



Prof. Dr. Aurel LAZĂR

## BNP ca factor predictiv al morbidității și mortalității cordului pulmonar acut

*BNP as predictive factor of morbidity and mortality in acute pulmonary heart disease*

Prof. Dr. AUREL LAZĂR, Prof. Dr. LIVIU LAZĂR, Dr. MARIUS RUS  
Facultatea de Medicină, Universitatea din Oradea

### REZUMAT

Dacă se cunoaște deja valoarea peptidului natriuretic cerebral (BNP) în evaluarea și prognosticul pacienților cu insuficiență cardiacă stângă, în schimb concordanța între evoluția pacienților cu insuficiență cardiacă dreaptă și valorile BNP a fost mult mai puțin investigată.

Lucrarea de față își propune să evalueze evoluția pacienților cu trombolism pulmonar, cu sau fără insuficiență dreaptă în corelație cu valorile BNP.

În acest scop, am luat în studiu toți pacienții cu trombolism pulmonar, internați în clinica de Cardiologie Oradea, în perioada 1.01.2005-1.01.2007. A fost vorba de 60 de pacienți, cu vârsta medie de  $57 \pm 19$  ani, dintre care 36 (60%) au fost bărbați și 24 (40%) au fost femei.

Acești pacienți au fost urmăriți pe parcursul internării. Evaluarea insuficienței cardiace drepte s-a făcut clinic, la internare și ecocardiografic la 2-7 zile de la internare. 40 (66,67%) de pacienți au prezentat insuficiență ventriculară dreaptă, manifesta clinic în momentul internării.

Am dozat BNP la toți pacienții, la internare. În lotul pacienților cu trombolism pulmonar și insuficiență cardiacă dreaptă (IVD), BNP a fost crescut la 34 (85%) de pacienți; în cel de-al doilea lot, 7 (35%) au prezentat valori crescute ale BNP.

Dintre pacienții cu IVD, 21 (52,5%) au necesitat resuscitare cardiorespiratorie sau au decedat pe parcursul spitalizării, iar din cel de-al doilea lot, 9 (45%) au prezentat complicațiile amintite mai sus. Toți pacienții din primul lot și 7 din cel de al doilea, care au prezentat o evoluție negativă, au avut concomitent și valori crescute ale BNP la internare.

La pacienții cu IVD și TEP valoarea diagnostică a BNP s-a dovedit redusă, poate din cauza cut-off-ului ales, 350 pmol/ml, dar valoarea prognostică către evoluție nefavorabilă, respectiv stop cardiorespirator sau deces a arătat un risc de 1,6 ori mai mare la pacienții cu valori crescute ale BNP.

La pacienții fără IVD valoarea predictivă negativă a BNP a fost foarte bună, BNP scăzut putând fi folosit pentru excluderea IVD. Riscul către evoluție nefavorabilă a fost de 6,7 ori mai mare la pacienții cu BNP crescut față de cei cu BNP normal în acest lot.

În ambele loturi, valoarea diagnostică a BNP a fost moderată, dar valoarea predictivă către evoluție nefavorabilă a fost bună, rezultatele arătând un risc de 3 ori mai mare la cei cu BNP crescut. De asemenea, în lotul pacienților fără IVD valoarea predictivă a BNP este de 4,2 ori mai mare decât la cei cu IVD.

În concluzie, luând în considerare un cut-off ridicat al BNP, 350 pmol/ml valoarea diagnostică a acestuia este scăzută în cazul pacienților cu IVD, dar este util în excluderea IVD la pacienții fără semne clinice de IVD, dar la această valoare a cut-off-ului BNP are o importanță deosebită în predicția complicațiilor, în ambele situații, dar mai semnificativ la pacienții fără IVD.

**Cuvinte cheie:** BNP, trombolism pulmonar, insuficiență cardiacă dreaptă

**ABSTRACT*****BNP as predictive factor of morbidity and mortality in acute pulmonary heart disease***

*The aim of our study was to check the predictive value of BNP in morbidity and mortality on patients with pulmonary embolia, with or without right heart failure (RHF).*

*We set the cut off point for BNP values highest than is usually used to determine left heart failure, because we expect a greater increase of BNP in that heart failures which drive to a morbid complication. The value of BNP cut off point was 350 pmol/ml. The right ventricle has a lower mass comparing with left ventricle, that's why, in congestive heart failure we don't expect a greatly increase in BNP values.*

*We studied 60 consecutive patients with pulmonary embolia admitted in our clinic during last 2 years. The diagnostics of pulmonary embolia was established based on clinical criteria, X ray, computer tomography with contrast and echocardiography. The diagnostic of RHF was based on clinical criteria and echocardiography. We used Doppler echocardiography for diagnostic of peripheral deep venous thrombosis. Unfortunately in our clinic ventilation/perfusion check is not available.*

*In 40 (66,67%) cases were established, at admission, the diagnostic of pulmonary emboli with RHF. 34 (85%) of these patients had BNP value above 350 pool/ml (mean 512 pool/ml) and 7 (35%) out of 20 patients without RHF had BNP value above normal range (mean 439pmol/ml).*

*Among patients with RHF 21 (52.5%) out of 40 needed card-pulmonary resuscitation or died during admission, and 9 (45%) of patients without RHF suffered same poor evolution. All patients with RHF and 7 of these without RHF had BNP values above our cut off point (mean 537pmol/ml).*

*The diagnostic value of BNP in the case of patients with RHF was low, as the Youden index = 0.11, show off. Instead of that, the predictive value for morbid complication show off that, on these patients the risk for a poor evolution was 1.6 times higher in patients with high values of BNP. We presume that the diagnostic value of BNP was low because we set a high cut off point.*

*Among patients without RHF the Youden index = 0.78 show off a good diagnostic values, which allows us, actually to negate the RHF among patients without any other characteristic of right ventricle failure. The predictive value in these case was even greater that in case of patients without RHF, and is also consequence of the high cut off which allow us to distinguish between patients with a poor prognostic in the absence of the RHF. Patients without RHF but with high values of BNP have a 6.7 time greater risk to have a poor outcome, cardio-respiratory failure or to die.*

*Our statistics show a 4.2 times better predictive value for negative outcome on patients without RHF comparing with that with right heart failure.*

*In conclusion we may say that BNP is important to predict the outcome of patients with pulmonary thrombembolia. His accuracy is even greater in the absence of the RHF.*

**Key words:** BNP, pulmonary thrombembolia, right heart failure

**INTRODUCERE**

**N**ivelul plasmatic al peptidului natriuretic cerebral (BNP) este crescut la pacienții cu insuficiență cardiacă stângă.

La pacienții cu tromboembolism pulmonar mortalitatea este crescută, mai ales în cazul insuficienței ventriculare drepte. Există în prezent puține studii referitoare la creșterea BNP la pacienții cu insuficiență cardiacă dreaptă acută. Identificarea disfuncției de inimă dreaptă este importantă, tratamentul acesteia, în special reducerea postsarcinii prin tromboliză, poate duce la ameliorarea prognosticului în cazul pacienților cu tromboembolism pulmonar (TEP).

În prezent, cele mai multe protocoale recomandă ecocardiografia la patul bolnavului, la pacienții cu TEP pentru identificarea insuficienței cardiace drepte și a gradului acesteia. Se știe că cu cât este mai gravă disfuncția inimii drepte, cu atât este mai sumbru prognosticul acestor pacienți.

Un test biochimic, care să permită evaluarea disfuncției cardiace drepte ar aduce îmbunătățiri semnificative în managementul acestor pacienți.

Până acum se știe că BNP evaluează și prezice cu acuratețe evoluția fracției de ejeție a ventriculului stâng, capacitatea de efort, morbiditatea și mortalitatea la acești pacienți. Date din literatură semnalează creșterea valorilor BNP la pacienții

cu hipertensiune arterială cronică, respectiv la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă cronică.

Scopul lucrării de față este să determine dacă valorile BNP sunt influențate de TEP, cu sau fără insuficiență cardiacă dreaptă și să evalueze valoarea lui prognostică. □

## MATERIAL ȘI METODĂ

În acest scop am evaluat toți pacienții internați în Clinica de Cardiologie Oradea cu TEP confirmat, pe o perioadă de doi ani, între 1.01.2005-1.01.2007. Pacienții diagnosticați la mai mult de trei zile de la debutul simptomatologiei au fost excluși din studiu. Nici unul dintre pacienți nu era cunoscut anterior cu disfuncție de ventricul stâng.

În absența insuficienței cardiace drepte am luat în considerare ca și criterii de diagnostic semnele clinice (debutul brusc al dispneei, tahipneea, durerea toracică de tip pleuritic, sincopa, hipotensiunea sau șocul), diagnosticul a fost confirmat prin efectuarea probei Astrup pentru gaze sanguine, aspectul ECK de tip  $S_1$ ,  $Q_{III}$ , blocul de ramură dreaptă, unda T inversată în precordialele inimii drepte.

Din păcate, metodele noastre de diagnostic sunt limitate de lipsa angiografiei pulmonare, a scintigrafiei pulmonare și a posibilității de dozare a D-dimerului. Ca și criteriu de diagnostic am utilizat și prezența factorilor de risc pentru TEP.

La toți pacienții, BNP a fost recoltat la internare. Am utilizat pentru dozare teste ELISA (Biomedica Gruppe Wien)

Pe baza criteriilor ecocardiografice, pacienții au fost împărțiți în 3 grupe după cum urmează:

- TEP masiv, pacienții cu hipertensiune arterială persistentă sau șoc cardiogen și insuficiență ventriculară dreaptă (IVD);
- TEP mediu, pacienții cu tensiune arterială în limite normale și IVD medie;
- TEP minor, pacienții fără hipertensiune sau IVD.
- Astfel, grupul pacienților cu TEP masiv sau moderat a inclus pacienții cu IVD, iar grupul

pacienților cu TEP minor a inclus pacienții fără IVD.

Ca și criterii ecocardiografice de apreciere a insuficienței ventriculare drepte s-au luat în considerare: dilatarea de ventricul drept (diametrul diastolic peste 30 mm), hipokinezia ventriculului drept, mișcarea paradoxală a septului interventricular sau regurgitarea tricuspidiană masivă. Nici unul dintre pacienți nu prezenta hipertrofie ventriculară dreaptă. Ecocardiografia s-a efectuat la 2-7 zile în evoluție și a fost interpretată de medici care nu cunoșteau valorile BNP determinate la acești pacienți.

## REZULTATE

Am luat în studiu 60 de pacienți, cu vârsta medie de  $57 \pm 19$  ani, internați în Clinica de Cardiologie Oradea cu TEP confirmat, pe o perioadă de doi ani, între 1.01.2005-1.01.2007. Dintre aceștia, 36 (60%) au fost bărbați și 24 (40%) femei, (Figura 1).

Dintre cei 60 de pacienți, 9 (15 %) au fost diagnosticați cu TEP masiv, 31 (51,67%) de pacienți au fost diagnosticați cu TEP mediu, iar 20 (33,33%) cu TEP minor. În concluzie, 66,67% dintre pacienți au prezentat IVD asociată TEP, iar 33,33% au prezentat TEP fără IVD. Pe baza acestui criteriu am împărțit pacienții în două grupuri, grupul A, cei cu insuficiență ventriculară dreaptă și grupul B, cei fără IVD (Figura 2).

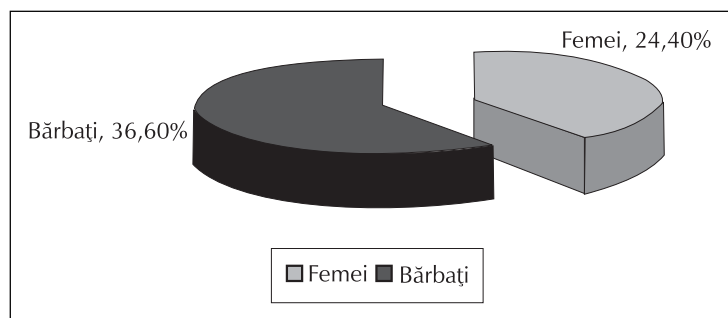


FIGURA 1. Repartiția pe sex a pacienților din lotul studiat

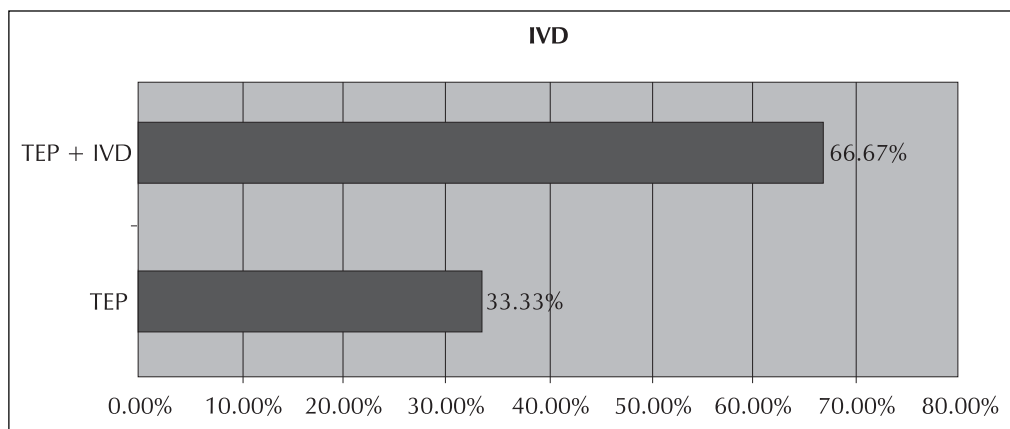


FIGURA 2. Pacienții care au prezentat TEP asociat cu IVD comparativ cu cei fără IVD

Simptomele principale au fost: dispneea în 52 (86,66%) dintre cazuri, durerea toracică în 35 (58,33%) dintre cazuri și sincopa în 9 (15%) dintre cazuri (Figura 3).

Factorii de risc au fost: intervențiile ginecologice pe micul bazin în 18 (30%) cazuri, fracturile în 5 (8,33%) cazuri, în ambele situații mai recente de 2 săptămâni; antecedente de tromboză venoasă profundă în 12 (20%) cazuri, neoplaziile în 12 (20%) cazuri, tulburări de coagulare peripartum în 3 (5%) cazuri și abuzul de anticoncepționale în 10 (16,67%) cazuri (Figura 4).

Toți pacienții au primit tratament cu heparină intravenos, dozele au fost administrate în așa fel încât să se atingă valori duble ale timpului parțial de tromboplastină (APTT) inițial. 6 (66,67%) pacienți cu TEP masiv, 11 (35,48%) cu TEP mediu și 2 (10%) cu TEP minor au primit tratament trombolitic cu streptokinază.

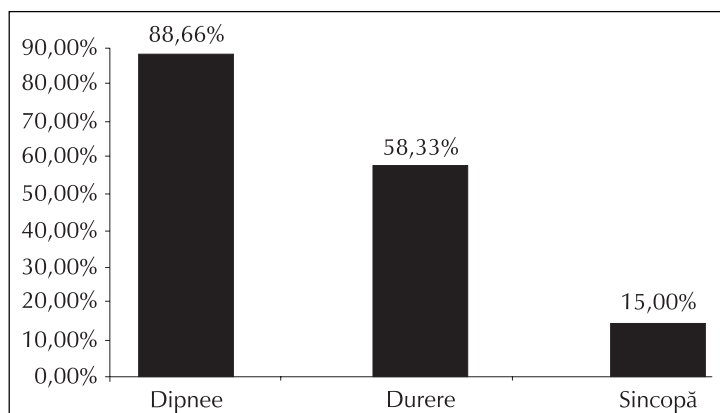


FIGURA 3. Simptom atologia de debut la pacienții din lotul studiat

S-a recoltat BNP de la toți pacienții la internare. Între pacienții din grupul A, cu insuficiență ventriculară dreaptă, dintre cei 40, 34 (85%) au avut valori ale BNP peste 359 pmol/ml, iar 6 (15%) au avut BNP sub valoarea maximă considerată normală.

Între pacienții grupului B, dintre cei 20 de pacienți, 7 (35%) au avut valori ale BNP peste valoarea normală, iar 13 (65%) au avut valori sub 350 pmol/ml (Figura 5).

Se observă, din analiza graficului de mai sus, că în lotul pacienților cu IVD, un procent semnificativ dintre pacienți au avut valori crescute ale BNP; în același timp, în lotul pacienților care nu au prezentat IVD, conform criteriilor ecocardiografice, valorile BNP au fost crescute la un număr mai mic de pacienți.

În timpul spitalizării, dintre cei 40 de pacienți ai lotului A, 21 (52,5%) au decedat, ori au necesitat resuscitare cardiorespiratorie-cerebrală în urma stopului cardiorespirator. 19 (90,48%) dintre aceștia au prezentat valori crescute ale BNP la internare. Din grupul B, 9 (45%) pacienți au prezentat stop cardiorespirator și au fost resuscitați, dintre aceștia, 7 au fost cei cu BNP crescut la internare (Figura 6).

Se poate remarca în ambele grupuri o incidență crescută a stopului cardiorespirator soldat sau nu cu deces, ca și complicație a insuficienței ventriculare drepte.

Așa cum era de așteptat, procentul a fost considerabil mai mare în lotul pacienților cu TEP masive sau moderate. De asemenea, remarcăm că toți pacienții din lotul A care au prezentat complicații au avut BNP crescut la internare, și 7 dintre cei 9 din lotul B au avut, de asemenea,

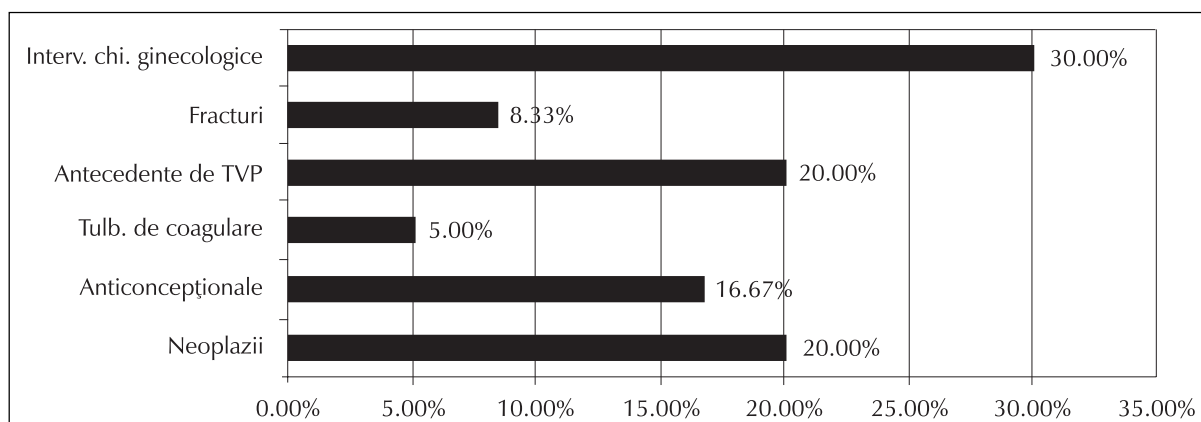


FIGURA 4. Factorii de risc ai TEP la pacienții din studiu

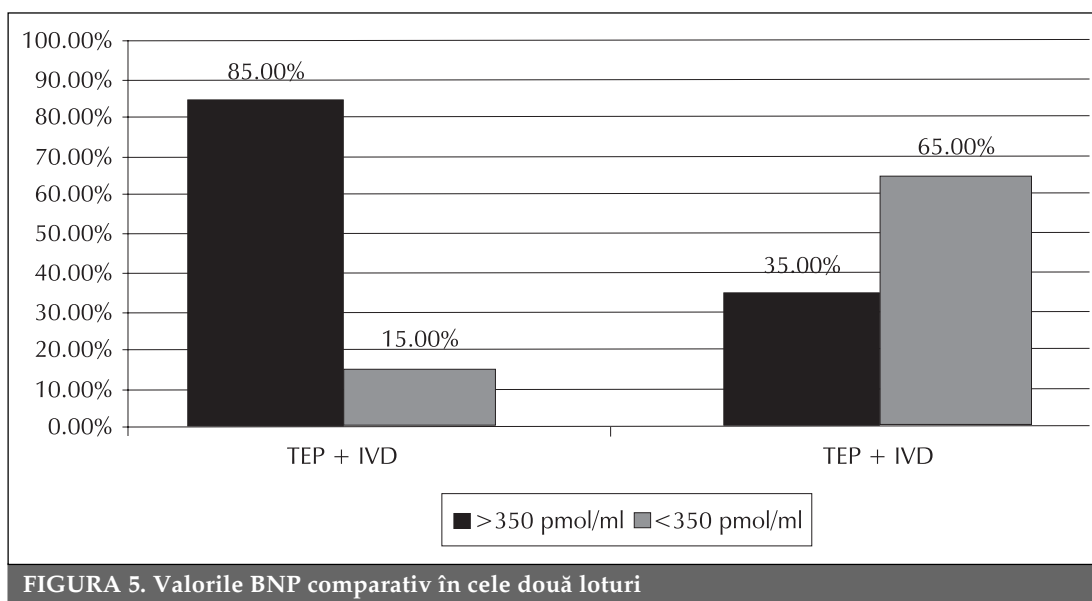


FIGURA 5. Valorile BNP comparativ în cele două loturi

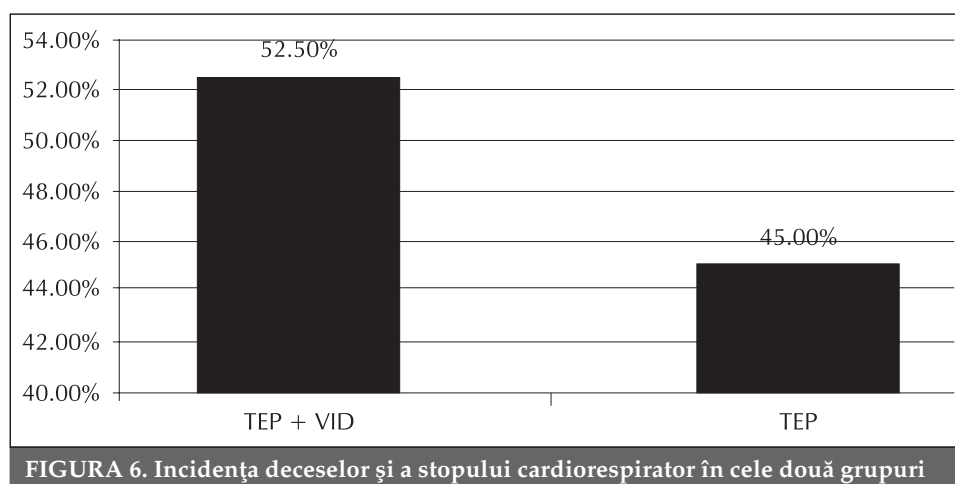


FIGURA 6. Incidența deceselor și a stopului cardiorespirator în cele două grupuri

BNP crescut la internare. Pacienții cu valori normale ale BNP, la internare, au avut o evoluție mult mai bună decât cei cu valori patologice.

Pacienții cu TEP masiv și mediu, tratați cu streptokinază, deși au avut valori crescute ale BNP la internare, au avut o evoluție bună, nici unul dintre pacienții cu TEP mediu trombolizat nefăcând parte dintre pacienții cu complicațiile monitorizate de noi, și doar 1 dintre pacienții cu TEP masiv trombolizat a decedat. Aceeași evoluție bună au avut și pacienții cu TEP minor, care au primit tratament trombolitic, dar aceștia nici nu au avut valori crescute ale BNP la internare. □

## CONCLUZII

În concluzie, putem certifica valoarea deosebită pe care BNP o are pentru diagnosticul IVD asociat TEP, ecocardiografia a fost efectuată mult mai târziu și nu poate aprecia corect în toate cazurile prezența IVD.

O valoare deosebită o are dozarea BNP, mai ales pentru predicția evoluției infauste la pacienții cu TEP, dintre cei 30 de pacienți care au decedat sau au necesitat resuscitarea cardiorespiratorie cerebrală, 28 (93,33%) au avut valori crescute ale BNP la internare, asociate sau nu cu IVD. □

## BIBLIOGRAFIE

1. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M – Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353:1386-1389
2. Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, et al. – Echocardiography Doppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J* 1997; 134:479-487
3. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, et al. – Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Heart* 1997; 77:346-349
4. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al. – Plasma brain natriuretic peptide level as a biochemical marker of morbidity and mortality in patients with asymptomatic or minimally symptomatic left ventricular dysfunction: comparison with plasma angiotensin II and endothelin-1. *Eur Heart J* 1999; 20:1799-1807
5. Cheng V, Kazanagra R, Garcia A, et al. – 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
6. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanagra 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; 37:379-385
7. Fischer Y, Filzmaier K, Stiegler H, et al. – Evaluation of a new rapid bedside test for quantitative determination of B-type natriuretic peptide. *Clin Chem* 2001; 47:591-594
8. Muders F, Kromer EP, Griese DP, et al. – Evaluation of plasma natriuretic peptides as markers for left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1997; 134:442-449
9. Stanek B, Frey B, Hulsmann M, et al. – Prognostic evaluation of neurohumoral plasma levels before and during beta-blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:436-442
10. Krieger S, Graf J, Kunz D, et al. – Brain natriuretic peptide levels predict functional capacity in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:718-722
11. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. – Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 102:865-870
12. Tulevski II, Groenink M, van der Wall EE, et al. – Increased brain and atrial natriuretic peptides in patients with chronic right ventricular pressure overload: correlation between plasma neurohormones and right ventricular dysfunction. *Heart* 2001; 86:27-30
13. The PIOPED Investigators – Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263:2753-2759
14. Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy R, 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

## Revista presei medicale

## Too much TV ups kids' risk of attention problems

ANNE HARDING

NEW YORK (Reuters Health) – Young children who watch more than a couple of hours of television a day are more likely to have attention problems as adolescents, researchers from New Zealand have found.

"The two-hour point is very, very clear with our data, very consistent with what the American Academy of Pediatrics recommends," Carl Erik Landhuis of the Dunedin School of Medicine at the University of Otago, the study's first author, told Reuters Health.

"We're not saying don't watch TV, just don't watch too much TV," he added.

While there is a widespread perception that TV can contribute to attention problems, there is actually very little data on the issue, Landhuis noted in an interview. To investigate, he and his colleagues looked at 1,037

boys and girls born in 1972 and 1973, following them from age 5 to 15.

On average, kids watched about 2 hours of TV daily when they were 5 to 11 years old, but were watching 3.13 hours on weekdays by age 13 to 15.

Study participants who had watched more than 2 hours of TV in early childhood were more likely to have attention problems as young teens, the researchers found. Those who watched more than 3 hours were at even greater risk.

The researchers used statistical techniques to control for the effects of attention problems in early childhood and other factors that could influence both TV watching and later attention difficulties. They found that TV watching, both in early childhood and in adolescence, independently influenced the risk of these problems in adolescence.

"Although it doesn't prove causation, it certainly provides evidence that the causal link is in that direction," Landhuis said.

He and his colleagues suggest that kids who get used to watching lots of attention-grabbing TV may find ordinary life situations – like the classroom – boring. It's also possible, they add, that TV may simply crowd out time spent doing other activities that can build attention and concentration skills, such as reading and playing games.

It's likely, Landhuis said, that kids today watch much more TV than the participants in his study, who had only 2 channels to choose from in the late 1970s.

Source: REUTERS/HEALTH, Friday, September 7, 2007