

# UTILIDAD DE REALIZAR UNA DETERMINACIÓN DE NT-PROBNP EN PACIENTES ESTABLES AMBULATORIOS CON INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA

USEFULNESS OF A NT-PROBNP DETERMINATION IN AMBULATORY ESTABLE PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

NT-proBNP DETERMINAZIOAREN ERABILGARRITASUNA BIHOTZ GUTXIEGITASUN KRONIKOA DUTEN PAZIENTE EGONKOR ANBULATORIOETAN

(1) PM. Montes-Orbe, (2) M. Rueda, (1) Y. Vitoria-Vallejo, (1) R. Blanco-Mata, (1) I. Eguía-Astóbiza, (1) JI. Barrenetxea-Benguría

(1) Servicio de Cardiología. Hospital de Cruces. Barakaldo. Bizkaia. España UE.

(2) Servicio de Análisis Clínicos. Hospital de Cruces. Barakaldo. Bizkaia. España UE.

## RESUMEN

Es necesario disponer de marcadores sencillos que nos sirvan para discriminar el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardiaca que acuden a revisión en la consulta de cardiología. El péptido cerebral natriurético ha mostrado utilidad a este respecto. Así mismo, el péptido N-terminal producido en la degradación del su precursor, llamado NT-proBNP, también ha mostrado su valor a la hora de identificar a los pacientes de mayor riesgo de mortalidad en una población de pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada referidos para trasplante. Nosotros tratamos de establecer la utilidad de una determinación aislada de NT-proBNP a la hora de predecir el pronóstico en un año de los pacientes estables con insuficiencia cardiaca, bajo tratamiento optimizado, que acuden a una consulta externa de cardiología habitual para seguimiento, no a una consulta de referencia para pacientes graves. Palabras clave: péptidos natriuréticos, insuficiencia cardiaca, pronóstico

## SUMMARY

In order to discriminate the prognosis of ambulatory patients with chronic heart failure simple markers are needed. In this respect, brain natriuretic peptide has been shown useful. Also, the N-terminal portion of pro-brain natriuretic peptide, called NT-proBNP, has been shown of value to allow adequate discrimination of patients of highest risk in a population of advanced chronic heart failure referred for transplantation. We tried to establish the usefulness of an isolated measurement of NT-proBNP in the one year prognosis prediction of stable patients, with optimal treatment, in the setting of a habitual external consult, no a referent consult for patients with advanced chronic heart failure.

Key words: natriuretic peptides, heart failure, prognosis

## LABURPENA

Markatzaile errazak behar dira bihotz gutxiegitasun kronikoa duten anbularioko pazieenteen pronostikoa ezartzeko. Horri dagokionez, garuneko peptido natriuretiko baliagarria dela ikusi da. Halaber, pro-garuneko peptido natriuretikoaren N-amaierako zatia, NT-proBNP esaten zaiona, agertu da baliagarria dela determinatzeko heriotz arriskua bihotz gutxiegitasun larriagatik transplantera bidaliak direnen artean. Ahalegindu gara zehazteko NT-proBNParen neurketa isolatu baten baliagarritasuna urte bateko pronostikoa ezartzeko paziente egonkor eta tratamendu ezin hobearekin daudenengan, kardiologiako kontsulta arruntan ikusiak, ez bihotz gutxiegitasun kroniko garatuendako kontsultara bideratzen direnak.

Hitz gakoak: peptido natriuretikoak, bihotz gutxiegitasuna, pronostikoa

Correspondencia:  
Pedro M<sup>o</sup> Montes  
C/ Luis Power 2, 1<sup>o</sup>C. 48014 Bilbao.  
Correo electrónico: pmontes@euskalnet.net

## INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca (IC) es por su prevalencia un problema socio-sanitario de gran magnitud. Existen guías y recomendaciones precisas para su diagnóstico y tratamiento. Sin embargo, en ninguna de ellas se establece de forma explícita cual debe de ser la periodicidad en el seguimiento ambulatorio de los pacientes con IC. Los péptidos natriuréticos, tanto el péptido cerebral natriurético (BNP) como la porción N-terminal de la degradación de su precursor (NT-proBNP), han mostrado tener utilidad para establecer el diagnóstico etiológico de la disnea en la puerta de urgencias(1), como método de selección para la hospitalización(2,3) y en el control del proceso ambulatorio(4). Con respecto al manejo de los pacientes ambulatorios los péptidos natriuréticos han mostrando una relación de sus niveles plasmáticos con la predicción de la muerte súbita cardiaca(5) e incluso una relación entre sus fluctuaciones y la eficacia del tratamiento, en especial en los pacientes en tratamiento con resincronización(6).

El presente estudio se planteó para conocer si una determinación de NT-proBNP en pacientes estables ambulatorios con IC y tratamiento optimizado podía ser valiosa de cara a discriminar los pacientes con un peor pronóstico y, de esta forma, poder ofertarles a los mismos un seguimiento ambulatorio especializado más estrecho.

## MATERIAL Y MÉTODOS

En una consulta jerarquizada de cardiología, se estudiaron 75 pacientes consecutivos con IC, clínicamente estables, con disfunción sistólica severa del ventrículo izquierdo y tratamiento optimizado, reclutados en el plazo de 30 días, con el objetivo de conocer el valor pronóstico en el plazo de un año de una determinación de NT-proBNP para la aparición de eventos adversos, considerados tales como: muerte de causa cardiológica, rehospitalización por IC, necesidad de transplante o agravamiento del status clínico (NYHA). Se incluyeron hombres y mujeres de edad superior a 18 y menor de 70 años, con IC de cualquier etiología y disfunción sistólica severa - fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) menor del 35% -medida por ecocardiografía, isotopos o angiografía-, clínicamente estables, sin ingresos hospitalarios en al menos 30 días, con tratamiento optimizado según las directrices de la American Heart Association y de la Sociedad Europea de Cardiología / Sociedad Española de Cardiología. Los pacientes debían de dar su consentimiento por escrito para ser incluidos. Fueron excluidos los pacientes con patología concomitante capaz de limitar la esperanza de vida a menos de un año, pacientes con arritmias ventriculares malignas que no fuesen portadores de desfibrilador, los pacientes

que a juicio del clínico no cumplieran de forma satisfactoria las recomendaciones higiénico-dietéticas o el tratamiento farmacológico para su IC y aquellos que se negaron a participar en el estudio.

El diseño del estudio consistió en una visita clínica standard en la que se valoraba la situación clínica, se realizaba una exploración y se revisaba el tratamiento. El paciente incluido era citado para una nueva revisión en el plazo máximo de 3 meses, aportando una analítica completa que incluyese una determinación de NT-proBNP realizada en el laboratorio de nuestro hospital. Se empleó para ello el kit de inmunoensayo quimioluminiscente de Röche Diagnostics. Los pacientes fueron seguidos durante 1 año, con una periodicidad variable dependiendo de sus características, y al cabo de este tiempo se analizaron los resultados concernientes a la presencia de cualquiera de los cuatro eventos adversos que constituían el objetivo del estudio.

El análisis estadístico principal se realizó mediante una curva ROC (receiver operating characteristic), calculándose el area bajo ella, con el fin de evaluar la posible presencia de un punto de corte óptimo en los valores de NT-proBNP en función de la presencia de cualquiera de los eventos considerados como objetivo del estudio. Así mismo, se estratificaron el resto de las variables de acuerdo con el punto óptimo de corte encontrado para determinar la existencia de diferencias significativas entre los pacientes situados a ambos lados de dicho punto de corte. Estas variables incluyeron datos demográficos, antropométricos, datos etiológicos de la IC, parámetros de exploración física y de función ventricular y datos tratamientos farmacológicos y no farmacológicos.

## RESULTADOS

Durante un año se pudo completar el seguimiento de 70 pacientes, sus características se resumen en la tabla 1. De ellos, 22 (31.43%) presentaron alguna de las situaciones descritas en el objetivo final del estudio: muerte 4 pacientes (5.71%), rehospitalización 18 pacientes (25.71%), necesidad de transplante 2 pacientes (2.86%) y agravamiento de su estatus clínico en 9 pacientes (13.04).

Cuando se analizó la sensibilidad y especificidad de los niveles de NT-proBNP para predecir estos acontecimientos la curva ROC resultante se muestra en la **figura 1**.

El área máxima se sitúa en 0,881, con un intervalo de confianza de [0.782 ; 0.946], error estándar 0.05, con significado de P (Area=0.5) de 0.0001, lo que hace que el análisis sea concluyente.

El punto de corte óptimo del NT-proBNP es 802 pg/ml, podemos considerar que los pacientes con valores de NT-proBNP por debajo de 802 pg/ml tienen poca probabilidad de muerte, rehospitalización, transplante o agrava-

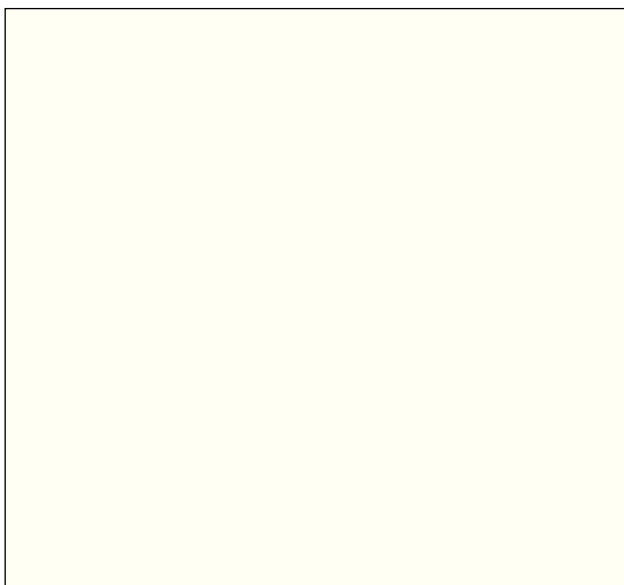


Figura 1.

miento de la NYHA. El 79.17% de los pacientes con una determinación por debajo de 802 pg/ml no presentaron ningún evento del objetivo final del estudio. El 86.36% de los pacientes con una determinación por encima de 802 pg/ml presentaron algún evento incluido en el objetivo principal del estudio.

Este punto de corte tiene una sensibilidad del 86.36 (intervalo de confianza 95%: 65.1-96.9) y una especificidad del 81.25 (intervalo de confianza 95%: 67.4-91.0).

Igualmente, se estratificaron el resto de las variables de estudio según el punto óptimo encontrado. Solo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad de los pacientes según los valores de NT-proBNP. Los pacientes con valores de NT-proBNP por debajo de 802 pg/ml, presentan una media de edad inferior a los pacientes con NT-proBNP superior a 802 pg/ml: 58.4 vs 66.41 ( $p = 0,0079$ ).

## DISCUSIÓN

La insuficiencia cardiaca avanzada, a pesar de los recientes avances terapéuticos sigue siendo una enfermedad grave. La introducción en el tratamiento de los betabloqueantes, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y de la aldosterona, junto con la terapia no farmacológica – resincronizador y desfibrilador-, ha mejorado el pronóstico de esta enfermedad de forma que los pacientes afectos, con un seguimiento correcto, pueden permanecer largos periodos de tiempo estables sin necesidad de precisar rehospitalizaciones o trasplante cardiaco. En el seguimiento ambulatorio habitual de estos pacientes es necesario disponer de marcadores que nos

discriminen que pacientes tienen un pronóstico peor de cara a poder ofertarles un control más estrecho o un trasplante cardiaco en el caso de que no existan contraindicaciones para el mismo. Son indicadores reconocidos de mal pronóstico un consumo máximo de  $O_2 < 14\text{ml/kg/min}$ , la hiponatremia o una fracción de eyección del ventrículo izquierdo severamente deprimida. También existen sistemas de scores compuestos como el Heart Failure Survival Score (HFSS)(7). Todas estas determinaciones tienen unas ciertas limitaciones y complejidad que nos vamos a detener a exponer y, por otra parte, solo son capaces de discriminar pacientes con deterioro funcional avanzado, clínicamente muy evidente.

El BNP ha demostrado ser un marcador independiente de mortalidad y morbilidad en pacientes asintomáticos con disfunción sistólica ligera del ventrículo izquierdo y en pacientes con IC leve-moderada(8,9). De forma similar, el NT-proBNP, ha mostrado ser un predictor de mortalidad o aparición de insuficiencia cardiaca en pacientes con infarto agudo o con disfunción sistólica isquémica(10). Garner y cols(4) encontraron que un nivel elevado de NT-proBNP era el único marcador independiente de mortalidad en 142 pacientes con insuficiencia cardiaca severa de cualquier etiología referidos para trasplante cardiaco a la Scottish Cardiopulmonary Transplant Unit de Glasgow. En este sentido hemos de señalar que sus resultados son superponibles a los nuestros, pero su población de pacientes, por la gravedad de lo avanzado de su insuficiencia cardiaca (presentaron una mortalidad del 22.5% en 374 días de seguimiento, todos SF III ó IV y FEVI media del 14.9%), era diferente de la nuestra. Es decir, se trataba de pacientes mas graves que los que se pueden ver en cualquier consulta externa de cardiología.

Con respecto al análisis de las demás variables entre los pacientes situados a ambos lados del punto de corte, solo encontramos diferencias significativas en la edad de ambos grupos de pacientes. El porcentaje de pacientes en tratamiento con betabloqueantes era similar en ambos grupos. Al igual que los resultados de Gardner y cols, nuestros resultados no apoyan la observación hecha por Zugs y cols(11) de que la determinación de NT-proBNP puede carecer de valor predictivo para la mortalidad en el subgrupo pacientes con IC bajo tratamiento betabloqueante.

Podemos concluir que nuestros resultados avalan la utilidad pronóstica de una determinación de NT-proBNP en pacientes estables ambulatorios con IC y disfunción severa del VI. En nuestra experiencia, con el método analítico empleado, el punto de corte que permite discriminar los pacientes con un pronóstico peor en el próximo año después de la determinación fue de 802 pg/ml.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Maisel A, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al.. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347:161-7.
2. Maisel A, Hollander J, Guss D, McCullough P, Nowak R, Green G, et al.. Primary results of the rapid emergency department heart failure outpatients trial (REDHOT). *J Am Coll Cardiol.* 2004;44: 1334-6.
3. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, et al.. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med.* 2004;350:647-54.
4. Gardner RS, Ózalp F, Murday AJ, Robb SD, McDonagh TA. N-terminal pro-brain peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *European Heart Journal* 2003; 24: 1735-43.
5. 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.
6. Hernandez Madrid A, Miguelanez Díaz M, Escobar Cervantes C, Blanco Tirados B, Bernal E, Zamora J et al. Utilidad del péptido natriurético BNP en la evaluación de pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con resincronización. *Rev Esp cardiol* 2004;57: 299-305.
7. Aronson KD, Schwartz JS, Chen TM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997;95: 2660-7.
8. Tsutomoto T, Wada A, Meda K. Plasma brain natriuretic peptide level as a biochemical marker of morbidity and mortality in patients with asymptomatic or minimally symptomatic left ventricular dysfunction. Comparison with plasma angiotensin II and endothelin-1. *Eur Heart J* 1999;20: 1799-807.
9. Hüllsmann M, Berger R, Sturm B. Prediction of outcome by neurohormonal activation, the six-minute walk test and the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire in a outpatient cohort with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2002;23: 886-91.
10. Richards AM, Doughty R, Nicholls MG. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction. Australia-New Zealand Heart Failure Group. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(7): 1781-7.
11. Zugck C, Haunstetter A, Kruger. Impact of Beta-blocker treatment on the prognostic value of currently used risk predictors in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39: 1615-22.