

## Los péptidos natriuréticos en la insuficiencia cardíaca: mejorando el diagnóstico y el manejo del síndrome

Óscar Alejandro Salomone

Clínica de Insuficiencia Cardíaca y Trasplantes. Servicio de Cardiología del Hospital Privado. Centro Médico de Córdoba (afiliado a la Universidad Católica de Córdoba).

En las últimas décadas, el desarrollo conceptual de un nuevo modelo fisiopatológico para la insuficiencia cardíaca ha permitido alcanzar importantes logros terapéuticos a través de la inhibición de diferentes sistemas neurohormonales. A pesar de estos avances, la mayoría de nuestras acciones terapéuticas se aplican demasiado tarde en el largo y complejo proceso del remodelamiento miocárdico, que termina con la aparición del síndrome de insuficiencia cardíaca. En la práctica clínica, los cambios en las dosis o clases de medicamentos se efectúan principalmente cuando la clase funcional del paciente empeora, aparece retención de fluidos o edema pulmonar, empeoran las variables hemodinámicas, aumenta el tamaño del ventrículo izquierdo o encontramos alteraciones en la fuerza de contracción miocárdica. La mayoría de los estudios diseñados en pacientes con insuficiencia cardíaca han sido orientados por estos puntos finales, todos de aparición muy tardía en el proceso fisiopatológico de la insuficiencia cardíaca. Sin embargo, existe un período en la evolución de nuestros pacientes en el cual los complejos y activos mecanismos fisiopatológicos pasan inadvertidos para el médico tratante. Distintos marcadores bioquímicos, como las concentraciones plasmáticas de noradrenalina, renina, aldosterona y troponinas, entre otros, han sido propuestos como reflejo mensurable de este proceso. Sin embargo, estos marcadores son también tardíos o su valor pronóstico desaparece en pacientes adecuadamente tratados con bloqueadores neuroendocrinos. En este contexto, la medición de los péptidos natriuréticos y, de manera más reciente, la terapéutica guiada por sus concentraciones, configuran el comienzo de una nueva etapa en el manejo de nuestros pacientes con insuficiencia cardíaca.

VER ARTÍCULO EN PÁGS. 7-15

Correspondencia: Dr. O. Alejandro Salomone.  
Clínica de Insuficiencia Cardíaca y Trasplantes.  
Servicio de Cardiología del Hospital Privado. Centro Médico de Córdoba.  
Naciones Unidas, 346. 5016 Córdoba, Argentina.

Los péptidos natriuréticos son hormonas que se encuentran en distintos tejidos, pero principalmente son sintetizadas y almacenadas en los miocitos auriculares y ventriculares. Estas moléculas se unen a receptores específicos localizados en las células endoteliales y fibras musculares lisas activando la guanilato ciclase. La producción del guanosinmonofosfato cíclico (GMPc) intracelular media los efectos fisiológicos de estas hormonas, como el incremento del filtrado glomerular, de la excreción de sodio, de la vasodilatación periférica y la atenuación de los sistemas renina-angiotensina aldosterona, adrenérgico y endotelinérgico. De las tres formas conocidas de péptidos natriuréticos: ANP (*atrial natriuretic peptide*); BNP (*brain natriuretic peptide*) y CNP (*natriuretic peptide type-C*), el BNP es el de mayor relevancia clínica.

El BNP es un péptido de 32 aminoácidos secretado principalmente en los miocitos ventriculares en respuesta al aumento en la presión de llenado ventricular y estiramiento miocárdico. Es almacenado en la forma de pro-BNP y en el momento de su excreción se divide en dos moléculas: la porción N-terminal inactiva (NT-proBNP) y el BNP activo. Ambas formas son en la actualidad fácilmente mensurables con radioinmunoanálisis, incluso con técnicas ultrarrápidas<sup>1</sup>.

### LA MEDICIÓN DE BNP EN EL CONSULTORIO DEL MÉDICO GENERALISTA

En la actualidad asistimos a un creciente número en la incidencia y prevalencia de la insuficiencia cardíaca en una población progresivamente de edad más avanzada, con mayor porcentaje de insuficiencia diastólica aislada y comorbilidades. En esta población "real" de pacientes con insuficiencia cardíaca, tan diferente de la estudiada en los amplios ensayos terapéuticos recientes, el diagnóstico es difícil y con frecuencia equivocado<sup>2</sup>.

En el presente número de la REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, Osca et al<sup>3</sup> presentan una población «real» de pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca en la que las concentraciones plasmáticas de BNP se

correlacionan independientemente con la fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo. Esta correlación directa entre la concentración plasmática de BNP y los índices de función sistólica ha sido descrita con anterioridad en todo el espectro clínico de pacientes con insuficiencia cardíaca. De hecho, la medición de los valores plasmáticos de BNP ha demostrado ser un marcador muy sensible de la presencia de disfunción ventricular izquierda en la población asintomática<sup>4</sup> y una concentración normal de BNP prácticamente excluye la posibilidad de encontrar alteración en la función ventricular. En el otro extremo, en el contexto de los pacientes que ingresan en urgencias con disnea súbita, las concentraciones plasmáticas de BNP permiten identificar a aquellos que verdaderamente presentan fallo cardíaco agudo con disfunción sistólica<sup>5</sup>. En el estudio de Osca et al, los autores realizan un prolijo tratamiento estadístico de las distintas variables clínicas asociadas a las concentraciones de BNP. En concordancia con los estudios previos se observó que la principal correlación se establece con los índices que reflejan el estiramiento y tensión miocárdica (diámetro telesistólico y fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo). Las otras variables clínicas, como el tipo de cardiopatía, la edad o incluso la clase funcional están claramente relacionadas con la mala función ventricular, única variable independiente en el análisis estadístico efectuado por los autores. Como se ha puntualizado con anterioridad, esta capacidad de la concentración de BNP para identificar a pacientes con alteración de la función sistólica tiene gran importancia en el escenario de la medicina generalista y permite, entre otras ventajas, referir los pacientes para el diagnóstico ecocardiográfico con un mejor criterio coste-beneficio<sup>6</sup>.

De ninguna manera la concentración plasmática de BNP reemplaza a los hallazgos del examen físico o, cuando es necesaria, la valoración ecocardiográfica, pero la simplicidad, especificidad y bajo coste de esta metodología diagnóstica le confieren un lugar primordial en el ámbito de la medicina generalista.

## LA MEDICIÓN DE BNP EN LA CLÍNICA DE INSUFICIENCIA CARDÍACA

Las altas presiones de llenado en los ventrículos promueven la activación de los sistemas neurohormonales que median la aparición de los síntomas y el proceso de remodelamiento miocárdico. Al ser los péptidos natriuréticos un fiel reflejo de la presión de llenado cardíaca y el estrés parietal, es racional suponer que sus concentraciones plasmáticas permitan monitorizar la marcha del tratamiento farmacológico. En este sentido, en un reciente estudio controlado en Nueva Zelanda se observó que la terapéutica es más eficaz cuando se utilizan como guía los valores plasmáticos de BNP en lugar de la estrategia clínica habitual<sup>7</sup>. La medición de los péptidos natriuréticos en el plasma ha

demostrado también su utilidad en la determinación del pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca, siendo importantes predictores de mortalidad en poblaciones de edad avanzada, con infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca avanzada. Del mismo modo, se ha observado que la dosificación seriada de BNP permite identificar a los pacientes descompensados que tendrán mayores posibilidades de rehospitalización en el momento del alta<sup>1</sup>.

Los fármacos que disminuyen el estrés parietal del ventrículo izquierdo, como los inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina II, los bloqueadores beta, la espironolactona o los diuréticos, disminuyen los valores plasmáticos de los péptidos natriuréticos. La monitorización terapéutica con la concentración plasmática de BNP permite adaptar el bloqueo neuroendocrino a niveles óptimos. En ese sentido, no sólo las concentraciones elevadas de BNP tendrían importancia. Recientemente se ha observado una peor evolución de los pacientes que tenían un fuerte bloqueo neuroendocrino con valsartán, enalapril y bloqueadores beta<sup>8</sup>. Curiosamente, este subgrupo de pacientes presentó las concentraciones relativas más bajas de péptidos natriuréticos respecto a los otros grupos del estudio (observación no publicada). Es evidente que, en la era de la terapéutica con bloqueos neurohormonales, los péptidos natriuréticos se presentan al cardiólogo como un marcador bioquímico ideal para orientar la terapéutica y determinar el pronóstico.

Otro punto de interés lo constituyen los pacientes con insuficiencia cardíaca diastólica aislada, sobre la cual no existen criterios diagnósticos uniformemente aceptados. En el estudio presentado hoy por Osca et al, a pesar de la fuerte correlación entre el BNP plasmático y la fracción de acortamiento, no se pudo determinar una concentración de BNP con suficiente valor discriminatorio para identificar a los pacientes con insuficiencia cardíaca diastólica. En el interesante análisis estadístico efectuado por los autores, sólo las concentraciones extremas ( $\geq 350$  pg/ml) tenían la especificidad necesaria para descartar la presencia de disfunción diastólica aislada. Aun así, todos estos pacientes presentaron concentraciones notoriamente elevadas de BNP, lo que confirma el poder diagnóstico del método en presencia de insuficiencia cardíaca de cualquier tipo, incluso la disfunción diastólica aislada<sup>9</sup>.

El principal aporte del presente estudio reside en la comprobación del valor diagnóstico que tienen las concentraciones plasmáticas de BNP en una población heterogénea de pacientes con insuficiencia cardíaca, tal como la observamos en la práctica clínica diaria, y su fuerte correlación con marcadores de alto impacto pronóstico, como la función sistólica del ventrículo izquierdo. Es de esperar que en los próximos años asistamos al uso cotidiano de este marcador bioquímico, tanto en la práctica clínica general como en los más sofisticados consultorios de insuficiencia cardíaca.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Cheng V, Kasanagra R, García A, Lenert L, Krishnaswamy P, Gardetto N et al. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 386-391.
2. Caruana L, Petrie MC, Davie AP, McMurray JJ. Do patients with suspected heart failure and preserved left ventricular systolic function suffer from "diastolic heart failure" or from misdiagnosis? A prospective descriptive study. *BMJ* 2000; 321: 215-219.
3. Osca J, Quesada A, Arnau MA, Osa A, Hervás I, Almenar L et al. Péptido cerebral natriurético. Valor diagnóstico en la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 7-15
4. 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.
5. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Harrison A, Amirnovin R, Lenert L et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 379-385.
6. 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: 1349-1351.
7. 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: 1112-1113.
8. Cohn JN, Tognoni G. Effect of the angiotensin receptor blocker valsartan on morbidity and mortality in heart failure: the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2000; 102: 2672.
9. Yu CM, Sanderson JE, Shum IO, Chan S, Yeung LY, Hung YT et al. Diastolic dysfunction and natriuretic peptides in systolic heart failure. Higher ANP and BNP levels are associated with the restrictive filling pattern. *Eur Heart J* 1996; 17: 1617-1618.