

Utilidad de los marcadores serológicos en el diagnóstico y estratificación de riesgo de la insuficiencia cardíaca

Eduardo R. Perna*

La evaluación de pacientes con sospecha de insuficiencia cardíaca (IC) tiene como objetivos principales un diagnóstico rápido y, al mismo tiempo, identificar sujetos de alto y bajo riesgo. A pesar que la IC es una condición altamente prevalente, presenta ciertas limitaciones en el diagnóstico, en la monitorización y en la estratificación pronóstica. Este reporte revisa la utilidad de los péptidos natriuréticos (PN) y las troponinas cardíacas (Tn), en pacientes con IC crónica y descompensada. Los PN (BNP y NT-ProBNP) contribuyen al diagnóstico diferencial, brindan información pronóstica y permiten guiar el tratamiento. La elevación de Tn identifica individuos, con IC estable o admitidos por una descompensación, con mayor incidencia de eventos. La hipótesis a demostrar sería que, en la IC descompensada, la determinación de PN y Tn en los dos momentos cruciales como son el ingreso y el alta hospitalaria, permitiría simultáneamente identificar pacientes de alto riesgo durante la internación, monitorear la respuesta al tratamiento, detectar el efecto deletéreo de algunas drogas, evaluar la condición antes de la externación y estratificar el pronóstico a largo plazo. Durante la etapa ambulatoria de la IC, el control periódico de ambos marcadores ayudaría en la identificación precoz de sujetos propensos a una descompensación, o en la selección de candidatos a opciones terapéuticas avanzadas.

Palabras claves: marcadores bioquímicos, insuficiencia cardíaca, pronóstico, BNP, NT-proBNP, troponinas.

(*Rev Insuf Cardíaca 2007; vol. 2; 2:55-61*)

Introducción

La evaluación de pacientes que son admitidos por diversas condiciones cardiovasculares, incluyendo aquellos que consultan con disnea, tiene como objetivos básicos: un diagnóstico rápido, apropiado, dirigido a la selección de las terapias adecuadas, y en forma concomitante, la identificación de individuos de alto y bajo riesgo para optimizar los tiempos al tratamiento y el uso de recursos.

La insuficiencia cardíaca (IC) es una condición clínica altamente prevalente¹, pero que tiene algunos problemas en el diagnóstico, en la monitorización de la evolución del paciente y en la estratificación de riesgo^{2,3}. Se caracteriza por un curso progresivo sobre el cual, frecuentemente, se desarrollan eventos de descompensación que requieren hospitalización, y que deben ser manejados con una estrategia diagnóstica y terapéutica agresiva.

Cualquier afección cardíaca puede provocar disfunción miocárdica, sistólica o diastólica. A partir de allí, se desencadena la activación de los sistemas: renina-angiotensina-aldosterona, neurohormorales, simpáticos e inflamatorios; los cuales generan un círculo vicioso que conlleva mayor compromiso de las células miocárdicas, remodelado ventricular progresivo y empeoramiento de la función ventricular. Diversos factores que interactúan sobre esta situación, tales como la aparición de nuevos eventos, co-morbilidades o incumplimiento del régimen higiénico-dietético pueden provocar una descompensación, caracterizada por una constelación de manifestaciones clínicas asociadas con un incremento en la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo y retención hidrosalina⁴⁻⁶. Cualquiera de todos estos mecanismos fisiopatológicos puede generar la liberación de marcadores, y casi todos ellos han sido asociados con el pronóstico en pacientes con IC.

Para el diagnóstico de IC crónica (ICC) y especialmente en su forma descompensada (ICD), el examen clínico constituye la primera herramienta de amplia disponibilidad y bajo costo. El electrocardiograma es el siguiente escalón, seguido por la radiografía de tórax y el ecocardiograma. Sin embargo, la imprecisión diagnóstica puede ser tan alta como el 60% en los servicios de emergencias, con una tasa de error de 10-20%⁷. La estratificación de riesgo puede hacerse simultáneamente, pero en general demanda la obtención de parámetros diferentes a los utilizados para establecer la pre-

* Consultorio de Insuficiencia Cardíaca.
Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios.
Instituto de Cardiología "J. F. Cabral". Corrientes. Rep. Argentina.

Correspondencia: Dr. Eduardo R. Perna
Bolívar 1334
3400. Ciudad de Corrientes. Corrientes. Rep. Argentina.
E-mail: pernaucic@hotmail.com

Trabajo recibido: 15/05/2007
Trabajo aprobado: 05/06/2007

sencia de IC. Para su optimización, los marcadores bioquímicos (MABI) representan uno de los avances más importantes.

En la actualidad, existen numerosos marcadores serológicos disponibles que exploran diferentes anomalías fisiopatológicas (Tabla 1). Este reporte revisará la utilidad de los MABI, con énfasis en los péptidos natriuréticos (PN) y las troponinas cardíacas (Tn), para el diagnóstico y estratificación de riesgo en pacientes con ICC e ICD.

Péptidos natriuréticos

Los PN más conocidos y estudiados son el auricular (ANP), producido y almacenado en las aurículas, y posteriormente liberado en respuesta a pequeños estímulos (lo cual limita su utilidad en paciente con IC); el tipo B o ventricular (BNP), con una síntesis rápida y sin acumulación, por lo cual su secreción es dependiente de las situaciones de sobrecarga de presión y de volumen; y otros menos difundidos como el CNP, DNP y urodilatin⁸.

El BNP proviene de una molécula mucho mayor, el pre-pro-BNP, de 134 aminoácidos, que es clivada a proBNP, con 108 aminoácidos. A nivel del miocito, éste se desdobra en BNP, que constituye la hormona activa con propiedades vasodilatadoras y natriuréticas, y la porción amino-terminal o NT-proBNP, biológicamente inactiva. Las principales diferencias entre ellos son: la vida media (BNP 20 minutos, NT-proBNP 120 minutos), estabilidad en la muestra (4-24 hs para el BNP, hasta 4 meses a -20° para NT-proBNP), mayor relación del NT-proBNP con la edad y función renal, y diferentes puntos de corte (BNP 100 pg/mL, NT-proBNP 125 pg/mL para menores de 75 años y 450 para mayores). Ambos marcadores son útiles para el diagnóstico de IC en el departamento de emergencia así como indicadores pronósticos⁹⁻¹¹.

Valor de los péptidos natriuréticos en insuficiencia cardíaca

El valor de los PN en IC puede ser analizado en los siguientes escenarios clínicos:

- 1- Población general sin IC.
- 2- Pacientes con IC crónica:
 - a- Etapa A: Pacientes con factores de riesgo para IC.
 - b- Etapa B: Pacientes con cardiopatía estructural.
 - c- Etapa C y D: Pacientes con IC sintomática/refractaria.
- 3- Pacientes con IC descompensada.

1- PN en la población general sin IC

La utilidad de los PN en la población general fue estudiado en 3346 individuos sin IC, pertenecientes a la cohorte del *Framingham Offspring Study*¹². Los pacientes con BNP en el tercio superior ($\geq 12,8$ pg/mL en hombres y 15,8 pg/mL en mujeres) presentaron una mayor incidencia acumulativa de IC y muerte al cabo de 6 años de seguimiento, comparado con aquellos en los dos tercios inferiores. La presencia de BNP $> 20,0$ pg/mL en hombres y 23,3 pg/mL en mujeres, se asoció con mayor incidencia de muerte (HR= 1,62), pri-

Tabla 1. Marcadores serológicos

Marcadores de daño miocárdico	CPK, LDH, GOT CK-MB, Isoformas Mioglobina Troponinas T e I
Marcadores de inflamación	Proteína C reactiva Citokinas Mieloperoxidasa, P-selectina Ligando soluble CD40 Proteína plasmática A asociada al embarazo Proteína 1 quimioatrayente de miocitos
Marcadores de anomalías hemodinámicas	Péptidos natriuréticos: BNP, NT-proBNP, ANP
Marcadores de daño vascular	Aclaración de creatinina Microalbuminuria
Marcadores de aterosclerosis acelerada	Glucemia, Hemoglobina glicosilada
Marcadores de isquemia	Albúmina fijadora de cobalto Acido graso libre no fijado Colina

mer evento cardiovascular (HR= 1,76), IC (HR= 3,07), fibrilación auricular (HR= 1,91) y *stroke* (HR= 1,91). En un estudio dinamarqués de 626 pacientes entre 50-89 años de edad, el NT-proBNP brindó información pronóstica para mortalidad y primer evento cardiovascular más allá de otros factores de riesgo tradicionales (proteína C reactiva [PCR] y relación albúmina/creatinina urinaria)¹³. La detección de NT-proBNP $>$ percentilo 80% (585,7 pg/mL) fue un marcador más potente de riesgo de mortalidad (HR=1,96; IC95%=1,21-3,19) que la PCR.

2 a- PN en Etapa A de IC crónica

La etapa inicial de la ICC involucra a individuos con factores de riesgo para desarrollar fallo cardíaco, tales como hipertensión arterial, diabetes, historia familiar de miocardiopatía y la enfermedad coronaria crónica. En pacientes hipertensos, con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $\geq 50\%$, la presencia de niveles de NT-proBNP $>$ a la mediana (103,8 pg/mL) se asoció significativa e independientemente a otros factores de riesgo, con mayor riesgo de eventos cardiovasculares (21 vs 7; P=0,005), muerte (16 vs 3; P=0,002), y *stroke* (8 vs 1; P=0,02)¹⁴. En adición, la importancia del NT-proBNP en sujetos referidos a una cinecoronariografía por signos y síntomas de enfermedad coronaria estable ha sido reportada en una cohorte de 1034 sujetos¹⁵. Aquellos con el marcador en el cuartil superior (>455 pg/mL) fueron más añosos, con menor FEVI, menor aclaración de creatinina, más enfermedad coronaria y mayor prevalencia de diabetes. Comparado con el primer cuartil, el riesgo de muerte en este subgrupo fue de 2,4; y el valor pronóstico del NT-proBNP fue independiente de otros marcadores tradicionales.

2 b- PN en Etapa B de IC crónica

Esta etapa engloba a pacientes con cardiopatía estructural evidenciada por la presencia de disfunción ventricular izquierda asintomática (DVIA), infarto agudo de miocardio (IAM), hipertrofia ventricular y valvulopatías. En esta situación, los PN han sido utilizados como una herramienta para identificar dentro de la población global a pacientes con IC/DVIA. La prevalencia de IC varía entre 3 y 20 casos por mil personas, alcanzando más de 100x1000 en individuos mayores de 65 años. A su vez, la prevalencia de DVIA asintomática es similar a la de IC, lo cual remarca la importancia de la detección temprana. El NT-proBNP fue evaluado en diversos estudios poblacionales, demostrando un área bajo curva ROC para la individualización de casos con DVIA (definida por una FEVI menor al 30% a 40%) entre 0,86 a 0,91; con una sensibilidad del 75-98%, especificidad del 56-93%, valor predictivo positivo bajo (7-21%), pero alto valor predictivo negativo (> 99%), con puntos de corte entre 36 y 86 pmol/L¹⁶⁻²⁰. Su utilidad es comparable al empleo de antígeno prostático específico para el diagnóstico de cáncer de próstata (área bajo la curva de 0,94) y de la mamografía para el cáncer de mama (0,85). El rendimiento es similar y comparable para el BNP, pero dada la menor estabilidad en sangre de este último, su aplicación es más limitada. Los datos combinados de tres estudios europeos mostraron que el área bajo la curva ROC es mejor para el diagnóstico de IC (0,85) que para DVIA (0,69), y que sería más conveniente definir el punto de corte de acuerdo a un valor por encima del percentilo 95% corregido por edad y sexo¹⁷. Por estas limitaciones, la utilización generalizada de los PN para identificar DVIA ha sido cuestionada, particularmente, en casos con baja probabilidad. Sin embargo, podría tener algún rol en poblaciones de alto riesgo como por ejemplo diabetes, hipertensión arterial o luego de un IAM.

2 c- PN en Etapa C y D de IC crónica

Los individuos portadores de IC sintomática son catalogados como en la etapa C del fallo cardíaco, mientras que los casos con requerimientos especiales para mantener la estabilidad (hospitalización prolongada, soporte inotrópico, asistencia ventricular o en espera de trasplante) son considerados en etapa D. En estos escenarios, los PN contribuyen al diagnóstico, pronóstico y ajuste terapéutico por medio del monitoreo bioquímico.

Independiente de la condición clínica, pacientes estables o inestables, con disfunción sistólica o diastólica, evaluados por médicos generalistas o en hospitales, así como del parámetro usado para confirmar la presencia de IC (ecocardiograma o criterio clínico) el BNP y NT-proBNP han demostrado incrementar la probabilidad de IC entre 5,6 y 37 veces. El área bajo la curva ROC varía entre 0,71 y 0,83 en diversos estudios, con valores predictivos positivos hasta el 72% y negativos > al 90%^{19,20}.

El nivel de los PN se relaciona con la severidad y con el pronóstico. De esta manera, los valores promedios son mayores a peor clase funcional (CF), mayor deterioro de la función ventricular y peor condición clínica. Los pacientes portadores de ICC, quienes sufren eventos tales como muerte u

hospitalización por IC, demuestran valores superiores de estos péptidos en la evaluación inicial²¹⁻²³.

Tanto el BNP como el NT-proBNP se han asociado con pobre supervivencia en la ICC. En el estudio Val-HeFT, en pacientes con ICC en CF II-III, el cambio del primer al cuarto cuartilo de BNP mostró un riesgo relativo de muerte de 1,47; 2,27 y 3,95; respectivamente²². En individuos con IC severa, la mortalidad anual aumento del 5 al 31% en sujetos con niveles inferiores a 199 pmol/L de NT-proBNP comparado con niveles superiores a 50 pmol/L²³. Una revisión de 19 estudios demostró que el BNP es un potente predictor de riesgo en todas las etapas del fallo cardíaco, siendo un mejor marcador que la CF (NYHA), creatinina y FEVI. Por cada 100 pg/mL de aumento, el riesgo de muerte aumenta el 35%, en pacientes con ICC²⁰. En pacientes sin IC, el riesgo relativo se duplica con un valor > de 20 pg/mL.

Uno de los aspectos más interesantes es el monitoreo a través de los PN. Un cambio en los niveles de BNP o NT-proBNP permitió identificar a subpoblaciones de menor riesgo (con reducción del péptido), así como de alto riesgo caracterizado por aumento del mismo^{24,25}. En un estudio randomizado, se compararon dos estrategias: el tratamiento guiado clínicamente y el tratamiento guiado por los niveles de NT-proBNP²⁶. El tratamiento dirigido a reducir los niveles de NT-proBNP se asoció con una disminución de eventos cardiovasculares, particularmente de falla cardíaca y muerte.

3- PN en IC descompensada

Probablemente, estos pacientes sean los de mayor relevancia para el empleo de PN. A pesar de la disponibilidad de diversos criterios clínicos para el diagnóstico de ICD, particularmente en un servicio de emergencias, existe una variación importante en la incidencia de este diagnóstico si empleamos diferentes herramientas como ser cuestionarios, sistemas de puntajes, combinación de criterios, etc. Más aún, los signos y síntomas son muy específicos, pero frecuentemente poco sensibles, lo cual genera una imprecisión diagnóstica elevada.

El valor de los PN, como herramienta auxiliar en pacientes que consultan por disnea, ha sido extensamente demostrado^{19,27-32}. Un valor de BNP > 100 pg/mL es considerado un criterio indiscutible de IC, con una sensibilidad del 90%, una especificidad del 76%, un valor predictivo positivo del 79% y negativo del 89%, permitiendo reducir la imprecisión en un 73%, con un odds ratio para IC de 29, independiente y superior a cualquier otro criterio empleado²⁷. En pacientes con disnea aguda, el valor cuantitativo puede ser correlacionado con el contexto clínico; si es < 100 pg/mL, el diagnóstico de IC es improbable (valor predictivo negativo del 90%); mientras que si es > 500 pg/mL, el diagnóstico es altamente probable (valor predictivo positivo del 90%). Valores entre 100-500 pueden corresponder a IC estable, falla del ventrículo derecho, tromboembolismo pulmonar o falla renal. Un valor de BNP normal puede presentarse en casos de IC, debido a edema agudo de pulmón (EAP), disfunción valvular aguda o asociada a obesidad (IMC > 30). El empleo rutinario en el servicio de emergencias se asoció con reducción significativa del tiempo al inicio de tratamiento,

menor tasa de admisión y estadía hospitalaria, con una reducción del 26% en el costo del tratamiento.

En el caso del NT-proBNP, el área bajo la curva ROC para el diagnóstico de ICD en emergencias fue 0,94; mejor que el juicio clínico aislado (0,90), pero usado en combinación con éste, mejoró a 0,96²⁸. Un valor < 300 pg/mL mostró un valor predictivo negativo del 99% para descartar ICD. Valores de corte de 450 pg/mL en menores de 50 años y 900 pg/mL en mayores de 50 años (1800 en > de 75 años) mostraron una sensibilidad > al 91%, una especificidad del 80-95% y una exactitud del 85-95% para el diagnóstico de ICD. Usando estos valores, la elevación del marcador incrementó la probabilidad de ICD 44 veces, independiente de otros criterios clínicos. El uso combinado con éstos, a través del *Score PRIDE*, permite optimizar la identificación de casos con IC con sensibilidad y especificidad del 90% y un valor predictivo positivo del 83%²⁹ (Tabla 2 y Gráfico 1).

Desde un punto de vista pronóstico, los niveles de BNP y NT-proBNP obtenidos tanto a la admisión como antes del alta, se asocian con mayores tasas de mortalidad y re-hospitalizaciones por ICD. La detección de NT-proBNP > 4000 pg/mL al ingreso fue un potente predictor de muerte u hospitalización en el seguimiento, con un riesgo relativo de 4,1³³. Los pacientes que presentan estos eventos muestran niveles superiores de los PN en cualquier momento durante su internación. Más aún, la reducción > al 30% del NT-proBNP antes del alta, comparado con el incremento durante la permanencia hospitalaria, muestran una supervivencia sin admisiones más bajas³⁴. Llamativamente, la correlación entre el nivel del marcador al ingreso y al alta muestra un coeficiente r de 0,64, sugiriendo que los pacientes que fueron admitidos en peor condición, fueron dados de alta en pobre estado de compensación³³.

En ICD, los PN aumentan en forma paralela con la presión capilar pulmonar, especialmente, el BNP permite un monitoreo adecuado de ésta, ya que disminuye paralelamente a la reducción de la presión.

Troponinas cardíacas

Las troponinas son proteínas localizadas en los filamentos delgados de las fibras musculares y regulan la interacción entre actina y miosina. El complejo está formado por tres subunidades: T, I y C. La subunidad T es responsable de la ligadura del complejo a la tropomiosina. La I actúa inhibiendo la interacción actina-miosina al descender la afinidad del calcio por la subunidad C. Esta última regula la contracción del músculo, al ligarse al calcio, luego de la inhibición de la troponina I. La troponina C es común para el músculo cardíaco y el esquelético. Las subunidades T e I poseen tres isoformas: lenta y rápida del músculo esquelético y la cardíaca. Ambas pueden ser dosadas a través de anticuerpos monoclonales. La troponina T (TnTc) es una proteína que pesa 37.000 Daltons y la troponina I (TnIc) pesa 21.000 Daltons, estando ambas ausente en el plasma de sujetos normales. La TnTc se halla mayoritariamente en el aparato contráctil; sin embargo un 2,5 a 8% se halla en el citosol³⁵⁻³⁷. Fueron hallados valores elevados en sujetos con

enfermedades crónicas del músculo esquelético tales como miositis o dermatomiositis, trauma cardíaco, IC, tromboembolismo pulmonar, sepsis, enfermedades pulmonares, sarcoidosis, esclerodermia, enfermedades neurológicas, rabdomiolisis, trasplante, hipertensión arterial, hipotensión, post-operatorio de cirugía no cardíaca, insuficiencia renal crónica, enfermedades críticas, diabetes, toxicidad por drogas (adriamicina, 5-fluoro-uracilo), hipotiroidismo y enfermedades inflamatorias^{38,39}. El advenimiento de ensayos nuevos con alta especificidad redujo la presencia de falsos positivos, por lo que son considerados marcadores inequívocos de injuria de la célula cardíaca. Sin embargo, este daño miocárdico subclínico no debe ser considerado infarto por el simple hallazgo de troponinas elevadas en estas situaciones, sino que el IAM es un diagnóstico clínico, conformado por los marcadores de laboratorio elevados^{40,41}.

Troponinas en insuficiencia cardíaca

En 1995, Missov y colaboradores describieron por primera vez la asociación entre TnI y fallo cardíaco en 11 pacientes⁴². A partir de allí, varios autores reportaron una prevalencia de daño miocárdico en la IC estable, entre 10 y 25%, dependiendo del punto de corte, habitualmente entre 0,02 y 0,1 ng/mL para troponina T, y del tipo de reactivo utilizado⁴³⁻⁴⁶. En la mayoría, se observó una asociación con peor cuadro clínico, menor FEVI, y en dos de ellos con mayor mortalidad en el seguimiento.

En pacientes con ICC, niveles de TnT \geq 0,02 ng/mL se detectaron en el 25% de los casos, y este hallazgo se asoció con otros parámetros de riesgo, como historia de diabetes, mayor volumen de fin de diástole, con la distancia recorrida en la caminata de 6 minutos y con la historia de IC⁴⁷. También, se ha evaluado el valor de la troponina I en casos con IC grave, observándose que en aquellos con valores por encima de la mediana, la supervivencia a largo plazo es inferior al resto, independientemente del sexo y la etiología isquémica o no⁴⁸. En pacientes con IC y función sistólica preservada, si bien la prevalencia de elevación de Tn es menor, se correlacionó con parámetros de severidad clínica y conlleva similar información pronóstica⁴⁹.

En ICD, el 30 a 50% de los pacientes tienen algún grado de sufrimiento miocárdico, el cual puede ser utilizado como marcador de la evolución a corto plazo, con mayor incidencia de IC refractaria⁵⁰⁻⁵². En la supervivencia a largo plazo, tanto en pacientes con EAP o ICD sin incluir los síndromes coronarios agudos, hay una diferencia claramente marcada en los grupos con aumento en los niveles de troponina, independiente del valor de corte. Este concepto ha generado un cambio en la concepción de estrategias de manejo en la ICD, donde la prevención de la injuria miocárdica cumple un rol crucial.

Ha sido reportado el valor de la medida seriada de troponina T en 60 pacientes con miocardiopatía dilatada⁵³. Tres grupos fueron definidos de acuerdo a la positividad o no del marcador basalmente y en el seguimiento. Aquellos con persistente degradación miofibrilar mostraron una sobrevida inferior a los grupos siempre negativos o que normalizaron

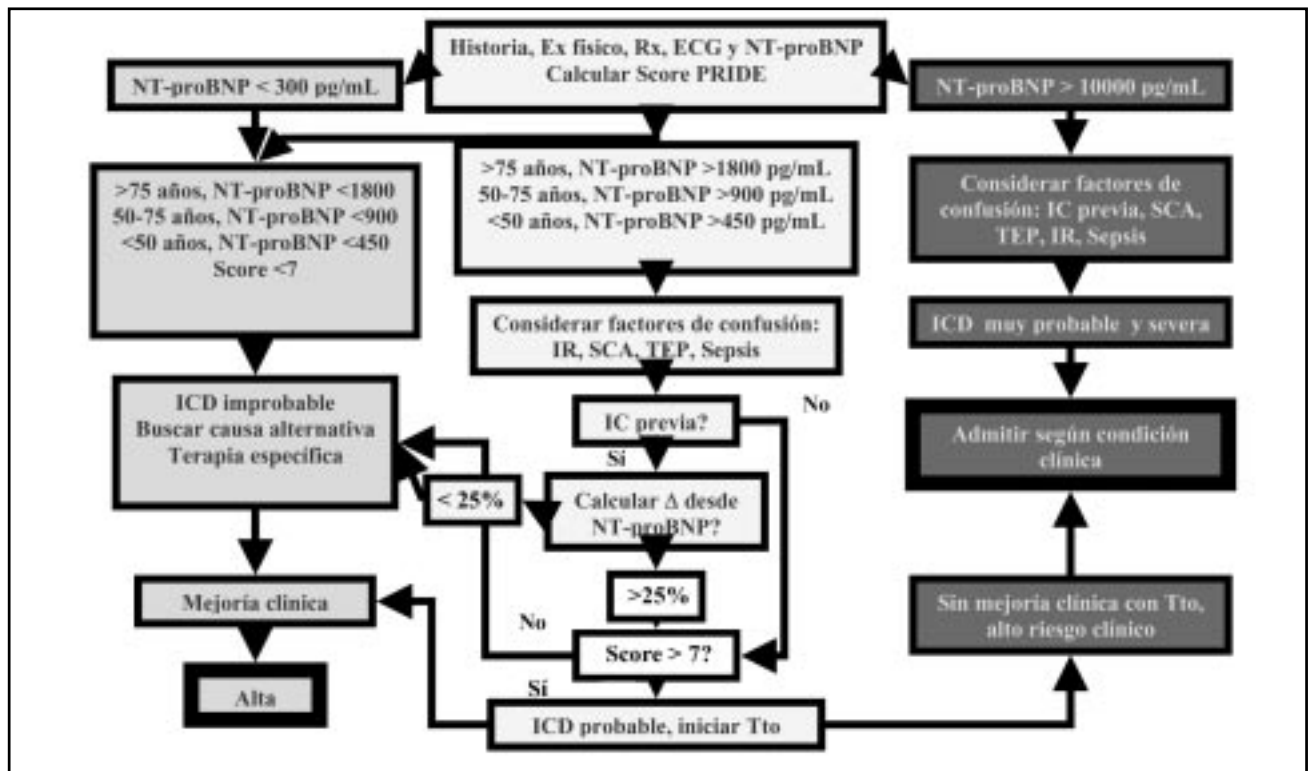


Gráfico 1. Algoritmo diagnóstico empleando el Score PRIDE y NT-proBNP²⁹

Tabla 2. Score PRIDE para el diagnóstico de ICD. Un puntaje ≥ 6 mostró una sensibilidad del 96%, una especificidad del 84%, con un valor predictivo positivo del 77% y negativo del 98%²⁹.

Predictor	Puntaje
NT-proBNP elevado	4
Edema intersticial por radiología	2
Ortopnea	2
Ausencia de fiebre	2
Uso actual de diuréticos de asa	1
Edad > 75 años	1
Rales pulmonares	1
Ausencia de tos	1

la troponina en el seguimiento. Más aún, estos dos últimos evidenciaron incremento en la FEVI en el tiempo, en cambio el primero evolucionó con caída de la misma. La importancia del monitoreo del daño miocárdico en ICC fue evaluada en 115 pacientes ambulatorios controlados por el consultorio de IC, a los cuales se les realizó TnT, ecocardiograma, caminata de 6 minutos y evaluación clínica al inicio, y durante el seguimiento cada 3 meses con dosaje de TnT y repetición de los otros estudios⁵⁴. Fueron clasificados en tres grupos aquellos que nunca tuvieron niveles aumentados de TnT, los que tuvieron un valor alto y los que tenían 2 ó más dosajes anormales. La supervivencia sin hospitalización por IC fue del 76% en el primer grupo, del 63% en el segundo y sólo del 17% en el tercero, demostrando que la persistencia del daño miocárdico es un fuerte marcador pronóstico. Esta elevación de troponina se asoció con un empeoramiento en la CF y un deterioro en la FEVI. En adición, la relación entre troponina medida/0,02 ng/mL (índice de troponina), es

un claro marcador de la evolución alejada, evidenciando que cada incremento de 0,02 ng/mL en los niveles de TnT se relacionó con un 9% de exceso en la incidencia de eventos.

Uso combinado de péptidos natriuréticos y troponinas

Debido a que los péptidos natriuréticos y troponinas miden mecanismos fisiopatológicos diferentes, pero interdependientes, su combinación representa una estrategia atractiva para mejorar la estratificación de riesgo. En una cohorte de pacientes con IC avanzada, el riesgo de muerte o necesidad de trasplante urgente fue de 2,1 en aquellos con niveles detectables de TnI, de 4,5 en los que presentaban BNP > 485 pg/mL, pero aumentaba a 12 si ambos marcadores estaban elevados comparado con ambos marcadores negativos⁴⁸. Noventa y ocho pacientes hospitalizados por ICD, con concentraciones de TnT > 0,033 μ g/L y BNP > 440 pg/ml, fueron empleados para definir grupos de bajo, intermedio y alto riesgo, con una tasa de eventos cardíacos del 13%, 42% y 59%, respectivamente⁵⁵. En otro estudio, 71 sujetos fueron divididos en tres grupos de acuerdo a los puntos de corte de TnT $\geq 0,01$ ng/ml y NT-proBNP ≥ 1357 pg/mL⁵⁶. El grupo con ambos marcadores positivos tuvieron la más baja tasa de supervivencia libre de eventos. La medición de estos dos marcadores al ingreso o en el momento del alta permitió observar que la supervivencia es muy diferente si tiene ambos marcadores elevados, comparados con sólo uno anormal o ninguno. La combinación de los dos marcadores demostró que la aplicación de esta estrategia al ingreso sirve para seleccionar la población de riesgo de forma independiente⁵⁷.

Conclusiones

Los marcadores bioquímicos representan una herramienta adicional útil para el manejo de los pacientes con IC. El BNP y el NT-ProBNP brindan información diagnóstica, pronóstica y terapéutica, siendo su mayor utilidad en el diagnóstico diferencial y para guiar el tratamiento. Hay una relación consistente entre los cambios de PN y mortalidad, así como entre sus modificaciones y resultados clínicos. La detección de injuria con troponina brinda información pronóstica de la ICC e ICD. La hipótesis a demostrar en el futuro muy cercano sería que en pacientes con ICD, la determinación de PN y Tn en los dos momentos cruciales como son el ingreso y el alta hospitalaria, permitiría identificar pacientes de alto riesgo durante la internación, monitorear la respuesta al tratamiento, detectar el efecto deletéreo de algunas drogas, evaluar la condición antes de la externación y estratificar el pronóstico a largo plazo. Durante la etapa ambulatoria de la ICC, el control periódico de ambos marcadores ayudaría en la identificación precoz de sujetos propensos a una descompensación, o en la selección de candidatos a opciones terapéuticas avanzadas como el trasplante cardíaco y la resincronización.

Summary

The evaluation of patients with suspicion of heart failure (HF) has two main objectives: early diagnosis and concurrently, identification of low- and high-risk subjects. Despite HF is a highly prevalent condition, limitations in diagnosis, monitoring and risk stratification may be present. In this paper, the usefulness of natriuretic peptides (NP) and cardiac troponin (Tn) in chronic and decompensated HF is revisited. NP (BNP and NT-ProBNP) contribute with the differential diagnosis, provide prognostic information and may guide the treatment. Tn elevation identifies patients with stable HF or admitted for worsening HF, with higher incidence of events. The hypothesis to be demonstrated is that the measurement of NP and Tn during admission and before discharge in decompensated HF might simultaneously help to identifying patients with high-risk during hospitalization, to monitoring the response to treatment, to detecting deleterious effect of drugs, to evaluating pre-discharge status, and to stratifying long-term prognosis. During the ambulatory phase of chronic HF, the periodic determination of both biomarkers may be useful to early identification of subjects at risk of decompensation, or to select candidates to advanced therapeutic options.

Key words: biomarkers, heart failure, prognosis, BNP, NT-proBNP, troponin.

Referencias bibliográficas

1. Thom T, Haase N, Rosamond W, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2006 Update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee [published correction appears in *Circulation* 2006;113:e696]. *Circulation* 2006;113:e85-e151.
2. Hunt SA. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American

College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2005;46:e1-82.

3. Adams J, Lindenfeld J, Arnold JM, et al. HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail* 2006;12:e1-e119.
4. Onwuanyi A, Taylor M. Acute decompensated heart failure: Pathophysiology and treatment. *Am J Cardiol* 2007;99:24D-30D.
5. Gheorghide M, Zannad F. Modern management of acute heart failure syndromes. *Eur Heart J Suppl* 2005;7:B3-7.
6. Gheorghide M, Filippatos G, De Luca L, Burnett J. Congestion in acute heart failure syndromes: an essential target of evaluation and treatment. *Am J Med* 2006;119:S3-S10.
7. McCullough PA, Nowak RM, McCord J, et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation* 2002;106:416-22.
8. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic Peptides. *N Engl J Med* 1998;339:321-28.
9. McCullough P. Clinical applications of B-type natriuretic peptide levels in the care of cardiovascular patients. *Minerva Cardioangiol* 2004;52:479-89.
10. Silver MA, Maisel A, Yancy CW, et al. BNP Consensus Panel 2004: A clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *Congest Heart Fail* 2004;10:1-30.
11. Bettencourt P. NT-proBNP and BNP: biomarkers for heart failure management. *Eur J of Heart Fail* 2004;6:359-63.
12. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004;350(7):655-63.
13. Kistorp C, Raymond I, Pedersen F, Gustafsson F, Faber J, Hildebrandt P. 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;293:1609-16.
14. Pedersen F, Raymond I, Kistorp C, Sandgaard N, Jacobsen P, Hildebrandt P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in arterial hypertension: a valuable prognostic marker of cardiovascular events. *J Card Fail* 2005;11:S70-5.
15. Kragelund C, Gronning B, Kober L, Hildebrandt P, Steffensen R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *N Engl J Med* 2005;352:666-75.
16. Hobbs FD, Davis RC, Roalfe AK, Hare R, Davies MK. Reliability of N-terminal proBNP assay in diagnosis of left ventricular systolic dysfunction within representative and high risk populations. *Heart* 2004;90:866-70.
17. McDonagh TA, Holmer S, Raymond I, Luchner A, Hildebrandt P, Dargie HJ. NT-proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies. *Eur J Heart Fail* 2004;6:269-73.
18. Wendelboe Nielsen O, Kirk V, Bay M, Boesgaard S, Nielsen H. Value of N-terminal pro brain natriuretic peptide in the elderly: data from the prospective Copenhagen Hospital Heart Failure study (CHHF). *Eur J Heart Fail* 2004;6:275-9.
19. Doust JA, Glasziou PP, Pietrzak E, Dobson AJ. A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. *Arch Intern Med* 2004;164:1978-84.
20. Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, Glasziou P. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *BMJ* 2005;330:625-30.
21. Pfister R, Scholz M, Wielckens K, Erdmann E, Schneider CA. Use of NT-proBNP in routine testing and comparison to BNP. *Eur J Heart Fail* 2004;6:289-93.
22. Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, et al; Val-HeFT Investigators. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2003;107:1278-83.
23. Hartmann F, Packer M, Coats AJ, et al. NT-proBNP in severe chronic heart failure: rationale, design and preliminary results of the COPENICUS NT-proBNP substudy. *Eur J Heart Fail* 2004;6:343-50.
24. Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P, et al. B-type natriuretic peptide predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Ann Emerg Med* 2002;39:131-8.
25. Logeart D, Thabut G, Jourdain P, et al. Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:635-41.
26. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG,

- Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000;355:1126-30.
27. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak MG, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161-7.
28. Januzzi JL, Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005;95:948-54.
29. Baggish AL, Siebert U, Lainchbury JG, 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.
30. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004;350:647-54.
31. Bayes-Genis A, Santalo-Bel M, Zapico-Muniz E, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in the emergency diagnosis and in-hospital monitoring of patients with dyspnoea and ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2004;6:301-8.
32. Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, Haltmayer M. Diagnostic accuracy of B type natriuretic peptide and amino terminal proBNP in the emergency diagnosis of heart failure. *Heart* 2005;91:606-12.
33. 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].
34. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, Frieos F, Ferreira S, Ferreira A. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation* 2004;110:2168-74.
35. Wu AH, Feng YJ. Biochemical differences between cTnT and cTnI and their significance for diagnosis of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 1998;19:N25-9.
36. Apple FS. Analytical issues for cardiac troponin. *Prog Cardiovasc Dis* 2004;47:189-95.
37. Perna ER, Cimbaro Canella JP, Macin SM. Importance of myocardial damage in acute decompensated heart failure : Changing the paradigm from a passive to an active process. *Minerva Cardiangi* 2005;53:523-35.
38. Roongsritong C, Warrach I, Bradley C. Common causes of troponin elevations in the absence of acute myocardial infarction: Incidence and clinical significance. *Chest* 2004;125:1877-84.
39. Jeremias A, Gibson CM. Narrative review: alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded. *Ann Intern Med* 2005;142:786-91.
40. Myocardial infarction redefined. A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21:1502-13.
41. Panteghini M. Role and importance of biochemical markers in clinical cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:1187-96.
42. Missov E, Calzolari C, Pau B. Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. *Circulation* 1997; 96: 2953-8.
43. Missov E, Mair J. A novel biochemical approach to congestive heart failure: cardiac troponin T. *Am Heart J* 1999;138: 95-9.
44. La Vecchia L, Mezzena G, Ometto R, et al. Detectable serum troponin I in patients with heart failure of nonmyocardial ischemic origin. *Am J Cardiol* 1997;80:88-90.
45. Setsuta K, Seino Y, Takahashi N, et al. Clinical significance of elevated levels of cardiac troponin T in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1999;84:608-11.
46. Hudson MP, O'Connor CM, Gattis WA, et al. Implications of elevated cardiac troponin T in ambulatory patients with heart failure: a prospective analysis. *Am Heart J* 2004;147:546-52.
47. Perna ER, Macin SM, Cimbaro Canella JP, y col. Troponina T cardíaca en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca: correlación con parámetros clínicos de severidad. *Rev Argent Cardiol* 2002; 70: 25-35.
48. Horwich TB, Patel J, MacLellan WR, Fonarow GC. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation* 2003;108:833-8.
49. Macin SM, Perna ER, Cimbaro Canella JP, et al. Increased levels of cardiac troponin-T in outpatients with heart failure and preserved systolic function are related to adverse clinical findings and outcome. *Coron Artery Dis* 2006;17:685-91.
50. Perna ER, Macin SM, Parras JI, et al. Cardiac troponin T levels are associated with poor short- and long-term prognosis in patients with acute cardiogenic pulmonary edema. *Am Heart J* 2002;143:814-20.
51. Perna ER, Macin SM, Cimbaro Canella JP, et al. High levels of troponin T are associated with ventricular remodeling and adverse in-hospital outcome in heart failure. *Med Sci Monit* 2004;10:CR90-5.
52. Perna ER, Macin SM, Cimbaro Canella JP, et al. Minor myocardial damage detected by troponin T is a powerful predictor of long-term prognosis in patients with acute decompensated heart failure. *Int J Cardiol* 2005;99:253-61.
53. Sato Y, Yamada T, Taniguchi R, et al. Persistently increased serum concentrations of cardiac troponin t in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy are predictive of adverse outcomes. *Circulation* 2001;103:369-74.
54. Perna ER, Macin SM, Canella JP, et al. Ongoing myocardial injury in stable severe heart failure: value of cardiac troponin T monitoring for high-risk patient identification. *Circulation* 2004;110(16):2376-82.
55. Ishii J, Nomura M, Nakamura Y, et al. Risk stratification using a combination of cardiac troponin T and brain natriuretic peptide in patients hospitalized for worsening chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2002. 89: 691-5.
56. Ishii J, Cui W, Kitagawa F, et al. Prognostic value of combination of cardiac troponin T and B-type natriuretic peptide after initiation of treatment in patients with chronic heart failure. *Clin Chem* 2003. 49:2020-6.
57. Perna ER, Macin SM, Cimbaro Canella JP, et al. Importance of early combined N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponin T measurements for long-term risk stratification of patients with decompensated heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1230-40.