

INSUFICIENCIA CARDÍACA

Hipertensión y valores de NT-proBNP. Su importancia en el diagnóstico de insuficiencia cardíaca

Miguel Rivera^a, Raquel Taléns-Visconti^a, Antonio Salvador^b, Vicente Bertomeu^c, Vicente Miró^d, Fernando García de Burgos^e, Vicente Climent^f, Raquel Cortés^a, Rafael Payá^g, José L. Pérez-Boscá^g, Luis Mainar^h, Alejandro Jordán^e, Francisco Sogorb^f, Juan Cosín^a, Vicente Mora^b, José L. Diago y Francisco Marín^f, por el Grupo de Disfunción VI de la Comunidad Valenciana.

^aServicio de Cardiología. Centro de Investigación Hospital La Fe. Valencia.

^bServicio de Cardiología. Hospital Dr. Peset. Valencia. España. ^cServicio de Cardiología. Hospital San Juan. Alicante. España. ^dServicio de Cardiología. Hospital La Fe. Valencia. España. ^eServicio de Cardiología. Hospital Elche. Alicante. España. ^fServicio de Cardiología. Hospital General. Alicante. España.

^gServicio de Cardiología. Hospital General. Valencia. ^hServicio de Cardiología. Hospital Requena. Valencia. España. ⁱServicio de Cardiología. Hospital General. Castellón. España.

Introducción. El péptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP) es útil en el diagnóstico de insuficiencia cardíaca. Hemos comparado los valores de NT-proBNP en sujetos con y sin diagnóstico de hipertensión arterial.

Pacientes y método. Los sujetos estudiados se obtuvieron de una muestra aleatoria de 999 habitantes de la Comunidad Valenciana. Del total, 432 declararon presentar disnea y fueron remitidos a su hospital de referencia (10 hospitales en el estudio), donde se les realizó una toma de sangre y un estudio eco-Doppler y completaron un cuestionario específico. De los 432 sujetos, 215 dieron su consentimiento informado para su inclusión en el estudio, que se completó en 202 pacientes. Se diagnosticó hipertensión en 72 sujetos y 130 fueron normotensos.

Resultados. Para la toda población, el NT-proBNP, expresado como mediana y rango, fue de 88 (0-2.586) pg/ml. Cuando comparamos a los sujetos hipertensos con los normotensos, encontramos valores mayores de NT-proBNP en los hipertensos (123 [0-2.184] frente a 77 [0-2.586] pg/ml; $p < 0,01$). Cuando excluimos a los sujetos con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, encontramos valores superiores en aquellos con hipertensión (119 [0-2.184] frente a 72 [0-997] pg/ml; $p < 0,01$). Cuando además excluimos a los sujetos con disfunción diastólica encontramos 85 (0-430) y 66 (0-997) pg/ml, respectivamente ($p = NS$).

Conclusión. En un estudio poblacional de sujetos con disnea, los pacientes hipertensos tienen valores más elevados de NT-proBNP. Esta diferencia desaparece al excluir a los pacientes con disfunción diastólica. La hiper-

tensión podría ser un factor de confusión que disminuya la especificidad del NT-proBNP para el diagnóstico de la insuficiencia cardíaca. Estos hallazgos deberían considerarse al llevar a cabo estudios clínicos y epidemiológicos en los que coexistan pacientes con insuficiencia cardíaca e hipertensión.

Palabras clave: NT-proBNP. Hipertensión. Insuficiencia cardíaca.

NT-proBNP Levels and Hypertension. Their Importance in the Diagnosis of Heart Failure

Introduction. N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) is useful in the diagnosis of heart failure. We compared NT-proBNP levels in patients with and without a diagnosis of arterial hypertension.

Patients and method. Participants were recruited from a random sample of 999 inhabitants from the Community of Valencia (eastern Spain). Of these patients, 432 said they suffered from dyspnea and were referred to their hospital (10 hospitals involved), where blood samples were taken, an echo-Doppler study was performed, and the patients completed a questionnaire. Of the 432 participants with dyspnea, 215 gave informed consent for their inclusion in the study, and 202 completed the study. Hypertension was diagnosed in 72 participants and 130 were normotensive.

Results. For the whole population, NT-proBNP, expressed as the median and range, was 88 (0-2586) pg/mL. When we compared hypertensive with normotensive participants, we found higher NT-proBNP levels in the former group: median 123, range 0-2184 pg/mL, versus median 77, range 0-2586 pg/mL ($P < .01$). When we excluded subjects with systolic left ventricular dysfunction, we found higher levels in participants with hypertension: 119 (0-2184 pg/mL) vs 72 (0-997 pg/mL) ($P < .01$). When we also excluded subjects with diastolic dysfunction, we found (median 85, range 0-430 pg/mL) and (median 66, range 0-997 pg/mL), respectively ($p = NS$).

Este Proyecto ha sido financiado por el Fondo de Investigaciones Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III, Proyecto FIS 01/0943.

Correspondencia: Dr. M. Rivera Otero.
José María Haro, 59, puerta 59. 46022 Valencia. España.
Correo electrónico: rivera_jmi@gva.es

Recibido el 13 de octubre de 2003.
Aceptado para su publicación el 17 de marzo de 2004.

ABREVIATURAS

NT-proBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal.
 PANES: Estudio Prevalencia de Angina de Pecho en España.
 VI: ventrículo izquierdo.
 Vp: velocidad de propagación de flujo mitral.
 FE: fracción de eyección.
 E/A: relación entre la onda A y la onda E del espectro mitral de velocidades.

Conclusion. In a population study of subjects with dyspnea, hypertensive patients have higher NT-proBNP levels than subjects with normal blood pressure. This difference disappeared when patients with diastolic dysfunction were excluded from the analysis. Hypertension can thus be a confounding factor that potentially decreases the specificity of NT-proBNP levels for the diagnosis of heart failure. These findings should be taken into account when conducting clinical and epidemiological studies in which patients with both heart failure and hypertension are included.

Key words: *NT-proBNP. Hypertension. Heart failure.*

Full English text available at: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca es una causa frecuente de hospitalización y muerte en el mundo industrializado. Mejorar el diagnóstico y el cuidado de los pacientes con insuficiencia cardíaca es, por consiguiente, un factor de gran impacto en la morbilidad, la mortalidad y el coste sanitario. En este contexto, la concentración plasmática de ciertos péptidos natriuréticos puede ser de ayuda en el proceso diagnóstico¹. De hecho, la función endocrina del corazón fue probada mediante el descubrimiento del péptido natriurético atrial 20 años atrás. Este hecho condujo a la descripción de una familia de péptidos de estructura similar pero genéticamente distintos, la familia de los péptidos natriuréticos, que contribuyen a la homeostasis cardiovascular. Estos péptidos promocionan la natriuresis y diuresis, actúan como vasodilatadores y ejercen efectos antimiotogénicos en los tejidos cardiovasculares². Dos miembros, el péptido natriurético auricular (ANP) y el péptido natriurético cerebral (BNP), son secretados por el corazón fundamentalmente en respuesta al alargamiento del miocardio inducido por la carga de volumen y

también por la hipertrofia³. Los péptidos C-terminal endocrinológicamente activos (ANP, BNP) y sus fragmentos de prohormona N-terminales se encuentran en el plasma. Los péptidos natriuréticos son, además, marcadores independientes para la determinación de riesgo. El aumento de los valores en sangre de los péptidos natriuréticos se ha encontrado en ciertas condiciones, como la insuficiencia cardíaca congestiva y el infarto agudo de miocardio, sugiriendo un papel en su patofisiología⁴⁻⁶.

Por otro lado, la hipertensión afecta a más de la mitad de las personas de edad avanzada y su prevalencia continúa aumentando con la edad⁷. La hipertensión está asociada con un riesgo superior de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva, y los pacientes con hipertrofia ventricular izquierda o insuficiencia cardíaca crónica presentan un riesgo mucho mayor de mortalidad⁸. De hecho, la presencia de hipertensión confiere un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad coronaria, enfermedad renal terminal y muerte⁷.

La mayoría de las personas son conscientes de que tienen que tratar y controlar su presión arterial, pero las tasas globales de control son bajas, y la incidencia de morbilidad y mortalidad relacionada con la hipertensión permanece elevada. Las recomendaciones del Séptimo Informe del Joint National Committee para la Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión y de la Organización Mundial de la Salud-Sociedad Internacional de Hipertensión⁹ son las normas directivas más recientes sobre el control de la hipertensión para los clínicos de atención primaria, en lo que respecta a la prevención, detección, evaluación y tratamiento de la presión alta y sus morbilidades asociadas.

El aumento de la concentración plasmática de propéptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP) tiene una relación con el incremento del estrés de pared, y una causa frecuente del aumento del estrés de pared del ventrículo izquierdo (VI) es la hipertensión¹⁰. En este contexto, hemos estudiado en una población con disnea, dada la alta probable prevalencia de insuficiencia cardíaca en estos sujetos, la concentración plasmática del NT-proBNP en personas con y sin diagnóstico de hipertensión para, de esta forma, facilitar la evaluación de la influencia de la hipertensión cuando se utilice el NT-proBNP en el diagnóstico de la insuficiencia cardíaca en la población general.

PACIENTES Y MÉTODO

Población estudiada

Los pacientes fueron reclutados de la base de datos del estudio PANES¹¹ (Prevalencia de Angina de Pecho en España), y se seleccionó a los de la Comunidad Valenciana que declararon padecer disnea. En total,

999 habitantes de la base de datos del estudio PANES se encontraban en la Comunidad Valenciana (Castellón, Valencia y Alicante). De este total, 432 personas contestaron positivamente, después de una explicación verbal detallada, a la pregunta de si padecían algún grado de disnea. De estos 432 sujetos, los que contestaron positivamente fueron remitidos a su hospital de referencia (10 hospitales participaron en el estudio). Una vez en el hospital, se les practicó una extracción de sangre y un estudio de eco-Doppler y completaron un cuestionario específico que incluía la pregunta de si habían sido diagnosticados de hipertensión⁹ y qué tipo de fármacos estaban tomando. Además, a todos los sujetos se les midió la presión arterial, valor que se consideró en los cálculos posteriores, y los que cumplieron los criterios de diagnóstico durante este estudio hospitalario fueron también considerados como sujetos hipertensos. El procedimiento fue aprobado por las juntas de revisión institucionales apropiadas o los comités éticos de revisión de cada centro de estudio, y el estudio se realizó de conformidad con las líneas directivas de la buena práctica clínica y las normas éticas para la experimentación humana establecidas por la Declaración de Helsinki. Cada paciente dio su consentimiento informado por escrito para su inclusión en el estudio. De los 432 sujetos, obtuvimos una respuesta positiva en 215, y este estudio se completó en 202.

Los principales diagnósticos cardiológicos fueron la cardiopatía isquémica (n = 31), la valvulopatía (n = 7), la miocardiopatía dilatada (n = 3) y la cardiopatía congénita (n = 1). Del total, 72 sujetos fueron diagnosticados de hipertensión y tratados (un 58% con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, un 42% con antagonistas del calcio, un 32% con diuréticos y un 11% con bloqueadores beta. De estos pacientes, el 63,7% estaba en monoterapia, el 33,4% en biterapia y el 2,9% en triterapia. Además, los pacientes

fueron funcionalmente clasificados según la New York Heart Association en clases funcionales (tabla 1). Otros diagnósticos no cardiológicos fueron diabetes mellitus (n = 31) y otras enfermedades (n = 37). De los 202 sujetos, 73 eran obesos (índice de masa corporal > 30 kg/m²).

Análisis del NT-proBNP

Las muestras de sangre (EDTA) fueron extraídas por venopunción tras permanecer el paciente al menos 30 min en decúbito supino. La muestra fue separada por centrifugación y congelada en tubos Eppendorf antes de ser transportada al laboratorio para su análisis. La concentración de NT-proBNP en EDTA-plasma se determinó por duplicado en modo ciego mediante un enzoinmunoanálisis *in vitro* (equipo ELISA Roche Diagnostics)¹². La concentración de NT-proBNP se expresa en pg/ml y el rango de medida fue de 0-2.069 pg/ml.

Estudio ecocardiográfico

El estudio se realizó utilizando varios sistemas ecocardiográficos estándar, usados en la práctica asistencial por los 10 hospitales que colaboraron en nuestro proyecto, equipados con transductores de 2,5 MHz. Las imágenes y los trazados de Doppler fueron grabados en cintas de vídeo para su análisis centralizado y ciego a los resultados de las otras determinaciones.

Todas las imágenes bidimensionales, espectro de Doppler y Doppler color, se analizaron en una etapa posterior mediante un sistema computarizado (EcoDat; Software Medicina S.A.). Para cada variable Doppler, los valores se calcularon en cada paciente como la media de 4 ciclos cardíacos.

La velocidad de propagación de flujo mitral (Vp) fue determinada usando el método descrito anteriormente¹³,

TABLA 1. Características clínicas y analíticas de los sujetos estudiados

	Diagnosticados de hipertensión (n = 72)	No diagnosticados de hipertensión (n = 130)	p
Edad (años)	68 ± 8	64 ± 9	< 0,05
Varón/mujer	28/44	61/69	NS
PAS (mmHg)	155 ± 24	134 ± 18	< 0,001
FC (lat/min)	75 ± 16	72 ± 11	NS
Clase funcional de la NYHA			
I	22 (31%)	69 (53%)	
II	39 (54%)	47 (36%)	
III	11 (15%)	14 (11%)	
Índice de masa del VI (g/m ²)	127 ± 45	105 ± 47	< 0,01
Creatinina (mg/dl)	1,1 ± 0,9	0,9 ± 0,2	< 0,05
Hematocrito (%)	43 ± 5	43 ± 5	NS
NT-proBNP (pg/ml)	123 (0-2.184)	77 (0-2.586)	< 0,01

FC: frecuencia cardíaca; NYHA: New York Heart Association; PAS: presión arterial sistólica; VI: ventrículo izquierdo. Los datos expresan la media ± desviación estándar (DE) o número de pacientes. Los valores de NT-proBNP se expresan como mediana y rango.

TABLA 2. Características ecocardiográficas de los sujetos con FE > 50%

	Vp < 45 cm/s (n = 34)	Vp > 45 cm/s (n = 132)	p
E (cm/s)	55 ± 14	61 ± 15	< 0,05
E/A	0,79 ± 0,14	0,87 ± 0,19	< 0,05
FE	64 ± 6	66 ± 5	< 0,05
Índice de masa VI (g/m ²)	132 ± 75	106 ± 36	< 0,01

A: velocidad máxima tardía del flujo transmitral; E: velocidad máxima temprana del flujo transmitral; FE: fracción de eyección; VI: ventrículo izquierdo; Vp: velocidad de propagación del flujo mitral. Los datos se expresan como la media ± desviación estándar (DE).

utilizando el valor de 45 cm/s como punto de corte para el diagnóstico de disfunción diastólica. Las ondas A y E del espectro mitral de velocidades fueron medidas por Doppler pulsado en la válvula, calculando el cociente E/A. Para la fracción de eyección (FE) se utilizó el método área-longitud calculado como, 100 ([volumen telediastólico-volumen telesistólico]/volumen telediastólico). Hemos utilizado el valor de 50% como criterio de punto de corte para la disfunción sistólica¹⁴. La masa ventricular izquierda se calculó según el método descrito anteriormente¹⁵.

La variabilidad intraobservador e interobservador de la Vp fue de 7,2 ± 8,0% y 8,0 ± 8,0% (la diferencia absoluta dividida por el valor medio de medidas).

Análisis estadístico

Los datos se expresan como el valor medio ± desviación estándar (DE), excepto para el NT-proBNP (distribución no simétrica), que se expresan como mediana y rango.

Se distinguieron 2 grupos (pacientes con y sin diagnóstico de hipertensión). Para comparar las variables continuas y distribuidas de forma normal, se utilizó la prueba de la t de Student para muestras independientes. Para las variables cualitativas independientes se utilizó el test exacto de Fisher. Para los valores del NT-proBNP, se empleó la prueba de la U de Mann-Whitney para comparar los 2 grupos, sujetos hipertensos y no hipertensos.

Cuando excluimos a los sujetos con disfunción sistólica, y posteriormente a los de disfunción diastólica, se utilizó de nuevo la prueba de la U de Mann-Whitney para comparar los 2 grupos de sujetos hipertensos y no hipertensos.

Toda la estadística se ha obtenido utilizando el *software* Paquete Estadístico para Ciencias Sociales SPSS/PC 10.1, (SPSS Inc. Chicago, Illinois). Se ha considerado significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Para toda la población estudiada, el NT-proBNP, Vp, FE y el índice de masa del VI fueron 88 (0-2.586) pg/ml, 60 ± 19 cm/s, 63 ± 8% y 112 ± 47 g/m², respec-

tivamente.

La distribución de los pacientes con diagnóstico cardiológico en los grupos de hipertensos y normotensos fue: cardiopatía isquémica (48% hipertensos, 52% normotensos), valvulopatía (43% hipertensos, 57% normotensos), cardiopatía dilatada (33% hipertensos, 67% normotensos) y sólo 1 paciente hipertenso fue diagnosticado de cardiopatía congénita. Según el estudio clínico y ecocardiográfico, en el 50% de los pacientes la disnea fue considerada de origen no cardiológico.

Cuando comparamos a los sujetos con diagnóstico de hipertensión (n = 72, Vp = 58 ± 19 cm/s, FE = 64 ± 9%, índice de masa del VI = 127 ± 45 g/m²) con los sujetos no diagnosticados de hipertensión (n = 130, Vp = 61 ± 19 cm/s, FE = 63 ± 8%, índice de masa del VI = 105 ± 47 g/m²) encontramos valores más altos de NT-proBNP en el grupo hipertenso (123 [0-2.184] pg/ml) al compararlos con el grupo no hipertenso (77 [0-2.586] pg/ml; $p < 0,01$; tabla 1).

Cuando excluimos a los pacientes con disfunción sistólica del VI (FE < 50%) (tabla 2 para ver los trazados ecocardiográficos de los sujetos con FE > 50%) y comparamos a los sujetos con diagnóstico de hipertensión (n = 65, Vp = 59 ± 19 cm/s) con aquellos sin diagnóstico de hipertensión (n = 114, Vp = 63 ± 19 cm/s), encontramos valores más elevados de NT-proBNP en hipertensos (119 [0-2184] frente a 72 [0-997] pg/ml, respectivamente; $p < 0,01$).

A continuación, cuando además excluimos a los pacientes con signos de disfunción diastólica del VI (Vp < 45 cm/s), encontramos valores de NT-proBNP de 85 (0-430) pg/ml en los 44 pacientes hipertensos y de 66 (0-997) pg/ml en los 88 pacientes sin hipertensión ($p = NS$).

Al comparar los valores de NT-proBNP entre hipertensos y no hipertensos en cada grupo etiológico, encontramos que en los sujetos sin diagnóstico cardiológico con hipertensión (n = 52) el NT-proBNP en el plasma fue mayor que en aquellos no hipertensos (n = 108; 34 [0-568] frente a 19 [0-289] pg/ml; $p < 0,01$). Cuando excluimos a los sujetos con disfunción sistólica y comparamos a los que tenían un diagnóstico de hipertensión (n = 48) con los normotensos (n = 99), encontramos valores mayores de NT-proBNP en

hipertensos (33 [0-586] frente a 19 [0-289] pg/ml; $p < 0,01$). Cuando además excluimos a los pacientes con $V_p < 45$ cm/s, desaparece la diferencia. Cuando establecemos la misma comparación en los sujetos con cardiopatía valvular ($n = 7$), obtenemos en hipertensos 228 (125-316) pg/ml y en normotensos 50 (28-84) pg/ml ($p < 0,05$). Al excluir a los sujetos con FE $< 50\%$, encontramos valores mayores de NT-proBNP en hipertensos (228 [125-316] frente a 49 [28-55] pg/ml, respectivamente; $p < 0,05$). Cuando retiramos a los pacientes con disfunción sistólica y diastólica, obtuvimos diferencias no significativas. En los sujetos con cardiopatía isquémica ($n = 31$) no se obtuvieron diferencias significativas entre hipertensos y normotensos. Por último, en los sujetos con cardiopatía dilatada ($n = 3$), el tamaño de la muestra no permitió realizar este análisis.

DISCUSIÓN

El sistema del péptido natriurético se activa en su mayor grado en la disfunción ventricular. Recientemente se ha comprobado que en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y durante la fase subaguda del infarto de miocardio, de todas las neurohormonas estudiadas, los péptidos natriuréticos cardíacos son los mejores marcadores para identificar la insuficiencia cardíaca y los mejores factores pronósticos de morbilidad y mortalidad^{2,16}. Los péptidos natriuréticos tienen un valor predictivo negativo excelente, particularmente en pacientes de alto riesgo. Un incremento en el valor de BNP es suficiente para justificar estudios adicionales². Además, los péptidos natriuréticos son también de ayuda para el seguimiento de la terapia y el control del curso de la enfermedad en pacientes con insuficiencia cardíaca, así como para la estratificación de riesgo en la insuficiencia cardíaca y en el infarto de miocardio^{2,17}. Por otra parte, los valores plasmáticos elevados del NT-proBNP tienen una relación con el aumento del estrés de pared, que es directamente proporcional a la presión ventricular, y una causa frecuente de aumento del estrés de pared en el VI es la hipertensión¹⁰.

La hipertensión afecta a más de la mitad de las personas de edad avanzada y su prevalencia continúa aumentando con la edad⁷. En este contexto, y debido al hecho de que la insuficiencia cardíaca y la hipertensión coexisten frecuentemente, hemos estudiado la concentración plasmática del NT-proBNP en una población general con disnea y hemos comparado a los sujetos con y sin diagnóstico previo de hipertensión, dadas sus potenciales implicaciones clínicas y epidemiológicas.

En este estudio hemos observado que los valores plasmáticos del NT-proBNP están aumentados en un grupo de sujetos diagnosticados de hipertensión con respecto a aquellos sin diagnóstico de hipertensión.

Queremos destacar que la distribución de los sujetos con cardiopatía en los 2 grupos (hipertensos y normotensos) es similar. Por otra parte, dado que la disfunción sistólica aumenta los valores del NT-proBNP¹⁸, en un segundo paso y después de excluir a los sujetos con disfunción sistólica hemos demostrado que los pacientes diagnosticados de hipertensión también mostraron un valor más alto del péptido, comparados con los normotensos. En un siguiente paso, de los sujetos restantes, hemos excluido a aquellos con signos de disfunción diastólica¹³, otra causa potencial del incremento de los valores plasmáticos del NT-proBNP, como recientemente han publicado Lubien et al¹⁹, que han demostrado la elevación del BNP en la disfunción diastólica en pacientes con función sistólica normal. Al hacer esto, hemos puesto de manifiesto que las diferencias en los valores de NT-proBNP en los sujetos con y sin diagnóstico de hipertensión desaparecen. Este hecho muestra que el incremento en los valores del péptido se produce, en los pacientes de nuestra población diagnosticados de hipertensión, por los cambios en la función diastólica, es decir, el NT-proBNP aumenta en los sujetos con disnea e hipertensión, probablemente debido a la disfunción diastólica^{20,21}.

Entre los muchos índices Doppler utilizados para describir la disfunción diastólica, nosotros hemos empleado la V_p y el nivel de 45 cm/s como criterio de punto de corte para la disfunción diastólica, como anteriormente han descrito García et al¹³. La V_p es un parámetro Doppler de disfunción diastólica del VI consolidado que se altera en proporción lineal al incremento del grado de disfunción, lo que no ocurre con otros índices²². Además, la V_p refleja cambios en la relajación, distensibilidad y rigidez, y sus variaciones son simultáneas a las alteraciones en otros parámetros (tabla 2). También debemos resaltar que la V_p mostró una buena reproducibilidad en nuestras manos. Respecto a la FE, utilizamos el nivel de 50% como el criterio de punto de corte para la disfunción sistólica porque hemos encontrado que en la bibliografía¹⁴ el punto de corte de FE $< 50\%$ se selecciona habitualmente en los estudios poblacionales.

Por otro lado, aunque en nuestro estudio la FE media de todos los participantes fue aceptable, hay que tener en cuenta que sólo alrededor del 50% se clasificó como con disnea de origen cardíaco, sin que fuera posible confirmar lo que los sujetos restantes declararon en el cuestionario inicial cuando posteriormente los cardiólogos realizaron un test específico (NYHA). Además, aunque en la práctica clínica la FE se utiliza como valor absoluto y a pesar de que en el diagnóstico de la disfunción sistólica del VI se escoge un punto de corte, no cabe duda de que se trata de un valor relativo para cada corazón y que pequeñas reducciones de la fracción de eyección sobre los valores previos podrían interpretarse como una disfunción sistólica en un paciente en particular. Por otra parte, en muchos casos,

en una población general de edad avanzada, como los participantes de nuestro estudio, coexistirían alteraciones de la función sistólica y diastólica que serían origen de la diferente severidad de la sintomatología, sin que esto quedara reflejado en las cifras de la FE medidas en reposo²³.

Respecto a los valores de NT-proBNP, debemos señalar que el equipo empleado para los ensayos era de primera generación, y que nuestros resultados se encontraban en un amplio rango de valores, de 0 a 2.586 pg/ml y, tal vez, en un límite de detección no lo suficientemente sensible, lo que explicaría los valores menores detectados como 0 pg/ml. A pesar de todo, nuestros resultados demuestran que los valores son coherentes con los suficientemente contrastados índices Doppler, y que el análisis estadístico corrobora las conclusiones extraídas de los resultados. Por otra parte, los valores del rango que superponen un grupo al otro en la población general no existirían al controlar a un paciente en particular.

En lo que se refiere a los sujetos normotensos con una FE > 50 y una Vp mayor de 45 cm/s, los valores de NT-proBNP se extendieron de 0 a 997 pg/ml, un valor más alto del que cabría esperar. Esto tal vez se debe a la presencia de algunos pacientes con regurgitación mitral y aórtica que conservan todavía una buena función ventricular, pero con un aumento en el volumen ventricular izquierdo que podría explicar el incremento en los valores del péptido^{24,25}.

Por otra parte, el análisis estadístico empleado correspondería al estudio de interacción ANOVA de 2 vías, en el que habríamos considerado la presencia o no de hipertensión y la aparición o no de disfunción sistólica (igualmente con la disfunción diastólica) como factores²⁶. En condiciones ideales de aplicación, los resultados obtenidos con este modelo habrían sido más potentes. Sin embargo, la falta de cumplimiento de la hipótesis de este modelo (normalidad) nos ha conducido a utilizar, en su lugar, el procedimiento anteriormente referido.

En conclusión, en nuestro estudio hemos demostrado que en una población general, los sujetos con diagnóstico de hipertensión tienen valores plasmáticos superiores de NT-proBNP que los normotensos. Esta diferencia se mantiene después de la exclusión de los sujetos con disfunción sistólica. No obstante, cuando excluimos a los pacientes con signos de disfunción sistólica y diastólica, las diferencias en los valores del péptido ya no son significativas entre aquellos con y sin hipertensión. De este modo, el hecho de que el NT-proBNP sea más alto en la población hipertensa con disnea, en gran proporción debido a alteraciones diastólicas, podría ser un factor de confusión que disminuyera la especificidad del NT-proBNP para el diagnóstico de la insuficiencia cardíaca. Estos hallazgos deberían tomarse en consideración al llevar a cabo estudios clínicos y epide-

miológicos en los que coexisten pacientes con insuficiencia cardíaca e hipertensión. Por otra parte, este estudio puede servir como base para utilizar el NT-proBNP en el control del tratamiento y la evolución de los pacientes hipertensos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Remme WJ, Swedberg K. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001;22:1527-60.
2. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med* 2001;39:571-88.
3. Groenning BA, Nilsson JC, Sondergaard L, Pedersen F, Trawinski J, Baumann M, et al. Detection of left ventricular enlargement and impaired systolic function with plasma N-terminal pro brain natriuretic peptide concentrations. *Am Heart J* 2002;143:923-9.
4. Cho Y, Somer BG, Amatya A. Natriuretic peptides and their therapeutic potential. *Heart Dis* 1999;1:305-28.
5. Cosín Aguilar J, Hernández Martínez A, Díez Gil JL, Capdevila Carbonell C, Salvador Sanz A, Diago Torrent JL, et al. Valor del nivel de NTproBNP en población adulta extrahospitalaria. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:236-44.
6. Osca J, Quesada A, Arnau MA, Osa A, Hervás I, Almenar L, et al. Péptido cerebral natriurético. Valor diagnóstico en la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:7-15.
7. Basile J. Hypertension in the elderly: a review of the importance of systolic blood pressure elevation. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2002;4:108-19.
8. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Hypertension as a cardiovascular risk factor in end-stage renal failure. *Curr Hypertens Rep* 2002;4:381-6.
9. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999;17:151-83.
10. Pries AR, Secomb TW. Structural adaptation of microvascular networks and development of hypertension. *Microcirculation* 2002;9:305-14.
11. Cosin J, Asin E, Marrugat J, Elosua R, Aros F, De los Reyes M, et al. Prevalence of angina pectoris in Spain. PANES Study group. *Eur J Epidemiol* 1999;15:323-30.
12. Karl J, Borgya A, Gallusser A, Huber E, Krueger K, Rollinger W, et al. Development of a novel, N-terminal-proBNP (NT-proBNP) assay with a low detection limit. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1999;230:177-81.
13. García MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:865-75.
14. Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG, Leip EP, Wang TJ, Wilson PW, et al. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: the Framingham heart study. *JAMA* 2002;288:1252-9.
15. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57:450-8.
16. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Wanner E, 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.
17. De Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic

- peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345:1014-21.
18. Campbell DJ, Mitchelhill KI, Schlicht SM, Booth RJ. Plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide: a novel approach to the diagnosis of cardiac dysfunction. *J Card Fail* 2000;6:130-9.
 19. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002;105:595-601.
 20. Pieske B, Herrmann-Lingen C, Von Lewinski D, Sander J, Schenker W, Wiesenthal T, et al. NT-pro brain natriuretic peptide as marker for severity and prognosis of left ventricular dysfunction [abstract]. *Circulation* 2002;106:683.
 21. Dahlöf B, Zanchetti A, Diez J, Nicholls MG, Yu CM, Barrios V, et al, for the REGAAL Study Investigators. Effects of losartan and atenolol on left ventricular mass and neurohormonal profile in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2002;20:1855-64.
 22. Cohen GI, Pietrolungo JF, Thomas JD, Klein AL. A practical guide to assessment of ventricular diastolic function using Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1753-60.
 23. Yu CM, Lin H, Yang H, Kong SL, Zhang Q, Lee SW. Progression of systolic abnormalities in patients with «isolated» diastolic heart failure and diastolic dysfunction. *Circulation* 2002;105: 1195-201.
 24. Brookes CI, Kemp MW, Hooper J, Oldershaw PJ, Moat NE. Plasma brain natriuretic peptide concentrations in patients with chronic mitral regurgitation. *J Heart Valve Dis* 1997;6:608-12.
 25. Gerber IL, Stewart RAH, French R, Legget ME, Greaves SC, Sutton TM, et al. Natriuretic peptides are elevated in aortic regurgitation but correlate poorly with disease severity. *J Am Coll Cardiol* 2002;350B:4094.
 26. Kleinbaum DG, Kupper LL, Muller KE. Applied regression analysis and other multivariable methods. 2nd ed. Boston: PWS-Kent, 1988; p. 417-57.