NT-proBNP urinario. Su valor en la caracterización de pacientes con hipertensión esencial

Esther Roselló-Lletí[a], Miguel Rivera[a], Raquel Cortés[a], Lilian Grigorian[b], Vicente Miró[c], Federico Soria[d], Manuel Portolés[e] y Vicente Bertomeu[f]

[a]Servicio de Cardiología. Centro de Investigación del Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.
[b]Unidad de Cardiología. Hospital Clínico. Santiago de Compostela. La Coruña. España.
[c]Unidad de Cardiología. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.
[d]Unidad de Cardiología. Hospital Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia. España.
[e]Unidad de Biología y Patología Celular. Centro de Investigación del Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.
[f]Unidad de Cardiología. Hospital Universitario San Juan. Sant Joan d'Alacant. Alicante. España.

El objetivo fue evaluar el poder predictivo para diagnosticar hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) de la concentración urinaria del fragmento N-terminal del propéptido natriurético tipo B (NT-proBNP) en 160 pacientes asintomáticos diagnosticados de hipertensión esencial (HT). Las concentraciones urinarias de NT-proBNP/creatinina estuvieron incrementadas en pacientes con HVI al compararlos con no hipertróficos (p < 0,0001) y controles (p < 0,0001). El análisis de regresión lineal múltiple mostró que la edad (p = 0,034), el índice de masa del ventrículo izquierdo (IMVI) (p = 0,026) y el NT-proBNP sérico (p = 0,001) predicen la concentración urinaria del péptido. El área bajo la curva de NT-proBNP/creatinina fue 0,71 ± 0,04 (p < 0,0001) para la detección de HVI, y el análisis de regresión logística mostró que NT-proBNP urinario/creatinina predice la HVI (*odds ratio* = 4,074; p = 0,009). En conclusión, la concentración de NT-proBNP en orina es un nuevo marcador que puede ser de utilidad para detectar HVI en sujetos con HT esencial.

Palabras clave: *Hipertensión. Hipertrofia. Péptidos natriuréticos.*

Urinary NT-proBNP. A Valuable Marker in the Assessment of Patients With Essential Hypertension

The aim was to evaluate the usefulness of urinary N-terminal fragment of B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) measurement for predicting the presence of left ventricular hypertrophy (LVH) in 160 asymptomatic patients with essential hypertension. The urinary NT-proBNP/creatinine ratio was higher in patients with LVH than in either those without LVH (*P*<.0001) or control subjects (*P*<.0001). Multivariate linear regression analysis identified age (*P*=.034), left ventricular mass index (*P*=.026) and serum NT-proBNP level (*P*=.001) as predictors of the urinary peptide level. The area under the curve for the NT-proBNP/creatinine ratio was 0.71±0.04 (*P*<.0001) for identifying LVH. Logistic regression analysis showed that the NT-proBNP: creatinine ratio was a predictor of LVH (odds ratio=4.074; *P*=.009). In conclusion, the urinary NT-proBNP concentration is a new marker that could be useful for identifying LVH in subjects with essential hypertension.

Key words: *Hypertension. Hypertrophy. Natriuretic peptides.*

Full English text available from: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HT) es uno de los factores de riesgo de enfermedad arterial coronaria y de hipertrofia ventricular izquierda (HVI). Diferentes estudios han mostrado que la concentración del fragmento N-terminal del propéptido natriurético tipo B (NT-proBNP) en suero está incrementada en pacientes hipertensos con HVI[1]. Sin embargo, las concentraciones urinarias de NT-proBNP en HT esencial no se han analizado. Además, son limitados los estudios previos sobre la presencia de péptidos natriuréticos en orina y su implicación clínica[2,3].

Nosotros hipotetizamos que se podría detectar NT-proBNP en la orina de los pacientes diagnosticados de HT y que la presencia de HVI podría estar relacionada con el incremento de su concentración urinaria. El objetivo de este estudio fue evaluar el

Fuente de financiación: Fondo de Investigaciones Sanitarias del Instituto Carlos III.

Correspondencia: Dr. M. Rivera.
Centro de Investigación. Hospital Universitario La Fe.
Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia. España.
Correo electrónico: rivera_jmi@gva.es

Recibido el 30 de octubre de 2008.
Aceptado para su publicación el 17 de febrero de 2009.

poder predictivo para diagnosticar HVI en un grupo de pacientes asintomáticos cardiológicamente con HT esencial.

MÉTODOS

Este estudio transversal analizó a 160 pacientes hipertensos asintomáticos cardiológicamente (edad, 61 ± 14 años; el 53% varones). Se les tomó la presión arterial entre las 8.00 y las 11.00 y el diagnóstico de HT se hizo de acuerdo con el Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Todos los pacientes estaban con tratamiento médico estable. Se excluyó a los pacientes con HT secundaria, fracción de eyección (FE) < 50%, cardiopatía isquémica, cardiopatía dilatada, arritmia permanente, insuficiencia valvular mayor que ligera, enfermedad crónica o aguda renal o hepática, enfermedades inmunológicas, HIV, alcoholismo y adicción a drogas. Se utilizó como grupo control a 32 sujetos que presentaban valores normales de presión arterial y estudios normales de eco-Doppler, electrocardiograma y análisis hematológicos y bioquímicos. El estudio se realizó de conformidad con las líneas directivas de la buena práctica clínica y las normas éticas de la experimentación humana establecidas por la Declaración de Helsinki.

Las concentraciones séricas y urinarias de NT-proBNP se determinaron usando un inmunoanálisis de electroquimioluminiscencia (Cobas 6000 E-601, Roche Diagnostics, Alemania). Los resultados se expresaron en pg/ml, el límite menor de detección fue de 5 pg/ml y la recuperación, del 97%. El coeficiente de variabilidad total fue del 2,6% para el análisis de NT-proBNP en suero y el 3,2% para el de NT-proBNP en orina en nuestro grupo de pacientes.

Las imágenes bidimensionales, el espectro Doppler y el Doppler color se analizaron utilizando un sistema informatizado (Eco-Dat; software Medicina SA). La masa del ventrículo izquierdo se midió utilizando el método de Devereux y en este estudio se utilizó un criterio específico de sexo, indexado por superficie corporal para el diagnóstico de hipertrofia[4].

Las variables continuas se expresaron como media ± desviación estándar o como mediana [intervalo intercuartílico] para NT-proBNP, y las variables categóricas, como porcentaje. Se estudió la normalidad de las variables mediante el test de Kolmogorov Smirnov. Las concentraciones de NT-proBNP se compararon con el test de Mann-Whitney, y se transformaron logarítmicamente para correlacionar los valores entre suero y orina y realizar un análisis de regresión lineal múltiple con NT-proBNP urinario/creatinina como variable dependiente. El poder diagnóstico de NT-proBNP en orina para la presencia de hipertrofia se analizó mediante una curva ROC. Finalmente, se realizó una regresión logística para determinar si los valores urinarios de NT-proBNP/creatinina eran predictores independientes de HVI. Se consideró umbral de significación estadística $p < 0,05$. Se utilizó el paquete estadístico SPSS 11,5 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

RESULTADOS

La tabla 1 muestra las características de nuestros pacientes hipertensos con HVI (n = 60) y sin HVI (n = 100). Las concentraciones séricas y urinarias de NT-proBNP (con o sin normalizar por creatinina) eran más elevadas en los pacientes con HVI al compararlos con el grupo no hipertrófico ($p < 0,0001$) y el grupo control ($p < 0,0001$). Sin embargo, las cifras de NT-proBNP en suero y orina (con o sin normalización) fueron similares entre el grupo de pacientes sin HVI y los controles (tabla 2).

Los valores de NT-proBNP en suero estuvieron correlacionados con los del péptido en orina normalizados por creatinina ($r = 0,49$; $p < 0,0001$) y sin normalizar ($r = 0,50$; $p < 0,0001$). Además, las cifras urinarias de NT-proBNP/creatinina se correlacionaron con el índice de masa del ventrículo izquierdo

TABLA 1. **Características de los pacientes hipertensos (n = 160)**

	Con HVI (n = 60)	Sin HVI (n = 100)	p
Edad (años)	70 ± 11	56 ± 12	< 0,0001
Varones, %	53	53	0,18
PAS (mmHg)	141 ± 18	134 ± 13	0,008
PP (mmHg)	62 ± 15	52 ± 11	< 0,0001
Frecuencia (lat/min)	70 ± 12	70 ± 10	0,85
IFG (ml/min/1,73 m^2)	83 ± 23	102 ± 36	0,002
IMC	30 ± 6	29 ± 4	0,29
Diabetes mellitus, %	22	13	0,12
Fumadores, %	9	15	0,32
cHDL (mg/dl)	52 ± 15	51 ± 12	0,81
Na (mEq/l)	141 ± 2	139 ± 7	0,10
Troponina T (ng/ml)	0,01	0,01	0,25
Variables de eco-Doppler			
FEVI (%)	59 ± 5	61 ± 5	0,095
E/A	0,77 ± 0,16	0,98 ± 0,24	< 0,0001
TDEC (ms)	231 ± 35	182 ± 19	< 0,0001
IMVI (g/m^2)	144 ± 25	95 ± 11	< 0,0001
SIVD (mm)	12,6 ± 0,1	11,1 ± 0,08	< 0,0001
PPVID (mm)	12,3 ± 0,1	11 ± 0,07	< 0,0001

Los datos se presentan como el valor de la media ± desviación estándar o como porcentaje de sujetos.
cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; E/A: velocidad máxima tardía del flujo transmitral/velocidad máxima temprana del flujo transmitral; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IFG: índice de filtrado glomerular; IMC: índice de masa corporal; IMVI: índice de masa del ventrículo izquierdo; PAS: presión arterial sistólica; PP: presión de pulso; PPVID: pared posterior del ventrículo izquierdo en diástole; SIVD: septo interventricular en diástole; TDEC: tiempo de deceleración de la onda E del flujo transmitral.

TABLA 2. **Valores de NT-proBNP**

	Grupo control (n = 32)	Sin HVI (n = 100)	Con HVI (n = 60)	p[a]	p[b]	p[c]
NT-proBNP en plasma (pg/ml)	37 [23-58]	32 [18-60]	190 [97-415]	0,502	< 0,0001	< 0,0001
NT-proBNP en orina (pg/ml)	12 [11-13]	12 [10-14]	16 [13-18]	0,680	< 0,0001	< 0,0001
NT-proBNP en orina/creatinina (pg/mg)	21 [19-23]	22 [11-35]	37 [23-63]	0,679	< 0,0001	< 0,0001

HVI: hipertrofia ventricular izquierda; NT-proBNP: fracción N-terminal del propéptido natriurético tipo B.
[a]Grupo control frente a pacientes sin hipertrofia.
[b]Grupo control frente a pacientes con hipertrofia.
[c]Con hipertrofia frente a sin hipertrofia.
Los datos se presentan como mediana [intervalo intercuartílico].

(IMVI) (r = 0,34; p < 0,0001). También, se realizó un análisis de regresión lineal múltiple para determinar si edad, sexo, presión arterial sistólica, tiempo de evolución de la HT, patrón diastólico cociente de velocidad máximo tardía del flujo transmitral (onda E) y velocidad máxima temprana del flujo transmitral (onda A) (E/A), IMVI, tratamiento y concentración sérica de NT-proBNP influían en los valores urinarios de NT-proBNP. En el modelo 1, se identificó la edad (p = 0,034) y el IMVI (p = 0,026), y en el modelo 2 (modelo 1 + NT-proBNP sérico) se identificó como único factor predictivo la concentración sérica de NT-proBNP (p = 0,001).

Al analizar la utilidad del NT-proBNP urinario/creatinina para detectar HVI mediante una curva ROC, se obtuvo un ABC = 0,71 (p < 0,0001), con un punto de corte óptimo de 37 pg/mg (sensibilidad, 53%; especificidad, 82%; VPP, 63%; VPN, 74%), mientras que para NT-proBNP en orina sin normalizar, un ABC = 0,73 (p < 0,0001) con un punto de corte de 15 pg/ml (sensibilidad, 53%; especificidad, 85%; VPP, 67%; VPN, 75%) (fig. 1). Los valores de NT-proBNP en suero obtuvieron un ABC = 0,91 (p < 0,0001), con un punto de corte de 72 pg/ml (sensibilidad, 85%; especificidad, 85%; VPP, 77%; VPN, 90%).

Finalmente, al realizar una regresión logística para identificar los predictores de HVI, mostramos que la edad —*odds ratio* (OR) = 1,118 (IC del 95%, 1,068-1,170; p < 0,0001)—, los valores urinarios de NT-proBNP/creatinina > 37 pg/mg —OR = 4,074 (IC del 95%, 1,523-10,89; p = 0,009)— y los séricos de NT-proBNP > 72 pg/ml —OR = 18,21 (IC del 95%, 6-55; p < 0,0001)— fueron predictores independientes de HVI. Las demás variables (presión arterial sistólica, sexo, obesidad y tiempo de evolu-

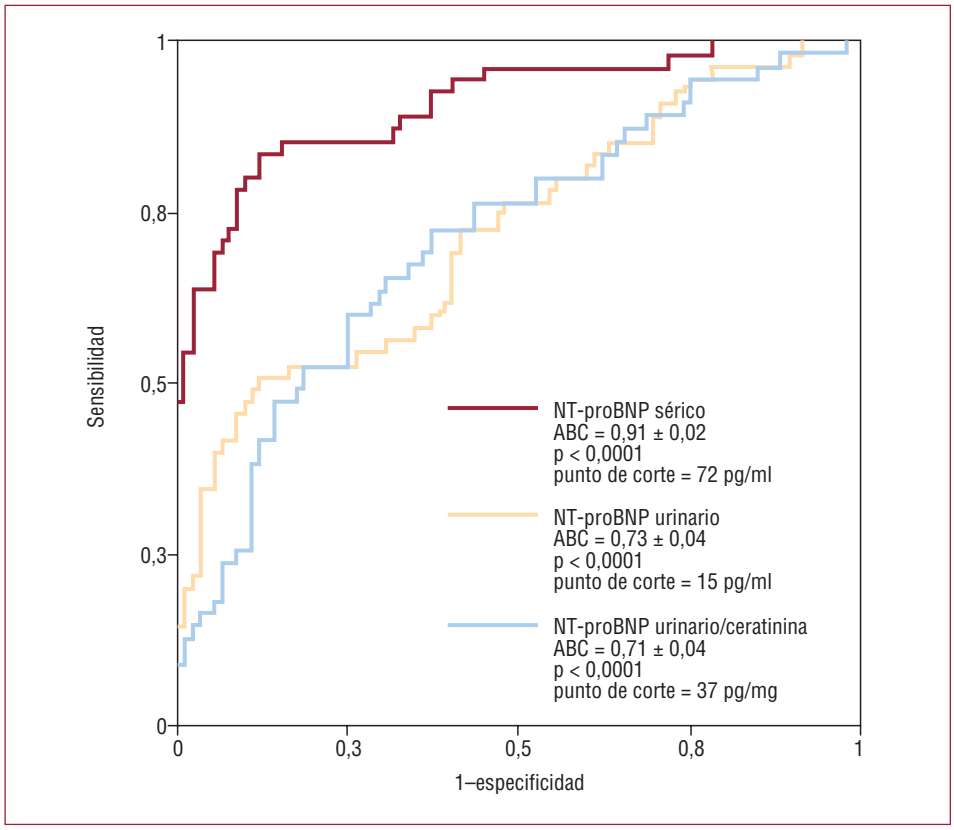

Fig. 1. Curvas ROC para la detección de hipertrofia ventricular izquierda de las concentraciones séricas y urinarias de NT-proBNP en sujetos con hipertensión esencial. ABC: área bajo la curva; ROC: *receiver operating characteristic*.

ción de la HT) no alcanzaron significación estadística.

DISCUSIÓN

La concentración sérica de NT-proBNP es un potente marcador de hipertrofia y de disfunción ventricular izquierda[5,6], pero son limitados los trabajos en pacientes con HT esencial[7]. Por otra parte, el cálculo de su valor en la orina, ya demostrado en insuficiencia cardiaca[3], no se ha medido en pacientes con HT. En este estudio hemos calculado por primera vez los valores urinarios de NT-proBNP en pacientes diagnosticados de HT esencial y su capacidad para predecir HVI.

Algunos trabajos han demostrado relación entre el aumento de masa ventricular izquierda y la concentración sérica de NT-proBNP en pacientes hipertensos[8]. En nuestro estudio los pacientes con HVI mostraron las cifras del péptido en suero y orina más altas, sin obtener diferencias al comparar los de los pacientes hipertensos sin HVI y el grupo control. Además, los valores urinarios se correlacionaron con el IMVI.

Por otro lado, hemos obtenido una buena correlación significativa entre los valores séricos y urinarios de NT-proBNP con o sin normalización por creatinina. La concentración urinaria de NT-proBNP reflejaría la síntesis renal del péptido y la cantidad filtrada de éste que se ha producido en el miocardio. Además, al realizar una regresión lineal múltiple, la edad, el IMVI y las cifras séricas de NT-proBNP fueron predictores independientes de las concentraciones urinarias de este marcador. Estos resultados son extrapolables a los obtenidos anteriormente, en los que se ha observado la influencia de estos factores[3,7,8]. Además, los valores urinarios de NT-proBNP normalizados por creatinina tuvieron una buena capacidad discriminativa entre pacientes con y sin HVI; el valor de exclusión diagnóstica (valor predictivo negativo) es el aspecto de mayor utilidad, y se obtuvieron resultados similares para valores del péptido sin normalizar. Este hecho coincide con lo publicado por Ng et al[2] y difiere de los resultados obtenidos por Michielsen et al[9], que recogieron orina de 24 h en un grupo de pacientes diagnosticados de insuficiencia cardiaca y con disfunción renal.

Finalmente, los valores de NT-proBNP en orina normalizados por creatinina (> 37 pg/mg) fueron un buen predictor independiente de HVI. Además, que la edad sea también un factor predictor coincide con lo que muestran estudios previos, una elevada prevalencia de hipertrofia en sujetos ancianos[10].

Sin embargo, este estudio muestra algunas limitaciones, como el uso de la primera orina de la mañana, en lugar de la recogida en 24 h. Por otra parte, el analizador de Roche Cobas 6000 E-601 está diseñado originalmente para medir concentraciones plasmáticas de NT-proBNP. También, la determinación de NT-proBNP en orina mostró una sensibilidad del 55%, aunque presenta un buen valor predictivo negativo. Por último, los pacientes con HT esencial reciben terapia convencional que puede influir en los valores de NT-proBNP.

En conclusión, la concentración urinaria de NT-proBNP puede ser de utilidad para detectar HVI en sujetos con HT. Estos hallazgos abren la posibilidad de utilizar este análisis relativamente simple y no invasivo en condiciones específicas en las que la obtención de muestras plasmáticas pueda resultar especialmente problemática o cuando su utilización se considere más apropiada, como sería el ámbito de atención primaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cortés R, Otero MR, Morillas P, Roselló-Lletí E, Grigorian L, Martínez-Dolz L, et al. Obese and nonobese patients with essential hypertension show similar N-terminal proBNP plasma levels. Am J Hypertens. 2008;21:820-5.
2. Ng LL, Loke IW, Davies JE, Geeranavar S, Khunti K, Stone MA, et al. Community screening for left ventricular systolic dysfunction using plasma and urinary natriuretic peptides. J Am Coll Cardiol. 2005;45:1043-50.
3. Cortés R, Portolés M, Salvador A, Bertomeu V, García de Burgos F, Martínez-Dolz L, et al. Diagnostic and prognostic value of urine NT-proBNP levels in heart failure patients. Eur J Heart Fail. 2006;8:621-7.
4. Ferrara LA, Vaccaro O, Cardoni O, Laurenzi M, Mancini M, Zanchetti A. Indexation criteria of ventricular mass and predictive role of blood pressure and body composition. Am J Hypertens. 2005;18:1282-7.
5. Januzzi JL, Van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. Eur Heart J. 2006;27:330-7.
6. Anguita M, Montes P, Jordán A, Casares G, Gómez I, Recio J, et al. Utilidad del NT-proBNP para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca en una población heterogénea de pacientes con disnea. Estudio multicéntrico español. Rev Esp Cardiol. 2006;59:465-72.
7. Rivera Otero JM, Taléns-Visconti R, Salvador A, Bertomeu V, Miró V, Jordán A, et al. Grupo de Disfunción VI, Comunidad Valenciana. Ventricular hypertrophy increases NT-proBNP in subjects with and without hypertension. Int J Cardiol. 2004;96:265-71.
8. Redfield MM, Rodeheffer RD, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett Jr JC. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. J Am Coll Cardiol. 2002;40:976-82.
9. Michielsen ECH, Bakker JA, Van Kimmenade RR, Pinto YM, Van Dieijen-Visser MP. The diagnostic value of serum and urinary NT-proBNP for heart failure. Ann Clin Biochem. 2008;45:389-94.
10. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO, Messerli FH. Left ventricular geometry and mortality in patients > 70 years of age with normal ejection fraction. Am J Cardiol. 2006;98:1396-9.