		
Cirrosis con ascitis	19	326,23 <sup>a</sup>	467,89		
<b>Aldosterona</b>					
Control	15	35,67	30,24	<0,001	<0,001
Cirrosis sin ascitis	11	531,27 <sup>a</sup>	570,14		
Cirrosis con ascitis	19	562,96 <sup>a</sup>	609,46		

(1) Significación estadística obtenida mediante la prueba de Kruskal-Wallis. (2) Corrección de Finner para comparaciones múltiples. Comparaciones a posteriori por el test de Mann-Whitney: a = Diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) frente al grupo control; b = Diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) frente al grupo de pacientes con cirrosis sin ascitis.

En los pacientes cirróticos con ascitis también encontramos una correlación lineal ( $\rho = 0.721$ ;  $p = 0.001$ ) entre la Aldosterona y la Renina (figura 7).

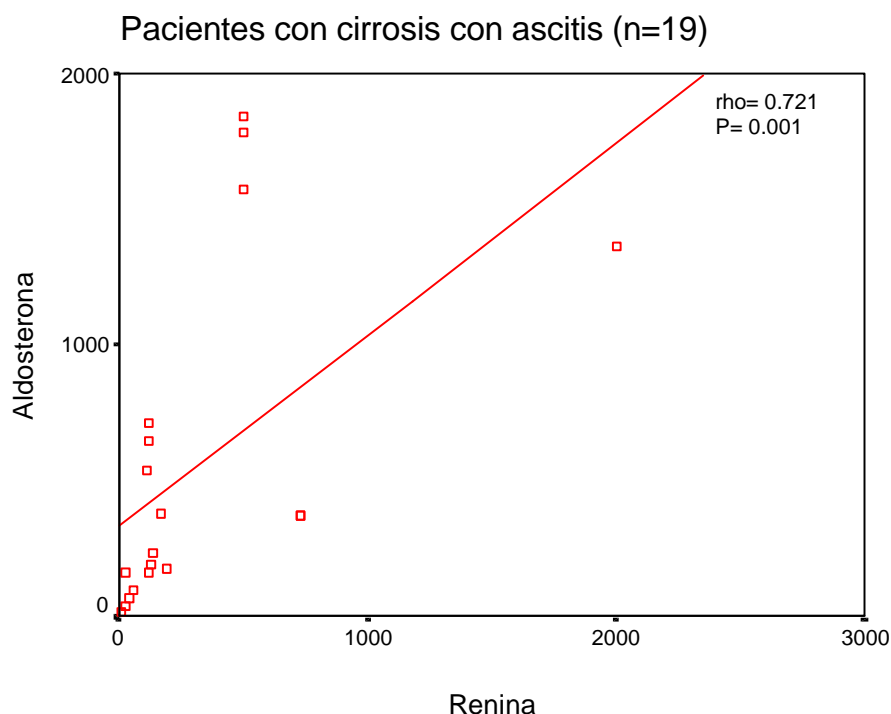


Figura 7: Correlación lineal de Spearman entre Aldosterona y Renina.

### 1.5.-ESTUDIO MULTIVARIANTE.

Para determinar los factores predictores de la función cardíaca en los enfermos cirróticos incluidos en el estudio, se llevó a cabo un estudio multivariante, mediante regresión lineal múltiple. Como variables dependientes se consideraron, por un lado la frecuencia cardíaca basal y por otro, a la fracción de eyección basal. Como variables independientes se tuvieron en cuenta la presencia de ascitis, el ANP y el BNP. Las variables con una  $p > 0.15$  fueron eliminadas por un proceso de selección metódica.

El análisis multivariante mostró que:

- La variable predictora independiente más significativa de la Fracción de eyección fue el BNP basal.
- La fórmula predictora que los relaciona es:

$$\text{FRACCION EYECCION} = 68,187 - 0,000328(\text{BNP BASAL}).$$

Por tanto, y según esta fórmula, podemos decir que, aquellos pacientes que presentaron cifras de BNP basal por encima de 70.000 pg/ml, tendrán una Fracción de Eyección en torno al 45%, y por eso, estaría contraindicado la realización del trasplante por presentar un alto riesgo cardiológico.

## 2.- RESULTADOS TRAS LA PRUEBA DE ESTIMULACION.

### 2.1.-PARAMETROS DE FUNCIÓN CARDÍACA

#### 2.1.1. FRECUENCIA CARDIACA.

##### A.- RESULTADOS EN FUNCION DEL ESTADIO DE CHILD.

Los enfermos en estadio C de Child aumentaron su frecuencia cardíaca tras la prueba de estimulación con dobutamina, aunque no mejoró tanto como los enfermos en estadio A y B de Child. Sin embargo, estas diferencias no fueron significativas (Tabla 15).

Tabla 15: Frec.Cardíaca post-estrés en función del estadio de Child.

EstadioChild		F. cardiaca post-estrés
<b>A-B</b>	<b>N</b>	<b>24</b>
	Media	125.71
	Mediana	137.50
	Desv. típ.	21.83
	Mínimo	87.00
	Máximo	150.00
<b>C</b>	<b>N</b>	<b>6</b>
	Media	120.33
	Mediana	124.00
	Desv. típ.	29.63
	Mínimo	69.00
	Máximo	155.00
	<b>U de Mann-Whitney</b>	<b>Sig.asintót. (bilateral)</b>
<b>F. cardiaca post-estrés</b>	62.000	0.604

Al comparar la frecuencia cardíaca basal y tras la prueba de estímulo con dobutamina en el grupo de enfermos en estadio A y B sí que apreciamos diferencias significativas al aumentar dicha frecuencia cardíaca conforme aumentábamos las dosis de dobutamina. Lo mismo ocurrió en el grupo de enfermos en estadio C de Child, encontrando diferencias significativas en la elevación de la frecuencia cardíaca tras la prueba de estímulo con dobutamina (Tabla 16).

Tabla 16: Resultados comparativos en función del estadio de Child.

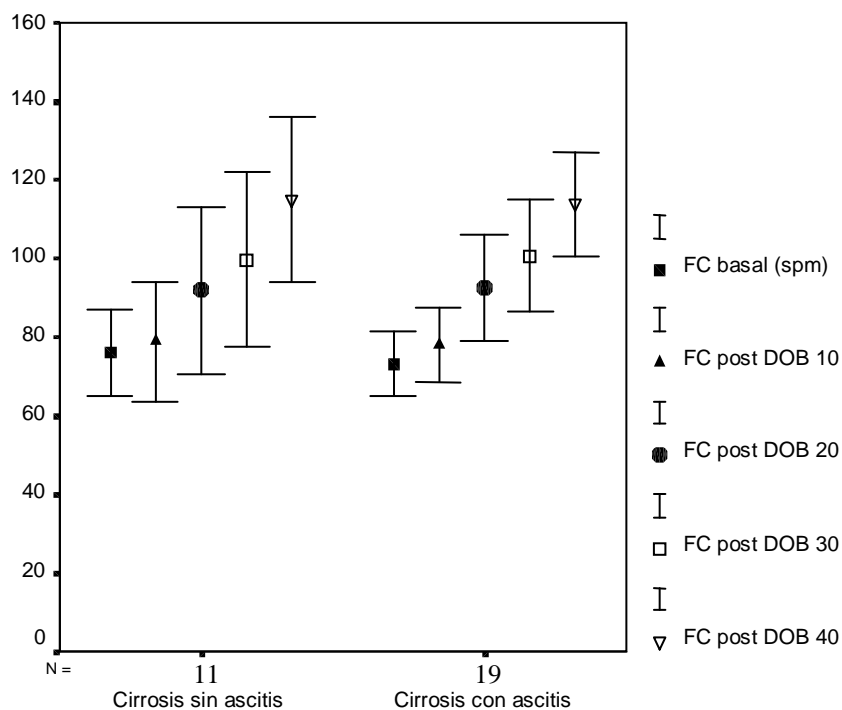
	Estadio de Child			
	A-B		C	
	Z	Sig.	Z	Sig.
<b>F. cardiaca post-estrés – F. cardiaca basal (spm)</b>	-4.287	<b>0.000</b>	-2.207	<b>0.027</b>

c Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

## B. -RESULTADOS EN FUNCION DE LA PRESENCIA DE ASCITIS.

Tanto los enfermos cirróticos con ascitis como los cirróticos sin ascitis fueron incrementando su frecuencia cardíaca conforme se aumentaban las dosis de

dobutamina, encontrándose además diferencias significativas con las cifras basales a medida que se incrementaban las dosis de dobutamina (Figura 8).



**Figura 8: Resultados de la Frec.Cardíaca media tras estimulación con dobutamina**

### 2.1.2. FRACCIÓN DE EYECCION.

#### A. - RESULTADOS EN FUNCION DEL ESTADIO DE CHILD.

Al igual que la frecuencia cardíaca, la fracción de eyección se elevó tanto en los enfermos en estadio C como en los estadios A y B, siendo la elevación mayor en estos últimos pero igualmente sin existir diferencias significativas (Tabla 17).



Tabla 17: Fracción de eyección post-estrés según Estadío de Child.

Estadio Child		F. eyección post-estrés
<b>A-B</b>	<b>N</b>	<b>24</b>
	Media	72.88
	Mediana	73.50
	Desv. típ.	6.13
	Mínimo	59.00
	Máximo	85.00
<b>C</b>	<b>N</b>	<b>6</b>
	Media	69.67
	Mediana	68.50
	Desv. típ.	8.21
	Mínimo	62.00
	Máximo	84.00
	<b>U de Mann-Whitney</b>	<b>Sig. asintót. (bilateral)</b>
<b>F. eyección post-estrés</b>	47.500	0.202

Al comparar la fracción de eyección basal y tras la prueba de estimulación con dobutamina en el grupo de enfermos en estadio A y B sí que apreciamos diferencias significativas al aumentar dicha fracción de eyección conforme se aumentaban las dosis de dobutamina. Lo mismo ocurrió en el grupo de enfermos en estadio C, encontrándose diferencias significativas en la elevación de la fracción de eyección tras la administración de dosis crecientes de dobutamina (Tabla 18).

Tabla 18: Resultados comparativos en función del estadio de Child.

	Estadio de Child			
	A-B		C	
	Z	Sig.	Z	Sig.
<b>F. eyección post-estrés-Frac eyección (%)</b>	-2.363	<b>0.018</b>	-1.992	<b>0.046</b>

c Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

## B.-RESULTADOS EN FUNCIÓN DE LA PRESENCIA DE ASCITIS.

Aunque la fracción de eyección fue elevándose paulatinamente conforme se aumentaban las dosis de dobutamina, con respecto a la fracción de eyección basal, sólo se encontraron diferencias significativamente estadísticas con dosis >30, con respecto a los valores basales y a las dosis de 10 micrgr/Kg. de dobutamina. No existieron tampoco diferencias significativas entre cirróticos con ascitis y sin ascitis (Figura 9).

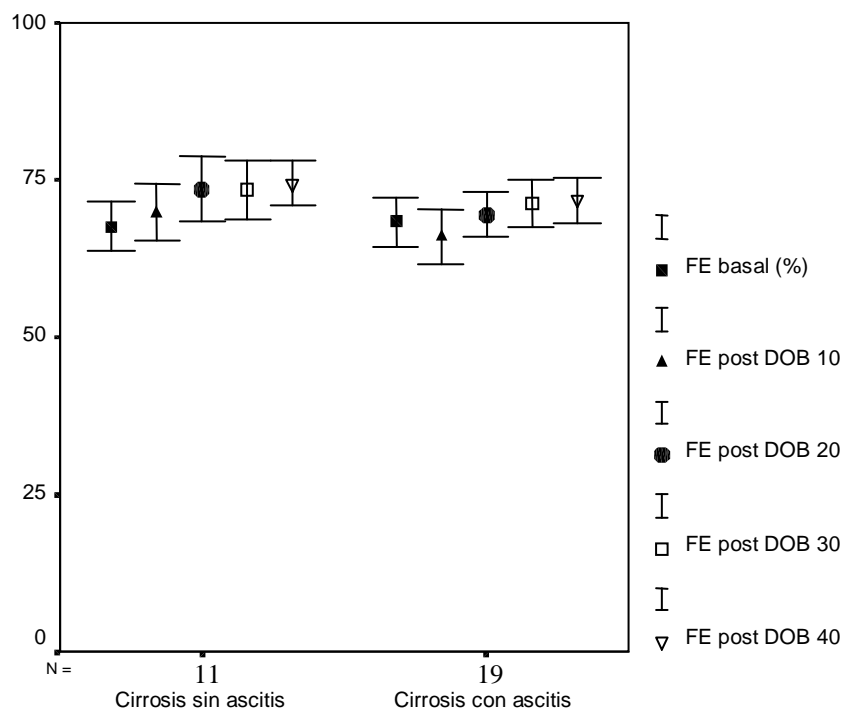


Figura 9: Resultados de la Fracción de eyección tras estimulación con dobutamina.

## 2.2.- PARAMETROS HORMONALES.

### 2.2.1. ANP POSTESTIMULACION

#### A.- RESULTADOS EN FUNCION DEL ESTADIO DE CHILD.

Aunque los niveles de ANP postestimulación fueron ligeramente mayores en el grupo de enfermos en estadio C frente al grupo de enfermos en estadio A y B, estas diferencias no fueron significativas (Tabla 19).

Tabla 19: ANP post-estrés en función del estadio de Child.

EstadioChild		ANP post-stress
<b>A-B</b>	<b>N</b>	<b>24</b>
	Media	22.23
	Mediana	14.39
	Desv. típ.	31.88
	Mínimo	0.37
	Máximo	162.59
<b>C</b>	<b>N</b>	<b>6</b>
	Media	25.30
	Mediana	15.38
	Desv. típ.	27.68
	Mínimo	5.27
	Máximo	78.87
	<b>U de Mann-Whitney</b>	<b>Sig. asintót. (bilateral)</b>
<b>ANP post-stress</b>	67.000	0.795

Tampoco cuando se compararon los niveles de ANP basal con los del ANP postestimulación se encontraron diferencias significativas ni dentro del grupo de enfermos en estadio A y B, ni en el grupo de enfermos en estadio C (Tabla 20).

Tabla 20: Resultados comparativos en función del estadio de Child.

	Estadío de Child			
	A-B		C	
	Z	Sig.	Z	Sig.
ANP post-stress - ANP basal	-0.743	0.458	-0.105	0.917

c Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

## B.-RESULTADOS EN FUNCION DE LA PRESENCIA DE ASCITIS.

Los valores de ANP tras la prueba de estimulación con dobutamina apenas se modificaron, y no se encontraron diferencias significativas ( $p=0,784$ ) frente a los valores basales ni entre los grupos de cirróticos con ascitis y sin ascitis (Figura 10).

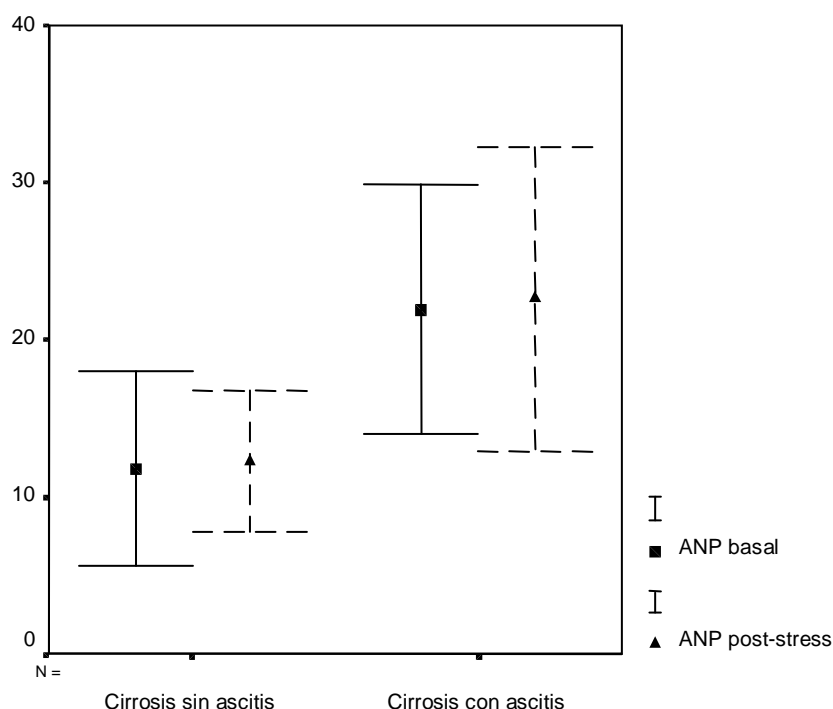


Figura10: Resultados del ANP tras estimulación con dobutamina.

## 2.2.2 BNP POSTESTIMULACION

### A. - RESULTADOS EN FUNCION DEL ESTADIO DE CHILD.

Aunque los niveles del BNP tras la administración de dobutamina se encontraron más bajos en el grupo de enfermos en estadio C con respecto al grupo en estadio A y B, estas diferencias no fueron significativas (Tabla 21).

EstadioChild		BNP post-stress
<b>A-B</b>	<b>N</b>	<b>24</b>
	Media	55.28
	Mediana	34.41
	Desv. típ.	71.07
	Mínimo	4.97
	Máximo	277.07
<b>C</b>	<b>N</b>	<b>6</b>
	Media	24.96
	Mediana	9.82
	Desv. típ.	29.17
	Mínimo	4.05
	Máximo	76.26
	<b>U de Mann-Whitney</b>	<b>Sig. asintót. (bilateral)</b>
<b>BNP post-stress</b>	44.000	0.147

Tabla 21: BNP post-estrés en función del estadio de Child.

Sin embargo, al comparar dentro del grupo de enfermos en estadio A y B de Child, los niveles del BNP basal con los del BNP tras la administración de dobutamina, observamos que los niveles de este último descendían aún más, siendo esta diferencia significativa. Lo mismo ocurrió dentro del grupo de enfermos en estadio C de Child (Tabla 22).

Tabla 22: Resultados comparativos en función del estadio de Child.

	Estadío de Child			
	A-B		C	
	Z	Sig.	Z	Sig.
<b>BNP post-stress - BNP basal</b>	-2.457	<b>0.014</b>	-1.782	<b>0.075</b>

c Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

## B.- RESULTADOS EN FUNCION DE LA PRESENCIA DE ASCITIS.

Los valores del BNP tras la prueba de estimulación con dobutamina descendieron significativamente frente a los valores basales ( $p=0,039$ ), aunque no se hallaron diferencias significativas entre cirróticos con y sin ascitis (Figura 11).

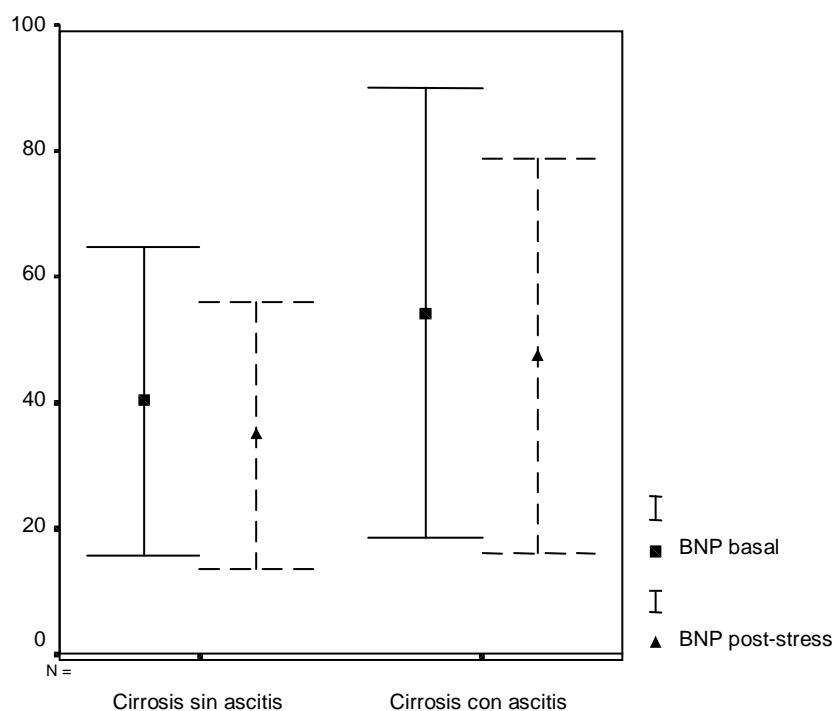


Figura 11: Resultados del BNP tras estimulación con dobutamina.

## ***Discusión***

## 1.-ANALISIS DEL METODO DE INVESTIGACION

Los enfermos con cirrosis hepática, sobre todo los de origen alcohólico, presentan con frecuencia disfunción cardíaca, a menudo subclínica, que en el 40% de los enfermos se acompaña de un estado hemodinámico hiperdinámico<sup>3,159,160</sup>.

Actualmente se considera que la disfunción cardíaca observada en los enfermos con cirrosis hepática se relaciona con una alteración en la captación de los receptores beta-adrenérgicos debido a modificaciones en el sistema adenil-ciclasa<sup>4</sup>. De forma global los enfermos con cirrosis se caracterizan por presentar un aumento del diámetro de las cavidades cardíacas, con variaciones en la fracción de eyección y en el gasto cardíaco acompañados de un descenso en la presión arterial y en las resistencias vasculares periféricas<sup>5</sup>. Estas modificaciones se acentúan en los enfermos con ascitis.

De aquí que la evaluación cardiológica, previa al trasplante hepático sea fundamental para determinar el riesgo quirúrgico de estos enfermos y seleccionar los posibles candidatos al trasplante

Existen diferentes métodos para la evaluación de la función cardíaca; de un lado, métodos no invasivos como la ecocardiografía o la ventriculografía isotópica; de otro, métodos invasivos como la colocación de un catéter de Swan-Ganz o la realización de un cateterismo cardíaco. Donovan y col.<sup>161</sup> observaron que a pesar de que la realización de una ecocardiografía bidimensional en la evaluación pretrasplante demostrara una función cardíaca normal, el 10% de los enfermos presentaron complicaciones mayores en el postrasplante, en forma de disfunción ventricular izquierda global o infarto de miocardio, en pacientes con coronarias normales. Al existir varios métodos se tiende a emplear aquellos menos invasivos para este tipo de enfermos lo que ha conducido a que algunos Servicios del hospital, como el de Medicina Nuclear, se hayan visto sobrecargados a la hora de realizar este tipo de pruebas de evaluación cardíaca.

En estudios previos se ha visto que los niveles plasmáticos de hormonas natriuréticas de origen atrial, como el ANP y el BNP, están elevadas en enfermos



con disfunción cardíaca y, por ello, se están utilizando como marcadores de disfunción miocárdica<sup>142-144</sup>. De ellos el BNP parece ser el más sensible para detectar disfunciones subclínicas del ventrículo izquierdo y parece ser un importante factor predictor de complicación cardíaca.

En los enfermos cirróticos se ha observado que las cifras de ANP y de BNP se encuentran elevadas, sobre todo en los que presentan ascitis<sup>157,171</sup>, que son el grupo de mayor riesgo cardiológico.

Por todo lo dicho, nos planteamos si la determinación de estas hormonas en los pacientes candidatos a trasplante hepático sería útil como una forma de evaluación de la función cardíaca, con la ventaja de que, no sólo sería realizada de forma ambulatoria, si no que al ser un método no invasivo y fácil de realizar se podría disponer de él y, con ello, realizarlo con periodicidad en aquellos enfermos que se mantienen en las listas de espera durante tiempo, mientras se les realiza el trasplante.

Puesto que estas hormonas de origen atrial se liberan en respuesta a un aumento en la presión o volumen intracardíaco y tienen un efecto natriurético, vasodilatador y supresor del sistema renina-angiotensina-aldosterona, y, los enfermos cirróticos presentan alteraciones en estos mecanismos de regulación, incluimos en el estudio, junto a las determinaciones hormonales de ANP y BNP y la realización de una ventriculografía isotópica basal y tras dobutamina, determinaciones de renina y aldosterona y analítica completa de orina de 24 horas para observar si estas alteraciones en los cirróticos podían o no artefactar los resultados obtenidos en las determinaciones de ANP y BNP.

El hecho de realizar ventriculografía con dobutamina se planteó ante la posibilidad de que, al saber que los péptidos natriuréticos ANP y BNP se elevan en disfunciones incluso subclínicas, esta prueba nos aportaría esta información y estábamos haciendo uso de un buen método no invasivo y, con ello, menos molesto para el enfermo que otras pruebas de evaluación cardíaca. Dicha prueba se realizó en el Servicio de Medicina Nuclear de nuestro hospital bajo la supervisión de un médico nuclear y un cardiólogo. Antes de la realización de la prueba se accedía a

una vía venosa periférica de los enfermos para proceder a una determinación de analítica que incluiría hematimetría, bioquímica, estudio de coagulación y una extracción para determinación de las hormonas reguladoras del metabolismo hidrosalino (renina y aldosterona). Este mismo acceso venoso se empleaba para la determinación de las hormonas natriuréticas ANP y BNP así como para la propia realización de la ventriculografía. A través de ella se inyectaría el radioisótopo y se llevaría a cabo la administración de dobutamina en la prueba de estrés.

Las determinaciones de ANP y BNP se realizaron al comienzo de la prueba isotópica en situación basal y al finalizar la ventriculografía tras estrés con dobutamina, con el fin de observar si existían diferencias entre los niveles encontrados en ambas situaciones, lo que podría interpretarse, en el caso de que la ventriculografía mostrara disfunción cardíaca, que existía correlación con los niveles elevados encontrados de ANP y BNP.

Al igual que otros estudios, los criterios de exclusión fueron muy estrictos para evitar situaciones que pudiesen artefactar las determinaciones hormonales o donde estuviese contraindicada la realización de una ventriculografía de perfusión miocárdica con estrés.

## 2.-ANALISIS DE LOS RESULTADOS

La existencia de una disfunción cardíaca en los enfermos cirróticos, sobre todo en aquellos con mayor gravedad de su hepatopatía, es ya conocido a través de numerosos estudios<sup>11-14</sup>. Esta disfunción cardíaca también se ha observado en otras patologías como la Ictericia Obstructiva, habiendo sido objeto, así mismo, de varios estudios<sup>177,178</sup>.

De igual forma sabemos que muchos de estos enfermos fallecen intraoperatoriamente o tras el trasplante hepático a consecuencia de un fallo cardíaco, que previamente a la cirugía podría haber pasado inadvertido<sup>21</sup>. Por este motivo es crucial detectar en estos pacientes la existencia de una disfunción ventricular asintomática con vistas a que, durante y en el postoperatorio del trasplante hepático, se pueda actuar sobre ella y así evitar estas muertes.

Conocemos por muchos estudios que los niveles de ANP y BNP son buenos marcadores de predicción de riesgo cardíaco en la población general<sup>160</sup> y que, a mayor elevación de sus niveles en plasma, mayor es el riesgo de desarrollar un fallo cardíaco<sup>160</sup>. En un estudio realizado por el grupo de Ictericia Obstructiva de nuestro hospital ya se demostró como los niveles elevados de estas hormonas se correlacionaron con cierto grado de disfunción cardíaca y que, con el drenaje de la vía biliar, sus niveles descendían y se mejoraba así mismo la función cardíaca<sup>177</sup>.

En el presente estudio planteamos que si, en la población general los niveles de ANP y BNP son marcadores de disfunción cardíaca asintomática<sup>138</sup>, en los pacientes cirróticos que, sabemos tienen más riesgo de desarrollar un fallo cardíaco, estas hormonas podrían sernos de la misma utilidad.

Actualmente las pruebas realizadas para la valoración cardíaca pretrasplante pasan por utilizar métodos muy invasivos, costosos o que precisan de personal muy entrenado<sup>158,159</sup>. Con las determinaciones de ANP y BNP basal nos limitamos tan sólo a una extracción de sangre, que además podría ser repetida en más ocasiones mientras el paciente se encuentra en espera del órgano o si su

hepatopatía se agrava, y con ello seleccionar a aquellos enfermos con más alto riesgo de fracaso cardíaco llegada la hora del trasplante.

El problema se plantea cuando en estos enfermos es conocida la existencia de un cierto grado de insuficiencia renal<sup>3</sup> que, per se, se asocia a una elevación en la secreción de los péptidos natriuréticos atriales ANP y BNP<sup>169</sup>, situación que podría hacernos malinterpretar nuestros resultados. Por este motivo analizamos y estudiamos el estado de la función renal en nuestros pacientes.

Por otro lado el grado de hepatopatía también sabíamos que está relacionado con unos niveles elevados de ANP y BNP<sup>171</sup>, por lo que establecimos también una distinción entre los enfermos con ascitis, que son los que mayores niveles de hormonas natriuréticas presentaban<sup>170</sup>, y los enfermos sin ascitis, así como una subdivisión de nuestros enfermos en función del estadio de Child, diferenciando a los que estaban en estadio A y B, de los enfermos con hepatopatía avanzada en estadio C de Child.

## 2.1. -ANALISIS DE LOS RESULTADOS BASALES.

Por un lado se hicieron 2 grupos en el total de los enfermos según el estadio de Child donde se encontraban, siendo el mayor porcentaje de nuestros enfermos los que estaban en el estadio B9 de Child (46,7%). Del total 19 de ellos eran cirróticos con ascitis y 11 enfermos sin ascitis.

Con respecto a la *función hepática*, aunque en estudios previos se había relacionado la disfunción cardíaca con las concentraciones plasmáticas elevadas de bilirrubina total como en el caso de la Ictericia Obstructiva<sup>177</sup>, en nuestro estudio este parámetro no se encontró elevado de forma significativa, presentando nuestros enfermos niveles de bilirrubina en sangre discretamente elevados, con una media de  $3,4 \pm 3,2$  mg/dl, frente a los  $20 \pm 6,7$  mg/dl de bilirrubina que presentaban los enfermos de Ictericia Obstructiva del estudio anterior<sup>177</sup>.

La *función cardíaca* se evaluó mediante ventriculografía isotópica basal y ninguno de los pacientes presentó signos de alteración cardíaca grave, es decir, la fracción de eyección se encontró por encima del 65%, con lo cual no existía, a priori, contraindicación para el trasplante hepático<sup>25</sup>.

Sabemos que en el enfermo cirrótico, la función cardíaca se caracteriza inicialmente por un estado hipercinético con una elevación del gasto cardíaco, una disminución de las resistencias vasculares periféricas y un aumento del volumen plasmático<sup>11,12</sup> y que la disfunción del ventrículo izquierdo es mayor en los enfermos con ascitis por la dificultad del retorno venoso.

En nuestro estudio no se apreciaron diferencias entre los que presentaban ascitis y los que no.

Sin embargo al estudiar los enfermos en función del estadio de Child, al comparar al grupo en estadio A y B donde se encontraba el mayor número de enfermos con los que presentaban una hepatopatía más avanzada en estadio C, si que existieron diferencias significativas en la fracción de eyección. De esta forma confirmamos, como ya en estudios previos se había mencionado, que la mayor gravedad de la hepatopatía en estos enfermos se correlaciona con una mayor disfunción cardíaca<sup>11-14</sup>.

La *función renal*, que sabemos por numerosos estudios, también está alterada en el cirrótico<sup>3-6</sup>, la encontramos de igual forma alterada en nuestros pacientes, presentando elevaciones de la creatinina en plasma y un descenso del aclaramiento de esta.

Cuando comparamos los pacientes en estadio A y B de Child con los enfermos en estadio C sólo se encontraron diferencias significativas en la excreción del potasio en orina de 24 horas. Como ya conocíamos el Síndrome Hepatorrenal del cirrótico se caracteriza por una hiperpotasemia con una elevación de la excreción de potasio en la orina, siendo esta insuficiencia renal funcional rápidamente progresiva más frecuente en pacientes con función hepática muy deficiente<sup>6</sup>.

Aunque la retención de sodio y la excreción de agua libre se encuentra alterada con mayor frecuencia en los cirróticos con ascitis<sup>3,4</sup>, esto es variable de unos enfermos a otros<sup>3,4</sup> y se desconoce el motivo. Lo que si sabemos es que la retención de sodio es por un aumento de su reabsorción<sup>3</sup> y la hiponatremia del cirrótico es dilucional, por un descenso del aclaramiento de agua libre y no por una mayor eliminación del sodio por la orina<sup>4</sup>.

Los *péptidos natriuréticos atriales ANP y BNP* se encuentran elevados en situaciones como la insuficiencia cardíaca<sup>36,45</sup>, el ejercicio intenso<sup>81</sup>, en la insuficiencia renal<sup>131</sup> por la retención de volumen, en la diabetes mellitus<sup>134</sup> y en los pacientes cirróticos, en especial en presencia de ascitis<sup>123</sup>.

Nosotros encontramos elevados los niveles del ANP basal. Mientras que en el grupo de enfermos en estadio A y B las cifras de ANP fueron muy similares a las del grupo C, no encontramos diferencias significativas. Sí que existieron, y de forma significativa, en los cirróticos con ascitis

Como ya conocemos por numerosos estudios previos, la secreción de ANP se eleva en situaciones donde se ve aumentada la precarga cardíaca, cuando existe una sobrecarga de sodio, en la expansión de volumen y por la propia Angiotensina II<sup>70-72</sup>.

En los pacientes cirróticos con ascitis, como fue el caso de nuestros enfermos, existía una situación de retención de sodio y un aumento del volumen plasmático por la extravasación del plasma por la ascitis, con lo cual provocó una elevación de los niveles del ANP<sup>19</sup>. No encontramos estas diferencias al comparar a los enfermos en estadio A y B con los del estadio C de Child porque no es sólo la ascitis la que determina ésta clasificación, y el resto de parámetros implicados, con excepción de la bilirrubina total que si había sido analizada en estudios previos<sup>177,178</sup>, no se han visto relacionados con los péptidos atriales.

Los niveles de BNP se encontraron elevados en todos los pacientes, incluso controles, y aunque no se apreciaron diferencias significativas, los niveles más elevados se hallaron en los enfermos cirróticos con ascitis. Los niveles de BNP basal fueron menores en los enfermos en estadio C de Child, pero esta diferencia

no fue significativa. Ya Henriksen y cols<sup>171</sup> habían señalado que el BNP se encontraba elevado en los pacientes cirróticos y, de forma significativa, en aquellos con una hepatopatía avanzada. En nuestro caso esta diferencia no lo fue, quizás al ser el grupo de enfermos en estadio C un número muy reducido de pacientes.

La *Renina y Aldosterona basal* se encuentran activadas en los cirróticos con ascitis, intensa retención de sodio y en los casos de insuficiencia renal funcional<sup>7</sup>. En nuestro estudio, sus niveles aparecieron elevados en los cirróticos frente a los controles, aunque no se apreciaron diferencias significativas entre ascíticos y no ascíticos. El sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona es un mecanismo estrechamente relacionado en la alteración de la función renal del cirrótico<sup>7,8</sup>. La situación de hiponatremia y la extravasación de plasma por la ascitis condicionan una situación de hipovolemia que estimula el sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona como intento de mecanismo compensador de esta situación<sup>8-10</sup>, y por este motivo, igual que sucedió en nuestros pacientes, los niveles de Renina y de Aldosterona aparecieron elevados.

Una vez analizados de forma univariante los parámetros de función hepática, cardíaca y renal, así como los niveles hormonales, planteamos, con el fin de dar respuesta a nuestros objetivos, un análisis multivariante que nos pusiera de manifiesto cual iba a ser la variable predictora mas significativa de la función cardíaca en nuestro grupo de enfermos. Una vez realizado dicho estudio pudimos comprobar que, para la Fracción de Eyección basal lo era el BNP basal.

Este resultado nos permite decir que, existe una posibilidad de seleccionar y de ampliar, si fuera necesario, la valoración cardiológica pretrasplante en los cirróticos, con tan sólo una determinación en sangre periférica de los niveles plasmáticos basales de BNP. De esta manera, y utilizando la fórmula predictora que nos relacionaba los niveles de BNP basal con la Fracción de Eyección, se excluirían para el trasplante aquellos enfermos cirróticos con niveles de BNP basal por encima de 50.000 pg/ml, dado que su Fracción de Eyección se encontraría en torno al 50%.

No sólo nos permitirá identificar a aquellos enfermos con más alto riesgo de desarrollar un fallo cardíaco en situaciones de estrés como el propio trasplante, sino también poder reevaluar de una forma más continuada y simple, sin costes adicionales ni métodos invasivos, el estado de su función cardíaca, con el fin de evitar muertes innecesarias.

## 2.2.-RESULTADOS TRAS LAS PRUEBAS DE ESTIMULACION.

Un paso más en nuestro estudio fue plantear como se comportaban los niveles de ANP y BNP conforme mejorábamos la función cardíaca de estos enfermos que, a su vez, estábamos sometiendo a una prueba de estrés farmacológico con dobutamina. Para ello repetimos las determinaciones de estas hormonas así como los de frecuencia cardíaca y fracción de eyección conforme íbamos aumentando las dosis de dobutamina administradas a los pacientes.

La dobutamina es un agente inotrópico que mejora la contractibilidad cardíaca y produce un aumento del gasto cardíaco y de la fracción de eyección de forma progresiva conforme se aumentan las dosis administradas<sup>176</sup>.

En función al estadio de Child, los enfermos en estadio Ay B aumentaban más, tanto su frecuencia cardíaca como la fracción de eyección, conforme se aumentaban las dosis de dobutamina administradas, en comparación a los enfermos en estadio C.

Nosotros observamos como nuestros enfermos cirróticos, tanto ascíticos como no ascíticos, como ya presuponíamos, fueron incrementando la frecuencia cardíaca y la fracción de eyección, conforme se iban aumentando paulatinamente las dosis de dobutamina.

Ahora nos quedaba plantear y al mismo tiempo observar como se comportaban los niveles de ANP y BNP conforme mejorábamos la función cardíaca de nuestros enfermos con la administración de dosis paulatinamente crecientes de dobutamina. Como cabría esperar, encontramos que el ANP, que fue la primera



hormona natriurética atrial que se implicó como marcador de disfunción cardíaca precoz, no se modificó a pesar de la elevación de la fracción de eyección provocada por la administración de dobutamina, ni al comparar los enfermos según el estadio de Child ni en función de la presencia de ascitis o no. Sin embargo, como los últimos estudios ya apuntaban, los niveles de BNP descendieron frente a los valores basales, encontrándose diferencias en los enfermos en estadio C, donde descendieron aún más, frente a los de los estadios A y B, al igual que ocurrió en los pacientes con ascitis. Es decir, el BNP y sus niveles circulantes plasmáticos es aún un mayor indicador de disfunción cardíaca precoz<sup>171</sup>, especialmente en enfermos con hepatopatía avanzada, y conforme la función cardíaca mejora, sus niveles comienzan a descender, traduciendo esta mejoría.

## ***Conclusiones***

1.- En el presente trabajo, el estudio de la función cardíaca mediante ventriculografía isotópica en los enfermos cirróticos, mostró que los pacientes en estadio C de Child presentan una Fracción de Eyección significativamente inferior a los estadios A y B. La presencia de ascitis no constituye un factor determinante per sé, en el estado de la función cardíaca.

2.- Los dos péptidos natriuréticos estudiados, ANP y BNP, se elevan en los enfermos cirróticos respecto a los controles. Sin embargo no existen diferencias en función del estadio de Child.

3.- Al realizar un estudio multivariante para determinar los factores asociados a la función cardíaca, tan sólo el BNP se mostró como factor predictivo para la Fracción de Eyección.

4.- Esta correlación también se observó tras la prueba de estimulación con dobutamina, en la que, conforme mejoraba la función cardíaca de los enfermos cirróticos con la administración del fármaco, descendían los valores del BNP.

5.- Después de haber realizado nuestro estudio podemos concluir que la presencia de cifras de BNP basales en torno a 70.000 pg/mL en pacientes cirróticos candidatos a trasplante hepático, constituiría una contraindicación para el trasplante por el alto riesgo de desarrollar un fallo cardíaco.

***Referencias bibliográficas***

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.-

1. Anthony PP, Ishak KG, Nayac NC. The morphology of cirrhosis: definition, nomenclature, and classification. *Bulletin of the World Health Organization* 1997; 55: 521-40.
2. Conn HO and Atterbury CE. Cirrhosis. In Schiff L and Schiff ER, eds. *Diseases of the liver*. 6<sup>th</sup>. Edn. Philadelphia: JB Lippincott. Co. 1987; 725-864.
3. Arroyo, V and Rodés J. A rational approach to the treatment of ascites. *Postgraduate Medical Journal*, 1975; 51:558-62.
4. Baldus WP, Feichter RN, Summerskill WH. The kidney in cirrhosis. Clinical and biochemical features of azotemia in hepatic failure. *AnnIntMed*, 1964; 60:326
5. Gines P, Arroyo V, and Rodés J. Treatment of ascites and renal failure in cirrosis. In Davis M, ed. *Therapy of liver diseases*, *Baliere's Clinics in Gastroenterology*. London : WB Saunders Co., 1989; 165-86.).
6. Rodés J, Bosch J, and Arroyo V. Clinical types and drug therapy of renal impairment in cirrosis. *Postgraduate Medical Journal*, 1975, 55: 492-7).
7. Perez Ayuso RM. Renal Kallikrein excretion in cirrhotics with ascites: relationship to renal hemodinamics. *Hepatology*, 1984; 4: 247-52
8. Arroyo V. Renin, aldosterone and renal hemodinamics in cirrosis with ascites. *European Journal of Clinical Investigation*, 1979; 9: 69-73).
9. Epstein M, Levinson R, Sancho J, Haber E, and Re R. Characterization of the renin-aldosterone system in descompensated cirrosis. *Circulation Research*, 1977; 41:818-29.
10. Rosoff L Jr, Zia P, Reynolds TB, and Horton R. Studies on renin and aldosterone in cirrhotic patients with ascites. *Gastroenterology*, 1975;69:698-705.
11. Martínez Odriozola P, Miguel de la Villa F, Solano López P, De las Heras B. Hemodynamic impact of tension ascites and evacuatory paracentesis. *Rev. Clín. Esp.* 1992 Oct; 191 (5): 245-51.
12. Friedman HS, Fernando H. Ascites as a marker for the hyperdinamic heart of Laennec's cirrhosis. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1992 Oct; 16 (5): 968-70.

13. Kelbaek H, Rabol A, Brynjolf I. Haemodynamic response to exercise in patients with alcoholic liver cirrhosis. *Clin. Physiol.* 1987 Feb, 7 (1): 35-41.
14. Kowalski HJ, Abelman WH. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *JCI*, 1953; 32:1025-33.
15. Valla D, Poynard T, Bercoff E, Bataille C, Goldfarb G, Lebrec D. Systemic circulatory hyperkinetic syndrome in patients with cirrhosis. Relation with hepatocellular failure and portal hypertension. *GastrClinBiol.* 1984; 8:321-4.
16. Lebrec D, Bataille C, Bercoff E, Valla D. Hemodynamic Changes in patients with portal venous obstruction. *Hepatology*, 1983; 3:550-3.
17. Braillon A, Cales P, Valla D, Gaudy D, Geoffroy P, Lebrec D. Influence of the degree of liver failure on systemic and splanchnic haemodynamics and on response to propranolol in patients with cirrhosis. *Gut*, 1986; 27:1204-9.
18. Ma Z, Zhang Y, Huet PM, Lee SS. Differential effects of jaundice and cirrhosis on beta-adrenoceptor signaling in three rat models of cirrhotic cardiomyopathy. *J. Hepatology*. 1999 Mar; 30 (3): 485-91.
19. Gabuzda GJ Jr, Traeger HS, Davidson CS. Hepatic cirrhosis: Effect of sodium chloride administration and restriction and of abdominal paracentesis on electrolyte and water balance. *JCI*, 1954; 33:780-9.
20. Lieberman FL, Reynolds TB, Redeker AG. Functional renal failure with cirrhosis. The effect of plasma expansion therapy. *JCI*, 1967; 46:1297
21. Wong F, Lin P, Lilly L, Bonzon A, Blendis L. Role of cardiac structural and functional abnormalities in the pathogenesis of hyperdynamic circulation and renal sodium retention in cirrhosis. *Clin. Sci. (Colch)* 1999 Sept ; 97 (3): 259-67.
22. Carey WD, Dumot JA, Pimentel RR. The prevalence of coronary artery disease in liver transplant candidates. *Transplantation* 1995; 59: 859-864.
23. Rubin DA, Schulman DS, Edwards TD, Starzl TE, Curtiss EL. Myocardial ischemia after orthotopic liver transplantation. *Am. J. Cardiol.* 1994; 74: 53-56.
24. Massad MG, Benedetti E, Pollack R. Combined coronary bypass and liver transplantation: technical considerations. *Ann. Thorac. Surg.* 1998; 65: 1130-32.

25. Acosta F. Cardiologic evaluation of the candidate for liver transplantation. *Transplantology* 1996; 7:10-11.
26. Henry JP, Gauer OH, Reeves JL. Evidence of the atrial location of receptors influencing urine flow. *Circ Res* 1956; 41: 85-90.
27. Kish B. Electron microscopy of the atrium of the heart. I Guinea pig *Exp Med Surg* 1956; 14: 99-112.
28. De Bold AJ, Borenstein HB, Veress A, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. *Life Sci* 1981; 28: 89-94.
29. Currie MC, Geller DM, Cole BR. Bioactive cardiac substances: potent vasorelaxant activity in atria. *Science* 1983; 221: 71-73.
30. Yang Feng TL, Floyd-Smith G, Nemer M, Drouin J, Franks D. The pronatriodilantin gene is located on the distal short arm of human cromosome 1 and on mouse cromosome 4. *Am J Hum Genest* 1985; 37: 1117-28.
31. Thibault C, Garcia R, Seidah NG. Purification of tree rat atrial natriuretic factor and their amino acid sequence. *FEBS* 1983; 164: 352-6.
32. Oikawa S, Imai M, Ueno AL. Cloning and sequence analysis of cDNA encoding a precursor for human atrial natriuretic polypeptide. *Nature* 1984; 309: 724-6.
33. Thibault C, Garcia R, Gutkowska J. The propeptide Asp 1-Tyr 126 is the storage form of rat atrial natriuretic factor. *Biochem J* 1987; 241: 265-72.
34. Dzau VJ, Cantin M, De Bold AJ. Nomenclature for atrial peptides. *N Engl J Med* 1987; 316: 1278-9.
35. Cogan MG. Atrial natriuretic peptide. *Kidney Int* 1990; 37:1148-60.
36. Raine AEG, Phil D, Erne P, Bürgisser E, Müller FB, Bolli P, Burkart F, Bühler FR. Atrial natriuretic peptide and atrial pressure in patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1986; 315: 533-7.
37. 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.

38. Saito Y, Nakao K, Arai H, Nishimura K, Okumura K, Obata K et al. Augmented expression of atrial pelyptide gene in ventricle of human failing heart. *J Clin Invest* 1989; 83: 298-305.
39. Burnett JC, Granjer JP, Opgenorth TJ. Effects of synthetic atrial natriuretic factor on renal function and renin release. *Am J Physiol* 1984; 247: F863-6.
40. Maack T, Marion DN, Camargo MJF, Kleinert HD, Laragh JH, Vaughan ED, Atlas SA. Effects of auriculin (atrial natriuretic factor) on blood pressure, renal function, and the renin-aldosterone system in dogs. *Am J Med* 1984; 77: 1069-75.
41. Ortola FV, Ballerman BJ, Brenner BM. Endogenous ANP augments fractional excretion of P, Ca and Na in rats with reduced renal mass. *Am J Physiol* 1988;255: F1091-6.
42. Fujio N, Ohashi M, Nawata H. Alpha-human atrial natriuretic polypeptide reduces the plasma arginine vasopressin concentration in human subjects. *Clin Endocrinol* 1986; 25: 181-7.
43. Wei CM, Heublein DM, Burnett JC. Pathophysiologic concentrations of human brain natriuretic peptide have functionally important biological actions in vivo. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2: 422 (abs).
44. Kambayasi M, Nakao K, Saito Y, Ogawa Y, Shiono S, Inouye K, Yoshida N, Imura H. Isolation and sequence determination of human brain natriuretic peptide in human atrium. *FEBS Lett* 1990; 259: 341-5.
45. Motwani JG, McAlphine H, Kennedy N, Struthers AD. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator for angiotensin-converting-enzyme inhibition after myocardial infarction. *Lancet* 1993; 341: 1109-13.
46. Gunning M, Ballermann BJ, Silva P, Brenner BM, Zeidel ML. Brain natriuretic peptide: interaction with renal ANP system. *Am J Physiol* 1990; 258: F467-472.
47. Komatsu Y, Nakao K, Suga S, Ogawa Y, Mukoyama M, Arai H, Shirakami G, Hosoda K, Nakawa O, Hama N. C-type natriuretic peptide in rats and humans. *Endocrinology* 1991; 129: 1104-6.
48. Tawaragi Y, Fuchimura H, Nakazato H, Tanaka S, Minamino N, Kangaxa K, Matsuo N. Gene and precursor structure of porcine C-type natriuretic peptide. *Biochem Biophys Res Com* 1990; 172: 627-632.



49. Stingo AJ, Clavell AL, Aarhus LL, Burnett JC. Cardiovascular and renal actions of C-type natriuretic peptide. *Am J Physiol* 1992; 262: H308-312.
50. Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo N. C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 168: 863-70.
51. Ueda S, Minamino N, Aboraya M, Kangawa K, Matsukawa S, Matsuo H. Distribution and characterization of immunoreactive porcine C-type natriuretic peptide. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 175: 759-67.
52. Takahashi T, Allen PD, Izumo S. Expression of A-, B-, and C-type natriuretic peptide genes in failing and developing human ventricles. *Circ Res* 1992; 71: 9-17.
53. Suga S, Nakao K, Itoh H, Komatsu Y, Ogawa Y, Hama N, Imura H. Endothelial production of C-type natriuretic peptide and its marked augmentation by transforming growth factor- $\beta$ : possible existence of "vascular natriuretic peptide system". *J Clin Invest* 1992; 90: 1145-9.
54. Koller KJ, Lowe DG, Bennett GL, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H, Goeddel DV. Selective activation of the B-natriuretic peptide receptor by C-type natriuretic peptide (CNP). *Science* 1991; 252: 120-3.
55. Sundsfjord JA, Thibault G, Larochelle P, Cantin M. Identification and plasma concentrations of the N-terminal fragment of proatrial natriuretic factor in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 6: 605-10.
56. Lerman A, Gibbons RJ, Rodeheffer RJ, Bailey KR, McKinley LJ, Heublein DM, Burnett JC. Circulating N-terminal atrial natriuretic peptide as a marker for symptomless left-ventricular dysfunction. *Lancet* 1993; 341: 1105-9.
57. Martin DR, Pevahouse JB, Trigg DJ, Vesely DL, Buerkert JE. Three peptides from the ANP prohormone N-terminus are natriuretic and/or kaliuretic. *Am J Physiol* 1990; 258: F1401-8.
58. Gunning M, Brady HR, Otuechere G, Brenner BM, Zeidel ML. Atrial natriuretic peptide (31-67) inhibits Na transport in rabbit inner medullary collecting duct cells: role of prostaglandin E<sub>2</sub>. *J Clin Invest* 1992; 89: 1411-7.
59. Schulz-Knappe P, Forssmann K, Herbst F, Hock D, Pipkorn R, Forssmann WG. Isolation and structural analysis of "urodilatin", a new peptide of the cardiodilatin- (ANP) - family, extracted from human urine. *Klin Wochenschr* 1998; 66: 752-9.

60. Drummer C, Fiedler F, König A, Gerzer R. Urodilatin, a kidney-derived natriuretic factor, is excreted with a circadian rhythm and is stimulated by saline infusion in man. *J Am Soc Nephrol* 1991; 1: 1109-13.
61. Singer DRJ, Dean JW, Buckley MG, Sagnella GA, McGregor GA. Secretion of atrial natriuretic peptide from the heart in man. *Br Heart J* 1987; 58: 24-28.
62. Richards AM, Cleland JGF, Tonolo G, McIntyre GD, Leckie BJ, Dargie HJ, Ball SG, Robertson J. Plasma  $\alpha$ -natriuretic peptide in cardiac impairment. *Br Med J* 1986; 293: 400-3.
63. Tanaka I, Misono KS, Inagami T. Atrial natriuretic factor in rat hypothalamus, atria and plasma: determination by specific radioimmunoassay. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 124: 663-8.
64. Gutkowska J, Thibault G, Januszewicz P, Cantin M, Genest J. Direct radioimmunoassay of atrial natriuretic factor. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 122: 593-601.
65. Zivin RA, Condra JH, Dixon RA. Molecular cloning and characterization of DNA sequences encoding rat and human atrial natriuretic factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 6325-9.
66. Gardner DG, Deschepper CF, Ganong WE. Extra-atrial expression of the gene for atrial natriuretic factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 6697-6701.
67. Gardner DG, Deschepper CF, Baxter JD. The gene for the atrial factor is expressed in the aortic arch. *Hypertension* 1987; 9: 103.6.
68. Hong M, Beaulieu S, Barden N. Atrial natriuretic factor gene expression: modulation of the mRNA levels in the rat brain by salt loading. *Soc Neurosci* 1986; 12:689.
69. Mackenzi IC, Tanaka I, Misono KS, Inagami T. Immunocytochemical location of atrial natriuretic factor in the kidney adrenal medulla, pituitary and atrium of rat. *J Histochem Cytochem* 1985;33:828-32.
70. Bates ER, Shenker J, Grekin RJ. The relationship between plasma levels of immunoreactive atrial natriuretic hormone and hemodynamic function in man. *Circulation* 1986;73: 1155-61.
71. Sider RS, Ostafin EA, Grekin RJ. Plasma levels of immunoreactive atrial natriuretic factor in healthy subjects and in patients with edema. *J Clin Invest* 1985; 76: 1684.

72. Yamaji T, Ishibashi M, Takaku F. Atrial natriuretic factor in human blood. *J Clin Invest* 1985; 76: 1705.
73. Nakaoka H, Imataka K, Amano M, Fujii J, Ishibashi M, Yamaji T. Plasma Levels of atrial natriuretic factor in patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1985; 313:892.
74. Edwards BS, Zimmerman RS, Schwab TR, Heublin DM, Burnett JC. Atrial stretch, not pressure is the principal determinant controlling the acute release of ANP. *Circ Res* 1988; 62: 191-5.
75. Haass M, Fisher TA, Dietz R. Is atrial distension the physiological stimulus for release of atrial natriuretic peptide?. *Lancet* 1987; 2 (letter): 1269-70.
76. Haass M, Dietz R, Fisher TA. Role of right and left dimensions for release of atrial natriuretic peptide in left-sided valvular heart disease and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1988; 62: 764-770.
77. Uehlinger DE, Weidmann P, Gnaedinger MP, Shaw S, Lang RE. Depressor effects and release of atrial natriuretic peptide during norepinephrine or angiotensin II infusion in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 669-74.
78. Ballerman BJ, Bloch KD, Seidman JG, Brenner BM. Atrial natriuretic peptide transcription, secretion and glomerular receptor activity during mineralocorticoid escape in the rat. *J Clin Invest* 1986; 78: 840-5.
79. Weidman P, Matter DR, Matter EE, Uehlinger DE. Stimulation of atrial natriuretic peptide induced by a glucocorticoid or mineralocorticoid in man. *Kidney Int* 1987; 74: 608-13.
80. Nicklas JM, DiCarlo LA, Koller PT. Plasma levels of immunoreactive atrial natriuretic factor increase during supraventricular tachycardia. *Am Heart J* 1986; 112:923-8.
81. Tanaka H, Shindo M. Effect of acute exercise on plasma immunoreactive atrial natriuretic factor. *Life Sci* 1986; 39: 1685-93.
82. Thibault G, Lazure C, Schiffrin E. Identification of the biologically active circulating form of rat atrial natriuretic factor. *Biochem Biophys Res Comm* 1985; 130: 981-4.
83. Sundsfjord JA, Thibault G, Laroche P, Cantin M. Identification and plasma concentrations of the N-terminal fragment of proatrial natriuretic factor in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 605-10.

84. Donckier JE, De Coster PM, Vanoverschelde JL. Diurnal rhythm in the plasma concentration of atrial natriuretic peptide. *N Engl J Med* 1986; 315: 710-11.
85. Crozier IG, Nicholls MG, Ikram H, Espiner EA, Yandle TG, Jans S. Atrial natriuretic peptide in humans. Production and clearance by various tissues. *Hypertension* 1986; 8 (S2): 11-17.
86. Nuñez DJR, Dickson CM, Brown KJ. Natriuretic peptide receptor mRNA in the rat and human heart. *J Clin Invest* 1992; 90: 1966-71.
87. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, Suga S, Saito Y, Ogawa Y. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. *J Clin Invest* 1991; 87: 1402-12.
88. Chinkers M, Garbers DL, Chang MS, Lowe DG, Chin H, Goeddel DV, Shultz S. A membrane form of guanylate cyclase is an atrial natriuretic peptide receptor. *Nature* 1989; 338: 78-83.
89. Murad F. Cyclic guanosine monophosphate as a mediator of vasodilation. *J Clin Invest* 1986; 78: 1-5.
90. Meyer-Lehnert H, Tsai P, Caramelo C, Schrier RW. ANP inhibits vasopressin-induced Ca mobilization and contraction in glomerular mesangial cells. *Am Physiol* 1988; 225: F771-80.
91. Rashatwar SS, Cornwell TL, Lincoln TM. Effects of 3-bromo-cGMP on Ca levels in vascular smooth muscle cells: possible regulation of Ca-ATPase by cGMP-dependent proteinkinase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 5685-9.
92. Paglin S, Takuwa Y, Kamm KE, Stull JT, Gavras H, Rasmussen H. Atrial natriuretic peptide inhibits the agonist-induced increase in extent of myosin light chain phosphorylation in aortic smooth muscle. *J Biol Chem* 1988;263: 13117-20.
93. Weidman P, Hellmueller B, Uehlinger DE, Gnaninger MP. Plasma levels and cardiovascular, endocrine, and excretory effects of atrial natriuretic peptide during different sodium intakes in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 1027-36.
94. Cuneo RC, Espiner EA, Nicholls MG, Yandle TG, Joyce SL, Gilchrist NL. Renal, hemodynamic and hormonal responses to atrial natriuretic peptide infusions in normal man, and effect of sodium intake. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63:946-9.

95. Weidmann P, Hasler L, Gnanndinger MP, Lang RE, Uehlinger DE. Blood levels and renal effects of atrial natriuretic peptide in normal man. *J Clin Invest* 1986; 77: 734-42.
96. Huang CL, Lewicki J, Johoson LK, Cogan MG. Renal mechanism of action of rat atrial natriuretic factor. *J Clin Invest* 1985; 75: 769-73.
97. Tremblay J, Gerzer R, Vinat P. The increase in cGMP by atrial natriuretic factor correlates with the distribution of particulate guanylate cyclase. *FEBS* 1985; 181 (letter): 17-22.
98. Maack T, Suzuki M, Almeida FA, Nussenzveig D, Scarborough RM, McEnroe GA, Lewiki JA. Physiological role of silent receptors of atrial natriuretic factor. *Science* 1987; 238:675-8.
99. Koseki C, Hayashi Y, Torikai S, Furuya M, Ohnuma N, Imai M. Localization of binding sites for  $\alpha$ -natriuretic peptide in rat kidney. *Am J Physiol* 1986; 250: F210-6.
100. Bianchi C, Gutkowska J, Thibault G, Garcia R, Genest J, Cantin M. Distinct localization of ANP and angiotensin II binding sites in the glomerulus. *Am J Physiol* 1986; 251: F594-602.
101. Brown J, Salas SP, Singleton A, Polak JM, Dollery CT. Autoradiographic localization of atrial natriuretic peptide receptor subtypes in rat kidney. *Am J Physiol* 1990; 259: F26-39.
102. Martin ER, Lewicki JA, Scarborough RM, Ballerman BJ. Expression and regulation of ANP receptor subtypes in rat renal glomeruli and papillae: *Am J Physiol* 1989; 257: F649-57.
103. De Lean A, Gutkoswska J, McNicoll N, Schiller PW, Cantin M, Genest J. Characterization of specific receptors for atrial natriuretic factor in bivariate adrenal zona glomerulosa. *Life Sci* 1984; 35: 2311-18.
104. Januszewicz , Gutkowska J, De Lean A. Synthetic atrial natriuretic factor induces release (possibly receptor-mediated) of vasopressin from rat posterior pituitary. *Proc Soc Exp Biol Med* 1985; 178: 321-5.
105. Quirion R, De ean A, Gutkowska J, Cantin M, Genest J. Receptors/acceptors for atrial natriuretic factor (ANF) in brain and related structures. *Peptides* 1984; 5:1167-9.
106. Struthers AD. Ten years of natriuretic peptide research: a New dawn for their diagnostic and therapeutic use? *BMJ* 1994; 308: 1615-9.

107. Goetz KL. Physiology and pathophysiology of atrial peptides. *Am J Physiol* 1988; 254: E1-15.
108. Richards AM, McDonald D, Fitzpatrick MA. Atrial natriuretic hormone has biological effects in man at physiological plasma concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 1134-9.
109. Espiner EA, Richards AM. Atrial natriuretic peptide. An important factor in sodium and blood pressure regulation. *Lancet* 1989; i: 707-10.
110. Richards Am, Nicholls MG, Ikram H, Webster MWI, Yandler TG, Espiner EA. Renal, haemodynamics and hormonal effects of human alpha atrial natriuretic in healthy volunteers, *Lancet* 1985; i: 545-9.
111. Weidmann P, Saxenhofer H, Ferrier C, Shaw SG. Atrial natriuretic peptide in man. *Am J Nephrol* 1988; 8: 1-14.
112. Rodeheffer RJ, Tanaka I, Imada T. Atrial pressure and secretion of atrial natriuretic factor into the human central circulation. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 18-26.
113. Cody RJ, Atlas SA, Laragh JH, Kubo SH, Covit AB et al. Atrial natriuretic factor in normal subjects and heart failure patients. *J Clin Invest* 1986; 78: 1362-74.
114. Kimura T, Abe K, Ota K. Effects of acute water load, hypertonic saline infusion and furosemide administration on atrial natriuretic peptide and vasopressin release in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62:1003-10.
115. Briggs JP, Steipe B, Scubert G, Schnermann J. Micropuncture studies of the renal effects of atrial natriuretic substance. *Pfügers Arch* 1982; 395: 271-3.
116. Ziedel L, Seiffer L, Lear S. Atrial natriuretic peptide inhibit oxygen consumption in kidney medullary collecting duct cells. *Am J Physiol* 1986; 25: 379-83.
117. Takezawa K, Cowley AW, Skeleton M, Roman RJ. Atriopeptin III alters renal medullary hemodynamic and the pressure-diuresis response in rats. *Am J Physiol* 1987; 252: F992- F1002.
118. Van de Stolpe A., Jamison RL. Micropuncture study of the effect of ANP on the papillary collecting duct in the rat. *Am J Physiol* 1988; 254: F477-83.

119. Mendez RE, Dunn BR, Troy JL, Brenner BM. Modulation of the natriuretic response to atrial natriuretic peptide by alterations in peritubular Starling forces in the rat. *Circ Res* 1986; 59: 601-11.
120. Cuneo RC, Espiner EA, Nicholls MG, Yandle TG, Livesey JH. Effects of physiological levels of atrial natriuretic peptide on hormone secretion inhibition of angiotensin-induced aldosterone secretion and renin release in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 765-72.
121. Genest J, Cantin M. Atrial natriuretic factor. *Circulation* 1987; 75 (Supl 1): 118-24.
122. Sosa RE, Volpe M, Marion DN. Relationship between renal hemodynamic and natriuretic effects of atrial natriuretic factor. *Am J Physiol* 1986; 250: F520-4.
123. Espiner EA, Nicholls MG, Yandle TG. Studies on the secretion, metabolism and action of atrial natriuretic peptide in man. *J Hypertens* 1986; 4 (Supl 2): 85-91.
124. Largh JH. Atrial natriuretic hormone, the renin-aldosterone axis, and blood pressure-electrolyte homeostasis. *N Engl J Med* 1985; 313:1330-40.
125. Standaert D, Cechetto D. Inhibition of the firing of vasopressin neurons by atriopeptin. *Nature* 1987; 329: 151-153.
126. Itake K, Share L, Criffon JT. Central atrial natriuretic factor reduces vasopressin secretion in the rat. *Endocrinology* 1986; 119: 438-440.
127. Ebbert TJ. Reflex activations of sympathetic nervous system by ANF in humans. *Am J Physiol* 1988; 255: 686-9.
128. Azawu M, Ichikawa I. Biological significance of atrial natriuretic peptide in the kidney. *Nephron* 1993; 63: 1-4.
129. Azawu M, Imada T, Kon V, Inagami T, Ichikawa I. Role of endogenous atrial natriuretic peptide in congestive heart failure. *Am J Physiol* 1989; 257:R641-6.
130. Abassi Z, Haramati A, Hoffman A, Burnett JC, Winaver J. Effects of converting-enzyme inhibition on renal response to ANF in rats with experimental heart failure. *Am J Physiol* 1990; 259: R84-9.

131. Tonolo G, McMillan M, Polonia J, Pazzola MA. Plasma clearance and effects of alpha-hANP infused in patients with end-stage renal disease. *Am J Physiol* 1988; 254: F895-9.
132. Kanfer A, Dussaule JC, Czekalski S, Rondau E, Sraer JD, Ardaillou R. Physiological significance of increased levels of endogenous atrial natriuretic factor in human acute renal failure. *Clin Nephrol* 1988; 32: 51-6.
133. Shaw SG, Weidman P, Hodler J, Zimmermann A, Paternostro A. Atrial natriuretic peptide protects against acute ischemic renal failure in rat. *J Clin Invest* 1987; 80: 1232-7.
134. Suzuki Y, Suzuki H, Ohtake R, Tsuchiya T, Muramaatsu H, Hashigami Y, Kobori H, Shimoda S. Plasma and urine concentrations of atrial natriuretic peptide in patients with diabetes mellitus. *Pancreas* 1988; 3: 404-8.
135. Benogni A, Perico N, Dadan J, Gabanelli M, Galbusera M, Boccando P, Mennini T, Remuzzi G. Functional implications of decreased renal cortical atrial natriuretic peptide binding in experimental diabetes. *Circ Res* 1990; 66:1453-60.
136. Gerbes AG, Arendt LRM, Baumgartner G. Atrial natriuretic factor: possible implications in liver disease. *J Hepatol* 1987; 5: 123-32.
137. Trevisani F, Colantoni A, Sica G, Gasbarrine A, D'Intimo PE, De Notariis S, De Jaso R, Barbieri A, Morselli A, Gasbarrini G, Bernardi M. High plasma levels of atrial natriuretic peptide in preascitic cirrhosis: Indirect evidence of reduced natriuretic effectiveness of the peptide. *Hepatology* 1995; 22: 132-7.
138. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, Kirling PC et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990; 82: 1724-9.
139. Ogawa K, Ito T, Hashimoto H, Ito Y, Ohno O, Tsuboi H, Takasu N, Tanahashi T, Satake T. Plasma atrial natriuretic factor in congestive heart failure, *Lancet* 1986; i: 106.
140. Burnett JC, Kao PC, Hu DC, Hesser DW, Henblein D, Granger JP, Opgenorth TJ, Reeder GS. Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in the human. *Science* 1986; 231: 1145-47.
141. Omland T, Aakvaag A, Vik-Mo H. Plasma cardiac natriuretic peptide determination as a screening test for the detection of patients with mild left ventricular impairment. *Heart* 1996; 76: 232-37.



142. Wei CM, Heublein DM, Perella MA, Lerman A, Rodeheffer RJ, McGregor C, Edwards WD, Schaff HV, Burnett JC. Natriuretic peptide system in human heart failure. *Circulation* 1993; 88: 1004-9.
143. Katoh Y, Furosawa T, Takeda S. Atrial natriuretic peptide levels in treated congestive heart failure. *Lancet* 1986; i: 851.
144. Mathisen P, Hall C, Simonsen S. Comparative studies of atrial peptides ANP (1-98) and ANP (99-126) as diagnostic markers of atrial distension in patients with cardiac disease. *Scan J Clin Lab Invest* 1993; 53: 41-9.
145. Haug C, Metzle A, Kochs M, Hombach V, Grünert A. Plasma brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide concentrations correlate with left ventricular end-diastolic pressure. *Clin Cardiol* 1993; 16: 553-7.
146. Packer M. Neurohormonal interactions and adaptations in congestive heart failure. *Circulation* 1988; 77: 721-9.
147. Lee ME, Miller WL, Edwards BS, Burnett JC. Role of endogenous atrial natriuretic factor in acute congestive heart failure. *J Clin Invest* 1989; 84: 1962-6.
148. Margulies KB, Heublein DM, Perella MA, Burnett JC. ANF-mediated renal cGMP generation in congestive heart failure. *Am J Physiol* 1991; 260: F562-8.
149. Johnston CI, Arnold LF, Tsunoda K, Phillips P, Hodsmann GP. Responses of vasoactive hormones in congestive heart failure. *Can J Physiol Pharmacol* 1987; 65: 1706-11.
150. Hirata Y, Takata S, Tomita M, Takaichi S. Binding, internalization, and degradation of atrial natriuretic peptide in cultured vascular smooth muscle cells of the rat. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; 132: 976-984.
151. Johnston CI, Hodsmann GP, Harrison RW, Mendelsohn FA, Tsunoda K. Regulation of cardiac preload by atrial natriuretic peptide in congestive cardiac failure. *Am J Med* 1988; 84 (supl 3 A): 105-10.
152. Schiffrin EL. Decreased density of binding sites for atrial natriuretic peptide on platelets of patients with severe congestive heart failure. *Clin Sci* 1988; 74: 213-8.
153. Richards AM, Tonolo G, Tree M, Robertson JIS, Montorsi P, Leckie BJ, Polonia J. Atrial natriuretic peptides and renin release. *Am J Med* 1988; 84 (supl 3 A): 112-8.

- 154.Lang RE, Thölken H, Ganten D, Luft FC, Ruskoaho H, Unger T. Atrial natriuretic factor: a circulating hormone stimulated by volume loading. *Nature* 1985; 314: 264-6.
- 155.Matsubara H, Nishikawa M, Umeda Y, Tanigushi T, Ikasawa T, Kurimoto T, Yamane Y, Inada M. The role of atrial pressure in secreting atrial natriuretic polypeptides. *Am Heart J* 1987; 113: 1457-62.
- 156.Sharpe N, Smith H, Murphy J, Hannan S. Treatment of patients with symptomless left-ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Lancet* 1988; i: 255-9.
- 157.The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left-ventricular ejection fraction. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-91.
- 158.Marshall RI, Berger HJ, Costin JC, Freedman GS, Wolberg J, Cohen LS. Assessment of cardiac performance with quantitative radionuclide angiocardiology: sequential left-ventricular ejection fraction, normalised left ventricular ejection rate and regional wall motion. *Circulation* 1977; 56: 820.
- 159.Folland ED, Parisi AF, Moynihan PF, Jones DR, Feldman CL, Tow DE. Assessment of left ventricular ejection fraction and volumes by real-time, two-dimensional echocardiology. *Circulation* 1979; 60: 760-6.
- 160.Davis KM, Fish LC, Elahi D, Clark BA, Minaker KL. Atrial natriuretic peptide levels in the prediction of congestive heart failure risk in frail elderly. *JAMA* 1992; 267: 2625-9.
- 161.Richards MA, Crozier IG, Yandle TG, Espiner EA, Ikram H, Nicholls MG. Brain natriuretic factor: regional plasma concentrations and correlation with haemodynamic state in cardiac disease. *Br Heart J* 1993; 69: 414-7.
- 162.Davidson NC, Naas AA, Hanson JK, Kennedy NS, Cutie WJ, Struthers AD. Comparison of atrial natriuretic peptide, B-type natriuretic peptide and N-Terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol* 1996; 77: 828-831.
- 163.Choy AMJ, Darbar D, Lang CC, Pringle TH, McNeill GP, Kennedy NSJ, Struthers AD. Detection of left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction: comparison of clinical, echocardiographic and neurohormonal methods. *Br Heart J* 1994; 72: 16-22.

164. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJS, 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: 1349-53.
165. McDonagh TA, Robb DR, Murdoch DR, Morton JJ, Ford I, Morrison CE, McMurray JJ, Dargie HJ. Biochemical detection of left ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998; 351: 9-13.
166. Muders F, Kromer EP, Griesse DP. Evaluation of plasma natriuretic peptides as markers for left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1997; 134: 442-9.
167. Buckley MG, Sagnella GA, Markandu ND, Singer DR, McGregor GA. Concentrations of N-terminal proANP in human plasma: evidence for proANP(1-98) as the circulating form. *Clin Chim Acta* 1990; 191: 1-4.
168. Holmes SJ, Espiner EA, Richards AM, Yandle TG, Frampton C. Renal endocrine and haemodynamic effects of human brain natriuretic peptide in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 91-6.
169. Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest. Suppl.* 1999; 230: 132-42.
170. Salo J, Jimenez W, Kuhn M, Gines A, Gines P. Urinary Excretion of urodilatin in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1996 Dec; 24 (6): 1428-32.
171. Henriksen, J.P., Gotze, S., Fulgsang, E., Christensen, F. Increased circulating pro-brain natriuretic peptide (proBNP) and brain natriuretic peptide (BNP) in patients with cirrhosis: relation to cardiovascular dysfunction and severity of disease. *Gut* 2003; 52:1511-17.
172. Jensen K, Carsten J, Ivarsen P, Pedersen EB. A new, fast and reliable radioimmunoassay of brain natriuretic peptide in human plasma. Reference values in healthy subjects and in patients with different diseases. *Scand J Clin Lab Invest* 1997 Oct; 57 (6): 529-40.
173. Ito K., Ramirez -Schon G., Shah PM., Del Guercio LR. Functioning hepatic cell mass and the hyperdynamic state in cirrhosis. *Surg Gynecol Obstet* 1988; 167:180-6.
174. Huonker M., Schumacher YO., Uchs A., Sorichters S., Keul J., Roosle M. Cardiac function and haemodynamics in alcoholic cirrhosis and effects of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut* 1999; 44: 743-8.

175. Donovan CL., Marcovitz PA., Punch JD., Bach DS., Brown KA., Ucey MR., Armstrong WF. Two- dimensional and dobutamine stress cardiography in the preoperative assessment of patients with end-stage liver disease prior to orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1996; 61: 1180-1188.
176. Goodman Gilman A., Goodman L.S., Rall T.W., Murad F. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Ed. Panamericana S.A: 1986; 8:169-170.
177. Padillo FJ, Puente J, Gómez M, Dios F, Naranjo A, Vallejo JA, Miño G, Pera C. Improved Cardiac Function in Patients With Obstructive Jaundice After Internal Biliary Drainage. *Ann Surg* 2001; 234(5):652-656.
178. Gallardo JM, Padillo FJ, Martín-Malo A. Increased plasma levels of atrial natriuretic peptide and endocrine markers of volume depletion in patients with obstructive jaundice. *Br J Surg* 1998; 85:28-31.
179. Klinge R, Hystad M, Kjekshus J. An experimental study of cardiac natriuretic peptides as markers of development of congestive heart failure. *Scand J Clin Lab Invest* 1998; 58:683-691.