

Estabilidad de NT-proBNP en pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica

Manuel F. Jiménez-Navarro^a, María A. Fernández-Moyano^b, Antonio Domínguez-Franco^a, Juan J. Gómez-Doblas^a, Encarnación Molero^a, Gemma Gómez-Hernández^a, Miguel Morell^b y Eduardo de Teresa-Galván^a

^aServicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. España.

^bServicio de Bioquímica. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. España.

Los péptidos natriuréticos tienen un alto valor diagnóstico y pronóstico en pacientes con insuficiencia cardiaca, pero desconocemos la estabilidad de sus valores. Determinamos en 2 visitas ambulatorias los valores de N terminal pro-BNP (NT-proBNP) de 30 pacientes consecutivos con insuficiencia cardiaca estable [New York Heart Association (NYHA) II-III] (test 6 min) por disfunción sistólica [función ventricular izquierda deprimida (FEVI) < 30%] separadas entre sí 3 meses. Tenían una edad media de 62,6 ± 12,2 años y una fracción de eyección del 24,2 ± 6,68%. No encontramos diferencias significativas entre los valores basales del NT-proBNP como test de los 6 min (2.237,3 pg/ml y 348,26 m) y a los 3 meses (2.096,2 pg/ml y 372,05 m). El coeficiente de correlación intraclase entre los valores basales y a los 3 meses de NT-proBNP fue de 0,94 (p < 0,001). Existe una buena correlación entre los valores basales y a los 3 meses de las concentraciones plasmáticas de NT-proBNP en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica estable (NYHA II-III) por disfunción sistólica.

Palabras clave: *Insuficiencia cardiaca. Péptidos natriuréticos. Pronóstico.*

Stability of NT-ProBNP in Patients With Systolic Heart Failure

Natriuretic peptides are extremely useful in the diagnosis and prognosis of patients with heart failure. However, it is not clear whether their values are stable. We carried out a prospective study of 30 consecutive ambulatory patients (mean age, 62.6 [12.2] years) with stable systolic heart failure, as determined by the 6-minute walk test, who were in New York Heart Association class II or III and who had a left ventricular ejection fraction <30% (mean ejection fraction, 24.2% [6.68%]). At baseline, the mean N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) level and the mean distance walked in 6 minutes were 2237.3 pg/mL and 348.26 m, respectively. At 3-month follow-up, the corresponding values were 2096.2 pg/mL and 372.05 m, respectively. No significant difference was observed in NT-proBNP level or in distance walked in 6 minutes between baseline and 3 months ($P=.8$). Overall, there was a good correlation ($r=0.94$; $P<.001$) between the plasma NT-proBNP level at baseline and at 3 months in patients with stable chronic heart failure due to systolic dysfunction in New York Heart Association class II or III.

Key words: *Heart failure. Natriuretic peptides. Prognosis.*

Full English text available from: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

Los péptidos natriuréticos, que se secretan fundamentalmente en el corazón ante determinados estímulos como sobrecargas de presión y volumen, tienen un elevado valor diagnóstico y pronóstico en pacientes con insuficiencia cardiaca¹, e incluso se ha propuesto

su utilidad como guía de tratamiento en enfermos con insuficiencia cardiaca que requerían resincronización². Asimismo presentan correlación positiva con diversas endotelinas y correlación negativa con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo³.

Diversas situaciones clínicas y características demográficas pueden alterar la cantidad de péptidos natriuréticos (BNP) y su fracción N-terminal (NT-proBNP) circulantes. Ancianos y mujeres tienen cifras hasta 3 veces las de los hombres o individuos jóvenes; los obesos presentan valores menores⁴ y diversos fármacos⁵ (inhibidores del receptor de la angiotensina, diuréticos y digoxina) y enfermedades concomitantes, como enfermedades tiroideas, insuficiencia renal⁶, fi-

Correspondencia: Dr. M.F. Jiménez Navarro.
Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria.
Campus de Teatinos, s/n. 29010 Málaga. España.
Correo electrónico: jimeneznavarro@secardiologia.es

Recibido el 27-10-2005.

Aceptado para publicación el 16-2-2006.

brilación auricular⁷ e hipertensión arterial⁸, podrían modificarlos. Disponemos de escasa información sobre la estabilidad en el seguimiento de los valores de NT-proBNP en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica y sintomática de cualquier etiología. El objetivo del presente estudio es contrastar la reproducibilidad de los valores plasmáticos de NT-proBNP en pacientes estables con insuficiencia cardiaca por disfunción sistólica.

MÉTODOS

Estudiamos a 30 pacientes ambulatorios consecutivos con insuficiencia cardiaca sintomática (NYHA II-III) estable con fracción de eyección inferior al 30% (determinada por ecocardiografía en el momento de incluirlos). No habían requerido ingreso ni se había realizado modificaciones del tratamiento en los 6 meses previos. Excluimos a los pacientes con insuficiencia renal (definida como una creatinina plasmática > 2 mg/dl), angina, broncopatía severa, enfermedad arterial periférica o enfermedad ortopédica. Se realizaba, en el momento de incluirlos, una entrevista clínica, una exploración física completa, una analítica general básica con determinación de valores plasmáticos de NT-proBNP y, finalmente, un test de los 6 min. Estos mismos procedimientos se repitieron a los 3 meses de seguimiento. Los pacientes fueron excluidos del estudio en caso de mostrar inestabilidad clínica, definida como: ingreso hospitalario por causas cardiovasculares, cambio de la medicación cardiovascular, como la adición de nuevos fármacos o el cambio de dosis de fármacos que ya tomaban previamente (particularmente diuréticos), o cambio del estado funcional. Se excluyó del estudio a 4 pacientes por esos motivos. El Comité Local de Ética aprobó el protocolo del estudio y todos los pacientes dieron su consentimiento por escrito para participar.

Medida de los valores plasmáticos de NT-proBNP

Las muestras sanguíneas fueron recogidas en tubos de ácido tetraacético-etilenamida. Posteriormente se centrifugaron a 3.000 rpm durante 10 min. El plasma extraído se conservó de forma alícuota a -70° hasta su posterior análisis. El NT-proBNP se midió empleando un kit de inmunoanálisis por quimioluminiscencia (Roche Diagnostics) en un analizador 2010. Los clínicos desconocían los valores de NT-proBNP obtenidos.

Análisis estadístico

Los resultados se expresan como la media \pm desviación estándar. Las diferencias entre grupos se valoraron aplicando el test de la t de Student para datos apareados. El análisis univariable se realizó por métodos estadísticos habituales. El grado de concordancia entre

TABLA 1. Características de los pacientes estudiados

Demográficas	Valores
Edad (años)	62,6 \pm 12,25
Sexo masculino	26 (86,7%)
Clase NYHA (II/III)	20 (66,7%)/10 (33,3%)
Etiología (CI/MCPD)	22 (73,3%)/8 (26,7%)
FEVI (%)	24,2 \pm 6,68
Hipertensión	20 (66,7%)
Diabetes mellitus	10 (33,3%)
Sodio (mmol/l)	139 \pm 1,9
Potasio (mmol/l)	4,6 \pm 0,45
Creatinina (mg/dl)	1,31 \pm 0,48
Medicación (%)	
IECA	83,4
ARA-II	13,3
Bloqueadores beta	76,7
Digoxina	13,3
Diuréticos	90

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Los datos expresan n (%) del total de pacientes de cada grupo o las medias \pm desviación estándar.

TABLA 2. NT-proBNP y test de los 6 min (basal y a los 3 meses de seguimiento)

Determinaciones	Basal	3 meses	Coefficiente correlación intraclase	p
NT-proBNP, pg/ml	2.237,3	2.096,2	0,94	< 0,001
Test de los 6 min, m	348,26	372,05	0,79	< 0,001

NT-proBNP: N terminal pro-BNP.

ambas determinaciones se obtuvo mediante el coeficiente de correlación intraclase y el test de Bland-Altman. Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. Se utilizó SPSS 12.0.

RESULTADOS

Las características basales de los enfermos se muestran en la tabla 1. La etiología más frecuente de la insuficiencia cardiaca fue la isquémica (73,3%) y se trató a los pacientes según las recomendaciones; 20 pacientes que se encontraban en grado funcional II, tenían una edad media menor (58 y 71 años), caminaban una distancia mayor en el test de los 6 min (396 y 251 m) y presentaban cifras de NT-proBNP menores (1.257 y 4.197 pg/ml) ($p < 0,001$) que los 10 pacientes en grado funcional III. No encontramos diferencias significativas en cuanto al estado clínico en los 3 meses del estudio. No apreciamos diferencias estadísticamente significativas en la comparación de medias para datos apareados basales y a los 3 meses de los valores de NT-proBNP y la distancia recorrida en el test de los 6 min (tabla 2). Hubo una estrecha correlación entre

ambos test de los 6 min ($r = 0,79$; $p < 0,001$). Hallamos una correlación estadísticamente significativa entre las 2 determinaciones de NT-proBNP ($2.237,3 \pm 2.426,34$ pg/ml en la muestra inicial y $2.096,2 \pm 2.004,22$ pg/ml en la final; coeficiente de correlación intraclassa = $0,94$; $p < 0,001$) (tabla 2). El análisis de Bland-Altman mostró un buen acuerdo entre las determinaciones de NT-proBNP (fig. 1). Las mayores variaciones del NT-proBNP se encuentran en los pacientes con grados funcionales más avanzados que tenían mayores valores promedio de NT-proBNP.

DISCUSIÓN

Los BNP y su fragmento NT-proBNP tienen valor diagnóstico de la disfunción ventricular izquierda y la insuficiencia cardiaca por su alto valor predictivo negativo⁹ y además proporcionan información pronóstica de la insuficiencia cardiaca, ya que esos valores se correlacionan con el grado de severidad de la enfermedad¹⁰. Determinaciones seriadas pueden ser útiles en el seguimiento de la respuesta al tratamiento médico y la evolución clínica de los pacientes¹¹. Dado el papel de estos péptidos en la valoración de la evolución clínica de los pacientes, es crucial determinar la variación biológica intraindividual e interindividual de la concentración plasmática¹².

Algunos estudios han evaluado la variación biológica del NT-proBNP y del BNP. Melzi d'Eril et al¹³ determinaron la variabilidad biológica del NT-proBNP en 16 sujetos sanos; Wu et al¹⁴ demostraron unas variaciones importantes en los valores de BNP y NT-proBNP en pacientes con insuficiencia cardiaca estable; McNairy et al¹⁵ mostraron que, antes y después de un protocolo de ejercicio en bicicleta fija, los cambios en las concentraciones plasmáticas de BNP eran mayores en sujetos sanos (55%) que en pacientes con insuficiencia cardiaca. Recientemente¹⁶ se ha descrito unas variaciones muy importantes de los valores de péptidos natriuréticos en pacientes estables con insuficiencia cardiaca; sin embargo, Lee et al¹⁷ apreciaron que en 98 pacientes con insuficiencia cardiaca los valores de BNP variaban según el estado clínico del paciente.

Nuestro trabajo muestra una buena correlación entre los valores medios de NT-proBNP ($r = 0,94$; $p < 0,001$) en un grupo de pacientes estables (reflejado de forma objetiva en la estrecha correlación del test de los 6 min al inicio y al final del estudio) con insuficiencia cardiaca congestiva por disfunción sistólica. Esta relación muestra una mayor variación (test de Bland-Altman) en pacientes con valores de NT-proBNP mayores, que corresponden a pacientes con peor grado funcional.

Una limitación del presente estudio es el número de pacientes estudiados. No conocemos cuál es la posible influencia de la medicación concomitante y la posible

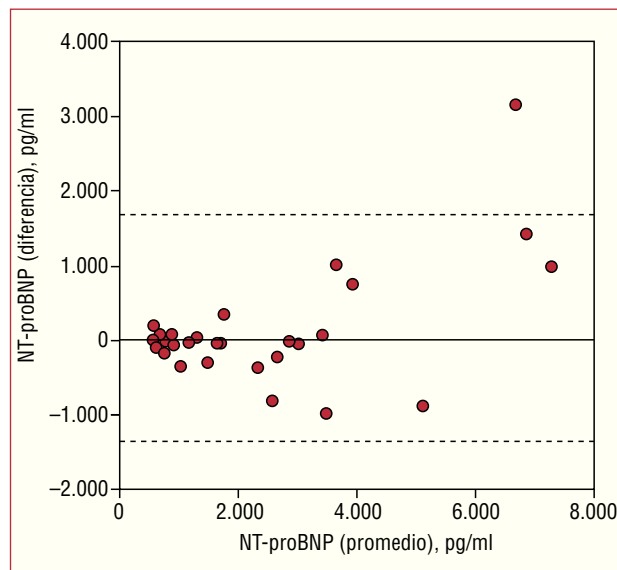


Fig. 1. Gráfica de Bland-Altman para el NT-proBNP. NT-proBNP: N terminal pro-BNP.

variación a más largo plazo. El test de los 6 min se ha empleado para demostrar la estabilidad clínica. Podría ser necesario conocer si otros péptidos se correlacionan igualmente con el NT-proBNP en pacientes en las mismas circunstancias.

En conclusión, en pacientes con insuficiencia cardiaca estable por disfunción sistólica, los valores de NT-proBNP se muestran estables, especialmente en pacientes con grados funcionales menos avanzados.

AGRADECIMIENTOS

A Roche Diagnostics España por proporcionar los kits necesarios para la determinación del NT-proBNP.

BIBLIOGRAFÍA

- Pascual D, Cerdán M, Noguera JA, Casas T, Muñoz L, García R, et al. Utilidad del NT-proBNP en el manejo urgente del paciente con disnea severa y diagnóstico dudoso de insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:1155-61.
- Hernández-Madrid A, Miguelañez Díaz M, Escobar Cervantes C, Blanco Tirados B, Marín I, Bernal E, et al. Utilidad del péptido natriurético BNP en la evaluación de pacientes con insuficiencia cardiaca tratados con resincronización cardiaca. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:299-305.
- Rivera M, Cortés R, Portolés M, Valero R, Sánchez-Tello MJ, Martínez-Dolz L, et al. Relación de los niveles plasmáticos de big endotelina-1 con NT-proBNP y la función ventricular de pacientes con insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:278-84.
- Rivera M, Cortés R, Salvador A, Bertomeu V, García de Burgos F, Payá R, et al. Obese subjects with heart failure have lower N-terminal pro-brain natriuretic peptide plasma levels irrespective of aetiology. *Eur J Heart Fail*. 2005;7:1168-70.
- Yoshimura M, Yasue H, Tanaka H. Responses of plasma concentrations of A type natriuretic peptide and B type natriuretic peptide to alacepril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, in patients with congestive heart failure. *Br Heart J*. 2001;22:1527-60.

6. McCullough PA, Kuncheria J, Mathur VS. Diagnostic and therapeutic utility of B-type natriuretic peptide in patients with renal insufficiency and decompensated heart failure. *Rev Cardiovasc Med.* 2004;5:16-25.
7. Knudsen CW, Omland T, Clopton P, Westheim A, Wu AH, Duc P, et al. Impact of atrial fibrillation on the diagnostic performance of B-type natriuretic peptide concentration in dyspneic patients: an analysis from the Breathing Not Properly multinational study. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:838-44.
8. Rivera M, Taléns-Viscont R, Salvador A, Bertomeu V, Miró V, García de Burgos F, et al. Hipertensión y valores de NT-proBNP. NT-proBNP. Su importancia en el diagnóstico de insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:396-402.
9. Bayés-Genís A, Santalo-Bel M, Zapico-Muñiz E, López L, Cotes C, Bellido J, et al. N-terminal probrain natriuretic peptide (NT-proBNP) in the emergency diagnosis and in-hospital monitoring of patients with dyspnoea and ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail.* 2004;6:301-8.
10. Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, Glasziou P. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure. *BMJ.* 2005;330:625-37.
11. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet.* 2000;355:1126-30.
12. Packer M. Should B-type natriuretic peptide be measured routinely to guide the diagnosis and management of chronic heart failure? *Circulation.* 2003;108:2950-3.
13. Melzi d'Eril GC, Tagnochetti T, Nauti A, Klersy C, Papalia A, Vадacca G, et al. Biological variation of N-Terminal Pro-Brain natriuretic peptide in healthy individuals. *Clin Chem.* 2003;49:1554-5.
14. Wu A, Smith A, Wiecek S, Mather JF, Duncan B, White CM, et al. Biological variation for N-Terminal Pro- and B-type Natriuretic peptides and implications for therapeutic monitoring of patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 2003;92:628-31.
15. McNairy M, Gardetto N, Clopton P, García A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, et al. Stability of B-type natriuretic peptide levels during exercise in patients with congestive heart failure: implications for outpatient monitoring with B-type natriuretic peptide. *Am Heart J.* 2002;143:406-11.
16. Bruins S, Fokkema R, Römer JWP, Dejongste M, Van Der Dijks F, Van den Ouweland JM, et al. High intraindividual variation of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with stable chronic heart failure. *Clin Chem.* 2004;50:2052-8.
17. Lee S, Stevens T, Sandberg S, Heublein D, Nelson S, Jougasaki M, et al. The potential of brain natriuretic peptide as a biomarker for New York Heart association class during outpatient treatment of heart failure. *J Card Fail.* 2002;8:149-54.