

Péptido cerebral natriurético. Valor diagnóstico en la insuficiencia cardíaca

Joaquín Osca, Anastasio Quesada, Miguel A. Arnau, Ana Osa, Isabel Hervás^a, Luis Almenar, Miguel Palencia, Antonio Mateo^a y Francisco Algarra

Servicios de Cardiología y ^aMedicina Nuclear. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

Introducción y objetivos. En la actualidad se han identificado diversos marcadores bioquímicos en la insuficiencia cardíaca (IC) que podrían indicarnos la gravedad del paciente. De entre ellos, el probablemente más útil por la facilidad de su obtención e información diagnóstica-prognóstica es el péptido cerebral natriurético (BNP). Nuestro objetivo fue analizar la asociación entre el BNP y diferentes variables asociadas a la IC, así como calcular su poder discriminante del tipo de IC (sistólica frente a diastólica).

Pacientes y método. Estudiamos a 114 pacientes ingresados de forma consecutiva por IC descompensada, cualquiera que fuera su etiología (edad media: 66 años, varones: 60%). En todos ellos se determinó la concentración de BNP, en muestras sanguíneas obtenidas a partir del tercer día de ingreso hospitalario, mediante ensayo radioinmunométrico. En 101 pacientes se realizó estudio ecocardiográfico.

Resultados. Las concentraciones plasmáticas de BNP fueron mayores en pacientes con grados avanzados de estadio funcional ($p = 0,01$), sexo masculino ($p = 0,008$), mayor creatinina plasmática ($p = 0,01$, $r = 0,25$), peor función sistólica del ventrículo izquierdo ($p = 0,0001$, $r = 0,44$), mayores diámetros ventriculares ($p = 0,0001$) y mayor presión sistólica de la arteria pulmonar ($p = 0,001$, $r = 0,44$). En el análisis multivariado, el BNP se asoció de forma independiente del resto de variables con la función sistólica del ventrículo izquierdo ($p = 0,0001$). A pesar de esta asociación, ningún valor de BNP fue capaz de discriminar con un adecuado valor de sensibilidad y especificidad, del total de pacientes con IC, cuáles presentaban disfunción sistólica.

Conclusiones. a) El BNP aumenta de forma proporcional a la disfunción ventricular izquierda y la gravedad de la insuficiencia cardíaca, y b) el BNP no puede emplearse en el diagnóstico diferencial del tipo de IC (disfunción sistólica frente a diastólica).

Palabras clave: Péptido cerebral natriurético. Insuficiencia cardíaca. Diagnóstico.

Brain Natriuretic Peptide. Diagnostic Value in Heart Failure

Background. Nowadays a number of diverse biochemical markers have been identified in patients with heart failure (HF) that could indicate the severity of the patients' illness. Among them, probably the most useful is brain natriuretic peptide (BNP) because it is easily obtained and because of its diagnostic and prognostic information. Our objective was to assess the association between BNP and other different associated variables previously known to be related to the evolution of HF, as well as its utility to distinguish systolic from diastolic HF.

Patients and method. We studied 114 patients admitted consecutively for symptomatic HF for all causes (age: 66 years, male: 60%). In all patients plasma BNP was measured, from the third day of admission, with a specific radioimmunoassay. Echocardiography was performed in 101 patients.

Results. BNP plasma levels increased in proportion to functional class ($p = 0,01$) and the degree of left ventricular dysfunction ($p = 0,0001$, $r = 0,44$). There was also an association between BNP and male sex ($p = 0,008$), higher plasmatic creatinine ($p = 0,01$, $r = 0,25$), larger ventricular diameters ($p = 0,0001$) and higher pulmonary systolic pressure ($p = 0,001$, $r = 0,44$). In the multivariate analysis, BNP was independently related to the rest of variables with left systolic ventricular function ($p = 0,0001$). Despite this association, we did not find a satisfactory cut-off value in BNP, with a good sensitivity and specificity value from the total number of patients, of which specifically systolic dysfunction as a cause of HF was detected.

Conclusions. a) BNP increases proportionately to the left ventricular dysfunction and HF severity, and b) BNP is not a useful tool to distinguish systolic from diastolic HF.

Key words: Brain natriuretic peptide. Heart Failure. Diagnosis.

VER EDITORIAL EN PÁGS. 4-6

Correspondencia: Dr. J. Osca Asensi.
Fuencaliente, 10-trip. 46023 Valencia.
Correo electrónico: j_osca@inicia.es

Recibido el 25 de mayo de 2001.
Aceptado para su publicación el 29 de agosto de 2001.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) constituye en la actualidad uno de los principales problemas de salud pública en países occidentales por su elevada morbilidad, así como por sus altas tasas de incidencia y

ABREVIATURAS

IC: insuficiencia cardíaca.
 ANP: péptido atrial natriurético.
 BNP: péptido cerebral natriurético.
 EF NYHA: estadio funcional de la clasificación de la New York Heart Association.
 FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
 PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar.

prevalencia¹. Actualmente, no existen dudas acerca de la importancia de los diferentes mecanismos neurohumorales implicados en la fisiopatología de la IC². Varios son los trabajos en los que han sido identificados como importantes marcadores pronóstico, tanto en la IC crónica como tras un infarto agudo de miocardio²⁻⁴.

De entre los factores humorales destaca la familia de los péptidos natriuréticos, de la que el péptido atrial natriurético (ANP) fue el primer miembro descubierto⁵. En 1988 fue aislado en el cerebro porcino el segundo componente de la familia, conocido como péptido cerebral natriurético (BNP)⁶, aunque pronto se identificó como una hormona de síntesis y liberación cardíaca, especialmente en el ventrículo^{7,8}. Ambas sustancias poseen un amplio espectro de funciones biológicas: estimulación de la natriuresis y la diuresis, vasodilatación y disminución de la resistencia vascular periférica e inhibición de los sistemas renina-angiotensina-aldosterona y nervioso simpático, además de realizar un importante papel en la homeostasis de los fluidos y presión arterial⁹⁻¹². El mecanismo exacto que estimula la síntesis y liberación del BNP no está claramente definido, aunque se encuentran valores elevados de BNP en circunstancias que cursan con aumento de la presión de enclavamiento pulmonar, disfunción ventricular sistólica y diastólica, presencia de hipertrofia ventricular izquierda y en el síndrome coronario agudo, tanto en el infarto de miocardio como en la angina inestable (sin que necesariamente exista disfunción ventricular izquierda)¹¹⁻¹⁴.

La determinación plasmática del BNP ha sido identificada en diversos trabajos como un método excelente para el cribado de disfunción ventricular izquierda en la población general o tras un infarto de miocardio¹⁵⁻¹⁹. De hecho, se ha llegado a señalar como un valor de BNP normal prácticamente excluiría la posibilidad de disfunción ventricular sistólica en un paciente con disnea¹⁹, o de evolución hacia insuficiencia cardíaca tras un infarto agudo de miocardio²⁰. También ha demostrado su utilidad en el diagnóstico de la hipertrofia ventricular izquierda en pacientes afectados de hipertensión arterial¹¹.

El BNP ha demostrado ser un excelente marcador bioquímico en la IC. Sus valores plasmáticos se han asociado con el EF del paciente, el grado de disfunción ventricular izquierda, diversos parámetros hemo-

dinámicos como la presión telediastólica del ventrículo izquierdo o la tendencia al remodelado tras un infarto²¹⁻²⁶. Todo ello refleja el incremento de la concentración plasmática del BNP de forma paralela al deterioro clínico y hemodinámico del paciente. Finalmente, ha demostrado ser un fiable indicador pronóstico en la IC^{22,27,28}, tras un infarto de miocardio (tanto en la fase aguda como crónica)^{17,20,29}, o incluso en la población general³⁰.

Los objetivos del presente estudio fueron, en primer lugar, valorar la asociación entre el BNP y diferentes variables clínicas, analíticas y ecocardiográficas asociadas a la evolución de la IC, y, en segundo, determinar la capacidad del BNP para identificar aquellos pacientes ingresados por IC descompensada que presentan disfunción sistólica como sustrato fisiopatológico.

PACIENTES Y MÉTODO**Pacientes**

El grupo estudiado incluyó a 114 pacientes (46 mujeres y 68 varones, de edades comprendidas entre 40 y 90 años, con una media de 66 años) con insuficiencia cardíaca, independientemente de su causa, ingresados de forma consecutiva en nuestro servicio de cardiología por descompensación. Para el diagnóstico de IC y disfunción diastólica como causa de IC se emplearon las recomendaciones de los Grupos de Trabajo en IC de las Sociedades Europea y Española de Cardiología^{1,31}.

La causa de la IC fue considerada isquémica cuando existía al menos una de las siguientes circunstancias: historia de infarto agudo de miocardio, angina típica con cambios isquémicos en el ECG basal o tras ejercicio y/o en el estudio isotópico de perfusión, historia de obstrucción significativa en una arteria coronaria y antecedentes de angioplastia coronaria o cirugía de revascularización aortocoronaria. La existencia de cardiopatía valvular fue definida por la presencia de una anomalía valvular hemodinámicamente significativa. La causa fue valorada como hipertensiva en aquellos pacientes con historia de hipertensión arterial en los que existía hipertrofia ventricular en el ECG o en la ecocardiografía. Finalmente, se consideró que la causa fue miocardiopatía dilatada cuando existía disfunción sistólica del ventrículo izquierdo con FEVI inferior a 40-45% y dilatación ventricular no atribuible a las causas anteriormente referidas.

De esta forma, la causa de la insuficiencia cardíaca fue considerada como cardiopatía isquémica en 43 pacientes (en los 36 pacientes con infarto de miocardio previo se exigió que hubiera pasado más de 3 meses desde la fase aguda), cardiopatía hipertensiva en 20 pacientes, miocardiopatía dilatada en 22 pacientes y secundaria a valvulopatía en 29 pacientes. El 58% de

los pacientes recibió un fármaco inhibidor de la enzima conversiva de la angiotensina; el 85%, diuréticos del asa; el 23%, espironolactona; el 55%, digital; un 7%, bloqueadores beta; un 32%, tratamiento antiagregante, y, finalmente, un 36%, tratamiento anticoagulante. A todos los pacientes se les practicó un estudio analítico habitual, radiografía de tórax y electrocardiograma. La estancia media de los pacientes ingresados fue de 12 días. El resto de las características clínicas de la población evaluada se encuentra reflejada en la tabla 1.

Protocolo del estudio

La extracción sanguínea para la determinación del BNP se realizó a partir del tercer día de ingreso. La selección de este momento atendió a resultados publicados en la bibliografía, según los cuales, los valores de BNP varían en la fase aguda de la enfermedad, produciéndose una estabilización en torno al segundo o tercer día. A partir de este momento las variables hemodinámicas tienden a regularizarse y se produce una adecuación al tratamiento administrado^{23,32}. Las muestras sanguíneas fueron extraídas por venopunción periférica tras estar el paciente al menos 30 min en la posición de decúbito supino. Diversas variables clínicas, analíticas y ecocardiográficas vinculadas anteriormente a la evolución y pronóstico de la IC fueron analizadas, comprobando su asociación con la concentración de BNP.

Estudio ecocardiográfico

Fue realizado mediante un equipo Hewlett Packard Sonos 2.500 en 101 pacientes durante el ingreso en el que se obtuvo el BNP plasmático, indicado según criterio del cardiólogo responsable de cada paciente. Se calculó la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) a través del método de Simpson (utilizando la proyección apical de dos y cuatro cámaras). Los diámetros ventriculares se calcularon en modo M refiriendo el plano desde la ventana paraesternal longitudinal en 2D. Se definió como función sistólica conservada aquella con FEVI superior al 55%, y como depresión ligera, moderada o severa cuando la FEVI fue del 45-55, 35-45 o menor del 35%, respectivamente. Se consideró que la IC era por disfunción sistólica en los pacientes en que se evidenció una FEVI inferior al 45%.

Determinación sanguínea de BNP

Tras la extracción sanguínea, las muestras fueron centrifugadas durante 30 min. El plasma fue aspirado y almacenado en tubos de plástico a -70 °C hasta el ulterior análisis. Previamente, en los sujetos sanos se realizó la determinación utilizando diferentes anticoa-

TABLA 1. Características clínicas de los pacientes

	Total (n = 114)	Subgrupo ecocardiográfico (n = 101)
Edad	66 ± 12	65 ± 11
Sexo masculino	68 (60%)	61 (61%)
Estancia hospitalaria	12 ± 6	12 ± 4
EF NYHA		
I	24 (21%)	24 (24%)
II	59 (52%)	50 (49%)
III	31 (27%)	27 (27%)
Etiología		
Isquémica	43 (38%)	34 (34%)
Hipertensiva	20 (18%)	16 (16%)
Miocardiopatía dilatada	22 (19%)	23 (22%)
Valvular	29 (25%)	28 (28%)
Ingreso previo por IC	51 (44%)	46 (45%)
Número de ingresos previos	0,97 ± 1,7	0,94 ± 1,7
Frecuencia cardíaca*	98 ± 30	99 ± 30
Presión arterial sistólica*	160 ± 95	162 ± 103
Ritmo ECG* (RS/FA)	61 (54%)/51 (45%)	55 (54%)/45 (45%)
FEVI		
Conservada	39 (34%)	39 (38%)
Depresión ligera	9 (8%)	9 (9%)
Depresión moderada	20 (18%)	20 (20%)
Depresión severa	33 (29%)	33 (33%)
Creatinina plasmática (mg/ml)	1,3 ± 0,6	1,3 ± 0,6
BNP plasmático (pg/ml)	323 ± 434	309 ± 367

*Datos tomados en el momento del ingreso.

EF NYHA: estadio funcional de la clasificación de la New York Heart Association; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FVI: función ventricular izquierda; IC: insuficiencia cardíaca; RS: ritmo sinusal.

gulantes (EDTANa y EDTAK), sin que advirtiéramos diferencias en los resultados (coeficiente de variación inferior al 1%). La concentración plasmática de BNP fue determinada mediante un ensayo radioinmunométrico específico (Shionora Kit). Este ensayo consiste en la determinación del BNP por duplicado utilizando dos anticuerpos monoclonales que reconocen la secuencia carboxiterminal y la estructura anular del BNP humano. Con este fin, se emplea la técnica de "sandwich" sobre fase sólida, según la cual el primer anticuerpo se sitúa sobre la "bola" que se introduce en cada tubo de ensayo (fase sólida), y el segundo está marcado con ¹²⁵I, que se utiliza como trazador. El exceso de trazador no unido es fácilmente eliminado en la fase de lavado, mientras que la fase sólida retiene únicamente la combinación anticuerpo/antígeno/anticuerpo trazador.

De acuerdo con el fabricante, la sensibilidad del ensayo (mínima cantidad detectable), con una probabilidad del 95%, fue de 2 pmol/ml. La reactividad cruzada con el ANP y con el CNP fue inferior a 0,001% para ambos. Los valores de BNP definidos por el fabricante como normales deben ser inferiores a 18,4 pg/ml.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresan en porcentajes y los valores cuantitativos como media $\pm$ desviación estándar. Los métodos estadísticos utilizados fueron: test de la t de Student para la comparación de medias y análisis de la variancia (ANOVA) para las comparaciones entre grupos múltiples, con el test de Scheffe (*post hoc*). Las variables categóricas fueron comparadas mediante el método de la χ^2 . Se realizó una correlación de Pearson para las variables cuantitativas continuas. Para el análisis multivariado se utilizó la regresión lineal múltiple (método de pasos sucesivos).

Se empleó el análisis de las curvas ROC para comprobar la capacidad del BNP para discernir del total de pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca, aquellos que presentarían disfunción sistólica como hallazgo fisiopatológico fundamental. El valor óptimo de sensibilidad y especificidad fue estimado por la posi-

ción en la curva resultante de la mínima distancia al punto de perfectas sensibilidad y especificidad (100%, 100%). El área bajo la curva indica el grado de discriminación de la variable analizada, variando desde 0,5, no discriminación, a 1,0, perfecta separación.

RESULTADOS

Las características de la población estudiada están resumidas en la tabla 1. El 29% de los pacientes presentó una función sistólica gravemente deprimida. Un total de 24 pacientes (21%) presentaron un EF NYHA I, mientras que 90 pacientes se encontraban en estadio funcional II o III (52 y 31%, respectivamente), ningún paciente presentó un EF IV. En torno a la mitad de los pacientes estudiados había sufrido algún ingreso previo por IC. Todos los pacientes incluidos en el estudio presentaron valores plasmáticos de BNP elevados con respecto al límite normal superior definido por el fabricante.

En las tablas 2 y 3 y en las figuras 1 y 2 se resumen los resultados del análisis univariado, en el que valoramos la asociación entre el BNP y el resto de variables evaluadas. Encontramos una asociación significativa entre la etiología de la IC y la concentración de BNP, de forma que los pacientes con cardiopatía isquémica presentaron los valores más elevados de BNP. Por otro lado, la función sistólica del VI fue peor cuando la causa fue isquémica y secundaria a miocardiopatía dilatada frente a los grupos de cardiopatía hipertensiva y valvular (fracción de acortamiento del VI: 0,20 y 0,21 frente a 0,27 y 0,34, respectivamente; $p = 0,0001$). De idéntica forma, cuando se valoró la FEVI en cada etiología (fig. 3), la cardiopatía isquémica y la miocardiopatía dilatada presentaron de forma significativa un mayor porcentaje de pacientes con depresión moderada-severa de la FEVI (función ventricular izquierda). También se asociaron a valores elevados de BNP un estadio funcional avanzado ($p = 0,01$) y el sexo masculino ($p = 0,008$). La creatinina plasmática se correlacionó de forma positiva con el BNP plasmático; sin embargo, no encontramos una asociación significativa con el resto de variables clínicas valoradas. De entre las variables ecocardiográficas analizadas, el BNP se correlacionó de forma positiva con los diámetros ventriculares y la presión sistólica de la arteria pulmonar, y de forma inversa con la fracción de acortamiento; asimismo, los pacientes con depresión severa de la función sistólica presentaron los valores más elevados de BNP.

Para el análisis multivariado se emplearon varios modelos de regresión lineal múltiple. Al incluir todas las variables clínicas estudiadas, el BNP reveló una asociación significativa con el EF NYHA ($p = 0,008$), el sexo masculino ($p = 0,002$) y la creatinina plasmática ($p = 0,0001$). Sin embargo, no fue significativa la asociación con la etiología de la IC ($p = 0,1$), la edad

TABLA 2. Resultados del análisis univariado. Variables categóricas (ANOVA)

	BNP (pg/ml)	p
Sexo		P = 0,008
Varón	416 $\pm$ 492	
Mujer	181 $\pm$ 286	
Etiología de la IC		P = 0,04
Cardiopatía isquémica	461 $\pm$ 580	
Cardiopatía hipertensiva	156 $\pm$ 184	
Miocardiopatía dilatada	348 $\pm$ 422	
Cardiopatía valvular	187 $\pm$ 213	
Ingresos previos por IC		P = 0,5
Sí	315 $\pm$ 513	
No	329 $\pm$ 361	
Ritmo ECG		P = 0,1
Ritmo sinusal	365 $\pm$ 501	
Fibrilación auricular	276 $\pm$ 345	

EF NYHA: estadio funcional de la clasificación de la New York Heart Association; IC: insuficiencia cardíaca.

TABLA 3. Asociación con el BNP. Variables numéricas continuas (correlación de Pearson)

	r	p
Edad	0,06	0,5
Estancia hospitalaria	0,12	0,2
N.º de ingresos previos	0,04	0,6
Presión arterial sistólica	-0,06	0,5
Frecuencia cardíaca	-0,41	0,7
Creatinina plasmática	0,25	0,01
DTDVI	0,44	0,0001
DTSVI	0,52	0,0001
PSAP	0,44	0,001
FAVI	-0,44	0,0001

DTDVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; DTSVI: diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo; FAVI: fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo; PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar.

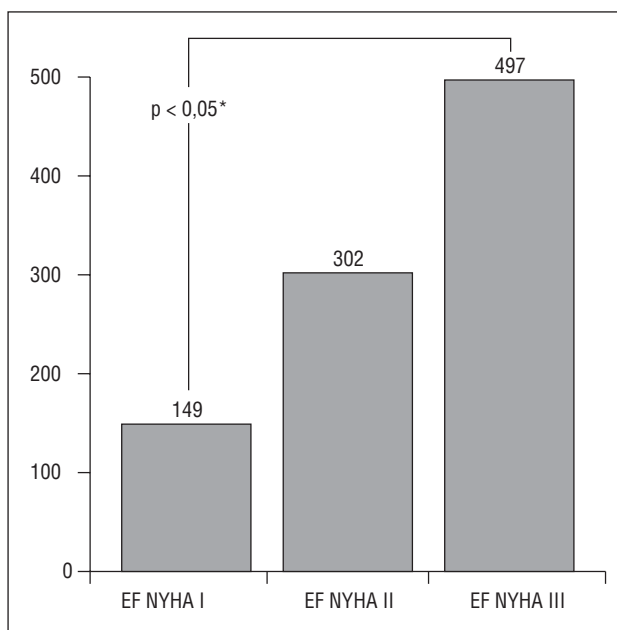


Fig. 1. Concentración media de BNP para cada estadio funcional. Comparación de medias mediante ANOVA ($p = 0,01$). * $p < 0,05$ para la comparación de EF NYHA III frente a I (Scheffe).

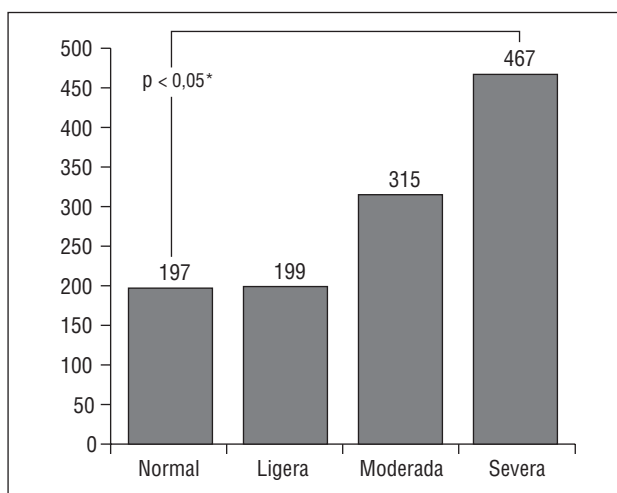


Fig. 2. Concentración media de BNP en relación con la función sistólica del ventrículo izquierdo. Comparación de medias mediante ANOVA ($p = 0,01$). * $p < 0,05$ para la comparación de depresión severa frente a conservada (Scheffe).

($p = 0,09$), la cardiopatía causante de la IC ($p = 0,1$), el ritmo en el ECG ($p = 0,9$), la existencia o número de ingresos previos por IC ($p = 0,7$ y $0,6$, respectivamente), presión arterial sistólica ni la frecuencia cardíaca al ingreso ($p = 0,3$ y $0,6$, respectivamente). En un segundo modelo se incluyeron todas las variables ecocardiográficas, resultando significativa la asociación entre la concentración de BNP y el diámetro telesistólico del VI ($p = 0,002$), la FEVI (agrupada como variable categórica como previamente se describió; $p = 0,02$) y la PSAP ($p = 0,01$), no fue significativa la aso-

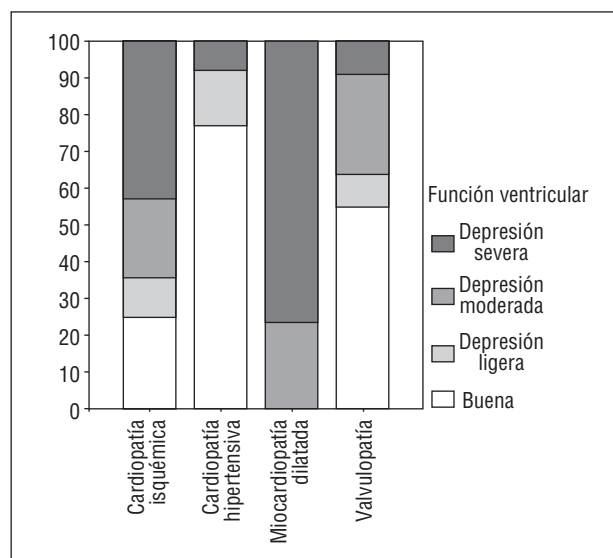


Fig. 3. Función ventricular izquierda (valorada mediante la fracción de eyección del ventrículo izquierdo) para cada subgrupo etiológico. Se observa cómo los pacientes con insuficiencia cardíaca de causa isquémica y por miocardiopatía dilatada presentan un mayor deterioro en la función sistólica ventricular izquierda. $p < 0,0001$.

ciación entre el BNP y el diámetro telediastólico del VI ($p = 0,1$). Finalmente, en un tercer modelo incluimos la fracción de acortamiento del VI (y el resto de las variables clínicas, analíticas y ecocardiográficas), y excluimos los diámetros ventriculares (dada la colinealidad entre éstos y la fracción de acortamiento del VI). En el resultado, la única variable que se asoció de forma significativa e independiente del resto con la concentración de BNP fue la fracción de acortamiento del VI ($p = 0,0001$).

Valor diagnóstico del BNP de la disfunción sistólica como causa de la insuficiencia cardíaca

El grado de disfunción ventricular izquierda se asoció a la concentración de BNP, tanto en el análisis univariado (FEVI y fracción de acortamiento) como en el multivariado (fracción de acortamiento), de forma que los pacientes con grados severos de disfunción ventricular izquierda, $FEVI < 35\%$, presentaron los mayores valores de BNP (467 ± 401 frente a 197 ± 342 en el grupo de pacientes con función sistólica conservada; $p < 0,01$). Hay que destacar que los enfermos ingresados por IC con una función sistólica normal presentaron valores de BNP claramente superiores a los descritos como normales por el fabricante. La concentración de BNP también fue superior en los pacientes con IC por fallo sistólico en relación con el diastólico (413 ± 380 frente a 198 ± 320 ; $p = 0,03$).

En la figura 4 se expone el análisis de las curvas ROC, en las que se empleó la concentración de BNP

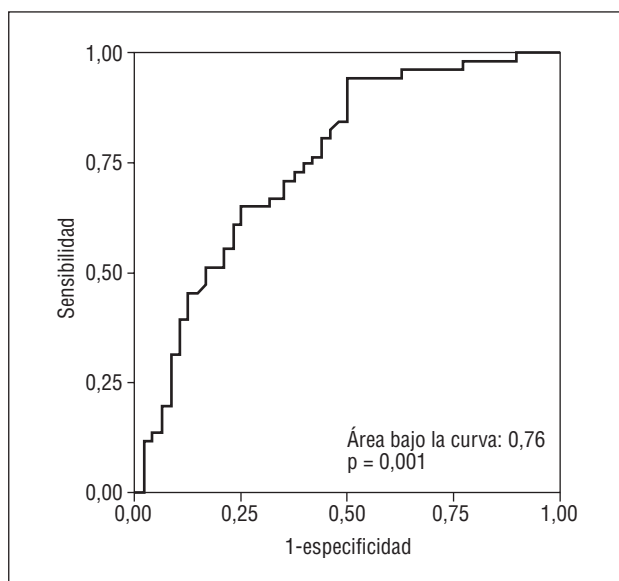


Fig. 4. Curva ROC para la valoración de la capacidad del BNP para detectar la disfunción sistólica como causa de insuficiencia cardíaca en los pacientes estudiados.

para identificar al grupo de pacientes que ingresados por IC presentaban disfunción sistólica como causa de la misma. A pesar de que el área bajo la curva fue de 0,76 ($p = 0,001$), ningún valor de BNP ofreció valores adecuados de sensibilidad y especificidad; así, el valor óptimo hallado fue un BNP de 143 pg/ml, con una sensibilidad de 70% y una especificidad de 65% para la detección de disfunción sistólica. A pesar de ello, los valores extremos de BNP (superiores a 350 pg/ml) identificaron la disfunción sistólica como causa de IC con una especificidad superior al 90%.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio ha confirmado la existencia de una estrecha relación entre la concentración de BNP y otros hallazgos íntimamente ligados a la evolución de la IC (función ventricular o EF NYHA). Estos resultados aportarían una información adicional a la existente, al incluir en el estudio una población no seleccionada de pacientes afectados de IC por cualquier etiología. Sin embargo, y a pesar de la correlación encontrada entre el BNP y la función sistólica, ningún valor de BNP demostró ser útil como discriminante en el diagnóstico diferencial de la disfunción sistólica frente a la diastólica como sustrato fisiopatológico de la IC.

La cardiopatía isquémica fue la causa más frecuente de IC en la población estudiada de acuerdo con lo comunicado en la mayoría de las series actuales³³⁻³⁶, presentándose en el 38% de los pacientes. Precisamente fueron éstos los que presentaron cifras superiores de BNP, aunque esta asociación no fue significativa en el

análisis multivariado posterior. Son pocos los datos acerca de la influencia de la etiología de la IC sobre la concentración de BNP. Así, Talwar et al³⁷ encontraron una mayor concentración del N-proBNP (fragmento N-terminal de la prohormona, cuyo incremento es paralelo al del BNP) en pacientes con cardiopatía isquémica frente al grupo de hipertensión arterial. Experiencias previas sugieren que, en la cardiopatía isquémica, la concentración de BNP aumenta de forma proporcional a la gravedad o tamaño del infarto y que el BNP sería un marcador sensible de remodelado ventricular^{20,24-26}. Esto podría explicar, en parte, la mayor concentración de BNP encontrada en los pacientes de IC secundaria a cardiopatía isquémica, ya que la mayoría de los mismos presentaba antecedentes de infarto de miocardio. Además, fueron los pacientes con cardiopatía isquémica los que presentaron una peor función sistólica, lo que explicaría en mayor medida la mayor concentración de BNP hallada.

Los valores de BNP se elevaron de forma proporcional a la gravedad de la IC valorada por el estadio funcional; así, los pacientes en EF NYHA III presentaron la mayor concentración de BNP. Esta asociación también fue significativa en el modelo multivariado que incluyó las variables clínicas evaluadas. Los varones presentaron cifras más elevadas de BNP que las mujeres, diferencia que se mantuvo significativa tras ajustar por el resto de variables clínicas (incluyendo en EF NYHA); sin embargo, al introducir en el análisis multivariado las variables ecocardiográficas desapareció esta significación. La causa probable radicaría en las diferencias halladas entre la función ventricular izquierda de los pacientes de sexo masculino y los de sexo femenino, con una función sistólica peor en los varones: fracción de acortamiento del VI media de 0,2 frente a 0,3, respectivamente ($p = 0,0001$).

A pesar de que la fibrilación auricular se ha asociado a un mal pronóstico en la IC³⁸, su presencia no se acompañó de una mayor concentración de BNP. Tampoco la edad de los pacientes, y así, a pesar de la correlación comunicada entre la edad y los valores de BNP³⁰, en la población estudiada, las propias circunstancias hemodinámicas de cada paciente ejercieron una mayor influencia sobre el BNP plasmático que la edad de los mismos.

Estudios previos han demostrado que la concentración de BNP aumenta en la insuficiencia renal^{11,12}, siendo esta circunstancia la segunda más importante, tras los procesos miocárdicos, en la que observamos cifras elevadas de péptidos natriuréticos. En nuestro estudio encontramos una débil pero significativa correlación entre el BNP y la creatinina plasmática ($r = 0,25$), que se mantuvo significativa tras ajustar por el resto de variables clínicas y que confirmaría lo señalado previamente. A pesar de ello, de entre todos los péptidos natriuréticos, es el BNP el que probablemente se vea menos influido por la función renal (como han

informado Omland et al²⁹), lo que le concedería la capacidad de ofrecer una información diagnóstica y pronóstica más exacta. De hecho, la introducción de la creatinina plasmática en los modelos multivariados no enmascaró la relación entre el BNP y la función ventricular izquierda.

En 101 pacientes se realizó un estudio ecocardiográfico. No encontramos ninguna diferencia entre las características clínicas de este subgrupo y el total de los pacientes. De entre las variables analizadas, el BNP se correlacionó de forma significativa con los diámetros ventriculares, la PSAP y la fracción de acortamiento del VI. Estos resultados reproducirían los de otros estudios en los que se correlacionó el BNP con las presiones pulmonares, presiones de ventrículo izquierdo y aurícula derecha obtenidas de forma invasiva, en este caso, la PSAP a través de una aproximación ecocardiográfica, reafirmando la consideración de que el BNP es un marcador hemodinámico no invasivo^{21,23-25,28}. Al estratificar a los pacientes en cuatro grupos de diferente FEVI encontramos cómo a mayor grado de disfunción ventricular izquierda, la concentración de BNP aumentó, estando la principal diferencia entre los pacientes de IC con FEVI conservada y aquellos con FEVI severamente deprimida. En el análisis multivariado en el que se incluyeron las variables ecocardiográficas, todas excepto el diámetro telediastólico del VI se asociaron de forma significativa a la concentración de BNP. Los resultados revelaron una estrecha relación entre los diámetros ventriculares (especialmente el telesistólico) y el BNP, para cualquier etiología, no sólo tras infarto de miocardio como hasta ahora se había señalado^{25,26}. Cuando en el modelo se introdujeron todas las variables estudiadas (clínicas, analíticas y ecocardiográficas), incluyendo la fracción de acortamiento del VI en lugar de los diámetros ventriculares, la única que permaneció significativa fue la fracción de acortamiento. A pesar de la existencia de numerosas variables de confusión (como la creatinina plasmática), la concentración de BNP se asoció de forma independiente con la función ventricular izquierda, confirmando la estrecha relación existente entre ambas, en consonancia con otros estudios en los que el BNP demostró ser el predictor independiente más importante de disfunción ventricular izquierda¹⁷⁻²⁰.

La concentración de BNP en la población estudiada fue claramente superior a la determinada como normal por el fabricante. De forma llamativa, los pacientes con función sistólica conservada o ligeramente deprimida también presentaron valores claramente elevados de BNP (197 ± 342 y 199 ± 227 pg/ml). Estos resultados aportan una nueva evidencia acerca del papel que el BNP podría ejercer en el diagnóstico, en ocasiones complicado, de la insuficiencia cardíaca diastólica, en la que se encuentran valores de BNP claramente elevados^{13,39}.

A pesar de la correlación encontrada entre la FVI y el BNP, y de la gran diferencia en la concentración de BNP entre los pacientes con fallo sistólico frente a diastólico, cuando analizamos la utilidad del BNP para discriminar la existencia de disfunción sistólica como causa de IC encontramos que ningún valor aportó unas adecuadas sensibilidad y especificidad. El motivo habría que buscarlo en que, con valores de BNP entre 100 y 300 pg/ml, los pacientes presentaron una función sistólica muy variable, desde conservada hasta severamente deprimida; también, en la existencia de factores de confusión (principalmente la función renal) que, aunque no ocultaron la asociación entre BNP y la función ventricular izquierda, sí limitaron la capacidad discriminante del BNP para distinguir la disfunción sistólica en el total de pacientes. En otros estudios también se ha encontrado una amplia gama de valores de FEVI para valores intermedios de BNP^{20,29}. En el estudio de McClure et al⁴⁰ el BNP fue incapaz de diferenciar entre los pacientes que, tras un infarto de miocardio, presentaron disfunción ventricular izquierda ligera y moderada y aquellos con función sistólica conservada. Dado que el BNP no sólo se eleva en el fallo sistólico sino que también en el diastólico, diversos grados de disfunción diastólica para una función sistólica similar producirían una concentración de BNP variable, limitando la capacidad del BNP en la identificación del fallo sistólico en los pacientes con IC. Por tanto, y a pesar de que valores de BNP superiores a 350 pg/ml identificaron la disfunción sistólica con una especificidad superior al 90%, hay que concluir que, con los datos de que disponemos, el BNP no puede ser empleado para el diagnóstico diferencial entre los fallos diastólico y sistólico como causa de IC.

Esta asociación entre el BNP, la IC, y el resto de variables clínicas y ecocardiográficas asociadas a la misma es probable consecuencia del lugar de su síntesis y de los mecanismos implicados en su liberación. Así, aunque la aurícula participa en la secreción del BNP, lo hace en una pequeña proporción, ya que éste se libera fundamentalmente desde los ventrículos de forma proporcional al grado de disfunción ventricular izquierda²¹. Sumida et al²⁴ encontraron que en pacientes con infarto de miocardio previo la secreción de BNP aumentó tanto en el área infartada como en la no infartada. Para estos autores, el aumento de la tensión parietal o las fuerzas de estiramiento que aparecen alrededor de la necrosis o de forma global en todo el ventrículo como consecuencia de su dilatación y remodelamiento estimularía la secreción de BNP desde el ventrículo izquierdo. Hame et al⁴¹ encontraron cómo la expresión de BNP ARNm fue máxima en la región limítrofe entre el área de infarto y el tejido de alrededor. Nagaya et al^{25,26} encontraron cómo la persistencia de valores elevados de BNP tras la fase aguda del infarto predijo la evolución hacia un progresivo remodelado ventricular, especulando que la tensión parietal

mantenida llevaría a la expansión del infarto, con la consiguiente dilatación ventricular y, además, desencadenaría un aumento en los valores de BNP. En nuestro estudio, el BNP se asoció fuertemente a los diámetros ventriculares del VI, en especial al telesistólico, lo que refleja que el aumento del estrés parietal secundario a la dilatación incrementa la liberación de BNP.

Todos estos hallazgos revelan la capacidad del BNP para actuar como marcador bioquímico, no invasivo, del daño miocárdico. Esto, junto con la menor influencia que la función renal ejerce sobre la concentración plasmática del BNP (en nuestro estudio menos importante que la ejercida por la función ventricular izquierda), probablemente contribuyeron a la directa asociación que encontramos entre el BNP y el resto de variables relacionadas con la IC.

Limitaciones del estudio

En el presente trabajo no se realizó un estudio ecocardiográfico a todos los pacientes incluidos en el mismo. Parece improbable que esto pudiera haber tenido una influencia en los resultados, dado que las características clínicas de este subgrupo no se diferenciaron del total de enfermos incluidos.

En estudios previos se ha señalado cómo la administración de IECA⁴², digital⁴³ o bloqueadores beta⁴⁴ podría modificar los valores plasmáticos de BNP, limitando su potencial como marcador de disfunción ventricular izquierda o de mayor mortalidad. Los diferentes tratamientos administrados no fueron valorados en el presente estudio. Si su inclusión hubiera limitado el valor diagnóstico del BNP en el análisis multivariado parece poco plausible, dados los resultados de experiencias previas, donde la asociación entre el BNP y la FEVI no fue modificada al incluir en los modelos multivariados los tratamientos administrados^{22,27}.

Ningún paciente incluido en el estudio se encontraba en EF NYHA IV. Esto no atendió a ninguna intención de exclusión de los pacientes más graves, sino que fue circunstancial al incluirse enfermos de forma consecutiva.

Conclusiones e implicaciones clínicas

Consideramos que con los datos obtenidos en nuestro estudio podemos afirmar que: *a)* el BNP aumenta de forma proporcional a la disfunción ventricular izquierda y la gravedad de la insuficiencia cardíaca, y *b)* el BNP no puede emplearse para el diagnóstico diferencial del tipo de IC (disfunción sistólica frente a diastólica).

La importante e independiente asociación con la FEVI, la menor influencia de factores de confusión, la estabilidad *in vitro* y la simplicidad en el análisis del BNP plasmático (que se ha visto incrementada por

nuevas técnicas de cuantificación que permiten una inmediata disponibilidad del resultado en menos de 15 min a un escaso coste)⁴⁵ hace que su determinación pueda ser empleada de forma rutinaria. El BNP complementaría la información ofrecida por otras variables empleadas en el diagnóstico de la IC, por lo que podría incluirse como un factor importante en la toma de decisiones clínicas y terapéuticas.

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: 741-751.
2. Sirgurdsson A, Swedberg K. The role of neurohormonal activation in chronic heart failure and postmyocardial infarction. *Am Heart J* 1996; 132: 229-234.
3. Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J, Wilhelmson L, for the CONSENSUS II trial study group. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. *Circulation* 1990; 82: 1730-1736.
4. Roleau JL, Parcker M, Moye L, deChamplain J, Bichet D, Klein M et al. Prognostic value of neurohormonal activation in patients with an acute myocardial infarction; effect of captopril. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 583-591.
5. DeBold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 1981; 28: 89-94.
6. Sudoch T, Kangawak K, Minamino N, Matsuo M. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 332: 78-81.
7. 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: 1402-1412.
8. Kambayashi Y, Nakao K, Mukoyama M, Saito Y, Ogawa Y, Shiono S et al. Isolation and sequence determination of human brain natriuretic peptide in human atrium. *FEBS Lett* 1990; 259: 341-345.
9. Florkowski CM, Richards AM, Espiner EA, Yandle TG, Frampton C. Renal, endocrine, and hemodynamic interactions of atrial and brain natriuretic peptides in normal men. *Am J Physiol* 1994; 266: R1244-R1250.
10. Jensen KT, Cartens J, Pedersen EB. Effect of BNP on renal hemodynamics, tubular function and vasoactive hormones in humans. *Am J Physiol* 1998; 274: F63-F72.
11. Sagnella G. Measurement and significance of circulating natriuretic peptides in cardiovascular disease. *Clin Sci* 1998; 95: 519-529.
12. Valli N, Gobinet A, Bordenave L. Review of 10 years of the clinical use of brain natriuretic peptide in cardiology. *J Lab Clin Med* 1999; 134: 437-444.
13. Yu CM, Sanderson JE, Shum IO, Chan S, Yeung LY, Hung YT et al. Diastolic dysfunction and natriuretic peptides in systolic heart failure. Higher ANP and BNP levels are associated with the restrictive filling pattern. *Eur Heart J* 1996; 17: 1694-1702.
14. Stein BC, Levin RI. Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1998; 135: 914-923.
15. McDonagh TA, Robb S, Murdoch D, Morton J, Ford I, Morrison C et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998; 351: 9-13.
16. Cowie R, Struthers A, Wood D, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997; 350: 1349-1353.

17. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Frampton C, Espiner EA, Turner JG et al. Plasma N-probrain natriuretic peptide and adrenomedullin. New neurohumoral predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1921-1929.
18. Choy AM, Darbar D, Lang C, Pringle TH, McNeill GP, Kennedy NS et al. Detection of left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction: comparison of clinical, echocardiographic, and neurohumoral methods. *Br Heart J* 1994; 72: 16-22.
19. Davis M, Espiner E, Richards G, Bilings J, Town I, Neill A et al. Plasma brain natriuretic peptide in assesment of acute dyspnoea. *Lancet* 1994; 343: 440-444.
20. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Ikram H, Espiner EA, Turner JG et al. Neuroendocrine prediction of left ventricular function and heart failure after acute myocardial infarction. *Heart* 1999; 81: 114-120.
21. Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, Ogawa H, Jougasaki M, Mukoyama M et al. Different secretion Patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87: 464-469.
22. Selvais PL, Donkier JE, Robert A, Laloux O, Van Linden F, Ahn S et al. Cardiac natriuretic peptides for diagnosis and risk stratification in heart failure: influences of left ventricular dysfunction and coronary artery disease on cardiac hormonal activation. *Eur J Clin Invest* 1998; 28: 636-642.
23. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1998; 135: 825-832.
24. Sumida H, Yasue H, Yoshimura M, Okumura K, Ogawa H, Kugiyama K et al. Comparison of secretion pattern between A-type and B-type natriuretic peptides in patients with old myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1105-1110.
25. Nagaya N, Nishikimi T, Goto Y, Miyao Y, Kobayashi Y, Morii I et al. Plasma brain natriuretic peptide is a biochemical marker for the prediction of pregressive ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1998; 135: 21-28.
26. Nagaya N, Goto Y, Nishikimi T, Uematsu M, Miyao Y, Kobayashi Y et al. Sustained elevation of plasma brain natriuretic peptide levels associated with progressive ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Clin Sci* 1999; 96: 129-136.
27. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Fukai D et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure. Prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997; 96: 509-516.
28. Grantham J, Burnett J. BNP: increasing importance in the pathophysiology and diagnosis of congestive heart failure. *Circulation* 1997; 96: 388-390.
29. Omland T, Aakvaag A, Vernon VS, Bomarjee V, Caidahl K, Terje R et al. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. *Circulation* 1996; 93: 1963-1969.
30. Wallen T, Landahl S, Hedner T, Nakao K, Saito Y. Brain natriuretic peptide predicts mortality in the elderly. *Heart* 1997; 77: 264-267.
31. Navarro-López F, de Teresa E, López-Sendón JL, Castro-Beiras A. Guías de actuación clínica para el diagnóstico y manejo de la insuficiencia cardíaca y shock cardiogénico. Informe del Grupo de Trabajo de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52 (Supl 2): 1-54.
32. Morita E, Yasue H, Yoshimura M, Ogawa H, Jougasaki M, Msumura T et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88: 82-91.
33. MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, Chalmers JW, Boyd J, Finlayson A et al. Evidence of improving prognosis in heart failure. Trends in case fatality in 66547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation* 2000; 102: 1126-1131.
34. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1993; 88: 107-115.
35. Schocken DD, Arrieta MI, Leaverton PE, Ross EA. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 301-306.
36. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 208-225.
37. Talwar S, Squire IB, Davies JE, Barnett DB, Ng LL. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and the ECG in the assessment of left-ventricular systolic dysfunction in a high risk population. *Eur Heart J* 1999; 20: 1736-1744.
38. Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients. *Circulation* 1991; 84: 40-48.
39. Lang C, Prasad N, McAlpine HM, MacLeod C, Lipworth BJ, MacDonald TM et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with isolated distolic dysfunction. *Am Heart J* 1994; 127: 1635-1636.
40. McClure SJ, Caruana L, Davie AP, Goldhorp S and McMurray JJV. Cohort study of plasma natriuretic peptides for identifying left ventricular systolic dysfunction in primary care. *Br Med J* 1998; 317: 516-519.
41. Hame N, Itoh H, Shirakami G, Nakagawa O, Suga S, Ogawa Y et al. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92: 1558-1564.
42. Mizuno Y, Yasue H, Oshima S, Yoshimura M, Ogawa H, Morita E et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor on plasma B-type natriuretic peptide levels in patients with acute myocardial infarction. *J Card Fail* 1997; 3: 287-293.
43. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Fukai D, Maeda Y et al. Digitalis increases brain natriuretic peptide in patients with severe congestive heart failure. *Am Heart J* 1997; 134: 910-916.
44. Sanderson JE, Chan WW, Hung YT, Chan SK, Shum IO, Raymond K et al. Effect of low dose beta blockers on atrial and ventricular (B type) natriuretic factor in heart failure: a double blind, randomized comparison of metoprolol and a third generation vasodilating beta-blocker. *Br Heart J* 1995; 74: 502-507.
45. Murdoch DR, Byrne J, Morton JJ, McDonagh TA, Robb SD, Clements S. Brain natriuretic peptide is stable in whole blood and can be measured using a simple rapid assay: implications for clinical practice. *Heart* 1997; 78: 594-597.