

# Péptido natriurético cerebral en pacientes con insuficiencia cardíaca o con factores de riesgo para su desarrollo

Egleé E. Castillo G.\*, Rusvel J. Gómez B.\*\*

**Introducción.** La identificación de la actividad neurohormonal en pacientes con diferentes grados de disfunción sistólica o con factores predisponentes para el desarrollo de insuficiencia cardíaca (IC) es compleja y costosa. Es necesario identificar un marcador o desarrollar un método rápido, sencillo y económico, que permita la identificación temprana de aquellos individuos con IC o factores de riesgo para su desarrollo.

**Objetivo.** Determinar la concentración del péptido natriurético ventricular (PNV) como un marcador de la activación neurohumoral, en pacientes con factores predisponentes para el desarrollo IC y en aquellos con diferentes grados de disfunción sistólica ventricular izquierda con o sin manifestaciones de IC.

**Material y métodos.** Determinación del PNV con el *test* Elecsys pro PNV en 42 pacientes con antecedentes de: hipertensión arterial sistémica (HTA), cardiopatía isquémica crónica (CIC), o diabetes mellitus (DM) con o sin manifestaciones clínicas de IC y a 39 controles sanos, que asistieron a la emergencia y consulta externa del Hospital General del Este Dr. Domingo Luciani, Caracas, Venezuela.

**Resultados.** La edad promedio fue de 63,02 años; el antecedente más frecuente fue HTA en 81% de los pacientes; el 59,5% de los pacientes en estudio tenía PNV aumentado con valor promedio de 5.720 pg/mL. El valor promedio en el grupo sano 61,11 pg/mL. El PNV se encontró proporcionalmente aumentado con la clase funcional e inversamente proporcional con fracción de eyección. Se encuentran niveles aumentados de PNV en pacientes con índice cardiotorácico (ICT) > 0,5; signos de hipertensión venocapilar pulmonar (HVCP); hallazgos electrocardiográficos de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) o zona eléctricamente inactivable (ZEI), frecuencia cardíaca > 80 latidos por minuto y en mayores de 65 años.

**Conclusiones.** El PNV se relaciona en forma proporcional con la severidad de la enfermedad estimada por clase funcional y a mayor grado de disfunción ventricular. El diámetro telediastólico del VI se relaciona en forma significativa con elevación del PNV. Existe asociación entre PNV aumentado y signos de HVCP, ICT > 0,5, ZEI o HVI en electrocardiograma y frecuencia cardíaca > 80 latidos por minuto.

**Palabras clave:** Insuficiencia cardíaca - Péptido natriurético ventricular - Disfunción ventricular izquierda.

(*Rev Insuf Cardíaca* 2008; vol III; 1: 21-27)

## Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) es uno de los principales problemas de salud pública en países occidentales por su elevada morbi-mortalidad, así como por su alta tasa de incidencia y prevalencia. En la actualidad, aproximadamente 5 millones de estadounidenses tienen diagnóstico de IC con 500.000 casos nuevos cada año; mientras que en la población europea, la prevalencia se estima entre el 0,4 y el 2%<sup>2</sup>.

\* Centro Policlínico Valencia. Urbanización La Viña. Valencia Edo Carabobo. Caracas. Venezuela.

\*\* Hospital General del Este "Dr. Domingo Luciani". Unidad de Cardiología. Caracas. Venezuela.

**Correspondencia:** Dr. Rusvel J. Gómez B.  
Av. Río de Janeiro, El Llanito - Caracas. Venezuela.  
Teléfono: (58) 4166425142 - (58) 4166214926.

Recibido: 28/03/2008  
Aceptado: 07/04/2008

Asimismo, constituye la primera causa de ingresos hospitalarios en personas mayores de 65 años y la segunda causa en todos los grupos de edad, referido a días de estancia hospitalaria/año<sup>3</sup>.

La disminución en la mortalidad por infarto del miocardio (IM) y el incremento en la expectativa de vida de pacientes con cardiopatía isquémica y enfermedad hipertensiva, permite explicar el aumento en la prevalencia de IC, que se duplica en cada década de la vida por encima de los 60 años<sup>2</sup>. La mortalidad alcanza un 50% en el primer año de iniciados los síntomas y es más alta mientras más severo es el daño estructural del músculo cardíaco<sup>3</sup>.

Clásicamente, se ha estudiado la progresión hacia la IC desde el inicio de la disfunción del ventrículo izquierdo (VI), que es atribuida a factores exclusivamente hemodinámicos. Sin embargo, el tratamiento basado en esta concepción no ha logrado explicar satisfactoriamente la evolución de la enfermedad a pesar del tratamiento<sup>3</sup>. En la práctica clínica, las estrategias terapéuticas se aplican cuando el paciente presenta disfunción sistólica, crecimiento del VI, síntomas, deterioro de la capacidad funcional o evidencia de edema pulmonar; orientándose la mayoría de los

trabajos de investigación hacia este grupo de pacientes.

La identificación de una serie de elementos químicos, proteicos y funcionales como son el desbalance autonómico con predominio de actividad simpática, actividad exagerada del sistema renina-angiotensina-aldosterona, incremento de actividad del sistema vasopresina-arginina, la identificación del efecto de las endotelinas en el sistema cardiovascular, factor de necrosis tumoral y otras citocinas, péptidos natriuréticos y otros que pueden actuar directamente o por inducción genética para la producción de proteínas estructurales anormales, han formado parte de un modelo fisiopatológico desarrollado en las últimas décadas denominado sistema neurohumoral que intenta explicar la progresión de la enfermedad; aún en aquellos pacientes con daño estructural del miocardio de cualquier tipo y severidad, pero que no tienen el síndrome clínico de insuficiencia cardíaca<sup>4</sup>.

Sin embargo, existe un período en la evolución del síndrome de IC en el cual la activación de los complejos mecanismos fisiopatológicos inmuno-neurohormonales ocurren en etapas muy precoces o pudieran estar ya presentes en aquella población con patologías estrechamente relacionadas con el desarrollo de IC, pasando inadvertidos para el clínico<sup>5</sup>.

Puede ser identificada la activación del sistema neurohumoral por métodos indirectos o directos. En este aspecto, la variabilidad de la frecuencia cardíaca (FC), la frecuencia cardíaca misma, el consumo de O<sub>2</sub> evaluado por prueba ergométrica, la determinación de niveles de norepinefrina (NE), péptidos natriuréticos (PN), endotelinas, renina, aldosterona y factor de necrosis tumoral alfa (FNTa), son estrategias válidas en este sentido, teniendo algunas de ellas importancia pronóstica<sup>5,6</sup>. Adicionalmente, la clase funcional estimada en la prueba ergométrica en banda deslizante, ha sido considerada como un marcador pronóstico importante y de fácil acceso<sup>6</sup>.

Entre los marcadores clínicos de mal pronóstico y de mayor relevancia se encuentran: la pérdida progresiva de peso, hipotensión arterial, galope ventricular, taquicardia en reposo y fibrilación auricular crónica, y en los marcadores paraclínicos: la concentración plasmática de sodio, hipomagnesemia, disfunción renal, velocidad de sedimentación globular (VSG). En el electrocardiograma (ECG): hipertrofia ventricular izquierda (HVI) (Romhilt y Estes)<sup>10</sup>, trastornos de conducción intraventricular, dispersión del QT, alta densidad de ectópicos ventriculares y taquicardia ventricular. En la radiografía (Rx) de tórax, la cardiomegalia es predictor independiente de supervivencia. En la ecocardiografía con Doppler: la fracción de acortamiento, la distancia E-septum, la contractilidad segmentaria, la presencia de trombos intraventricular, regurgitación mitral<sup>7</sup>.

En la literatura se encuentran varias definiciones de IC: "Es una de las complicaciones principales de casi todas las cardiopatías". "La insuficiencia cardíaca congestiva constituye un síndrome clínico complejo, caracterizado por anomalías de la función ventricular izquierda y de la regulación neurohormonal, que conlleva intolerancia al ejercicio, retención de líquidos y reducción de la longevidad"<sup>8</sup>.

Según las guías del *American College of Cardiology (ACC)* y la *American Heart Association (AHA)*, publicadas en el año 2001 para la evaluación y manejo de insuficiencia cardíaca crónica en adultos, la IC se define como: "el síndrome clínico complejo que resulta de cualquier alteración cardíaca estructural o funcional

que incapacite al ventrículo para llenar o eyectar sangre". Establece una nueva clasificación haciendo énfasis en la evolución y progresión de la enfermedad en 4 estadios (A-B-C-D), donde los dos primeros, se refiere a aquellos pacientes con factores predisponentes o de riesgo, con o sin daño estructural del corazón, para el desarrollo de IC. El **Estadio A** identifica a pacientes con alto riesgo para desarrollar IC, como hipertensión arterial sistémica (HTA), enfermedad arterial coronaria (EAC), diabetes mellitus (DM), historia de drogas cardiopépticas, antecedente de fiebre reumática, historia familiar de miocardiopatía; sin daño estructural o anomalías funcionales valvulares, del pericardio o del miocardio y no hayan presentado signos o síntomas de IC. El **Estadio B** constituido por pacientes que tienen daño estructural asociado con el desarrollo de IC y que aún no tiene síntomas; y los dos últimos, el **Estadio C**, pacientes con síntomas actuales o previos de IC asociados con daño estructural; y el **Estadio D**, pacientes con daño cardíaco estructural avanzado y síntomas en reposo, a pesar de máximo tratamiento médico especializado y que requieren intervención especializada, a aquellos pacientes que tienen síntomas dependientes de la disfunción ventricular y que por tanto se les identifica como portadores de IC.

Este esquema de clasificación reconoce que la IC, así como la enfermedad arterial coronaria tiene factores de riesgo, evoluciona de una fase asintomática a sintomática y que el tratamiento prescrito en cada estadio puede reducir la morbilidad y mortalidad de la enfermedad<sup>9</sup>.

El propósito de este estudio fue evaluar la activación neurohumoral a través de un marcador como es el péptido natriurético ventricular (PNV) (o BNP, por sus siglas originales en idioma inglés de "*Brain Natriuretic Peptide*").

## Objetivos

### Objetivo general

Determinar activación neurohumoral, a través del PNV, en pacientes con factores predisponentes para el desarrollo de IC y en aquellos con diferentes grados de disfunción sistólica ventricular izquierda con o sin manifestaciones de IC.

### Objetivos específicos

- Cuantificar los niveles de PNV en pacientes con HTA sistémica, cardiopatía isquémica crónica (CIC) y DM; con o sin disfunción ventricular izquierda, con o sin manifestaciones clínicas de IC.- Establecer relación entre niveles de PNV y clase funcional (CF), de acuerdo a la *New York Heart Association (NYHA)* y con estudios paraclínicos: fracción de eyección (FE) y diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo (DTDVI) por ecocardiografía; índice cardiorácico (ICT) y signos de hipertensión venocapilar pulmonar (HVCP) por Rx de tórax; FC, signos de HVI o zona eléctricamente inactivable (ZEI) por ECG de superficie de 12 derivaciones en la población seleccionada.

## Hipótesis

Si el PNV como marcador de activación neurohumoral está aumentado en pacientes con IC clínicamente manifiesta, y si aceptamos que los factores predisponentes para el desarrollo de IC y el daño estructural del corazón sin síntomas de IC son una etapa

evolutiva de la misma enfermedad, entonces aquellos pacientes con factores predisponentes para desarrollar la enfermedad o aquellos con daño estructural del VI sin manifestaciones clínicas de IC, también, deben tener aumentado los niveles de PNV.

## Material y métodos

### Pacientes

Los pacientes que consultaron al Servicio de Emergencia o Consulta externa de Cardiología del Hospital General del Este "Dr. Domingo Luciani", en el período comprendido entre mayo a octubre de 2002, fueron incluidos.

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años con antecedentes de HTA sistémica, DM, CIC, sin evidencia ecocardiográfica de disfunción ventricular izquierda ni daño estructural.
- Pacientes mayores de 18 años con antecedentes de HTA sistémica, DM, CIC y evidencia ecocardiográfica de disfunción ventricular izquierda con o sin síntomas de IC.
- Firma de consentimiento para participar en el estudio.

Criterios de exclusión:

- Tratamiento previo con inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECA), o bloqueadores del receptor AT1 de angiotensina II (BRA), bloqueadores del receptor beta adrenérgico, inhibidores de aldosterona.
- Antecedentes de enfermedad hepática, hiperaldosteronismo, enfermedades tiroideas.

A todos los pacientes con antecedentes patológicos se les realizó:

- Historia clínica completa.
- Laboratorio de rutina: hematología completa, química sanguínea.
- Determinación de niveles de péptido natriurético ventricular.
- Exámenes complementarios:

1.- ECG.

2.- Radiografía de tórax. Índice cardiotorácico > a 0,5.

3.- Ecocardiograma: según método de Simpson para el cálculo de la FE, estableciéndose como función sistólica normal aquella  $\geq 55\%$ ; levemente deprimida 45-54%; moderadamente deprimida 35-44% y severamente deprimida < 35%. Y el DTDVI en modo M, eje corto de proyección paraesternal considerando dilatado > 56 mm<sup>1</sup>.

Los pacientes se distribuyeron en grupos:

- 1.- Pacientes con factores de riesgo para desarrollar IC con o sin disfunción del VI y asintomáticos.
- 2.- Controles sanos: sin antecedentes patológicos y sin tratamiento farmacológico.

### Recolección y análisis de las muestras

Se tomó una muestra de sangre (7 cc) por venopunción braquial y se recolectó en tubo seco, la cual fue centrifugada a 3.000 revoluciones/min durante 15 minutos. El suero así obtenido fue almacenado a -20° C durante un promedio de 18 días (4 a 35 días), se dejaron en descongelación espontánea a temperatura ambiente, el día previsto para la determinación de PNV.

El propéptido natriurético ventricular (proPNV) es secretado por el ventrículo y consta de 108 aminoácidos, separado en su forma fisiológicamente activa PNV (77-108) y su fragmento N-terminal (1-76)<sup>11</sup>.

El *test* Elecsys pro-PNV, utilizado en este estudio, contiene anticuerpos policlonales que reconoce epítopes localizados en la parte N-terminal (1-76) de pro-PNV (1-108). Este inmunoensayo de electroquimioluminiscencia fue procesado en un analizador automático Elecsys 1010<sup>®</sup>. Todo el proceso tiene una duración aproximada de 18 minutos por muestra y fue realizado en tres fases: una primera incubación con antígeno de 20  $\mu$ l de la muestra, un anticuerpo biotinilado policlonal específico anti N-pro-PNV y un anticuerpo específico policlonal N-pro-PNV marcado con quelato de rutenio formando un complejo *sandwich*; una segunda incubación después de añadir micropartículas recubiertas de estreptavidina, el complejo producido se une a la fase sólida por interacción biotina-estreptavidina; luego la mezcla de reacción es trasladada a la celda de lectura donde por magnetismo, las micropartículas se fijan temporalmente a la superficie del electrodo. La aplicación de un voltaje al electrodo induce quimioluminiscencia cuya emisión de luz se mide directamente por un fotomultiplicador. Los resultados son determinados por curva de calibración, generado por dos puntos de calibración.

El Elecsys 1010 calcula automáticamente la concentración de pro-PNV de cada muestra y lo expresa en pg/mL o pmol/L.

Factor de conversión:  $\text{pg/mL} \times 0,118 = \text{pmol/L}$ .

$\text{pmol/L} \times 8,457 = \text{pg/mL}$ .

Para este estudio se midió la concentración (pg/mL). El rango de medición está entre 5 y 35.000 pg/mL; valores por debajo del límite se reportan como < 5 pg/mL y valores por encima del rango como > 35.000 pg/mL.

Los valores normales para este *test* de acuerdo a los reportados en donadores de sangre (percentil 97,5) son los siguientes:

	< 50 años	N	50-65 años	N
Mujeres	153 pg/mL	888	334 pg/mL	254
Hombres	88 pg/mL	1381	227 pg/mL	458

El Elecsys pro-PNV no muestra reacción cruzada significativa con péptido natriurético auricular (PNA), péptido natriurético C (PNC), aldosterona, angiotensina I y II, endotelina, renina, arginina-vasopresina.

### Análisis estadístico

Se calculó el promedio y la desviación estándar a variables numéricas. En el caso de las categóricas se calculó su frecuencia y porcentajes.

Para correlacionar el aumento de PNV con las variables (antecedentes y paraclínicos) se utilizó modelo de regresión logístico dicotómico. Para FE y CF en comparación con PNV, se usó análisis de varianza (ANOVA) de una vía, no paramétrico.

Se consideró valor estadísticamente significativo  $p < 0,05$  y altamente significativo si  $p < 0,01$ .

Los datos se procesaron con aplicación SPSS 10.0.

### Resultados

#### Distribución por edad y género

Se estudió un total de 81 pacientes distribuidos en 2 grupos:

A) Cuarenta y dos pacientes con antecedentes de HTA sistémica, DM, CIC, dislipidemia, tabaquismo con o sin disfunción ventricular izquierda y edad promedio de  $63,02 \pm 15,3$  años. El 45,2%

masculino y el 54,8% femenino.

B) Grupo control de 39 sujetos sanos con edad promedio de  $40,5 \pm 8,3$  años; 29 (74,35%) femenino y 10 (25,54%) masculino.

### Antecedentes

Los pacientes en estudio presentaban por lo menos un antecedente: el 81% (34 pacientes) HTA; el 12% (5 pacientes) dislipidemia; el 23,8% (10 pacientes) DM; el 11,9% (5 pacientes) CIC y el 31% (13 pacientes) eran fumadores.

### Valores de PNV encontrados

De los 42 pacientes en estudio, 25 (59,5%) tenían valor anormal de PNV, con valor promedio de 5.720 pg/mL; 17 (40,5%) con valores normales. En el grupo control, el valor promedio fue de 61,11 pg/mL. En este último grupo, un paciente presentó PNV anormal con valor de 179,6 pg/mL (Gráfico 1).

Del total de pacientes con PNV anormal, el 84% eran hipertensos, el 32% con tabaquismo, el 20% diabéticos, el 12% con antecedentes de cardiopatía isquémica crónica y el 9,1% dislipidémicos.

Se encontró PNV aumentado en 21 (61,76%) de los 34 pacientes con HTA sistémica ( $p=0,54$ ); en 5 (50%) de los diabéticos ( $p=0,48$ ); 3 (60%) de los 5 pacientes con antecedentes de CIC ( $p=0,98$ ) (Gráfico 2).

En los 16 pacientes con CF I, el valor promedio de PNV fue de 326,41 pg/mL, en los 13 con CF II el valor promedio fue de 2.927,49 pg/mL y en los 7 pacientes con CF III fue de 22.784,85 pg/mL, ( $p=0,004$ ) (Gráfico 3).

En 21 pacientes con FE > 55%, el promedio de PNV fue de 539,67 pg/mL y en los pacientes con FE < 55%, el valor promedio fue de 12.379,95 pg/mL. En los 12 pacientes con FE < 40%, el promedio fue de 18.122 pg/mL ( $p=0,001$ ). En 12 (80%) de 15 pacientes con DTD aumentado, se encontró valores anormales de PNV ( $p=0,034$ ) (Gráfico 4).

De los 10 pacientes con índice cardiotorácico > de 0,5, el 90% presentó valor de PNV por encima de lo normal, así como también los 6 pacientes con signos de HVCP ( $p=0,039$  y  $p=0,029$ , respectivamente).

En cuanto a los hallazgos electrocardiográficos, 8 de los 9 pacientes con criterios de HVI tenían PNV aumentado y en los 6 pacientes con zona eléctricamente inactivable ( $p=0,043$  y  $p=0,029$ ; respectivamente).

De 17 pacientes con FC > 80 latidos por minuto, 15 (88,23 %) tenían PNV aumentado ( $p=0,006$ ).

Hubo una mayor tendencia a tener PNV aumentado en pacientes mayores de 65 años, valor promedio de 7.292 pg/mL ( $p=NS$ ).

Con relación al género, se encuentra mayor tendencia a estar aumentado el PNV en el hombre que en la mujer (12 de 19 vs 13 de 23); sin embargo, el valor promedio en el hombre fue 2.027,09 pg/mL y en la mujer 8.771,53 pg/mL.

El valor promedio de creatinina de los pacientes fue 1,18 mg/dL, observando PNV aumentado en los 5 pacientes con creatinina mayor de 1,5 mg/dL.

### Sensibilidad y especificidad

La sensibilidad encontrada fue del 96,1% (78,41-99,79) y especificidad del 69,09% (55,03-80,47). El valor predictivo positivo de 59,52 (43,34-73,98) y valor predictivo negativo de 97,43

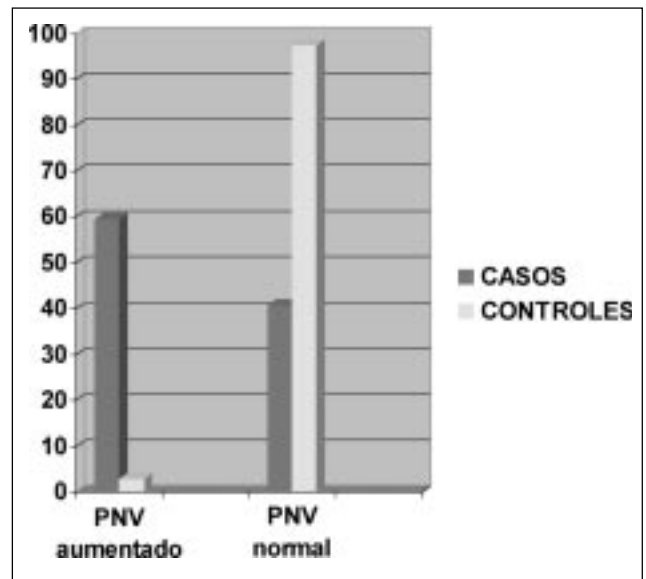


Gráfico 1

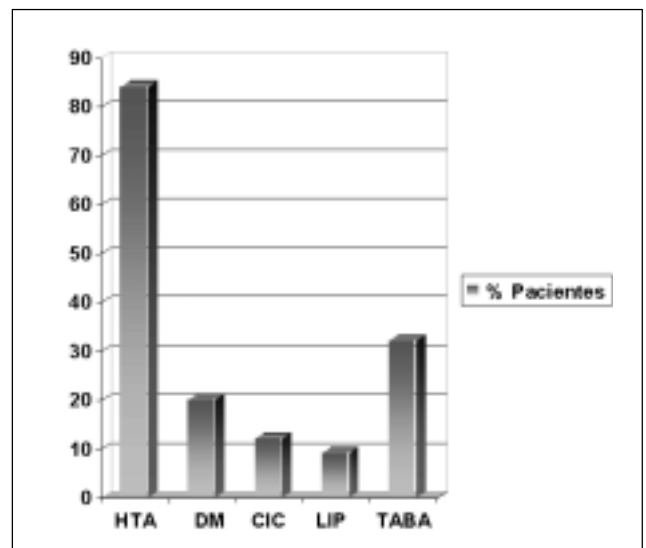


Gráfico 2

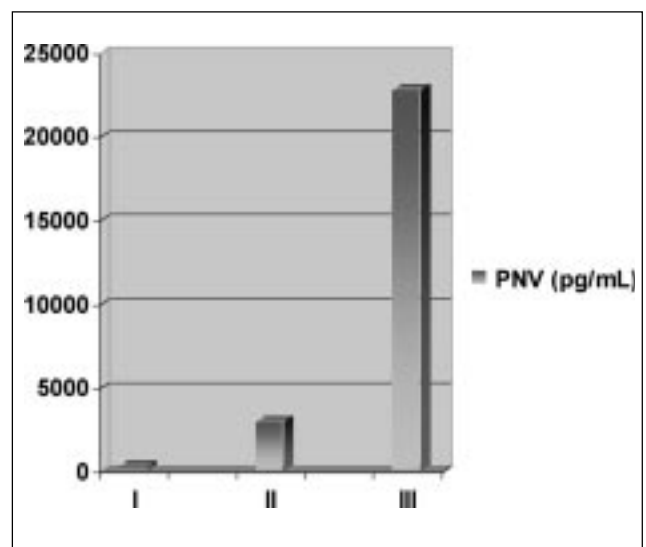


Gráfico 3

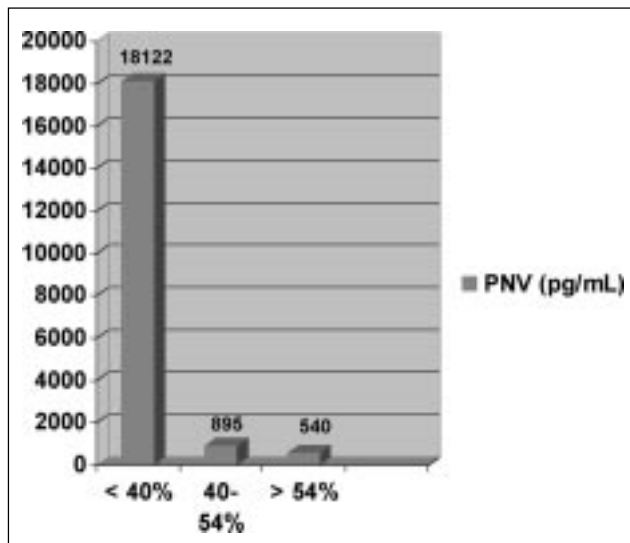


Gráfico 4

(84,92-99,86) siendo el global de 77,77 (66,91-85,96).

## Discusión

De acuerdo a los datos disponibles, la HTA sistémica y la EAC parecen ser los principales agentes etiológicos para el desarrollo de IC en países desarrollados, mientras que la enfermedad reumática, infecciones y enfermedades nutricionales son causas más comunes en países en vías de desarrollo, por lo que se encuentra frecuentemente en la población joven, donde estos elementos cobran relevancia. Asimismo, la prevalencia de IC está incrementada en pacientes con DM. En la población de Framingham, el promedio fue del 20% por década, la intolerancia a glucosa y DM tipo 2 están ligadas al síndrome metabólico (resistencia a insulina, hipertensión, obesidad, dislipidemia) de alto riesgo para enfermedad macrovascular. Estos hallazgos sugieren que la EAC, la HTA y la DM son las principales causas de IC. La prevalencia y la incidencia de IC se han incrementado exponencialmente en las últimas décadas, probablemente, como consecuencia de la reducción en la mortalidad por cardiopatía isquémica, y en consecuencia, el incremento en la expectativa de vida. Por otro lado, la cardiopatía isquémica va en ascenso en países en desarrollo, por lo que se observará un marcado incremento de incidencia de IC en estos países a menos que se implementen medidas preventivas y estrategias terapéuticas adecuadas tempranamente<sup>11</sup>.

La mayoría de los estudios longitudinales de más de 10 años de seguimiento, incluido el estudio Framingham, antes de la aceptación de IECA, calculaba la mortalidad anual para pacientes en IC y CF II-III entre el 20-30% y para aquellos en CF IV en más del 50%. En EEUU e Inglaterra, la IC causa por lo menos el 5% de ingresos hospitalarios, duplicándose en los últimos 15 años en países como Holanda y Suecia, calculándose entre un 1,2 y un 2% del gasto total en salud de países como Inglaterra, EEUU, Francia, Nueva Zelanda o Suecia<sup>12</sup>.

Las alteraciones hemodinámicas como consecuencia de la disfunción ventricular izquierda, cualquiera sea la causa, cursan con un incremento de la actividad neurohumoral (sistema nervioso simpático, sistema renina-angiotensina-aldosterona, en-

dotelinas, péptidos natriuréticos); sin embargo, esta respuesta reactiva inicial, acelera los procesos de apoptosis, hipertrofia y fibrosis. Los péptidos natriuréticos a diferencia de otras vías neurohumorales, tienen propiedades vasodilatadoras, diuréticas y natriuréticas. El PNA es secretado en la aurícula en respuesta a su dilatación, el PNV (antes llamado péptido cerebral natriurético) se libera casi exclusivamente por el miocardio ventricular y el tipo C, descubierto recientemente, es producido por células endoteliales y liberado en respuesta al estrés de roce<sup>13</sup>.

En 1988, fue aislado en el cerebro porcino el PNV y pronto se identificó como hormona de síntesis y liberación cardíaca, especialmente en el ventrículo en respuesta a expansión de volumen y sobrecarga de presión. Poseen un amplio espectro de funciones como: natriuresis, diuresis, vasodilatación e inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona y sistema nervioso simpático. Se encuentran valores elevados de PNV cuando hay aumento de presión en cuña pulmonar, disfunción ventricular sistólica y diastólica, HVI y síndrome coronario agudo (SCA) sin disfunción ventricular izquierda necesariamente y está correlacionado con la clase funcional y el pronóstico de la enfermedad<sup>1,2</sup>.

Marcadores de activación del sistema nervioso simpático, como norepinefrina, están incrementados en IC, correlacionado inversamente con el pronóstico, contribuye a la progresión de la enfermedad por mecanismos como inducción de señales intracelulares para la producción de proteínas estructurales, toxicidad miocárdica directa, retención de sodio y agua, vasoconstricción periférica, inducción de apoptosis, activación del sistema renina-angiotensina o inducción de arritmias. Las endotelinas son también potentes vasoconstrictores endógenos que se elevan en algunas condiciones como hipertensión pulmonar e IC, en la cual están en relación con el pronóstico. Las catecolaminas, angiotensina II y vasopresina estimulan la síntesis de endotelinas cuya depuración está disminuida en IC. Estas inicialmente contribuyen al mantenimiento de la presión arterial en IC aguda, pero inciden invariablemente en el remodelado causando vasoconstricción en arterias coronarias, lecho pulmonar y periférico<sup>14</sup>.

Los datos aportados en este estudio concuerdan con lo registrado en la literatura, confirmando la relación entre valores aumentados de PNV y severidad de la enfermedad. Se encuentra una clara diferencia entre los valores de PNV en la población sana y la población con factores predisponentes para desarrollar IC, alcanzando una sensibilidad del método del 96,1% (78,41-99,79); especificidad del 69,09% (55,03-80,47); valor predictivo positivo para diagnóstico de la enfermedad de 59,52 (43,34-73,98) y valor predictivo negativo de 97,43 (84,92-99,86) con valor global de la prueba de 77,77 (69,91-85-96). Los valores de PNV se elevaron proporcionalmente a la clase funcional, encontrando valores promedio de 22.784 pg/mL en aquellos pacientes con CF III, y con CF I de 326 pg/mL, que también es alto; lo cual concuerda con estudios realizados por Maisel y col. en la determinación de PNV en la emergencia para diagnóstico de IC y con Osca y col. que estudiaron 114 pacientes ingresados por IC de cualquier etiología<sup>1,2</sup>. Al subclasificar a los pacientes de acuerdo a la FE y compararlos con los controles, se muestra que aquellos con FE < 40%

presentan PNV más alto con valor promedio de 18.122 pg/mL, que aquellos con FE > 55% que tienen un valor promedio de 540 pg/mL, siempre por encima de los valores promedio de la población control.

Entonces, los pacientes con CF I y FE > 55% también tienen valores de PNV por encima de valores normales indicados por el *test* o los encontrados en la población control, incrementando proporcionalmente con la evolución o severidad de la enfermedad.

Se observa una tendencia en pacientes hipertensos a tener valores de PNV elevados y aunque no se demostró significancia estadística, del total de pacientes con PNV elevado, el 84% eran hipertensos.

En los hallazgos radiológicos, encontramos que los pacientes con signos de HVCP tenían valores del péptido aumentado y la mayoría de aquellos con ICT > 0,5 tenían significancia estadística, lo cual concuerda con la publicación de Morrison y col., sobre la utilidad de medición rápida de PNV para diferenciar la disnea originada por enfermedad pulmonar, de aquella debida a IC<sup>15</sup>.

Se encontró diferencia estadísticamente significativa en aquellos pacientes con criterios para HVI en el ECG y todos aquellos con ZEI tenían PNV anormal, así como el hallazgo de tener una FC > 80 latidos por minuto se correlaciona significativamente con el PNV.

Conociendo la importancia de realizar un diagnóstico rápido y certero de IC para la instauración adecuada del tratamiento, con los datos hasta ahora expuestos sabemos que exámenes paraclínicos sencillos como Rx de tórax y ECG, se correlacionan con valores aumentados de PNV el cual constituye un marcador importante de activación neurohumoral.

Al evaluar los grupos etarios en los pacientes estudiados, se observa tendencia a valores más altos de PNV en los mayores de 65 años (15 de 22 pacientes mayores de 65 años), que puede estar en relación a la mayor prevalencia de enfermedad cardíaca a partir de esta edad. En cuanto al género, se observa mayor prevalencia de péptido aumentado en los hombres, con valor promedio de 2.027 pg/mL, y el valor promedio en la mujer fue de 8.771 pg/mL, que de acuerdo a Wang y col., puede ser explicado por la relación inversa entre niveles de renina y niveles de PNV<sup>16</sup>.

Estas observaciones sientan las bases para realizar trabajos de mayor envergadura, que permita identificar a aquellos individuos con los estadios A y B de la clasificación o a aquellos individuos sanos mayores a 65 años, que pudieran beneficiarse de una estrategia basada en la respuesta al tratamiento de las modificaciones del PNV y su probabilidad de evolucionar a IC establecida.

## Conclusiones

No se encontró correlación entre PNV aumentado y antecedentes de HTA sistémica, DM, CIC; sin embargo, se observó que los pacientes hipertensos presentaron valores más elevados de PNV que los controles. Y los valores elevados de PNV se relacionan proporcionalmente con: la severidad de la enfermedad, disfunción ventricular izquierda, DTDVI, parámetros radiológicos y electrocardiográficos y FC > 80 latidos por minuto.

## Summary

### *Brain natriuretic peptide in heart failure patients or risk factors to heart failure*

**Introduction.** To investigate neurohumoral activation in patients with myocardial injury but no heart failure clinical syndrome.

**Objectives.** To determinate neurohumoral activation, brain natriuretic peptide (BNP), in patients with risk factor for heart failure and patients with left ventricular dysfunction with or without clinical heart failure.

**Methods and material.** Patients at emergency of east general hospital "Dr. Domingo Luciani" in Caracas, Venezuela. Test Elecsys pro BNP was taken in 42 patients with systemic hypertension, coronary artery disease or diabetes mellitus with or without clinical syndrome. another group, 39 health persons.

**Results.** The mean age was 63.02 years; hypertension was present in 81% of patients; BNP was high in 59,5% (mean 5.720 pg/ml). mean level in healthy group (61.11 pg/ml). BNP was higher in functional class III, low ejection fraction, left ventricular hypertrophy or heart rate >80 beats per minute, 65 years old or more.

**Conclusions.** Brain natriuretic peptide is related with functional class, left ventricular dysfunction, venocapilar hypertension, left ventricular hypertrophy, heart rate >80 bpm.

**Keywords:** Heart Failure - Brain Natriuretic Peptide - Left Ventricular Dysfunction.

## Resumo

### *Peptídeo natriurético cerebral em pacientes com insuficiência cardíaca ou com fatores de riscos para seu desenvolvimento*

**Problema.** A identificação da atividade neuro-hormonal em pacientes com diferentes graus de disfunção sistólica ou com fatores predisponentes para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca (IC) é complexa e custosa. É necessário identificar um marcador ou desenvolver um método rápido, simples e econômico, que permita a identificação antecipada daqueles indivíduos com IC ou com fatores de risco para desenvolvê-la.

**Objetivo.** Determinar a concentração do peptídeo natriurético ventricular (PNV) como marcador da ativação neurohumoral, em pacientes com fatores predisponentes para o desenvolvimento de IC e naqueles com diferentes graus de disfunção sistólica ventricular esquerda com ou sem manifestações de insuficiência cardíaca.

**Métodos.** Determinação do PNV com o test Elecsys pro PNV em 42 pacientes com antecedentes de: hipertensão arterial sistêmica (HTA), cardiopatia isquêmica crônica (CIC), ou diabetes mellitus (DM) com ou sem manifestações clínicas de IC e a 39 controles sadios, que assistiram à emergência e consulta externa do Hospital General do leste Dr. Domingo Luciani, Caracas-Venezuela.

**Resultados.** A idade média foi de 63,02 anos; o antecedente mais freqüente foi HTA em 81% dos pacientes, 59,5% dos pacientes em estudo tinha PNV aumentado com valor mé-

dio de 5.720 pg/ml. O valor médio no grupo sadio foi de 61,11 pg/ml. O PNV encontrado estava proporcionalmente aumentado em relação à classe funcional e inversamente proporcional à fração de ejeção. Foram encontrados níveis aumentados de PNV em pacientes com índice cardiorácico (ICT) >0,5; signos de hipertensão venocapilar pulmonar (HVCP); registros eletrocardiográficos de hipertrofia ventricular esquerda (HVE) ou zona eletricamente inativável (ZEI), frequência cardíaca >80 latidos por minuto e com mais de 65 anos.

**Conclusões.** O PNV relaciona-se de maneira proporcional à severidade da doença estimada pela classe funcional e ao maior grau da disfunção ventricular. O diâmetro teledistólico do VI relaciona-se de maneira significativa com a elevação do PNV. Existe uma associação entre PNV aumentado e signos de HVCP, ICT>0,5, ZEI ou HVI em eletrocardiograma e frequência cardíaca >80 latidos por minuto.

**Palavras chave:** Insuficiência cardíaca - Peptídeo natriurético ventricular - Disfunção ventricular esquerda.

## Referencias bibliográficas

1. Osca J, Quesada A, Arnau M, et al. Péptido cerebral natriurético. Valor diagnóstico en la insuficiencia cardíaca. Rev Esp Cardiol 2002;55:7-15.
2. Maisel A, Krishnaswamy P, Nowak R, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. N Engl J Med 2002;347:3:161-7.
3. García Peliz M, Robles M. Estrategia farmacológica actual en la insuficiencia cardíaca. Emergencias 2001;13:256-70.
4. Gómez BR. El síndrome de insuficiencia cardíaca. Seminarios de cardiología 2001;5:II.
5. Salomone O. Los péptidos natriuréticos en la insuficiencia cardíaca: mejorando el diagnóstico y el manejo del síndrome. Rev Esp Cardiol 2002;55:4-6.
6. Isnard R, Pousset F, et al. Prognostic value of neurohormonal activation and cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure. Am J Cardiol 2000;86:417-21.
7. Martínez A, Barón G, Arjona JD, et al. Situación actual y nuevos avances en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. Revisión monográfica. Medscape.
8. Braunwald E, Colucci W, Grossman W. Aspectos clínicos de la insuficiencia cardíaca: insuficiencia cardíaca de gasto alto; edema pulmonar. Braunwald Tratado de cardiología. Quinta edición, 1997.
9. Task Force on practice guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult. J Am Coll Cardiol 2001;38:2101-2113.
10. Chou S. Ventricular Enlargement. Electrocardiography in Clinical Practice. 5ta. edición. 2001; pág 44.
11. Tavazzi L. Towards a more precise definition of heart failure aetiology. Eur Heart J 2001;22:192.
12. Escasany A, Durán M, Arnau J, et al. Tratamiento médico de la insuficiencia cardíaca basado en la evidencia. Rev Esp Cardiol 2001;54:715.
13. Baughman K. B-type natriuretic peptide-A window to the heart. N Engl J Med 2002;347:158.
14. Johnson W, Omland T, Hall C. Neurohormonal activation rapidly decreases after intravenous therapy with diuretics and vasodilators for class IV heart failure. J Am Coll Cardiol 2002;39:1623-9.
15. Morrison K, Harrison A, Krishnaswamy P. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. J Am Coll Cardiol 2002;39:202-9.
16. Wang T, Larson M, Levy D. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. Am J Cardiol 2002;90:254-58.