

## Niveles de péptido natriurético cerebral y su relación con capacidad funcional y hemodinamia pulmonar en pacientes con hipertensión pulmonar primaria

Douglas Greig, Pablo Castro, Marcela Ferrada, Jongsung Lim, Cristián López, Sandra Braun, Samuel Córdova, Margarita Salazar.

### *Brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. Correlation with functional capacity and hemodynamic parameters*

**Background:** Primary pulmonary hypertension (PPH) is a progressive disease leading to right heart failure and death. Right heart catheterization and maximal or submaximal tests are employed to assess the course of the disease. A neurohormonal parameter such as pro-brain natriuretic peptide (BNP) would be helpful in the assessment of these patients.

**Aim:** To study the correlation of BNP with functional status and non-invasive hemodynamic determinations in patients with PPH. **Material and methods:** Twelve patients (mean age: 48 years; 58% female) were evaluated with 6 minutes walk distance test (6-min WT), plasma BNP, systolic pulmonary artery pressure (PAP), pulmonary vascular resistance (PVR) and cardiac output (CO) determined by echocardiogram. Plasma BNP levels were compared with normal subjects. **Results:** BNP levels were increased in PPH patients ( $1270 \pm 547$  vs  $48 \pm 8$  pg/ml,  $p$ -value  $< 0.01$ ). Mean PAPs was  $82 \pm 27$  mmHg and the mean distance walked in 6 minutes was  $407 \pm 113$  meters. BNP levels were positively correlated with PVR ( $r=0.58$ ,  $p$ -value= $0.006$ ) and negatively correlated with 6-min WT ( $r=-0.83$ ,  $p$ -value  $< 0.001$ ). No correlation was found between BNP levels, PAPs and CO.

**Conclusions:** In PPH patients, BNP levels are increased and correlate with functional class and PVR. Follow-up studies are needed to evaluate the role of BNP as a marker of progression and therapeutic response in PPH patients (Rev Méd Chile 2006; 134: 299-304).

**(Key words:** Hypertension, pulmonary; Natriuretic peptide, brain; Respiratory insufficiency)

Recibido el 28 de febrero, 2005. Aceptado el 23 agosto, 2005.

Departamento de Enfermedades Cardiovasculares, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

*Correspondencia a:* Dr. Pablo Castro G. Departamento Enfermedades Cardiovasculares, Pontificia Universidad Católica de Chile. Marcoleta 367, 6° Piso, Santiago, Chile. E mail: pcastro@med.puc.cl

La hipertensión pulmonar primaria (HPP) es una enfermedad progresiva que deriva en insuficiencia cardíaca derecha y muerte. Según la clasificación de la *World Health Organization* (WHO), corresponde a la HPP idiopática del Grupo 1<sup>1</sup>. La HPP se define por la presencia de presión de arteria pulmonar media >25 mmHg en reposo y >30 mmHg en ejercicio<sup>1,2</sup>. En la patogenia de la HPP se han visto involucrado una serie de cambios vasculares, a saber, vasoconstricción pulmonar, proliferación de la musculatura lisa y endotelial y trombosis, los cuales sugieren una pérdida de equilibrio entre fenómenos de vasoconstricción y vasodilatación, factores inhibidores de crecimiento y pro-mitóticos y factores anti-coagulantes y pro-coagulantes<sup>1</sup>.

El aumento de la presión de arteria pulmonar (PAP) y de la resistencia vascular pulmonar (RVP), llevan a disfunción ventricular derecha y disminución del gasto cardíaco (GC). La disfunción ventricular derecha se ha correlacionado con la disminución de la capacidad funcional<sup>3,4</sup>. Dado la variabilidad del curso de la HPP, es importante tener parámetros objetivos que permitan caracterizar la severidad de la HPP, su progresión y su respuesta a diversas medidas terapéuticas. Por esta razón, los pacientes portadores de HPP son sometidos a continuas evaluaciones con tests cardiopulmonares máximos o submáximos y a cateterización de corazón derecho<sup>3,5,6</sup>, con las desventajas propias de éste último.

Es por esto que la obtención de parámetros no invasivos de menor complejidad han cobrado gran importancia. Por ecocardiografía se puede estimar la presión sistólica de arteria pulmonar (PSAP) y, recientemente se ha descrito la factibilidad de estimar la RVP a través de este método<sup>7</sup>; evitando así la cateterización de corazón derecho. Sin embargo, su correlación con otros métodos no invasivos e independientes del observador, no han sido establecidos.

El péptido natriurético tipo B (BNP) se eleva durante la HPP y su nivel se ha correlacionado con la severidad de la HPP<sup>8</sup>. El BNP es una neurohormona sintetizada especialmente en los ventrículos cardíacos<sup>9</sup>, es liberada por la distensión del miocito, como preproBNP y luego es dividida enzimáticamente en N-terminal-proBNP (NT-proBNP) y BNP<sup>10</sup>. Se ha descrito su utilidad en el diagnóstico diferencial de la disnea<sup>11</sup>, como factor pronóstico en la insuficiencia cardíaca<sup>12</sup> y en los síndromes coronarios agudos<sup>13</sup>.

Hasta el momento, no se ha descrito la correlación que tienen los niveles séricos de proBNP con status funcional y parámetros ecocardiográficos en pacientes con HPP.

En el presente estudio se evaluó la correlación de proBNP con status funcional y mediciones hemodinámicas no invasivas y se estableció la utilidad y proyección clínica del proBNP como una herramienta adicional en el estudio inicial de los pacientes con HPP.

#### MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron 12 pacientes con diagnóstico de HPP con presión sistólica de arteria pulmonar (PSAP) >50 mmHg, menores de 65 años y con estabilidad del cuadro clínico en los últimos 6 meses. Fueron excluidos aquellos pacientes con valores de creatinina plasmática mayor a 1,5 mg/dl. Además, se reclutaron 12 controles sanos pareados por edad y sexo. Tanto pacientes como controles fueron invitados al estudio y firmaron el consentimiento informado aprobado por el Comité de Investigación y Ética de nuestra institución. Ambos grupos fueron sometidos a una evaluación clínica inicial; además, se registraron datos demográficos, frecuencia cardíaca basal, oximetría de pulso basal, uso de medicamentos y clase funcional según el protocolo estandarizado de Evian 1998<sup>5</sup>.

Muestras séricas para determinación de niveles de proBNP fueron obtenidas en pacientes y controles. Para la determinación de proBNP, se utilizó el test disponible en nuestro servicio de urgencia (*Roche Diagnostics Elecsys* 2010).

En forma consecutiva, en todos los pacientes se realizó ecocardiografía doppler transtorácica. Se determinó la RVP según el método de Abbas et al<sup>7</sup>, el cual correlaciona la razón entre el *peak* de la velocidad de la regurgitación tricuspídea (TRV, siglas en inglés) y la integral del tiempo-velocidad del tracto de salida del ventrículo derecho (TVI<sub>RVOT</sub>) con la RVP, expresada en unidades Wood (UW). Del mismo modo, se determinaron las PSAP (mmHg) y el GC (l/min)<sup>14</sup>.

Todos los pacientes fueron sometidos, por un mismo kinesiólogo, a test de caminata a los seis min, según el protocolo establecido por la *American Thoracic Society*<sup>15</sup>, estableciéndose el punto de retorno a los 40 metros y midiéndose saturometría continua.

**Tabla 1. Características de los pacientes con hipertensión pulmonar primaria**

Característica	n=12
Edad (años)	48±2,4
Sexo femenino (%)	58
FC (lpm)	74±11,5
Sat O2 (%)	95±1,0
PAM (mmHg)	90±5
Clase funcional (n)	
III	9
IV	3
Terapia (n)	
Anticoagulante	6
Digitálicos	0
Antagonistas del calcio	2
Bosentan	1
Diuréticos	3

PAM: Presión arterial media; FC: Frecuencia cardíaca.

**Tabla 2. Parámetros hemodinámicos derivados de la ecocardiografía y distancia recorrida en seis minutos**

PSAP (mmHg)	82,5±27,1
RVP (U Wood)	3,9±1,5
GC (lt/min)	3,7±1,3
DR6min	407,7±113

PSAP: Presión sistólica de arteria pulmonar; RVP: Resistencia vascular pulmonar; GC: Gasto cardíaco; DR6min: Test de distancia recorrida a los 6 min.

Para establecer la diferencia entre los valores de proBNP entre controles y pacientes, se utilizó test t de Student. Las correlaciones entre los parámetros ecocardiográficos, los niveles de proBNP y el test de caminata a los seis minutos, fueron realizados mediante correlación lineal de Pearson. Todos los datos fueron analizados en una base de datos SPSS 11.0. Los datos son expresados como promedios ± error estándar.

#### RESULTADOS

El promedio de edad fue 48±2,4 años. Siete pacientes (58%) de sexo femenino. Nueve pacientes (75%) se encontraban en clase funcional III. Al momento del reclutamiento, la mitad de los pacientes se encontraban en tratamiento anticoagulante, 2 pacientes con antagonistas del calcio y un paciente se encontraba en terapia con bosentan (Tabla 1).

Los valores de proBNP se encontraron significativamente más elevados en los pacientes con HPP que la población de referencia (1.270±547 vs 48±8, respectivamente; valor p <0,01), pareada por edad y sexo.

La Tabla 2 muestra los valores de los parámetros ecocardiográficos y de la distancia recorrida en seis minutos. El promedio de PSAP fue de 82,5±27,1 mmHg y la distancia recorrida de 407±113 metros.

La Tabla 3 muestra que los niveles séricos de proBNP se correlacionaron positivamente con el

**Tabla 3. Correlación de proBNP y parámetros hemodinámicos pulmonares determinados por ecocardiografía transtorácica**

		Pro-BNP (pg/ml)	PSAP (mmHg)	GC (lt/min)	RVP (U Wood)
Correlación (r)	Pro-BNP (pg/ml)	1	0,38	-0,14	0,58
Valor p			0,09	0,53	0,006
Correlación (r)	PSAP (mmHg)	0,38	1	-0,22	0,83
Valor p		0,09		0,29	<0,001
Correlación (r)	GC (lt/min)	-0,14	-0,22	1	-0,51
Valor p		0,53	0,29		0,01
Correlación (r)	RVP (U Wood)	0,58	0,83	-0,51	1
Valor p		0,006	<0,001	0,01	

Pro-BNP: Valores plasmáticos de péptido natriurético tipo B; PSAP: Presión sistólica de arteria pulmonar; RVP: Resistencia vascular pulmonar; GC: Gasto cardíaco.

**Tabla 4. Correlación entre niveles de proBNP y la DR6min en pacientes con HPP**

		DR6min (mts)	Pro-BNP (pg/ml)
Correlación (r)	Pro-BNP (pg/ml)	-0,83	1
Valor p		<0,001	
Correlación (r)	DR6min (mts)	1	-0,83
Valor p			<0,001

Pro-BNP: Valores plasmáticos de péptido natriurético tipo B; DR6min: Test de distancia recorrida a los 6 min.

grado de resistencia vascular pulmonar ( $r=0,58$ , valor  $p=0,006$ ). Del mismo modo, se observó una tendencia entre los niveles de proBNP y la PSAP ( $r=0,375$ , valor  $p=0,09$ ). Con respecto a la clase funcional, se observó una correlación significativa entre los valores de proBNP y las distancia recorrida a los 6 min (Tabla 4). Además, según se observa en las Figuras 1 y 2, a mejor clase funcional, representada por la distancia recorrida a los 6 min, los pacientes presentaban una menor PSAP y RVP ( $r=-0,51$ , valor  $-p=0,03$ ;  $r=-0,7$ , valor  $-p=0,002$ , respectivamente).

DISCUSIÓN

El presente estudio muestra al proBNP como un elemento de laboratorio de utilidad en la evaluación del paciente con HPP. Nuestra serie reveló una correlación positiva entre los niveles basales de proBNP sérico y los valores de la RVP determinada mediante ecocardiografía. Del mismo modo, pacientes con niveles elevados de proBNP sérico, presentaron menor capacidad funcional determinada por la distancia recorrida a los 6 min.

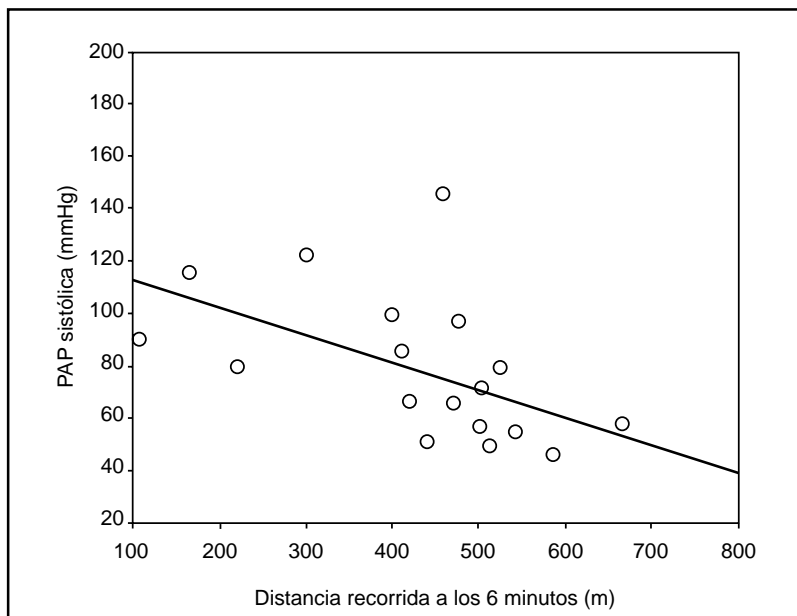


Figura 1. Correlación entre la PAP sistólica y la distancia recorrida en 6 min en pacientes con HPP.

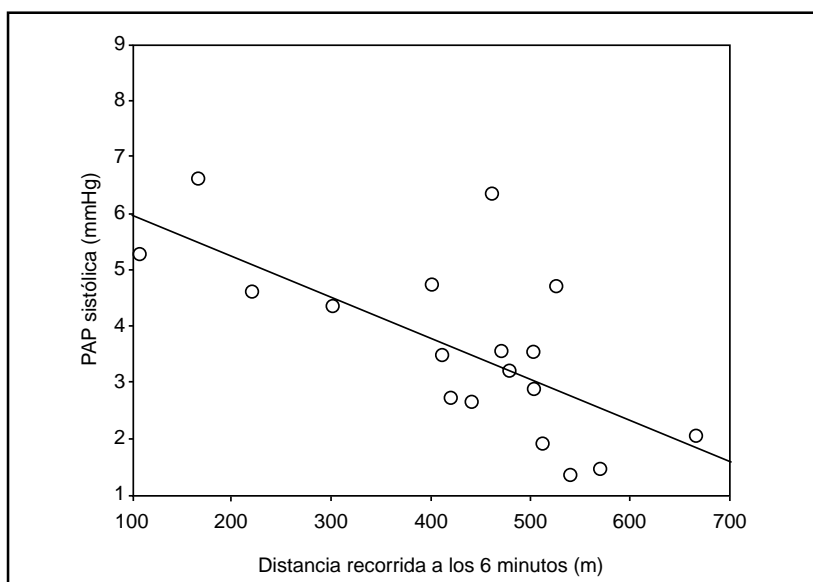


Figura 2. Correlación entre resistencia vascular pulmonar y distancia recorrida en 6 min en pacientes con HPP.

El proBNP ha sido ampliamente estudiado en pacientes con disfunción ventricular izquierda y sólo algunos estudios han mostrado su utilidad en pacientes con disfunción de ventrículo derecho<sup>8,16</sup>. Al respecto, se ha establecido en modelos de sobrecarga ventricular derecha e hipertensión pulmonar secundaria, que los valores de BNP y péptido natriurético cerebral se encuentran elevados, independientemente de la función ventricular izquierda<sup>8</sup>. Con respecto a pacientes portadores de hipertensión pulmonar primaria, aun menos estudios han mostrado la utilidad de proBNP, los cuales se han centrado en medición de parámetros invasivos y, sólo algunos, como predictor de sobrevida<sup>8,17,18</sup>.

Como hemos mencionado, la HPP es una enfermedad de pronóstico ominoso y de alternativas terapéuticas limitadas<sup>19</sup>. Es en la evaluación de estas últimas, en la que la determinación de parámetros hemodinámicos y, por sobre todo, los test de capacidad submáxima, tienen gran importancia<sup>5</sup>. ProBNP, al correlacionarse con éstos, representa una herramienta de bajo costo y de fácil acceso en la evaluación de los pacientes con HPP.

El aumento de la RVP es un proceso dinámico, en el cual participan la vasoconstricción, el remo-

delamiento vascular y la trombosis<sup>1,2</sup>. El coeficiente de correlación de proBNP y RVP mostrado en nuestro trabajo se asemeja a los publicados en la literatura. ProBNP no se correlacionó con el gasto cardíaco, lo cual puede significar que en este último, no sólo influye la resistencia de la vasculatura pulmonar, sino también factores como la disfunción ventricular, entre otros, que determinen un mayor o menor gasto cardíaco.

En forma esperable, la clase funcional se correlacionó en forma inversa con los valores de RVP y PSAP.

Todo lo anterior nos hace plantear al proBNP como una herramienta útil en la evaluación del paciente con HPP.

Los niveles de proBNP sérico se encontraron significativamente elevados en pacientes con HPP comparados con controles sanos. La gran dispersión de los niveles en los primeros, fue dada por dos pacientes con valores de proBNP mayores a los 2.500 pg/ml (2.768 y 5.882 pg/ml). Estos pacientes se encontraban estables, pero eran portadores de un cuadro de HPP clínicamente severo. Además, se ha visto que proBNP, al tener depuración renal, puede verse alterado por cambios en esta función, lo que también podría

explicar la mayor dispersión de sus valores séricos, encontrados en la literatura. Según una publicación reciente, los valores de corte en nuestra población de referencia, se encontraban dentro de rangos normales<sup>10</sup>.

En conclusión, el proBNP sérico se encuentra elevado en los pacientes con HPP y la magnitud

de su elevación se correlaciona con la clase funcional, determinada por test de distancia recorrida a los 6 min y con la RVP, determinada por ecocardiografía. Estudios de seguimiento a largo plazo son necesarios para evaluar al proBNP como un marcador de progresión y respuesta terapéutica de la HPP.

#### REFERENCIAS

1. FARBER HW, LOSCALZO J. Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351: 1655-65.
2. RUNO JR, LOYD JE. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 2003; 361: 1533-44.
3. MIYAMOTO S, NAGAYA N, SATOH T, KYOTANI S, SAKAMAKI F, FUJITA M ET AL. Clinical correlates and prognostic significance of six minutes walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 487-92.
4. SUN XG, HANSEN JE, OUDIZ RJ, WASSERMAN K. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 104: 429-35.
5. RICH S ET AL. *Executive summary from the World Heart Symposium on Primary Pulmonary Hypertension*, Evian, France. 1998.
6. STEIN JHE, NEUMANN A, PRESTON LM, COSTANZO MR, PARRILLO JE, JOHNSON MR ET AL. Echocardiography for hemodynamic assessment of patients with advanced heart failure and potential heart transplant recipients. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1765-72.
7. ABBAS AE, FORTUIN FD, SCHILLER NB, APPLETON CP, MORENO CA, LESTER SJ. A simple method for noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1021-7.
8. NAGAYA N, NISHIKIMI T, OKANO Y, UEMATSU M, SATOH T, KYOTANI S ET AL. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 202-8.
9. MUKOMAYA M. Plasma brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence of exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1991; 87: 1402-12.
10. McCULLOUGH PA, OMLAND T, MAISEL AS. B-type natriuretic peptides: a diagnostic breakthrough for clinicians. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4: 72-80.
11. MUELLER C, SCHOLER A, LAURIE-KILIAN K, MARTINA B, SCHINDLER C, BUSER P ET AL. Use of B-Type Natriuretic Peptide in the Evaluation and Management of Acute Dyspnea. *N Engl J Med* 2004; 350: 647-54.
12. THOMAS JW, LARSON MG, LEVI D, BENJAMIN EJ, LEIP EP, OMLAND T ET AL. Plasma Natriuretic Peptide Levels and the Risk of Cardiovascular Events and Death. *N Engl J Med* 2004; 350: 655-63.
13. 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.
14. *Manual de Ecocardiografía*. Departamento de Ecocardiografía, Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. 2004.
15. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111-7.
16. KRUGER S, GRAF J, KUNZ D, STICKEL T, HANRATH P, JANSSENS U. Brain natriuretic peptide levels predict functional capacity in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 718-22.
17. NOOTENS M, KAUFMANN E, RECTOR T, TOHER C, JUDD D, FRANCIS GS ET AL. Neurohormonal activation in patients with right ventricular failure from pulmonary hypertension: relation to hemodynamic variables and endothelin levels. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1581-5.
18. NAGAYA N, NISHIKIMI T, UEMATSU M, SATOH T, KYOTANI S, SAKAMAKI F ET AL. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 102: 865-70.
19. HUMBERT M, SITBON O, SIMONNEAU G. Treatment of Pulmonary Arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351: 1425-36.