

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Concentraciones de péptido natriurético tipo B y mortalidad en pacientes con y sin insuficiencia cardiaca



Michelle K. York, BS,^{a,b,*} Deepak K. Gupta, MD, MSCI,^{a,b,*} Cassandra F. Reynolds, BS,^{a,b} Eric Farber-Eger, BS,^{a,b} Quinn S. Wells, MD, PHARM D, MSCI,^{a,b} Katherine N. Bachmann, MD, MSCI,^{a,c,d} Meng Xu, MS,^{a,e} Frank E. Harrell, JR, PhD,^{a,e} Thomas J. Wang, MD^{a,b}

RESUMEN

ANTECEDENTES Las concentraciones del péptido natriurético tipo B (BNP) circulante predicen de manera potente la mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardiaca (IC). Las concentraciones de BNP se ven influidas por estímulos tanto cardiacos como extracardiacos, lo cual sugiere que el BNP podría tener un valor pronóstico similar en pacientes sin IC.

OBJETIVOS El objetivo de este estudio fue comparar el valor pronóstico del BNP en pacientes con y sin IC.

MÉTODOS Con el empleo de los datos del registro electrónico de salud del *Vanderbilt University Medical Center*, se estudió a un total de 30.487 pacientes (mediana de edad 63 años, 50% varones, 17% raza negra, 38% con IC) en los que se había realizado una primera determinación del BNP en plasma entre los años 2002 y 2013, y un seguimiento posterior hasta el 2015. Se estimó el riesgo de muerte según el BNP con el empleo de modelos de riesgos proporcionales de Cox multivariantes.

RESULTADOS Los niveles de BNP fueron menores en los pacientes sin IC (mediana 89 pg/ml; intervalo intercuartílico: 34 a 238 pg/ml) en comparación con los de los pacientes con IC (mediana 388 pg/ml; intervalo intercuartílico: 150 a 940 pg/ml) ($p < 0,0001$). A lo largo de un total de 90.898 personas-años de seguimiento, fallecieron 5903 pacientes sin IC (31%) y 6181 pacientes con IC (53%). En los modelos multivariantes que incluían los datos demográficos y las características clínicas, el BNP y la edad fueron los factores predictivos más potentes de la mortalidad, tanto en los pacientes con IC como en los pacientes sin IC. En los escenarios de asistencia urgente e incluso en pacientes ambulatorios con una elevación modesta del BNP, el riesgo de muerte según las concentraciones de BNP fue similar en los pacientes con y sin IC. Por ejemplo, una concentración de BNP de 400 pg/ml se asoció a un riesgo de muerte a los 3 años del 21% (intervalo de confianza del 95%: 20% a 23%) y del 19% (intervalo de confianza del 95%: 17% a 20%) en los pacientes con o sin IC, respectivamente.

CONCLUSIONES En los pacientes sin IC, la concentración de BNP en plasma es un predictor de la mortalidad más potente que los factores de riesgo tradicionales. El riesgo de muerte asociado a cualquier concentración dada de BNP es similar en los pacientes con y sin IC, en especial en el contexto de la asistencia aguda. (*J Am Coll Cardiol* 2018;71:2079-88) © 2018 American College of Cardiology Foundation. Publicado por Elsevier.



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor en Jefe del *JACC*, Dr. Valentin Fuster.



^aVanderbilt Translational and Clinical Cardiovascular Research Center, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee; ^bDivision of Cardiovascular Medicine, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee; ^cDivision of Endocrinology, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee; ^dFaculty Research Scholars Program, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee; ^eDepartment of Biostatistics, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee, Estados Unidos. Este trabajo fue financiado por las subvenciones del National Heart, Lung, and Blood Institute K12 HL109019, 1K23HL128928-01A1 y R01 HL131532 y por el National Center for Advancing Translational Sciences de los National Institutes of Health (subvención UL1TR000445) (Vanderbilt University). Los autores no tienen ninguna relación que declarar que sea relevante respecto al contenido de este artículo. *La Sra. York y el Dr. Gupta contribuyeron por igual en este trabajo y ambos son conjuntamente primeros autores.

Original recibido el 30 de octubre de 2017; original revisado recibido el 22 de febrero de 2018, aceptado el 25 de febrero de 2018.

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****BNP** = péptido natriurético tipo B**CIE-9** = Clasificación Internacional de Enfermedades-9ª Revisión**HR** = *hazard ratio***IC** = insuficiencia cardiaca**IMC** = índice de masa corporal**FEVI** = fracción de eyección ventricular izquierda**VI** = ventrículo izquierdo

Los péptidos natriuréticos son hormonas de origen cardiaco, con efectos natriuréticos, diuréticos y vasodilatadores (1). El péptido natriurético tipo B (BNP), que se libera a la circulación en respuesta a un aumento de la tensión en la pared cardiaca, es un biomarcador diagnóstico clínicamente robusto para diferenciar las causas cardiacas y no cardiacas de disnea (2-7). Además, las concentraciones de péptido natriurético tienen valor pronóstico, en especial en los pacientes con insuficiencia cardiaca (IC), de tal manera que las concentraciones más altas se asocian a un mayor riesgo de hospitalizaciones repetidas por IC y muerte (4,8-11). No obstante, en la práctica clínica, no todos los pacientes en los que se determina el BNP tienen IC. Se conoce relativamente poco sobre el valor pronóstico de las concentraciones de BNP en pacientes que no presentan IC. Dado que las concentraciones circulantes de BNP se ven influidas por estímulos cardiacos y extracardiacos que van más allá del estado de volumen del paciente, nuestra hipótesis fue que el BNP podría tener un valor pronóstico similar en los pacientes con y sin IC.

Se utilizaron los datos de 13 años del registro electrónico de salud del *Vanderbilt University Medical Center* para identificar a los pacientes adultos en los que se determinaron las concentraciones plasmáticas de BNP. Cuantificamos las asociaciones entre los factores clínicos y el BNP según la presencia de IC. A continuación pusimos a prueba la hipótesis de que el riesgo de muerte, en función de la concentración de BNP circulante, es similar en los pacientes con y sin IC.

MÉTODOS

POBLACIÓN DE ESTUDIO. La *Synthetic Derivative* del *Vanderbilt University Medical Center* es una copia no identificativa del registro electrónico de salud (12). Contiene los datos de aproximadamente 2,5 millones de pacientes de un periodo de más de 20 años, en los que pueden realizarse búsquedas tanto de datos estructurados (por ejemplo, códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades-9ª [CIE-9], valores analíticos) como de datos no estructurados (por ejemplo, texto narrativo). Realizamos consultas en la *Synthetic Derivative* para identificar a los pacientes adultos (de edad igual o superior a 18 años) de raza negra o no en los que se realizaron determinaciones del BNP. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación de la *Vanderbilt University*.

BNP, IC Y OTRAS COVARIABLES. El BNP plasmático es determinado en la práctica clínica en el *Vanderbilt University Medical Center* desde el año 2002. En los pacientes en los que se disponía de múltiples determinaciones del

BNP se utilizó el primer valor obtenido. El primer método de análisis clínico utilizado para el BNP fue el Biosite Triage BNP Test (Biosite Diagnostics, San Diego, California, Estados Unidos) que se empleó hasta febrero de 2007. Entre marzo de 2007 y septiembre de 2013, se utilizó la plataforma Beckman Coulter DXI (Beckman Coulter, Brea, California, Estados Unidos) para llevar a cabo el análisis de BNP de Biosite. Ambas plataformas tienen un coeficiente de variación <12% y un límite de detección de 10 pg/ml.

Se consideró que un paciente tenía IC si se cumplía alguno de los dos criterios siguientes: 1) 2 o más menciones de IC con el código 428.x de la CIE-9, de tal manera que como mínimo 1 de los códigos se hubiera registrado el día de la primera determinación del BNP o con anterioridad a esa fecha; y/o 2) 1 o más menciones del código 428.x y tratamiento con un fármaco diurético intravenoso el mismo día o en los 90 días siguientes a la determinación del BNP. Estos criterios se diseñaron con la finalidad de captar los diagnósticos de IC crónica y de IC de nuevo diagnóstico, respectivamente. Los pacientes con un fenotipo mixto (es decir, tanto IC como otras comorbilidades que contribuyen a producir la disnea, como el asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la neumonía o la sepsis) se clasificaron como pacientes con IC.

La edad se determinó en la fecha de análisis del BNP. La información sobre la presencia de enfermedad arterial coronaria, hipertensión, insuficiencia renal y diabetes mellitus; las constantes vitales; los parámetros antropométricos; y los valores analíticos se extrajo con el empleo de combinaciones de códigos de la CIE-9 y los de *Current Procedural Terminology* y secuencias de texto (véase el Apéndice *online*) (13). Se calculó el filtrado glomerular estimado con el empleo de la ecuación MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) (14). La fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) se obtuvo de los informes de ecocardiografía transtorácica más próximos en el tiempo y realizados en un plazo de 90 días antes o después de la determinación del BNP (15). Las dimensiones diastólicas del ventrículo izquierdo (VI) por lo que respecta al diámetro septal, posterior y de la cavidad se tomaron de los mismos informes de ecocardiografía que la FEVI. La masa VI (gramos) se calculó con el empleo de la siguiente fórmula: $0,8 \times \{1,04 \times [(DTDVI + GTIVd + GPPd)^3 - DTDVI^3]\} + 0,6$, en donde DTDVI es el diámetro telediastólico VI, GTIVd es el grosor del tabique interventricular en diástole, y GPPd es el grosor de la pared posterior en diástole, según las recomendaciones de la *American Society of Echocardiography* (16).

CRITERIO DE VALORACIÓN: MORTALIDAD POR CUALQUIER CAUSA. La mortalidad se determinó a través del vínculo con el archivo maestro de mortalidad de la Administración de la Seguridad Social, que tiene una cobertura

ra similar a la del Índice de Mortalidad Nacional (17). El periodo de seguimiento fue el tiempo transcurrido entre la fecha de determinación del BNP y la fecha de la muerte, con censura para el análisis en la fecha de la última visita clínica para los pacientes que continuaban con vida el 31 de diciembre de 2015.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Se clasificó a los pacientes respecto a la presencia o ausencia de IC. Se utilizó una regresión ordinal ajustada multivariante para examinar los factores asociados a las concentraciones de BNP circulante, con lo que se evitó el supuesto de relaciones lineales entre las variables independientes y el BNP. Las covariables se eligieron a priori en función de la investigación publicada ya existente, y fueron las siguientes: edad, sexo, raza, factores de riesgo cardiovascular tradicionales, índice de masa corporal (IMC), frecuencia cardíaca, presión del pulso, enfermedad renal crónica, filtrado glomerular estimado, glucemia, masa VI y FEVI. Se elaboró un modelo para las variables continuas con curvas (*splines*) cúbicas restringidas (3 codos o “knots”). Se incluyeron términos de interacción para cada covariable. Se representaron gráficamente los efectos parciales para mostrar las asociaciones entre las covariables y el logaritmo de probabilidad de valores de BNP superiores.

Las tasas de mortalidad se estimaron con el método de Kaplan-Meier. Se estimó el riesgo de muerte según la concentración de BNP en cada grupo de pacientes en los modelos de riesgos proporcionales de Cox, con un ajuste para las covariables antes mencionadas. Antes de la inclusión en los modelos de Cox, se realizó una transformación de los valores obtenidos de BNP con logaritmos naturales, y luego se amplió con el empleo de *splines* cúbicos restringidos con objeto de no tener que partir del supuesto de linealidad del efecto. Para evaluar el valor adicional que aportaba el BNP en cuanto al riesgo de muerte, se calculó el estadístico C a partir de modelos de Cox con ajuste multivariante con o sin el BNP, y se comparó mediante la prueba de razón de verosimilitud. Los datos *missing* (tabla 1 online) se manejaron con imputación múltiple utilizando regresión aditiva, remuestreo (*bootstrapping*) y emparejamiento predictivo de medias. Dado el gran tamaño de la muestra, se realizaron 3 imputaciones. Los análisis se realizaron con el programa R (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria).

RESULTADOS

De los 30.487 pacientes en los que se dispuso de determinaciones de la concentración de BNP, el 62% no tenían IC. Las asociaciones de las variables demográficas y clínicas con el BNP mostraron diferencias en función de la presencia de IC (figura 1 online). En la tabla 1 se presentan las características de la muestra del estudio según la presencia de IC.

TABLA 1 Características iniciales según la presencia de IC en pacientes adultos del *Vanderbilt University Medical Center* en el momento de realizar la primera determinación de la concentración plasmática del péptido natriurético de tipo B

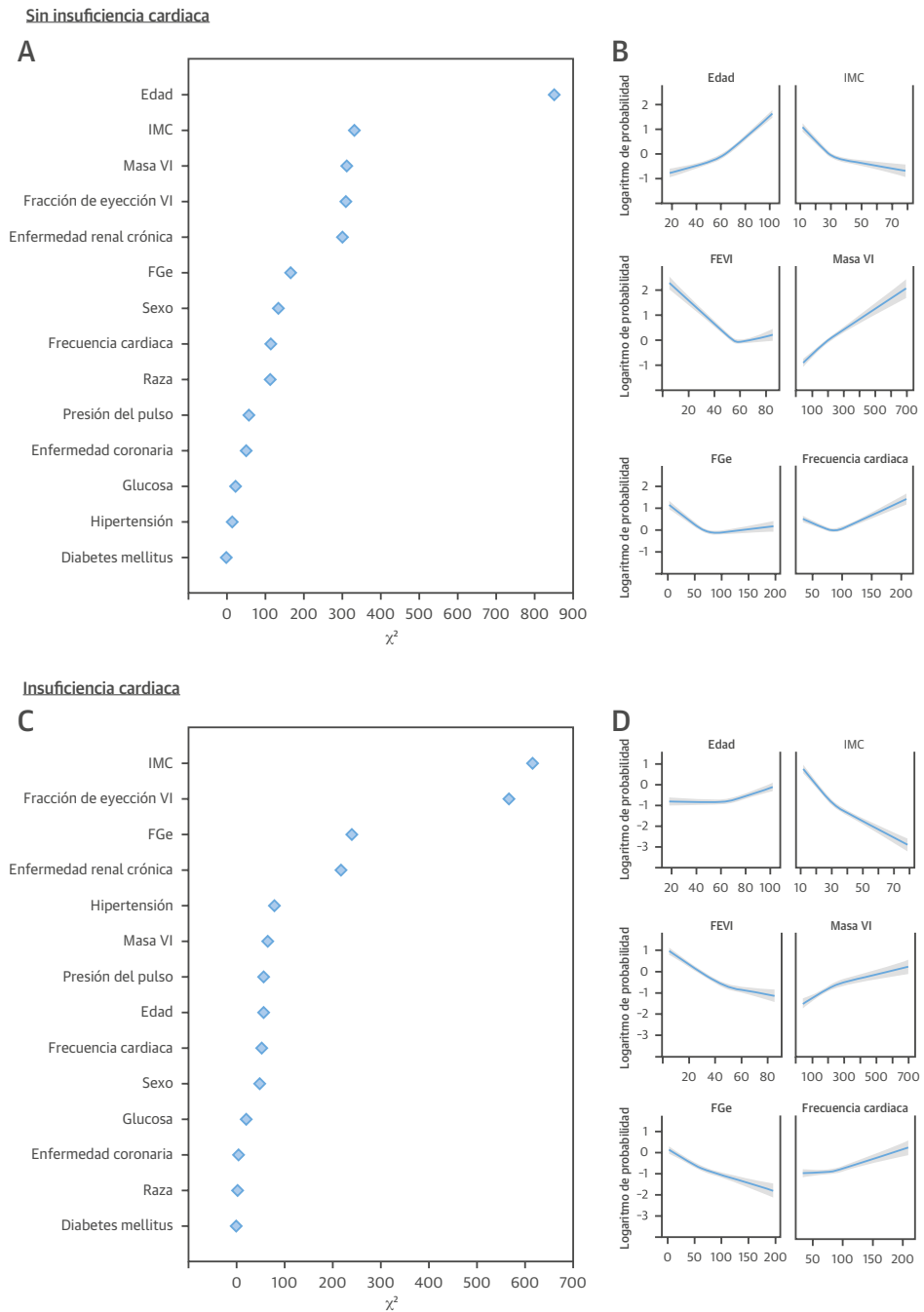
	Sin IC (n = 18.850)	IC (n = 11.637)
Edad, años	61 (50-72)	66 (55-77)
Hombres	47	54
Raza negra	17	17
Enfermedad coronaria	45	76
Hipertensión	77	86
Enfermedad renal crónica	14	23
Diabetes mellitus	29	46
Medicaciones		
Antiagregante plaquetario	48	60
Betabloqueante	42	66
Inhibidor de la ECA o ARA-II	42	61
Antagonista de receptor mineralcorticoide	4	13
Nitratos	23	35
Diurético	46	80
Calcioantagonista	29	29
Otros fármacos antihipertensivos	13	16
Estatina	37	51
Frecuencia cardíaca, latidos/min	84 (72-99)	82 (70-96)
Presión arterial sistólica, mm Hg	126 (110-143)	122 (108-140)
Presión arterial diastólica, mm Hg	70 (59-80)	67 (58-79)
Presión del pulso, mm Hg	56 (44-70)	54 (41-68)
Índice de masa corporal, kg/m ²	29 (25-35)	29 (25-35)
Glucosa (mg/dl)	105 (92-132)	111 (94-146)
FGe, ml/min/1,73 m ²	75 (53-94)	58 (39-79)
FEVI, %	55 (55-60)	52 (30-55)
Masa VI (g)	181 (145-225)	223 (172-286)
BNP determinado durante la asistencia aguda u hospitalización	69	66
BNP, pg/ml	89 (34-238)	388 (150-940)
Logaritmo natural de BNP, pg/ml	4,5 (3,6-5,5)	6,0 (5,0-6,8)
BNP indetectable (<10 pg/ml)	2,9	0,5

Los valores corresponden a mediana (intervalo intercuartílico) o %.
ECA = enzima de conversión de la angiotensina; ARA = antagonista de receptores de angiotensina; BNP = péptido natriurético tipo B; FGe = filtrado glomerular estimado; IC = insuficiencia cardíaca; VI = ventrículo izquierdo; FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda.

PARÁMETROS CORRELACIONADOS CON EL BNP EN PLASMA.

Los factores asociados a las concentraciones de BNP circulante en los pacientes con y sin IC se muestran en la figura 1. Por orden de valores de X², los factores con una correlación más intensa con el BNP plasmático en el grupo sin IC fueron la edad, el IMC y la masa VI. En los pacientes con IC, el IMC, la FEVI, y la función renal fueron los parámetros con una asociación más intensa con la concentración de BNP. En ambos grupos, el sexo femenino, la enfermedad coronaria, la insuficiencia renal, la frecuencia cardíaca superior, la mayor edad y la mayor masa VI mostraron una asociación con las concentraciones superiores de BNP, mientras que los valores superiores de IMC y de FEVI se asociaban a una concentración más baja de BNP (figura 1, figura 2 online).

FIGURA 1 Factores clínicos correlacionados con las concentraciones plasmáticas de péptido natriurético de tipo B en pacientes adultos evaluados clínicamente, en función de la presencia o no de insuficiencia cardiaca



En **A y C** se muestra la contribución relativa de cada una de las variables (eje y) a las concentraciones plasmáticas del péptido natriurético tipo B (BNP), por orden de los valores de χ^2 (eje x) en el modelo de ajuste multivariante. El valor de χ^2 se ha corregido según los grados de libertad asignados a la covariable del modelo, por lo que puede compararse la contribución relativa de cada covariable en la misma escala. Por ejemplo, en los pacientes sin insuficiencia cardiaca, la edad, el índice de masa corporal (IMC) y la masa ventricular izquierda (VI) son los factores con una asociación más intensa con los niveles de BNP. En **B y D** se muestran gráficos del efecto parcial relativos a las asociaciones entre determinadas características clínicas y el logaritmo de probabilidad de una concentración circulante de BNP mayor o menor. Todos los factores indicados se incluyeron en un modelo de regresión ordinal con ajuste multivariante. FGe = filtrado glomerular estimado; FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda.

TABLA 2 Estimaciones de Kaplan-Meier de la mortalidad a 1, 3 y 5 años según la presencia de IC y el lugar de asistencia en el que se realiza la primera determinación de la concentración plasmática del péptido natriurético tipo B en el Vanderbilt University Medical Center

Año	Global		Paciente ambulatorio		Asistencia aguda o en hospitalización	
	Sin IC	IC	Sin IC	IC	Sin IC	IC
1	17,0 (16,4-17,6)	21,0 (20,2-21,8)	5,1 (4,5-5,8)	9,1 (8,1-10,0)	22,4 (21,6-23,2)	26,7 (25,6-27,7)
3	28,6 (27,9-29,3)	38,7 (37,7-39,6)	13,6 (12,6-14,6)	24,8 (23,4-26,3)	35,1 (34,1-36,1)	45,2 (43,9-46,4)
5	38,7 (37,8-39,6)	53,9 (52,8-54,9)	22,7 (21,3-24,1)	40,1 (38,2-41,9)	45,3 (44,1-46,4)	60,2 (58,9-61,5)

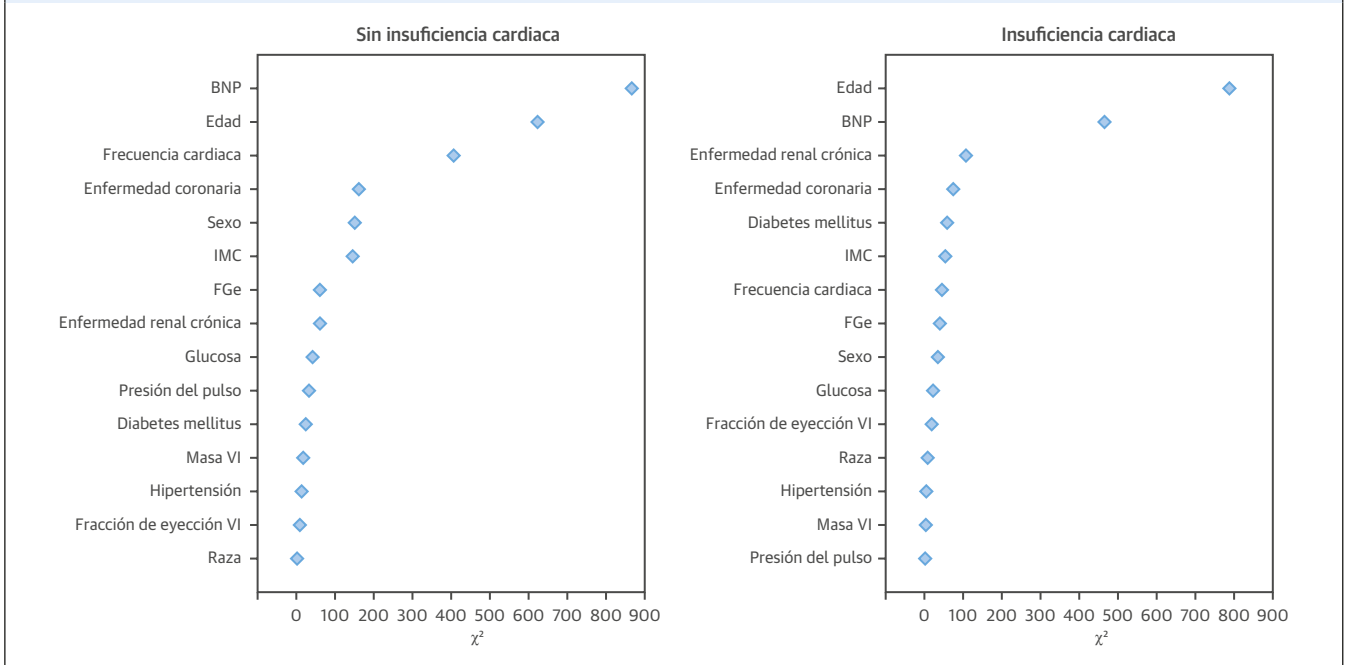
Los valores corresponden a % (intervalo de confianza del 95%).
IC = insuficiencia cardiaca.

CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE BNP Y RIESGO DE MUERTE. En un total de 90.898 personas-año de seguimiento, fallecieron 6181 (53%) y 5903 (31%) pacientes con y sin IC, respectivamente. Las tasas de mortalidad a los 1, 3 y 5 años se presentan en la **tabla 2**. En los modelos de Cox con ajuste multivariante, un valor superior de BNP fue el predictor más potente del aumento de riesgo de mortalidad en los pacientes sin IC, y el segundo predictor más potente, después de la edad, en los pacientes con IC (**figura 2, figura 3 online**). La frecuencia cardiaca más elevada fue el siguiente factor predictivo más potente en los pacientes sin IC, mientras que la insuficiencia renal fue el tercer factor predictivo más potente del riesgo de muerte en los pacientes con IC. La diabetes mellitus y el valor inferior de FEVI se asociaron a un aumento del riesgo de muerte en ambos grupos.

Un aumento intercuartílico (paso del percentil 25 al percentil 75) en el BNP se asoció a un aumento al doble del riesgo de muerte en los pacientes sin IC (*hazard ratio* [HR]: 2,08, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,99 a 2,20) o con IC (HR: 1,91; IC del 95%: 1,75 a 2,08). En un análisis secundario limitado a los pacientes que no presentaban IC ni enfermedad coronaria previa (n = 10.438) se obtuvieron resultados similares (HR: 1,89; IC del 95%: 1,76 a 2,02). En un análisis de todos los pacientes, con independencia de que presentaran o no IC, la adición del BNP al modelo de Cox multivariante aumentó el valor del estadístico C de 0,68 a 0,71 (p < 0,001, prueba de la razón de verosimilitud).

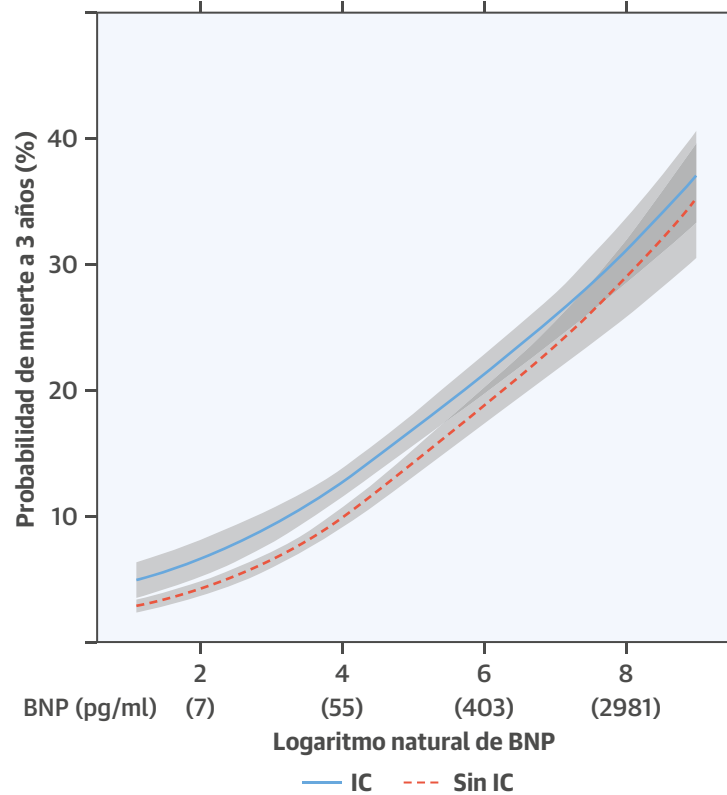
Examinamos el riesgo relativo de muerte en todo el espectro de valores de la concentración de BNP, con una estratificación según la presencia de IC (**ilustración central**).

FIGURA 2 Orden de intensidad relativa de la asociación entre los factores demográficos y clínicos con el riesgo de muerte, según la presencia de insuficiencia cardiaca, en pacientes adultos con una primera determinación del péptido natriurético de tipo B



En los recuadros se muestra la contribución relativa de los factores clínicos (eje y) y el riesgo de muerte, ordenada mediante los correspondientes valores de χ^2 obtenidos en el modelo de Cox con ajuste multivariante. El valor de χ^2 se ha corregido según los grados de libertad asignados a la covariable, por lo que puede compararse la contribución relativa de cada covariable en la misma escala. Por ejemplo, en los pacientes sin insuficiencia cardiaca, el péptido natriurético tipo B (BNP) es el factor determinante más potente del riesgo de muerte. Todos los factores enumerados se incluyeron en un modelo de riesgos proporcionales de Cox con ajuste multivariante. Abreviaturas como en la **figura 1**.

ILUSTRACIÓN CENTRAL Probabilidad estimada de muerte a 3 años en todo el intervalo de concentraciones plasmáticas de péptido natriurético de tipo B, con estratificación según la presencia o ausencia de insuficiencia cardiaca



York, M.K. et al. J Am Coll Cardiol. 2018;71(19):2079-88.

Probabilidad de muerte a tres años (intervalo de confianza del 95%) según la concentración de péptido natriurético tipo B (BNP) en plasma, y con estratificación según la presencia o no de insuficiencia cardiaca (IC). Modelo de Cox ajustado respecto a los siguientes factores (parámetros del gráfico): edad (63 años), raza (blanca), sexo (femenino), enfermedad arterial coronaria (sí), enfermedad renal crónica (no), hipertensión (sí), diabetes mellitus (no), frecuencia cardiaca (83 latidos/min), presión del pulso (55 mm Hg), índice de masa corporal (29,2 kg/m²), filtrado glomerular estimado (68 ml/min/1,73 m²), glucosa (107 mg/dl), fracción de eyección ventricular izquierda (55%), masa ventricular izquierda (199 g) y determinación del BNP (primera). $\chi^2 = 9,07$, grados de libertad = 2 e interacción con la presencia de insuficiencia cardiaca $p = 0,01$.

A las concentraciones de BNP inferiores, el riesgo de muerte asociado a cualquier concentración dada de BNP era superior en los pacientes con IC en comparación con los pacientes sin IC. Sin embargo, cuando había una elevación modesta de las concentraciones de BNP, el riesgo de muerte según el nivel de BNP era similar en los pacientes con IC o sin ella. Por ejemplo, el riesgo de muerte a 3 años con una

concentración de BNP de aproximadamente 400 pg/ml fue del 21% (IC del 95%: 20% a 23%) en los pacientes con IC y del 19% (IC del 95%: 17% a 20%) en los pacientes sin IC (tabla 3).

Con objeto de tener en cuenta la posible clasificación incorrecta de los pacientes sin IC en el momento de la primera determinación del BNP, reclassificamos a los pacientes en función de que hubieran presentado IC en algún momento, incluido el periodo de seguimiento tras la determinación inicial del BNP. En un total de 5468 pacientes (29%) clasificados inicialmente como pacientes sin IC se identificó como mínimo un código de CIE-9 de IC (tabla 2 online). En comparación con el grupo de IC inicial, los pacientes reclassificados tenían menos comorbilidades, un menor uso de diuréticos, valores más altos de FEVI y unas concentraciones de BNP sustancialmente inferiores (mediana, 163 pg/ml frente a 388 pg/ml,

TABLA 3 Tasas de mortalidad predichas a 3 años según los niveles de BNP estratificados en función de la presencia de insuficiencia cardiaca y del lugar de asistencia en el que se determinó el BNP

BNP (pg/ml)	Global		Paciente ambulatorio		Asistencia aguda/hospitalización	
	Sin IC	IC	Sin IC	IC	Sin IC	IC
55	9,9 (9,1-11)	13 (12-14)	5,5 (4,5-6,5)	8,0 (6,6-9,4)	20 (18-21)	21 (19-24)
403	19 (17-20)	21 (20-23)	12 (10-15)	15 (13-17)	33 (31-36)	30 (27-32)

Los valores corresponden a % (intervalo de confianza del 95%).
BNP = péptido natriurético tipo B; IC = insuficiencia cardiaca.

$p < 0,001$). Al utilizar esta clasificación de IC en algún momento en comparación con no haber tenido nunca IC, el riesgo de muerte asociado a las concentraciones de BNP continuó siendo similar, con independencia de la presencia de IC (figura 4 *online*).

Evaluamos también si la asociación observada del BNP con la mortalidad podía ser atribuible al efecto de confusión causado por otros marcadores de la gravedad de la enfermedad. En los análisis en los que se incluyeron otras variables adicionales respecto al sodio en suero, nitrógeno de urea en sangre, recuento leucocitario, hemoglobina y amplitud de distribución eritrocitaria, un aumento de un intervalo intercuartílico en el BNP continuó mostrando una asociación intensa con la mortalidad, tanto en los pacientes sin IC (HR: 1,56; IC del 95%: 1,48 a 1,64) como en los pacientes con IC (HR: 1,55; IC del 95%: 1,42 a 1,69) ($p < 0,001$ en ambos casos). Además, el riesgo de muerte a 3 años según el nivel de BNP continuó siendo similar en los pacientes con IC o sin ella (figura 5 *online*).

BNP EN DIFERENTES CONTEXTOS CLÍNICOS. Repetimos también los análisis estratificados según el contexto clínico en el que se realizaron las determinaciones de BNP, definidos como de asistencia urgente (visita urgente en la consulta, servicio de urgencias u hospitalización) o asistencia ambulatoria. La mayoría (~67%) de las determinaciones del BNP se realizaron en contextos de asistencia aguda. Las concentraciones de BNP fueron mayores en los contextos de asistencia aguda que en los no agudos, así como en los pacientes con IC en comparación con los pacientes sin IC. Otros diagnósticos que podían causar también disnea o disfunción cardíaca, como enfermedades pulmonares, infecciones respiratorias y sepsis, fueron frecuentes también en los pacientes hospitalizados (tablas 3 y 4, *online*). Las concentraciones de BNP fueron uniformemente superiores en los pacientes con esas comorbilidades e IC (es decir, fenotipos mixtos) en comparación con los pacientes sin IC. Los factores con una correlación más intensa con las concentraciones de BNP según la presencia de IC no mostraron diferencias sustanciales en la asistencia aguda u hospitalaria en comparación con la ambulatoria.

Aunque las tasas absolutas de mortalidad a lo largo de todo el periodo de seguimiento fueron mayores en los pacientes en asistencia aguda que en los pacientes ambulatorios no agudos (tabla 2), el riesgo de muerte en función del nivel de BNP fue similar en los pacientes con y sin IC en todos los contextos clínicos, incluso en los pacientes ambulatorios con una elevación modesta de las concentraciones de BNP (tabla 3). En ambos contextos clínicos, el BNP continuó siendo el factor predictivo más potente de la mortalidad en los pacientes sin IC y el segundo factor predictivo más potente, después de la edad, en los pacientes con IC.

Los análisis de la mortalidad intrahospitalaria produjeron resultados similares. El riesgo de muerte intrahospitalaria asociado a cualquier concentración dada de BNP fue similar en los pacientes con y sin IC. El BNP fue el factor predictivo más potente de la mortalidad intrahospitalaria en los pacientes sin IC (tablas 5 y 6 *online*).

DISCUSIÓN

En esta amplia población de pacientes adultos remitidos a una evaluación clínica, nuestros principales resultados fueron los siguientes: 1) la edad, el IMC, la función renal, la masa VI y la FEVI fueron los factores con una asociación más intensa con las concentraciones de BNP circulante; 2) el riesgo de muerte asociado a cualquier concentración dada de BNP fue similar en los pacientes con IC y sin IC, en especial en el contexto de asistencia aguda; y 3) el BNP fue el factor predictivo más potente de la muerte en los pacientes sin IC. Considerados en conjunto, estos resultados pueden ser útiles a los médicos para interpretar los datos de BNP e identificar a los pacientes de mayor riesgo, incluso en ausencia de IC.

Las concentraciones circulantes de péptido natriurético se determinan la mayoría de las veces como método diagnóstico para diferenciar las causas de disnea no cardíacas de las cardíacas (2-7). Aunque el valor de corte clínico convencional utilizado para este parámetro es de 100 pg/ml, hay un número considerable de pacientes sin un diagnóstico clínico de IC que presentan valores superiores a esa cifra (un 47% en nuestro estudio). Y a la inversa, 1 de cada 6 pacientes con IC tenía una concentración de BNP inferior a 100 pg/ml en el momento de la primera determinación en nuestro registro de datos clínicos. Así pues, es importante que los clínicos soliciten la determinación e interpreten los valores de BNP para poder establecer los factores asociados a los niveles circulantes de BNP. En la población de nuestro estudio evaluada clínicamente, la mayor edad, una peor función renal y la disfunción VI se asociaron a las concentraciones más altas de BNP. En cambio, los niveles superiores de IMC se asociaron a una concentración inferior de BNP en los dos grupos y fueron el factor determinante más potente del nivel de BNP en los pacientes con IC. Aunque anteriormente se han descrito los factores clínicos asociados a las concentraciones de BNP en pacientes con IC y en poblaciones no hospitalizadas sin IC, nuestro estudio aporta nuevos datos de investigación a los ya existentes, al presentar una comparación de la contribución relativa de cada uno de esos factores con diversos niveles de BNP dentro de un amplio espectro de pacientes con o sin IC evaluados clínicamente (18-25). Por ejemplo, en los pacientes con IC, el IMC y la FEVI fueron, de lejos, los 2 factores correlacionados de manera más intensa con las concentraciones de BNP. Dada su intensa relación inversa con el BNP, nuestros resulta-

dos resaltan las posibles limitaciones y sesgos inherentes a los umbrales de BNP (por ejemplo, 100 pg/ml) para justificar la inclusión en ensayos clínicos de IC, en especial en estudios de pacientes con IC con fracción de eyección conservada en los que es frecuente la obesidad. Además, los umbrales de BNP para los ensayos clínicos de IC es menos probable que se alcancen en un contexto de asistencia no aguda de pacientes ambulatorios.

El conocimiento del valor pronóstico de las concentraciones de BNP tiene también importancia clínica, ya que este biomarcador se determina con frecuencia en pacientes en los que finalmente no se establece un diagnóstico de IC. De hecho, cuando un clínico solicita la determinación del nivel de BNP en un paciente, es posible que no esté seguro del diagnóstico de IC. Aunque la información pronóstica asociada a los niveles de BNP en los pacientes con IC es ampliamente reconocida, es menos lo que se sabe de los pacientes en los que se descarta la IC (4, 8-11). La mayor parte de los datos existentes respecto a este último grupo se han obtenido de poblaciones seleccionadas de pacientes hospitalizados de forma aguda en servicios de urgencias o unidades de cuidados intensivos (2, 3, 5, 6, 26-33). En un estudio de Copenhague, se determinó el propeptido natriurético auricular y el pro-BNP aminoterminar en muestras de sangre conservadas de 1337 pacientes consecutivos hospitalizados de forma aguda por cualquier causa entre los años 1998 y 1999 (33). En comparación con el cuartil más bajo, los cuartiles superiores de concentración del péptido natriurético se asociaron a un aumento del riesgo de muerte en la población global y en el subgrupo de pacientes que no tenían antecedentes de enfermedad cardiovascular (33). En comparación con lo realizado en el estudio de Copenhague, nosotros evaluamos una serie mucho mayor y multi-racial de pacientes adultos en los que se determinó el BNP según el criterio clínico tanto en un contexto ambulatorio como en un contexto de asistencia aguda, y cuantificamos el riesgo de muerte en función de los valores específicos de BNP en los pacientes con y sin IC. Nuestros datos ponen de manifiesto que la determinación del BNP identifica por sí misma un grupo de pacientes de mayor riesgo, ya que la tasa de mortalidad absoluta a 1 año fue del 5% en los pacientes ambulatorios sin IC y del 27% en los pacientes hospitalizados por IC. También demostramos que, para cualquier concentración dada de BNP, el riesgo de muerte es similar haya o no una IC, en especial en el contexto de asistencia aguda, e incluso en el ámbito ambulatorio para las elevaciones modestas o superiores a los valores de BNP. Esta observación podría tener consecuencias clínicas importantes, debido al porcentaje sustancial (15%) de pacientes sin IC que tenían concentraciones de BNP ≥ 400 pg/ml. Así pues, nuestros resultados sugieren que los clínicos no debieran quitar importancia a un valor elevado del BNP, ni siquiera en los pacientes en los que se ha

descartado una IC, puesto que cualquier valor dado de BNP implica el mismo riesgo de muerte que cuando se da en un paciente con IC.

Sorprendentemente, el BNP fue el factor predictivo más potente de la mortalidad en los pacientes sin IC, incluso si se comparaba con marcadores de riesgo bien establecidos, como la edad, la función renal, la diabetes, las constantes vitales, la masa VI y la FEVI. Esto es coherente con las observaciones realizadas en cohortes no hospitalizadas de individuos en gran parte sanos (21). El mecanismo a través del cual un valor más elevado de BNP puede constituir un marcador tan potente del riesgo de muerte no se conoce por completo. Sin embargo, dado que los péptidos natriuréticos se liberan en el corazón como respuesta al aumento de la tensión en la pared, el tono simpático y la vasoconstricción, los niveles circulantes superiores del péptido natriurético en los pacientes sin IC, e incluso los valores dentro del intervalo "normal", pueden formar parte en la tensión cardiovascular y hemodinámica de múltiples orígenes. En el grupo sin IC, la frecuencia cardíaca más elevada, que es un marcador del aumento de actividad simpática, mostró también una asociación significativa con la concentración circulante de BNP y fue el tercer factor predictivo más potente de la mortalidad, tras el BNP y la edad, lo cual respalda que la mayor actividad simpática puede ser un factor contribuyente importante al riesgo de mortalidad en nuestra población de pacientes.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. Nuestro análisis utilizó 13 años de datos del registro electrónico de salud de un único centro médico académico de nivel terciario, y ello puede limitar su generalización. Se utilizaron dos métodos de análisis para la determinación clínica del BNP a lo largo del periodo de estudio. Aunque pueden existir diferencias entre los métodos de análisis, introdujimos un control respecto al tipo de análisis utilizado en los modelos con ajuste multivariante, y en los análisis estratificados según el método de determinación del BNP (datos no presentados), y los resultados fueron similares. No pudo establecerse la indicación clínica para realizar las determinaciones del BNP en cada paciente, pero la mayoría se llevaron a cabo durante la evaluación aguda, lo cual sugiere un uso diagnóstico. No se dispuso de determinaciones secuenciales del BNP de manera sistemática, lo cual impide evaluar la variación intraindividual de las concentraciones; anteriormente se ha demostrado el valor pronóstico de una sola determinación del BNP (21). La información sobre la IC y las comorbilidades se basó en los códigos de la CIE-9, que anteriormente se ha demostrado que tienen una alta especificidad, en especial para la IC (34). Dicho esto, no podemos descartar posibles clasificaciones erróneas. Con objeto de reducir la probabilidad de que pacientes con una IC leve fueran clasificados

erróneamente como pacientes sin IC en el momento de la determinación inicial del BNP, realizamos análisis secundarios utilizando una definición amplia de IC que incluía a cualquier paciente que hubiera presentado una IC en un momento posterior, y los resultados fueron similares. Hubo datos *missing*, pero se abordaron con métodos estadísticos actuales (imputación múltiple).

En los estudios observacionales puede haber factores de confusión residuales. Aunque el BNP es un biomarcador cardíaco, sus concentraciones pueden estar correlacionadas con factores no cardíacos que contribuyan al pronóstico. Otros marcadores determinados clínicamente, como el sodio, el nitrógeno de urea en sangre, el recuento leucocitario, la hemoglobina y la amplitud de distribución eritrocitaria, se han asociado también con la mortalidad. No obstante, un ajuste adicional respecto a esos factores no anuló la asociación existente entre el BNP y la mortalidad en nuestro estudio. No podemos descartar que otros factores, incluidos los que no se determinan de manera habitual junto con el BNP en la práctica clínica, como la proteína C reactiva y la troponina, puedan tener una asociación con el riesgo de muerte más intensa que la del BNP. No pudimos tener en cuenta por completo la variabilidad existente en la asistencia clínica que condujo a la determinación del BNP y que se realizó tras esta determinación en los contextos de asistencia aguda y no aguda. Por ejemplo, es posible que los pacientes con IC y un aumento rápido del peso (es decir, con una descompensación aguda) sean tratados con dosis de diuréticos más altas para reducir el aumento del peso y la tensión en la pared, con la consiguiente reducción de los niveles de BNP. Estas diferencias pueden comportar una mayor diferencia en el valor pronóstico del BNP entre el contexto agudo y el no agudo. A este respecto, es de destacar que observamos un valor pronóstico del BNP muy similar en los distintos contextos clínicos.

Estudios previos han respaldado la posible utilidad clínica de las determinaciones del BNP en individuos sin IC. Ledwidge *et al.* (35) estudiaron a pacientes ambulatorios irlandeses sin diagnósticos ni síntomas previos de IC y observaron que la intensificación de la asistencia cuando el examen de selección detectaba una concentración de BNP >50 pg/ml reducía el riesgo de disfunción VI y de IC. En nuestro estudio, una mayor masa VI y una menor

FEVI mostraron una asociación intensa con unas concentraciones de BNP superiores. Así pues, la observación de una concentración de BNP elevada en un paciente sin IC puede justificar un estudio diagnóstico adicional, incluida la evaluación de la estructura y la función cardíacas. No obstante, serán necesarios más datos de ensayos aleatorizados para determinar el mejor abordaje clínico para los pacientes sin IC, pero con valores de BNP elevados. Por último, no fue posible evaluar la mortalidad por causas específicas (por ejemplo, cardiovasculares).

CONCLUSIONES

El BNP es un predictor potente de la mortalidad en los pacientes de la práctica clínica, tanto si hay IC como si no. Además, el riesgo de muerte asociado a cualquier concentración dada de BNP es similar en los pacientes con y sin IC. Los clínicos no debieran restar importancia a un valor elevado de BNP, ni siquiera en los pacientes en los que se ha descartado un diagnóstico de IC.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Deepak K. Gupta, Vanderbilt Translational and Clinical Cardiovascular Research Center, Division of Cardiovascular Medicine, Vanderbilt University School of Medicine, 2525 West End Avenue, Suite 300, Nashville, Tennessee 37203, Estados Unidos. Correo electrónico: d.gupta@vanderbilt.edu.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN CONOCIMIENTO MÉDICO: Las concentraciones plasmáticas de BNP son un predictor potente de la mortalidad en los pacientes con IC o sin ella. Los valores superiores de IMC y de FEVI se asocian a concentraciones más bajas de BNP, y ello debe tenerse en cuenta al interpretar las concentraciones de BNP para el diagnóstico de la IC.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Los criterios de inclusión y exclusión para los estudios clínicos deben tener en cuenta que el empleo de un solo umbral de BNP puede introducir un sesgo contrario a los pacientes con valores superiores de FEVI e IMC, lo cual es frecuente entre los pacientes con IC y fracción de eyección conservada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wang TJ. The natriuretic peptides and fat metabolism. *N Engl J Med* 2012;367:377-8.
2. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339:321-8.
3. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161-7.
4. Mukoyama M, Nakao K, Saito Y, et al. Increased human brain natriuretic peptide in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1990;323:757-8.
5. Cowie MR, Jourdain P, Maisel A, et al. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. *Eur Heart J* 2003;24:1710-8.
6. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:379-85.
7. Yamamoto K, Burnett JC Jr., Jougasaki M, et al. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996;28:988-94.

8. Rothenburger M, Wichter T, Schmid C, et al. Aminoterminal pro type B natriuretic peptide as a predictive and prognostic marker in patients with chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:1189-97.
9. Gustafsson F, Steensgaard-Hansen F, Badskjaer J, Poulsen AH, Corell P, Hildebrandt P. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal ProBNP in primary care patients with suspected heart failure. *J Card Fail* 2005;11:515-20.
10. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345:1014-21.
11. Berger R, Huelsman M, Strecker K, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002;105:2392-7.
12. Roden DM, Pulley JM, Basford MA, et al. Development of a large-scale de-identified DNA biobank to enable personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther* 2008;84:362-9.
13. Patel DK, Green KD, Fudim M, Harrell FE, Wang TJ, Robbins MA. Racial differences in the prevalence of severe aortic stenosis. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000879.
14. Levey AS, Adler S, Caggiula AW, et al. Effects of dietary protein restriction on the progression of advanced renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Am J Kidney Dis* 1996;27:652-63.
15. Wells QS, Farber-Eger E, Crawford DC. Extraction of echocardiographic data from the electronic medical record is a rapid and efficient method for study of cardiac structure and function. *J Clin Bioinform* 2014;4:12.
16. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1-39.e14.
17. Hanna DB, Pfeiffer MR, Sackoff JE, Selik RM, Begier EM, Torian LV. Comparing the National Death Index and the Social Security Administration's Death Master File to ascertain death in HIV surveillance. *Public Health Rep* 2009;124:850-60.
18. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, et al. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med* 2001;111:274-9.
19. Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 2001;141:367-74.
20. Das SR, Drazner MH, Dries DL, et al. Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study. *Circulation* 2005;112:2163-8.
21. 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;350:655-63.
22. Wang TJ, Larson MG, Keyes MJ, Levy D, Benjamin EJ, Vasan RS. Association of plasma natriuretic peptide levels with metabolic risk factors in ambulatory individuals. *Circulation* 2007;115:1345-53.
23. Gupta DK, Claggett B, Wells Q, et al. Racial differences in circulating natriuretic peptide levels: the Atherosclerosis Risk In Communities study. *J Am Heart Assoc* 2015;4.
24. Gupta DK, de Lemos JA, Ayers CR, Berry JD, Wang TJ. Racial differences in natriuretic peptide levels: the Dallas Heart Study. *J Am Coll Cardiol HF* 2015;3:513-9.
25. Gupta DK, Daniels LB, Cheng S, et al. Differences in natriuretic peptide levels by race/ethnicity (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Am J Cardiol* 2017;6:1008-15.
26. Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, et al. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. *Circulation* 1996;93:1963-9.
27. 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.
28. Nakada Y, Kawakami R, Nakano T, et al. Sex differences in clinical characteristics and long-term outcome in acute decompensated heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016;310:H813-20.
29. Januzzi JL Jr., Sakuja R, O'Donoghue M, et al. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide testing for prediction of 1-year mortality in patients with dyspnea treated in the emergency department. *Arch Intern Med* 2006;166:315-20.
30. Meyer B, Huelsmann M, Wexberg P, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is an independent predictor of outcome in an unselected cohort of critically ill patients. *Crit Care Med* 2007;35:2268-73.
31. Karpaliotis D, Kirtane AJ, Ruisi CP, et al. Diagnostic and prognostic utility of brain natriuretic peptide in subjects admitted to the ICU with hypoxic respiratory failure due to noncardiogenic and cardiogenic pulmonary edema. *Chest* 2007;131:964-71.
32. Fonarow GC, Peacock WF, Phillips CO, et al. Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1943-50.
33. Lauridsen BK, Iversen K, Hunter I, et al. ProANP plasma measurement predicts all-cause mortality in acutely hospitalized patients: a cohort study. *BMJ Open* 2013;3:e003288.
34. McCormick N, Lacaille D, Bhole V, Avina-Zubieta JA. Validity of heart failure diagnoses in administrative databases: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2014;9:e104519.
35. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, et al. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. *JAMA* 2013;310:66-74.

PALABRAS CLAVE muerte, registro electrónico de salud, pronóstico, retrospectivo

APÉNDICE Consúltense el apartado de **Métodos ampliado** y las tablas y figuras del suplemento en la versión **online** de este artículo.