

# NT-proBNP en orina y su relación con los parámetros de la función ventricular en la insuficiencia cardiaca

Esther Roselló-Lletí<sup>a</sup>, Miguel Rivera<sup>a</sup>, Vicente Miró<sup>b</sup>, Vicente Mora<sup>c</sup>, Raquel Cortés<sup>a</sup>, Catheline Lauwers<sup>d</sup>, Ricardo Valero<sup>e</sup>, Begoña Sevilla<sup>c</sup>, Francisco Sogorb<sup>f</sup>, Pedro Morillas<sup>e</sup>, Fernando García de Burgos<sup>g</sup> y Manuel Portolés<sup>h</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Cardiología. Centro de Investigación Hospital La Fe. Valencia. España.

<sup>b</sup>Unidad de Cardiología. Hospital La Fe. Valencia. España.

<sup>c</sup>Unidad de Cardiología. Hospital Dr. Peset. Valencia. España.

<sup>d</sup>Unidad de Cardiología. Hospital San Francesc de Borja. Gandía. España.

<sup>e</sup>Unidad de Cardiología. Hospital San Juan. Alicante. España.

<sup>f</sup>Unidad de Cardiología. Hospital General. Alicante. España.

<sup>g</sup>Unidad de Cardiología. Hospital de Elche. Alicante. España.

<sup>h</sup>Unidad de Biología y Patología Celular. Centro de Investigación Hospital La Fe. Valencia. España.

**Introducción y objetivos.** La concentración plasmática de N-terminal propeptido natriurético cerebral (NT-proBNP) es un marcador sensible de disfunción ventricular. Se ha demostrado el valor diagnóstico y pronóstico de sus concentraciones urinarias. Nuestro objetivo es determinar la relación entre parámetros consolidados de la función ventricular y concentraciones urinarias de NT-proBNP.

**Métodos.** Hemos estudiado 74 pacientes diagnosticados de insuficiencia cardiaca (54 varones, edad  $66 \pm 12$  años). Se les realizó un estudio eco-Doppler y se determinaron el desplazamiento del plano auriculoventricular (DPAV) (mm), la fracción de eyección (FE), la velocidad de propagación del flujo mitral (Vp) (cm/s) y la relación E/A. Se midieron las concentraciones plasmáticas y urinarias de NT-proBNP y las de aldosterona (pg/ml).

**Resultados.** Para toda la población, los valores plasmáticos de NT-proBNP fueron  $948 \pm 961$  pg/ml, los urinarios  $88,7 \pm 17,8$  pg/ml y los de aldosterona  $165 \pm 145$  pg/ml. Correlacionamos las concentraciones urinarias de NT-proBNP con el DPAV ( $r = -0,5$ ;  $p < 0,0001$ ), la FE ( $r = -0,3$ ;  $p < 0,01$ ) y con Vp ( $r = -0,24$ ;  $p < 0,05$ ). Dividimos los valores de DPAV y FE en cuartiles y en cada uno calculamos el NT-proBNP urinario (C1:  $103 \pm 28$ , C2:  $89 \pm 9$ , C3:  $86 \pm 9$ , C4:  $78 \pm 9$ ;  $p < 0,0001$  y C1:  $101 \pm 26$ , C2:  $85 \pm 12$ , C3:  $83 \pm 10$ , C4:  $85 \pm 11$ ;  $p < 0,05$ ). Al realizar un análisis de regresión lineal múltiple se muestra que NT-proBNP plasmático es un factor pronóstico independiente de NT-proBNP urinario ( $p < 0,0001$ ). Si excluimos el NT-proBNP plasmático surgen de manera alternativa, como factores pronóstico independientes, el DPAV y la FE ( $p < 0,05$ ).

**Conclusiones.** El NT-proBNP en la orina se correlaciona con parámetros de función del ventrículo izquierdo.

Este estudio da soporte al papel del NT-proBNP urinario como marcador bioquímico de la función ventricular en pacientes con insuficiencia cardiaca.

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

## Urinary NT-proBNP Level: Relationship With Ventricular Function Parameters in Heart Failure

**Introduction and objectives.** The plasma N-terminal probrain natriuretic peptide (NT-proBNP) level is a sensitive marker of ventricular dysfunction. The diagnostic and prognostic value of urinary NT-proBNP measurement has been demonstrated. The objective of this study was to determine the relationship between established parameters of ventricular function and the urinary NT-proBNP level.

**Methods.** The study involved 74 patients with heart failure (54 male, age 66 [12] years). A Doppler echocardiographic study was performed to measure atrioventricular plane displacement (AVPD), ejection fraction, mitral flow propagation velocity, and E/A. Urinary and plasma NT-proBNP levels, and the plasma aldosterone level were measured.

**Results.** In the whole group, the plasma NT-proBNP level was 948 (961) pg/mL, the urinary NT-proBNP level was 88.7 (17.8) pg/mL, and the aldosterone level, 165 (145) pg/mL. There were correlations between urinary NT-proBNP level and AVPD ( $r = -0.5$ ;  $P < .0001$ ), ejection fraction ( $r = -0.3$ ;  $P < .01$ ), and mitral flow propagation velocity ( $r = -0.24$ ;  $P < .05$ ). On dividing AVPD and ejection fraction measurements into quartiles, respectively, the urinary NT-proBNP levels for these quartiles were Q1: 103 (28) pg/mL, Q2: 89 (9) pg/mL, Q3: 86 (9) pg/mL, and Q4: 78 (9) pg/mL ( $P < .0001$ ) and Q1: 101 (26) pg/mL, Q2: 85 (12) pg/mL, Q3: 83 (10) pg/mL, and Q4: 85 (11) pg/mL ( $P < .05$ ), respectively. Multiple linear regression analysis showed that the plasma NT-proBNP level was an independent predictor of the urinary NT-proBNP level ( $P < .0001$ ). When the plasma NT-proBNP level was

Correspondencia: Dr. J.M. Rivera Otero.  
José María Haro, 59, puerta 59. 46022 Valencia. España.  
Correo electrónico: rivera\_jmi@gva.es

Recibido el 31 de julio de 2006.

Aceptado para su publicación el 1 de marzo de 2007.

excluded, AVPD and ejection fraction appeared as alternative independent predictors ( $P < .05$ ).

**Conclusions.** There is a correlation between the urinary NT-proBNP level and left ventricular function parameters. This study supports the use of the urinary NT-proBNP level as a biochemical marker of ventricular function in heart failure patients.

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

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

## ABREVIATURAS

DPAV: desplazamiento del plano auriculoventricular.

FE: fracción de eyección.

IC: insuficiencia cardiaca.

NT-proBNP: N-terminal propeptido natriurético cerebral.

Vp: velocidad de propagación del flujo mitral.

## INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca (IC) constituye uno de los mayores problemas de salud pública en los países occidentales por su elevada mortalidad y su alta incidencia y prevalencia<sup>1</sup>. Actualmente se reconoce la importancia de los mecanismos neurohormonales implicados en la fisiopatología de la IC, lo que ha permitido lograr avances terapéuticos<sup>2-4</sup>.

Un tema que suscita gran interés es el de los péptidos natriuréticos, que han demostrado tener una importancia diagnóstica y pronóstica<sup>5-7</sup>. Hoy día se conocen 3 tipos de péptidos natriuréticos que operan en el sistema circulatorio: el péptido natriurético auricular (ANP), el péptido natriurético cerebral (BNP) y el péptido natriurético de tipo C (CNP). Estas hormonas se encuentran en varios tejidos, pero principalmente se sintetizan y almacenan en los cardiomiocitos. En 1988 se aisló en el cerebro porcino el BNP<sup>8</sup>, que constituye el de mayor relevancia clínica, hallándose después en el cerebro humano y en mayor cantidad en los ventrículos cardiacos<sup>9</sup>. Además, se segrega fundamentalmente en respuesta al aumento de la presión y/o el volumen ventricular. Se sintetiza como prohormona, que es escindida por una proteasa y da lugar a un fragmento aminoterminal (NT-proBNP) y a una molécula peptídica madura que se corresponde con la hormona biológicamente activa. Las concentraciones plasmáticas de BNP y NT-proBNP son marcadores sensibles de hipertrofia ventricular y disfunción del ventrículo izquierdo<sup>10</sup>.

Recientemente se han publicado algunos estudios sobre el valor diagnóstico de las concentraciones urinarias de NT-proBNP en la disfunción sistólica del

ventrículo izquierdo<sup>11</sup> y también como factor pronóstico en la IC<sup>12</sup>. Sin embargo, no se ha publicado la relación entre el NT-proBNP en la orina con los parámetros de la función ventricular.

Nosotros hipotetizamos que las concentraciones urinarias de NT-proBNP están relacionadas con parámetros de la función sistólica y diastólica en pacientes con IC y, de esta manera, en este estudio hemos comparado las concentraciones en la orina de NT-proBNP con parámetros de la función ventricular: desplazamiento del plano auriculoventricular (DPAV), fracción de eyección (FE), velocidad de propagación del flujo mitral (Vp), relación E/A y concentraciones de otras neurohormonas, como la aldosterona, en un grupo de pacientes con IC crónica.

## MÉTODOS

### Pacientes

Hemos incluido en este estudio a 74 pacientes consecutivos diagnosticados de IC<sup>13</sup> (54 varones, edad  $66 \pm 12$  años) provenientes del medio hospitalario, la mayoría de los cuales eran conocidos previamente. Los diagnósticos cardiológicos fueron los siguientes: cardiopatía isquémica (47%), cardiopatía dilatada (36%), cardiopatía hipertensiva (15%) y enfermedad valvular (2%). A cada participante se le realizó una exploración física, un electrocardiograma, un estudio eco-Doppler y una radiografía de tórax; asimismo, para el análisis bioquímico se obtuvieron muestras de sangre y orina.

Los pacientes fueron clasificados funcionalmente, según la New York Heart Association<sup>14</sup>, en clase funcional I (14%), II (67%) y III (19%). Todos los pacientes recibían tratamiento médico estable al menos un mes antes de su inclusión en el estudio, según las pautas de la European Society of Cardiology<sup>15</sup>: un 77% con diuréticos, un 73% con bloqueadores beta, un 69% con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), un 43% con antialdosterónicos, un 23% con digoxina, un 17% con antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) y un 16% con antagonistas del calcio.

Se excluyó a los sujetos con fibrilación auricular, síndrome coronario agudo, enfermedad hepática crónica o aguda, infecciones crónicas, enfermedad renal o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

El estudio se realizó de acuerdo con las líneas directivas de la buena práctica clínica y las normas éticas para la experimentación humana establecidas por la Declaración de Helsinki. Cada paciente dio su consentimiento informado por escrito para su inclusión en este estudio.

### Estudio ecocardiográfico

Las imágenes fueron tomadas mediante un equipo de ecocardiografía estándar equipado con transductor

res de 2,5-4 MHz. Los registros ecocardiográficos y los trazados de Doppler se grabaron en cintas de vídeo para su posterior análisis mediante un sistema computarizado (Eco-Dat; Software de Medicina S.A.) y sin conocimiento de los resultados de las otras determinaciones.

Las ondas A y E del espectro mitral de velocidades se midieron mediante Doppler pulsado, en la punta de las valvas, y se calculó la relación E/A. La Vp se midió con el método anteriormente descrito por García et al<sup>15</sup>. Para la medida de la FE se utilizó el método área-longitud<sup>16</sup> y se calculó como:

$$100 \times (\text{volumen telediastólico} - \text{volumen telesistólico}) / \text{volumen telediastólico}.$$

El DPAV se determinó en modo M, a partir de una proyección apical bidimensional de 2 y 4 cámaras<sup>17</sup>. Se registró en las regiones septal, lateral, posterior y anterior y se calculó la media del DPAV en las 4 regiones.

### Determinación del NT-proBNP en orina, NT-proBNP en suero y aldosterona

Las muestras de sangre fueron extraídas por venopunción con el paciente en posición supina durante 30 min. Además, se obtuvieron muestras de la primera orina de la mañana. Todas las muestras se centrifugaron inmediatamente a 1.300 rpm a 4 °C durante 10 min, se fraccionaron y se almacenaron a -80 °C hasta su posterior análisis. Antes de la determinación, las muestras urinarias se centrifugaron 3 veces a 13.200 rpm a 4 °C durante 30 min para evitar posibles interferencias en la medida del NT-proBNP producidas por la precipitación de sales.

Las concentraciones en orina y suero de NT-proBNP fueron determinadas por duplicado mediante un inmunoanálisis de electroquimioluminiscencia (Elecsys 2010 from Roche Diagnostics, Alemania) basado en la técnica sándwich<sup>18</sup>. Los resultados (media de los 2 ensayos) se expresaron en picogramos/mililitro.

La aldosterona plasmática se midió mediante radioinmunoanálisis y los resultados se expresaron en picogramos/mililitro.

### Análisis estadístico

Los datos de las variables cuantitativas se expresan como la media  $\pm$  desviación estándar (DE). Se estudió la normalidad de las variables mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Para correlacionar las concentraciones urinarias de NT-proBNP con los parámetros de función ventricular y la aldosterona se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman. Para comparar las concentraciones en orina de NT-proBNP entre los cuartiles de los parámetros de función estudiados se utilizó el análisis de la varianza de Kruskal-Wallis.

Además, se utilizó un análisis multivariable de regresión lineal (AMRL) para probar el poder de predicción independiente de las concentraciones de NT-proBNP plasmático, los parámetros de función ventricular y otras variables sobre las concentraciones de NT-proBNP en orina en los pacientes de IC. Todas estas variables fueron introducidas mediante el método Enter, que consiste en introducir todas las variables independientes a la vez en el modelo. En concreto, incluimos variables que han mostrado en trabajos previos su relación con las concentraciones del péptido, como el sexo, la edad, el NT-proBNP plasmático, los factores de riesgo cardiovascular (obesidad, hipertensión, diabetes), la creatinina, el DPAV, la FE y el Vp como variables independientes, y el NT-proBNP en orina como variable dependiente.

Se consideraron como umbral de significación estadística los valores de  $p < 0,05$ . Para todos los análisis de datos se utilizó el paquete estadístico SPSS 11,5 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

## RESULTADOS

Para toda la población, los valores plasmáticos de NT-proBNP fueron  $948 \pm 961$  pg/ml, los de NT-proBNP en orina  $88,7 \pm 17,8$  pg/ml y los de aldosterona  $165 \pm 145$  pg/ml. Los parámetros de función y las características del grupo de estudio se resumen en la tabla 1.

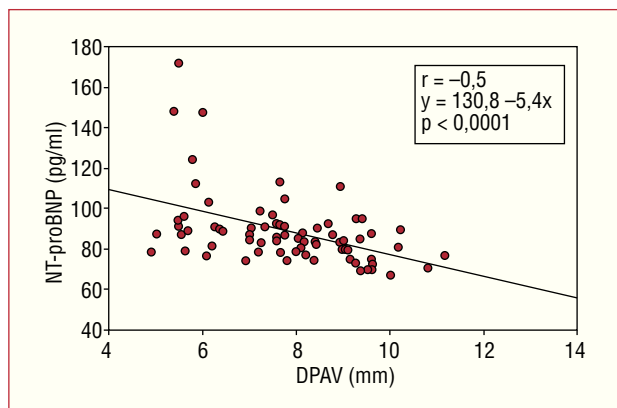
Los valores de NT-proBNP en orina mostraron una correlación negativa con los del DPAV ( $r = -0,5$ ;  $p < 0,0001$ ) (fig. 1), la FE ( $r = -0,3$ ;  $p < 0,01$ ) (fig. 2) y la Vp ( $r = -0,24$ ;  $p < 0,05$ ) (fig. 3). Sin embargo, no en-

**TABLA 1. Características clínicas de los pacientes**

| Variables                         | Pacientes<br>(n = 74) |
|-----------------------------------|-----------------------|
| Sexo (varón)                      | 54 (73%)              |
| Edad (años)                       | $66 \pm 12^*$         |
| Presión arterial sistólica (mmHg) | $125 \pm 20^*$        |
| Frecuencia cardiaca (lat/min)     | $75 \pm 12^*$         |
| NYHA                              |                       |
| I                                 | 14%                   |
| II                                | 67%                   |
| III                               | 19%                   |
| Parámetros ecocardiográficos      |                       |
| FE                                | $37 \pm 10^*$         |
| E/A                               | $1 \pm 0,6^*$         |
| Vp (cm/s)                         | $27 \pm 9^*$          |
| DPAV (mm)                         | $7,8 \pm 1,6^*$       |
| NT-proBNP plasmático (pg/ml)      | $948 \pm 961^*$       |
| NT-proBNP urinario (pg/ml)        | $88,7 \pm 17,8^*$     |
| Aldosterona (pg/ml)               | $165 \pm 145^*$       |

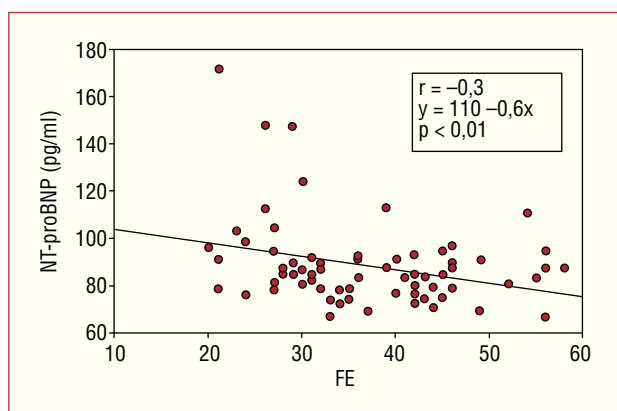
DPAV: desplazamiento del plano auriculoventricular; E/A: onda E/onda A; FE: fracción de eyección; NYHA: New York Heart Association; Vp: velocidad de propagación del flujo mitral.

\*Los datos se expresan como media  $\pm$  desviación estándar.



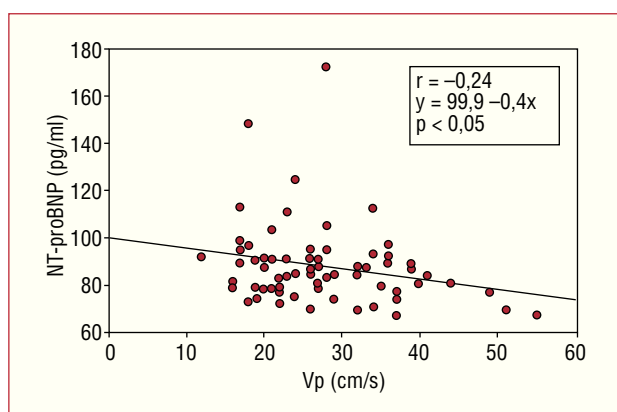
**Fig. 1.** Correlación inversa entre los valores de NT-proBNP en orina y el DPAV.

DPAV: desplazamiento del plano auriculoventricular; NT-proBNP: N-terminal propéptido natriurético cerebral.



**Fig. 2.** Correlación inversa entre los valores de NT-proBNP en orina y la FE.

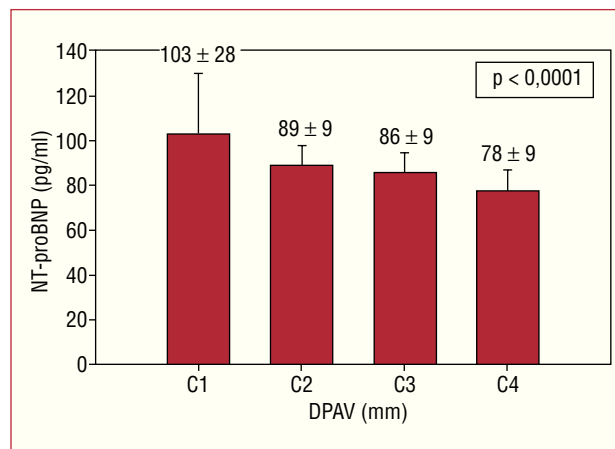
FE: fracción de eyección; NT-proBNP: N-terminal propéptido natriurético cerebral.



**Fig. 3.** Correlación inversa entre los valores de NT-proBNP en orina y la Vp.

NT-proBNP: N-terminal propéptido natriurético cerebral; Vp: velocidad de propagación del flujo mitral.

contramos correlación entre los valores del péptido y la relación E/A ( $p = 0,2$ ). Tampoco encontramos correlación al comparar los valores de aldosterona con los



**Fig. 4.** Comparación del DPAV dividido en cuartiles con las concentraciones urinarias de NT-proBNP.

DPAV: desplazamiento del plano auriculoventricular; NT-proBNP: N-terminal propéptido natriurético cerebral.

del NT-proBNP en la orina ( $p = 0,9$ ) ni con los parámetros de función ventricular, aunque la relación con la FE está cerca de la significación estadística ( $r = -0,2$ ;  $p < 0,07$ ).

Cuando dividimos los valores del DPAV en cuartiles y los comparamos con el NT-proBNP en orina (C1:  $103 \pm 28$  pg/ml, C2:  $89 \pm 9$  pg/ml, C3:  $86 \pm 9$  pg/ml, C4:  $78 \pm 9$  pg/ml) obtuvimos un valor de  $p < 0,0001$  (fig. 4). Al dividir la FE en cuartiles (C1:  $101 \pm 26$  pg/ml, C2:  $85 \pm 12$  pg/ml, C3:  $83 \pm 10$  pg/ml, C4:  $85 \pm 11$  pg/ml) obtuvimos un valor de  $p < 0,05$ . La comparación de los cuartiles de Vp con las concentraciones urinarias de NT-proBNP no alcanzó significación estadística.

También hemos realizado una regresión lineal múltiple en la que incluimos el sexo, la edad, el NT-proBNP plasmático, los factores de riesgo cardiovascular (obesidad, hipertensión, diabetes), la creatinina, el DPAV, la FE y la Vp como variables independientes, y el NT-proBNP en orina como variable dependiente. El mejor modelo se halló cuando el NT-proBNP plasmático se asoció con los valores de NT-proBNP urinarios ( $r^2$  ajustada = 0,694;  $p < 0,0001$ ), lo que significa que el valor de NT-proBNP plasmático explica la mayor parte del NT-proBNP urinario.

Hay una estrecha correlación entre el DPAV y la FE ( $r = 0,8$ ;  $p < 0,0001$ ), es decir, hay colinealidad entre estos 2 parámetros de función ventricular incluidos en el modelo como variables independientes. Por este motivo, al realizar una nueva regresión lineal en la que incluimos todos los factores ya citados, salvo el valor plasmático de NT-proBNP, excluimos alternativamente el DPAV y la FE (tablas 2 y 3) y observamos que surgen como factores pronósticos independientes de las concentraciones urinarias del péptido, el DPAV ( $r^2$  ajustada = 0,192;  $p < 0,05$ ) y la FE ( $r^2$  ajustada = 0,176;  $p < 0,05$ ).

**TABLA 2. Resultados del análisis de regresión lineal**

|              | Coeficientes no estandarizados |        | Coeficientes estandarizados | t      | p     |
|--------------|--------------------------------|--------|-----------------------------|--------|-------|
|              | Beta                           | EE     | Beta                        |        |       |
| (Constante)  | 98,184                         | 22,385 |                             | 4,386  | 0,000 |
| Sexo         | 0,057                          | 5,470  | 0,001                       | 0,010  | 0,992 |
| Edad         | 0,442                          | 0,246  | 0,276                       | 1,794  | 0,080 |
| Obesidad     | -4,501                         | 7,010  | -0,095                      | -0,642 | 0,524 |
| Hipertensión | 0,459                          | 5,965  | 0,013                       | 0,077  | 0,939 |
| Diabetes     | 3,995                          | 5,186  | 0,110                       | 0,770  | 0,445 |
| Creatinina   | 0,383                          | 3,700  | 0,015                       | 0,103  | 0,918 |
| Vp           | 0,138                          | 0,381  | 0,058                       | 0,363  | 0,719 |
| DPAV         | -5,531                         | 2,163  | -0,471                      | -2,557 | 0,014 |

DPAV: desplazamiento del plano auriculoventricular; EE: error estándar; Vp: velocidad de propagación del flujo mitral.

**TABLA 3. Resultados del análisis de regresión lineal**

|              | Coeficientes no estandarizados |        | Coeficientes estandarizados | t      | p     |
|--------------|--------------------------------|--------|-----------------------------|--------|-------|
|              | Beta                           | EE     | Beta                        |        |       |
| (Constante)  | 78,710                         | 20,366 |                             | 3,865  | 0,000 |
| Sexo         | 4,701                          | 5,349  | 0,121                       | 0,879  | 0,384 |
| Edad         | 0,516                          | 0,254  | 0,323                       | 2,028  | 0,051 |
| Obesidad     | -6,926                         | 6,920  | -0,146                      | -1,001 | 0,323 |
| Hipertensión | -2,459                         | 5,544  | -0,068                      | -0,444 | 0,660 |
| Diabetes     | 4,196                          | 5,239  | 0,115                       | 0,801  | 0,428 |
| Creatinina   | -0,106                         | 3,752  | -0,004                      | -0,028 | 0,978 |
| Vp           | -0,067                         | 0,355  | -0,028                      | -0,190 | 0,850 |
| FE           | -0,729                         | 0,308  | -0,382                      | -2,369 | 0,022 |

EE: error estándar; FE: fracción de eyección; Vp: velocidad de propagación del flujo mitral.

## DISCUSIÓN

Los péptidos natriuréticos son potentes marcadores de hipertrofia<sup>19,20</sup> y/o disfunción ventricular<sup>21,22</sup>. Se caracterizan por poseer propiedades natriuréticas, vasodilatadoras y antimitogénicas en respuesta al estrés de pared y a la presión<sup>23</sup>.

Aunque se sabe que los miocitos cardiacos son la principal fuente de BNP, se ha observado que las células del túbulo renal también producen este péptido, así que las concentraciones urinarias podrían reflejar, además del filtrado del BNP producido en el miocardio, su síntesis renal<sup>24</sup>. Por otra parte, el aclaramiento del BNP sintetizado en el miocardio se puede producir por 2 vías: degradación enzimática por endopeptidasas neutras y endocitosis seguida de una degradación lisosomal a través del receptor C del péptido natriurético<sup>25</sup>. Además, el aclaramiento renal desempeña un papel menos importante para el extremo C-terminal activo del péptido que para el N-terminal (NT-proBNP)<sup>26</sup>. Todos estos hechos podrían llevarnos a pensar que las concentraciones plasmáticas y urinarias de estos péptidos no deberían de estar relacionadas.

Sin embargo, en estudios anteriores hemos demostrado una buena correlación al comparar las concentraciones en el plasma y la orina de NT-proBNP<sup>12</sup>.

Varios estudios han mostrado la importancia del NT-proBNP en el plasma en el diagnóstico de la insuficiencia cardiaca y la disfunción ventricular<sup>10</sup>. En este sentido, recientemente se ha conocido su importancia en relación con la función ventricular, la mortalidad y la incompetencia valvular dentro del marco del estudio PRIDE<sup>7</sup>. Sin embargo, hay muy pocos trabajos sobre la presencia de estos péptidos en la orina y su importancia clínica<sup>27,28</sup>. Se ha demostrado que el NT-proBNP es detectable en la orina de pacientes con IC y de sujetos control<sup>11,12</sup>.

En este estudio hemos relacionado las concentraciones urinarias de NT-proBNP con diferentes parámetros de función ventricular. Uno de estos parámetros escogidos es el DPAV, que refleja la función longitudinal del ventrículo izquierdo y es un índice consolidado y valioso de la función ventricular sistólica y diastólica<sup>29-31</sup>. Su utilidad se acrecienta en los pacientes en los que es preciso cuantificar la función ventricular y tienen una mala ventana acústica y una difícil detección de los bordes endocárdicos. Otro parámetro utilizado aquí es la velocidad de propagación del flujo mitral, que es un parámetro de función diastólica relativamente independiente de la precarga que refleja la relajación ventricular y presenta un comportamiento lineal, en contraste con otros parámetros de función diastólica, y sus valores disminuyen cuando la función se deteriora<sup>32</sup>. Esta característica facilita su comparación con otros parámetros bioquímicos que presentan un comportamiento similar.

La FE y el cociente E/A, también estudiados, son parámetros de referencia al referirnos a la función ventricular.

Nosotros hemos observado que al disminuir el DPAV, la FE y la Vp (distribución lineal en contraste con otros parámetros de función diastólica<sup>15</sup>) aumentan las concentraciones urinarias de NT-proBNP, lo que da soporte al concepto de que el NT-proBNP en la orina es un marcador bioquímico de disfunción ventricular. Además, al dividir los valores del DPAV y la FE en cuartiles y compararlos con las concentraciones urinarias del péptido hemos demostrado que hay diferencias significativas en los valores de NT-proBNP.

Por otra parte, al comparar los valores de aldosterona con las concentraciones urinarias de NT-proBNP y los parámetros de función no hemos encontrado correlación, aunque la relación entre la aldosterona y la FE está cerca de la significación estadística. No podemos olvidar a este respecto que muchos de los pacientes están siendo tratados con antialdosterónicos, IECA o ARA-II.

Para averiguar qué variables afectan a las concentraciones urinarias de NT-proBNP realizamos un análisis de regresión lineal múltiple en la que apreciamos que

el NT-proBNP plasmático es un factor predictor independiente que explica en gran medida esos valores ( $r^2$  ajustada = 0,694;  $p < 0,0001$ ). Posteriormente, al retirar las concentraciones plasmáticas del péptido del cálculo surgen alternativamente como factores pronóstico independientes el DPAV y la FE; explicada es del 19 y el 18%, respectivamente, logra alcanzar significación estadística.

En cuanto a las limitaciones de nuestro estudio, debemos mencionar que el analizador de Roche Elecsys 2010 está diseñado originalmente para medir las concentraciones plasmáticas de NT-proBNP. Sin embargo, los buenos resultados obtenidos aquí y en trabajos anteriores<sup>12</sup> dan soporte a su utilidad para medir muestras urinarias.

Por otra parte, los pacientes recibieron terapia convencional y se sabe que algunos fármacos pueden reducir las concentraciones de NT-proBNP. Sin embargo, este estudio confirma que hay cierto grado de activación neurohormonal en pacientes con IC con tratamiento médico aparentemente adecuado.

Además, cabe destacar que la significación de la diferencia entre las concentraciones de NT-proBNP en la orina en los valores de los cuartiles ( $p < 0,0001$  para el DPAV y  $p < 0,05$  para la FE) lleva implícita un solapamiento, aunque podemos observar que en los cuartiles con valores medios más altos los valores del péptido son más bajos.

Otro aspecto que cabe considerar es que la medida de la función ventricular podría ser más precisa mediante la utilización de resonancia magnética o la ecocardiografía tridimensional, como se ha publicado<sup>32,33</sup>. Sin embargo, las medidas que se realizan con eco-Doppler han demostrado extensamente su validez<sup>34</sup> y en nuestro caso han sido realizadas de manera centralizada por un cardiólogo especialista.

## CONCLUSIONES

A partir de los resultados obtenidos podemos concluir que el NT-proBNP urinario se relaciona con parámetros de función ventricular. De esta manera damos soporte al papel del NT-proBNP urinario como marcador bioquímico de la función ventricular en la IC. Esto abre la posibilidad de utilizar este análisis relativamente simple y no invasivo en condiciones en las que la obtención de muestras plasmáticas pueda resultar especialmente problemática.

## BIBLIOGRAFÍA

1. The task force on heart failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis of heart failure. *Eur Heart J*. 1995;16:741-51.
2. Bettencourt P. Brain natriuretic peptide (nesiritide) in the treatment of heart failure. *Cardiovasc Drug Rev*. 2002;20:27-36.
3. Tokmakova M, Solomon SD. Inhibiting the renin-angiotensin system in myocardial infarction and heart failure: lessons from SAVE, VALIANT and CHARM, and other clinical trials. *Curr Opin Cardiol*. 2006;21:268-72.
4. Prasad SK, Dargie HJ, Smith GC, Barlow MM, Grothues F, Groenning BA, et al. Comparison of the dual receptor endothelin antagonist enrasertan with enalapril in asymptomatic left ventricular systolic dysfunction: a cardiovascular magnetic resonance study. *Heart*. 2006;92:798-808.
5. McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, Morton JJ, Ford I, Morrison CE, et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet*. 1998;351:9-13.
6. Anguita M, Montes P, Jordán A, Casares G, Gómez I, Recio J, et al. Utilidad de NT-proBNP en el diagnóstico de insuficiencia cardiaca en una población heterogénea de pacientes con disnea. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:465-72.
7. Chen AA, Wood MJ, Krauser DG, Baggish AL, Tung R, Anwaruddin S, et al. NT-proBNP levels, echocardiographic findings, and outcomes in breathless patients: results from the proBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) echocardiographic substudy. *Eur Heart J*. 2006;27:839-45.
8. Sudoch T, Kangawak K, Minamino N, Matsuo M. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*. 1988;332:78-81.
9. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, Suga S, Saito Y, Ogawa Y, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest*. 1991;87:1402-12.
10. Talwar S, Siebenhofer A, Williams B, Ng L. Influence of hypertension, left ventricular hypertrophy and left ventricular systolic dysfunction on plasma N-terminal proBNP. *Heart*. 2000;83:278-82.
11. Ng LL, Loke IW, Davies JE, Geerannavar S, Khunti K, Stone MA, et al. Community Screening for left ventricular dysfunction using plasma and urinary natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1043-50.
12. Cortés R, Portolés M, Salvador A, Bertomeu V, García de Burgos F, Martínez-Dolz L, et al. Diagnostic and prognostic value of urine NT-proBNP levels in heart failure patients. *Eur J Heart Fail*. 2006;8:621-7.
13. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26:1115-40.
14. Cohn JN. The management of chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1996;335:490-8.
15. García MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:865-75.
16. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr*. 1989;2:358-67.
17. Willenheimer R, Cline C, Erhardt L, Israelsson B. Left ventricular atrioventricular plane displacement: an echocardiographic technique for rapid assessment of prognosis in heart failure. *Heart*. 1997;78:230-6.
18. Collinson PO, Barnes SC, Gaze DC, Galasko G, Lahiri A, Senior R. Analytical performance of the N terminal pro B type natriuretic peptide (NT-proBNP) assay on the Elecsys 1010 and 2010 analysers. *Eur J Heart Fail*. 2004;6:365-8.
19. Hasegawa K, Fujiwara H, Doyama K, Miyamae M, Fujiwara T, Suga S, et al. Ventricular expression of brain natriuretic peptide in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1993;88:372-80.
20. Yamamoto K, Burnett JC, Jougasaki M, Nishimura RA, Bailey KR, Saito Y, et al. Superiority of brain natriuretic peptide as a

- hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension*. 1996;28:988-94.
21. Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Doughty RN, Espiner EA. Immunoreactive amino-terminal-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;47:287-96.
  22. Troughton RW, Prior DL, Pereira JJ, Martin M, Fogarty A, Morehead A, et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels in systolic heart failure: importance of left ventricular diastolic function and right ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:416-22.
  23. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med*. 2001;39:571-88.
  24. Totsune K, Takahashi K, Satoh F, Sone M, Ohmeda M, Satoh C, et al. Urinary immunoreactive brain natriuretic peptide in patients with renal disease. *Regul Pept*. 1996;63:141-7.
  25. Nakao O, Ogawa Y, Suga S, Imura H. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. II: Natriuretic peptide receptors. *J Hypertens*. 1992;10:1111-4.
  26. Vesely DL. Natriuretic peptides and acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2003;285:F167-77.
  27. Togashi K, Fujita S, Kawakami M. Presence of brain natriuretic peptide in urine. *Clin Chem*. 1992;38:322-3.
  28. Heringlake M, Heide C, Bahlmann L, Eichler W, Pagel H, Schmucker P, et al. Effects of tilting and volume loading on plasma levels and urinary excretion of relaxin, NT-pro-ANP, and NT-pro-BNP in male volunteers. *J Appl Physiol*. 2004;97:173-9.
  29. Kranidis A, Kostopoulos K, Anthopoulos L. Evaluation of left ventricular filling by echocardiographic atrioventricular plane displacement in patients with ischemic heart disease. *Int J Cardiol*. 1995;48:183-6.
  30. Willenheimer R, Cline C, Erhardt L, Israelsson B. Left ventricular atrioventricular plane displacement: an echocardiographic technique for rapid assessment of prognosis in heart failure. *Heart*. 1997;78:230-6.
  31. Willenheimer R, Israelsson B, Cline C, Rydberg E, Broms K, Erhardt L. Left atrioventricular plane displacement is related to both systolic and diastolic left ventricular performance in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 1999;20:612-8.
  32. Eicken A, Fratz S, Gutfried C, Balling G, Schwaiger M, Lange R, et al. Hearts late after fontan operation have normal mass, normal volume, and reduced systolic function: a magnetic resonance imaging study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1061-5.
  33. Siu SC, Rivera JM, Guerrero JL, Handschumacher MD, Lethor JP, Weyman AE, et al. Three-dimensional echocardiography. In vivo validation for left ventricular volume and function. *Circulation*. 1993;88:1715-23.
  34. Siu SC, Levine RA, Rivera JM, Xie SW, Lethor JP, Handschumacher MD, et al. Three-dimensional echocardiography improves noninvasive assessment of left ventricular volume and performance. *Am Heart J*. 1995;130:812-22.