

## Artículo original

## Valor pronóstico comparativo del pro-péptido natriurético tipo B aminoterminal urinario en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda descompensada

Sergio Manzano-Fernández<sup>a,\*</sup>, James L. Januzzi<sup>b</sup>, Miguel Boronat García<sup>c</sup>, Juan C. Bonaque-González<sup>a</sup>, Carmen Muñoz-Esparza<sup>a</sup>, María D. Albaladejo-Otón<sup>c</sup>, Francisco J. Pastor-Pérez<sup>a</sup>, Patricia Pastor<sup>d</sup>, Mariano Valdés<sup>a</sup> y Domingo A. Pascual-Figal<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

<sup>b</sup> Division of Cardiology, Massachusetts General Hospital, Boston, Estados Unidos

<sup>c</sup> Departamento de Bioquímica, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

<sup>d</sup> Departamento de Cirugía General, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

## Historia del artículo:

Recibido el 27 de mayo de 2010

Aceptado el 3 de octubre de 2010

On-line el 11 de marzo de 2011

## Palabras clave:

Insuficiencia cardiaca

Péptido natriurético

Pronóstico

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** Se ha sugerido que las concentraciones urinarias de la porción aminoterminal del pro-péptido natriurético tipo B (NT-proBNP) pueden tener valor pronóstico en pacientes con insuficiencia cardiaca estable, pero hasta ahora no se ha realizado una comparación directa con las concentraciones plasmáticas de este marcador en pacientes con una insuficiencia cardiaca aguda descompensada (ICAD). El objetivo de este estudio fue comparar el valor pronóstico de la concentración plasmática de NT-proBNP con el de la concentración urinaria de este marcador en la estratificación del riesgo de los pacientes con ICAD.

**Métodos:** Se estudió prospectivamente a pacientes consecutivos hospitalizados con ICAD. A la llegada al hospital, se obtuvieron simultáneamente muestras de sangre y orina, para determinar las concentraciones de NT-proBNP. Se realizó un seguimiento clínico, y se registraron la mortalidad y la hospitalización por insuficiencia cardiaca.

**Resultados:** Se incluyó un total de 138 pacientes (mediana de edad, 74 años [rango intercuartiles, 67-80]; 54 varones). Durante una mediana de seguimiento de 387 días [rango intercuartiles, 161-559], 65 pacientes (47%) presentaron eventos clínicos adversos. La concentración plasmática de NT-proBNP fue más alta en los pacientes que presentaron eventos clínicos adversos (4.561 pg/ml [2.191-8.631] frente a 2.906 pg/ml [1.643-5.823];  $p = 0,03$ ), mientras que la concentración urinaria de NT-proBNP fue similar en ambos grupos ( $p = 0,62$ ). En los análisis de regresión de Cox multivariable, la concentración plasmática de NT-proBNP se asoció a un mayor riesgo de eventos clínicos adversos, tanto como variable continua (por 100 pg/ml; razón de riesgos [HR] = 1,004; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,001-1,007;  $p = 0,003$ ) o categórica ( $\geq 3.345$  pg/ml; HR; IC del 95%, 1,41-3,93;  $p = 0,001$ ). En cambio, la concentración urinaria de NT-proBNP no se asoció a una evolución clínica adversa.

**Conclusiones:** La concentración plasmática de NT-proBNP es superior a la concentración urinaria de este marcador en la predicción de los resultados clínicos adversos en pacientes con ICAD.

© 2010 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Comparative Prognostic Value of Plasma and Urinary N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Acute Destabilized Heart Failure

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** Urinary concentrations of amino-terminal pro-B type natriuretic peptide (NT-proBNP) may be prognostically meaningful; however, direct comparison to plasma concentrations of this marker have not been performed in patients with acutely decompensated heart failure (ADHF). The aims of this study were to compare the prognostic value of plasma versus urinary NT-proBNP concentration for the risk stratification of patients with ADHF.

**Methods:** Consecutive hospitalized patients with ADHF were prospectively studied. Blood and urine samples were simultaneously collected on hospital arrival to determine NT-proBNP concentrations. Clinical follow-up was obtained, and the occurrence of mortality and heart failure hospitalization was registered.

**Results:** The study included 138 patients (median, 74 years [interquartile range, 67-80]; 54% men). During a median follow-up period of 387 days [interquartile range, 161-559], 65 patients (47%) suffered adverse clinical events. Plasma NT-proBNP concentration was higher among patients who presented adverse events (4561 pg/mL [2191-8631] vs 2906 pg/mL [1643-5823];  $P = .03$ ), whereas urinary NT-proBNP was similar in both groups ( $P = .62$ ). After multivariable Cox regression analyses, plasma

## Keywords:

Heart failure

Natriuretic peptide

Prognosis

\* Autor para correspondencia: Departamento de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Ctra. Madrid-Cartagena s/n, 30120 Murcia, España. Correo electrónico: sergiosmf13@hotmail.com (S. Manzano-Fernández).

NT-proBNP concentration was associated with a higher risk of adverse events, whether considered continuously (per 100 pg/mL; hazard ratio [HR] = 1.004; 95% confidence interval [CI], 1.001-1.007;  $P = .003$ ) or categorically ( $\geq 3345$  pg/mL; HR = 2.35; 95%CI, 1.41-3.93;  $P = .001$ ). In contrast, urinary NT-proBNP concentration was not associated with adverse outcomes.

**Conclusions:** Plasma NT-proBNP concentration is superior to urinary NT-proBNP concentration for the prediction of adverse clinical outcomes among unselected patients with ADHF.

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

© 2010 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Abreviaturas

ICAD: insuficiencia cardiaca aguda descompensada

FGe: filtración glomerular estimada

FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda

IC: insuficiencia cardiaca

NT-proBNP: porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B

## INTRODUCCIÓN

Una posible estrategia para mejorar el tratamiento de los pacientes con una insuficiencia cardiaca aguda descompensada (ICAD) es la que se basa en el empleo de biomarcadores para mejorar la valoración diagnóstica y pronóstica de estos pacientes, y que en conjunto puede ayudar en la toma de decisiones terapéuticas por parte del clínico. De entre los biomarcadores cardiacos, la determinación plasmática del péptido natriurético tipo B y del fragmento aminoterminal de la proteína precursora (NT-proBNP) en el plasma han mostrado ser especialmente útiles para establecer el diagnóstico de ICAD, y son capaces de aportar una información pronóstica valiosa en los pacientes que acuden a servicios de urgencias hospitalarios por disnea aguda. Además, el uso de estos péptidos puede ser útil para la selección de los pacientes según su gravedad y para la asistencia intrahospitalaria de los pacientes con ICAD<sup>1-6</sup>.

Estudios recientes han mostrado que la determinación de la concentración de péptidos natriuréticos en orina puede ser útil en la predicción de eventos clínicos adversos en pacientes con insuficiencia cardiaca (IC)<sup>7,8</sup>. Sin embargo, estos estudios han examinado predominantemente a pacientes ambulatorios con IC crónica y hasta el momento no se han realizado comparaciones con determinaciones plasmáticas en pacientes con ICAD. En consecuencia, la aplicabilidad de la utilidad pronóstica de las concentraciones urinarias de NT-proBNP a pacientes con ICAD continúa sin estar clara. Por consiguiente, en el presente estudio hemos evaluado el valor pronóstico de las determinaciones de NT-proBNP en orina, y lo hemos comparado con el de las concentraciones plasmáticas de NT-proBNP en la estratificación del riesgo de una población hospitalizada por ICAD.

## MÉTODOS

### Población de estudio y protocolo

La población de estudio la formaron pacientes con ICAD de un estudio prospectivo anteriormente publicado<sup>9</sup>. Entre septiembre de 2006 y febrero de 2008 incluimos prospectivamente en el estudio a 138 pacientes ingresados de forma consecutiva con un diagnóstico inicial de ICAD (diagnosticada clínicamente aplicando las guías actuales<sup>10</sup>) en el Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia, España). Se obtuvieron

simultáneamente muestras de sangre y orina de todos los pacientes, a su llegada al servicio de urgencias.

Se registraron prospectivamente las características clínicas basales y los eventos clínicos aparecidos en el hospital. Se realizó también una ecocardiografía en todos los pacientes antes del alta hospitalaria. Se determinó la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) utilizando el método biplanar de Simpson. Todos los pacientes recibieron un tratamiento estándar según lo recomendado por las guías existentes en ese momento<sup>10</sup>. Durante todo el periodo de hospitalización, las decisiones de tratamiento clínico de cada paciente fueron tomadas por el cardiólogo encargado, que no conocía las concentraciones de NT-proBNP del paciente.

### Análisis bioquímico

Se obtuvieron simultáneamente muestras de sangre y orina de todos los pacientes a su llegada al servicio de urgencias. Tras la centrifugación a 1.300 rpm y 4 °C durante 10 min, se separaron las muestras de orina y plasma y se conservaron en criotubos a -80 °C hasta el momento de realizar las determinaciones. Antes del análisis, las muestras de orina se centrifugaron a 13.200 rpm a 4 °C durante 30 min, para evitar posibles interferencias en la determinación del NT-proBNP producidas por la precipitación de sales en la orina. Las concentraciones plasmáticas y urinarias de NT-proBNP se determinaron con un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia a través del analizador Modular Analytics E170 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania). El coeficiente de variación intraensayo para el NT-proBNP fue del 1,8% para 221 pg/ml y del 3,1% para 4.250 pg/ml. Con objeto de tener en cuenta posibles diferencias en las concentraciones urinarias de NT-proBNP, introdujimos también una corrección según las concentraciones urinarias de creatinina (nanogramos por miligramo de creatinina urinaria). Se calculó la filtración glomerular estimada (FGe) con la versión abreviada de la fórmula *Modification of Diet in Renal Disease* ( $\text{ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ ,  $186,3 \times [\text{creatinina plasmática}] - 1,154 \times [\text{edad}] - 0,203$ ) (el factor de corrección para las mujeres fue  $\times 0,742$ )<sup>11</sup>.

### Seguimiento y variable de valoración clínica

Se realizó un seguimiento clínico de los pacientes durante una mediana de 387 días [rango intercuartiles (RIC), 161-559], y se tomó una fecha final común para todos los casos como criterio para la finalización del estudio. Es importante señalar que, al final del seguimiento, se registró en todos los pacientes la aparición de eventos clínicos adversos. Los eventos del estudio se definieron como la combinación de la mortalidad y/o los reingresos por IC. Las muertes se determinaron a partir de las historias clínicas disponibles y los certificados de defunción. Si la historia clínica hospitalaria era ambigua o no se disponía de ella, se consultaron los registros de defunciones nacionales. En los pacientes que requirieron hospitalización, se revisaron cuidadosamente las historias clínicas para caracterizar mejor la causa de la hospitalización. El estudio fue aprobado por el comité ético local y se

obtuvo el consentimiento informado de cada paciente en el momento de la inclusión en el estudio.

## Análisis estadístico

Se evaluó la distribución normal de las variables continuas con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Los datos con una distribución normal se presentan mediante la media  $\pm$  desviación estándar y los datos de distribución no normal en forma de mediana [RIC]. Las variables categóricas se expresan mediante porcentajes. Los análisis categorizados se llevaron a cabo comparando a los pacientes que presentaron eventos clínicos adversos con los que no los sufrieron durante el periodo de seguimiento. Las diferencias de las características basales se compararon con la prueba de t de Student o la prueba de la U de Mann-Whitney por lo que respecta a las variables continuas y mediante la prueba de  $\chi^2$  para las variables categóricas. La relación entre cada biomarcador y otros parámetros se evaluó con la correlación de rango de Spearman. Se realizaron análisis de regresión lineal múltiple para evaluar el efecto independiente que tenían las variables clínicas sobre las concentraciones urinarias de NT-proBNP. Los modelos multivariantes se ajustaron a través de un algoritmo de selección escalonada con el empleo de las siguientes variables: edad, índice de masa corporal, presión arterial sistólica, clase funcional III-IV de la *New York Heart Association*, FEVI, fibrilación/flutter auricular, tratamiento actual con antagonistas de aldosterona al ingreso en el hospital, antecedentes previos de infarto agudo de miocardio con elevación del ST, FGe, albúmina, troponina T, proteína C reactiva y NT-proBNP plasmático. Dado que las concentraciones urinarias y plasmáticas de NT-proBNP no tenían una distribución normal, para los análisis de regresión lineal se utilizaron transformaciones con logaritmos naturales; y no se detectó multicolinealidad en ninguno de los modelos utilizados. El valor pronóstico de la concentración plasmática de NT-proBNP y el de la concentración urinaria se evaluaron como variables continuas y categóricas (por encima y por debajo de la mediana de concentraciones). Calculamos las razones de riesgos (HR) derivadas del análisis de regresión de Cox para identificar los factores que predecían la aparición de eventos clínicos adversos durante el seguimiento. El efecto independiente que tenían las variables sobre el pronóstico se calculó con un análisis de regresión multivariable de Cox, en el que se incorporaron las covariables con valores de  $p < 0,1$  en el análisis univariable. Se evaluó el supuesto de linealidad con el empleo de los residuos de Martingale. Se utilizaron gráficos de riesgos log-acumulativos, covariables dependientes del tiempo y residuos de Schoenfeld para evaluar la adherencia a los supuestos de riesgos proporcionales del modelo de Cox. La capacidad predictiva del modelo final se cuantificó con el índice C. Se evaluó la capacidad predictiva añadida por el NT-proBNP urinario al NT-proBNP plasmático con el cálculo de la mejora de discriminación integrada (IDI por *integrated discrimination improvement*), según lo descrito por Pencina et al.<sup>12</sup>. El índice C y la IDI se validaron internamente con un *bootstrapping* de 1.000 veces utilizando un muestreo aleatorio del 100% mediante sustitución. La incidencia acumulativa de eventos clínicos adversos se estimó con el método de Kaplan-Meier, y se utilizó el parámetro estadístico de *log-rank* para las comparaciones. Se aceptaron como estadísticamente significativos todos los valores de  $p < 0,05$ . El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 15.0 para Windows (SPSS, Inc., Chicago, Illinois, Estados Unidos).

## RESULTADOS

### Población en estudio

Las características clínicas de los pacientes del estudio se indican en la tabla 1, en la que se describe una población de

**Tabla 1**

Características clínicas y bioquímicas basales de toda la cohorte

Variables	Pacientes (n = 138)
Edad (años)	74 [67-80]
Varones	74 (54)
Índice de masa corporal	28 [26-31]
Presión arterial sistólica (mmHg)	151 $\pm$ 36
Frecuencia cardíaca (lat/min)	105 $\pm$ 31
Fracción de eyección ventricular izquierda	50 [35-60]
Clase funcional de la NYHA III o IV previa	44 (32)
Insuficiencia cardíaca crónica	86 (62)
Insuficiencia cardíaca coronaria	48 (35)
Diabetes mellitus	70 (51)
Hipertensión	114 (83)
Fibrilación/flutter auricular	86 (63)
IMEST previo	36 (26)
Ictus previo	22 (16)
Anemia	64 (46)
Uso de fármacos inotrópicos en el hospital	2 (1,4)
Hemoglobina (g/dl)	12,5 $\pm$ 2,1
Creatinina (mg/dl)	1,2 [0,9-1,5]
FG estimada (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	63 $\pm$ 25
Nitrógeno ureico en sangre (mg/dl)	51 [39-72]
Albúmina (g/dl)	4,0 $\pm$ 0,5
Sodio (mEq/l)	139 $\pm$ 5,6
Ácido úrico (mg/dl)	7,7 $\pm$ 2,7
Proteína C reactiva (mg/dl)	1,2 [0,5-3]
Troponina T (ng/ml)	0,01 [0,01-0,06]
NT-proBNP en plasma (pg/ml)	3.345 [1.900-7.205]
NT-proBNP en orina (pg/ml)	73 [41-213]
NT-proBNP en orina/creatinina en orina (pg/mg Cr)	2,7 [1,66-6,49]
Tratamiento utilizado al ingreso	
Bloqueador beta	74 (54)
Inhibidor de la ECA/ARA-II	72 (55)
AA	47 (34)
Diurético de asa	122 (88)

AA: antagonista de aldosterona; ECA: enzima de conversión de la angiotensina; ARA-II: antagonista de los receptores de angiotensina; FG: filtración glomerular; NT-proBNP: porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B; NYHA: *New York Heart Association*; IMEST: infarto de miocardio con elevación del segmento ST. Los datos se expresan en forma de mediana [rango intercuartiles], en forma de media  $\pm$  desviación estándar, o como número (porcentaje).

pacientes con ICAD relativamente común. La mediana de edad de los pacientes del estudio fue de 74 años, y más de la mitad eran varones (54%). La mayoría de los pacientes tenía historia previa de hipertensión arterial y aproximadamente dos terceras partes presentaron IC *de novo*. La mediana de FEVI fue del 50% y un 54% de los pacientes presentó FEVI preservada (FEVI > 45%). Tal como era de esperar en pacientes con ICAD, la mediana de la concentración plasmática de NT-proBNP fue superior a la de la concentración urinaria de NT-proBNP (3.345 [1.900-7.205] pg/ml frente a 73 [41-213] pg/ml;  $p < 0,001$ ). Los pacientes con una FEVI reducida presentaron concentraciones plasmáticas de NT-proBNP más altas que las de los pacientes con una FEVI preservada (4.298 [2.238-10.963] pg/ml frente a 2.933 [1.628-5.242];  $p = 0,018$ ), mientras que las concentraciones urinarias de NT-proBNP fueron similares en los pacientes con una FEVI reducida o preservada (92 [44-225] pg/ml frente a 71 [40-195] pg/ml;  $p = 0,77$ ). Además, los pacientes con disfunción renal moderada-grave (FGe < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) presentaron unas concentraciones plasmáticas y urinarias de

**Tabla 2**

Análisis de correlación y factores determinantes independientes del log<sub>10</sub> de la concentración urinaria de la porción N-terminal de pro-péptido natriurético tipo B mediante un análisis de regresión múltiple

Variables	Univariable		Multivariable	
	r	p	β	p
Log <sub>10</sub> NT-proBNP plasmático	0,61	<0,001	0,52	<0,001
Fracción de eyección ventricular izquierda	-0,09	0,282	0,17	0,016
Albúmina	-0,44	<0,001	-0,24	<0,001
Proteína C reactiva	0,25	0,003	0,17	0,009
En tratamiento con AA al ingresar en el hospital	—	0,02*	-0,15	0,024
Fibrilación/flutter auricular	—	0,083 <sup>†</sup>	-0,16	0,009
IMEST previo	—	0,092 <sup>†</sup>	0,14	0,034
Clase funcional de la NYHA III o IV previa	—	0,308 <sup>†</sup>	—	0,4
Edad	0,22	0,011	—	0,95
Índice de masa corporal	-0,06	0,505	—	0,67
Presión arterial sistólica	-0,06	0,639	—	0,31
Troponina T	0,42	<0,001	—	0,25
FG estimada	-0,37	<0,001	—	0,13

AA: antagonista de aldosterona; FG: filtración glomerular; NT-proBNP: porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B; NYHA: *New York Heart Association*; IMEST: infarto de miocardio con elevación del segmento ST.

\* Valor de p para la prueba de U de Mann-Whitney.

**Tabla 3**

Características clínicas y de laboratorio basales de la población en estudio según la mortalidad y/o reingreso por insuficiencia cardíaca

	Sin eventos (n = 73)	Eventos (n = 65)	p
Edad (años)	73 [62-79]	76 [69-82]	0,037
Varones	41 (56%)	33 (51%)	0,53
Índice de masa corporal	29 [26-32]	28 [26-32]	0,9
Presión arterial sistólica (mmHg)	156 ± 34	148 ± 36	0,21
Frecuencia cardíaca (lati/min)	100 ± 34	99 ± 29	0,98
Fracción de eyección ventricular izquierda	52 [38-60]	49 [30-60]	0,43
Clase funcional de la NYHA III o IV previa	12 (16%)	32 (49%)	<0,001
Insuficiencia cardíaca crónica	38 (52%)	48 (74%)	0,008
Insuficiencia cardíaca coronaria	22 (30%)	26 (40%)	0,23
Diabetes mellitus	32 (44%)	38 (59%)	0,09
Hipertensión	62 (86%)	52 (80%)	0,34
Fibrilación/flutter auricular	42 (59%)	44 (68%)	0,3
IMEST previo	14 (19%)	22 (34%)	0,05
Ictus previo	10 (14%)	12 (19%)	0,45
Anemia	27 (27%)	37 (57%)	0,019
Uso de fármacos inotrópicos en el hospital	6 (8%)	13 (20%)	0,045
Hemoglobina (g/dl)	13 ± 2	12 ± 2	0,01
Creatinina (mg/dl)	1 [0,8-1,3]	1,2 [1-1,7]	0,01
FG estimada (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	69 ± 24	56 ± 25	0,003
Nitrógeno ureico en sangre (mg/dl)	47 [36-59]	58 [47-99]	<0,001
Albúmina (g/dl)	4,1 ± 0,4	4 ± 0,5	0,18
Sodio (mEq/l)	138 ± 6	138 ± 5	0,64
Ácido úrico (mg/dl)	7,5 ± 2,4	8 ± 2,9	0,24
Proteína C reactiva (mg/dl)	1 [0,6-3]	1,3 [0,4-3,4]	0,93
Troponina T (ng/ml)	0,01 [0,01-0,04]	0,02-[0,01-0,06]	0,029
<b>Tratamiento al alta</b>			
Bloqueadores beta	44 (60%)	30 (53%)	0,383
Inhibidores de la ECA/ARA-II	64 (88%)	48 (84%)	0,571
AA	31 (43%)	16 (28%)	0,09
Diuréticos de asa	69 (95%)	53 (93%)	0,729

AA: antagonista de aldosterona; ARA-II: antagonista de los receptores de angiotensina II; ECA: enzima de conversión de la angiotensina; FG: filtración glomerular; NYHA: *New York Heart Association*; IMEST: infarto de miocardio con elevación del segmento ST.

Los datos se expresan en forma de mediana [rango intercuartiles], en forma de media ± DE, o como número (%).

NT-proBNP superiores a las de los pacientes con función renal normal o casi normal (FGe = 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>): NT-proBNP en plasma, 5.897 [2.986-12.088] pg/ml frente a 2.252 [1.408-4.227] pg/ml ( $p < 0,001$ ) y NT-proBNP en orina, 155 [57-587] pg/ml frente a 56 [37-97] pg/ml ( $p < 0,001$ ).

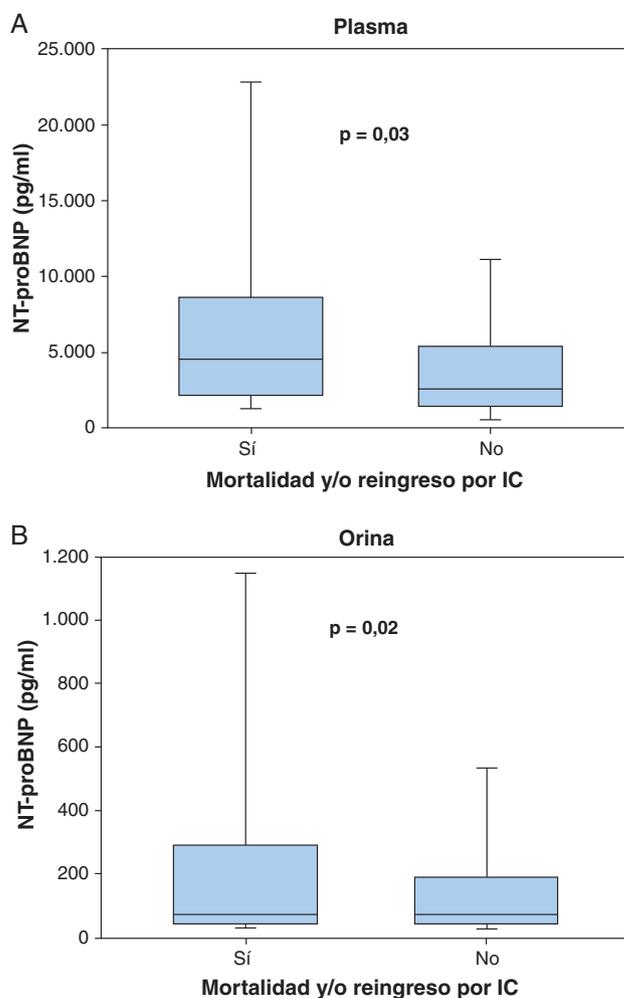
### Determinantes clínicos independientes de la concentración urinaria de porción N-terminal de pro-péptido natriurético tipo B

Los pacientes tratados con antagonistas de aldosterona presentaron, en el momento del ingreso, una concentración urinaria inferior de NT-proBNP (43 pg/ml [26-109] frente a 72 pg/ml [44-227];  $p = 0,02$ ), sin embargo no se observaron otras diferencias significativas de la concentración urinaria de NT-proBNP en relación con factores clínicos o con la medicación utilizada en el momento del ingreso en el hospital ( $p > 0,05$  en todos los casos). Tal como se muestra en la tabla 2, la concentración plasmática de NT-proBNP fue el principal factor predictivo independiente de los niveles urinarios de este marcador. El valor ajustado de R<sup>2</sup> del modelo que incluía estas variables fue de 0,55 ( $p < 0,001$ ) para el valor log<sub>10</sub> de la concentración urinaria de NT-proBNP.

### Análisis de la mortalidad y/o el reingreso por insuficiencia cardíaca

A lo largo del periodo de estudio, un total de 65 pacientes (47%) presentaron eventos clínicos adversos: 33 pacientes fallecieron y 44 pacientes fueron ingresados de nuevo en el hospital a causa de una descompensación de la IC. La distribución de las características y los parámetros de laboratorio en función de la aparición de eventos clínicos adversos se muestra en la tabla 3. Los pacientes que presentaron eventos clínicos adversos eran de mayor edad, tenían una prevalencia más alta de anemia e insuficiencia cardíaca crónica, y necesitaron apoyo inotrópico más frecuente durante la hospitalización.

Los pacientes que presentaron eventos clínicos tenían una concentración plasmática superior de NT-proBNP (4.561 pg/ml



**Figura 1.** Gráfico box plot de las concentraciones plasmáticas (A) y urinarias de porción N-terminal de pro-péptido natriurético tipo B (B) en pacientes que presentaron mortalidad y/o reingreso por insuficiencia cardíaca y en pacientes que no sufrieron estos eventos. IC: insuficiencia cardíaca; NT-proBNP: porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B.

**Tabla 4**

Análisis de riesgo de regresión de Cox para los factores predictivos de la mortalidad por todas las causas y/o el reingreso por insuficiencia cardíaca<sup>a</sup>

	Univariable		Multivariable <sup>b</sup>	
	HR	p	HR	p
Edad	1,03 (1,01-1,06)	0,008	—	0,235
Clase funcional de la NYHA III o IV previa	3,34 (2,03-5,49)	<0,001	3,58 (2,16-5,93)	<0,001
IMEST previo	1,81 (1,08-3,04)	0,024	1,69 (1,01-2,85)	0,047
Insuficiencia cardíaca crónica	1,82 (1,05-3,17)	0,034	—	0,23
Diabetes mellitus	1,65 (1,01-2,71)	0,049	—	0,08
Anemia	1,75 (1,07-2,87)	0,026	—	0,24
Uso de fármacos inotrópicos en el hospital	2,17 (1,18-3,99)	0,012	—	0,27
Troponina T	2,61 (1,5-4,55)	0,001	2,5 (1,36-4,61)	0,003
Nitrógeno ureico en sangre	1,007 (1,002-1,012)	0,006	—	0,09
FG estimada	2,2 (1,33-3,65)	0,002	—	0,09
NT-proBNP en plasma por 100 pg/ml	1,003 (1,001-1,006)	0,01	1,004 (1,001-1,007)	0,003
NT-proBNP en plasma > 3.345 pg/ml	1,86 (1,13-3,06)	0,014	2,35 (1,41-3,93)	0,001
NT-proBNP en orina por 10 pg/ml	1,15 (0,79-1,68)	0,55	—	—
NT-proBNP en orina > 73 pg/ml	1,2 (0,79-1,96)	0,46	—	—

FG: filtración glomerular; HR: razón de riesgos; NT-proBNP: porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B; NYHA: *New York Heart Association*; IMEST: infarto de miocardio con elevación del segmento ST.

<sup>a</sup> Todas las variables con un valor de  $p < 0,10$  en el análisis univariable se indican en la tabla y se incluyeron en el modelo multivariable.

<sup>b</sup> La concentración plasmática de NT-proBNP se analizó por separado como variable cuantitativa y categórica. Se indica la HR multivariable y el valor de  $p$  para otras variables calculado a partir del modelo cuantitativo.

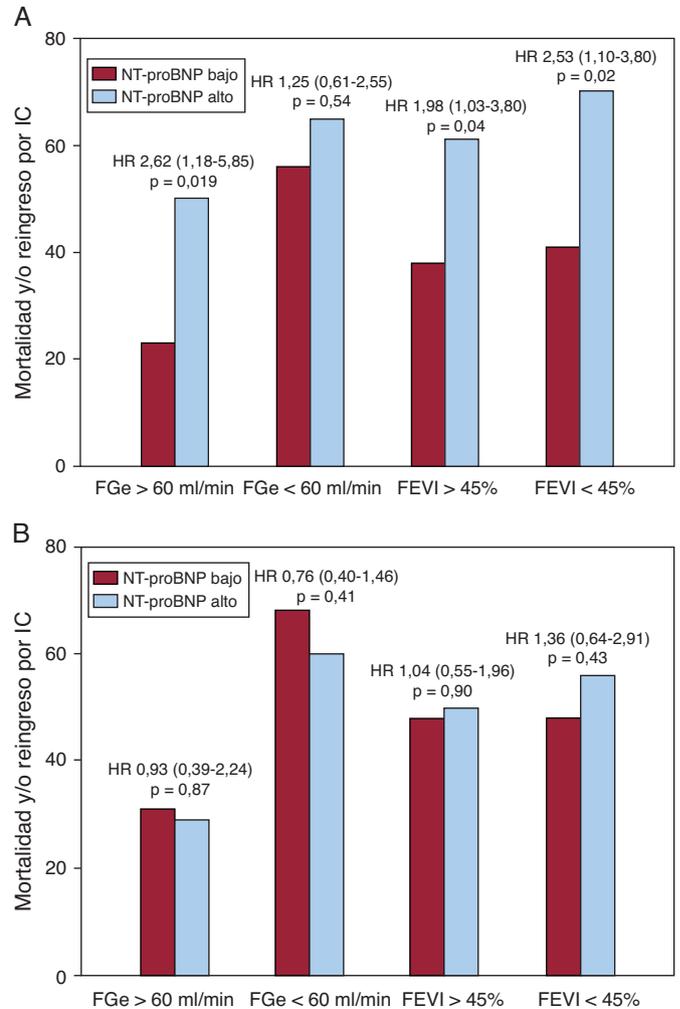
[2.191-8.631] frente a 2.906 pg/ml [1.643-5.823];  $p = 0,03$ ) (fig. 1A) pero su concentración urinaria de NT-proBNP fue similar (78 pg/ml [42-294] frente a 71 pg/ml [41-189];  $p = 0,62$ ) (fig. 1B) en comparación con las de los pacientes que no sufrieron eventos clínicos. Las concentraciones séricas de creatinina, nitrógeno ureico en sangre y troponina T fueron también más altas en los pacientes que presentaron eventos clínicos adversos; mientras que los valores de hemoglobina y de FGe fueron menores en estos pacientes.

En el análisis de regresión de Cox univariable, para cada 100 pg/ml de aumento de la concentración plasmática de NT-proBNP se observó un mayor riesgo de eventos clínicos adversos, y esta asociación no se modificó tras introducir un ajuste multivariable (por 100 pg/ml; HR = 1,001; IC del 95%, 1,004-1,007;  $p = 0,003$ ) (tabla 4). El índice C en el modelo final fue de 0,75 (IC del 95%, 0,67-0,83) y el método *bootstrap* mostró validaciones internas buenas (índice C,  $0,75 \pm 0,039$ ). Por el contrario, un cambio de 10 pg/ml en la concentración urinaria de NT-proBNP no se asoció a la aparición de eventos clínicos adversos en el análisis univariable (por 10 pg/ml; HR = 1; IC del 95%, 0,998-1,001;  $p = 0,55$ ) (tabla 4). Al analizar la mortalidad y los reingresos por IC como variables de valoración separadas, los resultados fueron muy similares: el NT-proBNP plasmático fue un factor predictivo significativo para cada una de estas variables (HR por 100 pg/ml de aumento del NT-proBNP en plasma = 1,006; IC del 95%, 1,003-1,009;  $p < 0,001$  para la mortalidad, y HR = 1,003; IC del 95%, 1,002-1,004;  $p = 0,014$  para el reingreso por IC), mientras que el NT-proBNP urinario no tuvo valor predictivo ( $p > 0,3$  en ambos casos).

Determinamos también el valor pronóstico de las concentraciones plasmáticas y urinarias de NT-proBNP situadas por encima y por debajo de la mediana. En los análisis de regresión de Cox univariables y multivariables, la concentración plasmática de NT-proBNP por encima de la mediana (3.345 pg/ml) se asoció a un mayor riesgo de eventos clínicos adversos (HR = 2,35; IC del 95%, 1,41-3,93;  $p = 0,001$ ) (tabla 4). Sin embargo, la concentración urinaria de NT-proBNP por encima de la mediana (73 pg/ml) no alcanzó significación estadística como factor predictivo del pronóstico de eventos en el análisis univariable (HR = 1,2; IC del 95%, 0,79-1,96;  $p = 0,46$ ) (tabla 4). Además, al analizar la capacidad predictiva adicional del NT-proBNP urinario al añadirlo al NT-proBNP plasmático mediante el cálculo de la IDI, observamos que el NT-proBNP urinario no proporcionaba una información pronóstica adicional respecto a la de su concentración plasmática (IDI = 0,00786;  $p = 0,308$ , con el método *bootstrap*).

La normalización de la concentración urinaria de NT-proBNP respecto a los valores de creatinina urinaria (pg/mg creatinina urinaria) no mejoró los resultados obtenidos con el NT-proBNP urinario. En consecuencia, el área bajo la curva para la concentración de NT-proBNP en orina normalizada fue inferior, de 0,54 (IC del 95%, 0,45-0,63;  $p = 0,049$ ). Los análisis de regresión de Cox univariables mostraron también que la concentración urinaria de NT-proBNP normalizada no se asociaba al riesgo de eventos clínicos adversos al considerarla una variable continua (por pg/mg; HR = 0,997; IC del 95%, 0,991-1,004;  $p = 0,46$ ) ni al considerarla una variable categórica ( $>2,7$  pg/mg; HR = 1,106; IC del 95%, 0,68-1,799;  $p = 0,68$ ).

En los análisis estratificados según la función renal o la FEVI, la concentración plasmática elevada de NT-proBNP se asoció también a un mayor riesgo de mortalidad y/u hospitalización por IC en todos los subgrupos, excepto en los pacientes con una disfunción renal moderada-grave. En cambio, el NT-proBNP urinario no predecía los eventos clínicos adversos en ninguno de los subgrupos de pacientes (fig. 2A y B). Los análisis de supervivencia de Kaplan-Meier mostraron que una concentración plasmática de NT-proBNP superior a la mediana se asociaba a un incremento de la tasa de mortalidad y/o reingreso por IC (fig. 3A; prueba de *log-rank*,

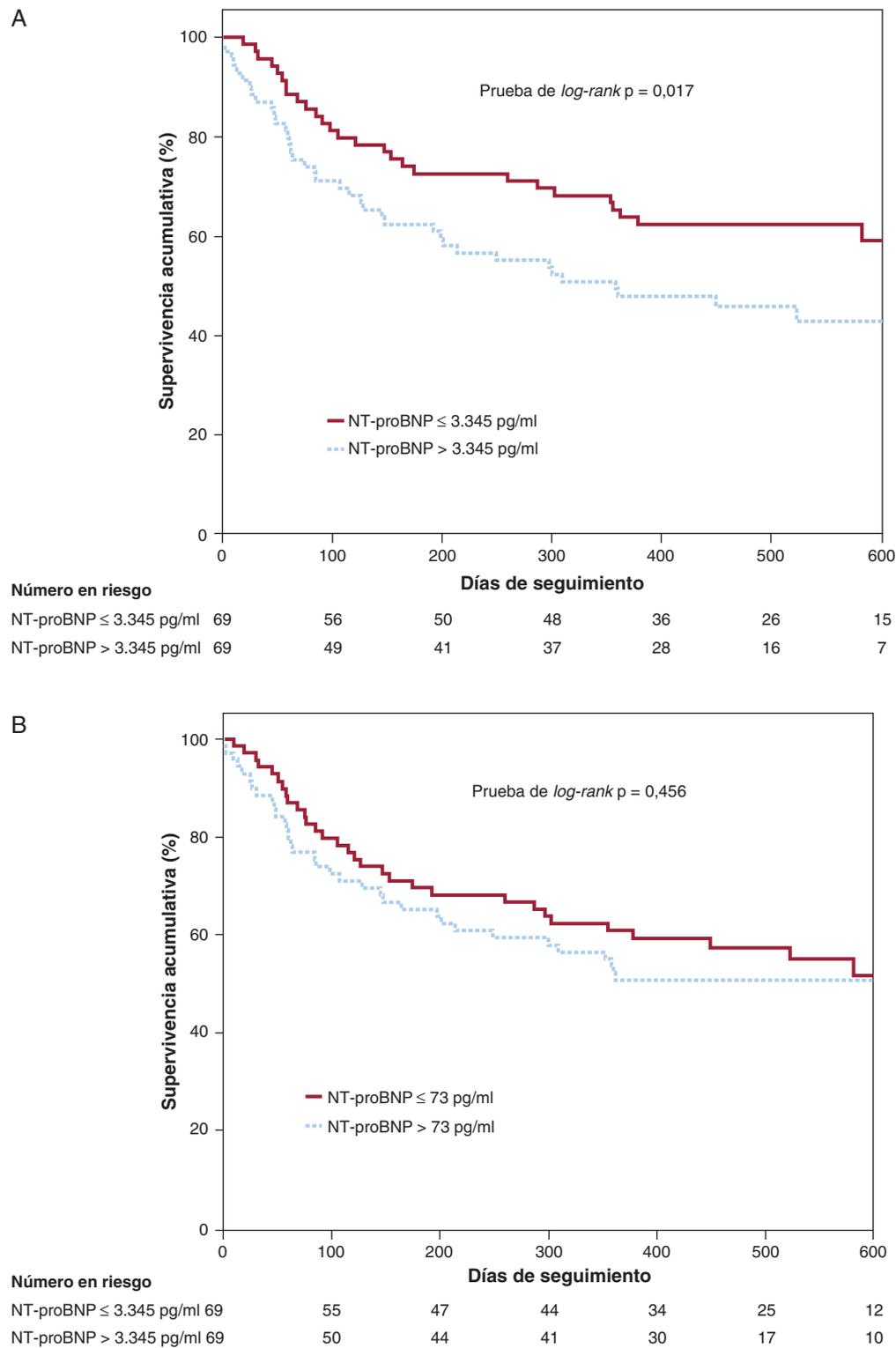


**Figura 2.** Asociación de las concentraciones plasmáticas (A) y urinarias (B) de porción N-terminal del pro-peptido natriurético tipo B con la mortalidad y/o el reingreso por insuficiencia cardiaca en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda descompensada, estratificados mediante la filtración glomerular estimada y la fracción de eyección ventricular izquierda. En la figura se muestra el riesgo de mortalidad y/o reingreso por insuficiencia cardiaca en los participantes con concentraciones plasmáticas y urinarias de NT-proBNP por encima (alta) o por debajo (baja) de la mediana de 3.345 pg/ml y 73 pg/ml respectivamente. Las razones de riesgos comparan las concentraciones de NT-proBNP alta y baja en los distintos subgrupos de participantes con una FGe  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, así como en los que tenían una FEVI  $\geq 45\%$  o  $< 45\%$ . IC: insuficiencia cardiaca; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; FGe: filtración glomerular estimada; HR: razones de riesgos; NT-proBNP: porción N-terminal del pro-peptido natriurético tipo B.

$p = 0,017$ ), mientras que la concentración urinaria de NT-proBNP por encima de la mediana no mostraba esa asociación (fig. 3B; prueba de *log-rank*,  $p = 0,465$ ).

## DISCUSIÓN

En este estudio se explora el valor pronóstico de la concentración urinaria de NT-proBNP en pacientes con ICAD y se compara con la concentración plasmática de NT-proBNP en este importante escenario clínico. En consonancia con lo indicado por estudios previos<sup>1-4</sup>, observamos que, en nuestra población de pacientes hospitalizados con ICAD, la concentración plasmática elevada de NT-proBNP se asoció con un riesgo mayor de eventos clínicos adversos, mientras que la concentración urinaria de NT-proBNP no mostró utilidad pronóstica.



**Figura 3.** Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para la mortalidad y/o el reingreso por insuficiencia cardiaca según las concentraciones plasmáticas (A) o urinarias (B) de NT-proBNP. NT-proBNP: porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B.

Se ha observado que la determinación en plasma de la concentración de péptidos natriuréticos es útil como adyuvante en la evaluación clínica estándar para el diagnóstico y la estratificación del pronóstico en los pacientes con ICAD<sup>1-6</sup>. Como tal, la utilidad de las determinaciones plasmáticas de los péptidos natriuréticos ha sido reconocida e incorporada en documentos y guías de consenso para el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con ICAD<sup>10</sup>.

En cambio, es poco lo que se sabe hoy día acerca de la utilidad clínica de la concentración de NT-proBNP en orina. Un reducido número de estudios previos han mostrado que la determinación de péptidos natriuréticos en orina podría ser útil para la detección de la disfunción sistólica ventricular izquierda y la predicción de eventos clínicos adversos en los pacientes con IC<sup>7,8,13,14</sup>. Sin embargo, no todos los estudios han presentado resultados concordantes. Por ejemplo, Michielsen et al.<sup>15</sup> han indicado

recientemente que las concentraciones urinarias de NT-proBNP presentan una gran variabilidad en un mismo individuo y entre distintos individuos, y que tienen una sensibilidad y un valor predictivo negativo relativamente bajos para la detección de la disfunción sistólica ventricular izquierda en pacientes con ICAD, lo cual sugiere que las concentraciones urinarias de NT-proBNP deben interpretarse con precaución en este contexto.

En este mismo sentido, en el presente estudio hemos observado que la concentración urinaria de NT-proBNP no predijo la aparición de eventos clínicos adversos en pacientes hospitalizados por ICAD, y estos resultados se mantuvieron inalterados tras introducir una estratificación de la población según la FEVI o la función renal. Es de destacar que nuestros resultados contrastan con los de estudios previos en los que se ha indicado un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares adversos en los pacientes con concentraciones elevadas de péptidos natriuréticos en orina, aunque estos estudios se realizaron habitualmente en pacientes con IC ambulatorios, más estables,<sup>7,8</sup> a diferencia de nuestro estudio llevado a cabo en pacientes con una situación clínica inestable; cuando menos en el contexto de la ICAD, nuestros resultados parecen sugerir que la determinación de péptidos natriuréticos en orina tiene menor utilidad pronóstica.

Dado que el NT-proBNP es una proteína de bajo peso molecular (8,5 kDa) que es filtrada libremente a través del glomérulo, observamos —tal como se esperaba— que el NT-proBNP en orina aumentaba con el incremento de la concentración plasmática de NT-proBNP. De hecho, observamos que el NT-proBNP plasmático fue el principal factor predictivo independiente de la concentración urinaria de NT-proBNP. Sin embargo, en contra de lo esperado, observamos que las concentraciones urinarias de NT-proBNP en nuestra cohorte global eran inferiores a las que tal vez podría predecir la concentración plasmática elevada de NT-proBNP observada en nuestros pacientes con ICAD. De hecho, observamos que el cociente de concentraciones en plasma/orina de nuestros pacientes (cociente = 46) era al menos 3 veces superior al de los pacientes ambulatorios con IC, que tenían unos valores urinarios de NT-proBNP relativamente comparables, pero unas cifras plasmáticas considerablemente inferiores<sup>7,16</sup>. Nuestros resultados contrastan con el hecho de que se haya propuesto que un aumento de la carga de NT-proBNP en la luz tubular secundaria a una concentración plasmática superior satura los mecanismos de reabsorción del péptico, con el consiguiente aumento de las concentraciones urinarias de NT-proBNP. El potencial papel de la degradación del NT-proBNP en la orina es muy improbable, puesto que las concentraciones de NT-proBNP de nuestros pacientes fueron comparables a las de otros estudios; además, se sabe que el NT-proBNP es excepcionalmente estable en la orina, lo cual hace que esta posibilidad sea remota.

Las limitaciones de nuestro estudio son similares a las de cualquier estudio observacional de un solo centro. El pequeño tamaño muestral y el número relativamente bajo de pacientes incluidos en cada grupo dificultan también poder extraer conclusiones sólidas. La validez de nuestros resultados en otras poblaciones está por establecer. Concretamente, será preciso examinar la utilidad de las concentraciones urinarias de NT-proBNP en grupos de pacientes con IC aguda más amplios. Además, no se incluyeron pacientes trasplantados cardíacos, por lo que nuestros resultados podrían no ser extrapolables a esa población específica. Dado que utilizamos la primera muestra de orina obtenida al ingresar en el hospital para la determinación del NT-proBNP urinario, no pudimos evaluar ni la cantidad total de excreción urinaria de NT-proBNP en una muestra de orina de 24 h ni la excreción fraccional de NT-proBNP. Otra consideración a tener en cuenta es la falta de métodos estandarizados para la determinación del NT-proBNP urinario, que incluiría un uso del

mismo preparado peptídico, y de las mismas unidades, valores de referencia y valores de corte<sup>17</sup>.

## CONCLUSIONES

Nuestros resultados sugieren que, en una población con ICAD no seleccionada, debe usarse preferentemente el NT-proBNP en plasma, en vez de la determinación urinaria, con fines pronósticos. La fisiología renal de la excreción de péptidos natriuréticos es evidentemente compleja, y deberá ser investigada con mayor detalle.

## CONFLICTO DE INTERESES

El Dr. Januzzi declara recibir subvenciones de Roche Diagnostics, Siemens y Critical Diagnostics. El Dr. Pascual-Figal declara recibir subvenciones de Roche Diagnostics. Por lo demás, no hay otros posibles conflictos de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Baggish AL, Van Kimmenade RR, Januzzi Jr JL. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing and prognosis in patients with acute dyspnea, including those with acute heart failure. *Am J Cardiol.* 2008;101:49–55.
2. Van Kimmenade RR, Pinto YM, Bayes-Genis A, Lainchbury JG, Richards AM, Januzzi Jr JL. Usefulness of intermediate amino-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations for diagnosis and prognosis of acute heart failure. *Am J Cardiol.* 2006;98:386–90.
3. Januzzi JL, Van Kimmenade RR, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordóñez-Llanos J, Santaló-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.
4. Maisel AS, 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.
5. Moe GW, Howlett J, Januzzi JL, Zowall H. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing improves the management of patients with suspected acute heart failure: primary results of the Canadian prospective randomized multicenter IMPROVE-CHF study. *Circulation.* 2007;115:3103–10.
6. 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.
7. 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.
8. Cortés R, Rivera M, Salvador A, García de Burgos F, Bertomeu V, Roselló-Lletí E, et al. Urinary B-type natriuretic peptide levels in the diagnosis and prognosis of heart failure. *J Card Fail.* 2007;13:549–55.
9. Manzano-Fernández S, Boronat-García M, Baladejo-Otón MD, Pastor P, Garrido IP, Pastor-Pérez FJ, et al. Complementary prognostic value of cystatin C, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and cardiac troponin T in patients with acute heart failure. *Am J Cardiol.* 2009;103:1753–9.
10. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2005;26:384–416.
11. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999;130:461–70.
12. Pencina MJ, D'Agostino Sr RB, D'Agostino Jr RB, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med.* 2008;27:157–72.
13. 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.
14. Ng LL, Geeranavar S, Jennings SC, Loke I, O'Brien RJ. Diagnosis of heart failure using urinary natriuretic peptides. *Clin Sci (Lond).* 2004;106:129–33.
15. Michielsen EC, Bakker JA, Kimmenade RR, Pinto YM, Dieijen-Visser MP. The diagnostic value of serum and urinary NT-proBNP for heart failure. *Ann Clin Biochem.* 2008;45 Pt 4:389–94.
16. Linsse GC, Damman K, Hillege HL, Navis G, Van Veldhuisen DJ, Voors AA. Urinary N-terminal prohormone brain natriuretic peptide excretion in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2009;120:35–41.
17. Clerico A, Emdin M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: a review. *Clin Chem.* 2004;50:33–50.