

Péptido natriurético ventricular tipo B

 Localizador web
Artículo 87.081

Jordi Forteza-Rey^a y Ana García Raja^b

^aServicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca.

^bServicio de Análisis clínicos. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca. España.

Los péptidos natriuréticos son los agentes «buenos» de la activación neurohormonal en cuanto al desarrollo de la insuficiencia cardíaca por sus conocidas acciones diuréticas, vasodilatadoras, natriuréticas y supresoras del sistema renina-angiotensina-aldosterona¹.

Actualmente se conocen tres tipos de péptidos natriuréticos: el péptido natriurético atrial o tipo A (ANP), el primero en ser identificado, que se secreta en respuesta a la dilatación auricular; el péptido natriurético cerebral o péptido natriurético tipo B (BNP), con origen en el miocardio ventricular, que responde a las elevaciones de presión y volumen al final de la diástole, y el péptido natriurético tipo C (CNP), de origen endotelial y con funciones aún no bien conocidas.

Los estudios clínicos han demostrado la utilidad de ANP y BNP para valorar la función cardíaca (el CNP no se modifica en la insuficiencia cardíaca).

Los péptidos natriuréticos (A y B) se secretan como prohormonas y están presentes en la circulación tanto los fragmentos N-terminal (NT-pro-ANP y NT-pro-BNP) como los C-terminal (ANP, BNP). Estos últimos son los biológicamente activos.

Se eliminan del plasma por degradación enzimática, medida por endopeptidasas neutras y por fijación a los receptores de tipo C. En ambos casos la afinidad de los receptores es mayor por los de tipo A, que se eliminan antes y tienen una vida media menor (3 min) que los de tipo B (20 min). Poco se sabe de los mecanismos por los que los fragmentos N-terminales se eliminan del plasma, aunque su mayor concentración plasmática indica una vida media superior (1-2 h).

La mayor estabilidad de BNP y NT-pro-BNP ha permitido el desarrollo de métodos de medida para su cuantificación en plasma sanguíneo y su posible uso habitual como marcador bioquímico en la insuficiencia cardíaca².

La Food and Drug Administration ha autorizado el uso en clínica del BNP, bien en forma de NT-pro-BNP o BNP³. Los datos publicados hasta el momento muestran una buena correlación entre una y otra determinación⁴.

La introducción en un futuro próximo de un marcador biológico de insuficiencia cardíaca probablemente generará problemas similares a los que se plantearon con las troponinas en el caso de la cardiopatía isquémica. Al igual que la tropo-nina T y la troponina I, se puede determinar dos tipos de moléculas (BNP o NT-pro-BNP) que presentan buena correlación entre ambas pruebas, aunque los resultados de varios ensayos no son intercambiables y los puntos de corte (derivados de los distintos estudios clínicos) sólo pueden aplicarse a la población del ensayo. Al mismo tiempo, es de prever que modificarán el abordaje clínico y los criterios diagnósticos de la insuficiencia cardíaca⁵.

Desde 1985 ha habido una gran proliferación de artículos relacionados con el uso del BNP en la insuficiencia cardíaca⁶, sobre todo en la década de los noventa, pero la verdadera eclosión se ha producido recientemente, a partir de 2000^{7,8}. Como afirma Baughman en un editorial en la revista *New England Journal of Medicine*⁹, no hay duda de que la determinación del BNP (en cualquiera de sus modalidades) ha supuesto la apertura de una «ventana al corazón». El problema actual es saber hasta qué punto el uso de un marcador bioquímico puede cambiar la práctica clínica en el diagnóstico, pronóstico y seguimiento terapéutico de la insuficiencia cardíaca.

Existe un gran debate en cuanto a su utilidad diagnóstica para el cribado poblacional, a pesar de ser una prueba suficientemente sensible¹⁰. Actualmente no estaría indicado, como señalan Vasan et al¹¹ tras haber determinado el BNP a la población del estudio de Framingham que acudió a los exámenes habituales entre 1995 y 1998. En cambio, en una población de riesgo elevado (a partir de los 75-80 años) el BNP¹² permitiría la detección temprana de insuficiencia cardíaca y la medida tendría la misma rentabilidad que el antígeno prostático específico, la mamografía o la citología cervical. Otro aspecto a valorar es el uso diagnóstico del BNP en poblaciones de alto riesgo cardiovascular que permanecen asintomáticas. Sería el caso de los hipertensos en los que los valores de BNP están relacionados con la hipertrofia ventricular izquierda o la disfunción sistólica o diastólica¹³. Talwar et al¹⁴ llegan a proponer incluso un uso equivalente al de la hemoglobina glucosilada en el control de los diabéticos.

Una situación distinta es la ayuda que el BNP proporciona en el diagnóstico clínico de la insuficiencia cardíaca. En el algoritmo diagnóstico de la insuficiencia cardíaca de la Sociedad Europea de Cardiología¹⁵, debido a la alta sensibilidad de la prueba, se propone que ante la sospecha clínica de insuficiencia cardíaca, en ausencia de alteraciones en el electrocardiograma y la radiografía de tórax o determinación de BNP normal, si se dispone de él, el diagnóstico de insuficiencia cardíaca puede rechazarse.

El BNP no se ha incluido en las guías clínicas del American College of Cardiology porque la última revisión se hizo antes de la publicación del estudio multicéntrico de Maysel et al¹⁶ y de la aprobación por la Food and Drug Administration de las dos pruebas diagnósticas (BNP y NT-pro-BNP). Algunos autores plantean que podría reducirse en un 50% la demanda de estudios ecocardiográficos por parte de los médicos de cabecera¹⁷. Sin embargo, parece lógico pensar que la incorporación del BNP a la práctica clínica habitual supondrá un aumento en la petición de ecocardiogramas al permitir la identificación de pacientes asintomáticos en fase preclínica de la insuficiencia cardíaca¹⁸. En general, no se debe olvidar que una correcta valoración clínica de los pacientes hará más acertadas las indicaciones del ecocardiograma y de cualquier otra prueba complementaria.

En el diagnóstico de la insuficiencia cardíaca en la práctica diaria hay una contradicción evidente: a pesar de que las guías de práctica clínica recomiendan una prueba de imagen (habitualmente ecocardiograma) para confirmar el diag-

Correspondencia: Dr. J. Forteza-Rey.

Servicio de Medicina Interna. Hospital Son Dureta.

Andrea Doria, 55. 07014 Palma de Mallorca. España.

Correo electrónico: jfrey@hsd.es

Recibido el 27-5-2003; aceptado para su publicación el 27-6-2003.

nóstico de insuficiencia cardíaca, alrededor de un 50% de los pacientes dados de alta con el diagnóstico de insuficiencia cardíaca tienen un ecocardiograma con fracción de eyeción sistólica preservada¹⁰ y en un 75% de éstos no se mencionan alteraciones del «patrón diastólico»²⁰. En estos casos, si la clínica de insuficiencia cardíaca motiva un ingreso hospitalario y el ecocardiograma muestra una fracción de eyeción normal, es indiscutible que disponer de un marcador como el BNP ayudará a confirmar el diagnóstico. Los resultados preliminares de un estudio con población «no seleccionada» del Grupo de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) apuntan en esta dirección.

En cuanto a la pregunta que se hacen Lubien et al²¹ en su artículo sobre BNP y disfunción diastólica: ¿formará parte el BNP del patrón de referencia del diagnóstico de insuficiencia cardíaca diastólica?, creemos con toda probabilidad que la respuesta es sí, y que también contribuirá a que el ecocardiograma deje de ser la piedra angular del diagnóstico de la insuficiencia cardíaca.

Un problema frecuente en clínica es diferenciar la disnea de origen cardíaco de la de origen pulmonar, sobre todo cuando la coincidencia con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica puede llegar a darse en más de un 30% de los pacientes con insuficiencia cardíaca¹⁹. Aunque hay muchos trabajos que indican que el BNP es un buen elemento discriminante en esta situación²²⁻²⁴, debemos recordar que en las enfermedades extracardíacas que cursan con elevación de la presión de llenado del ventrículo derecho (hipertensión pulmonar crónica o tromboembolia pulmonar [TEP]) el BNP también aumenta.

Un ejemplo clínico que muestra esta situación es la de un paciente con disnea aguda y factores de riesgo de TEP. Un clínico experimentado en urgencias lo identificaría como con alta sospecha de TEP y, por tanto, indicaría una tomografía computarizada de alta resolución o una gammagrafía urgente, mientras que otro médico poco entrenado y ávido de una prueba rápida solicitaría un BNP, que mostraría concentraciones elevadas, lo que llevaría a tratar una TEP como si fuese una insuficiencia cardíaca. En urgencias, en un paciente disneoico sería útil disponer del resultado de BNP si, tras la evaluación y manejo clínico inicial, el diagnóstico de fallo cardíaco agudo sólo es de probabilidad intermedia. En esta situación, la prueba puede llevarnos desde un 50% de probabilidades de insuficiencia cardíaca a un 95%, como ocurre al aplicar la razón de probabilidad en pruebas diagnósticas suficientemente sensibles y específicas, como es el caso que nos ocupa²⁵.

Independientemente de la prevalencia de la insuficiencia cardíaca en el grupo que estudiemos (poblacional, clínica de insuficiencia cardíaca, diagnosticados de insuficiencia cardíaca) y, por tanto, del conocimiento del valor predictivo preprueba, tiene interés conocer los falsos positivos y negativos de diagnóstico de insuficiencia cardíaca con el BNP. En general todos los trastornos edematosos, incluida la cirrosis con ascitis, producen aumentos de BNP²⁶. Los valores de BNP varían con la edad y el sexo²⁷: aumentan con la edad y son más elevados en las mujeres.

En la insuficiencia renal, a pesar de haberse encontrado falsos resultados positivos, la situación es controvertida; parece que sólo están elevados si existe también hipertrofia ventricular izquierda²⁸. Valores elevados de BNP pueden encontrarse también a menudo en el infarto de miocardio y el síndrome coronario agudo.

Merece una especial atención la elevación de los valores de BNP en la cardiopatía isquémica aguda. En el síndrome coronario agudo puede haber una elevación transitoria en las

primeras horas no relacionada con la insuficiencia cardíaca, pero que ha demostrado ser un marcador predictivo independiente de pronóstico del síndrome coronario agudo²⁹. Si persisten los niveles elevados, puede indicar, con alta probabilidad, el desarrollo de insuficiencia cardíaca secundaria a la cardiopatía isquémica antes de que se detecte ecográficamente.

Se han detectado resultados falsos negativos en valvulopatías, edema pulmonar secundario a disfunción sistólica transitoria y pacientes estables en clase funcional I de la New York Heart Association.

En cuanto a la utilidad pronóstica del BNP, parece claro que si un paciente mantiene cifras elevadas de BNP a pesar del tratamiento, incluso cuando mejoran los parámetros clínicos³¹, el pronóstico es peor³² (la posibilidad de reingreso, muerte súbita) y por tanto, el seguimiento y la actitud terapéutica deben individualizarse (algo similar a lo que hacemos con el antígeno carcinoembrionario en un paciente diagnosticado de cáncer de colon).

Precisamente por su valor pronóstico en las visitas de control de un paciente con insuficiencia cardíaca, estaría indicado, en un futuro, disponer del valor de BNP para valorar la evolución de la función cardíaca, ya que aportaría información indetectable por la clínica (uso semejante al de la creatinina para la función renal).

No hay duda de que el BNP va a introducirse en clínica como un marcador bioquímico de insuficiencia cardíaca a pesar de que faltan más estudios en subgrupos de pacientes «reales»³³, como el que ha desarrollado el grupo de insuficiencia cardíaca de la SEMI. Sin embargo, con toda seguridad el BNP no desplazará ni a la clínica ni a las pruebas de imagen.

Por último, otros aspectos, no menos importantes, para los que aún está abierto el debate son la relación coste-beneficio que supone introducir en la práctica diaria la determinación del BNP y la identificación de los valores que se toman como límites de decisión para cada situación clínica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cantin M, Genest J. The heart as an endocrine gland. *Sci Am* 1986; 254:76-81.
- Mair J, Hamerer-Lercher A, Puschendorf B. The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med* 2001;39:571-88.
- Food and Drug Administration B-type natriuretic peptide test system. Disponible en: <http://www.fda.gov/cdrh/pdf2/k022416.pdf>
- Hammerer-Lercher A, Neubauer E, Muller S, Pachinger O, Puschendorf B, Mair J. Heat-to-head comparison of N-terminal probrain natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and N-terminal pro-atrial natriuretic peptide in diagnosing left ventricular dysfunction. *Clin Chem Acta* 2001;310:193-7.
- López-Sendón J. Troponinas y otros marcadores de daño miocárdico. Mitos y realidades. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:16-9.
- Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988;332:78-81.
- Cowie MR, Méndez GF. BNP and congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2002;44:293-321.
- Tabbibizir R, Maisel A. The impact of B-type natriuretic peptide levels on the diagnoses and management of congestive heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2002;17:340-5.
- Baughman KL. B-type natriuretic peptide – a window to the heart. *N Engl J Med* 2002;347:158-9.
- McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, Morton JJ, Ford I, Morrison CE, et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998;351:9-13.
- 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.
- Ueda R, Yokouchi M, Suzuki T, Otomo E, Katagiri T. Prognostic value of high plasma brain natriuretic peptide concentrations in very elderly persons. *Am J Med* 2003;114:266-70.

13. Cheung BM. Plasma concentration of brain natriuretic peptide is related to diastolic function in hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1997;24:966-8.
14. Talwar S, Siebenhofer A, Williams B, Ng L. Influence of hypertension, left ventricular hypertrophy, and left ventricular systolic dysfunction on plasma N terminal proBNP. *Heart* 2000;83:278-82.
15. Remme WJ, Swedberg K. Comprehensive guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2002;4:11-22.
16. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161-7.
17. Nielsen LS, Svanegaard J, Wiggers P, Egeblad H. The yield of a diagnostic hospital dyspnea clinic for the primary health care section. *J Intern Med* 2001;250:422-8.
18. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, Ford I, Tunstall-Pedoe H, McMurray JJ, et al. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet* 1997;350:829-33.
19. Estudio SEMI-IC. La insuficiencia cardíaca en los servicios de medicina interna. *Med Clin (Barc)* 2002;118:605-10.
20. Villalonga M, Del Río M, Fortea-Rey J, Tortell J. Insuficiencia cardíaca con fracción de eyeción normal: de la clínica al ecocardiograma. Actas del X Congreso Catalano-Balear de Medicina Interna. Barcelona, mayo de 2003.
21. Lubien E, DeMaria 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.
22. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:202-9.
23. Cabanes L, Richaud-Thiriez B, Fulla Y, Heloire F, Vuilleard C, Weber S, et al. Brain natriuretic peptide blood levels in the differential diagnosis of dyspnea. *Chest* 2001;120:2047-50.
24. Bando M, Ishii Y, Sugiyama Y, Kitamura S. Elevated plasma brain natriuretic peptide levels in chronic respiratory failure with cor pulmonale. *Respir Med* 1999;93:507-14.
25. Collins SP, Ronan-Bentle S, Storrow AB. Diagnostic and prognostic usefulness of natriuretic peptides in emergency department patients with dyspnea. *Ann Emerg Med* 2003;41:532-45.
26. Shenker Y, Sider RS, Ostafin EA, Grekin RJ. Plasma levels of immunoreactive atrial natriuretic factor in healthy subjects and in patients with edema. *J Clin Invest* 1985;76:1684-7.
27. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Leip EP, Benjamin EJ, Wilson PW, et al. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. *Am J Cardiol* 2002;90:254-8.
28. Cataliotti A, Malatino LS, Jougasaki M, Zoccali C, Castellino P, Giaccone G, et al. Circulating natriuretic peptide concentrations in patients with end-stage renal disease: role of brain natriuretic peptide as a biomarker for ventricular remodeling. *Mayo Clin Proc* 2001;76:1111-9.
29. Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, Lindahl B. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:437-45.
30. Luchner A, Hengstenberg C, Lowel H, Trawinski J, Baumann M, Rieger GA, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide after myocardial infarction: a marker of cardio-renal function. *Hypertension* 2002;39:99-104.
31. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000;355:1126-30.
32. Vrtovec B, Delgado R, Zewail A, Thomas CD, Richardz BM, Radovancevic B. Prolonged QTc interval and high B-type natriuretic peptide levels together predict mortality in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2003;107:1764-9.
33. Sackett DL, Haynes RB. The architecture of diagnostic research. *BMJ* 2002;324:539-41.