

# Utilidad del NT-proBNP como marcador biológico de la situación clínica en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica seguidos de forma ambulatoria

Jesús M. Casado<sup>a</sup>, Ana Díaz<sup>b</sup> y Carmen Suárez<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. España.

<sup>b</sup>Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. España.

El papel del fragmento aminoterminal del péptido natriurético tipo B (NT-proBNP) en la determinación de la situación clínica ambulatoria de pacientes con insuficiencia cardiaca crónica no está bien establecido. Se evaluó a 59 pacientes con insuficiencia cardiaca seguidos en consulta para determinar la concentración de NT-proBNP y la situación clínica mediante clase funcional según la New York Heart Association (NYHA) y los criterios clínicos de Framingham. Se obtuvo una correlación positiva entre NT-proBNP, NYHA y Framingham ( $p < 0,001$ ). Los pacientes que presentaban una puntuación de Framingham  $> 2$  tenían mayor tasa de reingresos (el 31,8 y el 0%;  $p < 0,001$ ), visitas a urgencias (el 36,4 y el 5,4%;  $p = 0,002$ ) y muertes (el 13,6 y el 0%;  $p = 0,021$ ). El NT-proBNP estaba más elevado en pacientes que precisaron reingreso ( $p = 0,004$ ) o visita a urgencias por descompensación ( $p = 0,002$ ).

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

## Usefulness of NT-ProBNP as a Biomarker of Clinical Status in Outpatients With Chronic Heart Failure

The role of the amino-terminal fragment of probrain natriuretic peptide (NT-proBNP) in monitoring the clinical status of outpatients with chronic heart failure has not yet been fully established. Fifty-nine patients with chronic heart failure were followed up at an outpatient clinic. The serum NT-proBNP level was measured and clinical status was assessed according to New York Heart Association (NYHA) functional class and Framingham clinical criteria. A positive correlation was found between the NT-proBNP level, NYHA functional class and Framingham score ( $P < .001$ ). Patients who presented with a Framingham score  $> 2$  were more likely to be readmitted to hospital (31.8% vs. 0%;  $P < .001$ ), to visit an emergency department (36.4% vs. 5.4%;  $P = .002$ ), or to die (13.6% vs. 0%;  $P = .021$ ). The NT-proBNP level was higher in patients who needed to be readmitted to hospital ( $P = .004$ ) and in those who attended an emergency department for decompensation ( $P = .002$ ).

**Key words:** Natriuretic peptide. Heart failure. Framingham.

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

## INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca es una enfermedad con un impacto sociosanitario de gran magnitud, pues es la primera causa de hospitalización en mayores de 65 años<sup>1</sup>. Su manejo ambulatorio está condicionado por valoraciones clínicas, como la escala de New York Heart Association (NYHA) o criterios de Framingham.

La determinación del péptido natriurético tipo B (BNP) y su fragmento aminoterminal (NT-proBNP) ha

constituido un avance en el manejo de la insuficiencia cardiaca<sup>2,3</sup>. Estas moléculas ofrecen un potente reflejo de la función ventricular<sup>4</sup> y del pronóstico<sup>5</sup>. El objetivo de nuestro estudio es determinar si el NT-proBNP puede utilizarse como marcador biológico para evaluar la situación clínica de los pacientes con insuficiencia cardiaca en seguimiento ambulatorio y establecer si hay relación con los criterios de Framingham.

## MÉTODOS

Estudio prospectivo de pacientes con insuficiencia cardiaca seguidos en consultas de medicina interna que habían precisado al menos un ingreso por dicho motivo en el año previo. Se excluyó a los pacientes con miocarditis o pericarditis activa, enfermedad hepática o pulmonar severa, creatinina  $> 2,5$  mg/dl, enfer-

Correspondencia: Dr. J.M. Casado Cerrada.  
Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de La Princesa.  
Diego de León, 62. 28006 Madrid. España.  
Correo electrónico: [casadocerrada@hotmail.com](mailto:casadocerrada@hotmail.com)

Recibido el 11 de febrero de 2007.  
Aceptado para su publicación el 27 de agosto de 2007.

medad valvular severa o infarto agudo de miocardio en los 3 meses previos.

Se abarcó un período de inclusión de 6 meses, con seguimiento de 1 año, y se requirió que los pacientes dieran su consentimiento por escrito. Se realizaron visitas trimestrales, evaluando la clase funcional según clasificación de NYHA y criterios de Framingham. Utilizando dichos criterios se estableció una tabla de puntuación asignando 1 punto a los criterios clínicos mayores y medio punto a los menores; se consideró<sup>6</sup> que el paciente estaba inestable cuando la puntuación era > 2. En las visitas se realizaron controles de función renal, iones y NT-proBNP. El método utilizado para cuantificación del NT-proBNP fue el análisis por quimioluminiscencia proBNP assay (Roche Diagnostics), en un analizador Elecsys 2010.

Los pacientes recibían tratamiento según guías de la Sociedad Europea de Cardiología<sup>7</sup> y los clínicos establecían las modificaciones terapéuticas intentando que los pacientes alcanzaran una puntuación de Framingham < 2 sin conocer los resultados del NT-proBNP. El objetivo principal era evaluar el papel del NT-proBNP en la evaluación de pacientes con insuficiencia cardiaca crónica en seguimiento ambulatorio y establecer si hay relación con los criterios de Framingham. El objetivo secundario era determinar la utilidad del NT-proBNP y los criterios de Framingham para identificar a los pacientes con mayor riesgo de sufrir descompensaciones.

### Análisis estadístico

Las variables demográficas se determinaron en general y estratificadas según fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), criterios de Framingham y concentración de NT-proBNP, utilizando el test de la U de Mann-Whitney para comparaciones de variables continuas y la prueba de la  $\chi^2$  para las categóricas. Los resultados se muestran como media  $\pm$  desviación estándar para las variables numéricas y como porcentajes para las categóricas.

Se compararon las diferencias de NT-proBNP entre grupos de pacientes mediante el test de Kruskal-Wallis y se estableció la correlación entre los criterios de Framingham y los de la NYHA con el NT-proBNP mediante el coeficiente de correlación de Spearman.

Se consideraron estadísticamente significativos los valores de  $p < 0,05$ . El paquete estadístico utilizado fue SPSS versión 11.0.

### RESULTADOS

Se incluyó a 59 pacientes, de los que el 12% reingresó por insuficiencia cardiaca, el 17% tuvo que acudir urgencias por el mismo motivo y 3 fallecieron durante el seguimiento. La media de seguimiento fue de 11,5 meses.

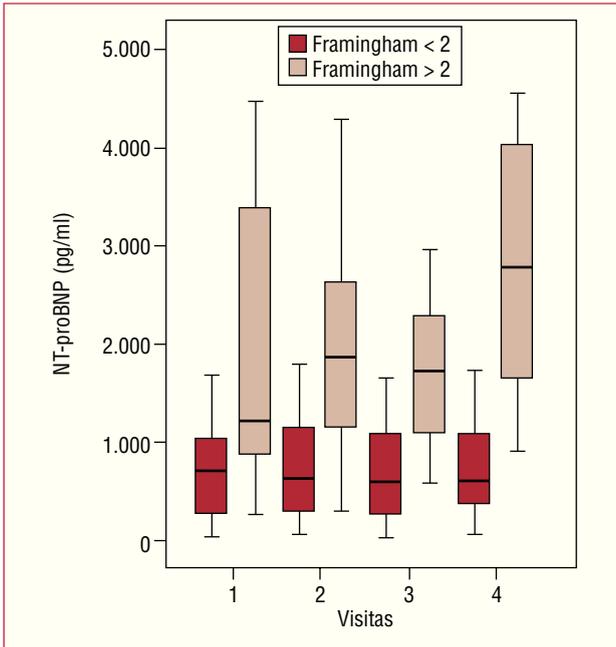
**TABLA 1. Características de los pacientes (n = 59)**

Características	Total pacientes
Mujeres, %	52,5
Edad (años), media $\pm$ DE	75,2 $\pm$ 8,8
Hipertensión, %	79,7
Diabetes mellitus, %	32,2
Dislipemia, %	57,6
Fumador activo, %	15,3
Alcohol, %	5,1
Número ingresos previos, media $\pm$ DE	1,9 $\pm$ 1,4
Etiología de la insuficiencia cardiaca, %	
Cardiopatía hipertensiva	30,5
Valvulopatía	28,8
Cardiopatía isquémica	23,7
Mixta	13,6
Cardiopatía dilatada idiopática	3,4
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, media $\pm$ DE	48,8 $\pm$ 15,4
Puntuación de Framingham al inicio, media $\pm$ DE	2,1 $\pm$ 1,0
Puntuación de Framingham en el seguimiento, media $\pm$ DE	1,92 $\pm$ 0,73
EPOC, %	23,7
Hemoglobina (mg/dl), media $\pm$ DE	13,1 $\pm$ 1,8
Creatinina (mg/dl), media $\pm$ DE	1,1 $\pm$ 0,4
NT-proBNP (pg/ml), media $\pm$ DE	2.168 $\pm$ 4.780
Inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, %	67,8
Antagonistas de los receptores de angiotensina II, %	28,8
Diuréticos, %	91,5
Espironolactona, %	40,2
Bloqueadores beta, %	30,5

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

La tabla 1 muestra las características basales de los pacientes. La FEVI estaba conservada en el 61% de los pacientes. Se obtuvo una correlación significativa entre NT-proBNP y los criterios de la NYHA ( $p < 0,001$ ), así como con los de Framingham ( $p < 0,001$ ) (fig. 1). El coeficiente de correlación entre NT-proBNP y Framingham fue 0,63 (fig. 2). En los pacientes que aumentaron al menos 0,5 puntos de Framingham entre dos visitas, el NT-proBNP se elevó una media del 65% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 50,23-79,74). Los pacientes que en el seguimiento no elevaron su puntuación de Framingham o incluso los disminuyeron mostraron un descenso del NT-proBNP ( $p < 0,001$ ) (fig. 3).

Los pacientes con Framingham > 2 en el seguimiento presentaron más reingresos (el 31,8 y el 0%;  $p < 0,001$ ), visitas a urgencias (el 36,4 y el 5,4%;  $p = 0,002$ ) y mortalidad de origen cardiaco (el 13,6 y el 0%;  $p = 0,021$ ). La media del NT-proBNP fue mayor en pacientes con reingreso (6.660  $\pm$  7.762 y 1.377  $\pm$  2.106 pg/ml;  $p = 0,004$ ), con visita a urgencias por descompensación (5.154  $\pm$  6.790 y 1.360,5  $\pm$  2.167 pg/ml;  $p = 0,002$ ) y en los que fallecieron (6.574  $\pm$  3.650 y 1.759  $\pm$  3.483 pg/ml; diferencia no significativa).



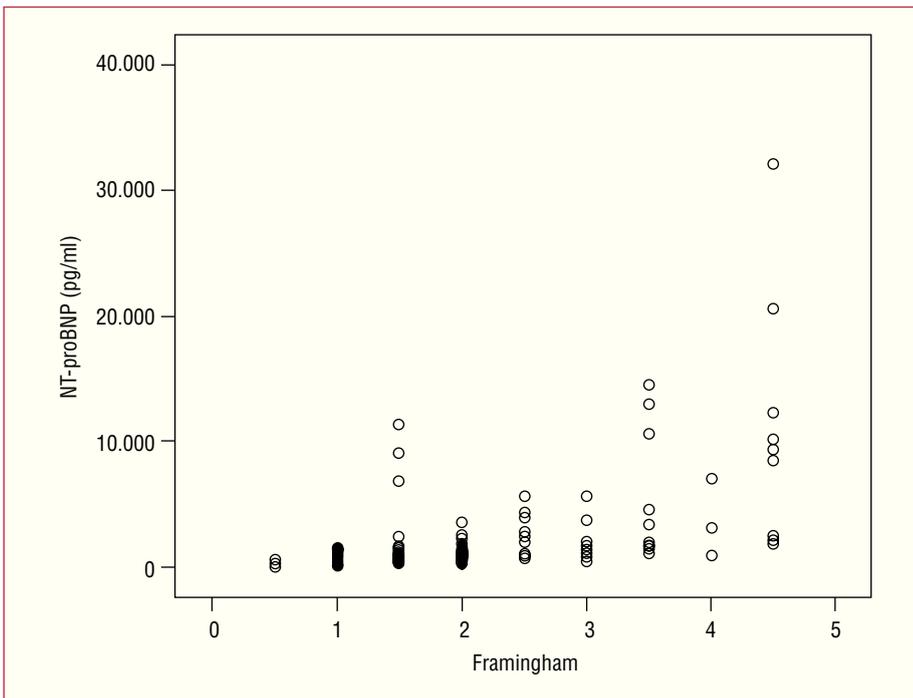
**Fig. 1.** Distribución del NT-proBNP durante las visitas según los criterios clínicos de Framingham. Para el estudio comparativo se realizó el test no paramétrico de Kruskal-Wallis ( $p < 0,001$ ).

## DISCUSIÓN

Nuestro estudio muestra datos que respaldan el uso del NT-proBNP como marcador biológico en la monitorización clínica en consultas de una cohorte de pacientes con insuficiencia cardiaca crónica, de avanzada

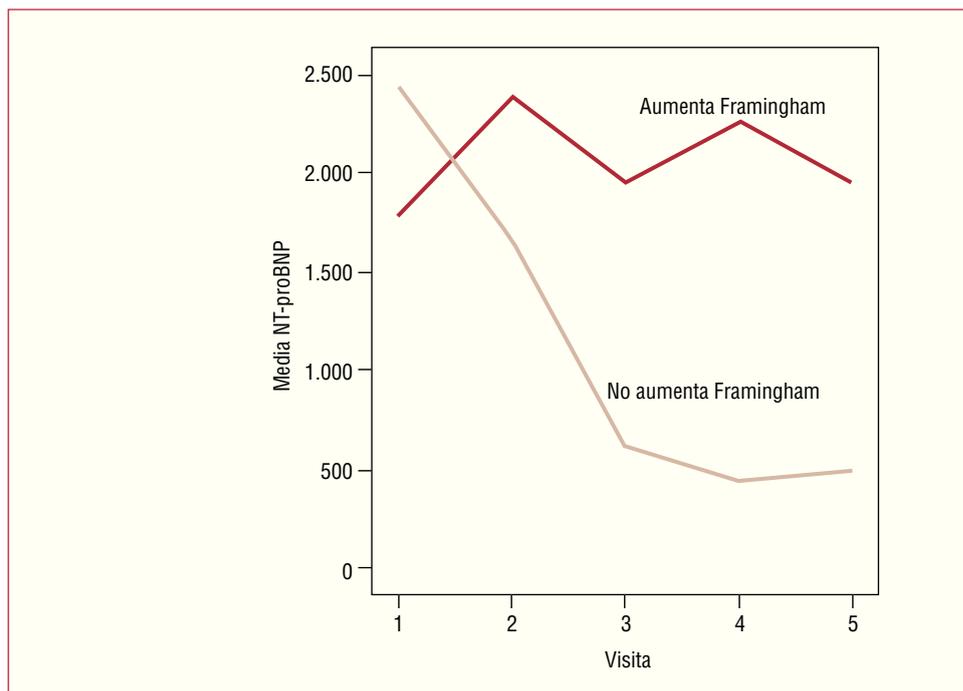
edad y con origen hipertensivo de su insuficiencia cardiaca, en los que predomina la FEVI conservada. El NT-proBNP muestra una correlación positiva con los criterios de Framingham. La mayoría de los trabajos publicados se basan en la utilidad del NT-proBNP tanto en el diagnóstico diferencial de la disnea aguda<sup>8,9</sup> como en el pronóstico tras un ingreso hospitalario<sup>10</sup>, pero son escasos los estudios que evalúan la utilidad de seriar los péptidos natriuréticos en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica en consultas<sup>11-13</sup>.

En uno de estos estudios<sup>11</sup> se evaluó la utilidad del péptido natriurético tipo B como marcador biológico, y se demostró que sus variaciones tienen relación con cambios en la clase funcional de la NYHA. Las características de los pacientes eran diferentes de las de nuestro trabajo, con predominio de varones con etiología fundamentalmente isquémica, FEVI deprimida y media de edad menor de 75 años. Estas características demográficas también predominaban en el estudio de Bayés-Genís et al<sup>12</sup>, quienes muestran que la concentración de NT-proBNP en pacientes con descompensación de insuficiencia cardiaca que no precisan ingreso hospitalario se relacionan con el pronóstico a corto plazo. Otro estudio con gran relevancia en el ámbito de la insuficiencia cardiaca crónica y la determinación seriada del NT-proBNP es el desarrollado por Troughton et al<sup>6</sup>. Los autores utilizan una escala modificada de criterios de Framingham para determinar la situación clínica de los pacientes, al igual que hemos hecho en nuestro trabajo. El objetivo era determinar si el NT-proBNP podía utilizarse para guiar la terapia de la insuficiencia cardiaca de forma ambulatoria. Los resulta-



**Fig. 2.** Correlación entre los criterios de Framingham y la concentración sérica de NT-proBNP. A medida que aumenta la puntuación de Framingham aumentan las cifras de NT-proBNP. Coeficiente de correlación de Spearman = 0,63.

**Fig. 3.** Evolución del NTproBNP según los pacientes durante el seguimiento aumenten o no en algún momento sus criterios de Framingham. Para el estudio comparativo se realizó el test no paramétrico de Kruskal-Wallis ( $p < 0,001$ ).



dos mostraron como la probabilidad de desarrollar eventos cardiovasculares se redujo en el grupo de tratamiento guiado por NT-proBNP (19 contra 54;  $p = 0,02$ ).

La muestra de nuestros pacientes refleja las características clínico-demográficas de los pacientes con insuficiencia cardiaca en los servicios de medicina interna<sup>14</sup>. La etiología de la insuficiencia cardiaca no parece ser un factor que influya en el NT-proBNP<sup>15</sup>. Con el sexo hay mayor controversia, pues hay estudios en los que no parece influir en el NT-proBNP<sup>8</sup>, mientras que otros muestran que las mujeres tienen concentraciones más elevadas<sup>16</sup>. En lo que respecta a la FEVI, la concentración del NT-proBNP es mayor en pacientes con fracción de eyección  $< 45\%$ ; no obstante, no parece que el pronóstico difiera en función exclusivamente de la FEVI<sup>17</sup>. La edad sí condiciona las concentraciones de NT-proBNP e influye en los puntos de corte establecidos para el diagnóstico diferencial de la disnea aguda<sup>8</sup>.

La originalidad del estudio presentado radica en que hasta el momento no había datos nacionales de la utilidad del NT-proBNP en el seguimiento de pacientes con insuficiencia cardiaca crónica evaluados en consultas de medicina interna. No creemos que el NT-proBNP deba sustituir a una adecuada valoración clínica, aunque los criterios de Framingham presentan determinados signos que son relativamente difíciles de evaluar por médicos no expertos. Por ello, agregar otro parámetro más objetivo que evalúe la enfermedad puede ser útil para una adecuada aproximación terapéutica de nuestros pacientes.

El estudio tiene limitaciones, como el escaso número de pacientes, el corto seguimiento y, en consecuencia, la escasa aparición de eventos. Por eso no se ha practicado un análisis de regresión de la posible relación del NT-proBNP como predictor independiente y el reingreso o asistencia en urgencias. Dado el reducido tamaño muestral, tampoco se ha podido establecer relaciones entre mortalidad y NT-proBNP o FEVI, ya que este evento se ha registrado únicamente en 3 pacientes.

Parece necesario realizar estudios con mayor número de pacientes y seguimiento más largo con el fin de esclarecer en que medida el NTproBNP puede tener un papel relevante en la evaluación de pacientes con insuficiencia cardiaca crónica seguidos de manera ambulatoria.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Heart disease and stroke statistics—2007 update. A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2007;115:e69-171.
2. Bettencourt P, Ferreira A, Dias P, Castro A, Martins L, Cerqueira-Gomes M. Evaluation of brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure. *Cardiology*. 2000;93:19-25.
3. Hobbs FD, Davis RC, Roalfe AK, Hare R, Davies MK, Kenkre JE. Reliability of N-terminal pro-brain natriuretic peptide assay in diagnosis of heart failure. *BMJ*. 2002;324:1498-502.
4. Richards AM, Crozier IG, Yandle TG, Espiner EA, Ikram H, Nicholls MG. Brain natriuretic factor: regional plasma concentrations and correlations with haemodynamic state in cardiac disease. *Br Heart J*. 1993;69:414-7.
5. Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, Glasziou P. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in pa-

- tients with heart failure: systematic review. *BMJ*. 2005;330:625-32.
6. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide concentrations. *Lancet*. 2000;355:1126-30.
  7. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). *EU Heart Tour*. 2005;26:1115-40.
  8. Januzzi J, Kimmenade R, Lainchbury J, Bayés-Genís A, Ordóñez-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. *EU Heart Tour*. 2006;27:330-7.
  9. Pascual-Figal DA, Cerdán-Sánchez MC, Noguera-Velasco JA, Casas-Pina T, Muñoz-Gimeno L, García-Rodríguez R, et al. Utilidad del NTproBNP en el manejo urgente del paciente con disnea severa y diagnóstico dudoso de insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:1155-61.
  10. O'Brien R, Squire IB, Demme B, Davies JE, Ng LL. Pre-discharge, but not admission, levels of NTproBNP predict adverse prognosis following acute LVF. *Eur J Heart Fail*. 2003;5:499-506.
  11. Lee S, Stevens T, Sandberg S, Heublein D, Nelson S, Jougasaki M, et al. The potential of brain natriuretic peptide as a biomarker for NYHA class during the outpatient treatment of heart failure. *J Car Fail*. 2002;8:149-54.
  12. Bayés-Genís A, Pascual-Figal D, Fabregat J, Domingo M, Planas F, Casas T, et al. Serial NT-proBNP monitoring and outcomes in outpatients with decompensation of heart failure. *Int J Cardiol*. 2007;120:338-43.
  13. Cortés R, Rivera M, Salvador A, Bertomeu V, García de Burgos F, Roselló-Lletí E, et al. Variability of NT-proBNP plasma and urine levels in stable heart failure patients. a two-year follow-up study. *Heart*. 2007;93:957-62.
  14. Grupo de Trabajo de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Medicina Interna. La insuficiencia cardíaca en los servicios de medicina interna. *Med Clin (Barc)*. 2002;118:605-10.
  15. Richards M, Troughton RW. NTproBNP in heart failure: therapy decisions and monitoring. *Eur J Heart Fail*. 2004;6:351-4.
  16. Chang AY, Abdullah SM, Jain T, Stanek HG, Das Sr, Mc Guire DK, et al. Associations among androgens, estrogens, and natriuretic peptides in young women. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:109-16.
  17. Smith GL, Masoudi FA, Vaccarino C, Radford MJ, Krumholz HM. Outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1510-8.