

NTproBNP circulante, un nuevo biomarcador para el diagnóstico del paciente con disnea aguda

Antoni Bayés-Genís

Unidad de Insuficiencia Cardíaca. Servicio de Cardiología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

La insuficiencia cardíaca (IC) es la única enfermedad cardiovascular cuya incidencia y prevalencia aumenta¹ y es la principal causa de hospitalización en adultos > 65 años. Además, es la enfermedad cardiovascular más cara en los países industrializados. A pesar de los recientes avances terapéuticos, el pronóstico de la IC avanzada es malo y los pacientes presentan múltiples recaídas y reingresos hospitalarios. La determinación de los péptidos natriuréticos, verdaderos sensores biológicos del grado de «estrés» al que está sujeto el miocardio, ha constituido un avance en el manejo de estos pacientes.

El diagnóstico actual de la IC aguda se basa en la historia clínica, la exploración física y las pruebas complementarias, principalmente la ecocardiografía. Sin embargo, entre el 25 y el 50% de los pacientes que acuden a un servicio de urgencias por IC descompensada son inicialmente mal diagnosticados y, en nuestro entorno, la ecocardiografía no está siempre disponible en la puerta de urgencias. Así pues, son necesarios nuevos tests diagnósticos que ayuden a confirmar la disfunción ventricular en los pacientes con disnea de origen incierto. El diagnóstico correcto y rápido de la IC aguda debe permitir el inicio inmediato de terapia intensiva, con la consiguiente mejoría pronóstica y reducción de costes.

Los péptidos natriuréticos tipo B, además de modular la respuesta neurohormonal propia de la IC, se perfilan como biomarcadores con utilidad diagnóstica y pronóstica². Los estudios iniciales evaluaron la utilidad del péptido natriurético tipo B (BNP), pero estudios

recientes revelan que el fragmento aminoterminal del BNP (NTproBNP) también tiene un gran poder diagnóstico y pronóstico en la IC. La aparición de un inmunoanálisis automatizado que analiza NTproBNP en menos de 20 min ha permitido introducir su determinación en pacientes con disnea aguda en los servicios de urgencias.

Los péptidos natriuréticos tipo B se sintetizan inicialmente como pre-pro-péptidos de 134 aminoácidos, que se rompen en proBNP-108, la molécula precursora que se almacena en los gránulos secretores de los miocitos. Tras su liberación, proBNP-108 se divide por efecto de la proteasa furina en el fragmento N-terminal (NTproBNP) (péptido de 76 aminoácidos) y BNP (molécula biológicamente activa). En humanos, BNP y NTproBNP se encuentran fundamentalmente en el miocardio ventricular izquierdo, pero también son detectables en el tejido auricular y ventricular derecho³. Los estudios animales muestran que la inducción miocárdica y la secreción de los péptidos tipo B en situaciones de «estrés miocárdico» es rápida, con valores detectables en sangre pocos minutos después del estímulo.

Aunque proceden de un precursor común, BNP y NTproBNP presentan diferencias considerables en muchos aspectos. La vida media de BNP es de sólo 18 min. Como molécula biológicamente activa, BNP se elimina de la circulación mediante receptores específicos y también se degrada en sangre periférica por endopeptidasas neutras. Además, los valores de BNP son poco estables *in vitro* y descienden de manera significativa durante las primeras 24 h tras la extracción. Finalmente, si la sangre se almacena en tubos de cristal, los valores de BNP disminuyen por activación del sistema de la calicreína. NTproBNP es una molécula biológicamente inerte y, como tal, no tiene mecanismos de eliminación activos. Su vida media es cercana a los 60-120 min y, en humanos, la vía renal es la causante, al menos parcialmente, de su metabolismo. NTproBNP es más estable que BNP, con muy pocas variaciones en su concentración plasmática hasta 72 h después de la extracción de la muestra, y puede obtenerse en tubos de cristal sin ningún problema.

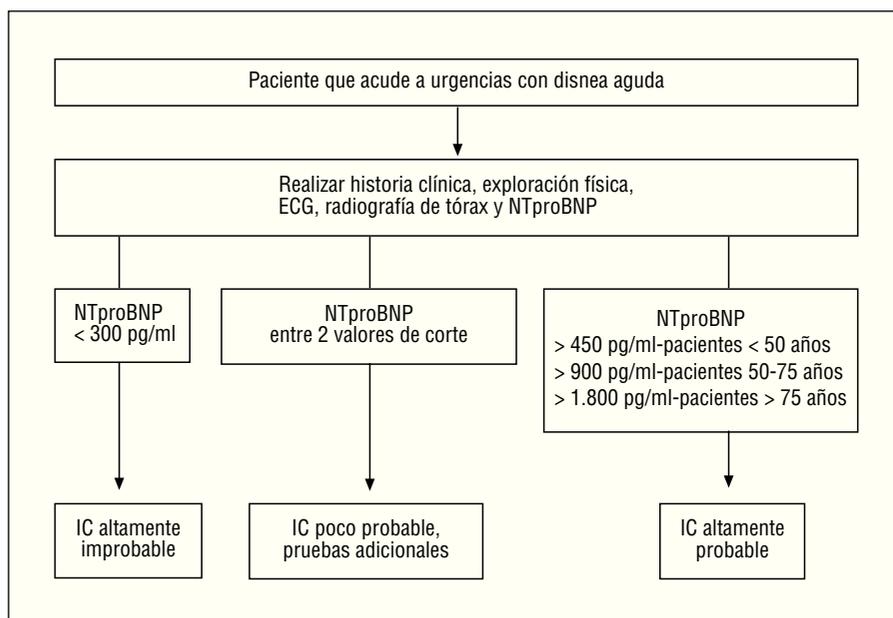
VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 1155-61

Conflicto de interés: El Dr. Bayés-Genís tiene un contrato de investigación con Roche Diagnostics.

Correspondencia: Dr. A. Bayés-Genís.
Unidad de Insuficiencia Cardíaca. Servicio de Cardiología. Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau.
Padre Claret, 167. 08025 Barcelona. España.
Correo electrónico: abayesgenis@santpau.es

Full English text available at: www.revespcardiol.org

Fig. 1. Algoritmo propuesto para el diagnóstico de la insuficiencia cardíaca (IC) aguda en los pacientes que acuden a urgencias con disnea aguda que incluye la determinación de NTproBNP. Un algoritmo parecido podría aplicarse a BNP y sus valores de corte respectivos.



La principal utilidad diagnóstica actual de NT-proBNP se obtiene en el paciente con disnea aguda en el área de urgencias. El primer estudio que analizó la capacidad de NTproBNP para detectar IC aguda fue del Grupo de Investigación Cardio-Endocrino liderado por Mark Richards⁴. En una serie de 205 pacientes consecutivos con disnea aguda, estos autores demostraron que NTproBNP es tan útil como BNP, el biomarcador hasta entonces considerado de referencia en pacientes con disnea para el diagnóstico de IC aguda. Con posterioridad, nuestro grupo confirmó que los valores de NTproBNP eran significativamente superiores en pacientes con IC descompensada y, además, demostró que este marcador es útil en la identificación de la IC «enmascarada», definida como disfunción ventricular izquierda y enfermedad pulmonar concomitante⁵. El análisis multivariable mostró que los valores de NTproBNP aportan una mayor exactitud diagnóstica para definir la causa de la disnea que cualquier otro hallazgo de la historia clínica, la exploración física o los valores analíticos. Fue en este estudio cuando por primera vez se planteó la necesidad de establecer dos valores de corte, uno para excluir el diagnóstico de IC (o *rule out*) y otro de inclusión de IC (o *rule in*). Estos dos valores se propusieron porque en urgencias es tan importante establecer el diagnóstico precoz de IC como afirmar que no se trata de una descompensación cardíaca. Más recientemente se han presentado los resultados del estudio PRIDE, con 600 pacientes, y de nuevo NTproBNP aparece como un marcador útil para la identificación y la exclusión de IC aguda en el servicio de urgencias⁶. El estudio de Pascual Figal et al⁷ que se publica en este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA analiza el valor de NTproBNP en los pacientes que acuden a urgencias con disnea aguda

de origen incierto. Los estudios previos se distinguen de éste en que el principal criterio de inclusión fue la presencia de disnea aguda, con independencia de si el diagnóstico era incierto o dudoso para el clínico responsable. Probablemente esta población de pacientes con diagnóstico dudoso de IC es la que más puede beneficiarse de la medición de los valores circulantes de NTproBNP.

Las distintas series coinciden en la utilidad de NT-proBNP en los pacientes que acuden a urgencias con disnea, pero los resultados no permiten establecer con claridad los valores de corte debido al limitado número de pacientes. Para ello se ha llevado a cabo el proyecto ICON, en el que se incluyeron a 1.256 pacientes con disnea aguda procedentes de Europa, Estados Unidos y Australia-Nueva Zelanda⁸. Esta serie larga y multicéntrica establece el valor de exclusión de IC (*rule out*) en 300 pg/ml (VPN del 98%), valor único e independiente de la edad y el sexo del paciente. Este valor de *rule out* ya se ha incorporado en las guías terapéuticas de IC aguda publicadas recientemente por la Sociedad Europea de Cardiología⁹. Para establecer el valor de inclusión de IC (*rule in*) se tuvieron en cuenta el sexo y la edad de los pacientes, parámetros ambos que pueden modificar los valores circulantes de ciertas neurohormonas. Se observó que el sexo no modificaba de forma significativa el análisis, por lo que el valor de inclusión se basó únicamente en la edad. Para los pacientes < 50 años fue de 450 pg/ml (sensibilidad del 97%, especificidad del 93%), para los de 50-75 años de 900 pg/ml (sensibilidad del 90%, especificidad del 82%), y para los > 75 años de 1.800 pg/ml (sensibilidad del 85%, especificidad del 73%). Cabe destacar que en cada fracción de edad analizada el valor de corte se duplica respecto del anterior. En fun-

ción de estos resultados, en la figura 1 se propone un algoritmo para el diagnóstico de IC aguda.

Los valores circulantes de NTproBNP se modifican en otras circunstancias, además de la IC aguda, y deben considerarse al realizar el diagnóstico diferencial del paciente disneico. Por ejemplo, NTproBNP puede encontrarse elevado en pacientes con síndrome coronario agudo, tromboembolia pulmonar, arritmias auriculares, neumopatías evolucionadas, etc. Asimismo, se está analizando el efecto de la obesidad y la disfunción renal en los valores circulantes de NTproBNP. La obesidad, por mecanismos todavía inciertos, tiende a reducir las concentraciones circulantes de NTproBNP, aunque se desconoce si esto también sucede en los pacientes con descompensación aguda. En cuanto a la función renal, un estudio reciente del grupo de Maas-tricht ha demostrado que la extracción renal de NTproBNP es normal incluso en presencia de filtración glomerular reducida. Así pues, la disfunción renal que con frecuencia acompaña al paciente con IC aguda no modifica de manera sustancial los valores circulantes de NTproBNP.

El trabajo de Pascual Figal et al⁷ también aporta datos pronósticos de NTproBNP durante el ingreso hospitalario. En esta serie de únicamente 8 eventos (6 de causa cardíaca y 2 de causa no cardíaca) se observa que valores basales ≥ 5.500 pg/ml en urgencias identifican a los pacientes que fallecen durante el ingreso hospitalario con una precisión del 77%. Es indudable que hacen falta series más largas que confirmen este resultado, pero parece que valores extremos de NTproBNP en el momento del ingreso permiten seleccionar a la población de mayor riesgo. Los estudios publicados que analizan el valor pronóstico de NTproBNP en pacientes ingresados lo hacen tras el alta hospitalaria del paciente y durante un seguimiento ambulatorio de varios meses. Richards et al¹⁰ encontraron que las concentraciones plasmáticas de BNP y NTproBNP durante el ingreso hospitalario eran los marcadores más potentes de riesgo de mortalidad durante un seguimiento medio de 2 años. De forma similar, O'Brien et al¹¹, en una pequeña serie de 34 pacientes, demostraron que los valores de NTproBNP prealta eran predictores independientes de muerte cardiovascular o reingreso por IC. Bettencourt et al¹² analizaron el porcentaje de reducción de NTproBNP durante el ingreso hospitalario y observaron que los pacientes con un descenso de NTproBNP $> 30\%$ tienen mejor pronóstico que los pacientes con descensos $< 30\%$. En este estudio se observó también que los valores de NTproBNP que aumentaban durante el ingreso eran un factor predictivo de mal pronóstico, con una mortalidad cercana al 80% a los 6 meses de seguimiento.

En resumen, NTproBNP es un biomarcador útil para el diagnóstico y la exclusión de IC aguda en los pacien-

tes que acuden a urgencias con disnea aguda. Aunque algunos autores abogan por el uso indiscriminado de estos marcadores en todos los pacientes con disnea, la utilidad clínica de la determinación de NTproBNP es máxima en los pacientes con disnea aguda de origen incierto o dudoso. La concentración plasmática de NTproBNP debe interpretarse en el contexto clínico del paciente y en función de su edad. El valor pronóstico de la determinación de NTproBNP está siendo analizado en varios estudios multicéntricos, pero los datos preliminares indican que también aportará información útil para que el clínico pueda ajustar mejor las opciones terapéuticas disponibles.

BIBLIOGRAFÍA

1. Heart disease and stroke statistics: 2003 update. Dallas: American Heart Association; 2002.
2. Roig E. Utilidad clínica de los marcadores neurohormonales en la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:347-56.
3. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail.* 2004;6:261-8.
4. Lainchbury JG, Campbell E, Frampton CM, Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM. Brain natriuretic peptide and N-terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:728-35.
5. Bayés-Genis A, Santalo-Bel M, Zapico-Muniz E, López L, Cotes C, Bellido J, et al. N-terminal probrain natriuretic peptide (NT-proBNP) in the emergency diagnosis and in-hospital monitoring of patients with dyspnoea and ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail.* 2004;6:301-8.
6. Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, et al. The N-terminal pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) Study. *Am J Cardiol.* 2005;95:948-54.
7. Pascual-Figal DA, Cerdán-Sánchez MC, Noguera-Velasco JA, Casas-Pina T, Muñoz-Gimeno L, García-Rodríguez R, et al. Utilidad del NTproBNP en el manejo urgente del paciente con disnea severa y diagnóstico dudoso de insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:1155-61.
8. Januzzi JL, Van Kimmenade RRJ, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Pinto Y, Richards AM. Value of NT-proBNP for the evaluation of acute CHF: a multi-center, international pooled analysis of 1256 subjects: primary results from the international collaborative of NT-proBNP (ICON) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45 Supl A:140.
9. Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, et al. Guías de Práctica Clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda. Versión resumida. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:389-429.
10. Richards M, Troughton RW. NTproBNP in heart failure: therapy decisions and monitoring. *Eur J Heart Fail.* 2004;6:351-4.
11. O'Brien R, Squire IB, Demme B, Davies JE, Ng LL. Pre-discharge, but not admission, levels of NTproBNP predict adverse prognosis following acute LVF. *Eur J Heart Fail.* 2003;5:499-506.
12. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, Frigues F, Ferreira S, Ferreira A. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in HF patients. *Circulation.* 2004;110:2168-74.