

# Implicaciones pronósticas del péptido natriurético cerebral en la insuficiencia cardiaca aguda: mortalidad y reingresos hospitalarios

Julio Núñez<sup>a</sup>, Eduardo Núñez<sup>a</sup>, Rocío Robles<sup>a</sup>, Vicent Bodí<sup>a</sup>, Juan Sanchis<sup>a</sup>, Arturo Carratalá<sup>b</sup>, Manuel Aparici<sup>b</sup> y Àngel Llàcer<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Clínic i Universitari. Universidad de Valencia. Valencia. España.

<sup>b</sup>Servicio de Análisis Clínicos, Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Hospital Clínic i Universitari. Valencia. España.

El valor pronóstico del péptido natriurético cerebral (BNP) tras un episodio de insuficiencia cardiaca aguda (ICA) no ha sido totalmente establecido. El objetivo de este trabajo fue evaluar la relación entre las concentraciones de BNP y la mortalidad y los reingresos por ICA. Analizamos a 569 pacientes ingresados consecutivamente con el diagnóstico de ICA. Se determinó el BNP tras la estabilización inicial del paciente. La relación entre el BNP y la mortalidad fue evaluada mediante regresión de Cox y la relación con el reingreso, mediante regresión con ajuste para episodios competitivos. Durante una mediana de seguimiento de 9 (3-18) meses, se registraron 156 muertes (27,4%) y 140 reingresos (24,6%). En el análisis multivariable se observó una asociación positiva y lineal entre el riesgo de mortalidad y los quintiles de BNP. Para reingreso por ICA, el BNP no mostró tener valor predictivo debido al efecto de la mortalidad como episodio competitivo.

**Palabras clave:** *Insuficiencia cardiaca aguda. Péptido natriurético cerebral. Pronóstico.*

## Prognostic Value of Brain Natriuretic Peptide in Acute Heart Failure: Mortality and Hospital Readmission

The prognostic value of brain natriuretic peptide (BNP) measurement in patients with acute heart failure is not well understood. The aim of this study was to investigate the relationship between the BNP level and mortality and readmission for acute heart failure. We studied 569 consecutive patients who were admitted with a diagnosis of acute heart failure. The BNP level was measured after the patient became clinically stable. The relationship between the BNP level and mortality was assessed by Cox regression analysis, and the relationship with readmission, by competing risks regression analysis. During a median follow-up period of 9 (range, 3-18) months, 156 deaths (27.4%) and 140 readmissions (24.6%) occurred. Multivariate analysis demonstrated a positive linear association between the risk of death and the BNP quintile. In contrast, the BNP level did not predict readmission for acute heart failure, mainly because of the effect of death as a competing outcome.

**Key words:** *Acute heart failure. Brain natriuretic peptide. Prognosis.*

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

## INTRODUCCIÓN

Numerosos estudios avalan la utilización del péptido natriurético tipo B (BNP) como marcador de riesgo en diversas entidades cardiovasculares; sin embargo, el valor predictivo atribuible al BNP en población no selec-

cionada que ingresa por insuficiencia cardiaca aguda (ICA) es aún incierto, y su influencia en episodios intermedios, como nuevos reingresos hospitalarios valorados de manera independiente (no como parte de un episodio combinado), no ha sido descrita todavía. De esta manera, los objetivos de nuestro trabajo fueron valorar la relación entre el BNP, determinado durante el episodio de ICA, y la mortalidad y el reingreso por ICA ajustando por mortalidad como episodio competitivo.

Este trabajo ha recibido una beca de colaboración de Siemens Medical Solutions Diagnostic SL.

Correspondencia: Dr. J. Núñez Villota.  
Servicio de Cardiología. Hospital Clínic Universitari.  
Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia. España.  
Correo electrónico: yulnunez@gmail.com

Recibido el 17 de agosto de 2007.

Aceptado para su publicación el 1 de febrero de 2008.

## MÉTODOS

### Grupo de estudio y protocolo

Incluimos prospectivamente a 569 pacientes ingresados en el servicio de cardiología de nuestro centro

hospitalario con el diagnóstico de ICA desde el 1 de junio de 2004 hasta el 31 de diciembre de 2006. El diagnóstico fue establecido por cardiólogos siguiendo las actuales recomendaciones<sup>1</sup>. Los pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo, enfermedad neoplásica o infecciosa activa e insuficiencia renal terminal en diálisis fueron eliminados del estudio, al igual que los pacientes que inicialmente ingresaron como ICA y durante su hospitalización se consideró que la causa fundamental del ingreso era diferente de la ICA (n = 32). Los pacientes fueron manejados de manera individualizada siguiendo las actuales recomendaciones<sup>1</sup>. Durante el ingreso índice un único observador practicó la ecocardiografía transtorácica. El BNP (ADVIA centaur) se determinó con una mediana de 48 (42-54) h tras el ingreso hospitalario y siempre tras las primeras 24 h.

### Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar o mediana (rango intercuartílico) según fuera apropiado y las discretas, como porcentajes. Las características basales de la población se estratificaron por quintiles de la distribución del BNP. Para la comparación de variables continuas con distribución normal, se utilizó el test de ANOVA; en caso contrario, el test de Kruskal-Wallis. Para variables discretas, se utilizó la prueba de la  $\chi^2$ . También se analizó el comportamiento lineal de proporciones con el test de tendencia lineal. La proporción de muertes ocurridas en cada categoría del BNP se estimó mediante curvas de Kaplan-Meier, y sus diferencias fueron cuantificadas mediante el *log-rank test*. La proporción ajustada de reingresos por ICA se estimó mediante la técnica de incidencia acumulada, y las diferencias entre quintiles del BNP fueron cuantificadas mediante el test de Gray<sup>2</sup>. Con el fin de poder evaluar el efecto intrínseco del BNP en la tasa de reingresos, condicionado a que el paciente estuviera vivo durante el seguimiento, se utilizó el método de probabilidad condicional de Pepe et al<sup>3</sup>. El modelo de regresión de Cox fue utilizado para el análisis de la asociación entre el BNP y la mortalidad, mientras que para el reingreso por ICA se utilizó el modelo de regresión de Fine et al<sup>4</sup> y Gray<sup>2</sup> para riesgos competitivos. En ambos casos o si en el análisis univariable la variable utilizada hubiese presentado  $p < 0,2$ , se incluyeron variables de valor pronóstico reconocido en la literatura médica. Una vez establecidos los modelos iniciales, se procedió a su simplificación mediante la estrategia de exclusión secuencial *stepdown*. Los coeficientes estimados fueron expresados como razón de riesgos (HR) con sus respectivos intervalos de confianza (IC) del 95%. La capacidad discriminatoria final de los modelos multivariables se determinó mediante el estadístico C de Harrell. En todos los casos se consideró signifi-

cativo  $p < 0,05$ . Para el análisis estadístico se utilizaron los paquetes estadísticos STATA 9.2 y R (cmprsk).

## RESULTADOS

### Características de la muestra estratificadas por cifras de BNP

La media de edad de nuestra población fue  $73,8 \pm 10,6$  años y el 52,4% eran mujeres. La media  $\pm$  DE y la mediana del BNP fueron  $311 \pm 425$  y 152 (rango intercuartílico, 90-356) pg/ml, respectivamente. De manera general, se observó una asociación positiva y monotónica entre los parámetros más comunes de severidad en la ICA y los quintiles de BNP (tabla 1).

### Relación del BNP con la mortalidad

Durante una mediana de seguimiento de 9 (rango intercuartílico, 3-18) meses, se registraron 156 muertes (27,4%), 24 durante la hospitalización índice y 132 tras el alta hospitalaria. La distribución de la mortalidad estratificada por los quintiles de BNP mostró un incremento monotónico de ésta desde el quintil inferior al superior de BNP (6,1%, 20,2%, 26,3%, 29,8% y 54,9%; tendencia,  $p < 0,001$ ) (fig. 1). En el análisis multivariable final, el BNP se asoció positiva e intensamente con la mortalidad (tabla 2). No incluimos en el modelo final variables como la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, el tipo de ICA y la etiología isquémica, debido a la ausencia de asociación estadística con la mortalidad. Además, no se hallaron interacciones significativas entre los valores de BNP y potenciales variables confusoras como la función sistólica del ventrículo izquierdo, la etiología de la insuficiencia cardiaca, la función renal y el sexo. El estadístico C de Harrell fue superior en el modelo que incluyó el BNP frente al mismo modelo sin éste (0,781 frente a 0,801).

### Relación del BNP con los reingresos por ICA

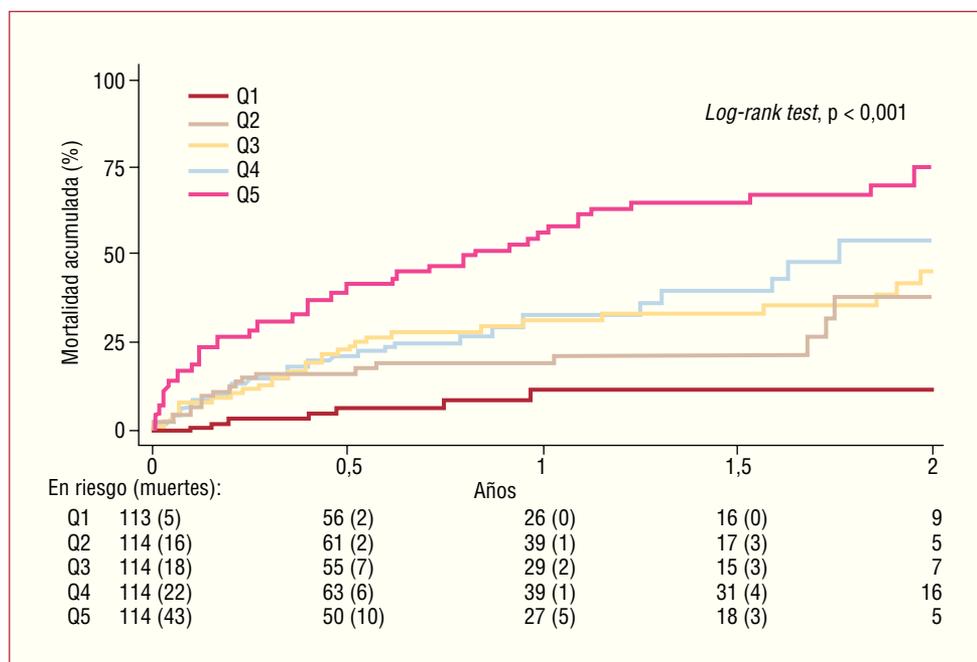
Durante el seguimiento se registraron 140 reingresos por ICA (24,6%). Los porcentajes de reingresos correspondientes a los quintiles de BNP fueron, de menor a mayor, el 21,1, el 21,9, el 22,8, el 26,3 y el 31% (tendencia,  $p = 0,058$ ). La figura 2 muestra la curva de reingresos estratificada por quintiles de BNP o por  $\text{BNP} \geq 100$  pg/ml. En ningún caso el BNP mostró efecto significativo (test de Gray,  $p = 0,79$  y  $p = 0,44$  respectivamente). Con el fin de estimar el efecto teórico que pudiera tener el BNP en la tasa de reingresos por ICA en el contexto ideal donde la mortalidad como episodio competitivo pudiera ser eliminada, decidimos utilizar la técnica de probabilidad condicionada<sup>4</sup>. La figura 3 muestra una separación significativa entre los valores de BNP dicotomizado ( $\geq 100$  pg/ml),

**TABLA 1. Características basales de la muestra estratificadas por los quintiles de BNP**

Variables	BNP (pg/ml)					p
	Q1 (20-85) (n = 114)	Q2 (85-123) (n = 114)	Q3 (123-250) (n = 114)	Q4 (251-490) (n = 113)	Q5 (495-3.240) (n = 113)	
<b>Demográficas y de la historia clínica</b>						
Edad (años)	71 ± 12	73 ± 10	74 ± 10	73 ± 12	77 ± 9	< 0,001
Mujeres, %	55,3	60,5	51,8	50	44,2	0,028
Hipertensión, %	74,6	78,9	83,3	82,5	76,1	0,581
Dislipemia, %	47,4	35,1	36	33,3	26,6	0,002
Fumadores activos, %	10,5	7,9	7,9	12,4	8,9	0,897
Diabetes mellitus, %	45,6	36,8	41,2	43	37,2	0,462
Cardiopatía isquémica, %	27,2	31,6	38,6	39,5	52,2	< 0,001
Cardiopatía valvular, %	22,8	30,7	30,7	20,2	23,9	0,520
Ingresos previos por ICA, %	28,1	36	34,2	49,1	53,1	< 0,001
ICA descompensada, %	61,4	71,9	73,7	67,5	65,5	0,782
Edema agudo de pulmón, %	26,3	15,8	18,4	20,4	25,6	0,804
ICA hipertensiva, %	10,5	10,5	7,9	9,6	5,3	0,179
Clase de la NYHA III/IV (basal), %	16,7	16,7	23,7	15,8	30,1	0,031
EPOC, %	18,4	17,5	21,9	19,3	23	0,358
Índice de Charlson ≥ 2, %	24,6	34,2	35,1	39,5	53,1	< 0,001
Derrame pleural radiológico, %	38,6	45,6	46,5	53,5	55,7	0,004
Edemas periféricos, %	43	62,3	57	59,6	65,5	0,004
Tratamiento previo con diuréticos, %	52,6	67,5	64	71	77,9	< 0,001
Tratamiento previo con IECA/ARA-II, %	43,8	46,5	47,4	49,1	47,8	0,478
Tratamiento previo con bloqueadores beta, %	24,5	18,4	25,4	21,9	21,2	0,800
<b>Signos vitales</b>						
Frecuencia cardiaca (lat/min)	100 [40]	95 [40]	102 [47]	100 [37]	90 [36]	0,134
Presión arterial sistólica (mmHg)	160 [65]	140 [40]	140 [44]	140 [58]	140 [40]	< 0,001
Presión arterial diastólica (mmHg)	90 [30]	80 [30]	80 [22]	80 [20]	80 [20]	0,001
<b>ECG</b>						
Fibrilación auricular, %	46,5	52,6	50,9	36,8	34,5	0,007
QRS > 120 ms, %	25	34,9	27	37,7	46,4	0,001
<b>Laboratorio</b>						
Hemoglobina (g/dl)	13 ± 1,9	12,8 ± 1,9	12,9 ± 1,7	12,9 ± 1,9	12,3 ± 2,1	0,021
Leucocitos (células/ $\mu$ l)	10,6 ± 4	9,6 ± 3,2	10,2 ± 3,2	10,2 ± 3,6	10,3 ± 4,5	0,620
Creatinina sérica (mg/dl)	1,1 [0,4]	1,2 [0,4]	1,3 [0,6]	1,4 [0,6]	1,6 [0,6]	< 0,001
Ácido úrico (mg/dl)	7,7 ± 2,3	7,7 ± 2,8	7,9 ± 2,3	7,6 ± 2,1	8,5 ± 2,5	0,032
Sodio (mEq/l)	139 ± 4	139 ± 4	139 ± 4	138 ± 5	139 ± 6	0,251
Troponina I > 0,2 ng/ml, %	26,3	23,7	28,1	29,8	39,8	0,015
<b>Ecocardiografía</b>						
FEVI ≤ 45%	23,7	27,2	39,5	47,4	57,5	< 0,001
AI (mm)	43 ± 7	45 ± 9	43 ± 6	44 ± 6	45 ± 7	0,121
DTDVI (mm)	53 ± 9	54 ± 10	56 ± 9	58 ± 11	59 ± 9	< 0,001
<b>Tratamiento</b>						
Diuréticos, %	98,3	98,3	99,1	99,1	99,1	0,424
IECA, %	43,9	35,1	44,7	42,1	33,6	0,357
Bloqueadores beta, %	49,1	47,4	60,5	57,9	41,6	0,768
ARA-II, %	27,2	32,5	28,1	30,7	27,4	0,926
Digital, %	28,9	35,1	21,1	32,5	26,6	0,581
Espironolactona, %	12,3	18,4	15,8	14,9	12,4	0,757
Anticoagulantes, %	43	43	42,1	31,6	25,7	0,001
Antiagregantes, %	28,1	33,3	37,7	42,1	47,8	0,001
Nitratos, %	15,9	15	20,3	25,4	34,2	< 0,001

AI: diámetro auricular izquierdo; ARA-II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; DTDVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ICA: insuficiencia cardiaca aguda; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina.

Las variables continuas se presentan como media ± DE o mediana [rango intercuartílico]; las variables categóricas se presentan como porcentajes.



**Fig. 1.** Mortalidad por todas las causas durante el seguimiento, estratificada por los quintiles de BNP. Se especifica en cada punto del seguimiento el número de pacientes en riesgo y las muertes ocurridas. BNP: péptido natriurético cerebral.

**TABLA 2. Razón de riesgos para mortalidad total de acuerdo con la concentración de BNP**

Modelos de regresión de Cox	HR (IC del 95%)	p	C de Harrell
HR no ajustada			
BNP por incrementos de 100 pg/ml <sup>a</sup>	1,07 (1,05-1,1)	< 0,001	0,663
Quintiles de BNP (mínimo-máximo) (pg/ml)			0,661
Q1 (20-85)	1		
Q2 (85-123)	3,1 (1,33-7,24)	0,009	
Q3 (123-250)	4,35 (1,91-9,92)	< 0,001	
Q4 (251-490)	4,01 (1,78-9,06)	0,001	
Q5 (495-3.240)	9,37 (4,29-20,47)	< 0,001	
HR ajustada <sup>b</sup>			
BNP por incrementos de 100 pg/ml	1,05 (1,03-1,08)		0,798
Quintiles de BNP (mínimo-máximo) (pg/ml)			0,801
Q1 (20-85)	1		
Q2 (85-123)	2,75 (1,17-6,46)	0,02	
Q3 (123-250)	2,76 (1,20-6,33)	0,016	
Q4 (251-490)	3,38 (1,49-7,68)	0,004	
Q5 (495-3.240)	5,82 (2,62-12,97)	< 0,001	

BNP: péptido natriurético cerebral; HR: razón de riesgos.

<sup>a</sup>Área bajo la curva ROC = 0,718.

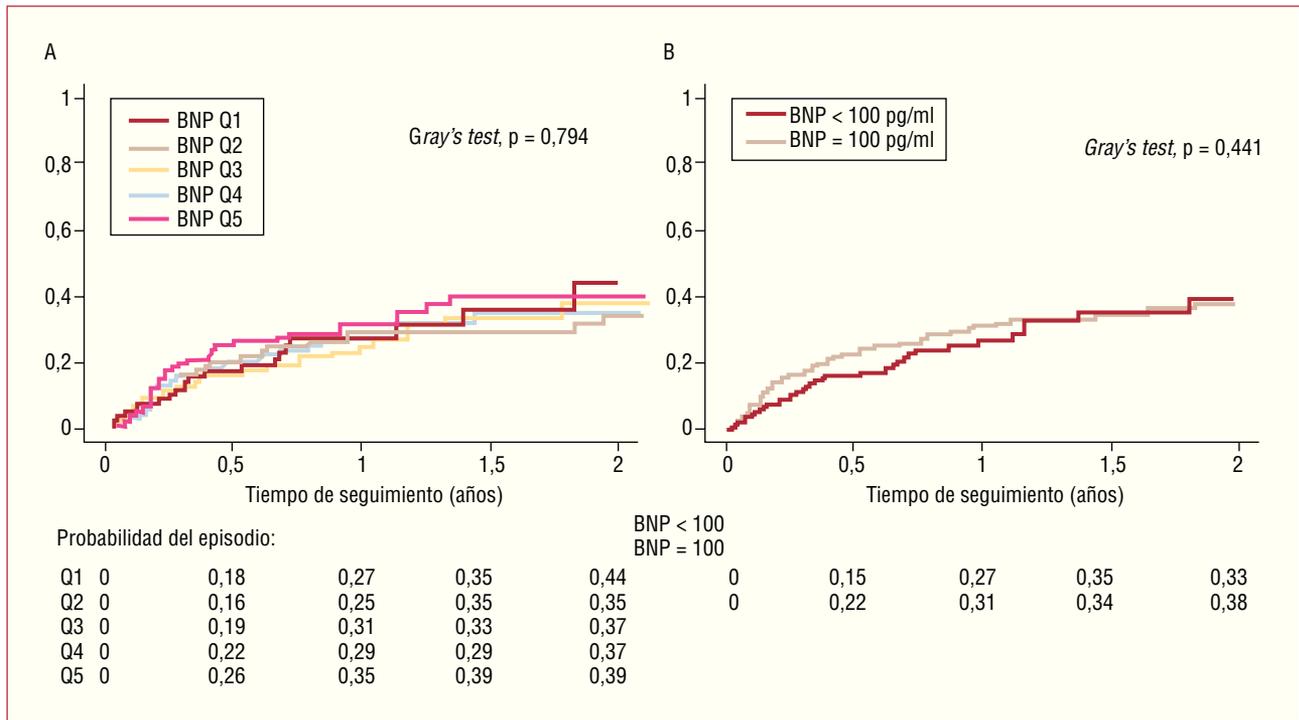
<sup>b</sup>Modelo final de Cox ajustado por edad, etiología valvular, clase funcional de la NYHA basal, ingresos previos por insuficiencia cardiaca aguda, tratamiento previo con bloqueadores beta, presión arterial sistólica, creatinina sérica y hemoglobina.

lo que confirma su innato valor predictivo de reingresos por ICA, a pesar de que en nuestra población la alta tasa simultánea de mortalidad eclipsó esta propiedad.

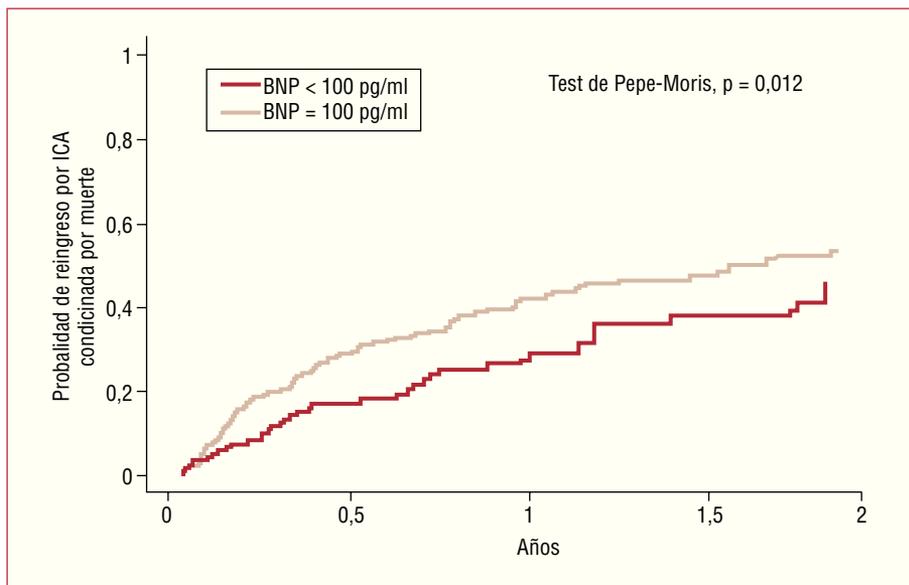
## DISCUSIÓN

En este estudio sobre una población consecutiva de pacientes ingresados con el diagnóstico de ICA mos-

tramos una asociación positiva, intensa e independiente entre las concentraciones de BNP, determinadas durante los primeros días de la hospitalización, y la mortalidad. De la misma manera, mediante una metodología novedosa para el análisis de episodios intermedios, observamos que las cifras de BNP no se asociaron con el riesgo de reingreso hospitalario por ICA, pero sólo debido a la alta tasa de mortalidad de nuestra población, lo que impidió que el BNP mostra-



**Fig. 2.** A: incidencia acumulada de reingresos estratificada por los quintiles de BNP. B: incidencia acumulada de reingresos estratificada por concentración de BNP dicotomizados en  $\geq 100$  y  $< 100$  pg/ml. En ambos casos se ajusta por mortalidad durante el seguimiento como episodio competitivo. BNP: péptido natriurético cerebral.



**Fig. 3.** Probabilidad condicionada de reingreso por insuficiencia cardiaca aguda (ICA), en el caso de poder eliminar la muerte como episodio competitivo, estratificada por cifras de BNP en  $\geq 100$  y  $< 100$  pg/ml. BNP: péptido natriurético cerebral.

ra su valor biológico como predictor de reingreso por ICA.

### Momento óptimo para la determinación del BNP

Debido a la vida media corta del BNP (15-20 min), la variación de los valores basales tras la administra-

ción de tratamiento agresivo es sustancial. Este hecho, más que un problema, ha sido utilizado como un recurso clínico para evaluar la respuesta al tratamiento; de este modo, la mayoría de los estudios que abordan el valor pronóstico del BNP o el NT-proBNP tras un episodio de ICA muestran una superioridad pronóstica de las determinaciones seriadas o realizadas antes del alta hospitalaria respecto a las determinaciones efec-

tuadas al ingreso<sup>5-8</sup>. No obstante, con este abordaje se limita la estratificación pronóstica intrahospitalaria y el BNP no puede utilizarse como guía terapéutica, como se señala en diversos estudios. Nuestro abordaje, determinar el BNP tras la estabilización clínica inicial proporciona una estrategia factible biológicamente, integrando información proveniente de las concentraciones al ingreso y su teórica respuesta tras el tratamiento energético inicial, con lo que se puede realizar una estratificación de riesgo más precoz que determinando el BNP antes del alta hospitalaria.

### BNP y reingresos por ICA

El BNP, en cualquiera de sus formas de presentación, no mostró valor predictivo de reingreso por ICA (fig. 2). Sin embargo, el análisis de probabilidad condicional corroboró que, en circunstancias ideales y teóricas en que la mortalidad pudiera eliminarse, el BNP tiene significativo efecto predictivo de reingresos por ICA (fig. 3).

### Limitaciones

El presente estudio tiene ciertas limitaciones. En primer lugar, el carácter observacional de este trabajo hace posible que haya sesgos por la dificultad de incluir variables de valor pronóstico desconocidas o no recogidas en nuestro registro; segundo, aunque la determinación del BNP generalmente se realizó durante la hospitalización temprana, no se hizo en todos los pacientes a un mismo tiempo tras el ingreso, lo que genera cierto factor de variabilidad; y por último, debi-

do a la ausencia de determinaciones seriadas, no podemos establecer cuál es el momento que ofrece mayor rentabilidad pronóstica en este tipo de situación.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26:384-416.
2. Gray RJ. A class of K-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. *Ann Stat*. 1988;16:1141-54.
3. Pepe MS, Mori M. Kaplan-Meier, marginal or conditional probability curves in summarizing competing risks failure time data? *Stat Med*. 1993;12:737-51.
4. Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc*. 1999;94:496-509.
5. Bayés-Genís A, Pascual-Figal D, Fabregat J, Domingo M, Planas F, Casas T, et al. Serial NT-proBNP monitoring and outcomes in outpatients with decompensation of heart failure. *Int J Cardiol*. 2007;120:338-43.
6. Hamada Y, Tanaka N, Murata K, Takaki A, Wada Y, Oyama R, et al. Significance of predischage BNP on one-year outcome in decompensated heart failure —comparative study with echo-Doppler indexes. *J Card Fail*. 2005;11:43-9.
7. Januzzi JL, Van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayés-Genís A, Ordóñez-Llanos J, Santaló-Bel M, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J*. 2006;27:330-7.
8. Logeart D, Thabut G, Jourdain P, Chavelas C, Beyne P, Beauvais F, et al. Predischage B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:635-41.