

# NIVELUL BNP (POLIPEPTIDUL NATRIURETIC TIP B) ÎN EXACERBĂRILE INFECȚIOASE ALE BRONHOPNEUMOPATIEI CRONICE OBSTRUCTIVE

*The BNP (B type natriuretic polipeptide) in infectious exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*

Dr. Simona Ștefania Bucșa<sup>1</sup>, Dr. Cristina Voinea<sup>2</sup>, Prof. Dr. Petre Iacob Calistru<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Centrul de Diagnostic și Tratament „Dr. Victor Babeș”, București

<sup>2</sup>Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș”, București

<sup>3</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

## REZUMAT

Exacerbările bronhopneumopatiei cronice obstructive (BPOC) reprezintă o perioadă din evoluția naturală a bolii, influențând, prin frecvența și severitatea lor, prognosticul vital al pacientului cu BPOC. Este și motivul pentru care ultimele cercetări s-au concentrat asupra unor indicatori de prognostic la pacienții cu exacerbări BPOC.

Polipeptidul natriuretic tip B (Brain natriuretic polipeptide BNP) se consideră că poate reprezenta un marker noninvaziv util ca parametru predictor și prognostic al exacerbării BPOC, noi informații și rezultate în această direcție fiind în beneficiul pacienților.

**Cuvinte cheie:** exacerbările bronhopneumopatiei cronice obstructive, infecții bronhopulmonare, BNP (Polipeptidul natriuretic tip B)

## ABSTRACT

COPD exacerbations represents a natural evolution from the period of the disease, influencing your winning by their severity and frequency, vital prognosis of patient with COPD. It is also the reason why the latest research has focused on indicators of prognosis in patients with COPD exacerbations.

B-type natriuretic polipeptid (Brain natriuretic polipeptide BNP) it is believed that noninvaziv could be useful as a parameter marker predictor of prognosis COPD exacerbations, new information and results in this direction being for the benefit of patients.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease (COPD), bronhopulmonary infections, B-type natriuretic polipeptid (Brain natriuretic polipeptide BNP)

Literatura medicală din întreaga lume reflectă o creștere semnificativă a interesului față de studiul bolilor pulmonare cronice, cu potențial evolutiv invalidant cum ar fi: bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC), fibrozele pulmonare difuze (FID), hipertensiunea arterială pulmonară (HTPA) etc.

Aceste entități morbide au devenit subiect dezbatut și controversat în cadrul multor publicații

medicale, articole sau capitole din cărțile cu tematică mai complexă.

Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC) este o afecțiune caracterizată prin limitarea fluxului de aer prin căile respiratorii, incomplet reversibilă, limitare care este de obicei progresivă și este însoțită de un răspuns inflamator anormal pulmonar și sistemic, față de particule nocive sau gaze, în particular fumul de țigară (1).

Adresă de corespondență:

Dr. Simona Ștefania Bucșa, Centrul de Diagnostic și Tratament „Dr. Victor Babeș”, Șos. Mihai Bravu nr. 281, București

Reprezintă o cauză majoră de morbiditate cronică și mortalitate, cu prevalența curent estimată la 10% dintre adulții peste 40 ani și se estimează că va crește la nivel mondial, după cum consumul de tutun continuă să crească global în diferitele grupe de vârstă populațională.

În întreaga lume, 600 milioane de persoane suferă de BPOC, fiind în prezent a 4-a cauză principală de deces. Conform predicțiilor făcute de OMS, în următorii 10 ani, BPOC va fi responsabilă de 6 milioane decese pe an, și va deveni a 3-a cauză principală de mortalitate din lume (1).

Consecințele sistemice ale BPOC au impact negativ semnificativ asupra vieții pacienților, cu reducerea calității vieții, creșterea spitalizărilor și a mortalității, dar și asupra familiei acestora și pentru societate, deoarece în stadiile avansate ale bolii, utilizarea serviciilor de sănătate crește (2,3,4).

Evoluția cronică și progresivă a BPOC este agravată de perioade scurte de exacerbare, cu agravarea tusei, dispneei și a mucopurulenței sputei, cu spitalizări frecvente și costuri substanțiale (5), majoritatea exacerbărilor fiind produse de infecții respiratorii, cu impact negativ asupra calității vieții pacienților (6,7).

*Exacerbarea BPOC* se definește, conform Inițiativei Globale pentru Bolile Respiratorii Obstructive, ca fiind o perioadă din evoluția naturală a bolii, caracterizată prin agravarea simptomelor de bază, agravarea dispneei, schimbarea caracteristicilor tusei și/sau a volumului și aspectului sputei, în afara variațiilor zilnice și care poate necesita o schimbare a tratamentului de fond al bolii.

Pe lângă triggerul viral sau bacterian, acutizarea BPOC poate apărea și ca reacție la un agent iritant (ex. poluant din atmosferă): statistic 25% dintre exacerbări sunt cauzate de infecții bacteriene (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*), 25% de infecții virale (viruri gripale), 25% de coinfecții virale și bacteriene și restul de 25% de expunerea la iritanți; și embolia pulmonară poate decompensa un BPOC. Pe măsura progresiei bolii, exacerbările devin din ce în ce mai frecvente, media fiind de 3 episoade/an.

Exacerbarea poate fi și o modalitate de depistare a bolii, dar, în mod cert, influențează, prin frecvența și severitatea sa, prognosticul vital al pacientului cu BPOC. Exacerbările au un impact important negativ asupra pacienților și se manifestă:

- prin scăderea *parametrilor funcției pulmonare*, cu interval lung de revenire la valorile inițiale sau lipsa recuperării totale și accentuarea obstrucției bronșice (6,10);

- prin scăderea *calității vieții pacienților*, cu agravarea dispneei, scăderea toleranței la efort și a activităților zilnice, tulburarea somnului, scăderea performanțelor profesionale și sexuale, depresie, izolare, deconținere, anxietate față de riscul unor noi exacerbări sau față de deces (8,9);
- asupra *prognosticului bolii*, cu creșterea complicațiilor și a *riscului de mortalitate*. Mortalitatea crește cu 10% la pacienții spitalizați ce prezintă hipercapnie și la 49% în primii 3 ani de la o exacerbare (9,10);
- la *nivel socio-economic*, prin creșterea costurilor medico-sociale directe (cheltuieli de diagnostic și tratament mai mari în cazul exacerbărilor cu spitalizare) sau indirecte (prin dizabilitate cu incapacitate temporară sau permanentă de muncă, îngrijiri din partea familiei) (1,9).

În ultimii ani s-au intensificat preocupările privind factorii de prognostic în timpul perioadelor de exacerbare a BPOC.

Se cunoaște că cel mai însemnat factor de prognostic este *însăși prezența exacerbărilor în antecedente*. Exacerbarea BPOC este un parametru important, dar ocazional trecut cu vederea, cu toate că sunt fenomene foarte frecvente și afectează aproximativ 20% dintre pacienții cu BPOC moderat-sever (1-3 evenimente pe an la pacienții cu VEMS = 40-45% prezis). Cunoștințele pacienților privind exacerbările sunt încă incomplete; numeroși pacienți, deși au avut exacerbări frecvente în antecedente, nu recunosc simptomele de alarmă pentru a se adresa la timp medicului. Relevanța în practica curentă: pacienții care relatează în antecedente exacerbări frecvente ar trebui mai atent monitorizați, deoarece probabilitatea de a repeta un nou episod de exacerbare este mai mare, comparativ cu pacienții care nu prezintă istoric de exacerbări repetate (9).

Problemele care vizează supravegherea markerilor de predicție și prognostic ai bronhopneumopatiei obstructive cronice, ca și implicațiile lor în strategia managementului global al acestui fenomen de sănătate publică devin din ce în ce mai importante în orientarea actuală a problematicii medicale globale europene și românești.

**Polipeptidul natriuretic tip B (B-type natriuretic peptide BNP)**, identificat pentru prima dată în extracte de creier porcine (motiv pentru care a primit acest nume), este produs atât în atriul, cât și în ventriculul, majoritatea secreției BNP derivă din ventriculul și în principal din ventriculul stâng.

BNP este secretat ca răspuns la creșterea tensiunii la nivelul pereților cardiaci și secreția e direct proporțională cu gradul acesteia. Orice cauză de supraîncărcare de volum duce la creșterea secreției de BNP, cel mai frecvent supraîncărcarea de volum fiind determinată de insuficiența cardiacă. (11,12) Peptidele natriuretice reprezintă o familie de peptide bioactive cu efecte asupra homeostaziei sodiu-apă. BNP este un antagonist al sistemului renină-angiotensină-aldosteron; principalele sale efecte constau în scăderea rezistenței vasculare periferice, hipotensiune, natriureză, diureză.

Cea mai larg acceptată utilizare în asistența medicală este aceea de screening pentru insuficiența cardiacă, în scopul de a identifica pacienții pentru evaluare ecocardiografică. Nivelul BNP este semnificativ crescut în hipertensiunea arterială pulmonară (PAH) și pare să se coreleze intens cu modificările hemodinamice, insuficiența și stresul cardiac în PAH. Citochinele proinflamatorii, activarea sistemului nervos simpatic și hipoxia au fost, de asemenea, identificați ca trigeri ai secreției de BNP. (12)

Eficacitatea diagnostică a determinării nivelului plasmatic al peptidului natriuretic tip B (BNP) la un pacient cu dispnee este acum bine cunoscută. Astfel, o valoare a BNP plasmatic mai mare de 500 pg/ml la un pacient dispneic, cunoscut cu BPCO, atrage atenția asupra unei decompensări cardiace (ICC). Un BNP > 500 pg/ml nu poate preciza cauza deteriorării clinice ca fiind cea cardiacă sau respiratorie, însă indică necesitatea inițierii sau adaptării terapiei pacienților cu BPCO pentru ICC. La polul opus, un nivel al BNP plasmatic mai mic de 100 pg/ml reprezintă un argument contra decompensării cardiace (ICC) drept cauză a deteriorării clinice a pacientului. Un nivel al BNP între 100-500 pg/ml orientează către o insuficiență cardiacă dreaptă și/sau o insuficiență ventriculară stângă moderată. În concluzie însă, indiferent de valoarea plasmatică a BNP-ului, investigația imagistică cardiacă, non-invazivă, este necesară pentru a pune în evidență și a cuantifica disfuncția ventriculară. (13,14,17,18)

Valorile BNP pot avea variații funcție de mai mulți factori, cel mai important fiind vârsta. Concentrația peptidelor natriuretice crește cu vârsta chiar și la cei fără boală cardiacă evidentă, probabil din cauza unor modificări în metabolismul peptidelor natriuretice, modificări la nivelul cordului sau scăderii funcției renale.

Obezii au niveluri mai reduse de BNP, dar fără importanță la utilizarea pentru screening (13).

BNP crește în insuficiența renală; disfuncția renală ușoară nu are impact asupra utilizării în screening, dar în disfuncția renală moderată și severă, nivelurile de BNP sunt mult crescute (14).

BNP crește în hipotiroidism și scade în hipertiroidism, dar disfuncția tiroidiană nu are impact asupra utilității markerului pentru screening.

BNP crește în hipertrofia ventriculară stângă, fibrilația atrială și valvulopatii, dar în aceste cazuri oricum este necesară evaluarea ecocardiografică.

Tratamentul medicamentos cu inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotensinei (IECA) (15), antagoniști ai angiotensinei II, spironolactonă (15) și diuretice (16) scade nivelul BNP, în timp ce tratamentul cu betablocante determină o creștere ușoară sau scădere (17,18).

Numeroase studii au arătat creșterea nivelului seric al BNP-ului la pacienții cu exacerbare BPOC (19,20). Există ipoteza că nivelul crescut al BNP-ului în exacerbările din BPOC se datorează, cel puțin parțial, hipoxiei, ce determină contracția arteriolelor pulmonare și astfel creșterea presiunii în artera pulmonară și, în consecință, stresul cardiac.

Există studii ce demonstrează utilitatea BNP-ului ca factor prognostic la pacienții cu exacerbare BPOC, pentru identificarea riscului de moarte sau înrăutățire clinică. Aceste studii au arătat că BNP-ului plasmatic este un biomarker noninvaziv ce poate fi utilizat ca parametru screening pentru hipertensiunea pulmonară latentă și disfuncția ventriculară stângă și, de asemenea, predictor pentru exacerbare la pacienții cu BPOC stabil (21,22).

La pacienții cu BPOC sever, prognosticul poate fi determinat în mare parte de gradul de stres cardiac indus de hipoxie și vasoconstricția pulmonară ce pot cauza hipertensiune pulmonară și disfuncție ventriculară dreaptă (23,24).

Răspunsul inflamator pronunțat din exacerbările BPOC ar putea contribui la creșterea BNP-ului. Multe trialuri clinice au arătat că în exacerbările BPOC, nivelul BNP este direct proporțional cu markerii comuni de inflamație precum CRP, calcitonina.

Citokinele proinflamatorii precum IL-1b, IL6, TNF au fost găsite răspunzătoare de secreția de BNP în culturile de miocite in vitro. (28)

Important, nivelurile de BNP observate în timpul perioadelor de exacerbare BPOC au fost semnificativ mai mici decât valorile găsite de obicei la pacienții cu insuficiență cardiacă.

## CONCLUZII

Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC) reprezintă o cauză majoră de morbiditate cronică și mortalitate, reprezentând a 4-a cauză principală de deces.

Exacerbările BPOC reprezintă o perioadă din evoluția naturală a bolii, majoritatea fiind produse

de infecții bronhopulmonare, influențând, prin frecvența și severitatea lor, prognosticul vital al pacientului cu BPOC.

Polipeptidul natriuretic tip B (Brain natriuretic polypeptide BNP) se consideră că poate reprezenta un marker noninvaziv util ca parametru predictor și prognostic al exacerbării BPOC.

## BIBLIOGRAFIE

1. **Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease** – Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease- Updated version 2010 [online] www.goldcopd.com.
2. **Bourge R.C., Abraham W.T., Adamson P.B., et al.** – Randomized controlled trial of an implantable continuous hemodynamic monitor in patients with advanced heart failure: the COMPASS-HF study. *J Am Coll Cardiol* 51: 1073-1079, 2008
3. **Michael T. Halpern, Michell K. Higash and Alan Bakst** – The quality of life impact of acute exacerbations of chronic bronchitis (AECB) A literature review. *Quality of Life Research*. 2005, 14: 329-347
4. **Jean Bourbeau, Marcel Julien, Francois Maltais et al.** – Reduction of Hospital Utilization in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A disease-Specific Self-management Intervention. *Arch Intern Med*. 2003, 163: 585-591
5. **Shah M.R., O'Connor C.M., Sopko G., et al.** – Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE): design and rationale. *Am Heart J* 141: 528-535, 2001
6. **Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A, et al.** – Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010; 363: 1128-1138
7. **Seemungal T.A., Donaldson G.C., Bhowmik A., et al.** – Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 161: 608-1613, 2000
8. **Niewoehner D.E., Likhnygina Y., Rice K., et al.** – Risk indexes for exacerbations and hospitalizations due to COPD. *Chest* 131: 20-28, 2007
9. **Garcia-Aymerich J., Monso E., Marrades R.M., et al.** – Risk factors for hospitalization for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. EFRAM study. *Am J Respir Crit Care Med* 164: 1002-1007, 2001.
10. **American Thoracic Society. Standardization of Spirometry - Update.** *Am J Respir Crit Care Med* 152: 1107-1136, 2010.
11. **Ishii J., Nomura M., Ito M., et al.** – Plasma concentration of brain natriuretic peptide as a biochemical marker for the evaluation of right ventricular overload and mortality in chronic respiratory disease. *Clin Chim Acta* 301: 19-30, 2000.
12. **Clerico A., Del Ry S., Maffei S., et al.** – The circulating levels of cardiac natriuretic hormones in healthy adults: effects of age and sex. *Clin Chem Lab Med* 40: 371-377, 2002.
13. **Ng L.L., Loke I., Davies J.E., et al.** – Identification of previously undiagnosed left ventricular systolic dysfunction: community screening using natriuretic peptides and electrocardiography. *Eur J Heart Fail* 5: 775-782, 2003
14. **Harrison A., Morrison L.K., Krishnaswamy P., et al.** – B-type natriuretic peptide predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Ann Emerg Med* 39: 131-138, 2002
15. **Maisel A.S., Krishnaswamy P., Nowak R.M., et al.** – Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 347: 161-167, 2002
16. **Doust J.A., Pietrzak E., Dobson A., et al.** – How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *BMJ* 330(7492): 625-645, 2005. URL: www.bmj.com.
17. **Abroug F., Ouanes-Besbes L.** – Detection of acute heart failure in chronic obstructive pulmonary disease patients: role of B-type natriuretic peptide. *Curr Opin Crit Care* 14: 340-347, 2008
18. **Stolz D., Breidhardt T., Christ-Crain M., et al.** – Use of B-type natriuretic peptide in the risk stratification of acute exacerbations of COPD. *Chest* 133: 1088-1094, 2008
19. **Sánchez-Marteles M., Cecilio-Irazola A., Vañó-Sanchis D., Nuviala-Mateo R., Serrano-Martínez S., Pérez-Calvo J.J.** – NT-proBNP in chronic obstructive pulmonary disease patients. *An Sist Sanit Navar*. 2009 May-Aug; 32(2):235-41
20. **Sánchez-Marteles M., Molina Medina A., Bermejo Saiz E., Ruiz Laiglesia F., Nieto Rodríguez J.A., Pérez-Calvo** – Prognostic value of NT-proBNP in chronic pulmonary disease exacerbation *Med Clin (Barc)*. 2010 Oct 2; 135(10):441-6. Epub 2010 Jul 31
21. **Leuchte H.H., Baumgartner R.A., Nounou M.E., Vogeser M., Neurohr C., Trautnitz M., Behr J.** – Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 173: 744-750, 2006
22. **Inoue Y., Kawayama T., Iwanaga T., Aizawa H.** – High plasma brain natriuretic peptide levels in stable COPD without pulmonary hypertension or cor pulmonale. *Intern Med*. 2009; 48(7):503-12. Epub 2009 Apr 1.
23. **Vassaux C., Torre-Bouscoulet L., Zeineldine S., et al.** – Effects of hyperinflation on the oxygen pulse as a marker of cardiac performance in COPD. *Eur Respir J* 32: 1275-1282, 2008
24. **Mueller C., Breidhardt T., Laule-Kilian K., et al.** – The intergration of BNP and NT-proBNP into clinical medicine. *Swiss Med Wkly* 2007; 137, 4-12

Mențiune: Această lucrare este efectuată în cadrul Programului Operațional Sectorial pentru Dezvoltarea Resurselor Umane (POSDRU) 2007-2013, finanțat din Fondul Social European și Guvernul României prin contractul nr. POSDRU/107/1.5/S/82839.