

## Actualizaciones

# Utilidad de los Péptidos Natriuréticos de Tipo B en la Insuficiencia Cardíaca

## Usefulness of the Type B Natriuretic Peptides in Heart Failure

### Dr. Marcelo Valverde

Asistente de Clínica Médica. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

### Dr. Santiago Acle

Residente de Medicina Interna. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

### Dra. Gabriela Ormaechea

Profesora Agregada de Clínica Médica. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

### Dr. Alfredo Álvarez Rocha

Profesor de Clínica Médica. Director del Departamento Clínico de Medicina del Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo

### Dr. Ricardo Lluberías

Profesor Director de la Cátedra de Cardiología. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo

### Grupo UMIC:

Dr. Ignacio Batista, Dr. Andrés Marino, Dr. Pablo Álvarez, Dr. Roberto Rica, Dra. Gabriela Silvera, Dr. Wilman Antúnez, Dra. Teresa Barreiro, Dra. Cristina Chamorro, Dra. Virginia Estragó, Dra. Paola Fernández, Dra. Lucía Florio, Dra. Lidia Icasuriaga, Dra. Patricia Muñiz, Dr. Gabriel Parma, Dra. Orieta Rivara, Dr. Jonhatan Tejera, Dr. Marcos Pouso

### RESUMEN: Arch Med Interna 2009 - XXXI; 2-3: 61-68

La Insuficiencia Cardíaca (IC) se perfila como una verdadera epidemia del siglo XXI. Su elevada incidencia y prevalencia, así como su notable impacto en términos de morbimortalidad poblacional hacen que los costos en salud destinados a dicha entidad sean cada vez mayores. Por tanto es claro que representa un verdadero problema de salud pública, sobre el cual se debe actuar precoz y oportunamente. A pesar de los notables avances que se han logrado respecto al conocimiento de esta enfermedad en las últimas décadas, sigue representando un verdadero desafío para el médico clínico establecer su diagnóstico, elaborar pautas de seguimiento evolutivo, de optimización terapéutica y lograr definir un adecuado perfil pronóstico sobre un paciente en particular. Todos y cada uno de los puntos mencionados serían útiles para la toma de decisiones en el desarrollo de nuestra profesión. Es así que en los últimos años, sustentados en el denominado "perfil neurohumoral" de la IC, los mediadores neuroendócrinos han abierto un vasto campo de investigación acerca de su utilidad al respecto. Dentro de dichos biomarcadores, los Péptidos Natriuréticos (PN), y particularmente los de Tipo B (PNB), se han perfilado como los de mayor aplicabilidad clínica. En el presente artículo se analizan su definición, propiedades biológicas, y utilidad en la práctica clínica, con el objetivo de establecer a futuro pautas de actuación en las cuales se les de un verdadero rol para el adecuado manejo de esta entidad.

**Palabras clave:** Marcadores neurohumorales, Péptidos Natriuréticos, Insuficiencia Cardíaca

### SUMMARY: Arch Med Interna 2009 - XXXI; 2-3: 61-68

Chronic Heart Failure (CHF) is arising as a real epidemic on the XXI century. Their high incidence and prevalence, and the notable impact on population morbidity and mortality, generates continuous growths of its costs. By the fact it is clear that it represents a really public health problem, in which opportunely interventions must be taken. Despite the notable advances made on the knowledge of this disease in the last decades, it still represents a real challenge for clinicians when diagnosis has to be made, and on the management of guidelines for follow-up, therapeutic adjustments, and prognosis for a particular patient. All this issues are useful for the decision-making process in clinical practice. Recently, based on the "Neurohumoral profile" of CHF, the neuroendocrine mediators have been studied extensively. A kind of these markers, the Natriuretic Peptides, and particularly B-Type Natriuretic Peptides (BNP), has been identified as the more applicable ones in clinical practice. On this paper the definition, biological properties and usefulness of BNP are reviewed, with the objective of delineating the future development of practice guidelines and integrating them on disease management.

**Keywords:** Neurohumoral Markers, Natriuretic Peptides, Chronic Heart Failure.

## INTRODUCCIÓN

La elevada incidencia y prevalencia, la morbi-mortalidad vinculada a la misma, así como los elevados costos en salud que determina, hacen que la IC represente una verdadera epidemia del siglo XXI.

A pesar de los notables avances acerca del conocimiento de la IC, esta enfermedad sigue representando un importante desafío clínico, tanto en lo que se refiere a su diagnóstico correcto y oportuno, como en lo que respecta al control evolutivo, pronóstico y de respuesta terapéutica.<sup>1</sup>

De acuerdo a los conocimientos incorporados en las últimas décadas en cuanto a las características etiopatogénicas y fisiopatológicas de la IC, la misma ha evolucionado desde los clásicos modelos cardiorenal y hemodinámico, a los actualmente aceptados modelos neurohumoral y biomolecular, de todas formas, los diferentes modelos planteados para intentar definir la IC más que excluyentes deberían ser considerados complementarios.

El modelo neurohumoral (neurohormonal o neuroendócrino) es el que ha logrado mayores avances en cuanto a la interpretación fisiopatológica de la IC. Sobre la base del mismo se han identificado varios marcadores hormonales vinculados estrechamente con la enfermedad (noradrenalina, vasopresina, péptidos natriuréticos, renina, endotelina).

Dichos mediadores se activan en un intento inicial de compensar el deterioro hemodinámico de la IC, pero su persistencia resulta deletérea y se asocia a mala evolución, complicaciones y muerte.

Por lo tanto, su presencia es de gran valor tanto para el diagnóstico como para el seguimiento evolutivo y pronóstico de esta enfermedad.

Dentro de los factores neurohormonales, los péptidos natriuréticos (PN) se han perfilado como los mejores candidatos para establecer el perfil neuroendócrino de la IC. Por dicha razón resultarían útiles como marcadores diagnósticos, para la monitorización, seguimiento y valoración de la respuesta al tratamiento en estos pacientes.

El rol de los PN de tipo B (PNB) ha sido profundamente estudiado en la última década por diversos investigadores, con resultados por demás alentadores.

## PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS DE TIPO B

### Definición y propiedades biológicas

Desde De Bold et al<sup>2</sup> publicaron la primera descripción de los efectos diuréticos y natriuréticos de una infusión de extracto de tejido auricular en ratas, se han publicado un gran número de trabajos en los que se ha puesto de manifiesto la función del corazón como órgano endócrino, con capacidad para sintetizar y liberar al torrente sanguíneo los denominados PN.

Estos pertenecen a un grupo de sustancias peptídicas de estructura similar pero genéticamente distintas, que son producidas frente a diferentes tipos y grados de injuria miocárdica (Tabla I).

Al momento actual se han identificado cuatro tipos de péptidos natriuréticos, de los cuales los más útiles desde el punto de vista clínico son los PNB, inicialmente identificados a nivel cerebral (origen de la denominación "Brain Natriuretic Peptide") que posteriormente fue aislado a nivel miocárdico, principalmente ventricular.

El BNP es sintetizado en el miocito como una pro hormona: pre-pro BNP (134 aminoácidos), la cual es fraccionada previo a su secreción en un péptido señal (sin acción biológica) y en el pro-BNP (108 aminoácidos). Este último, una vez secretado,

vuelve a escindir-se en NT-proBNP (sin actividad biológica) y en la molécula activa BNP.

El estímulo principal para la secreción de los PNB es la sobrecarga de volumen y/o presión intra ventricular, lo que los hace más sensibles y específicos para detectar disfunción ventricular respecto a otros péptidos natriuréticos.

Su principal rol fisiológico ocurre a nivel renal, en el sector glomerular y ductal, donde produce modulación neurohormonal de las acciones vasoconstrictoras y estimuladoras de la reabsorción de sodio y agua.

Esta acción es mediada por la constricción a nivel glomerular de la arteriola eferente y la vasodilatación de la aferente, aumentando por tanto el índice de filtrado glomerular (IFG).

A nivel del túbulo colector, disminuye la reabsorción de sodio y aumenta su excreción. Así mismo inhibe el Eje Renina-Angiotensina-Aldosterona (ERAA), la secreción endotelial de sustancias vasoconstrictoras y la actividad simpática, tanto sistémica como renal.

El resultado final de dicha regulación neurohumoral conlleva al aumento de la natriuresis, diuresis y vasodilatación, con todo lo cuál se obtiene una disminución de la precarga y de la poscarga cardíaca.

La disminución de la actividad simpática sistémica, asociada a un incremento del tono vagal genera un aumento del lusitropismo y una disminución del cronotropismo y del batmotropismo, con los consecuentes efectos beneficiosos

**Tabla I. Comparación de las características bioquímicas y fisiológicas de los péptidos natriuréticos**

	ANP	BNP
Composición de péptido	28 aminoácidos	32 aminoácidos
Receptores	RPN-A, RPN-C	RPN-A, RPN-C
Precursor	Pre-proANP (151 aa)	Pre-pro BNP (134 aa)
Prohormona	ProANP (126 aa)	Pro BNP (108 aa)
Almacenaje de pro hormona	Gránulos auriculares	Segregado en los ventrículos sin almacenar
Péptido circulante	NT-ProANP, ANP	NT-pro BNP, BNP
Hormona biológicamente activa	ANP	BNP
Vida media plasmática	3 min.	21 min.
Estímulo para la liberación	Tensión de la pared auricular	Tensión de la pared ventricular
Lugar de síntesis	Aurícula	Ventrículo
Acciones fisiológicas de los péptidos natriuréticos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Renal:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- FG</li> <li>- Reabsorción de Na<sup>++</sup></li> </ul> </li> <li>• Vascular:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tono arterial y venoso</li> </ul> </li> <li>• Cardíaco:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lusitropico</li> <li>- Antifibrótico</li> <li>- Antiproliferativo</li> </ul> </li> <li>• SNC/SNA:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tono vagal</li> <li>- Actividad del SNS</li> </ul> </li> </ul>	
RNN: receptor del péptido natriurético; SNC: sistema nervioso simpático; SRA: sistema renina angiotensina		

Modificado de Almenar Bonet L y Martínez -Dolz L. Péptidos natriuréticos en insuficiencia cardíaca.

Revista Española de Cardiología Suplemento 2006; 6:15F-26F

a nivel cardiovascular.

Como efecto adicional presenta propiedades antifibróticas y antiproliferativas lo cual evita la remodelación tanto cardíaca como vascular y la pérdida de masa contráctil.

Los valores considerados normales en pacientes "sanos" oscilan para el BNP entre 0.5 y 30 pg/ml; y entre 68 y 112 pg/ml para el NT-proBNP.

Como en cualquier prueba analítica, en la medida que se seleccionan niveles de corte más elevados, se gana en especificidad pero disminuye la sensibilidad.

En la actualidad se acepta la cifra de 100 pg/ml de BNP o de 125 pg/ml de NT-proBNP (450 pg/ml en > 75 años) para el diagnóstico de IC en aquellos pacientes con síntomas sugestivos, tanto en forma ambulatoria como en el contexto de urgencias y emergencias.

Se debe tener en cuenta que las concentraciones plasmáticas de PNB aumentan no sólo en los sujetos con IC, sino que presenta también modificaciones dependientes de otras variables como la edad y sexo, índice de masa corporal, función renal, isquemia miocárdica, miocarditis, situaciones que aumenten la presión ventricular derecha (hipertensión arterial pulmonar, disfunción ventricular derecha, embolia pulmonar) (Tabla II).

Por esta razón es esencial conocer dichas causas, con la finalidad de no incurrir en errores diagnósticos y por ende, en protocolos de estudio y conductas terapéuticas injustificadas.

Aunque procedentes de un precursor común, BNP y NT-proBNP presentan diferencias en varios aspectos. El BNP

tiene una vida media corta que se aproxima a los 18 minutos, y al ser la molécula biológicamente activa se elimina de la circulación mediante receptores específicos y degradación plasmática. Los valores del BNP "in vitro" son inestables y descienden en las primeras 24 horas.

Sin embargo, el NT-proBNP al ser una molécula biológicamente inactiva no tiene mecanismos de eliminación específicos, siendo su vida media cercana a los 60 a 120 minutos. Se elimina en su mayor parte a nivel renal, siendo más estable que el BNP, con escasa variación de su concentración plasmática hasta luego de 72 horas de su extracción.

Sobre la base de lo analizado, dada su mayor vida media y estabilidad in vitro (que facilita la obtención y conservación de la muestra), y el hecho de alcanzar mayores concentraciones séricas por aspectos aún no bien conocidos, la determinación del NT-proBNP sería de mayor utilidad que la del BNP como test analítico.

### Utilidad en la práctica clínica

Múltiples estudios internacionales han demostrado la utilidad del BNP y del NT-proBNP en el diagnóstico de IC, principalmente en pacientes que consultan por disnea de origen incierto en el departamento de emergencia.<sup>3,4,5,6</sup> La sensibilidad de este test es muy elevada, con valores predictivos (tanto positivos como negativos) significativos.

Es una prueba de screening de disfunción ventricular (tanto sistólica como diastólica, sintomática o asintomática) que se correlaciona estrechamente con hallazgos ecocardiográficos y con diversos parámetros hemodinámicos.

La evidencia actual les atribuye además un rol fundamental en el **seguimiento de la situación clínica** de pacientes con IC en consulta ambulatoria.<sup>7</sup>

Así mismo son de notable utilidad como **marcadores pronósticos y predictores de eventos adversos** (mala evolución, complicaciones, hospitalizaciones y muerte, incluyendo muerte súbita cardíaca)<sup>8,9</sup>

Debe jerarquizarse también su papel como **herramienta guía para la toma de decisiones**, en lo que respecta al tratamiento farmacológico y/o para definir la utilidad de otras medidas terapéuticas no farmacológicas (resincronización cardíaca, cardiodesfibrilador automático implantable, transplante cardíaco)<sup>10,11</sup>

Por último, la formulación de una molécula sintética BNP-símil (nesiritide) como droga para el **tratamiento** de la IC podría cumplir un rol esencial en el arsenal terapéutico de esta entidad.<sup>12</sup>

### PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS DE TIPO B EN EL DIAGNÓSTICO DE INSUFICIENCIA CARDÍACA:

#### Insuficiencia Cardíaca sintomática en el ámbito ambulatorio y hospitalario:

Como fue analizado previamente, a pesar de los notables avances que se han producido en torno a la IC, en ocasiones sigue siendo dificultoso establecer su diagnóstico, principalmente en aquellos pacientes que acuden a un servicio de emergencia con disnea de origen incierto.

Un diagnóstico incorrecto o tardío podría ocasionar una elevada morbimortalidad. Por tanto, el diagnóstico de IC debe ser precoz y preciso.

Lamentablemente los síntomas y signos de esta entidad, así como los hallazgos electrocardiográficos y radiológicos no son específicos. Por otra parte se debe tener en cuenta que frecuentemente estos pacientes presentan comorbilidades que dificultan aún más el diagnóstico.

En el año 2001 la European Society of Cardiology incor-

**Tabla II. Enfermedades caracterizadas por alterar las concentraciones de péptidos natriuréticos comparados con individuos sanos**

Enfermedad	Valores de péptidos natriuréticos
Enfermedades cardíacas IC IAM (2 – 5 días) HTA con HVI	Muy aumentados Muy aumentados Aumentados
Enfermedades pulmonares Disnea aguda TEP EPOC	Aumentados Aumentados Aumentados
Enfermedades endocrinas y metabólicas Hipertiroidismo Hipotiroidismo Síndrome de Cushing Hiperaldosteronismo 1rio. Diabetes Mellitus	Aumentados Disminuidos Aumentados Aumentados Normal o Aumentados
Cirrosis hepática con ascitis	Aumentados
Disfunción renal	Muy aumentados
Síndrome paraneoplásico	Normal o aumentados
Hemorragia subaracnoidea	Aumentados

poró por primera vez en sus guías de práctica clínica sobre IC, un algoritmo diagnóstico donde se incluye la utilización de la determinación plasmática de los PNB, tanto en el ámbito hospitalario como en pacientes ambulatorios (Figura 1).

Dichos marcadores humorales, junto a la clínica, el trazado electrocardiográfico y la ecocardiografía constituyen los pilares para el diagnóstico de esta entidad.

Los resultados del Breathing Not Properly Multinational Study<sup>13</sup> fueron realmente revolucionarios al respecto. Demostraron la utilidad de este test aplicado en la emergencia, para distinguir la disnea aguda de causa cardiogénica de la respiratoria, con un valor predictivo negativo y positivo de 95% y 74% respectivamente. El estudio demostró que la utilidad del test es aún mayor cuando se analiza en conjunto con la interpretación de los hallazgos clínicos.

Valores plasmáticos de BNP superiores a 100 pg/ml fueron diagnósticos de IC con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 76% (mayor que la obtenida mediante la aplicación de los criterios diagnósticos de NHANES o el score de Framingham) y con valores predictivos superiores al de parámetros clínicos y radiológicos clásicos (historia clínica y examen físico compatibles, cardiomegalia y signología radiológica de hipertensión venocapilar pulmonar).

Finalmente se encontró una correlación directa entre los niveles de BNP y la clase funcional según la New York Heart Association (NYHA) en aquellos pacientes sintomáticos (244 pg/ml - 817 pg/ml de clases I a IV). Dichos hallazgos coinciden con los derivados de un meta análisis posterior llevado a cabo por Wang y cols.<sup>8</sup>

Actualmente, tanto las guías de la American Heart Association/American College of Cardiology, y de la European Society of Cardiology recomiendan su utilización en aquellos casos donde la presunción clínica de IC es moderada y la accesibilidad al ecocardiograma (gold standard) se torna dificultosa y/o tardía. (Figura 2 y Tabla III)

De este modo, con valores de BNP negativos se debería

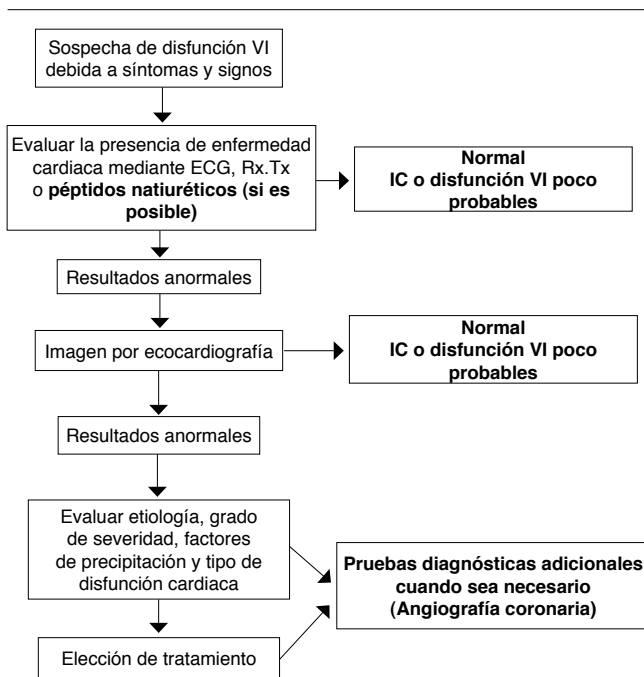


Fig. 1. Algoritmo para el diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Europea de Cardiología. Modificado de Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: Full Text (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. European Heart Journal 2005; 26:1115-40.

buscar otra causa de la sintomatología del paciente, evitando costos innecesarios (consultas con especialistas en cardiología, ecocardiografía o derivaciones al paciente a centros asistenciales de mayor nivel).

En los últimos años, varios estudios han demostrado también la utilidad del NT-proBNP en el diagnóstico diferencial de la disnea en el ámbito de la urgencia hospitalaria.

Al igual que para el BNP, ha mostrado tener más sensibilidad y especificidad que el juicio clínico aislado, aunque la aplicación de ambos en forma combinada es de mayor rentabilidad diagnóstica que cualquiera de ellos tomados en forma individual.

El valor de corte para excluir o incluir el diagnóstico de IC según el estudio PRIDE, fue definido en 300 pg/ml, independientemente de la edad o el sexo del paciente, con una elevada sensibilidad y valor predictivo negativo (99%).<sup>14</sup>

Los valores de corte considerados de relevancia diagnóstica según el proyecto ICON presentaron variaciones según el rango etario de los pacientes, estableciéndose en 450 pg/ml en menores de 50 años (s: 97%; e: 93%), 900 pg/ml para pacientes entre 50 y 75 años (s: 90%; e: 82%), y 1.800 pg/ml para mayores de 75 años (s: 85%; e: 73%).<sup>15</sup> (Tabla IV)

Tabla III. Elementos diagnósticos para determinar la presencia de Insuficiencia Cardíaca

Diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca		
Elementos	Apoya su presencia	Se opone de ser normal o estar ausente
Síntomas compatibles	++	++
Signos compatibles	++	+
Disfunción cardíaca por Ecocardiografía	+++	+++
Respuesta al tratamiento	+++	++
ECG normal		++
ECG anormal	++	+
Arritmias	+++	+
Concentraciones elevadas de BNP/NT-proBNP	+++	+
Concentraciones bajas o normales de BNP/NT-proBNP	+	+++
Hiponatremia	+	+
Insuficiencia Renal	+	+
Valores de troponinas moderadamente elevados	+	+
Elementos de hipertensión venocapilar pulmonar en la Rx.Tx.	+++	+
Disminución de la capacidad de ejercicio	+++	++
Tests de función pulmonar anormales	+	+
Otras anomalías hemodinámicas	+++	++

Modificado de Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure (update 2008). The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (update 2008). Eur Heart J 2008;29:2388-2442.doi:10.1093/eurheartj/ehn309.

**Tabla IV. Valores de corte observados de NT-proBNP para el diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca.**

NT-proBNP	S		E		VPN		VPP		Precisión
500 pg/ml	100%	93-100	45%	23-68	100%	100-57	82%	75-88	83%
900 pg/ml	98%	89-100	60%	36-81	92%	57-97	86%	77-93	87%
1100 pg/ml	96%	86-99	65%	41-84	87%	55-97	87%	78-94	87%
1500 pg/ml	88%	75-95	65%	41-84	68%	40-87	86%	76-93	81%

E: especificidad S: sensibilidad VPN: valor predictivo negativo VPP: valor predictivo positivo

Modificado de Pascual D, Cerdán M, Noguera J, y cols. Utilidad del NT-proBNP en el manejo urgente del paciente con disnea severa y diagnóstico dudoso de insuficiencia cardíaca. Revista Española de Cardiología 2005; 58:1155-1161.

Como conclusión se podría afirmar que en aquellos pacientes sin diagnóstico previo de IC, la positividad de estas pruebas orienta firmemente al diagnóstico de dicha entidad; mientras que en aquellos pacientes con diagnóstico preestablecido de IC que consultan en emergencia por disnea, la elevación de los niveles plasmáticos de PNB por encima de los valores de corte esperados, sugiere el origen cardiogénico de la misma.

#### Disfunción ventricular sistólica asintomática:

La validez de realizar este test en forma rutinaria para detectar pacientes con disfunción ventricular asintomática es controvertida. Los rangos de valores plasmáticos de PNB que presentan este grupo de pacientes son amplios y variables, e incluyen valores considerados normales en la población general. No es claro hasta el momento el lugar que ocuparía este test como screening de la población general de bajo riesgo para IC. Vasan RS y cols.<sup>16</sup>, tras la realización del MONICA Study, concluyen que es difícil establecer intervalos de valores de BNP útiles para un tamizaje de disfunción ventricular asintomática en dicha población.

Estudios recientes, como el llevado a cabo por Silver et al<sup>17</sup> plantean que su lugar sería reservado para aquellos pacientes con factores de riesgo para desarrollar IC (población de alto riesgo), pero que aún no presentan cardiopatía estructural ni síntomas de IC (estadio A).

Respecto a los valores de corte del BNP para el cribado

de disfunción ventricular en pacientes de alto riesgo para desarrollar IC se han situado, según diversos estudios, en 76.4 pg/ml, con un área bajo la curva ROC de 0.96, un valor predictivo negativo del 98%, positivo del 70%, con una sensibilidad del 97% y una especificidad del 84%.<sup>18</sup>

#### Disfunción ventricular diastólica asintomática:

En aquellos pacientes con disfunción diastólica el test de PNB puede llegar a cumplir un rol fundamental, ya que es justamente en este grupo donde el diagnóstico de IC es de mayor complejidad.<sup>19,20</sup>

Según concluyen diversos ensayos (BNP Multinational Study<sup>12</sup>; Lubien et al.<sup>21</sup>), las concentraciones de BNP en pacientes con disfunción diastólica asintomática estuvieron aproximadamente en la mitad de los valores alcanzados en pacientes con disfunción sistólica.

Sin embargo, a medida que la disfunción progresa, llegando a patrones de llenado ventricular restrictivo, y principalmente cuando la disfunción diastólica se hace sintomática, dichos test presentan valores significativamente por encima de los puntos de corte, cobrando jerarquía diagnóstica.

#### PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS DE TIPO B EN EL SEGUIMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

Monitorización del estado clínico, utilidad pronóstica y guía para la toma de decisiones terapéuticas.

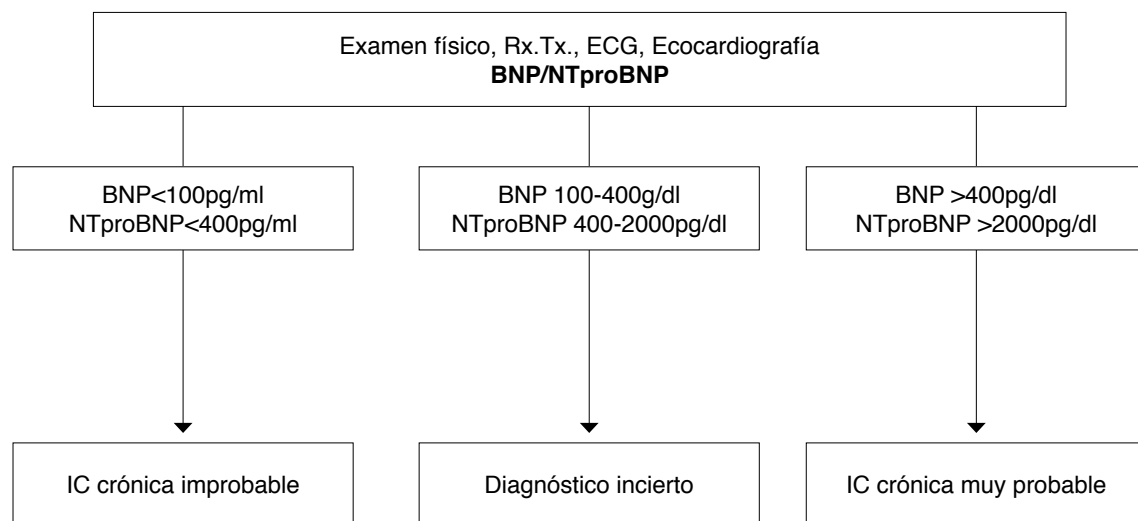


Fig. 2. Diagrama de flujo para el diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca mediante la dosificación de péptidos natriuréticos en pacientes que consultan con síntomas sugestivos de Insuficiencia Cardíaca. Modificado de Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure (update 2008). The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (update 2008). Eur Heart J 2008;29:2388-2442.doi:10.1093/eurheartj/ehn 309.

Diferentes ensayos avalan el papel del BNP y del NT-proBNP en el seguimiento de pacientes con Insuficiencia Cardíaca, atribuyéndoles un rol incluso superior al de otras variables clásicas como la CF, la FEVI y el test de consumo de O<sub>2</sub>.

Estos PN se agregan a los factores de riesgo estándar y proveen una medida no invasiva para identificar una población con alto riesgo de eventos adversos y mortalidad.

### **Marcador del estado clínico**

Diversos ensayos clínicos<sup>22-24</sup> demostraron que la concentración plasmática de BNP y/o de NT-proBNP como parámetros de control del estado clínico en pacientes ambulatorios portadores de IC predicen mala evolución y por ende un pronóstico adverso con mayor sensibilidad respecto a la percepción clínica por parte de los pacientes evaluada mediante la CF.

### **Factor pronóstico y predictor de eventos adversos**

Múltiples autores en diferentes estudios evidenciaron que en pacientes con IC, concentraciones iniciales elevadas o variaciones plasmáticas (con incremento de los valores) tanto de BNP como de NT-proBNP por encima de los puntos de corte considerados normales, durante diferentes períodos observacionales, fueron predictores independientes de mala evolución.<sup>25,26</sup> Este grupo de pacientes presentó una mayor tasa de ingresos y reingresos hospitalarios, eventos adversos y muerte de causa cardiovascular o de otras causas, tanto a corto como a mediano plazo.<sup>27,28</sup>

Sobre la base de esto, parecería evidente que los valores plasmáticos de PNB cumplen un importante rol pronóstico,<sup>29,30</sup> tanto en sus determinaciones aisladas, como en las variaciones de las mismas durante el seguimiento evolutivo.<sup>31-33</sup>

### **Riesgo de Muerte Súbita Cardíaca:**

En una cohorte de pacientes portadores de IC de etiología diversa, la elevación de la concentración plasmática de BNP, con valores de corte por encima de 950 pg/ml, fue altamente predictora de riesgo de muerte súbita cardíaca (MSC).<sup>34</sup>

Berger et al<sup>35</sup> demostraron que en el seguimiento de 452 pacientes ambulatorios con IC por disfunción sistólica (FEVI < 35%), los valores de BNP eran un marcador predictivo independiente de MSC. En dicho estudio, el valor de corte para diferenciar pacientes con bajo y alto riesgo de MSC se situó en torno a los 130 pg/ml. La incidencia de MSC fue de 1% en pacientes por debajo de dicho punto de corte y de 19% en aquellos que presentaron concentraciones plasmáticas de BNP por encima de dicho valor.

### **Parámetro para control de respuesta al tratamiento farmacológico:**

En cuanto al valor del NT-proBNP como guía para control del tratamiento y adopción de conductas terapéuticas adicionales, según diversos ensayos (Richards<sup>36</sup>; Felker<sup>37</sup>; Doust<sup>38</sup>; y cols) y estudios randomizados (REDHOT<sup>39</sup> y BASEL<sup>40</sup>) basados en múltiples datos observacionales sustentados en sólida evidencia, apoyan su valor como guía terapéutica en la IC.

El ajuste de la terapia de acuerdo a las medidas seriadas de NT-proBNP podría mejorar los resultados del tratamiento en comparación con la titulación de fármacos basada solamente en el juicio clínico.<sup>41</sup>

Numerosos ensayos clínicos randomizados han demostrado que la optimización terapéutica de la IC determina disminuciones significativas en la concentración plasmática de dichos péptidos.

Basados en estos resultados concluyen que la medida de los PNB puede ser utilizada como herramienta para la toma

de decisiones.<sup>42</sup>

Se ha demostrado que los Inhibidores de la Enzima Conversora de Angiotensina (IECA), los Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAII), los Beta-bloqueantes, y los Antagonistas de la aldosterona, (fármacos que mejoran la sobrevida en la IC) disminuyen los valores plasmáticos de BNP.

Diferentes trabajos plantean que la reducción de los valores plasmáticos de PNB de un 30% a un 50% respecto a los valores previos, o valores absolutos < 200-300 pg/ml, deberían considerarse objetivos terapéuticos, ya que dichos valores podrían diferenciar grupos con diferente pronóstico luego de la estabilización terapéutica.

Por tanto, la estrecha correlación entre el descenso de la concentración plasmática de PNB y la mejoría de los síntomas en estos pacientes, llevan a considerar esta prueba como de extrema utilidad en la evaluación de la eficacia del tratamiento instituido, tanto en pacientes ambulatorios como durante su estadía hospitalaria.<sup>43,44</sup>

### **Guía para la adopción y control de conductas terapéuticas no farmacológicas:**

Respecto a la adopción de medidas terapéuticas no farmacológicas y sus parámetros de control evolutivo, una reciente revisión<sup>7</sup> plantea que la determinación del BNP permite controlar de una forma objetiva la evolución clínica de los pacientes bajo tratamiento con estimulación biventricular mediante resincronización cardíaca (RSC).

Múltiples ensayos sostienen que es altamente probable, aunque aún resten estudios para demostrarlo, que el BNP puede ser utilizado como guía para identificar aquellos pacientes que se beneficiarían de la colocación de un cardiodesfibrilador automático implantable (CDAI) como profilaxis de MSC.<sup>45</sup>

Diversos autores (Burgués<sup>46</sup>; Mehra<sup>47</sup>; Arnau<sup>48</sup>; et al) demostraron en sus respectivas series de pacientes la utilidad de los valores plasmáticos de PNB como predictores de rechazo del trasplante cardíaco, independientemente de los factores pronósticos y parámetros clásicamente utilizados.

Los resultados mencionados generaron la inclusión de dicho test como parámetro de control evolutivo de la IC en las Guías de Práctica Clínica de la European Society of Cardiology<sup>49</sup> y de la American Heart Association (AHA)/American College of Cardiology (ACC).<sup>50</sup>

### **PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS DE TIPO B EN EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA.**

#### **Agonistas sintéticos - Nesiritide**

Los efectos beneficiosos de los PN en la IC podrían ser utilizados en forma terapéutica a través de fármacos que mimeticen sus efectos. Por el momento el nesiritide es el único fármaco de este grupo que se ha utilizado en estudios en humanos y con el que se han obtenido resultados prometedores.<sup>51</sup>

Este es un análogo sintético del BNP que solo se encuentra disponible para su administración por vía intravenosa (por vía oral sufriría degradación enzimática, no alcanzando niveles plasmáticos adecuados). Por esto su utilidad solo se ha ensayado en pacientes hospitalizados para compensación de su IC.

FUSION Study<sup>52</sup>, fue un ensayo cuyo objetivo fue valorar la utilidad del nesiritide en el tratamiento de la IC descompensada. El mismo evidenció que la infusión semanal de dicho fármaco se asoció a una mejoría en el estado clínico, de la CF según la NYHA, a una reducción en el número de ingresos hospitalarios y a una significativa disminución de la mortalidad.

Como efectos beneficiosos comprobaron una evidente

mejoría en los parámetros hemodinámicos y clínicos.

A nivel hemodinámico demostró disminuir las presiones capilar pulmonar, venosa central, arterial pulmonar y sistémica, las resistencias vasculares sistémicas, y mejorar el índice cardíaco.

En conclusión, el nesiritide puede ser una alternativa eficaz en el manejo de pacientes con IC descompensada, incluso con mayor impacto que el tratamiento convencional.

De todas formas, este fármaco no parece haber alcanzado aún niveles de seguridad y eficacia aceptables, por lo cual son necesarios estudios más amplios para definir su utilidad en la práctica clínica habitual.

## CONCLUSIONES

De acuerdo a los sólidos argumentos planteados, tras una pormenorizada revisión del tema en base a diferentes ensayos clínicos con un adecuado diseño estadístico, se concluye que los PNB representan una herramienta de notable valor en el contexto de la IC.

Como test diagnóstico y pronóstico cumple con las premisas básicas de ser una prueba no invasiva, exenta de riesgos, accesible, rápida, aplicable en cualquier ámbito, relativamente económica y con resultados reproducibles.

Resta por responder definitivamente la interrogante de su utilización como recurso terapéutico, aunque los resultados de los estudios realizados hasta el momento actual son realmente alentadores.

Es así que deberemos familiarizarnos con este grupo de biomarcadores, e ir incorporándolos en nuestra práctica clínica, con la finalidad de utilizar modelos de buena práctica asistencial basados en estándares internacionales, que nos propone -una vez más- la medicina basada en la evidencia.

## BIBLIOGRAFÍA

- Shamsham MD et al. Essential of the diagnosis of Heart Failure. *Am. Fam. Physician* 2000; 61:1319.
- De Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci.* 1981; 28:89-94.
- Steg PG, Joubin L, McCord J, Abraham WT, Hollander JE, Omland T et al. B-type natriuretic peptide and echocardiographic determination of ejection fraction in the diagnosis of congestive heart failure in patients with acute dyspnea. *Chest.* 2005 Jul; 128(1):21-9.
- Thomas et al Echocardiographic features and brain natriuretic peptides in patients presenting with Heart failure and preserved systolic function. *Heart* 2005;13.
- Aleman C, Chan SB, Kordick MF. Correlation between chest x-ray and B-type natriuretic peptide in congestive heart failure. *Am J Emerg Med* 2005. Jul;23(4);501-3.
- Sanderson, J. BNP or echocardiography for monitoring heart failure? *Eur Heart J* 2004; 25:1763-1764.
- Casado JM, Díaz A, Suárez C. Utilidad del NT-proBNP como marcador biológico de la situación clínica en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica seguidos de forma ambulatoria. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61(2):206-10.
- Wang TJ, Levy D, et al. Plasma Natriuretic Peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004; 350:655.
- Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2003;107:1278.
- Hernández Madrid A, Miguelañez Díaz M, Escobar Cervantes C y cols. Utilidad del péptido natriurético BNP en la evaluación de pacientes con Insuficiencia Cardíaca tratados con resincronización cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57: 299 – 305.
- Li N, Wang JA. Brain natriuretic peptide and optimal management of heart failure. *Zhejiang Univ Sci* 2005 sep;6(9):877-84.
- Sackner-Bernstein JD, Kowalski M, Fox M, Aaronson K. Short-term risk of death after treatment with nesiritide for decompensated heart failure: A pooled analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293:1900-1905.
- Maisel A, Krishnaswamy P, Nowak R. y cols., for the Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Rapid Measurement of B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Diagnosis of Heart Failure. *N Eng J Med.* N3.Vol 347:161-167.
- Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005; 95:948-954.
- Pascual D, Cerdán M, Noigüera J, y col. Utilidad del NTproBNP en el manejo urgente del paciente con disnea severa y diagnóstico dudoso de insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58: 1155-1161.
- Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG, Leip EP, Wang TJ, Wilson PW, et al. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: the Framingham heart study. *JAMA.* 2002;288:1252-9.
- Silver MA, Pisano C. High incidence of elevated B-type natriuretic peptide levels and risk factors for heart failure in an unselected at-risk population (stage A): implications for heart failure screening programs. *Congest Heart Fail.* 2003;9:127-32.
- Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet.* 1997;350:1349-53.
- Bayés Gwnís, A. NT-proBNP circulante, un nuevo biomarcador para el diagnóstico del paciente con disnea aguda. *Rev Esp Cardiol* 2005, 58: 1142-1144.
- Stiles S: NT-pro BNP assay found superior to BNP test for HF diagnosis in patients with preserved LVEF [heartwire] *Heart Failure*;2005;14.
- Lubien E, De María A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation.* 2002;105:595-601.
- Luther SA, McCullough PA, Havranek EP, Rumsfeld JS, Jones PG, Heidenreich PA et al. The Relationship between B-type Natriuretic Peptide and Health Status in Patients with Heart Failure. *J Card Fail.* 2005 Aug 11(6):414-21.
- Schou M, Gustafsson F, Kjaer A, Hildebrandt PR. Long-term clinical variation of NT-proBNP in stable chronic heart failure patients. *Eur Heart J.* 2007 Jan 11; [Epub ahead of print]
- Feola M, Aspromonte N, Canali C, Ceci V, Giovinazzo P, Milani L et al. Prognostic value of plasma brain natriuretic Peptide, urea nitrogen, and creatinine in outpatients >70 years of age with heart failure. *Am J Cardiol.* 2005 Sep 1;96(5):705-9.
- Gardner RS, Chong KS, Morton JJ, McDonagh TA: A change in N-terminal pro-brain natriuretic peptide is predictive of outcome in patients with advanced heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2006 Oct 3; [Epub ahead of print].
- George J, Patal S, Wexler D, Abashidze A, Shmilovich H, Barak T et al. Circulating erythropoietin levels and prognosis in patients with congestive heart failure: comparison with neurohormonal and inflammatory markers. *Arch Intern Med.* 2005 Jun 13;165(11):1304-9.
- Kistorp C, Raymond I, Pedersen F, Gustafsson F, Faber J, Hildebrandt P: N-terminal pro-brain natriuretic peptide, C-reactive protein, and urinary albumin levels as predictors of mortality and cardiovascular events in older adults. *JAMA* 2005 Apr 6;293(13):1609-16.
- Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, Frieos F, Ferreira S, Ferreira A: N-Terminal-Pro-Brain Natriuretic Peptide Predicts Outcome After Hospital Discharge in Heart Failure Patients. *Circulation,* 2004; 110:2168-2174 [Epub ahead of print 2004 Sep 27]
- Laukkanen JA, Kurl S, Ala-Kopsala M, Vuolteenaho O, Ruskoaho H, Nyyssonen K et al. Plasma N-terminal fragments of natriuretic propeptides predict the risk of cardiovascular events and mortality in middle-aged men. *Eur Heart J.* 2006 Apr 18; [Epub ahead of print]
- Barretto ACP, Oliveira MT, Jr., Cassaro-Strunz CM, Del Carlo CH, Scipioni AR, and Ramires JAF: NT-ProBNP serum levels



- are an excellent prognostic predictor in patients with advanced heart failure hospitalized for compensation. *Journal of Cardiac Failure*, Volume 10, Issue 4, Supplement 1, August 2004, Page S95.
- 31 Braunschweig F, Fahrleitner A, Ghio S, Manghiavacci M, Fotuhi P, Hoppe UC et al. Relationship Between Serial Measurements of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Ambulatory Cardiac Filling Pressures in Outpatients With Heart Failure *JACC* 2003;Suppl A:41:6:Abstract:1013-69.
  - 32 Kragelund C, Grønning B, Køber L, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *N Engl J Med* 2005; 352:666-675.
  - 33 Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 351(20):2058-68.
  - 34 Lensky M, Fonarow G, Horwich T. The Value of B-Type Natriuretic Peptide and Cardiac Troponin I as Predictors of Sudden Death in Patients with Advanced Heart Failure. *JACC* 2004, Volume 43, number 5, (Supple A):1049-115.
  - 35 Berger, R, Huelsman, M, Strecker, K, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002; 105:2392-7.
  - 36 Richards M, Troughton RW: NT-proBNP in heart failure: therapy decisions and monitoring. *Eur J Heart Fail.* 2004;6(3):351-4.
  - 37 Felker GM, Adams KF Jr, Konstam MA, O'Connor CM, Gheorghia-de M. The problem of decompensated heart failure: nomenclature, classification, and risk stratification. *Am Heart J* 2003;145 (2 Suppl):S18-25.
  - 38 Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, Glasziou PP. Howwell does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure; systematic review. *BMJ.* 2005;330:625.
  - 39 Maisel A, Hollander JE, Guss D, et al. Primary results of the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT): A multicenter study of B-type natriuretic peptide levels, emergency department decision making, and outcomes in patients presenting with shortness of breath. REDHOT Investigators. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004 44: 1328-1333. [Abstract] [Full Text] [PDF].
  - 40 Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, et al. B-Type Natriuretic Peptide for Acute Shortness of Breath Evaluation (BASEL) Study - Private Practice. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med.* 2004 Feb 12;350(7):647-54.
  - 41 Richards AM, Troughton R, Lainchbury J, Doughty R, Wright S. Guiding and monitoring of heart failure therapy with NT-ProBNP: concepts and clinical studies. *J Card Fail.* 2005 Jun; 11(5 Suppl):S34-7.
  - 42 Li N, Wang JA. Brain natriuretic peptide and optimal management of heart failure. *J Zhejiang Univ Sci.* 2005 Sep; 6(9):877-84.
  - 43 Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, Frioies F, Ferreira S, Ferreira A: N-Terminal-Pro-Brain Natriuretic Peptide Predicts Outcome After Hospital Discharge in Heart Failure Patients. *Circulation*, 2004; 110:2168-2174 [Epub ahead of print 2004 Sep 27]
  - 44 Richards AM, Troughton R, Lainchbury J, Doughty R, Wright S. Guiding and monitoring of heart failure therapy with NT-ProBNP: concepts and clinical studies. *J Card Fail.* 2005 Jun; 11(5 Suppl):S34-7.
  - 45 Mark M. Lensky, Gregg C. Fonarow, Tamara B. Horwich The Value of B-Type Natriuretic Peptide and Cardiac Troponin I as Predictors of Sudden Death in Patients With Advanced Heart Failure. *JACC* 2004; Vol 43, (5); Suppl A.
  - 46 Burgess MI, Bhattacharyya A, Ray SG. Echocardiography after cardiac transplantation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002;15:917-25. [Medline]
  - 47 Mehra MR, Uber PA, Potluri S, Ventura HO, Scott RL, Park MH. Usefulness of an elevated B-type natriuretic peptide to predict allograft failure, cardiac allograft vasculopathy, and survival after heart transplantation. *Am J Cardiol.* 2004;94:454-8.[Medline]
  - 48 Arnau MA, Almenar L, Hervás I, Osa A, Martínez-Dolz L, Rueda J, et al. Predictive value of brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart transplant rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2004;23:850-6.[Medline]
  - 49 Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure (update 2008). The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (update 2008). *Eur Heart J* 2008;29:2388-2442.doi:10.1093/eurheartj/ehn 309.
  - 50 Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2005. Guidelines for the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association. The Task Force on Practice Guidelines, International Society for Heart and Lung Transplantation. *J. Am. Coll. Cardiol.* published online Mar 26, 2009; doi:10.1016/j.jacc.2008.11.013. *J. Am. Coll. Cardiol.* published online Mar 26, 2009; located on the World Wide Web at: The online version of this article, along with updated information and services, is located on the WWW at: <http://content.onlinejacc.org/cgi/content/full/j.jacc.2008.11.013v1>.
  - 51 Sackner-Bernstein JD, Skopicki HA, Aaronson KD. Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure. *Circulation* 2005; 111:1487-91.
  - 52 Nancy CW. Treatment with B-type natriuretic peptide for chronic decompensated heart failure: insights learned from the follow-up serial infusion of nesiritide (FUSION) trial. *Heart Fail Rev.* 2004;9:209-16.