

Valor del nivel de NTproBNP en población adulta extrahospitalaria

Juan Cosín Aguilar, Amparo Hernández Martínez, José Luis Díez Gil, Carmen Capdevila Carbonell, Antonio Salvador Sanz, José Luis Diago Torrent, Miguel Rivera Otero, Rafael Payá Serrano, Vicente Bertomeu Martínez, Francisco Sogorb Garri, Alejandro Jordán Torrent, Luis Mainar Latorre, Guillermo Grau Jornet, Segundo Martí Llinares y Vicente Miró Palau, por el Grupo de Estudio de la Disfunción Ventricular Izquierda en la Comunidad Valenciana

Unidad de Investigación Cardiocirculatoria. Centro de Investigación. Hospital La Fe. Valencia. España.

Introducción. El diagnóstico de insuficiencia cardíaca crónica se basa en la demostración del origen cardíaco de las manifestaciones clínicas. El ecocardiograma es el método de elección para la detección de disfunción sistólica ventricular izquierda (DSVI). El péptido natriurético cerebral se incrementa durante la DSVI.

Objetivo. Estudiar las concentraciones plasmáticas del N terminal propéptido natriurético cerebral (NTproBNP) en un grupo de población general adulta y relacionarlas con las distintas circunstancias que se dan espontáneamente y su capacidad para identificar DSVI (ecocardiográfica).

Métodos. Se realizó un estudio cardiológico y una determinación válida de las concentraciones séricas de NTproBNP a 203 personas (entre 49 y 81 años), seleccionadas de la Comunidad Valenciana mediante un método de azar.

Resultados. La cifra promedio de NTproBNP fue de $52,2 \pm 98,2$ pmol/l. Los valores de NTproBNP variaron en razón de sexo, edad y estadio funcional (NYHA). Los más elevados coincidieron con antecedentes de edema de pulmón o con una fracción de eyección (FE) < 40%. También resultaron significativamente aumentados en presencia de disnea nocturna, ortopnea, FE $\leq 50\%$, fibrilación auricular, angina y edemas maleolares. El valor de NTproBNP que mejor discriminó la FE $\leq 50\%$ fue de 37,7 pmol/l con una sensibilidad del 92% y una especificidad del 68%.

Conclusiones. Valores elevados de NTproBNP apoyan un origen cardíaco de las manifestaciones clínicas y seleccionan pacientes para ecocardiografía. Valores bajos descartan DSVI.

Palabras clave: *Insuficiencia cardíaca crónica. Péptidos natriuréticos.*

Value of NTproBNP Concentration in an Out-Of-Hospital Adult Population

Introduction. The diagnosis of chronic heart failure (CHF) is based on demonstrating the cardiac origin of clinical manifestations. Echocardiography is the method of choice for the detection of left ventricular systolic dysfunction (LVSD). Brain natriuretic peptide (BNP) rises during LVSD.

Objectives. To analyze the plasma concentration of N-terminal brain natriuretic propeptide (NTproBNP) in a general adult population in relation to different spontaneous circumstances and to study its capacity for identifying patients with LVSD.

Methods. A cardiological examination was made and plasma NTproBNP levels were measured in a randomized group of 203 people (49-81 years old) from the Community of Valencia.

Results. The average NTproBNP concentration was 52.2 ± 98.2 pmol/l. NTproBNP levels varied with age, gender and functional stage (NYHA). The highest NTproBNP values were observed in people who had previously suffered from acute pulmonary edema or who had an ejection fraction (EF) of less than 40%. There was also a significant elevation in patients with nocturnal dyspnea, orthopnea, atrial fibrillation, EF $\leq 50\%$, angina, and ankle edema. The best concentration of NTproBNP for differentiating EF $\leq 50\%$ was 37.7 pmol/l, with 92% sensitivity and 68% specificity.

Conclusions. The elevation of NTproBNP concentration indicates the cardiac origin of clinical manifestations and serves to select patients for echocardiographic examination. Low NTproBNP concentrations help to rule out LVSD.

Key words: *Chronic heart failure. Natriuretic peptides.*

Full English text available at: www.revespcardiol.org

Correspondencia: Dr. Juan Cosín Aguilar.
Centro de Investigación. Hospital La Fe.
Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia.
Correo electrónico: hernandez_amp@gva.es

Recibido el 9 de enero de 2002.

Aceptado para su publicación el 31 de octubre de 2002.

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico de insuficiencia cardíaca crónica se basa en la demostración de un origen cardíaco para las manifestaciones clínicas¹. La fatiga, la disnea y los

ABREVIATURAS

DSVI: disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.

FE: fracción de eyección.

NTproBNP: N terminal propeptido natriurético cerebral.

E/A: cociente ondas E y A del flujo transmitral del eco-Doppler.

edemas periféricos son las manifestaciones más habituales de la insuficiencia cardíaca crónica, son poco específicas y muestran una relación pobre con el grado de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (DSVI) y con el pronóstico de la enfermedad. La disnea es el síntoma más frecuente y uno de los motivos más habituales de consulta tanto en asistencia primaria como en las salas de urgencias. El ecocardiograma es el método de diagnóstico clínico de referencia para detectar la DSVI. El acceso que los médicos de asistencia primaria tienen al diagnóstico ecocardiográfico es variable, pero siempre subóptimo. Se ha considerado a la fracción de eyección (FE) disminuida criterio de inclusión en estudios multicéntricos y constituye la guía para el establecimiento del pronóstico y el tratamiento. En Europa por cada millón de habitantes hay 50.000 con disnea y otras manifestaciones de insuficiencia cardíaca crónica, pero sólo en 10.000 se puede demostrar la presencia de una DSVI², por lo que los tratamientos indiscriminados supondrían además un despilfarro de recursos.

La concentración plasmática de los péptidos natriuréticos aumenta como respuesta al estiramiento de los miocardiocitos durante el fallo cardíaco^{3,4}. Con finalidad diagnóstica, han sido estudiados los péptidos auriculares⁵ y el péptido natriurético cerebral que se produce en los ventrículos y su medida refleja la DSVI^{4,6}; su sensibilidad para el diagnóstico de la insuficiencia cardíaca crónica hospitalaria se ha estimado en un 97% y para el de la DSVI, en un 76%; las especificidades han sido estimadas en un 84 y un 87%, respectivamente^{6,7}. El NTproBNP se encuentra en mayor concentración que el BNP, tiene una vida media 15 veces superior a la del BNP, es más estable y ha mostrado en distintos estudios hospitalarios ser mejor predictor de pronóstico que el BNP⁸⁻¹⁰.

La interpretación de los niveles de NTproBNP como prueba diagnóstica varía según el contexto clínico

donde se aplique, pero faltan estudios en poblaciones extrahospitalarias^{6,7,11}. Nos proponemos estudiar los valores plasmáticos del NTproBNP en un grupo de población general, seleccionado por un método de azar, con la finalidad de establecer las concentraciones del péptido en las distintas circunstancias que espontáneamente se producen y su capacidad para identificar a los pacientes con DSVI. Estos conocimientos podrán ser de utilidad en los primeros niveles de la atención médica y para seleccionar a los pacientes para estudio ecocardiográfico.

MÉTODOS**Población estudiada**

Doscientas tres personas residentes en la Comunidad Autónoma Valenciana, procedentes de población general y seleccionadas mediante un método de azar, aceptaron formar parte del estudio; se les realizó un examen cardiológico y una determinación válida de concentraciones séricas de NTproBNP. Procedían de una muestra de 10.248 personas entre 45 y 74 años de edad, incluidas en el estudio de la prevalencia de angina de pecho en España¹² entre 1995 y 1996. La muestra original fue estratificada por sexo, tres grupos de edad (45-54, 55-64 y 65-74 años) y proporcional a la población de las diferentes comunidades autónomas.

En la Comunidad Valenciana se seleccionó a 999 sujetos¹²; de ellos, 432 (42,8%) afirmaron padecer algún grado de disnea (tabla 1). Entre enero y junio de 2000 fueron contactados y citados, primero por carta y después telefónicamente, para un estudio cardiovascular en el hospital más próximo de una lista de 10 (véase anexo). Doscientas quince personas acudieron a la cita hospitalaria, no se pudo localizar a 131, 21 habían fallecido, 6 se encontraban imposibilitadas por enfermedad y 59 que aceptaron la citación no se presentaron a la visita.

Procedimientos

Las 215 personas que acudieron al hospital fueron revisadas por un cardiólogo. Las manifestaciones clínicas, los datos analíticos y de los diversos exámenes se recogieron siguiendo protocolos comunes. Para conocer el grado de disnea se aplicó el cuestionario específico de valoración funcional de Goldman. Para

TABLA 1. Grado de disnea en población general de 45-74 años edad, de la Comunidad Valenciana y de España (1996)

| | Sin disnea | Grandes esfuerzos | Pequeños esfuerzos | Mínimos esfuerzos | Sin especificar |
|--------------------------------|------------|-------------------|--------------------|-------------------|-----------------|
| Comunidad Valenciana (n = 999) | 57,2% | 15,6% | 14,3% | 2,8% | 10,1% |
| España (n = 10.248) | 60,0% | 16,9% | 11,8% | 5,0% | 6,3% |

conocer el estado de la función pulmonar se realizó una espirometría con un medidor de flujo (Peak-Flow Meter Mini-Bell de Boehringer Ingelheim), y se consideró la mayor de tres medidas de flujo espiratorio máximo o forzado. Se les realizó un ecocardiograma siguiendo un protocolo predeterminado. Todos los ecocardiogramas fueron grabados en cintas y remitidos a un laboratorio central (véase anexo) para su análisis a ciegas. Se midieron: la FE del ventrículo izquierdo medida en eco-2D, la presencia de valvulopatías reumáticas o degenerativas y el flujo transmitral por Doppler pulsado, en el que se midió la relación entre la velocidad de llenado rápido protodiastólico y la contribución auricular al llenado en tediastole (E/A). Se consideraron: la presencia o ausencia de DSVI, de alteración de la relajación y de cualquier grado de valvulopatía. Como disfunción ventricular izquierda se consideraron dos niveles de FE $\leq 50\%$ (nivel utilizado en estudios de prevalencia de DSVI en poblaciones extrahospitalarias¹³) e $\leq 40\%$ (nivel clínico, más próximo a los estudios multicéntricos). Una relación E/A ≤ 1 fue considerada como alteración de la relajación. Se extrajo sangre de todos los pacientes y se dividió en dos muestras, una para analítica general y otra para la medición de las concentraciones plasmáticas del NTproBNP. Con esta finalidad se extrajo el plasma mediante centrifugación a 3.000 rpm durante 10 min a temperatura ambiente; se colocó el sobrenadante en tubos Eppendoff de 1,5 ml que se conservaron en congelador a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta ser remitidos en las mismas condiciones al laboratorio central donde se practicó a ciegas todas las determinaciones analíticas.

Las determinaciones de NTproBNP se realizaron siguiendo el protocolo inmunoenzimático, basado en una técnica MTP/ELISA⁸ de sándwich con streptavidina proporcionado por Roche Diagnostics. El límite inferior de detección de este método se ha establecido en $< 3,0\text{ pmol/l}$.

De las 215 extracciones sanguíneas se determina-

ron los niveles de NTproBNP en 203 casos; en 12 pacientes ambas muestras de sangre no estaban en condiciones.

Análisis estadístico

El análisis de los datos se llevó a cabo con el paquete estadístico SPSS 9.0 para Windows. Las variables cuantitativas se expresan como media y desviación estándar y las variables cualitativas como porcentajes. Se ha comprobado la proximidad a la normalidad de las distribuciones de las variables cuantitativas. En caso necesario, se ha realizado una transformación logarítmica de las variables que no siguieron una distribución normal. Para describir el grado de asociación lineal entre la concentración de NTproBNP y otras variables cuantitativas se ha utilizado el coeficiente de correlación de Pearson para el caso de variables con distribución normal y la correlación de Spearman para el caso de variables no paramétricas. La comparación de medias de los niveles de NTproBNP según variables dicotómicas se ha realizado mediante la prueba de la t de Student para muestras independientes o la de Mann-Whitney. Para la comparación de medias de los niveles de NTproBNP según variables con más de dos categorías se ha aplicado la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis y la prueba de tendencia de Jonckheere-Terpstra. La comparación entre variables categóricas se ha realizado mediante el método de la χ^2 . Para valorar el efecto de los fármacos con relación estadística en el análisis univariado sobre los valores de NTproBNP, se han construido modelos de regresión lineal múltiple cuya variable de estudio es el fármaco y como variables de control (posibles factores de confusión) aquellas que tuvieran sentido teórico y clínico. Se han incluido las interacciones de primer orden con significación estadística. El modelo final ha seguido el principio jerárquico, reteniendo además las variables de control con influencia en los coeficientes.

Para evaluar la exactitud diagnóstica global de los

TABLA 2. Manifestaciones clínicas, ecocardiográficas y analíticas de la muestra de población (n = 215)

| Manifestaciones clínicas | (%) | Ecocardiogramas | (%) |
|--------------------------|------|---|------------------------|
| Disnea (NYHA II) | 46,1 | Valvulopatías | 27,9 |
| Disnea (NYHA III) | 14,6 | Signos de insuficiencia cardíaca previa | 22,2 |
| Disnea (NYHA IV) | 0,5 | FE $< 40\%$ | 1,4 |
| Disnea nocturna | 3,2 | E/A < 1 | 23,3 |
| Ortopnea | 4,3 | | |
| Edema maleolar | 11,2 | Analítica | |
| Fatiga muscular | 19,7 | Hematocrito mujeres | 41,3 \pm 3,4% |
| Angina | 11,3 | Hematocrito varones | 45,2 \pm 4,8% |
| Fibrilación auricular | 2,8 | Urea | 38,7 \pm 16 mg/dl |
| Antecedente edema pulmón | 1,1 | Creatinina | 1,4 \pm 1,8 mg/dl |
| Antecedente arritmia | 15,9 | Potasio | 4,4 \pm 0,4 mmol/l |
| Antecedente síncope | 10,8 | CPK | 96,3 \pm 51,8 UI/l |
| Hipertensión | 38,2 | Flujo espiratorio máximo | 310,1 \pm 139,8 ml/s |

TABLA. 3. Valores de NTproBNP (pmol/l) según manifestaciones clínicas, ecocardiográficas, factores de riesgo cardiovascular y antecedentes personales (n = 203)

| | Sí | No | p |
|-----------------------|---------------|-------------|---------|
| Angina | 118,2 ± 193,3 | 45,7 ± 75,8 | < 0,001 |
| Disnea | 69,1 ± 126,1 | 41,0 ± 67,6 | < 0,05 |
| Disnea nocturna | 169,1 ± 243,9 | 50,9 ± 91,7 | < 0,01 |
| Fatiga muscular | 69,9 ± 136,7 | 51,1 ± 90,3 | NS |
| Edema maleolar | 113,6 ± 184,1 | 46,7 ± 83,7 | < 0,01 |
| Ortopnea | 134,1 ± 213,5 | 51,1 ± 92,5 | < 0,05 |
| Fibrilación auricular | 131,7 ± 65,8 | 43,9 ± 88,8 | < 0,05 |
| FE < 40% | 393,6 ± 502,7 | 48,8 ± 83,0 | < 0,001 |
| FE < 50% | 150,7 ± 200,2 | 45,9 ± 82,8 | < 0,001 |
| E < A | 56,8 ± 99,0 | 37,6 ± 85,9 | NS |
| Valvulopatías | 90,0 ± 159,1 | 40,8 ± 74,1 | NS |
| Hipercolesterolemia | 61,6 ± 124,6 | 46,4 ± 68,2 | NS |
| HTA | 70,1 ± 117,7 | 41,3 ± 80,9 | < 0,05 |
| Diabetes | 72,6 ± 142,1 | 48,3 ± 84,5 | NS |
| Fumadores (varones) | 54,9 ± 144,2 | 51,1 ± 80,9 | NS |
| Edema de pulmón | 403,2 ± 489,1 | 50,9 ± 87,2 | < 0,001 |
| Síncope | 73,2 ± 128,3 | 49,8 ± 93,5 | NS |
| Arritmias | 78,7 ± 127,4 | 49,4 ± 92,7 | NS |
| Cardiopatía previa | 119,3 ± 178,8 | 40,6 ± 72,7 | < 0,01 |

E < A: índice E/A del flujo transmitral alterado; HTA: hipertensión arterial; NS: sin significación estadística.

niveles de NTproBNP en la detección de la DSVI (definida como FE < 50%), se ha cuantificado el área bajo la curva ROC (*Receiver Operator Characteristic*). Se han considerado estadísticamente significativas las diferencias entre las variables cuando $p < 0,05$.

RESULTADOS

Valores del NTproBNP

La edad media del grupo (215 personas, 98 hombres) fue de $65,9 \pm 8,9$ años (intervalo, 49-81 años); el peso, $73,2 \pm 13$ kg, y la estatura, $1,59 \pm 0,1$ m. Las características clínicas están reflejadas en la tabla 2.

La cifra promedio de NTproBNP fue de $52,2 \pm 98,2$ pmol/l (intervalo, 0-749,1 pmol/l). El 90% de la población considerada presentó valores de NTproBNP por debajo de 91,77 pmol/l. Los varones presentaron unos valores más altos que las mujeres ($68,3 \pm 133,9$ frente a $39,6 \pm 44,7$ pmol/l; $p < 0,05$). En la figura 1 se muestra la correlación entre el NTproBNP y la edad ($r = 0,49$; $p < 0,000$).

Los valores más altos de NTproBNP se dieron en quienes tenían antecedentes de edema de pulmón ($403,2 \pm 489$ pmol/l) o presentaban una FE $\leq 40\%$ ($393,6 \pm 502,7$ pmol/l). Valores entre 169 ± 243 y $113,6 \pm 184,1$ pmol/l fueron medidos en pacientes con disnea nocturna, ortopnea, FE $\leq 50\%$, fibrilación auricular, antecedentes de cardiopatía diagnosticada, angina de pecho o edemas maleolares, en este orden. Los pacientes hipertensos mostraron valores promedio un poco por encima de la media y significativamente mayores que los no hipertensos ($70,1 \pm 117,7$ frente a $41,3 \pm 80,9$ pmol/l; $p < 0,05$) (tabla 3).

Hubo correlación positiva entre los valores de NTproBNP y potasemia ($r = 0,34$; $p < 0,001$), uremia ($r = 0,30$; $p < 0,02$) y creatinina en sangre ($r = 0,20$; $p < 0,01$). Se apreció correlación negativa con el flujo

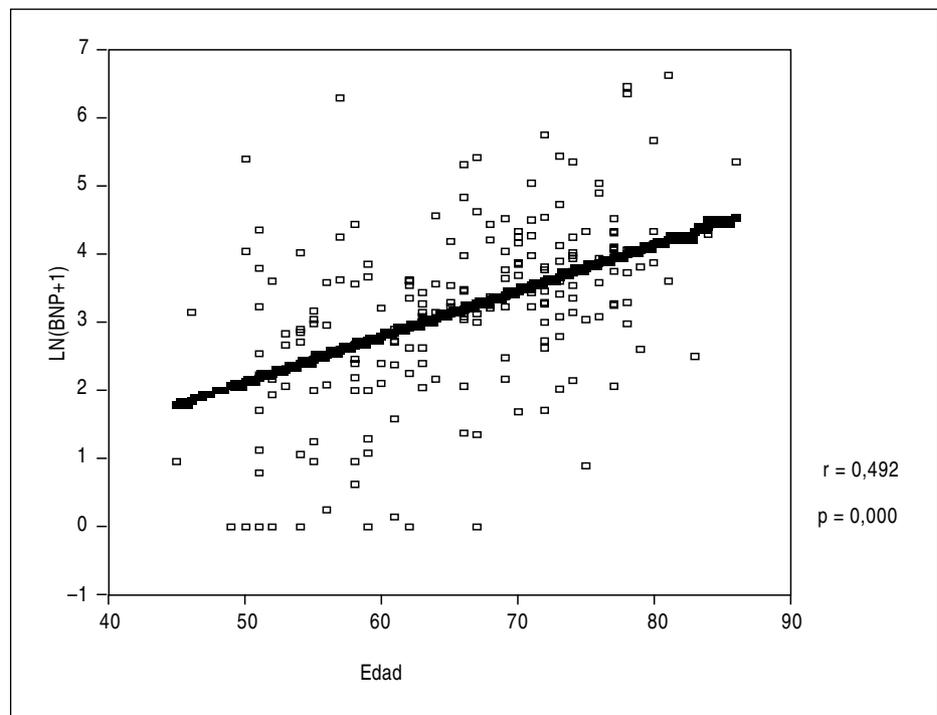


Fig. 1. Correlación entre la edad y los valores séricos del NTproBNP (LogN de NTproBNP+1) en los 203 casos de la muestra de población considerada.

TABLA 4. Factores de riesgo, antecedentes personales, manifestaciones clínicas y ecocardiográficas según tres cortes en los niveles de NTproBNP (n = 203)

| | NTproBNP ≤ 25,5 pmol/l (11,4 ± 8,2) (n = 101) | NTproBNP 25,5-210,75 pmol/l (59,5 ± 35,4) (n = 91) | NTproBNP > 210,75 pmol/l (397,9 ± 203,3) (n = 10) |
|-----------------------|--|---|--|
| Hipercolesterolemia | 41,6% | 41,8% | 50% |
| Hipertensión arterial | 25,7% | 47,3% ^b | 40,0% |
| Diabetes | 16,8% | 15,4% | 30,0% |
| Fumadores (varones) | 29,8% | 25,7% | 25,0% |
| Edema pulmón | 0% | 1,1% | 10,0% |
| Síncope | 6,9% | 13,2% | 20,0% |
| Arritmias | 9,9% | 19,8% ^c | 30,0% |
| Cardiopatía previa | 3,0% | 13,2% ^a | 20,0% ^a |
| Angina | 5,9% | 14,3% | 30,0% ^a |
| Disnea | 34,7% | 48,8% | 60,0% |
| Disnea nocturna | 3,0% | 1,1% ^c | 20,0% |
| Fatiga muscular | 12,9% | 22,0% | 30,0% |
| Edema maleolar | 5,9% | 11,0% | 30,0% ^a |
| Ortopnea | 2,0% | 4,4% | 20,0% ^a |
| Fibrilación auricular | 0% | 6,6% | 0% |
| FE < 40% | 0% | 1,1% | 10,0% |
| FE < 50% | 1% | 8,8% | 30% |
| E < A | 67,3% | 85,7% ^b | 80,07% |
| Valvulopatía | 7,9% | 14,3% | 20,0% |

^ap < 0,05 y ^bp < 0,01: significación respecto al grupo con NTproBNP < 25,5 pmol/l; ^cp < 0,05: significación entre grupos con NTproBNP entre 25,5 y 150 pmol/l y grupo con NTproBNP > 210,75 pmol/l. E < A: índice E/A del flujo transmitral alterado.

espiratorio forzado ($r = -0,20$; $p < 0,01$) y con el hematocrito en los varones ($r = -0,28$; $p < 0,01$). Los valores medios de NTproBNP presentaron una tendencia creciente en el estadio funcional de la New York Heart Association ($p < 0,0001$).

Con el objetivo de poner en evidencia diferentes perfiles cardiológicos ligados a la concentración plasmática del péptido, se han considerado tres niveles de corte del NTproBNP, correspondientes a la mediana, el percentil 95 y por encima de éste (tabla 4). En la figura 2 se puede apreciar que los porcentajes de las distintas manifestaciones cardiológicas aumentan progresivamente coincidiendo con el incremento en la concentración del péptido.

Utilidad del NTproBNP para valorar la función ventricular izquierda

En la figura 3 se puede observar que el área bajo la curva ROC era de 0,82, indicando que el valor del NTproBNP de cualquier persona de la población considerada con FEVI < 50% tiene el 82% de probabilidades de ser mayor al de otra con FEVI > 50%.

La sensibilidad de una medición < 25,5 pmol/l (mediana) para detectar función ventricular izquierda normal (FE ≤ 50%) en nuestro grupo de personas fue del 92% y la especificidad, del 53%. De similar modo, hemos analizado el valor de concentraciones mayores de 210,75 pmol/l (valor del percentil 95) para detectar DSVI (FE < 50%); la sensibilidad fue del 25% y la especificidad, del 96%.

TABLA 5. Valores de NTproBNP (pmol/l) según tratamientos farmacológicos más frecuentes

| | N | NTproBNP (pmol/l) | p |
|----------------------------|-----|-------------------|--------|
| IECA | 32 | 51,0 ± 96,8 | NS |
| No IECA | 126 | 79,2 ± 137 | |
| IECA + ARA II | 38 | 90,8 ± 168,3 | 0,023 |
| No IECA + ARA II | 120 | 45,9 ± 75,3 | |
| Diuréticos | 19 | 139,5 ± 209,8 | 0,0001 |
| No diuréticos | 139 | 45,4 ± 77,9 | |
| Bloqueadores beta | 8 | 56,9 ± 109,1 | NS |
| No bloqueadores beta | 150 | 53,0 ± 29,0 | |
| Digoxina | 6 | 142,2 ± 209,8 | 0,045 |
| No digoxina | 152 | 53,3 ± 100,1 | |
| Antagonistas del calcio | 34 | 104,8 ± 165,0 | 0,003 |
| No antagonistas del calcio | 124 | 43,5 ± 79,6 | |

El valor de NTproBNP que mejor discriminó entre FE menor y mayor del 50% fue el de 37,67 pmol/l, con una sensibilidad del 92% y una especificidad del 68%. Un 64% (130 personas) del grupo estudiado presentaba valores de NTproBNP inferiores a 37,7 pmol/l.

Influencia del tratamiento en los valores del NTproBNP

Sólo 76 personas (35,3%) no estaban siguiendo algún tratamiento. El grupo farmacológico más frecuentemente utilizado fue el de los antagonistas del calcio

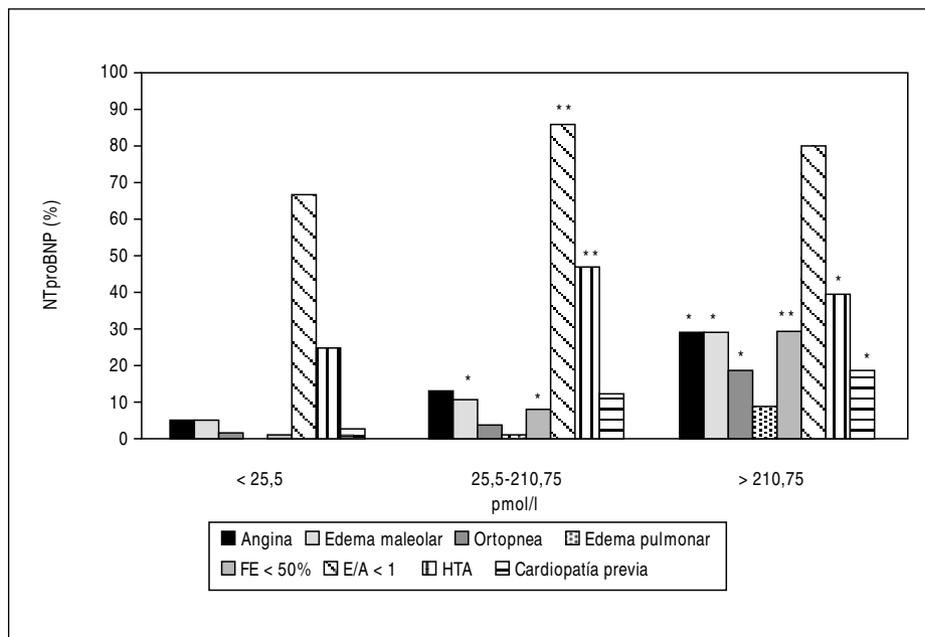


Fig. 2. Porcentaje de manifestaciones cardiovasculares acumuladas según valores de NTproBNP. Se han considerado la mediana, el percentil del 95 y por encima de dicho percentil.

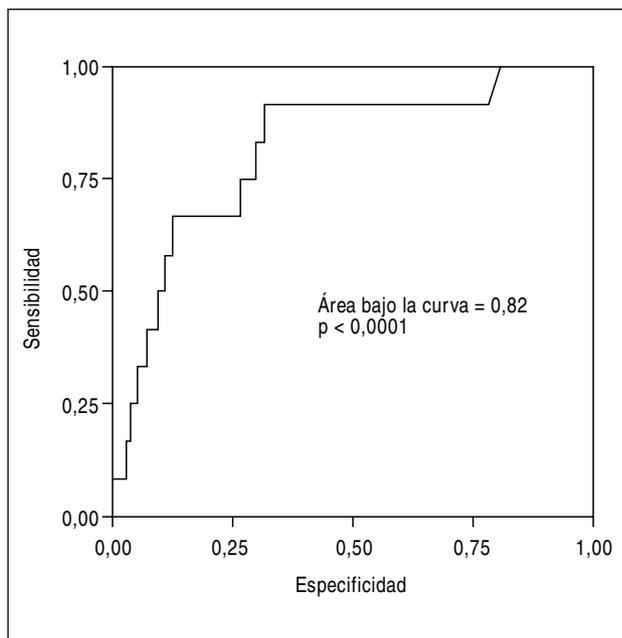


Fig. 3. Curva ROC para valoración de la capacidad del NTproBNP para detectar disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (FE ≤ 50%) en el grupo estudiado.

(21,3%), seguido de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) (20,1%) y los diuréticos (12,4%). Los pacientes que tomaban un diurético, un antagonista del calcio o digoxina presentaron cifras promedio de NTproBNP significativamente más elevadas (tabla 5). En el caso de los pacientes en tratamiento con IECA, las diferencias sólo fueron significativas si se les consideraba con el grupo de pacientes que tomaban fármacos antagonistas de la angiotensina.

Dada la posibilidad de que los efectos descritos en el análisis univariado estuvieran mediados o sesgados por la enfermedad de base, se construyeron cuatro modelos de regresión lineal múltiple en los que la variable de estudio era el fármaco y las variables de control, la presencia o ausencia de disnea, angina, hipertensión, DSVI, FE < 50%, cifras de creatinina, edad y sexo. Los diuréticos sólo aumentaron las concentraciones de NTproBNP en presencia de disnea o angina. Los antagonistas del calcio, en presencia de disnea, en varones o en ambos casos. La digoxina sólo mostró un efecto positivo sobre los valores de NTproBNP en varones y el efecto de los IECA o los antagonistas de la angiotensina dependió de la presencia o ausencia de angina o hipertensión y del sexo; el subgrupo con mayores concentraciones de NTproBNP fue el formado por varones normotensos con angina.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio se refiere a un aspecto diagnóstico: interpretar las variaciones de la concentración en sangre del NTproBNP en personas reclutadas fuera de cualquier ambiente sanitario, pero que declararon haber padecido algún grado de disnea de esfuerzo. Con la idea de incrementar la prevalencia de la insuficiencia cardíaca crónica sin perder la información relativa a la población general, seleccionamos a las personas que cuando se realizó el estudio PANES afirmaron en una encuesta padecer disnea de esfuerzo. Cuando estos mismos pacientes son analizados por un cardiólogo, ajustándose a un cuestionario específico para capacidad funcional, el número de pacientes con algún grado significativo de disnea se reduce a menos de la mitad.

Sólo hemos encontrado un artículo con objetivo parecido, aunque la población estudiada está constituida por pacientes que han acudido espontáneamente a la medicina primaria, y las determinaciones que se realizan son del péptido natriurético N-terminal proauricular¹⁴. En general, coincide en señalar que las cifras del péptido se elevan significativamente en relación con la edad, el sexo masculino, la gravedad de las manifestaciones de insuficiencia cardíaca crónica, la historia de cardiopatía, las concentraciones de creatinina, la presencia de edemas y la fibrilación auricular. Otros estudios coinciden en señalar la afección renal^{15,16} y también las neumopatías¹⁵ con sobrecarga del ventrículo derecho¹⁷ como causas del incremento en la concentración de NTproBNP en sangre.

La reducción de la FE del ventrículo izquierdo es el marcador más utilizado para detectar la DSVI. El 7% de las personas de nuestra muestra tenía una FE reducida ($\leq 50\%$) y en tres de ellas la FE fue $\leq 40\%$ y el NTproBNP dio cifras muy altas, hallazgo en el que todos los autores coinciden^{15,18-20}. Algo similar ocurrió con los pacientes que tenían antecedentes de edema agudo de pulmón, aunque la FE no estuviera muy deprimida. En ambas situaciones las cifras promedio del péptido estaban cercanas a 400 pmol/l. También mostraron cifras significativamente elevadas, superiores a 100 pmol/l, los pacientes con FE $\leq 50\%$, los que tenían antecedentes de ortopnea y disnea nocturna, los que padecían fibrilación auricular o mostraban edemas maleolares crónicos y los que habían sido diagnosticados de angina de pecho o cardiopatía isquémica. Alguna de estas entidades o manifestaciones han sido consideradas como muy específicas para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca crónica⁷. El diagnóstico clínico del síndrome de insuficiencia cardíaca crónica en ausencia de DSVI demostrable en reposo se considera incierto y no se utiliza como criterio para definir a pacientes en ensayos clínicos. Es incierto sobre todo cuando las manifestaciones clínicas en las que se apoya son poco específicas, como la disnea de esfuerzo. A su vez, la disnea de esfuerzo es la manifestación más común de insuficiencia cardíaca crónica y su valor diagnóstico predictivo negativo es del 100%; por el contrario, su especificidad es muy baja, apenas un 17%⁷. En este contexto, valores de NTproBNP altos pueden incrementar notablemente la probabilidad de insuficiencia cardíaca crónica.

En la práctica clínica la FE se utiliza como un criterio con valor absoluto para el diagnóstico de DSVI, aunque pueda variar el «punto de corte». En realidad, se trata de un valor relativo para cada corazón, y en principio se podrían interpretar comparativamente reducciones casi inapreciables como DSVI, si conociéramos los valores basales. Otras veces la DSVI es una entidad transitoria⁷ y secundaria a aturdimiento miocárdico con recuperación espontá-

nea, o tras cirugía de derivación²¹. En estas situaciones valores altos de NTproBNP pueden coincidir con FE normal.

EL NTproBNP aumenta fundamentalmente con la DSVI; así, en pacientes ingresados durante crisis isquémicas agudas el principal determinante del aumento del NTproBNP fue la disfunción miocárdica y no la isquemia^{22,23}, aunque se ha descrito una correlación significativa entre el descenso del segmento ST durante el esfuerzo y aumento del NTproBNP²⁴. En pacientes con cardiopatía isquémica y DSVI, los valores de NTproBNP muy elevados se redujeron más de la mitad a las 24 h de la angioplastia y alcanzaron cifras de normalidad a los 14 días, dependiendo del grado de revascularización alcanzado en cada paciente²⁵ (¿miocardio hibernado?). En la cardiopatía isquémica y tras un infarto de miocardio, la afección segmentaria produce aumentos del NTproBNP en relación estrecha con el índice de motilidad de pared del ventrículo izquierdo¹⁸. Distintas manifestaciones de isquemia se acompañaron en nuestro estudio de cifras elevadas de NTproBNP, probablemente consecuencia de disfunción segmentaria. En la fibrilación auricular el NTproBNP aumenta como lo hacen los péptidos natriuréticos cerebral y auricular⁹; el principal determinante de estos incrementos es la alteración de la función ventricular que pueda acompañar a la arritmia auricular²⁶. Estas consideraciones están acordes con la alta especificidad para detectar DSVI demostrada en nuestro estudio por los valores elevados de NTproBNP, y puede ser de ayuda para sospechar la DSVI asintomática, entidad frecuente en varones de mediana edad^{16,27,28}.

La sensibilidad de los valores inferiores a la mediana para detectar función ventricular izquierda normal es muy alta en nuestro estudio (92%), y esto tiene un gran valor clínico. Ninguna persona con valores ≤ 25 pmol/l mostró una FE $\leq 40\%$, tenía antecedentes de edema de pulmón o estaba en fibrilación auricular, y los pacientes con antecedentes o manifestaciones de cardiopatía no llegaron ni al 10%. Valores algo superiores a la mediana (37,7 pmol/l) constituyen el mejor punto de corte para discriminar FE $< 50\%$. Además, como técnica de cribado para población que acude al médico de forma ambulatoria por disnea, nos interesan unos valores de BNP que sean muy sensibles (pocos o ningún falso negativo) para detectar disfunción ventricular izquierda, aunque el precio sea un número elevado de falsos positivos (baja especificidad), para poder aplicar a continuación otras pruebas con mayor especificidad (ecocardiografía).

El hallazgo de una relación entre las cifras de NTproBNP y el uso de diferentes fármacos en esta muestra está influido por la presencia de otras variables; sin embargo, un estudio transversal como éste no es el más adecuado para valorar el efecto de los fármacos en el NTproBNP.

CONCLUSIONES

La determinación de NTproBNP en población general no va a sustituir a la ecocardiografía para el diagnóstico de la insuficiencia cardíaca crónica. Su aumento nos va a indicar la activación de mecanismos de adaptación cardíacos propios de la insuficiencia cardíaca crónica con o sin DSVI, y su «normalidad» coincide con afección o sobrecarga cardiocirculatoria ausente o poco importante. La DSVI y las manifestaciones más específicas de insuficiencia cardíaca crónica se acompañan de cifras elevadas, como también ocurre en pacientes con cardiopatía isquémica y sin DSVI. Pacientes sin o con pocas manifestaciones cardiovasculares y función sistólica normal tienen concentraciones del péptido en valores inferiores a la mediana. En estos últimos no estaría indicada la realización de exploraciones complementarias como el ecocardiograma.

No tenemos evidencias científicas que nos permitan suponer que en pacientes seleccionados mediante el NTproBNP se vayan a reproducir los beneficios farmacológicos demostrados para la DSVI de los estudios clínicos multicéntricos, pero con diagnóstico clínico de insuficiencia cardíaca crónica los valores elevados de NTproBNP apoyan el origen cardíaco de las manifestaciones clínicas y dan base fisiopatológica para iniciar tratamiento, al menos sintomático, mientras se espera a la realización de las exploraciones diagnósticas.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Pilar Pardos, Pilar Camarero, Benedicta Belenchón y Josefina Cervera su ayuda en la recopilación de la información, y a Laboratorios Roche Farma su colaboración en este trabajo.

Anexo. Grupo de Estudio de la Disfunción Ventricular Izquierda en la Comunidad Valenciana

Centro de Investigación H. La Fe de Valencia (Laboratorio central y coordinación): Dr. J. Cosín, Dra. A. Hernández, Dra. C. Capdevila, Dr. M. Rivera, Dr. V. Pallarés

Hospital General de Castellón: Dr. J.L. Diago, Dr. J. Moreno, Dr. C. Guallar

Hospital Dr. Peset de Valencia: Dr. A. Salvador, Dr. V. Mora, Dr. A. Roldán

Hospital General de Valencia: Dr. R. Payá

Hospital La Fe de Valencia: Dr. V. Miró

Hospital Universitario San Juan de Alicante: Dr. V. Bertomeu

Hospital General de Alicante: Dr. F. Sogorb, Dr. V. Climent, Dra. A. Ibáñez, Dr. J. Valencia

Hospital de Requena: Dr. L. Mainar, Dr. R. Gómez

Hospital de la Marina Alta de Denia: Dr. S. Martí

Hospital de Elche: Dr. A. Jordán

Hospital de Alcoy: Dr. G. Grau

BIBLIOGRAFÍA

1. Remme WJ, Swedberg K. Comprehensive guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2002;4:11-22.
2. The Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Increasing awareness and improving the management of heart failure in Europe. The IMPROVEMENT of HF initiative. *Eur J Heart Fail* 1999; 1:139-44.
3. Sagnella GA. Measurement and significance of circulating natriuretic peptides in cardiovascular disease. *Clin Sci* 1998;95:519-29.
4. Clerico A, Iervasi G, Del Chicca MG, Emdin M, Maffei S, Nannipieri M, et al. Circulating levels of cardiac natriuretic peptides (ANP and BNP) measured by highly sensitive and specific immunoradiometric assays in normal subjects and in patients with different degrees of heart failure. *J Endocrinol Invest* 1998;21:170-9.
5. Dickstein K, Larsen AI, Bonarjee V, Thoresen M, Aarsland T, Hall C. Plasma proatrial natriuretic factor is predictive of clinical status in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1995;76:679-83.
6. Kelly R, Struthers AD. Are natriuretic peptides clinically useful as markers of heart failure? *An Clin Biochem* 2001;38:94-101.
7. Struthers AD. The diagnosis of heart failure. *Heart* 2000;84: 334-8.
8. Karl J, Borgya A, Galluser A, Huber E, Krueger K, Rollinger W, et al. Development of a novel, N-Terminal-proBNP (NT-proBNP) assay with a low detection limit. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:177-81.
9. Pemberton CJ, Johnson ML, Yandle TG, Espiner EA. Deconvolution analysis of cardiac natriuretic peptides during acute volume overload. *Hypertension* 2000;36:355-9.
10. Hobbs FDR, Davis R, Roalfe AK, Kenkre JE, Hare R, Trawinski J, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) has similar predictive value to brain natriuretic peptide in diagnosis of heart failure in the community. *Eur Heart J* 2000;2(Suppl 2):133.
11. McDonagh TA, Cunningham AD, Morrison CE, McMurray JJ, Ford I, Morton JJ, et al. Left ventricular dysfunction, natriuretic peptides, and mortality in an urban population. *Heart* 2001;86:21-6.
12. Cosín J, Asín E, Marrugat J, Elosua R, Arós F, De los Reyes M, et al. Prevalence of angina pectoris in Spain. *Eur J Epidemiol* 1999;15:323-30.
13. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1948-55.
14. Smith JA, Bruusgaard D, Bodd E, Hall C. Relations between medical history, clinical findings and plasma N-terminal proatrial natriuretic peptide in patients in primary health care. *Eur J Heart Fail* 2001;3:307-13.
15. Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;230:132-42.
16. Suzuki T, Yamaoki K, Nakajima O, Yamazaki T, Yamada Y, Akioka H. Screening for cardiac dysfunction in asymptomatic patients by measuring B-type natriuretic peptide levels. *Jpn Heart J* 2000;41:205-14.
17. Bando M, Ishii Y, Sugiyama Y, Kitamura S. Elevated plasma brain natriuretic peptide levels in chronic respiratory failure with cor pulmonale. *Respir Med* 1999;93:507-14.
18. Talwar S, Squire IB, Davies JE, Barnett DB, Ng LLJ. 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;20:1736-44.
19. Valli N, Georges A, Corcuff JB, Barat JL, Bordenave L. Assessment of brain natriuretic peptide in patients with suspected heart failure: comparison with radionuclide ventriculography

- data. *Clin Chim Acta* 2001;306:19-26.
20. Osa J, Quesada A, Arnau MA, Osa A, Hervás I, Almenar L, et al. Péptido cerebral natriurético. Valor diagnóstico en la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:7-15.
 21. Langenbach MR, Korbmacher B, Schulte H, Zirngibl H, Grabensee B, Plum J. Atrial natriuretic peptide as an indicator of mild postoperative cardiac dysfunction after uncomplicated bypass surgery. *Z Kardiol* 2000;89:1133-40.
 22. Campbell DJ, Munir V, Hennessy OF, Dent AW. Plasma amino terminal pro-brain natriuretic peptide levels in subjects presenting to the Emergency Department with suspected acute coronary syndrome: possible role in selecting patients for follow up? *Intern Med* 2001;31:211-9.
 23. 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;25:1105-10.
 24. Gullestad L, Jorgensen B, Bjuro T, Pernow J, Lundberg JM, Dota CD, et al. Postexercise ischemia is associated with increased neuropeptide Y in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;102:987-93.
 25. Klinge R, Jorgensen B, Thaulow E, Sirnes PA, Hall C. Terminal proatrial natriuretic peptide in angina pectoris: impact of revascularization by angioplasty. *Int J Cardiol* 1999;68:1-8.
 26. Rossi A, Enriquez-Sarano M, Burnett JC, Lerman A, Abel MD, Seward JB. Natriuretic peptide levels in atrial fibrillation: a prospective hormonal and Doppler-echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1256-62.
 27. Cleland JGF, Khand A, Clark A. The heart failure epidemic: exactly how big is it? *Eur Heart J* 2001;22:623-6.
 28. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet* 1997;350:829-33.