

Valor pronóstico del BNP y la prueba de esfuerzo cardiopulmonar en la insuficiencia cardiaca sistólica en tratamiento con bloqueadores beta

Domingo A. Pascual-Figal^a, Pablo Peñafiel^a, Francisco Nicolas^b, Gonzalo de la Morena^a, Pilar Ansaldo^a, Belén Redondo^a, Jesús Sánchez Mas^a y Mariano Valdés^a

^aUnidad de Insuficiencia Cardiaca. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

^bServicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

Introducción y objetivos. En pacientes con insuficiencia cardiaca y tratamiento con bloqueadores beta, el valor pronóstico a largo plazo del péptido natriurético tipo B (BNP) y la prueba de esfuerzo cardiopulmonar no está bien establecido.

Métodos. Se estudió a 80 pacientes ambulatorios con insuficiencia cardiaca estable (el 78% varones; media de edad, 50 ± 11 años), disfunción ventricular severa (FEVI, 25% ± 9%), deterioro funcional intermedio (NYHA, 2,4 ± 0,6) y tratamiento optimizado que incluyera bloqueadores beta. Se midió el BNP (pg/ml) y se realizó una prueba de esfuerzo cardiopulmonar, en la que se midió el consumo máximo de oxígeno (VO_{2max}) y la ineficiencia ventilatoria (pendiente VE/VCO₂). El seguimiento fue de 2,7 ± 0,8 años y se estudió la muerte cardiovascular, el trasplante y el ingreso hospitalario por insuficiencia cardiaca.

Resultados. La concentración de BNP y la pendiente VE/VCO₂ fueron mayores en los pacientes que fallecieron (n = 7) (211 [51-266] contra 46 [16-105], p = 0,017; 39 ± 3 contra 33,8 ± 5,5, p = 0,018) o presentaron cualquier evento adverso (n = 19) (139 [88-286] contra 40 [13-81], p < 0,001; 38,7 ± 4,3 contra 32,9 ± 5,2, p < 0,001). El VO_{2max} sólo alcanzó significación para el evento combinado (19,7 ± 5,4 contra 16,8 ± 3,9 ml/kg/min, p = 0,016). Tras el análisis multivariable, el BNP > 102 pg/ml (p = 0,002; hazard ratio [HR] = 5,2; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,8-14,8) y la pendiente VE/VCO₂>35 (p = 0,012; HR = 4,3; IC del 95%, 1,4-13,2) fueron los mejores predictores de complicaciones. En presencia de ninguno, alguno o ambos predictores, la incidencia acumulada de eventos a 36 meses fue del 2, el 25 y el 63% respectivamente (log rank < 0,001).

Conclusiones. En pacientes con insuficiencia cardiaca, deterioro funcional intermedio y tratamiento optimiza-

do con bloqueadores beta, la persistencia de un BNP elevado (> 102 pg/ml) y la ineficiencia ventilatoria (pendiente VE/VCO₂ > 35) identifican a los pacientes con peor pronóstico a largo plazo.

Palabras clave: Péptido natriurético tipo B. Insuficiencia cardiaca. Bloqueadores beta. Prueba de esfuerzo.

Prognostic Value of BNP and Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients With Systolic Heart Failure on Beta-Blocker Therapy

Introduction and objectives. The long-term prognostic value of the B-type natriuretic peptide (BNP) level and cardiopulmonary exercise testing in patients with heart failure (HF) who are receiving beta-blocker therapy is not well established.

Methods. The study involved 80 outpatients (78% male, age 50 [11] years) with stable HF, severe systolic dysfunction (left ventricular ejection fraction 25 [9]%), and intermediate functional impairment (New York Heart Association functional class 2.4 [0.6]) who were receiving optimum therapy, including beta-blockers. Their BNP levels (pg/mL) were measured and cardiopulmonary exercise testing was carried out to determine maximal oxygen uptake (VO_{2max}) and ventilatory efficiency (VE/VCO₂ slope). Patients were followed up for 2.7 (0.8) years. The study endpoints were cardiovascular death, heart transplantation, and HF hospitalization.

Results. The BNP level and VE/VCO₂ slope were greater in patients who died (n=7), at 211 pg/mL (51–266 pg/mL) vs. 46 pg/mL (16–105 pg/mL) (P=.017) and 39 (3) vs. 33.8 (5.5) (P=.018), respectively, or who had an adverse event (n=19), at 139 pg/mL (88–286 pg/mL) vs. 40 pg/mL (13–81 pg/mL) (P<.001) and 38.7 (4.3) vs. 32.9 (5.2) (P<.001), respectively. Only the combined endpoint was associated with a significant difference in VO_{2max} (19.7 [5.4] vs. 16.8 [3.9] mL/kg per min, P=.016). On multivariate analysis, BNP >102 pg/mL (P=.002; hazard ratio [HR]=5.2; 95% confidence interval [CI], 1.8–14.8) and VE/VCO₂ slope >35 (P=.012; HR =4.3; 95% CI, 1.4–13.2) were the best predictors of an adverse event. In patients who satisfied neither, one or both criteria, 36-month cumulative adverse event rates were 2%, 25% and 63%, respectively (log rank, P<.001).

Correspondencia: Dr. D.A. Pascual Figal.
Benabía, 7. 30110 Murcia. España.
Correo electrónico: dapascual@servicam.com

Recibido el 12 de marzo de 2007.

Aceptado para publicación el 31 de octubre de 2007.

Conclusions. In ambulatory HF patients with intermediate functional impairment who are receiving optimum beta-blocker therapy, the persistence of a high BNP level (>102 pg/mL) combined with poor ventilatory efficiency (VE/VCO_2 slope >35) identify those with a poor long-term prognosis.

Key words: *B-type natriuretic peptide. Heart failure. Beta-blockers. Exercise testing.*

Full English text available from: www.revespcardiol.org

ABREVIATURAS

BB: bloqueadores beta.

BNP: péptido natriurético tipo B.

Curva COR: curva característica de operación del receptor.

VE/VCO_2 : cociente ventilatorio (ventilación minuto/producción de CO_2).

$VO_{2máx}$: consumo máximo de oxígeno.

INTRODUCCIÓN

El péptido natriurético ventricular (BNP) es sintetizado y liberado en respuesta a la sobrecarga de presión y volumen, sobre todo en ventrículo izquierdo, ejerciendo acciones beneficiosas en pacientes con insuficiencia cardiaca^{1,2}. En los últimos años, la medida del BNP ha demostrado ser de ayuda en el diagnóstico^{3,5} y además poseer valor pronóstico en pacientes con insuficiencia cardiaca^{4,6}. Sin embargo, aunque diferentes trabajos han mostrado que valores de BNP aumentados se asocian a un peor pronóstico, la mayoría de la poblaciones estudiadas recibían tratamientos submáximos con bloqueadores beta (BB)⁶⁻¹⁰. El tratamiento con BB ha demostrado mejorar el pronóstico de estos pacientes^{11,12} y, al mismo tiempo, que afecta de forma variable a los valores de BNP¹³⁻¹⁶. Como consecuencia, el valor pronóstico del BNP no ha sido bien estudiado en pacientes con tratamiento optimizado con BB.

La estratificación de riesgo forma parte de la práctica clínica en pacientes con insuficiencia cardiaca, especialmente en las unidades de trasplante cardiaco. La prueba de esfuerzo con medición de gases respiratorios o cardiopulmonar, y en particular el máximo consumo de oxígeno ($VO_{2máx}$), constituye una herramienta clásica para la estratificación pronóstica y la toma de decisiones^{17,18}. Sin embargo, dichas herramientas fueron generadas a partir de poblaciones que no recibían tratamientos optimizados con BB¹⁸. El $VO_{2máx}$ pierde su valor pronóstico en pacientes con un deterioro funcional intermedio y tratamiento optimizado con BB¹⁸. Así, los pacientes que reciben BB presentan un mejor pronóstico para un $VO_{2máx}$ equivalente^{19,20}, de forma que el valor de corte recomendado para la indicación

de trasplante cardiaco se reduce en estos pacientes (≤ 12 ml/kg/min)^{17,21}.

El objetivo de este trabajo es estudiar la utilidad del BNP y la prueba de esfuerzo cardiopulmonar en la estratificación de riesgo a largo plazo en pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica, tratamiento médico optimizado con BB y un deterioro funcional intermedio.

MÉTODOS

Población de estudio y diseño

Se estudió a los pacientes consecutivos que de forma ambulatoria fueron remitidos a una consulta especializada de insuficiencia cardiaca avanzada, incluida en un programa de trasplante cardiaco, durante los años 2003 y 2004. El tratamiento médico fue optimizado de acuerdo con las guías de actuación vigentes²². La población de estudio la constituyeron los pacientes ambulatorios en tratamiento optimizado que incluyera un BB y un inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) o antagonista del receptor de la angiotensina II (ARA-II) a la dosis máxima tolerada en ambos casos, en situación clínica estable (sin cambios terapéuticos ni ingresos hospitalarios en los 3 meses previos) y sometidos a una prueba de esfuerzo cardiopulmonar sin indicación de trasplante a corto plazo. En el estudio inicial se realizó una coronariografía ($n = 58$; 70%) en caso de no haberse descartado enfermedad coronaria. Tras el período de optimización del tratamiento, todos los procedimientos del estudio se realizaron con cada paciente en la misma mañana. La ecocardiografía y la prueba de esfuerzo fueron realizadas por un único operador en todos los pacientes. Previo a la prueba de esfuerzo y tras obtener las muestras de sangre, se realizó el estudio ecocardiográfico (Sonos 5500, Philips, Andover, Massachusetts); la fracción de eyección ventricular izquierda se calculó mediante el método modificado de Simpson usando imagen con segundo armónico; asimismo se realizaron las proyecciones y las medidas estándares para el estudio de la anatomía y la función cardiacas²³.

BNP y parámetros de laboratorio

De cada paciente en ayunas y tras un período de reposo de 20 min, se obtuvo una muestra sanguínea mediante punción en vena antecubital con sistema de vacío. Las muestras para la determinación del BNP fueron recogidas en tubos de poliestireno que contenían ácido etilendiaminotetraacético y aprotinina (500 kUI/ml), fueron inmediatamente colocadas en hielo y centrifugadas en menos de 60 min. La fracción plasmática se almacenó a -80 °C hasta su análisis. Las concentraciones de BNP plasmático se midieron por duplicado con una prueba específica de radioinmunoanálisis

en fase sólida tipo *sandwich* (Shionoria BNP kit, CIS Bio International, Gif sur Yvette, Francia). El límite inferior de detección fue 2 pg/ml. La reactividad cruzada con el péptido natriurético auricular está especificada por el fabricante como < 0,001%. El coeficiente de variabilidad fue < 6%. El valor de BNP definido como normal por el fabricante era < 18,4 pg/ml. Todos los valores de BNP fueron cegados a los médicos responsables del manejo del paciente y no se dispuso de ellos para la toma de decisiones terapéuticas. El resto de las determinaciones se realizaron la misma mañana de la extracción. Las concentraciones de hemoglobina y hematocrito se determinaron con el analizador hematológico automatizado XE-2100 (Symex, Kobe, Japón) y las medidas bioquímicas se obtuvieron con un analizador Roche/Hitachi Modular (Roche diagnosis, Mannheim, Alemania). La tasa de filtrado glomerular (TFG) se calculó mediante la fórmula simplificada de MDRD ($\text{ml/min}/1,73 \text{ m}^2$, $186,3 \text{ [creatinina plasmática]} - 1,154 \text{ [edad]} - 0,203$) (el factor de corrección para mujeres fue 0,742).

Prueba de esfuerzo cardiopulmonar

Se realizó inmediatamente después de la extracción de la muestra sanguínea para la determinación de BNP, mediante el protocolo modificado de Bruce en cinta sinfín (Marquette, Milwaukee, Estados Unidos). Las variables de intercambio gaseoso y ventilación se obtuvieron mediante un neumotacógrafo y analizador (CPX System, Medical Graphics Corp., St. Paul, Minnesota, Estados Unidos), y se obtuvo consumo de oxígeno (VO_2), producción de dióxido de carbono (VCO_2) y ventilación por minuto (VE) cada 10 s. Se animó a los pacientes a realizar ejercicio hasta la extenuación y todos los pacientes alcanzaron el umbral anaeróbico y un cociente respiratorio > 1,05. Se usó monitorización continua con electrocardiograma de 12 derivaciones. La presión sanguínea se midió cada minuto con esfigmomanómetro de manguito. Todos los pacientes detuvieron el ejercicio por disnea o fatiga, ninguno experimentó dolor torácico ni alteraciones isquémicas del segmento ST. Se estableció el $\text{VO}_{2\text{máx}}$ como el mayor valor en la fase final del ejercicio y se expresó como ml/kg/min. La pendiente de la relación entre ventilación por minuto y producción de dióxido de carbono (VE/VCO_2) se estableció como el cociente de la respuesta ventilatoria al ejercicio o ineficiencia ventilatoria²⁴. El cardiólogo que realizó y analizó la prueba de esfuerzo no conocía los valores de BNP.

Seguimiento clínico y eventos

Los pacientes fueron seguidos durante un período de $2,7 \pm 0,8$ años y no hubo pérdidas de pacientes en el seguimiento. Se registró la muerte de causa cardiovascular, el trasplante cardiaco y el ingreso hospitala-

rio por insuficiencia cardiaca. La necesidad de trasplante cardiaco urgente se consideró como muerte. Los eventos adversos principales de estudio fueron la muerte y el combinado con trasplante cardiaco y/u hospitalización por insuficiencia cardiaca.

Análisis estadístico

Mediante el test de Kolmogorov-Smirnov, se comprobó la normalidad de la distribución en las variables cuantitativas. Los valores de BNP mostraron una desviación de la normalidad, por lo que para el análisis estadístico se utilizó su transformación logarítmica, y sus valores se expresaron como mediana (intervalo intercuartílico). El resto de las variables se expresaron como media \pm desviación estándar (DE) las variables cuantitativas y n (%) las cualitativas. La comparación entre grupos se realizó mediante el test de la t de Student para muestras independientes. El análisis de regresión de Cox univariable se usó para el estudio de posibles predictores de eventos. Se determinó como mejor punto de corte pronóstico aquel que maximizaba sensibilidad y especificidad en el análisis de la curva característica de operación del receptor (COR). En función del valor de corte obtenido se realizó un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier de la población (estadístico *log rank*). Las variables significativas en el univariado se introdujeron en el modelo multivariable de regresión de Cox (método adelante condicional), ajustado por otros posibles factores de confusión. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizó mediante el paquete de *software* estadístico para ciencias sociales (SPSS v. 14.0 for Windows, SPSS Inc., Chicago, Illinois, Estados Unidos).

RESULTADOS

Población y eventos

Se estudió a 80 pacientes (el 78% varones; media de edad, 50 ± 11 años). En la tabla 1 se muestran las características clínicas; la población presentaba disfunción ventricular sistólica severa (FEVI, $25\% \pm 9\%$), un deterioro funcional intermedio (clase NYHA I/II/III, 4/42/34 [$2,4 \pm 0,6$]) y en la mayoría la etiología fue no isquémica (74%). El tratamiento farmacológico alcanzado se muestra en la tabla 2; los 80 pacientes (100%) recibían tratamiento optimizado con un BB y un IECA o un ARA-II.

Durante el seguimiento, 7 (8,8%) pacientes fallecieron (4 de forma súbita y 3 por shock cardiogénico refractario), otros 6 (7,5%) precisaron un trasplante cardiaco y en otros 6 (7,5%) fue necesario al menos un ingreso hospitalario por insuficiencia cardiaca descompensada. En total, 19 (24%) pacientes sufrieron algún evento adverso durante el seguimiento.

TABLA 1. Características basales (n = 80)

Edad (años)	50 ± 11
Varones	62 (77,5)
Hipertensión arterial	25 (31,2)
Diabetes mellitus	18 (22,5)
Índice de masa corporal	27 ± 4
Clase NYHA	2,4 ± 0,6
Etiología isquémica	21 (26,3)
Idiopática	40 (50)
Valvular	10 (12,5)
Otras*	9 (11,2)
Ritmo sinusal	62 (77,5)
Bloqueo completo de rama	27 (33,7)
QRS anchura (ms)	126 ± 40
FEVI (%)	25,0 ± 9,1
VTVDI (ml)	202 ± 75
Creatinina (mg/dl)	1,37 ± 0,46
TFG (ml/min/1,73 m ²)	53,2 ± 20
Hemoglobina (g/dl)	14,9 ± 1,5
Sodio (mEq/l)	139 ± 3,3
Potasio (mEq/l)	4,7 ± 0,6

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; NYHA: clase funcional de la New York Heart Association; TFG: tasa de filtrado glomerular (MDRD); VTVDI: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo. Los valores expresan n (%) y media ± desviación estándar. *Otras: hipertensiva 4 (5), familiar 3 (3,7) y miocarditis 2 (2,5).

BNP y pronóstico

La concentración de BNP fue 64 (17-130) pg/ml para toda la población; los valores fueron significativamente más elevados en los pacientes que fallecieron (n = 7; 211 [51-266] frente a 46 [16-105] pg/ml; p = 0,017) o precisaron un trasplante cardiaco (n = 6; 226 [88-527] frente a 47 [17-108] pg/ml; p = 0,006), así como para el evento combinado de muerte, trasplante o reingreso hospitalario (n = 19; 139 [88-286] frente a 40 [13-81] pg/ml; p < 0,001) (fig. 1).

TABLA 2. Tratamiento farmacológico (n = 80)

Bloqueadores beta	100%
Carvedilol (70%)	22 ± 12
Bisoprolol (30%)	4,2 ± 2,4
IECA/ARA-II	100%
Ramipril (64%)	8,9 ± 2,1
Enalapril (20%)	38,8 ± 5
Losartán (16%)	79 ± 25
Diuréticos	95%
Furosemida (91%)	44 ± 34
Torasemia (9%)	14,3 ± 5,3
Espironolactona	44 (56%)
Digital	42 (53%)

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina. Los valores expresan porcentajes de uso (%) y dosis (mg/día) como media ± desviación estándar.

El área bajo la curva COR para la predicción de muerte fue 0,773 (IC del 95%, 0,670-0,859) y para cualquier evento adverso, 0,814 (IC del 95%, 0,711-0,892); en ambos casos el mejor punto de corte fue 102 pg/ml (sensibilidad y especificidad del 72 y el 74%, y del 79 y el 80% respectivamente) con un valor predictivo negativo del 96 y el 93%, respectivamente. El análisis de supervivencia de Kaplan-Meier mostró que los pacientes con BNP > 102 pg/ml presentaban una menor supervivencia libre de eventos (*log rank*, < 0,001) (fig. 2).

Prueba de esfuerzo y pronóstico

Los pacientes realizaron ejercicio durante 6 ± 2,5 min, y obtuvieron valores de VO₂max de 19 ± 5 ml/kg/min y VE/VCO₂ de 34 ± 6. La pendiente VE/VCO₂ fue mayor en los pacientes que fallecieron (n = 7; 39 ± 3 contra 33,8 ± 5,5; p = 0,018) y en los

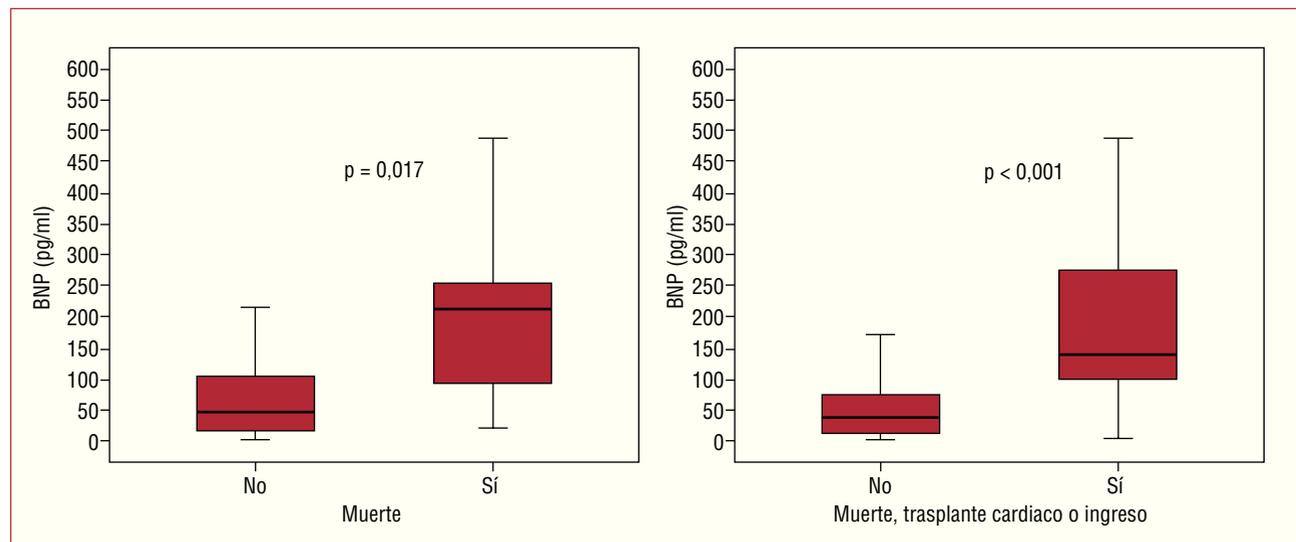


Fig. 1. Diagrama de cajas que compara los valores de BNP (pg/ml) según la aparición de eventos en el seguimiento.

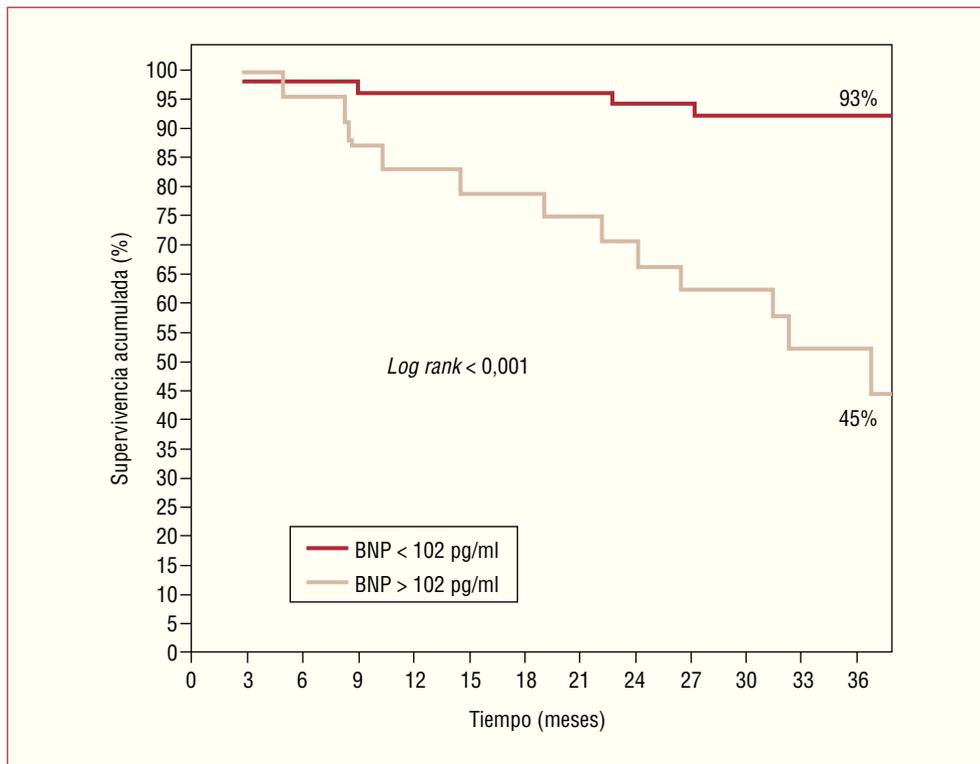


Fig. 2. Curvas de supervivencia acumulada sin eventos adversos, según cifras de BNP por debajo o por encima del valor óptimo de referencia.

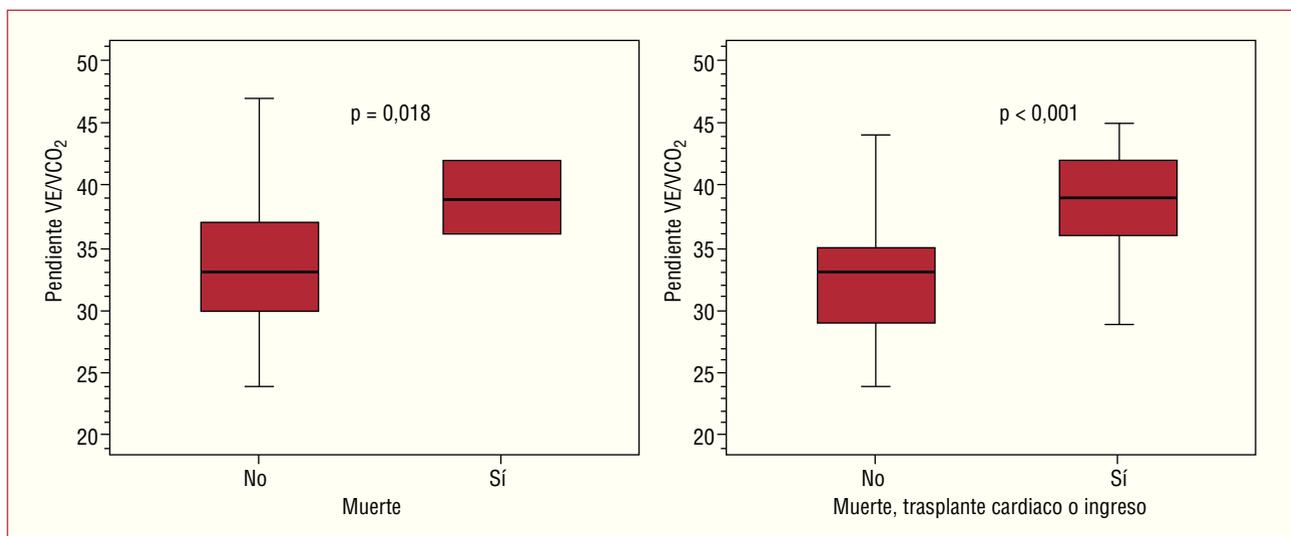


Fig. 3. Diagrama de cajas que compara el valor de la pendiente VE/VCO₂ en la prueba de esfuerzo cardiopulmonar según la aparición de eventos en el seguimiento.

que tuvieron algún evento adverso ($n = 19$; $38,7 \pm 4,3$ contra $32,9 \pm 5,2$; $p < 0,001$) (fig. 3). Las diferencias en el $VO_{2\text{máx}}$ no alcanzaron significación para la muerte ($19,2 \pm 5,3$ y $17,2 \pm 2,9$; $p = 0,332$), pero sí para el combinado de cualquier evento adverso ($19,7 \pm 5,4$ y $16,8 \pm 3,9$; $p = 0,016$).

La pendiente VE/VCO₂ mostró un área bajo la curva COR para la predicción de muerte de 0,805 (IC del 95%, 0,702-0,885), con un punto óptimo de corte de

35 (sensibilidad del 100%, especificidad del 69%, valor predictivo negativo del 100%). Para el evento combinado, el área bajo la curva fue 0,814 (IC del 95%, 0,712-0,893), también 35 fue el mejor punto de corte (sensibilidad del 84%, especificidad del 71%, valor predictivo negativo del 94%). El análisis de Kaplan-Meier mostró una significativamente menor supervivencia sin eventos en los pacientes con $VE/VCO_2 \geq 35$ ($\log \text{rank}, < 0,001$) (fig. 4).

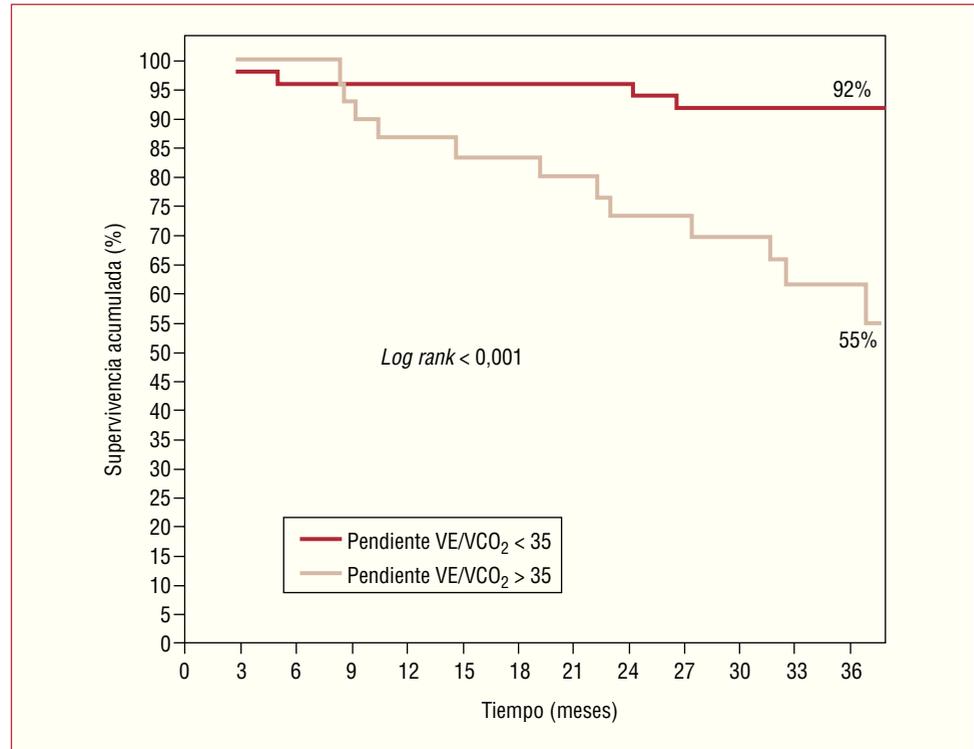


Fig. 4. Curvas Kaplan-Meier de supervivencia acumulada sin eventos, según el valor de la pendiente VE/VCO₂ por debajo o por encima del valor óptimo de referencia.

TABLA 3. Análisis de regresión de Cox para la predicción de eventos adversos

	Univariable		Multivariable	
	p	HR (IC del 95%)	p	HR (IC del 95%)
BNP > 102 pg/ml	< 0,001	7,3 (2,6-20,2)	0,002	5,2 (1,8-14,8)
VE/VCO ₂ > 35	0,001	6,4 (2,1-19,0)	0,012	4,3 (1,4-13,2)
VO _{2máx}	0,043	0,89 (0,81-0,99)	0,986	—
Edad	0,937	1,0 (0,96-1,04)	0,152	—
FEVI	0,210	0,96 (0,91-1,02)	0,804	—

BNP: péptido natriurético tipo B; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; VE/VCO₂: cociente ventilatorio; VO_{2máx}: consumo máximo de oxígeno. Ajustado por sexo, índice de masa corporal, tasa de filtrado glomerular y ritmo sinusal (p > 0,1 para todas estas variables).

Análisis multivariable

Tras el ajuste por las distintas variables en el modelo de regresión multivariable de Cox, el BNP > 102 pg/ml y la pendiente VE/VCO₂ > 35 fueron los únicos predictores independientes de eventos adversos (tabla 3). Como se muestra en la figura 5, el análisis de Kaplan-Meier según la presencia de ninguno, alguno o ambos predictores mostró una incidencia acumulada del 2, el 25 y el 63% (*log rank*, < 0,001).

DISCUSIÓN

Este estudio evaluó una población ambulatoria de pacientes con insuficiencia cardiaca y disfunción sistólica severa, sin indicación de trasplante a corto plazo, con un deterioro funcional intermedio, seguimiento especializado y tratamiento optimizado con BB. En estos

pacientes, el valor de BNP y la pendiente VE/VCO₂ en la prueba de esfuerzo cardiopulmonar fueron los principales marcadores de riesgo a largo plazo.

La estratificación de riesgo forma parte de la práctica clínica en pacientes con insuficiencia cardiaca, especialmente en las unidades de trasplante cardiaco, donde el VO_{2máx} ha sido una herramienta clásica¹⁸. En pacientes con un deterioro funcional intermedio como los evaluados en nuestro trabajo, la estratificación de riesgo es más difícil y adquiere importancia a medio y largo plazo. En los últimos años el BNP ha demostrado su valor pronóstico a largo plazo, si bien su dependencia de la población estudiada ha limitado su uso individualizado como herramienta pronóstica. El uso de BB podría afectar a las concentraciones de BNP, y así, algunos autores han descrito una disminución^{13,14} y otros, un aumento significativo^{15,16}. Esto podría tener su explicación en que la modulación betaadrenérgica

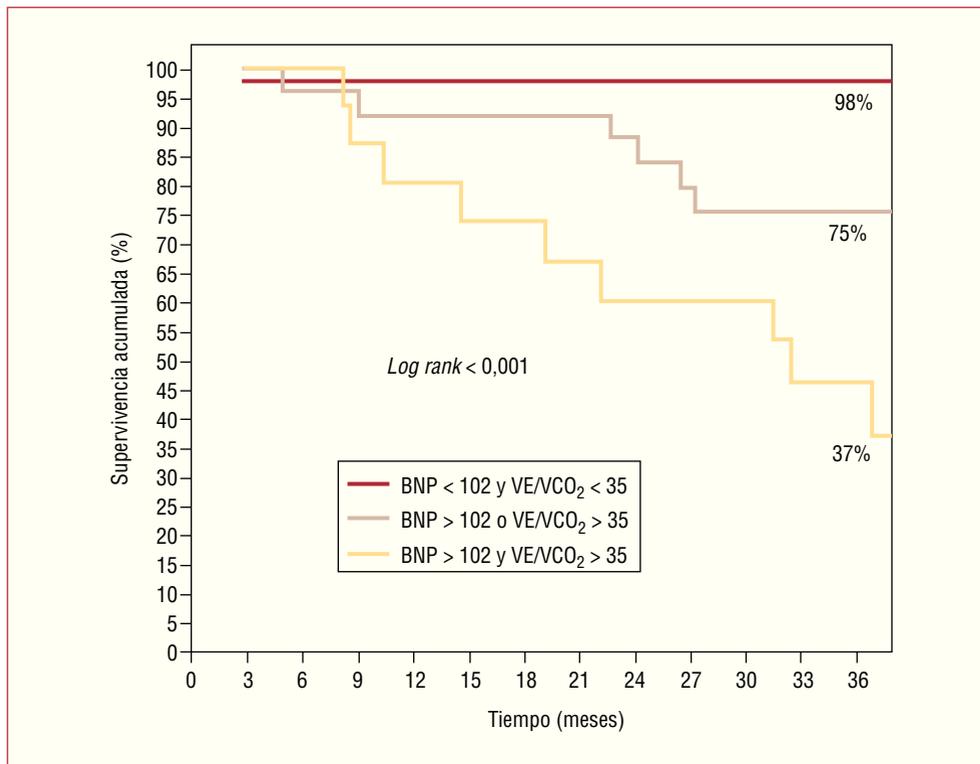


Fig. 5. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia acumulada sin eventos adversos, según hubiera o no una concentración de BNP > 102 pg/ml y/o una pendiente VE/VCO₂ > 35 en la prueba de esfuerzo cardiopulmonar.

interacciona con la síntesis, la secreción y el aclaramiento de BNP²⁵, lo que indica un aumento inicial y un descenso progresivo paralelo a la mejora clínica y ecocardiográfica²⁶. En nuestro estudio, los pacientes tenían insuficiencia cardiaca estable y recibían BB desde al menos 3 meses antes, por lo que dicha interacción pudo encontrarse minimizada.

En nuestro estudio el BNP fue un marcador pronóstico significativo para todos y cada uno de los eventos adversos estudiados. Otros trabajos con poblaciones ambulatorias similares han encontrado dicho valor pronóstico con diferentes porcentajes de BB: así, Koglin et al⁸ (n = 78; NYHA II/III, 75%) con un 79% de BB, y Stanek et al²⁷ (n = 91; NYHA II/III, 98%) con un 55% de BB. Nuestro estudio, con un 100% de BB, muestra que el BNP tiene un importante valor pronóstico y confirma su independencia respecto al tratamiento con BB, como también lo indica el registro VAL-HEFT, donde el valor pronóstico del BNP fue independiente del grupo de tratamiento con BB e IECA⁷. Debido a que los valores de BNP están influidos por las características de la población estudiada y a su asociación lineal con el incremento de riesgo, los estudios previos han descrito múltiples valores de referencia con valor pronóstico, y esto ha dificultado su aplicación práctica^{4-10,28,29}. En nuestra población de pacientes ambulatorios con tratamiento optimizado (todos tomaban BB e IECA o ARA-II), un valor de BNP < 102 pg/ml se asoció a un buen pronóstico (un 7% de eventos adversos), mientras que la persistencia de valores

elevados se asoció a un incremento significativo del riesgo (55%) a largo plazo (36 meses). Este hallazgo concuerda con la mayor serie publicada procedente del estudio Val-HEFT, donde la mitad de pacientes «bien tratados» y ambulatorios presentaron un BNP inferior al punto de corte descrito como «diagnóstico» de insuficiencia cardiaca (100 pg/ml), lo que se asoció a un mejor pronóstico^{28,29}. Por lo tanto, estos hallazgos indican que en poblaciones ambulatorias similares y tras un tratamiento con BB e IECA o ARA-II, cifras de BNP inferiores a las descritas como diagnósticas (100 pg/ml) se asocian con una mejora significativa del pronóstico. Sin embargo, este hallazgo sólo puede interpretarse tomando en consideración poblaciones similares a la descrita.

El valor pronóstico del VO_{2máx} se afecta por los BB, pues éstos disminuyen la capacidad de ejercicio y al mismo tiempo mejoran el pronóstico^{17,21}. En nuestra población la pendiente VE/VCO₂ presentó un valor superior al aportado por el VO_{2máx}, lo que en parte pudo deberse a un deterioro funcional intermedio, con un VO_{2máx} alcanzado (19 ± 5 ml/kg/min) significativamente por encima del valor de corte (12 ml/kg/min) del estudio de Peterson et al²¹. Diversos trabajos han sustentado el valor pronóstico de la ineficiencia ventilatoria en respuesta al ejercicio, medida a través de la pendiente VE/VCO₂, incluso por encima del VO_{2máx} y sobre todo en poblaciones con un deterioro funcional intermedio^{24,30-32}. Estos trabajos fueron realizados en poblaciones con un escaso uso de BB, por debajo del

50% en todos los casos. En nuestra población el valor medio de VE/VCO₂ se situó en 34 ± 6, cercano al punto de corte pronóstico obtenido (> 35), que es además el mismo previamente publicado^{17,30-32}. Por tanto, es interesante que nuestro trabajo indica que, en pacientes en tratamiento con BB con deterioro funcional intermedio, la pérdida de eficiencia ventilatoria durante el esfuerzo (pendiente VE/VCO₂) podría ser una mejor herramienta pronóstica a largo plazo que el VO_{2máx}.

De Groote et al³³, en una población amplia (n = 407) y con un elevado porcentaje de BB (93%), encuentran un valor pronóstico independiente para el BNP y el VO_{2máx} medido como porcentaje del predicho. Este estudio coincide con nuestro trabajo en que, a pesar de que el BNP ha demostrado ser un determinante de la capacidad funcional y del VO_{2máx} alcanzado^{34,35}, la información pronóstica aportada por éste es complementaria a la de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar. Sin embargo, el estudio de de Groote et al no tomó en consideración la pendiente VE/VCO₂ en su análisis, que sí se incluyó en nuestro trabajo y mostró un valor superior al del VO_{2máx}. Por otro lado, la población que estudiaron de Groote et al presentaba un mayor deterioro funcional (VO_{2máx}, 15,2 ± 4,8 ml/kg/min), lo que es posible que determinara un mayor valor pronóstico del VO_{2máx}. Ambos aspectos hacen que los dos estudios aporten información complementaria.

Limitaciones

La principal es el carácter seleccionado de la población, lo que hace que los resultados puedan no ser extrapolables a otras poblaciones distintas. Esta población incluyó a pacientes ambulatorios, jóvenes y estables, con disfunción ventricular severa y deterioro funcional intermedio, en los que adquiere importancia una correcta estratificación pronóstica a medio-largo plazo. Por ello, los hallazgos descritos pueden ayudar a su manejo en los programas de trasplante cardiaco, en los que, tras la optimización terapéutica, los pacientes sin criterios de inclusión en lista pero con un mayor riesgo deben tener un seguimiento más estrecho. Otra limitación del estudio fue el pequeño tamaño de la población, debido también al carácter seleccionado, que se compensa en parte por el largo período de seguimiento. Por último, la tasa de eventos podría parecer baja, pero refleja la esperable para poblaciones similares con el manejo terapéutico actual³⁶. No se pudo estudiar la posible interacción con el tipo de BB por el tamaño de la población.

CONCLUSIONES

En pacientes ambulatorios con insuficiencia cardiaca, disfunción ventricular severa y un deterioro funcional intermedio, sin indicación de trasplante cardiaco a

corto plazo y tras optimización terapéutica con BB, la persistencia de una concentración elevada de BNP (> 102 pg/ml) y la ineficiencia ventilatoria en respuesta al ejercicio (pendiente VE/VCO₂ > 35) pueden ayudar a identificar a los pacientes en mayor riesgo de complicaciones a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med.* 1998;339:321-8.
2. Almenar BL, Martínez-Dolz L. Péptidos natriuréticos en insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol.* 2006;6:15-26.
3. Doust JA, Glasziou PP, Pietrzak E, Dobson AJ. A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. *Arch Intern Med.* 2004;164:1978-84.
4. Pascual Figal DA, Cerdan Sánchez MC, Noguera Velasco JA, Casas PT, Muñoz GL, García RR, et al. Utilidad del NT-proBNP en el manejo urgente del paciente con disnea severa y diagnóstico dudoso de insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:1155-61.
5. Silver MA, Maisel A, Yancy CW, McCullough PA, Burnett JC Jr, Francis GS, et al. BNP Consensus Panel 2004: A clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *Congest Heart Fail.* 2004;10:1-30.
6. Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, Glasziou P. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *BMJ.* 2005;330:625.
7. Latini R, Masson S, Anand I, Salio M, Hester A, Judd D, et al. The comparative prognostic value of plasma neurohormones at baseline in patients with heart failure enrolled in Val-HeFT. *Eur Heart J.* 2004;25:292-9.
8. Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M, Vogeser M, Cremer P, Von Scheidt W. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:1934-41.
9. Berger R, Huelsman M, Strecker K, Bojic A, Moser P, Stanek B, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2002;105:2392-7.
10. Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, Robb SD, McDonagh TA. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur Heart J.* 2003;24:1735-43.
11. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation.* 1994;90:1765-73.
12. Fowler MB. Carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) trial: carvedilol in severe heart failure. *Am J Cardiol.* 2004;93:B35-9.
13. Takeda Y, Fukutomi T, Suzuki S, Yamamoto K, Ogata M, Kondo H, et al. Effects of carvedilol on plasma B-type natriuretic peptide concentration and symptoms in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2004;94:448-53.
14. Frantz RP, Olson LJ, Grill D, Moualla SK, Nelson SM, Nobrega TP, et al. Carvedilol therapy is associated with a sustained decline in brain natriuretic peptide levels in patients with congestive heart failure. *Am Heart J.* 2005;149:541-7.
15. Luchner A, Burnett JC Jr, Jougasaki M, Hense HW, Riegger GA, Schunkert H. Augmentation of the cardiac natriuretic peptides by beta-receptor antagonism: evidence from a population-based study. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:1839-44.
16. Davis ME, Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Frampton CM, Troughton RW. Introduction of metoprolol increases plasma B-type cardiac natriuretic peptides in mild, stable heart failure. *Circulation.* 2006;113:977-85.

17. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, Parameshwar J, et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates 2006. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25:1024-42.
18. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH Jr, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation*. 1991;83:778-86.
19. Pohwani AL, Murali S, Mathier MM, Tokarczyk T, Kormos RL, McNamara DM, et al. Impact of beta-blocker therapy on functional capacity criteria for heart transplant listing. *J Heart Lung Transplant*. 2003;22:78-86.
20. Lund LH, Aaronson KD, Mancini DM. Predicting survival in ambulatory patients with severe heart failure on beta-blocker therapy. *Am J Cardiol*. 2003;92:1350-4.
21. Peterson LR, Schechtman KB, Ewald GA, Geltman EM, Delas FL, Meyer T, et al. Timing of cardiac transplantation in patients with heart failure receiving beta-adrenergic blockers. *J Heart Lung Transplant*. 2003;22:1141-8.
22. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2001;22:1527-60.
23. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-63.
24. Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, Anker SD, Webb-Peploe K, Clark AL, et al. Clinical correlates and prognostic significance of the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:1585-90.
25. Yoshimoto T, Naruse M, Tanabe A, Naruse K, Seki T, Imaki T, et al. Potentiation of natriuretic peptide action by the beta-adrenergic blocker carvedilol in hypertensive rats: a new antihypertensive mechanism. *Endocrinology*. 1998;139:81-8.
26. Fung JW, Yu CM, Yip G, Chan S, Yandle TG, Richards AM, et al. Effect of beta blockade (carvedilol or metoprolol) on activation of the renin-angiotensin-aldosterone system and natriuretic peptides in chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2003;92:406-10.
27. Stanek B, Frey B, Hulsman M, Berger R, Sturm B, Strametz-Juranek J, et al. Prognostic evaluation of neurohumoral plasma levels before and during beta-blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:436-42.
28. Tang WH, Girod JP, Lee MJ, Starling RC, Young JB, Van LF, et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels in ambulatory patients with established chronic symptomatic systolic heart failure. *Circulation*. 2003;108:2964-6.
29. Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, Latini R, Masson S, Maggioni AP, et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation*. 2003;107:1278-83.
30. Francis DP, Shamim W, Davies LC, Piepoli MF, Ponikowski P, Anker SD, et al. Cardiopulmonary exercise testing for prognosis in chronic heart failure: continuous and independent prognostic value from VE/VCO(2) slope and peak VO(2). *Eur Heart J*. 2000;21:154-61.
31. Kleber FX, Vietzke G, Wernecke KD, Bauer U, Opitz C, Wensel R, et al. Impairment of ventilatory efficiency in heart failure: prognostic impact. *Circulation*. 2000;20:2803-9.
32. Gitt AK, Wasserman K, Kilkowski C, Kleemann T, Kilkowski A, Bangert M, et al. Exercise anaerobic threshold and ventilatory efficiency identify heart failure patients for high risk of early death. *Circulation*. 2002;106:3079-84.
33. De Groote P, Dagorn J, Soudan B, Lamblin N, McFadden E, Bauters C. B-type natriuretic peptide and peak exercise oxygen consumption provide independent information for risk stratification in patients with stable congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1584-9.
34. Kruger S, Graf J, Kunz D, Stickel T, Hanrath P, Janssens U. Brain natriuretic peptide levels predict functional capacity in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:718-22.
35. Pascual-Figal DA, Peñafiel P, De la Morena G, Redondo B, Nicolas F, Casas T, et al. Relation of pre- and post-exercise of B-type natriuretic peptide levels and functional capacity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2007;99:1279-83.
36. Freudenberger RS, Kim J, Tawfik I, Sonnenberg FA. Optimal medical therapy is superior to transplantation for the treatment of class I, II, and III heart failure. A decision analytic approach. *Circulation*. 2006;114 Suppl 1:I62-6.