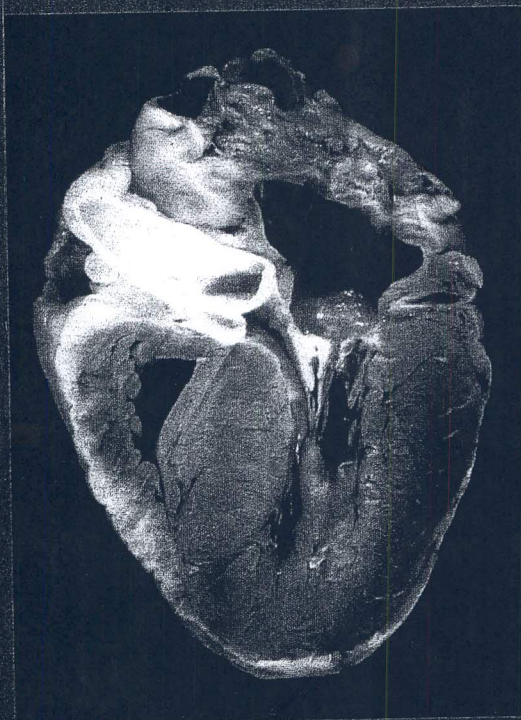


CARDIOLOGIA

Volumen 13 · Número 6 · Noviembre-Diciembre 2004



- **Características epidemiológicas y clínicas del síndrome metabólico en pacientes de una consulta de cardiología ambulatoria**

A. Cordero Fort, J.J. Gavira Gómez, A. Martín Arnau, E. Nasarre Lorite, S. Castaño Rodríguez y E. Alegría Ezquerra

- **El NT-proBNP mantiene su capacidad diagnóstica en los pacientes obesos con insuficiencia cardíaca**

M. Rivera, R. Taléns-Visconti, B. Sevilla, J.L. Pérez-Boscá, R. Cortés, R. Valero, M.J. Sancho-Tello, L. Martínez-Dolz, V. Climent, V. Bertomeu, A. Salvador, F. Sogorb, R. Peset, F. Marín, R. Paya, V. Miró, F. García de Burgos y A. Jordan

- **Hipertensión arterial pulmonar. Tratamiento actual**

M.A. Gómez Sánchez, P. Escribano Subías y J.F. Delgado Jiménez

- **Cardiología en imágenes. Miocardiopatía hipertrófica**

I. Vilacosta



LEN/MAYO
INTERNATIONAL

CARDIOLOGIA PRACTICA

Volumen 13 · Número 6 · Noviembre-Diciembre 2004

Director

I. Vilacosta

Comité Editorial

R.J. Aguilar. Madrid

E. Alegría. Pamplona

V. Andrés. Valencia

J.M. Bernal. Santander

H. Bueno. Madrid

J. Candell-Riera. Barcelona

A. Cequier. Barcelona

J. Cinca. Barcelona

I. Coma-Canella. Pamplona

C. Crexells. Barcelona

E. Esplagues. Barcelona

M.A. García-Fernández. Madrid

M. Gurgui. Barcelona

J.C. Kaski. Londres

J.L. López Sendón. Madrid

C. Macaya. Madrid

J. Marrugat. Barcelona

Ll. Massana. Reus

G. Sanz. Barcelona

F. Worner. Barcelona

F. Pérez Casar. Madrid

J.M. Sánchez Calle. Málaga

J.M. Vázquez Rodríguez. A Coruña



Aribau, 185-187
08021 Barcelona
Tel. 93 414 46 05
Fax 93 202 07 71
mcolomer@edicionesmayo.es

Segre, 29
28002 Madrid
Tel. 91 411 58 00
Fax 91 515 96 93
mayomad@edicionesmayo.es

Dirección médica editorial:
Montserrat Fontboté Rubió

Publicidad:
Barcelona: Aribau, 185-187. 08021
Barcelona
Tel.: 93 414 46 05
Fax: 93 202 07 71
Montse Tort
E-mail: mtort@edicionesmayo.es
Madrid: Segre, 29. 28002 Madrid
Tel.: 91 411 58 00
Fax: 91 515 96 93
Fernando Sainz
E-mail: fsainz@edicionesmayo.es

Impresión: BIGSA
Depósito Legal: B.23023-92
ISSN: 1132-7359
S.V. 92012 R

Control voluntario de
la difusión por OJD
© «Cardiologie Pratique»
L.E.N. Médical. París
© Edición española:
LEN-Mayo International



Se prohíbe la reproducción total o
parcial de los artículos contenidos
en este número sin autorización
escrita del editor

Sumario

- 4** Características epidemiológicas y clínicas del síndrome metabólico en pacientes de una consulta de cardiología ambulatoria
A. Cordero Fort, J.J. Gavira Gómez, A. Martín Arnau, E. Nasarre Lorite, S. Castaño Rodríguez y E. Alegría Ezquerro
- 10** El NT-proBNP mantiene su capacidad diagnóstica en los pacientes obesos con insuficiencia cardíaca
M. Rivera, R. Taléns-Visconti, B. Sevilla, J.L. Pérez-Boscá, R. Cortés, R. Valero, M.J. Sancho-Tello, L. Martínez-Dolz, V. Climent, V. Bertomeu, A. Salvador, F. Sogorb, R. Peset, F. Marín, R. Paya, V. Miró, F. García de Burgos y A. Jordan
- 16** Hipertensión pulmonar arterial. Tratamiento actual
M.A. Gómez Sánchez, P. Escribano Subías y J.F. Delgado Jiménez
- 38** Cardiología en imágenes. Miocardiopatía hipertrófica
I. Vilacosta

El NT-proBNP mantiene su capacidad diagnóstica en los pacientes obesos con insuficiencia cardiaca

M. Rivera¹, R. Taléns-Visconti¹, B. Sevilla², J.L. Pérez-Boscá³, R. Cortés¹, R. Valero⁴, M.J. Sancho-Tello⁵, L. Martínez-Dolz⁵, V. Climent⁶, V. Bertomeu⁴, A. Salvador², F. Sogorb⁶, R. Peset⁷, F. Marín⁶, R. Paya³, V. Miró⁵, F. García de Burgos⁸ y A. Jordan⁸

Servicio de Cardiología. ¹Centro de Investigación Hospital «La Fe». Valencia. ²Hospital «Dr. Peset». Valencia. ³Hospital General de Valencia. Valencia. ⁴Hospital «San Juan». Alicante. ⁵Hospital «La Fe». Valencia. ⁶Hospital General de Alicante. Alicante. ⁷EVES. Valencia. ⁸Hospital de Elche. Elche

Resumen

Los péptidos natriuréticos son útiles en el diagnóstico de la insuficiencia cardiaca (IC), siendo marcadores independientes de pronóstico. Recientemente, se ha publicado que sexo y edad influyen en los niveles plasmáticos y que, además, la obesidad disminuye el péptido natriurético tipo B (BNP) en individuos sanos. Esto podría afectar a su capacidad diagnóstica y pronóstica en los obesos con IC. Se estudió a un total de 31 pacientes con IC y obesidad en los que se analizaron las correlaciones entre niveles de NT-proBNP y parámetros de función ventricular para comprobar si se mantienen en pacientes obesos. NT-proBNP se correlacionó significativamente con fracción de eyección, índice de volumen telesistólico y telediastólico, índice de masa del ventrículo izquierdo y desplazamiento del plano auriculoventricular. El hecho de que estas correlaciones se preserven en obesos sugiere que la capacidad diagnóstica del NT-proBNP se mantiene en este grupo de riesgo.

Palabras clave: NT-proBNP, obesidad, insuficiencia cardiaca.

Introducción

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome neurohormonal e inflamatorio complejo, y su prevalencia se incrementa en los países desarrollados. Por este motivo, su prevención por medio de la identificación y manejo de los factores de riesgo es prioritario. En este sentido, la obesidad es una condición cuya prevalencia va en aumento y que se asocia a riesgo cardiovascular, incluyendo el de desarrollar IC¹. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que en pacientes con IC establecida, la obesidad no se asocia con un aumento de la mortalidad, sino al contrario, con un aumento de la

supervivencia². Los mecanismos asociados a esta protección incluyen, entre otros, una menor activación del sistema neurohormonal característico de la IC. En este contexto, los péptidos natriuréticos, sintetizados por el miocardio en respuesta al estrés de pared, contribuyen a la homeostasis cardiovascular y al control de la tensión arterial³. Además, existen evidencias de que los adipocitos participan en la eliminación de los péptidos de la circulación⁴, y al mismo tiempo los bajos niveles del péptido pueden reducir la lipólisis, perpetuando así el estado de obesidad⁵. El fragmento N-terminal de los péptidos endocrinológicamente activos se encuentra en el plasma⁶, y sus niveles circulantes son útiles en el proceso diagnóstico de la IC y disfunción ventricular^{7,8,9}, erigiéndose en marcadores independientes del pronóstico y evolución de los pacientes^{10,11}. Se ha establecido también su relación con los parámetros de función en la IC^{12,13,14}. Recientemente se ha discutido que el sexo y la edad influyen en los niveles plasmáticos del BNP¹⁵. Además, se ha publicado que la obesidad disminuye los niveles del BNP en individuos sanos¹⁶.

El hecho de que la obesidad influya significativamente en los niveles del BNP podría afectar a su capacidad diagnóstica y pronóstica en los enfermos obesos con IC. Por este motivo, se estudiaron las correlaciones existentes entre los niveles de NT-proBNP y los parámetros de función ventricular para comprobar si esas correlaciones ya publicadas^{12,13,14} se mantienen en un grupo de pacientes obesos.

Pacientes y métodos

Población estudiada

Se estudió a un total de 31 pacientes con obesidad (definida como índice de masa corporal [IMC] >30

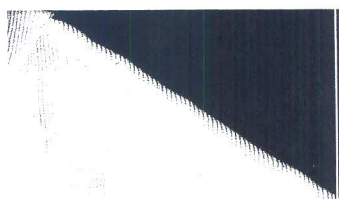


TABLA 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ANALÍTICAS DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS

Variables	Obesos (n=31)
Sexo masculino (%)	77
Edad (años)	65±13
Presión arterial sistólica (mmHg)	134±26
Frecuencia cardiaca (l.p.m.)	75±11
IMC (kg/m ²)	34±4
Factores de riesgo	
Fumadores (%)	7
Diabetes mellitus (%)	23
Hipertensión (%)	74
Etiología	
Cardiomiopatía isquémica (%)	39
Cardiomiopatía dilatada (%)	35
Cardiomiopatía hipertensiva (%)	26
NYHA	
I (%)	10
II (%)	87
III (%)	3
Características analíticas	
Colesterol total (mg/dL)	202±34
Na (mEq/L)	141±5
Creatinina Plasmática (mg/dL)	1,1±0,3
Hematócrito (%)	43±4
Características ecocardiográficas	
FE	41±11
E/A	0,9±0,4
IVTS (mL/m ²)	62±32
IVTD (mL/m ²)	99±36
IMVI (g/m ²)	196±74
DPAV (mm)	8,5±1,6
NT-proBNP (pg/mL)	580±578

Datos expresados como media ± DE o porcentaje. IMC: índice de masa corporal; NYHA: New York Heart Association; FE: fracción de eyección; E/A: relación entre la onda A y la onda E del espectro mitral de velocidades; IVTS: índice de volumen telesistólico; IVTD: índice de volumen telediastólico; IMVI: índice de masa del ventrículo izquierdo; DPAV: desplazamiento del plano aurículoventricular.

kg/m²) diagnosticados de IC que se obtuvieron de forma consecutiva (tabla 1).

Obtención de los datos ecocardiográficos

El estudio se realizó utilizando sistemas ecocardiográficos estándares equipados con transductores de 2,5 MHz. Las imágenes se analizaron de forma centralizada mediante un sistema computarizado (Eco-dat; Software Medicina SA).

Para determinar la fracción de eyección (FE), el índice de volumen telesistólico del ventrículo izquierdo (volumen telesistólico/área de superficie corporal) y el índice de volumen telediastólico del ventrículo izquierdo (volumen telediastólico/área de superficie corporal), se utilizó el método área-longitud. La FE se calculó como $100 \times [(\text{volumen telediastólico} - \text{volumen telesistólico}) / \text{volumen telediastólico}]$. La onda A y la onda E del espectro mitral de velocidades se midió mediante Doppler pulsado, calculándose la relación E/A. El índice de masa del ventrículo izquierdo se calculó según el método descrito por Devereux y cols. El desplazamiento del plano aurículoventricular (DPAV) se determinó según se ha descrito¹⁷.

Determinación de NT-proBNP

Las muestras de sangre fueron extraídas por venopunción tras estar el paciente 30 minutos en posición de decúbito supino. La muestra se separó por centrifugación a 3.000 rpm durante 10 minutos y se conservó congelada en tubos «Eppendorf» antes de su traslado al laboratorio para su análisis. La concentración de NT-proBNP se determinó por duplicado mediante un ensayo de electroquimioluminiscencia (Elecsys® proBNP, Roche Diagnostics). El límite de detección fue de 5 pg/mL y la variabilidad intraensayo estuvo en el rango 1,8 y 2,7%. El test no mostró ninguna reacción cruzada significativa con ANP y BNP (<0,001%).

Análisis estadístico

Los datos de las variables cuantitativas se expresan como la media ± DE.

Se comprobó la normalidad de los parámetros en la población de estudio mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Para correlacionar los niveles de NT-proBNP y los parámetros de función ventricular, se ha utilizado el coeficiente de correlación de Pearson. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Para todos los análisis de datos se ha utilizado el paquete estadístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 10.1, software (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

Resultados

La correlación obtenida entre los niveles de NT-proBNP y la fracción de eyección en los enfermos obesos con IC fue $r = -0,5$, $p < 0,01$. Sin embargo, con el parámetro de función diastólica E/A fue NS. Encontramos correlaciones significativas con los volúmenes

ventriculares; en concreto, con el índice de volumen telesistólico obtuvimos $r = 0,5$, $p < 0,01$ y con el índice de volumen telediastólico $r = 0,4$, $p < 0,05$. Además, comprobamos la relación del NT-proBNP con el índice de masa del ventrículo izquierdo en este grupo y hallamos $r = 0,6$, $p < 0,001$. Por último con el DPAV, parámetro sensible a cambios de función sistólica y diastólica en pacientes con IC, obtuvimos $r = 0,4$, $p < 0,05$.

Discusión

La IC está caracterizada por una marcada activación de los distintos sistemas de neurohormonas circulantes¹⁸. De hecho, este grado de activación se relaciona con la capacidad funcional, el grado de disfunción ventricular y con la mortalidad^{19,20}.

El miocardio sintetiza y secreta una familia de péptidos, con propiedades natriuréticas, vasodilatadoras y antimitogénicas, en respuesta al estrés de pared auricular y ventricular y a la presión³. De hecho, la familia de los péptidos natriuréticos, estructuralmente similares pero genéticamente distintos, pues un gen diferente codifica la prohormona precursora de cada uno de ellos, contribuyen a la homeostasis cardiovascular y al control de la tensión arterial. De esta forma, los niveles circulantes de estos péptidos están aumentados tanto en pacientes con hipertrofia ventricular como en aquellos con disfunción ventricular, lo que sugiere que tienen un papel en la patofisiología de estas enfermedades, incluyendo la IC y el infarto agudo de miocardio. En este contexto, las concentraciones plasmáticas de algunos péptidos natriuréticos pueden ayudar en el proceso de diagnóstico, pues son factores independientes para establecer el riesgo cardiovascular^{10,11}. En concreto, el BNP se sintetiza como una prohormona (proBNP, aa1-aa108) que se escinde, lo que da lugar a la hormona biológicamente activa (BNP, aa77-aa108) y a un fragmento N-terminal (NT-proBNP, aa1-aa76), cuya semivida y niveles en sangre son mayores a los del BNP; además, tiene una alta especificidad para el diagnóstico de IC²¹.

En trabajos ya publicados anteriormente¹⁵, se determinó que los niveles del BNP en plasma están influenciados por la edad y el sexo. Recientemente, se ha demostrado también que la obesidad disminuye significativamente los niveles de péptidos natriuréticos y que estos niveles dependen del índice de masa corporal en individuos sanos¹⁶. Siendo los obesos un grupo de alto riesgo cardiovascular en los que el diagnóstico de IC se hace a veces difícil utilizando las clasificaciones basadas en el estado funcional, la importante ayuda que pueden proporcionar los péptidos cuando se pretende establecer un diagnóstico de

IC, podría verse amenazada por esta disminución de los niveles plasmáticos.

En nuestro estudio, hemos demostrado que las correlaciones (ya publicadas anteriormente^{12,13,14} en pacientes diagnosticados de IC) de los niveles de NT-proBNP con el volumen, masa y función del ventrículo izquierdo, se mantienen en los pacientes obesos. Es interesante hacer notar que el descenso del BNP podría estar motivado por el hecho de que los adipocitos participan en la eliminación de la circulación de los péptidos⁴. Sin embargo, en el caso del NT-proBNP se ha demostrado que este mecanismo no ocurre²², por lo que los bajos niveles plasmáticos estarían causados por una disminución de su producción en los ventrículos, si los comparamos con los de los individuos no obesos. El hecho de que ambos, BNP y NT-proBNP, tengan un precursor común en el cardiomiocito (pre-proBNP)^{3,21}, nos hace pensar que en ambos casos el mecanismo que origina esas cifras menores en plasma sería el mismo. Cabe señalar que los bajos niveles de péptido natriurético reducen la lipólisis, lo que perpetuaría la obesidad⁵.

Además, el hecho de que las correlaciones entre los niveles de NT-proBNP y los parámetros de volumen, masa y función²³ se preservan en obesos sugiere que la capacidad para el diagnóstico en la IC y el valor pronóstico de los niveles de NT-proBNP se mantendrían también en estos pacientes con valores elevados de índice de masa corporal. Sin embargo, habría que tener en cuenta el factor IMC cuando se quieren establecer puntos de corte definitivos tanto en estudios poblacionales como en puerta de urgencias, ya que de no ser así originaríamos un descenso en la sensibilidad de la prueba²⁴.

Al utilizarlo como factor pronóstico, habría que tener en mente el IMC tanto al señalar puntos de corte²⁵, como al utilizar cifras absolutas o tantos por ciento de descenso de cifras al ingreso tras el tratamiento²⁶ de una crisis de IC, para utilizarlo como pronóstico de la evolución de estos pacientes. Es necesario organizar un seguimiento de una cohorte de pacientes obesos con IC para aclarar definitivamente su valor pronóstico en este grupo de riesgo.

Bibliografía

1. Horwich TB, Fonarow GC. The impact of obesity on survival in patients with heart failure. *Heart Fail Monit.* 2002; 3: 8-14.
2. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Woo MA, Tillisch JH. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38: 789-795.
3. 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: 571-588.

4. Sarzani R, Dessi-Fulgheri P, Paci VM, Espinosa E, Rappelli A. Expression of natriuretic peptide receptors in human adipose and other tissues. *J Endocrinol Invest.* 1996; 19: 581-585.
5. Sengenès C, Berlan M, De Glisezinski I, Lafontan M, Galitzky J. Natriuretic peptides: a new lipolytic pathway in human adipocytes. *FASEB J.* 2000; 14: 1.345-1.351.
6. Davidson NC, Naas AA, Hanson JK, Kennedy NS, Coutie WJ, Struthers AD. Comparison of atrial natriuretic peptide B-type natriuretic peptide, and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol.* 1996; 77: 828-831.
7. Talwar S, Siebenhofer A, Williams B, Ng L. Influence of hypertension, left ventricular hypertrophy, and left ventricular systolic dysfunction on plasma N terminal proBNP. *Heart.* 2000; 83: 278-282.
8. McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, Morton JJ, Ford I, y cols. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet.* 1998; 351: 9-13.
9. Rivera M, Talens-Visconti R, Salvador A, Bertomeu V, Miro V, Jordan A, Sogorb F, Cortes R, Paya R, Diago JL, Grau G, Grupo de Disfunción VI Comunidad Valenciana. Ventricular hypertrophy increases NT-proBNP in subjects with and without hipertensión. *Int J Cardiol.* 2004; 96: 265-271.
10. 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: 1.527-1.560.
11. De Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, Hall C, Cannon CP, Braunwald E. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2001; 345: 1.014-1.021.
12. Rivera M, Cortes R, Mora V, Miro V, Cosin J, Jordan A, y cols. Grupo de Estudio de la Disfunción Ventricular Izquierda de la Comunidad Valenciana. NT-proBNP and atrioventricular plane displacement. Relationship and diagnostic implications. *Rev Esp Cardiol.* 2003; 56: 1.043-1.049.
13. Osca J, Quesada A, Arnau MA, Osa A, Hervás I, Almenar L, y cols. Brain natriuretic peptide. Diagnostic value in heart failure. *Rev Esp Cardiol.* 2002; 55: 7-15.
14. Groenning BA, Nilsson JC, Sondergaard L, Pedersen F, Trawinski J, Baumann M, y cols. Detection of left ventricular enlargement and impaired systolic function with plasma N-terminal pro brain natriuretic peptide concentrations. *Am Heart J.* 2002; 143: 923-929.
15. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC Jr. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40: 976-982.
16. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PW, Vasan RS. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation.* 2004; 109: 594-600.
17. Willenheimer R, Cline C, Erhardt L, Israelsson B. Left ventricular atrioventricular plane displacement: an echocardiographic technique for rapid assessment of prognosis in heart failure. *Heart.* 1997; 78: 230-236.
18. Sigurdsson A, Swedberg K. The role of neurohormonal activation in chronic heart failure and postmyocardial infarction. *Am Heart J.* 1996; 132: 229-234.
19. Roig Minguell E. Clinical use of markers of neurohormonal activation in heart failure. *Rev Esp Cardiol.* 2004; 57: 347-356.
20. Bolger AP, Sharma R, Li W, Leenarts M, Kalra PR, Kemp M, Coats AJ, Anker SD, Gatzoulis MA. Neurohormonal activation and the chronic heart failure syndrome in adults with congenital heart disease. *Circulation.* 2002; 106: 92-99.
21. Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Doughty RN, Espiner EA. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol.* 1997; 47: 287-296.
22. Nakao K, Ogawa Y, Suga S, Imura H. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. II: Natriuretic peptide receptors. *J Hypertens.* 1992; 10: 1.111-1.114.
23. Cabell CH, Trichon BH, Velazquez EJ, Dumesnil JG, Anstrom KJ, Ryan T, y cols. Importance of echocardiography in patients with severe nonischemic heart failure: the second Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation (PRAISE-2) echocardiographic study. *Am Heart J.* 2004; 147: 151-157.
24. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, y cols. Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med.* 2002; 347: 161-167.
25. A Gackowski, R Isnard, Z Boufrara, R Dumaine, S Ederhy, G Montalescot. Brain natriuretic peptide plasma levels falls early in severe acute heart failure, responding to treatment and is a strong prognostic marker. *Circulation.* 2002; 106: 2.789.
26. Cheng V, Kazanagra R, Garcia A, Lenert L, Krishnaswamy P, Gardetto N, y cols. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37: 386-391.