

Artículo Original

NT-proBNP: marcador biológico útil para monitorización del estado clínico y guía terapéutica en pacientes ambulatorios portadores de insuficiencia cardíaca sistólica

NT-Pro BNP: Biologic marker used for the monitoring of the clinical status and therapy guideline in outpatients with advanced heart failure

Dr. Santiago Acle

Residente de Medicina Interna.
Facultad de Medicina. UdelaR.
Montevideo.

Dr. Marcelo Valverde

Asistente de Clínica Médica. Facultad
de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dra. Gabriela Ormaechea

Profesora Agregada de Clínica
Médica. Facultad de Medicina.
UdelaR. Montevideo.

Grupo UMIC

RESUMEN: Arch Med Interna 2010 - XXXII(1):05-08

Múltiples estudios internacionales han demostrado la utilidad del péptido natriurético de tipo B (BNP) y de la fracción amino-terminal del BNP (NT-proBNP) en el diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca (IC), principalmente en pacientes que consultan por disnea de difícil diagnóstico en el departamento de emergencia. La sensibilidad de este test es muy elevada, con valores predictivos significativos, constituyendo una prueba de screening de disfunción ventricular que se correlaciona con parámetros clínicos y con hallazgos ecocardiográficos. La evidencia actual les atribuye además un rol fundamental en el seguimiento de la situación clínica de pacientes con IC en consulta ambulatoria, como marcador pronóstico, predictor de hospitalizaciones y eventos adversos, como herramienta guía para optimizar el tratamiento farmacológico y para definir la utilidad de otras medidas terapéuticas no farmacológicas. A continuación se expone nuestra experiencia al respecto, a través del análisis de un estudio que presentó como objetivo evaluar la utilidad del NT-proBNP como marcador biológico para la monitorización del estado clínico y como guía terapéutica en pacientes con Insuficiencia Cardíaca Sistólica (ICS).

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca, Péptidos natriuréticos, Estadio clínico, Guía terapéutica.

SUMMARY: Arch Med Interna 2010 - XXXII(1):05-08

Multiple international studies have demonstrated the clinical utility of B-type natriuretic peptide (BNP) and the amino terminal fraction of BNP (NT-proBNP) in the diagnosis of Heart Failure (HF), especially in patients who present in the emergency department with dyspnea of unknown etiology. This high sensitivity test, shows significant predictive values and functions as a screening tool for ventricular dysfunction that is correlated with clinical parameters and echocardiographic findings. Recent evidence shows that BNP and NT-proBNP have an important role in clinical follow up of ambulatory patients as prognostic markers, predictors of hospitalizations and predictors of cardiovascular events. In addition, they are a useful tool to optimize pharmacologic treatment and to define the utility of non-pharmacological therapeutic measures. We present our experience on this issue through the analysis of a study which primary objective was to assess the utility of NT-proBNP as a biological marker in clinical monitoring and as a therapeutic guide in patients with Systolic Heart Failure (SHF).

Keywords: Heart failure, Natriuretic peptides, Clinical stage, Therapeutic guide.

INTRODUCCIÓN

A pesar de los notables avances acerca del conocimiento de la IC, esta enfermedad sigue representando un importante desafío clínico, tanto en lo que refiere a su diagnóstico correcto y oportuno, como en lo que respecta al control evolutivo, pronóstico y de respuesta terapéutica. El ya clásico modelo neurohumoral es el que ha logrado mayores avances en cuanto a la interpretación fisiopatológica de la misma. En base a dicho modelo se han identificado varios marcadores humorales vinculados estrechamente con la enfermedad (noradrenalina, vasopresina, péptidos natriuréticos, renina, endotelina). Estos mediadores se activan en un intento inicial de compensar el deterioro hemodinámico de la IC, pero su persistencia resulta deletérea y se asocia a mala evolución, complicaciones y muerte por esta entidad. Por tanto, su presencia es de notable valor tanto para el diagnóstico como para el seguimiento evolutivo y pronóstico de esta enfermedad. Desde el punto de vista práctico, se debe destacar que dentro de ellos, los péptidos natriuréticos se han posicionado como los mejores candidatos para establecer el perfil neuroendócrino de la IC, y por tanto resultarían útiles como biomarcadores para la monitorización del estado clínico, el seguimiento evolutivo y la valoración pronóstica y de respuesta terapéutica en estos pacientes. En particular el rol de los Péptidos Natriuréticos de tipo B, incluyendo el BNP y el NT-proBNP ha sido profundamente investigado en la última década por diversos autores con resultados por demás alentadores¹⁻¹².

A continuación se expone un informe preliminar de un estudio prospectivo, observacional, descriptivo y analítico, el cual tiene como objetivo primario evaluar la utilidad del NT-proBNP como marcador biológico para la monitorización del estado clínico y como guía terapéutica en pacientes portadores de IC sistólica (ICS) seguidos en forma ambulatoria en una Unidad Multidisciplinaria de Insuficiencia Cardíaca (UMIC).

La determinación de la concentración plasmática del NT-proBNP es un método no invasivo, exento de riesgos, práctico, accesible, rápido y económico, por lo cual cumple con las premisas fundamentales de un test analítico destinado a la toma de decisiones en la práctica clínica. El estudio consta de dos etapas analíticas, separadas por un período de seguimiento de 2 años. El reclutamiento de los pacientes se realizó entre el 1° de marzo y el 15 de abril del año 2008. Los resultados que se exponen a continuación son conclusiones primarias obtenidas del análisis crítico realizado según datos obtenidos en el período de reclutamiento de pacientes. Una vez culminada la evaluación de la segunda etapa analítica (1° de marzo a 15 de abril de 2010), el objetivo final de este trabajo será definir un punto de corte de valores plasmáticos de NT-proBNP que sea de utilidad como marcador de riesgo de presentar mala evolución, complicaciones, hospitalización y muerte a 2 años y por tanto establezca las diferentes estrategias a adoptar en dicha población de pacientes. Dicho objetivo sería de fundamental valor en aquellos pacientes en igual clase funcional (CF) de la New York Heart Association (NYHA) y/o con valores similares de fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) según ecocardiografía.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se establecieron como criterios de inclusión para el estudio:

- Pacientes pertenecientes a la cohorte de la UMIC.
- Mayores de 18 años.

- De ambos sexos.
- Portadores de ICS definida por ecocardiografía (FEVI < 40%).
- De cualquier etiología.
- Independientemente del tratamiento.

Se excluyeron aquellos pacientes portadores de patologías capaces de alterar los valores plasmáticos de NT-proBNP:

- Miocarditis o pericarditis activa.
- Enfermedad hepática o pulmonar severa.
- Nefropatía crónica con creatinemia mayor a 2,5 mg/dl.
- Infarto agudo de miocardio en los 3 meses previos.

Se incluyó en el estudio un grupo integrado por pacientes sin IC (control-sanos) con un n = 10. Desde el punto de vista ético se requirió que los pacientes firmaran un formulario de consentimiento informado, tras explicación de las características del estudio. Los pacientes fueron clasificados según su condición basal en 2 grupos: pacientes en control-estables y pacientes en titulación.

Se consideraron pacientes en control-estables aquellos que cumplían los siguientes criterios:

- En seguimientos de larga data, bajo tratamiento óptimo para su situación clínica, asintomáticos o sintomáticos en CF I de la NYHA, sin progresión de la misma, en control periódico en la UMIC.

La variable en titulación abarcó 3 subgrupos de pacientes:

- Ingresos a UMIC (casos nuevos vírgenes de tratamiento).
- Pacientes en inicio reciente de su tratamiento para IC (tratamiento en dosis subóptimas).
- Aquellos pacientes previamente estables que hubieran agravado su condición clínica al momento de la consulta (con elementos clínicos de descompensación).

En cada consulta un médico especializado en IC realizó la anamnesis y el examen físico pormenorizado, con el registro correspondiente en la historia clínica, de acuerdo al protocolo de seguimiento de la UMIC. El médico del área asistencial consignó el estado clínico del paciente, y realizó la/s modificación/es terapéutica/s necesaria/s, siguiendo las pautas de tratamiento de la unidad. Concomitantemente se realizó la determinación plasmática de NT-proBNP mediante análisis por quimioluminiscencia en un analizador Cardiac Pro-BNP Reader (Roche Diagnostics®). El analizador realiza la determinación de las concentraciones plasmáticas del NT-proBNP en 12 minutos, cuantificando valores entre 60 y 3.000 pg/ml, cuando los valores son menores a 60 o mayores a 3.000 no establece el valor en unidades, expresando el mismo como < 60 pg/ml o > 3000 pg/ml respectivamente. Cabe destacar que el médico asistencial desconoció los valores de NT-proBNP y que los profesionales encargados del área analítica no evaluaron la condición clínica del paciente ni tuvieron conocimiento acerca de la/s posible/s modificación/es realizadas en el tratamiento. El análisis estadístico de los datos recabados fue procesado mediante el Software Epi Info 2005® del Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) (Atlanta, Estados Unidos) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS/WHO) (Ginebra, Suiza). Las variables discretas se expresaron con su frecuencia absoluta y relativa. La comparación de los resultados de las variables numéricas continuas se realizó mediante prueba de t. Las asociaciones de las variables cualitativas se realizaron usando la prueba del chi-cuadrado. Se consideró estadísticamente significativo un valor de p < 0,05 y altamente significativo si p < 0,01 con un nivel de confianza en todas las pruebas de 95% y con un error alfa de 0,05. Los resultados derivados

del análisis sistemático de los datos obtenidos se expresaron mediante la redacción crítica correspondiente.

RESULTADOS

En el estudio se incluyeron un total de 74 pacientes, con una media de edad de 62 años (rango etario entre 38 y 80 años), siendo 48 pacientes de sexo masculino y 26 de sexo femenino. De la evaluación inicial, 30 pacientes (41%) fueron clasificados en condición de control-estables y 44 (59%) como pacientes en titulación. Dentro del grupo de titulación, la distribución de pacientes fue la siguiente:

- inicio reciente de tratamiento (dosis subóptimas): 24 pacientes (55%)
- pacientes previamente estables que hubieran agravado su situación clínica: 11 pacientes (25%)
- casos nuevos: 9 pacientes (20%)

La utilización de los valores de corte de NT-pro BNP expresados para la categorización de los pacientes en diferentes grupos (450, 1.000 y 2.500 pg/ml), se realizó según la recomendación de estudios clínicos internacionales¹³⁻¹⁴.

Las determinaciones de los valores plasmáticos de NT-proBNP realizadas en el grupo de pacientes control-estables evidenciaron los siguientes resultados (Tabla I):

- 25 pacientes (83%) presentaban valores menores a 450 pg/ml.
- 5 casos (17%) exhibieron valores entre 450 y 1.000 pg/ml.

En dicho grupo se destaca la ausencia de pacientes con valores plasmáticos de NT-proBNP mayores a 1.000 pg/dl.

Dentro de los pacientes en la condición de titulación, los valores de NT-proBNP obtenidos fueron los siguientes (Tabla II):

- 14 pacientes (32%) presentaron valores mayores a 2.500 pg/ml.
- 17 pacientes (39%) entre 2.500 y 1.001 pg/ml.
- 12 pacientes (27%) entre 1.000 y 450 pg/ml.
- 1 paciente (2%) presentó valores plasmáticos de NT-proBNP inferiores a 450 pg/ml.

De esto se desprende que los pacientes en titulación presentaron valores plasmáticos de NT proBNP más eleva-

Tabla I. Valores plasmáticos de NT-proBNP en pacientes en control-estables

Intervalo de NT-proBNP (pg/ml)	Nº de pacientes
< 450	25 (83%)
450 – 1.000	5 (17%)
> 1.000	0
Total	30

Tabla II. Valores plasmáticos de NT-proBNP en pacientes en Titulación

Intervalo de NT-proBNP (pg/ml)	Nº de pacientes
< 450	1 (2%)
450 – 1.000	12 (27%)
1.001 – 2.500	17 (39%)
> 2.500	14 (32%)
Total	44

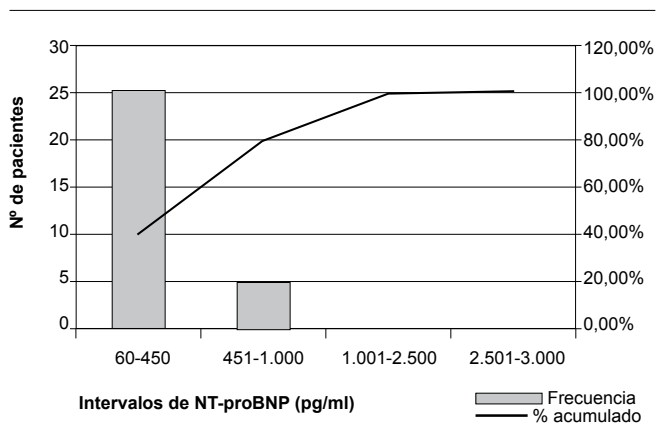


Fig. 1. Distribución de los valores de NT-proBNP en pacientes en control-estables.

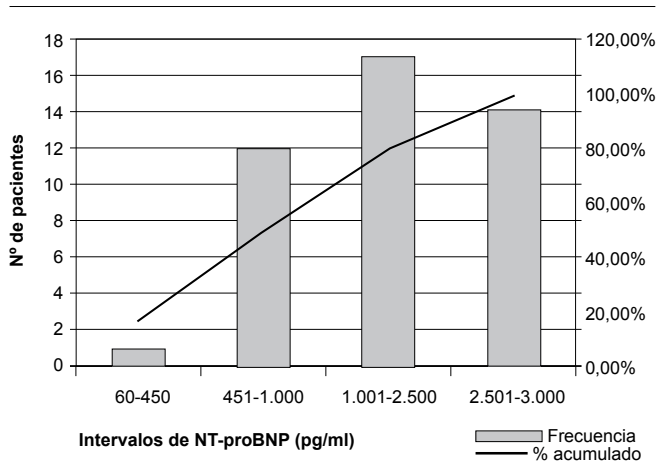


Fig. 2. Distribución de los valores de NT-proBNP en pacientes en titulación.

dos que los pacientes en control-estables. Este último grupo mostró una media de 338 pg/ml ($s = 433$) (IC 95%: 177; 499), mientras que el primero presentó una media de 1322 pg/ml, ($s = 1.020$) (IC 95%: 1.009; 1635), resultando la diferencia entre estas dos medias, según prueba de t, estadísticamente significativa, con un valor $p < 0,0005$ (Figuras 1 y 2).

Se debe agregar que en el grupo de individuos sin ICS (controles-sanos) todos los individuos presentaron valores de NT-proBNP < 60 pg/ml.

Aquellos pacientes en los cuales el médico tratante establecía la necesidad de hospitalizar e intensificar el tratamiento de la IC eran coincidentemente los que presentaban valores de NT-proBNP más elevado. Dentro de este grupo, 7 presentaron valores mayores a 3.000 pg/ml (valor máximo cuantificable por el método utilizado), de los cuales:

- 1 falleció en un plazo menor a 60 días
- 1 fue admitido en lista de trasplante cardíaco (TC)
- 2 fueron derivados a electrofisiología para terapia de resincronización cardíaca (RSC)
- 3 fueron hospitalizados en Unidad de Cuidados Intermedios para estabilización.

En cuanto a la relación valores plasmáticos de NT-proBNP y clase funcional de la IC, los pacientes en CF I-II de la NYHA presentaron una media de 522 pg/ml. ($s = 550$) (IC 95%: 371; 673). A diferencia de esto, el conjunto de pacientes en CF III-IV presentaron una media de NT-proBNP de 2056 pg/ml ($s = 982$) (IC 95%: 1613; 2499). Dicha diferencia resultó estadísticamente significativa con una $p < 0,005$ según prueba de t (Tabla III).

Tabla III. Relación valores plasmáticos de NT-proBNP y clase funcional de la IC

IC CF III-IV	
Intervalo de NT-proBNP (pg/ml)	Nº de pacientes
< 450	0
450 – 1.000	4 (19%)
1.001 – 2.500	7 (33%)
> 2500	10 (48%)
Total	21

IC CF I-II	
Intervalo de NT-proBNP (pg/ml)	Nº de pacientes
< 450	32 (60%)
450 – 1.000	14 (27%)
1.001 – 2.500	6 (11%)
> 2.500	1 (2%)
Total	53

Tabla IV. Relación valores plasmáticos de NT-proBNP y FEVI

FEVI	< 450	450 - 1000	1001 - 2500	>2500	
15 – 25%	0	3	7	14	24
26 – 35%	7	9	7	0	23
> 35%	23	3	1	0	27
Total	30	15	15	14	74

Como observación adicional se objetivó una asociación entre la FEVI y el valor de NT proBNP en sangre, evidenciándose que a menor FEVI, mayor valor de NT-proBNP, siendo esta asociación estadísticamente significativa ($\chi^2 = 53.3$; $p < 0.001$) (Tabla IV).

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

Estos hallazgos nos llevan a plantear que los valores plasmáticos de NT-proBNP permiten reconocer dentro de una población portadora de ICS aquellos pacientes con elementos de inestabilidad clínica, en los cuales se requiere realizar un seguimiento más estricto y optimizar el tratamiento instituido, incluyendo la posibilidad de recurrir a medidas terapéuticas no farmacológicas. Además, dicho método sería capaz de identificar pacientes que a pesar de presentarse en la misma CF y/o con valores similares de FEVI, sin evidencia de inestabilidad clínica, se encuentran en riesgo de sufrir eventos adversos, incluyendo mala evolución, complicaciones, hospitalización y muerte. En dichos casos el aporte de este método analítico sería fundamental dado que en este grupo (aparentemente en similar condición) pueden existir pacientes con pronósticos diferentes, sobre los que habría que actuar en forma diferencial. Dichas hipótesis, que se han planteado como objetivos finales del trabajo, podrán ser va-

lidadas o rechazadas una vez concluido el período observacional establecido. Desde el punto de vista práctico, es un test aplicable y factible ya que se trata de una herramienta práctica, rápida y reproducible. Este análisis confirma la evidencia de la alta eficacia del NT-proBNP como parámetro útil para la monitorización del estado clínico, guía terapéutica y de valor pronóstico en pacientes portadores de ICS en seguimiento ambulatorio, tal cual lo sugieren las diferentes publicaciones internacionales consultadas.

BIBLIOGRAFÍA

- Luther S, McCullough P, Havranek E, et al. For the Cardiovascular Outcomes Research Consortium. The Relationship Between B-type Natriuretic Peptide and Health Status in Patients With Heart Failure. *J Card Fail* 2005; 11(6):414 - 421.
- Schou M, Gustafsson F, Kjaer A, et al. Long-term clinical variation of NT-proBNP in stable chronic heart failure patients. *Eur Heart J*. 2007; 28(2):177-182.
- Feola M, Aspromonte N, Canali C, et al. Prognostic value of plasma brain natriuretic Peptide, urea nitrogen, and creatinine in outpatients >70 years of age with heart failure. *Am J Cardiol* 2005;96(5):705-9.
- Gardner RS, Chong KS, Morton JJ, McDonagh TA: A change in N-terminal pro-brain natriuretic peptide is predictive.
- George J, Patal S, Wexler D, et al. Circulating erythropoietin levels and prognosis in patients with congestive heart failure: comparison with neurohormonal and inflammatory markers. *Arch Intern Med*. 2005;165(11):1304 -1309.
- Kistorp C, Raymond I, Pedersen F, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide, C-reactive protein, and urinary albumin levels as predictors of mortality and cardiovascular events in older adults. *JAMA* 2005;293(13):1609-1616.
- Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, et al. N-Terminal-Pro-Brain Natriuretic Peptide Predicts Outcome After Hospital Discharge in Heart Failure Patients. *Circulation* 2004; 110:2168-2174.
- Laukkanen J, Kurl S, Ala-Kopsala M, et al. Plasma N-terminal fragments of natriuretic propeptides predict the risk of cardiovascular events and mortality in middle-aged men. *Eur Heart J* 2006;27(10):1230-1237.
- Barretto A, Oliveira M., Cassaro-Strunz C, et al. NT-ProBNP serum levels are an excellent prognostic predictor in patients with advanced heart failure hospitalized for compensation. *J Card Fail* 2004; 10(4): 595-603.
- Braunschweig F, Fahrleitner A, Ghio S, et al. Relationship Between Serial Measurements of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Ambulatory Cardiac Filling Pressures in Outpatients With Heart Failure. *JACC* 2003;41(6)Supp A:1013-1069.
- Casado J, Díaz B, Suárez C. Utilidad del NT-proBNP como marcador biológico de la situación clínica en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica seguidos de forma ambulatoria. *Rev Esp Card* 2008;61(2):206-210.
- Perna E. Utilidad de los marcadores serológicos en el diagnóstico y estratificación de riesgo de la insuficiencia cardíaca. *Rev. Insuficiencia. Cardíaca* 2007; 2(2):55-61.
- Baggish AL, Siebert U, Lainchbury LJ, et al. A validated clinical and biochemical score for the diagnosis of acute heart failure: the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE). *Acute Heart Failure Score*. *Am Heart J* 2006;151:48-54.
- Perna ER, Macin SM, Cimbaro Canella JP, et al. Should N-terminal probrain natriuretic peptide be routinely measured at admission in patients with acutely decompensated heart failure for long term risk stratification? *Eur Heart J* 2006; 27(Suppl):854[Abs].