

## IL PRO-BNP MARKER DI DISFUNZIONE CARDIACA ED INDICE DI ATTIVAZIONE DEL SISTEMA NEURO-ORMONALE

AZZOLINA RITA, LA CAMERA GIUSEPPA, PAOLELLA RAFFAELLA, VITALE LUCA, CAVALLARO FRANCESCO, DI MARCO PIERFILIPPO, SPOTO MARIA CONCETTA, GRASSO DANILO CARMELO, FRASCA EMILIO

Università degli Studi di Catania - Dipartimento di Chirurgia - Sezione di Anestesia e Rianimazione (Responsabile: Prof.ssa Rita Azzolina)

*[The pro-BNP marker of cardiac dysfunction and index of activation of the neuro-hormonal system]*

### RIASSUNTO

Gli autori, dopo aver arruolato in ICU 60 pazienti e provveduto a registrarne le informazioni demografiche e cliniche, hanno ritenuto opportuno valutare il ruolo del pro-BNP (precursore del BNP) allo scopo di evidenziare nel paziente critico il suo valore sul piano prognostico e clinico. Analizzano i risultati ottenuti e concludono affermando che esiste una correlazione inversamente proporzionale tra il valore di BNP e la sopravvivenza in ICU.

**Parole chiave:** Paziente critico, funzionalità cardiaca, indicatore stato di stress, predittività, sopravvivenza in ICU

### SUMMARY

*The authors, after enrolling 60 critical patients and providing to record their demographic and clinical information evaluated the role of pro-BNP (precursor of the BNP as prognostic indicator. They analyzed the results and conclude that it is demonstrable a negative correlation between the values of BNP and the survival of patients in ICU.*

**Key words:** Critical patient, cardiac functionality, indicative state of stress, predictivity, survival in ICU

### Introduzione

L'insufficienza cardiaca è una sindrome complessa, che può derivare da qualsiasi alterazione della struttura o della funzionalità cardiaca che comprometta la capacità del cuore di garantire una portata cardiaca adeguata alle esigenze metaboliche dei tessuti periferici. Non vi è attualmente un singolo test diagnostico su cui fondare la diagnosi di insufficienza cardiaca, ragion per cui il clinico si deve avvalere di tutti i dati disponibili, derivanti dall'anamnesi, dall'esame clinico e da appropriati esami strumentali e di laboratorio.

Recenti studi hanno evidenziato come l'accuratezza della diagnosi clinica sia spesso inadeguata, particolarmente nelle donne, nelle persone anziane e negli obesi. Per tali motivi la disponibilità di un esame di laboratorio che sia nel contempo accurato, affidabile e dotato di un buon rapporto costo/beneficio, così da essere in grado di aiutare il clinico nello screening, nella diagnostica differenziale e nel

trattamento dei pazienti con Scompenso Cardiaco Cronico (SCC), assume una grande rilevanza.

Numerosi studi hanno dimostrato che il dosaggio del BNP (peptide natriuretico cerebrale) o del NT-proBNP (frammento amino-terminale del BNP) può avere una rilevanza notevole nell'assistere il clinico nella diagnosi, nel monitoraggio e nel trattamento dello SCC<sup>(1,5,6)</sup>.

I livelli di BNP forniscono, infatti, una valutazione semplice ed obiettiva della funzione cardiaca. E' stato dimostrato che nei reparti di terapia intensiva la determinazione del BNP si associa ad una riduzione dei costi; inoltre, il valore predittivo negativo dei livelli di BNP risulta particolarmente utile per escludere la diagnosi di scompenso cardiaco.

In aggiunta, i valori di BNP si correlano con importanti misure cliniche di valutazione della funzionalità cardiaca come la classificazione della New York Heart Association. Infine, in pazienti con una precedente diagnosi di scompenso cardiaco o di disfunzione cardiaca i livelli di BNP rappresen-

tano un potente fattore predittivo del rischio di morte e di eventi cardiovascolari<sup>(2,3)</sup>.

Nel nostro lavoro abbiamo valutato quale ruolo il pro-BNP (precursore del BNP) possa ricoprire nella gestione del paziente critico, sia sul piano prognostico che su quello clinico, in particolare come indicatore dello stato di stress a cui è sottoposto il sistema cardiocircolatorio.

Lo studio, di tipo retrospettivo osservazionale, è stato condotto per l'analisi della correlazione tra concentrazione massima di pro-BNP registrata durante il ricovero e la mortalità ospedaliera, in una popolazione di soggetti con diagnosi clinica all'ingresso di possibile scompenso cardiaco<sup>(4)</sup>.

## Materiali e metodi

Sono stati arruolati consecutivamente 60 pazienti di età  $\geq 18$  anni. Si è provveduto a registrare le informazioni demografiche e cliniche riguardanti l'età, il sesso dei pazienti, il *body mass index* (BMI), la durata della degenza in UTI (Long of Stay, LOS), la tipologia del ricovero (paziente medico, chirurgia in elezione, chirurgia d'urgenza), il SAPS II score, la presenza di anamnesi remota positiva per cardiopatia, l'esito del ricovero (tabella 1).

|                 | DECEDUTI=24     | SOPRAVVISSUTI=36 |
|-----------------|-----------------|------------------|
| ETA'            | 74 $\pm$ 11.2   | 65.9 $\pm$ 17.2  |
| SESSO M/F       | 17/19           | 12/12            |
| BMI             | 29.6 $\pm$ 6.4  | 30.4 $\pm$ 8.2   |
| LOS             | 20.6 $\pm$ 17   | 17.4 $\pm$ 20.1  |
| MEDICI          | 17              | 17               |
| CHIRURGICI(E/U) | 7 (1/6)         | 19 (6/13)        |
| SAPS II score   | 53.7 $\pm$ 12.6 | 40.7 $\pm$ 15.2  |

**Tabella 1:** caratteristiche dei pazienti reclutati nello studio

Durante la degenza in terapia intensiva sono stati eseguiti uno o più dosaggi di pro-BNP.

Per ogni paziente è stato preso in considerazione solo il valore massimo di pro-BNP.

La misurazione del pro-BNP è stata ottenuta con kit Immunoanalizzatore Modular Analytic E170 (modulo Elecsys) di Roche (range di normalità 0-125 pg/ml) con range analitico da 5 a 35000 pg/ml.

Il test di D'Agostino-Pearson è stato eseguito per valutare la presenza di una distribuzione normale delle variabili continue. L'analisi statistica è stata condotta valutando i dati parametrici con l'indipendent sample t-test e i dati non parametrici con il test U di Mann-Whitney. Le variabili dicotomiche e categoriali sono state testate rispettivamente col test esatto di Fisher e il test  $\chi^2$  for trend ( $p < 0.05$  è stato considerato statisticamente significativo).

## Risultati

Come si evince dalla tabella, dei 60 pazienti totali ne sono deceduti 24, corrispondenti al 40%. I due gruppi, deceduti e sopravvissuti, sono stati messi a confronto. Il gruppo dei pazienti deceduti presentava mediamente un'età più avanzata (74  $\pm$  11.2 vs 65.9  $\pm$  17.2,  $p = 0.045$ , independent sample t-test). Non statisticamente significative erano invece le differenze di BMI (29.6  $\pm$  6.4 vs 30.4  $\pm$  8.2,  $p = 0.71$ , independent sample t-test), di LOS (20.6  $\pm$  17 vs 17.4  $\pm$  20.1,  $p = 0.52$ , independent sample t-test) e la distribuzione del sesso tra i due gruppi (morti maschi/femmine = 17/19, vivi maschi/femmine = 12/12,  $p = 1$ , test esatto di Fisher).

Non si è rivelata significativa neppure la distribuzione di età rispetto ai valori di pro-BNP: infatti, messi a confronto i valori per scaglioni di età non si è riscontrata una proporzionalità significativa fra età e valore di pro-BNP massimo dei pazienti.

I pazienti appartenenti al gruppo dei deceduti presentavano mediamente all'ingresso un SAPS II score più alto rispetto ai pazienti sopravvissuti (53.7  $\pm$  12.6 vs 40.7  $\pm$  15.2,  $p = 0.001$ , independent sample t-test).

Non sono state segnalate differenze statisticamente significative in termini di anamnesi patologica remota positiva per cardiopatia tra deceduti e sopravvissuti (11/24 vs 9/36 casi,  $p = 0.10$ , test esatto di Fisher).

La media (DS) dei livelli massimi di pro-BNP dei pazienti deceduti è stata significativamente maggiore di quella dei pazienti sopravvissuti (18357  $\pm$  13032 vs 7190  $\pm$  7987,  $p = 0.0001$ , independent sample t-test).

Una concentrazione di pro-BNP superiore a 10000 pg/ml si è dimostrata essere associata ad un aumento statisticamente significativo della mortalità ospedaliera ( $p = 0.015$ , test di Fisher). Il SAPS II score tra i pazienti con valori di pro-BNP > di 10000

pg/ml fu di 50.9; quello dei pazienti con pro-BNP < di 10000 pg/ml fu di 42.3 (p = 0.03, independent sample t-test) (tabella 2).

| pro-BNP(pg/ml) | N  | morti | vivi | SAPS II     |
|----------------|----|-------|------|-------------|
| < 10.000       | 34 | 9     | 25   | 42.3 (16.1) |
| > 10.000       | 25 | 15    | 10   | 50.9 (13.4) |

**Tabella 2:** valori di pro-BNP per esito del ricovero e SAPS II

L'analisi delle sottopopolazioni di pazienti selezionati sulla base della tipologia del ricovero ha evidenziato differenze dei valori medi di pro-BNP numericamente importanti (pazienti medici:13.221 pg/ml, pazienti chirurgici in elezione: 8224 pg/ml, pazienti chirurgici d'urgenza: 10.305 pg/ml); tuttavia, date le scarse dimensioni del campione in esame, tali differenze non sono risultate statisticamente significative.

**Discussione conclusioni**

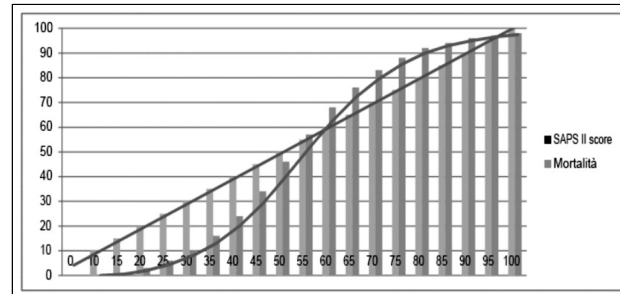
I risultati ottenuti hanno evidenziato una correlazione inversamente proporzionale tra il valore del pro-BNP e la sopravvivenza in ICU in una coorte di pazienti critici.

Infatti, il gruppo dei pazienti deceduti ha riportato un valore medio di pro-BNP significativamente maggiore rispetto a quello del gruppo dei pazienti sopravvissuti: il pro-BNP può quindi essere considerato un valido indice prognostico<sup>(4,6)</sup>.

L'analisi del SAPS II dei due gruppi di pazienti, deceduti e sopravvissuti, si è rivelato un importante indice di gravità.

Nel nostro caso il SAPS II medio dei pazienti deceduti era di 53.7; quello dei pazienti sopravvissuti di 40.7. Il SAPS II score tra i pazienti con valori di pro-BNP > di 10.000 pg/ml era di 50,9; quello dei pazienti pro-BNP < di 10.000 pg/ml di 42,3.

Correlazione tra SAPS II score e rischio di mortalità in percentuale



Appare evidente la sovrapposibilità tra la media dei SAPS II score del gruppo dei deceduti con quello dei pazienti con valori massimi di pro-BNP > di 10.000 pg/ml e la media dei SAPS II score del gruppo dei sopravvissuti con quello dei pazienti con valori massimi di pro-BNP < di 10000 pg/ml. La forte somiglianza nella cinetica di questi due parametri rispetto al grado di gravità dei pazienti fa ipotizzare che il pro-BNP possa assolvere la funzione prognostica svolta dal SAPS II score in UTI o quanto meno contribuirvi 6.

Inoltre, la mortalità rilevata nei sottogruppi esaminati, distinti in base al valore del pro-BNP, si è dimostrata perfettamente sovrapposibile a quella attesa sulla base della media dei SAPS II score dei sottogruppi stessi.

In particolare nei pazienti con valori di pro-BNP >10.000 pg/ml si è registrato un tasso di mortalità del 60%; di contro il 75% di pazienti con valori di pro BNP <10.000 pg/ml è stato dimesso vivo dall'UTI.

Un valore di pro-BNP <10.000 pg/ml si dimostra dunque più efficace nel prevedere la sopravvivenza di un paziente, di quanto un valore >10.000 pg/ml lo sia nel prevedere la mortalità.

Sulla base di questa considerazione possiamo propendere per attribuire a questo valore-soglia un significato predittivo negativo, similmente a quanto descritto precedentemente per il BNP nel contesto della diagnosi differenziale della dispnea

Per quanto riguarda la correlazione tra pro-BNP e la provenienza dei pazienti, ovvero l'afferenza chirurgica in elezione od in urgenza o medica, abbiamo potuto constatare che il sottogruppo dei pazienti medici, pur non raggiungendo la significatività statis-

**SAPS II**  
(New Simplified Acute Physiology Score)

|   |  |                                     |
|---|--|-------------------------------------|
| <b>Type of admission</b><br>[medical]       | <b>Chronic diseases</b><br>[none]                    | <b>Glasgow (Help)</b><br>[11 - 13]  |
| <b>Age</b><br>[70 - 74]                     | <b>Syst. Blood Pressure</b><br>[100 - 199 mmHg]      | <b>Heart rate</b><br>[70 - 119]     |
| <b>Temperature</b><br>[< 39 °C]             | <b>If MV or CPAP PaO2/FiO2 (mmHg)</b><br>[100 - 199] | <b>Urine output</b><br>[>= 1L/24 h] |
| <b>Serum Urea or BUN</b><br>[28 - 83 mg/dL] | <b>WBC</b><br>[1000 - 19,000 /mm3]                   | <b>Potassium</b><br>[3 - 4.9 mEq/L] |
| <b>Sodium</b><br>[>=145 mEq/L]              | <b>HCO3<sup>-</sup></b><br>[15 - 19 mEq/L]           | <b>Bilirubin</b><br>[< 4 mg/dL]     |

Definitions  
**SAPS II**  
[45]

**Predicted Death Rate**  
[34.8 %]

Logit = [0.62906166;  
Logit = -7,7631+0,0737\*(SAPS II)+0,9971\*ln((SAPS II)+1)  
Predicted Death Rate = e<sup>(Logit)</sup> / (1+e<sup>(Logit)</sup>)

[Clear]

tica, presentava un valore medio di pro-BNP notevolmente più elevato rispetto agli altri due gruppi 5.

L'anamnesi positiva per malattia cardiovascolare non rivestirebbe un'importanza particolare, essendo statisticamente ininfluenza sulla mortalità.

Per la determinazione della mortalità sembrerebbe dunque molto più importante la gravità e l'intensità dell'evento acuto che ha causato il ricovero in terapia intensiva piuttosto che il terreno su cui esso si è instaurato.

I pazienti deceduti avevano un'età media maggiore rispetto ai sopravvissuti, come è naturale che sia; inoltre ad un'età avanzata del paziente non corrispondeva un valore di pro-BNP più elevato rispetto a quello dei pazienti più giovani ma si è riscontrata una distribuzione uniforme per età dei livelli di pro-BNP. Tuttavia, studi condotti su popolazione afferente a reparti medici, come per esempio la cardiologia, hanno evidenziato che i livelli di pro-BNP aumentano proporzionalmente all'età: con l'età diminuisce la capacità funzionale dell'emuntorio renale e quindi la clearance dell'ormone, che tende, di conseguenza, ad accumularsi nel sangue.

Non abbiamo riscontrato differenze significative nel nostro gruppo di pazienti fra i sessi nei valori di pro-BNP, limitatamente ai suoi valori massimali.

Come dimostrato in altri lavori, il dosaggio del pro-BNP rappresenta inoltre un parametro utile nella valutazione di soggetti con dispnea, per la stratificazione del rischio sia in pazienti con sindrome coronarica acuta che in pazienti con scompenso cardiaco cronico, nei pazienti con pregresso infarto del miocardio e disfunzione ventricolare sinistra asintomatica ed in pazienti con scompenso cardiaco conclamato<sup>(2,3)</sup>.

Il pro-BNP si può configurare, pertanto, come un indice di attivazione del sistema neuro-ormonale dell'intero organismo, oltre che come un semplice "marker" di disfunzione cardiaca.

Alla luce di queste considerazioni e sulla scorta dei dati ottenuti è possibile affermare, in conclusione, che il valore di pro-BNP è un valido parametro di valutazione delle condizioni cardiocircolatorie e generali nel paziente critico e può altresì essere considerato un "indizio" prognostico valido.

## Bibliografia

- 1) Ma KK, Ogawa T, and de Bold AJ. *Selective upregulation of cardiac brain natriuretic peptide at the transcriptional and translational levels by pro-inflammatory cytokines and by conditioned medium derived from mixed lymphocyte reactions via p38 MAP kinase*. J Mol Cell Cardiol 2004; 36: 505-513.
- 2) Leuchte HH, Neurohr C, Baumgartner R, Holzapfel M, Giehl W, Vogeser M, and Behr J. *Brain natriuretic peptide and exercise capacity in lung fibrosis and pulmonary hypertension*. Am J Respir Crit Care Med 2004, 170: 360-365.
- 3) McCullough PA, Kuncheria J, and Mathur VS. *Diagnostic and therapeutic utility of Btype natriuretic peptide in patients with renal insufficiency and decompensated heartfailure*. Rev Cardiovasc Med 2004; 5: 16-25.
- 4) Roch A *What does high NT-proBNP mean in septic shock patients? A part of the puzzle*. Crit Care. 2007; 11(2): 122.
- 5) Roche Diagnostics. *Pro-brain natriuretic peptide package insert*. Indianapolis, IN: Roche Diagnostics Inc, 2006.
- 6) Meyer B., Huelsmann M., Wexberg P, Delle Karth G. Berger Ret al. *N-terminal proB-Type natriureticpeptide is an independent predictor of outcome in an unselected cohort of critically ill patients* Crit Care 2007; 35 (10) 2268-73.

Request reprints from:

Dott. DI MARCO PIERFILIPPO  
Via S. Elia,2  
94014 Nicosia (EN)  
(Italy)