

- Hannan EL, Cozzens K, King 3rd SB, Walford G, Shah NR. The New York State cardiac registries: history, contributions, limitations, and lessons for future efforts to assess and publicly report healthcare outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:2309-16.
- López-Sendón J, González-Juanatey JR, Pinto F, Cuenca Castillo J, Badimón L, Dalmau R, et al. Indicadores de calidad en cardiología. Principales indicadores para medir la calidad de los resultados (indicadores de resultados) y parámetros de calidad relacionados con mejores resultados en la práctica clínica (indicadores de práctica asistencial). INCARDIO (Indicadores de Calidad en Unidades Asistenciales

del Área del Corazón): declaración de posicionamiento de consenso de SEC/SECTCV. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68. 976-95.e10.

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.01.017>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.02.002>

Concentraciones plasmáticas de neprilisina: un nuevo marcador pronóstico en la insuficiencia cardíaca



Neprilysin Plasma Concentrations: A New Prognostic Marker in Heart Failure

Sr. Editor:

Hemos leído con sumo interés, e incluso con cierta admiración, el editorial de A.M. Richards «Concentraciones plasmáticas de neprilisina: ¿un nuevo marcador pronóstico en la insuficiencia cardíaca?»¹, que hace referencia a nuestro artículo publicado en el mismo número de la revista «Estrategia multimarcador para estratificar el pronóstico en insuficiencia cardíaca. Valor de los marcadores neurohumorales: neprilisina frente a NT-proBNP»² y quisiéramos hacer unas puntualizaciones a sus comentarios.

Estamos totalmente de acuerdo con el autor¹ en que se desconoce si sistemáticamente hay un cambio de las concentraciones plasmáticas de neprilisina en la insuficiencia cardíaca (IC) en comparación con un estado de salud normal. Que sepamos, no hay estudios sobre la variabilidad biológica de neprilisina que comparen las concentraciones de esta entre personas sanas y pacientes con IC, por lo que este debería ser un paso crucial en el avance del conocimiento sobre este biomarcador.

El autor comenta en su editorial que, en un estudio reciente de Vodovar et al³, las concentraciones de neprilisina eran más altas en los pacientes con IC crónica que en aquellos con descompensación aguda, hecho que contrasta con lo que ocurre con la fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral (NT-proBNP). Nosotros, en cambio, hemos apreciado que en los pacientes con IC aguda los valores de neprilisina son más altos que en situación crónica y, además, tienden a reducirse con los tratamientos instaurados durante el ingreso⁴.

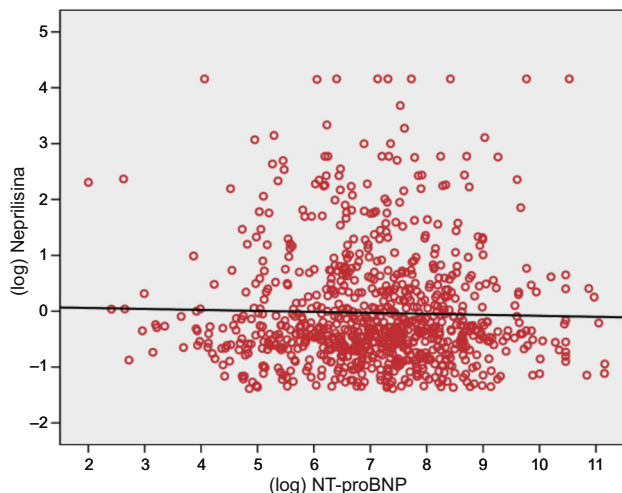


Figura. Diagrama de dispersión de los valores (transformados logarítmicamente) de NT-proBNP (eje de abscisas) y neprilisina (eje de ordenadas). La línea negra representa la línea de ajuste total. NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral.

También destaca que los autores³ no encontraron correlación entre la concentración medida de neprilisina soluble y la actividad de neprilisina. De nuevo nosotros tenemos resultados discrepantes. En una serie pequeña de 98 pacientes, observamos una correlación significativa ($\rho = 0,50$; $p < 0,001$), aunque no muy elevada, entre la concentración de neprilisina soluble y la actividad de neprilisina, lo que indica que, al menos en parte, la neprilisina soluble retiene actividad catalítica⁵.

En alusión directa a nuestro artículo², el autor del editorial señala la posibilidad de que la falta de correlación entre la neprilisina y el NT-proBNP se deba al 12% de valores por debajo del límite de detección, lo que conferiría una distribución plana o «aplastada» a una parte de los valores de la población estudiada. Hemos eliminado a todos esos pacientes del análisis y de nuevo hemos documentado la ausencia de correlación entre neprilisina y NT-proBNP ($\rho = -0,02$; $p = 0,68$; transformadas logarítmicamente, $r = -0,3$; $p = 0,47$) (figura). En lo que sí coincidimos con el autor¹ es la ausencia de explicación firme para el motivo y qué significado clínico tiene.

Finalmente, una aclaración sobre la insinuación que aparece en el editorial en cuanto a no incluir neprilisina y NT-proBNP conjuntamente en el mismo modelo: «¿Se presentan los datos así porque ambos marcadores “caen” del modelo al incluirlos conjuntamente?»¹. La respuesta directamente es no. En primer lugar, lo que pretendíamos en el artículo publicado en REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA era realizar una comparación directa *head-to-head* entre neprilisina y NT-proBNP en un entorno multimarcador, no demostrar qué aporta neprilisina añadida a NT-proBNP. En segundo lugar, el modelo que incluía ambos biomarcadores ya fue publicado en nuestro primer artículo sobre neprilisina⁶, en el que la neprilisina mejoraba la reclasificación y la razón de verosimilitud para el objetivo primario (muerte cardiovascular o ingreso por IC) y la muerte cardiovascular al añadirla al modelo que ya contenía NT-proBNP⁶. En ese mismo estudio ya se comentó que, al añadir al análisis los marcadores ST2 y troponina T de alta sensibilidad en una aproximación multimarcador, la neprilisina permanecía significativamente asociada con el objetivo compuesto (*hazard ratio* = 1,15; intervalo de confianza del 95%, 1,03-1,28; $p = 0,02$) y con la muerte cardiovascular (*hazard ratio* = 1,17; intervalo de confianza del 95%, 1,03-1,32; $p = 0,02$), junto con ST2 y troponina T. Además se observó que también mejoraba la razón de verosimilitud para ambos objetivos ($p = 0,02$ y $p = 0,04$ respectivamente), también en el entorno multimarcador⁶. En cambio, NT-proBNP no.

CONFLICTO DE INTERESES

J. Lupón y A. Bayes-Genis han solicitado la patente internacional del uso de neprilisina soluble como marcador pronóstico en pacientes con IC.

Josep Lupón^{a,b} y Antoni Bayes-Genis^{a,b,*}

^aUnitat d'Insuficiència Cardíaca, Servei de Cardiologia, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^bDepartament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: abayesgenis@gmail.com (A. Bayes-Genis).

On-line el 31 de marzo de 2016

BIBLIOGRAFÍA

1. Richards MA. Concentraciones plasmáticas de neprilisina: ¿un nuevo marcador pronóstico en la insuficiencia cardíaca? *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:1053-5.
2. Bayés-Genís A, Barallat J, Galán A, de Antonio M, Domingo M, Zamora E, et al. Estrategia multimarcador para estratificar el pronóstico en insuficiencia cardíaca. Valor de los marcadores neurohumorales: neprilisina frente a NT-proBNP. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:1075-84.
3. Vodovar N, Séronde MF, Laribi S, Gayat E, Lassus J, Januzzi Jr JL, et al. Elevated plasma B-type natriuretic peptide concentrations directly inhibit circulating neprilysin activity in heart failure. *JACC Heart Fail.* 2015;3:629-36.

4. Bayés-Genís A, Barallat J, Pascual D, Nuñez J, Miñana G, Sánchez-Mas J, et al. Prognostic value and kinetics of soluble neprilysin in acute heart failure: A pilot study. *JACC Heart Fail.* 2015;3:641-4.
5. Bayes-Genis A, Prickett T, Richards MA, Barallat J, Lupón J. Soluble neprilysin (sNEP) retains catalytic activity in heart failure. *J Heart Lung Transplant.* 2015. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2015.12.015>
6. Bayés-Genís A, Barallat J, Galán A, de Antonio M, Domingo M, Zamora E, et al. Soluble neprilysin is predictive of cardiovascular death and heart failure hospitalization in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:657-65.

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2015.09.009>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.01.023>