

UNIVERSIDAD PEDRO HENRIQUEZ UREÑA



FACULTAD DE CIENCIA DE LA SALUD

ESCUELA DE CARDIOLOGIA HOSPITAL SALVADOR B. GAUTIER

TITULO: PEPTIDOS NATRURETICOS EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA

ARTICULO DE REVISION

TRABAJO PARA OPTAR POR EL TITULO DE POSGRADO EN CARDIOLOGIA

SUSTENTANTE: MARGARITA FULGENCIO DUARTE

ASESORES: DRA. ROSA NOEMI CUETO PAYANO

DR. LUIS MARTI

SANTO DOMINGO, REP DOM.

2015

AGRADECIMIENTO

¡A DIOS!

INDICE

Introducción.....	pág. 1
Insuficiencia Cardiaca.....	pág 3
Tabla 1.....	pág 5
Familia de los péptidos natriureticos.....	pág 6
Los repetidos natriureticos.....	pág 6
Tabla 2.....	pág 7
Papel fisiológico de los péptidos natriureticos.....	pág 9
Tabla 3.....	pág 10
Tabla 4.....	pág 11
Variaciones en la Insuficiencia cardiaca.....	pág 13
Formas de cuantificar los PN y valores de referencia.....	pag 14
Utilidad clínica de la medición de PNB y Ntpro BNP en la Insuficiencia cardiaca.....	pág. 15
Tabla 5.....	pág 15
Tabla 6.....	pág 16
Tabla 7.....	pág 17
Tabla 8.....	pág 17
Pesquisa de disfunción ventricular izda.....	pág 19
Tabla 9.....	pág 20
Estratificación de riesgo y pronóstico.....	pág 20
Monitorización del tratamiento.....	pág 22
Usos Terapéuticos de los péptidos natriuréticos	pág. 23
Papel de BNP en el pronóstico del paciente ambulatorios.....	pág. 26
Papel BNP en el pronóstico del paciente hospitalizados.....	pág. 26
Papel de BNP en la predicción de Muerte súbita cardíaca.....	pág. 27
Tabla 10.....	pág 27
Utilidad del BNP en el control del tratamiento de IC.....	pág. 28
Utilidad de BNP como agente terapeutico.....	pág 29

Conclusion.....pág 30

Bibliografia.....pág 31

Péptidos Natriureticos en la Insuficiencia Cardíaca

Artículo de revisión

INTRODUCCION

La Insuficiencia cardíaca es un problema grave y de gran crecimiento en los países industrializados. Se calcula que en los EEUU hay más de 5 millones de pacientes que sufren este problema, y cada año se diagnostica por primera vez este complejo sintomático en más de 550,000 pacientes, según el grupo de edad considerado afecta entre 1 y el 10% de la población española y genera aproximadamente 100,000 hospitalizaciones por año. Es una importante causa de consulta externa y con aumento del gasto hospitalario por año, así como ha aumentado el número de casos anual, así también muertes por este diagnóstico, esto a pesar de los avances en el tratamiento farmacológico y la intervención temprana en el ahorro de músculo, en los pacientes que padecen de Infarto agudo al miocardio.

Por otra parte el dx de IC es difícil, utilizando solo criterios clínicos se pueden recoger hasta 50% de falsos diagnósticos de IC. En gran medida la dificultad radica en que algunos de los síntomas característicos como la disnea, no son específicos de la Insuficiencia Cardíaca y puede aparecer en otras entidades: Enfermedad pulmonar crónica, enfermedad tromboembólica, neumonía, anemia ect.

En cualquier situación de Insuficiencia Cardíaca, el corazón intenta mantener su función mediante mecanismo de adaptación a corto –mediano –largo plazo, en especial el sistema nervioso simpático, el sistema renina-angiotensina-aldosterona y, a largo plazo hipertrofia miocárdica. Estos mecanismos inicialmente útiles resultan perjudiciales a largo plazo por empeorar la situación hemodinámica del paciente. Para intentar compensar este exceso de activación los péptidos natriuréticos son liberados por el miocardio, con el fin de proteger al organismo frente a la expansión de volumen.

Han pasado más de 20 años desde que De Bold et al¹ publicaron en 1981 la primera descripción de los efectos diuréticos y natriuréticos de una infusión de extracto de tejido auricular en las ratas¹. Desde entonces, se ha publicado un gran número de trabajos en los que se ha puesto de manifiesto la función del corazón como órgano endocrino. Estas investigaciones llevaron al aislamiento y la clonación del péptido natriurético auricular, primer miembro identificado de una familia de péptidos con una potente acción diurética, natriurética y vasodilatadora. Los antecedentes de la familia de péptidos natriurético datan desde los trabajos de Kisch publicados en 1956, donde se observaba la presencia de gránulos específicos de almacenamiento ligados a la membrana de la célula auricular.

El corazón es capaz de segregar hormonas, y éstas se liberan en cantidades importantes ante determinadas situaciones cardíacas, se ha abierto un horizonte lleno de esperanzas e incertidumbres. Estas hormonas, los péptidos natriuréticos, poseen propiedades diuréticas, natriuréticas y vasodilatadoras. Las utilizadas en clínica son el ANP, BNP y sus porciones terminales (NT-proANP y NT-proBNP). Actualmente, la mayoría de estudios están realizados con el BNP, pero debido a su menor variabilidad y mayor vida media es esperable que en los próximos años se incrementen en gran medida el número de trabajos con NT-proBNP.

Parece haber suficiente evidencia en la actualidad que el nivel plasmático de estas hormonas será de gran ayuda en el diagnóstico, pronóstico, despistaje, control farmacológico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

El estudio PRIMA (Can PRO-brain-natriuretic peptide-guided therapy of chronic heart failure improve heart failure morbidity and mortality?) es el primer estudio a gran escala, prospectivo y aleatorizado para analizar si esta forma de tratamiento de la insuficiencia cardíaca guiado por un objetivo individualizado de NT-proBNP es superior al manejo clínico.

Insuficiencia Cardíaca

La ICC no es una enfermedad específica, porque no tiene una etiopatogenia única, ni se puede hablar de mecanismo fisiopatológico único. Es un síndrome clínico caracterizado por síntomas y signos de sobrecarga de volumen (extravascular e intersticial) que incluye la disnea, estertores o rales pulmonares y los edemas. También se manifiesta clínicamente por síntomas que revelan una perfusión tisular inadecuada, tales como fatiga y/o dificultad en la tolerancia al ejercicio. Por lo tanto, al ser solamente un síndrome clínico no existe ninguna prueba específica que permita su diagnóstico.

Durante un tiempo se pensó que la medición de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, por métodos radio isotópicos permitiría confirmar el diagnóstico de IC si se encontraba deprimida (menos 40%) a esta se la llamo IC sistólica. Sin embargo en un laboratorio de medicina nuclear, utilizando los viejos criterios(mayores y menores) de la clasificación clínica de IC crónica, elaborada y validada en el estudio de Framingham, se llegó a reconocer por primera vez que existían pacientes con signos evidentes de IC que tenían fracción de eyección normal o casi normal. Esta presentación se le llama IC con función sistólica conservada.

Dentro del cuadro general existe un grupo de pacientes con síntomas en reposo o mínimos esfuerzos(clase funcional III-IV, caracterizados además por la presencia de marcadas alteraciones estructurales(fracción de eyección menos de 30% o patrón pseudo normal o restrictivo en el flujo transmitral),episodios frecuentes de descompensación ,elevadas presiones de llenado(presión capilar mayor de 16mmhg o presión venosa central mayor 12mmhg),elevados niveles de BNP o NT-ProBNP, a pesar del tratamiento médico, estos pacientes son portadores de IC avanzada. Su reconocimiento tiene implicación pronóstica y terapéuticas.

La causa más común de IC es la Enfermedad Coronaria, seguida por hipertensión arterial y la miocardiopatía dilatada idiopática. Otros factores de riesgo para desarrollar insuficiencia cardíaca son edad, diabetes, tavaquismo, hiperlipidemia.

Tanto la incidencia como la prevalencia de insuficiencia cardíaca se incrementa con la edad en forma exponencial, y si la incidencia es de 1% en hombres por año y 0.4% en

mujeres por año, con menos de 65 años, pasa a 11% en hombres por año y 5% en mujeres por año, cuando la edad supera los 65 años de edad. A su vez, la prevalencia de la IC en la población es del 1% en los hombres y mujeres menores de 65 años y del 40% en los hombres y 30% en las mujeres mayores de 65 años, de los cuales, aproximadamente un 5-10% son portadores de formas avanzadas del síndrome. La prevalencia de la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo asintomática es 30% en la población general.

En relación al pronóstico, es una enfermedad de alta mortalidad, llegando a un rango de 26% a 75% a los 5 años. Hasta 16% de los pacientes se vuelve a internar en un plazo de 6 meses después de un internamiento por IC., siendo esta la primera causa de hospitalización en personas mayores de 65 años. La muerte súbita es responsable del 30 a 50% de todas las muertes. Casi el 34% de las muertes están precedidas por un evento isquémico mayor.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada, la mortalidad global al año es de alrededor de 30-35%, pudiendo variar entre 20-30% en los cuadros clínicos estables, entre 30 y 50% en los cuadros inestables y refractarios entre 50 y 75% o aún mayor en los cuadros refractarios y con bajo gasto cardíaco. La intolerancia al tratamiento con IECA y Betabloqueantes, los episodios frecuentes de inestabilidad en especial si se acompañan hipotensión e hipoperfusión el deterioro progresivo de la función renal identifican pacientes con pobre sobrevida.

El objetivo del tratamiento es alcanzar una mejoría en el cuadro sintomático, favorecer la estabilidad clínica al reducir las descompensaciones, mejorar la calidad de vida, disminuir las complicaciones y reducir la mortalidad. 24

La IC es un síndrome, frecuentemente, es la vía final común de una serie de procesos fisiopatológicos que lesionan al miocardio. Es vista como un fenómeno complejo resultante de alteraciones locales a nivel del cardiomiocito/intercilio y alteraciones sistémicas resultantes de respuestas compensadoras desadaptativas (activación simpática y neurohumoral) o secundarias a la incapacidad del miocardio de suplir las demandas metabólicas de los tejidos (stress oxidativas e inflamación) 30

Existe un conjunto cada vez más amplio de sustancias bioquímicas circulantes que reflejan distintos aspectos de la fisiopatología de la Insuficiencia Cardíaca, son los llamados

Biomarcadores. En la práctica clínica, pueden ser usados para diagnóstico un problema médico como herramientas en la estratificación de enfermedad o un indicador para diagnóstico diferencial.³⁰

En el año 2001 National Institutes of Health (NIH) estableció la diferenciación de biomarcador como una característica objetivamente medible y evaluada como indicador de proceso normal o patológico, o una respuesta farmacológica a una intervención terapéutica. Puede ser una sustancia bioquímica a partir de una muestra biológica o un registro (presión arterial, ecg, holter) o un examen de imagen (eco, Tac).

Es un indicador de factor de riesgo, estado (preclínico/clínico) o tasa de enfermedad (progresión), convirtiéndose en una característica que se puede medir y evaluar objetivamente. Los biomarcadores de interés en la Insuficiencia cardíaca pueden agruparse de forma general, según el consenso actual de su papel en la fisiopatología del trastorno subyacente. Clasificación cuadro I

TABLA I

<p>A) Marcadores neurohormonales</p> <p>A1) Péptidos natriuréticos cardíacos <i>Péptidos natriuréticos tipo B (BNP, NT-pro BNP)</i> <i>ANP, NT-pro ANP, de región media</i> <i>Péptidos natriuréticos de tipo C (CNP, NT-pro CNP)</i></p> <p>A2) Sistema renina-angiotensina-aldosterona <i>Actividad de renina plasmática</i> <i>Angiotensina II</i> <i>Angiosterona</i></p> <p>A3) Sistema Nervioso adrenérgico <i>Noradrenalina</i> <i>Adrenalina</i></p> <p>A4) Arginina-vasopresina <i>AVP</i> <i>Copeptina</i></p> <p>A5) Péptidos derivados de endotelina <i>Endotelina 1, endotelina grande</i> <i>Afremedulina, proadrenomedulina de región Media</i> <i>Urocortinas I, II, III</i></p> <p>B) Marcadores inflamatorios <i>Proteína C reactiva</i> <i>Factores de necrosis tumoral alfa</i> <i>Fas (APO-1)</i> <i>Interleucinas 1, 6 y 18</i></p>	<p>C) Marcadores de estrés oxidativo <i>LDL oxidadas</i> <i>Mieloperoxidas</i> <i>Biopirinas urinarias</i> <i>Isoprostanos urinarios y plasmáticos</i> <i>Malondialdehído plasmáticos</i> <i>Carboniproteínas</i></p> <p>D) Marcadores del remodelado de matriz intersticial <i>Metaloproteinasas de matriz</i> <i>Inhibidores tisulares de metaloproteinasas.</i> <i>Propéptido procolágeno I</i> <i>Procolágeno III</i></p> <p>E) Marcadores de injuria miocitaria <i>Toponinas I y T Cardiacas</i> <i>Creatinina, CK MB</i> <i>Mioglobina</i> <i>Cinasa de cadenas ligeras de miosina I</i> <i>Proteínas fijadoras de ácidos grasos</i> <i>Cardiacos</i> <i>Albumina modificada por isquemia</i></p> <p>F) Nuevos Marcadores <i>ST2, Adiponectina, Osteoprotegenina,</i> <i>Galectina 3, Coenzima Q10</i> <i>Factor de diferenciación 15</i> <i>NGAL (Lipocalina 2)</i></p>
---	---

Familia de los péptidos natriuréticos

Los Péptidos Natriuréticos (PN) son hormonas de naturaleza proteica liberadas principalmente por las células miocárdicas de los atrios y ventrículos en respuesta a una sobrecarga de volumen o al aumento de las presiones intracavitarias. Tienen propiedades diuréticas y vasodilatadoras. Hacemos una revisión de los antecedentes, papel fisiológico, formas de cuantificar los PN y valores de referencia, utilidad clínica de la determinación del BNP y NT-pro BNP en la insuficiencia cardíaca (IC) y se concluye que las concentraciones de BNP caen rápidamente después de un tratamiento farmacológico efectivo en pacientes con IC. Las concentraciones elevadas de BNP deberían alertar al clínico hacia la descompensación. La monitorización regular del BNP puede también ayudar a estratificar el intervalo de seguimiento para un plan más racional de alta o revisión clínica.

La administración adicional de PNA (Nesiritida, Anaritida) o fármacos que inhiben diversas metalo peptidasas aumentando así el tiempo de vida media de los NP y potenciando su acción es efectiva en los pacientes con IC.

Los péptidos natriuréticos

Marcan una nueva era en el manejo de la Insuficiencia cardiaca.

Su estudio se ha encaminado al diagnóstico y tratamiento de las cardiopatías.²

Se conocen hasta el momento cuatro:

- Péptido Natriurético Auricular (PNA).
- Péptido Natriurético Cerebral (PNB).
- Péptido tipo C (PNC): Sólo aislado en humanos.
- Adrenomedulina (ADM).

Posteriormente, se han identificado otros miembros de esta familia con gran relevancia en muchas enfermedades. Se ha demostrado que las concentraciones de estas sustancias se

alteran en determinadas situaciones (tabla 1), lo que las hace muy útiles en el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de algunas enfermedades.

TABLA 2. Enfermedades caracterizadas por alterar las concentraciones de péptidos natriuréticos comparados con individuos sanos

Enfermedad	Valores de péptidos natriuréticos
Enfermedades cardíacas	
Insuficiencia cardíaca	Muy aumentados
Infarto (2-5 días)	Muy aumentados
HTA con HVI	Aumentados
Enfermedades pulmonares	
Disnea Aguda	Aumentados
Embolismo pulmonar	Aumentados
EPOC	Aumentados
Enfermedades endocrinas y metabólicas	
Hipertiroidismo	Aumentados
Hipotiroidismo	Disminuidos
Síndrome de Cushing	Aumentados
Hiperaldosteronismo primario	Aumentados
Diabetes Mellitus	Normal o aumentados
Cirrosis hepáticas con ascitis	Aumentados
Disfunción renal (aguda o crónica)	Muy aumentados
Síndrome paraneoplásico	Normal o aumentados
Hemorragia subaracnoidea	Aumentados

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, HTA: hipertensión arterial, HVI hipertrofia ventricular izquierda.

La Insuficiencia Cardíaca (IC) constituye uno de los principales problemas de salud en los países occidentales por su elevada mortalidad y por su alta incidencia y prevalencia, de ahí que se considere una verdadera epidemia. Afortunadamente en los últimos años se ha profundizado en el conocimiento de diversos aspectos fisiopatológicos de la IC, cuya evolución ha transitado por varias teorías: cardiorrenal, cardiocirculatoria, etc., sin embargo el conocimiento de los mecanismos neurohormonales revolucionó los conceptos sobre la IC. Actualmente no existen dudas acerca de la importancia de los mecanismos neurohormonales implicados en la fisiopatología de la IC. Dentro de estos encontramos los Péptidos Natriuréticos.³

La IC es un problema creciente y su aumento progresivo se atribuye al envejecimiento de la población y a los avances en el tratamiento de su precursor más importante: el Infarto Agudo de Miocardio. Por esto la incidencia de la IC afecta a los grupos de edad avanzada, llegándose a duplicar su prevalencia cada década. Según el estudio Framingham, esta aumenta un 10% en la población mayor de 65 años. Por otra parte, el pronóstico de la enfermedad es malo, la mortalidad es de un 50% a los 5 años, con un 40% al año, en los casos con disfunción ventricular severa. En el estudio Framingham fue de un 75% para los hombres y de un 42% para las mujeres a los 5 años de diagnosticada.³

Para los propósitos de la siguiente revisión se hará hincapié en lo referente al PNA y el PNB, cuya estructura, fisiología y papel en las enfermedades cardiovasculares (en especial la Insuficiencia Cardíaca), han sido estudiados en mayor detalle y están sujetos a continua investigación.

Papel fisiológico de los péptidos Natriuréticos

PNA: Fue el primero de la familia en descubrirse.

Es liberado por las células de las aurículas, y en menor cuantía por las de los ventrículos, en respuesta a la sobrecarga de volumen y al aumento de las presiones de llenado. Es un péptido compuesto por 28 aminoácidos, 99 al 126 del fragmento terminal C de su pro-hormona: Pro-PNA.¹ Algunos factores humorales circulantes y locales (endotelina y norepinefrina) pueden también regular la síntesis de PNA. Por otra parte el PNA tiene dos dímeros antiparalelos: el alfa-PNA y el beta-PNA, en condiciones fisiológicas el beta-PNA tiene una acción biológica menos intensa y representa la fracción más pequeña del total de PNA.³ El PNA produce dilatación arterial, venodilatación, natriuresis y diuresis, actuando como un modulador o neutralizador del efecto vasoconstrictor, e inhibiendo la secreción de Renina y Aldosterona por mecanismos no conocidos. También reduce la reabsorción tubular de sodio e incrementa la filtración glomerular originando natriuresis y pérdida de agua.²

PNB: En 1988 fue aislado en el cerebro porcino es el segundo componente de la familia conocido como Péptido Natriurético Cerebral (PNB), que constituye el de mayor relevancia clínica.³ Está presente también en las células miocárdicas, en especial en los ventrículos; aunque en menor cuantía puede hallarse en las aurículas. Esto último es motivo de controversia, ya que hay autores que plantean que son las aurículas la fuente principal de PNB.⁵ El gen del PNB humano se localiza en el cromosoma 1 y codifica la prohormona de 108 aminoácidos proPNB, que en la circulación libera el PNB (la sustancia biológicamente activa) formada por 32 aminoácidos, y la Porción amino terminal incluida de 76 aminoácidos denominada NT-proBNP. ^{3,4,23}

La estructura química del PNB es similar a la del PNA. Es almacenado en el miocardio ventricular y el estímulo básico para su liberación son las sobrecargas ventriculares de presión o de volumen.^{1,2} En los estados fisiopatológicos del músculo cardíaco (hipertrofia, dilatación, inflamación o falla) las células miocárdicas re-expresan su capacidad fetal de producción de PNA y B.⁵ Se le atribuyen acciones semejantes al PNA, o sea: efecto hipotensor, diurético, natriurético y relajante de la musculatura lisa.

TABLA 3. Comparación de las características bioquímicas de los péptidos natriuréticos

	ANP	BNP
Composición del péptido	28 aminoácidos	32 aminoácidos
Receptores	RPN-A RPN-C	RPN-A, RPN-C
Precursor	Pre-proANP (151aa)	Pre-proBNP (134aa)
Prohormona	ProANP (126 aa)	ProBNP (108aa)
Almacenaje de la prohormona	Gránulos auriculares	Segregado en los ventrículos sin almacenar
Péptido circulante	NT-ProANP, ANP	NT-ProBNP, BNP
Hormona biológicamente activa	ANP	BNP
Vida media plasmática	3 min	21 min
Estímulo para la liberación	Tensión Pared Auricular	Tensión pared ventricular
Lugar de síntesis	Aurículas	Ventrículos
Acciones fisiológicas de los péptidos natriuréticos		<ul style="list-style-type: none"> - Renal <ul style="list-style-type: none"> ↑ FG ↓ Reabsorción Na⁺ - Vascular <ul style="list-style-type: none"> ↓ Tono arterial ↓ Tono venoso Antiproliferativo - Cardíaco <ul style="list-style-type: none"> Lusitrópico Antifibrótico Antiproliferativo SNS/SRA <ul style="list-style-type: none"> ↑ Tono vagal ↓ Actividad del SNS

RPN: receptor del péptido natriurético; SNS: sistema nervioso simpático; SRA; Sistema renina-angiotensina.

En algunos estudios se ha demostrado que la taquicardia supraventricular aguda incrementa el nivel plasmático del PNA independientemente de la distensión de la aurícula. Se considera que posee potencial antiinflamatorio debido a su acción inhibitoria de mediadores como el Factor de Necrosis Tumoral. También posee efectos antiproliferativos del músculo liso vascular.² Se elimina finalmente mediante dos formas: a través de la endopeptidasa neutra (EN), una ectoenzima; y mediante endocitosis.⁴

TABLA 4. Utilidad de las concentraciones de BNP en pacientes con disnea en urgencias hospitalarias

El BNP es de utilidad diagnóstica en la valoración de pacientes con disnea aguda. Así, en pacientes que acuden a urgencias por un episodio de disnea aguda. Se debe considerar la realización de una historia clínica. Un examen físico. Una radiografía de tórax y un ECG, junto con las pruebas de laboratorio. Incluido el BNP

- Debido a que los valores de BNP se elevan con la edad y pueden estar alterados dependiendo del sexo, la comorbilidad, los fármacos, la medida plasmática del BNP no debe ser valorada de forma aislada, sino en el contexto clínico del paciente.

- Si el BNP es < 100 pg/ml, la posibilidad de fallo cardíaco es muy alto. Valor predictivo positivo del 90%.

- Si el BNP es >500 pg/ml, la posibilidad de fallo cardíaco es muy alto. Valor predictivo positivo del 90%.

- Si el BNP es de 100-500 pg/ml, debemos tener presente las siguientes posibilidades; disfunción cardíaca estable, insuficiencia cardíaca derecha debida a cor pulmonale, embolismo pulmonar agudo. Insuficiencia renal.

- Ante pacientes con fallo cardíaco y valores de BNP normales o demasiado bajos para lo que cabría esperar, debemos sospechar: edema agudo de pulmón súbito (<1-2 h del comienzo de los síntomas), fallo cardíaco por sobrecarga aguda del ventrículo izquierdo (p. ej., regurgitación mitral aguda por rotura del músculo papilar) y obesidad (IMC > 30)

La información complementaria que el BNP proporcional puede ayudar objetivamente a determinar la severidad del fallo cardíaco y a decidir entre ingreso, cuidados intermedios o proceder al alta de urgencias hospitalarias

Contrarresta los efectos de la Norepinefrina, Endotelina y Angiotensina II. Hay evidencia de que inhibe la acumulación de fibras colágenas y de esa manera contrarresta el remodelado ventricular patológico que contribuye a la progresión de la Insuficiencia Cardíaca.^{1,2} Sus efectos biológicos son desencadenados mediante fijación a un receptor: RPNA-A, que activa la guanilatociclasa, provocando un aumento intracelular del GMP cíclico. Ambos: PNA y PNB son agonistas del receptor antes mencionado.

El GMPc ejerce su acción de tres maneras: estimulación de quinasas, estimulando canales de sodio sensibles a la amilorida en el riñón y a través de una o varias fosfodiesterasas.^{5,6}

Resulta interesante indicar que en estudios experimentales, durante el aumento de la tensión atrial el PNB se sintetiza rápidamente por un mecanismo independiente del PNA.^{2,3} Ambos son clarificados por el receptor peptídico C mediante endocitosis y degradados por la citoenzima Endopeptidasa Neutra, esta última está fundamentalmente localizada en el borde en cepillo de las células epiteliales del túbulo contorneado proximal, se trata de una metaloenzima que contiene Zinc y degrada también la bradicinina y la adrenomedulina.⁷

Los Péptidos Natriuréticos se unen al receptor C con igual afinidad, lo que ocasiona su internalización en la célula y degradación enzimática; tras lo cual los receptores tipo C regresan a la superficie celular. Estos receptores son abundantes en el tejido vascular, donde absorben el exceso del PNA y B, y protegen contra el inicio súbito de hipotensión. Los niveles plasmáticos de los Péptidos Natriuréticos dependen al balance entre su producción y degradación por los mecanismos expuestos anteriormente.²⁻⁸

Péptido tipo C: Es el tercer miembro de la familia y fue aislado por primera vez por Matsuo y cols., en 1990. Se han logrado identificar in vivo, dos tipos de Péptido Natriurético tipo C (PNC), uno con 22 y otro de 53 aminoácidos.

El péptido tipo C de 22 aminoácidos, las concentraciones sistémicas del Péptido Natriurético tipo C son muy bajas, parece localizarse casi exclusivamente en el Sistema Nervioso Central y sus niveles en estas áreas son de 30 a 70 veces más altos que las de los PNA y PNB. Se cree que actúa como un neurotransmisor que coordina los aspectos relacionados con el equilibrio de la sal, el agua y la presión sanguínea.⁶ La regulación de su síntesis no es bien conocida, actúa a través de un receptor específico: ANPR-B, altamente expresado en el músculo liso vascular. Es eliminado de la misma manera que los péptidos anteriores.

Las concentraciones sistémicas del Péptido Natriurético tipo C son muy bajas, parece localizarse casi exclusivamente en el Sistema Nervioso Central y sus niveles en estas áreas son de 30 a 70 veces más altos que las de los PNA y PNB. Se cree que actúa como un neurotransmisor que coordina los aspectos relacionados con el equilibrio de la sal, el agua y la presión sanguínea.⁶ La regulación de su síntesis no es bien conocida, actúa a través de un receptor específico: ANPR-B, altamente expresado en el músculo liso vascular. Es eliminado de la misma manera que los péptidos anteriores.

Su utilidad es muy limitada, pues no se eleva en el plasma de los pacientes con IC. Su concentración local en las aurículas y ventrículos sí aumentan con la IC, con efectos locales paracrinos que pueden resultar importantes en dicha situación.²

ADM: La ADM es un péptido de 52 aminoácidos aislado originalmente del Feocromocitoma humano. Está presente en el sistema cardiovascular, riñón, pulmón, hipófisis anterior, tálamo e hipotálamo, medula y corteza suprarrenal. A nivel renal se ha demostrado su presencia en glomérulo, túbulo distal cortical y túbulo colector medular. Además se sintetiza y secreta por células endoteliales, fibra muscular lisa vascular, cardiomiocitos, fibroblastos, macrófagos y células.

La mesangiales.² Estimula la liberación de calcio desde los depósitos intracelulares y la activación de la proteínicas C, activándose el flujo de calcio a través de canales tipo L.

La infusión intravenosa de ADM en casos con IC produjo una disminución significativa de las presiones de llenado ventricular y de las concentraciones plasmática de aldosterona.³ Tiene efectos inotrópicos positivos por mecanismos independientes de AMPc. Interacciona con receptores en algunas células como las células endoteliales y glomerulares que poseen alta afinidad para ADM. En animales de experimentación como la rata, conejo, gato, perro y oveja, la administración intravenosa de ADM produce marcada y prolongada hipotensión.

Relaja los vasos de resistencia a nivel renal, cerebral, pulmón, extremidades inferiores y mesenterio. Se ha demostrado que puede prevenir el remodelado vascular patológico, y que inhibe la ingesta de sodio y agua en animales en experimentación.²

Variaciones en la Insuficiencia Cardíaca

PNA: La síntesis del PNA se incrementa en respuesta al estiramiento auricular debido al aumento de la presión y/o volumen de la aurícula, de esta manera se reduce la reabsorción tubular de sodio e incrementa la filtración glomerular originando natriuresis y pérdida de agua.²

Algunos factores humorales circulantes y locales pueden también regular la síntesis de PNA. Se ha planteado que el aumento es menos marcado en los pacientes con IC que tienen una buena función sistólica, y por otra parte existe una buena correlación entre los niveles circulantes de PNA y el tamaño auricular.³

A medida que progresa la IC, aumenta los niveles de PNA; sin embargo, paradójicamente disminuyen sus efectos, lo cual se ha intentado justificar por varios mecanismos, uno de ellos plantea que en esta fase predomina el dímero beta, que es biológicamente menos activo.

Otro mecanismo refiere una mayor degradación enzimática del PNA por los elevados niveles de EN (Endopeptidasa Neutra) descritos en la IC. Por otra parte se plantea una disminución de los receptores PNAR-A.

Un mecanismo importante lo constituye la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Se ha demostrado que en las fases iniciales de la IC (disfunción asintomática del VI) existe un aumento del PNA, en su forma alfa, sin activación del SRAA, posteriormente en las fases más avanzadas de la IC se produce la activación del SRAA, lo que lleva a un incremento de la angiotensina II provocando la activación de la fosfodiesterasa del C-GMP, enzima responsable de la hidrólisis del C-GMP, provocando por tanto una disminución de los niveles de éste y por ende se reduce el efecto natriurético del PNA.

Los efectos benéficos del PNA se ven superados por los agentes vasoconstrictores cuando la insuficiencia cardíaca se prolonga, no obstante esta sustancia no deja de estar presente lo que la hace útil para el diagnóstico y manejo de esta entidad. En cuanto al equilibrio de líquidos y electrolítico, participa activamente ya que se ha observado que en pacientes deshidratados es inhibido y almacenado en los gránulos de los cardiocitos por más tiempo evitando así la pérdida de sodio y conservando la presión venosa. Todo esto es válido también para el PNB.²

PNB: La concentración circulante de PNB es menos de un 20% de la del PNA en sujetos normales, pero puede igualarla o excederla en los que padecen Insuficiencia Cardíaca, por lo que tiene un rango de variación mayor, provocando este hecho que sea más útil en el diagnóstico. Los efectos que provoca en este estado son similares a los ya citados para el PNA.¹⁻⁴

Formas de cuantificar los Péptidos Natriuréticos y valores de referencia

Las primeras técnicas de medición de la concentración plasmática de PNB fueron las de radioinmunoanálisis Competitivo, que requerían extracción y purificación de la muestra de sangre. El Análisis Inmuno radiométrico no Competitivo usando dos anticuerpos monoclonales para identificar epitopes de la molécula de PNB sustituyó a la primera técnica, debido a que es más precisa y sensible y no requiere extracción sanguínea.

En el 2000 se hizo disponible una determinación rápida de PNB; se trata de un análisis basado en la Inmunofluorescencia (BiositeDiagnostics) no requiere separación del plasma de la muestra y toma sólo entre 10 y 15 minutos para su realización, a diferencia de los anteriores que requieren entre 12 y 36 horas, por lo que los sustituyó. Este método puede ser particularmente atractivo en situaciones clínicas donde el acceso al laboratorio es difícil o cuando se requiera un resultado rápido.

Las concentraciones de PNB han sido reportadas en unidades de pmol/L, ng/L, o pg/mL. El método de determinación rápida expresa los resultados en pg/mL, el rango es entre 5 y 1300 pg/mL o 1.4 y 376 pmol/L.

El punto de corte sugerido para la IC es de 100 pg/ml en los mayores de 55 años. Una fuente potencial de error es que las concentraciones de PNB tienden a variar con el método utilizado, así como con la edad, sexo y dotación genética del individuo.

Los factores genéticos son responsables del 40% de la variación total de la concentración plasmática en sujetos normales. Se ha notado variación similar en el NT-proPNB terminal.^{1,4}

Existe un ensayo de electroquímico luminiscencia disponible para medir NT-pro PNB con un tiempo de procesado de sólo 18 minutos (Roche Diagnostics).

El rango de referencia para el NT-pro PNB es de 68-112 pg/ml, el punto de corte sugerido es de 100 pg/ml para hombres y de 150 pg/ml para las mujeres en Europa; de 125 pg/ml para ambos sexos en Estados Unidos.^{4,7}

Valores de referencia:⁹

- PNB por debajo de 100 pg/ml indica que no hay Insuficiencia Cardíaca.
- PNB entre 100 y 300 sugiere que hay IC.
- PNB por encima de 300 indica IC ligera.
- PNB por encima de 600 indica IC moderada.
- PNB por encima de 900 indica IC grave.

Utilidad clínica de la determinación del PNB Y NT-proPNB en la Insuficiencia cardiaca

El PNB que apenas se había elevado en la fase asintomática de la disfunción ventricular, aumenta de forma espectacular al aumentar el grado de IC, de ahí que se plantease que la determinación plasmática del PNB constituya un método excelente para la valoración de la disfunción del ventrículo izquierdo (VI), para confirmar la IC en pacientes que acuden con disnea, para pronosticar la evolución hacia la IC tras un infarto agudo del miocardio (IMA), en el diagnóstico de la hipertrofia ventricular izquierda en los pacientes con hipertensión arterial y también le han relacionado con diversos parámetros hemodinámicos como la presión telediastólica del VI.¹⁻¹²

TABLA 5. Comorbilidades que pueden influir en la interpretación del BNP. Enfermedad pulmonar

-
- En aproximadamente el 20% de pacientes con enfermedades pulmonares, el BNP está elevado, lo que sugiere un fallo cardiaco asociado, cor pulmonale o errores diagnósticos cuando la verdadera etiología de la disnea es la insuficiencia cardiaca.
 - En el embolismo pulmonar, el BNP está elevado en tercio de los casos y se asocia con Sobrecarga de presión del ventrículo derecho y eleva mortalidad. El BNP no es diagnóstico del embolismo pulmonar agudo. Un valor de BNP elevado en el embolismo pulmonar agudo pronostica una mala evolución, especialmente cuando se asocia con valores de troponina elevados
 - El papel del BNP en la hipertensión pulmonar crónica permanece sin determinar. La enfermedad pulmonar que deriva en hipertensión pulmonar y sobrecarga de presión o volumen del ventrículo derecho derivar en valores altos de BNP, generalmente en el rango de 100-500 pg/ml
-

Varios estudios han confirmado la relación de los niveles del PNB y la etiología, así por ejemplo en el estudio de Joaquín Osca y colaboradores se observa como en el 38% de sus pacientes la cardiopatía isquémica (CI) era la causa de la IC, y fueron éstos los que presentaron los niveles más altos de PNB, así Talwar et al encontraron una mayor concentración del fragmento N-terminal en pacientes con CI.

Otros trabajos sugieren que el PNB aumenta de forma proporcional a la gravedad o tamaño del IMA.^{3,11} También los valores del PNB se elevan proporcionalmente a la gravedad de la IC valorada por la clase funcional, siendo los valores más altos en aquellos con clase funcional III-IV.³ Con relación a otros parámetros como el sexo, la edad y la fibrilación auricular, los resultados son divergentes en los distintos trabajos; aunque la mayor parte de los estudios coinciden en que su nivel es ligeramente mayor en mujeres y tiende a elevarse con la edad.¹⁻⁴

Después de la introducción de la ecocardiografía hace más de 20 años, surge una simple prueba sanguínea con la que se determinan los niveles plasmáticos del Péptido Natriurético tipo B (PNB), que parece ofrecer un avance significativo en estas áreas.⁴ Al relacionarlo con la fracción de eyección (FE) se observa de manera general valores más elevados de PNB en aquellos con FE más deprimida.

TABLA 6. Comorbilidades que pueden influir en la interpretación del BNP. Obesidad

- Dado que los pacientes obesos (IMC > 30) pueden expresar valores de BNP más bajos para los mismos grados de severidad de insuficiencia cardíaca, se debe tener precaución en la interpretación de los valores en estos pacientes
- En los pacientes obesos, es probable que los valores de BNP analizados de forma seriada puedan ayudar a valorar la estabilidad de la insuficiencia cardíaca

Sin embargo, a la hora de valorar las funciones sistólica y diastólica las mensuraciones del PNB no permiten utilizarlo para el diagnóstico diferencial de estas funciones según los resultados de varios trabajos. Otras variables ecocardiográficas han sido estudiadas en relación con el PNB y han presentado una relación significativamente estadística.^{3,11}

Otro elemento que demuestra que éste péptido es un marcador hemodinámico no invasivo lo es sin duda los trabajos donde se correlacionó con las presiones pulmonares, presiones del VI y aurícula derecha. Nagaya N et al en su trabajo observaron que los altos niveles plasmáticos de PNB tenían una asociación independiente con un incremento de la mortalidad en pacientes con hipertensión pulmonar.³

Es importante a la hora de valorar los niveles plasmáticos de los péptidos, es tener en cuenta la creatinina plasmática, ya que numerosos trabajos han reflejado que las concentraciones de los péptidos aumentan con la insuficiencia renal, tan es así que se plantea como la segunda causa más importante después de las afecciones miocárdicas, aunque se refiere que existen diferencias entre los niveles plasmáticos de los distintos péptidos en la insuficiencia renal, así el PNB es probablemente el menos influenciado por la función renal.³

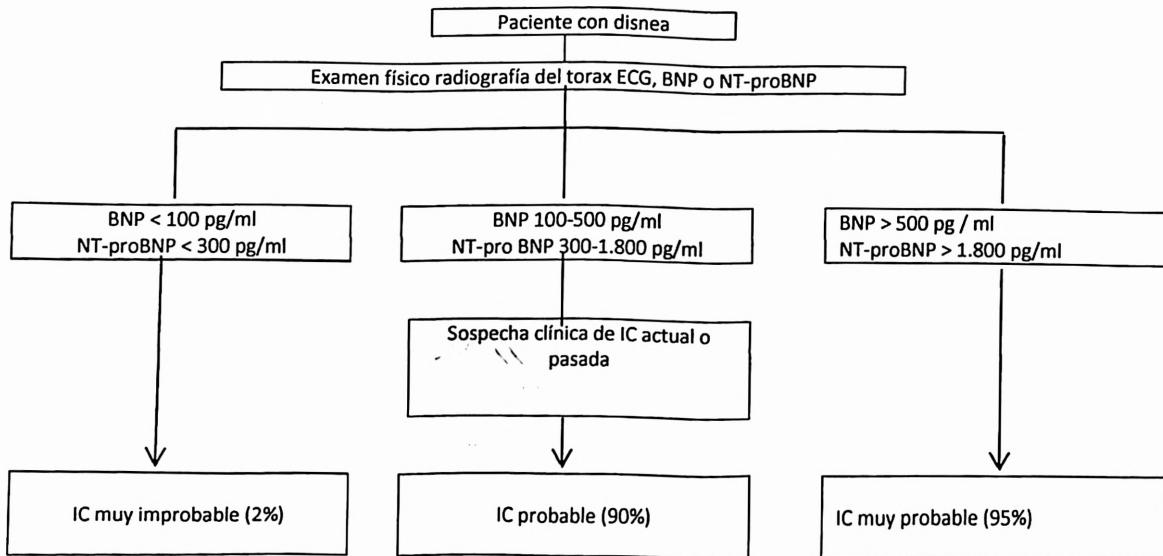
No solamente en pacientes con IC los péptidos son considerados marcadores pronósticos. Se conoce que en la población anciana sin IC pueden encontrarse niveles altos de PNB. Estos estudios han demostrado que las concentraciones plasmáticas del PNB, en este grupo, son un marcador de riesgo de morbilidad y mortalidad cardíaca.^{3,4}

La posible utilidad de la determinación del PNB en el campo de la IC puede abarcar: 1-10

1. Diagnóstico de disnea.
2. Pesquisa de pacientes con Disfunción Ventricular Izquierda.
3. Estratificación de riesgo y pronóstico.
4. Monitorización del tratamiento.

En la insuficiencia cardíaca (ICC), el PNB es un marcador de la activación neurohormonal y su determinación ha demostrado tener valor diagnóstico, pronóstico y de utilidad en control del tratamiento.^{11,13} El descubrimiento de los péptidos natriuréticos supuso la confirmación del corazón como órgano endocrino, capaz de regular el estado hemodinámico de forma conjunta con otros órganos (sistema nervioso central, barorreceptores, riñón, etc.). Así, el PNB ha demostrado ser un perfecto marcador del estado de activación neurohormonal en pacientes con IC, donde su elevación es marcador de mal pronóstico de forma independiente de otras variables, como la edad, la FEVI o el sexo.¹¹

TABLA 7. Diagnóstico de disnea



Algoritmo y valores de BNP y NT-pro BNP recomendados para definir la actitud que se debe seguir ante un paciente que acude con disnea a urgencias hospitalarias. ECG: BNP: péptido natriurético cerebral; La determinación de péptidos natriuréticos puede estar recomendada como paso previo al ecocardiograma ante la sospecha de insuficiencia cardiaca.

El punto de corte óptimo para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca en atención primaria no está completamente definido. El objetivo es determinar dicho punto de corte.

TABLA 8. Utilidad de las concentraciones de BNP en pacientes con disnea en urgencias hospitalarias

El BNP es de utilidad diagnóstica en la valoración de pacientes con disnea aguda. Así, en pacientes que acuden a urgencias por un episodio de disnea aguda. Se debe considerar la realización de una historia clínica, un examen físico, una radiografía de tórax y un ECG, junto con las pruebas de laboratorio, incluido el BNP.

- Debido a que los valores de BNP se elevan con la edad y pueden estar alterados dependiendo del sexo, la comorbilidad, los fármacos, la medida plasmática del BNP no debe ser valorada de forma aislada, sino en el contexto clínico del paciente
- Si el BNP es < 100 pg/ml. la posibilidad de fallo cardíaco es muy baja. Valor predictivo negativo del 90%
- Si el BNP es de 100-500 pg/ml. debemos tener presentes ñas siguientes posibilidades: disfunción cardiaca derecha debida a co Pulmonale, embolismo pulmonar agudo. Insuficiencia renal.
- Ante pacientes con fallo cardíaco y valores de BNP normales o demasiado bajos para lo que cabría esperar, debemos sospechar: edema agudo de pulmón súbito (< 1-2 h del comienzo de los síntomas), fallo cardíaco por sobrecarga aguda del ventrículo izquierdo (p. ej., regurgitación mitral aguda por rotura del musculo papilar) y obesidad (IMC > 30) .

La información complementaria que el BNP proporciona puede ayudar objetivamente a determinar la severidad del fallo cardíaco y a decidir entre ingreso, cuidados intermedios o proceder al alta de urgencias hospitalarias

Es cada vez más extendido el uso de la determinación del PNB para el diagnóstico etiológico de la disnea tanto en pacientes ambulatorios como en los que acuden al Servicio de Urgencias.¹⁻¹⁰ En ambos grupos la situación es diferente, en los que acuden al servicio de urgencias el cuadro es más agudo, están peor desde el punto de vista sintomático y en general la causa más frecuente es la enfermedad de las arterias coronarias.⁴

Hay varios estudios que han documentado el papel del PNB en el diagnóstico de la Insuficiencia Cardíaca en el paciente ambulatorio: En el Natriuretic Peptide in the Community Study se analizó una muestra compuesta por 304 individuos, de los que al ingreso sólo el 25% cumplió los parámetros de diagnóstico de IC de la Sociedad Europea de Cardiología (SEC). Cuando se le sumaban exámenes complementarios habituales (EKG, Rx de Tórax, Ecocardiograma), el porcentaje de diagnóstico mejoraba en un 7%, si se le sumaba la determinación de PNB se incrementaba a un 21%.⁴

Los niveles de PNB son útiles en el ámbito comunitario para el diagnóstico de certeza en pacientes en los que se sospecha la IC. En los pacientes con sospecha clínica, si el PNB está por encima del punto de corte, entonces el diagnóstico de IC es muy probable y se debería investigar a fondo. Si los niveles están por debajo del punto de corte, entonces el diagnóstico es muy improbable y se deberían investigar otras causas.

En la práctica, un punto de corte de 100 pg/ml proporciona gran exactitud diagnóstica.⁴ En los pacientes que acuden al servicio de urgencias la evidencia de la importancia de la determinación de los niveles de PNB para el diagnóstico de certeza de la causa de la disnea quedó demostrada por un gran estudio: El Breathing Not Properly Study, en el que se incluyeron 1586 pacientes con disnea aguda, el PNB fue capaz de diferenciar entre las causas cardíacas y no cardíacas de disnea con gran especificidad y un alto valor predictivo negativo.^{1,4} Tomando como punto de corte el valor de 100 pg/ml fue significativamente más exacto que el juicio clínico y los métodos tradicionales de diagnóstico. Cuando se adiciona al criterio clínico aumenta la exactitud diagnóstica un 10%. En un tercio de los pacientes en los que no estaba claro el diagnóstico, la determinación del PNB clasificó correctamente el 74%; mientras que el margen de error fue sólo de un 7%.⁴ Sin embargo, es importante recordar que el PNB no es una prueba diagnóstica específica, sus niveles deben interpretarse en un amplio contexto clínico: La isquemia, el infarto y la insuficiencia renal elevan sus niveles, el tratamiento con b-bloqueantes tiene efectos variables sobre su concentración; mientras que los IECA y diuréticos la reducen.⁴

Para los pacientes que acuden al Servicio de Urgencias con el diagnóstico de IC se debería:

Realizar anamnesis cuidadosa y examen físico completo, así como EKG, Rx de tórax junto con las determinaciones de laboratorio que incluyan PNB.

Si los niveles están por debajo de 100 pg/ml, el diagnóstico de IC es improbable.⁴ Hay muy pocos estudios referentes a la determinación de PNB en los pacientes con IC que ingresan en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), existen dos que merecen mención; aunque el grupo de pacientes incluido en cada uno no fue muy grande. En uno de ellos se trató de

determinar si el PNB era una herramienta útil para el diagnóstico precoz de la IC en la UCI, ya que muchas veces la terapéutica se ve demorada porque el diagnóstico no está claro.

Se analizaron 84 pacientes que ingresaron a lo largo de 4 semanas, los pacientes con disfunción cardíaca tenían unos niveles significativamente mayores que los que no la presentaban (516 pg/ml frente a 67 pg/ml). Estableciendo un punto de corte de 144 pg/ml encontraron un 92% de sensibilidad, un 86% de especificidad y un 96% de valor predictivo negativo, concluyendo que el PNB es un fuerte predictor de IC.⁴

Se analizaron los factores que pueden provocar variaciones en los niveles plasmáticos en 120 pacientes, los 35 que presentaban patología cardíaca tenían concentraciones sanguíneas más altas que los otros, en el grupo sin patología cardíaca las mujeres presentaron niveles mayores que los hombres. El análisis logístico confirmó que el PNB es el más fuerte predictor de patología cardíaca en el paciente crítico.⁴

Pesquisa de la Disfunción Ventricular Izquierda

Se ha sugerido que el PNB puede tener un papel importante en la pesquisa de la Disfunción Ventricular Izquierda en los pacientes que han tenido infarto cardíaco y en la población general. En los pacientes con historia anterior de IMA, los niveles de PNB son inversamente proporcionales a la Fracción de Eyección (FE).^{3,4,7} Sin embargo a la hora de valorar las funciones sistólica y diastólica las mensuraciones del PNB no permiten utilizarlo para el diagnóstico diferencial de estas funciones según los resultados de varios trabajos.

Otras variables ecocardiográficas han sido estudiadas en relación con el PNB y han presentado una relación significativamente estadística.³ Un estudio en sujetos de entre 70 a 84 años mostró que aquellos con Disfunción Sistólica Asintomática del VI tenían una mayor concentración de PNB que aquellos sin evidencia de disfunción. Sin embargo, otros estudios han sugerido que el PNB tiene una limitada utilidad diagnóstica en identificar la disfunción del VI en la comunidad.⁴

En la práctica, la determinación del PNB no es apropiada para el pesquizado de la disfunción del VI en grandes poblaciones asintomáticas.

Su determinación puede tener algún valor en subgrupos de alto riesgo, tales como pacientes después de un infarto de miocardio, pacientes con diabetes o aquellos con historia crónica de hipertensión mal controlada, aunque la ecocardiografía probablemente continúa siendo el principal método de valorar la función del VI en esta población. Son necesarios más trabajos respecto a este tema antes de recomendar un cambio en la práctica actual.^{1,3,4}

En la tabla 7 se aprecian las directrices generales recomendadas por el panel de expertos del BNP.²³

TABLA 9. BNP en la disfunción diastólica

-
- El BNP es de utilidad en la detección de pacientes con disfunción diastólica. Los valores elevados de BNP cuando hay alteraciones del llenado diastólico ayudan a reforzar el diagnóstico de disfunción diastólica.
 - La concentración de BNP por encima de un determinado punto de corte ajustado a la edad identificar a pacientes de edad avanzada con disfunción diastólica.
-

Estratificación de riesgo y pronóstico

Se ha sugerido que el PNB es un medio de identificar a aquellos pacientes con IC con alto riesgo de muerte u hospitalización, de cara a orientar la terapia e incluso seleccionar pacientes candidatos a trasplante cardíaco. La concentración plasmática de PNB es más elevada en pacientes con síntomas más severos y en aquellos con mayor daño. La elevación del PNB es capaz de diferenciar entre una disfunción ventricular moderada o severa.

Tsutamoto et al han concluido en un estudio realizado que el PNB es un predictor independiente de muerte en pacientes con IC, y es superior al PNA para predecir la mortalidad. En dicho trabajo observaron que cada 10 pg/ml que aumentaba la concentración plasmática de PNB, el riesgo de muerte aumentaba en un 3% en un período de seguimiento. El PNB es también un predictor independiente de todas las causas de mortalidad en pacientes con disfunción del VI asintomática o mínimamente sintomática, siendo superior a la norepinefrina y a los volúmenes del VI.

En pacientes con IC aguda, el PNB parece ser un predictor independiente de mortalidad cardiovascular y es también un predictor de supervivencia en pacientes hospitalizados con IC descompensada. Este último estudio, sugirió que las concentraciones plasmáticas de PNB antes del alta ayudan a identificar pacientes con fallo cardíaco que están en bajo riesgo de readmisión dentro del siguiente mes. Recientes datos en una pequeña cohorte de pacientes con IC sugirieron que tanto el PNB como el NT-PNA tenían valor predictivo de supervivencia libre de eventos a un año.^{4,11,12,14}

El estudio recientemente publicado por Isnard et al en 250 pacientes es el primero que compara el valor del PNB plasmático y el pico de consumo de oxígeno (VO₂). El análisis multivariado entre 13 variables mostró que el PNB fue el predictor independiente más fuerte de muerte o trasplante urgente, seguido del sodio sérico, frecuencia cardíaca en reposo, endotelina plasmática y pico de VO₂. Los pacientes con niveles del PNB superiores a 260 pg/ml tienen más de un 30% de riesgo al año de muerte o trasplante urgente.⁴ La estratificación del riesgo en la IC se ve confundida por el hecho de que esta enfermedad es multisistémica e implica la alteración de la regulación de los sistemas neurohormonales y la disfunción de otros sistemas, como el renal y el musculoesquelético.¹⁵

Grandes ensayos en IC han sugerido que más del 50% de las muertes pueden ser debidas a una arritmia antes que a un deterioro de la función de bomba. Aunque otros marcadores del estado hemodinámico podían ayudar a valorar la severidad de la enfermedad, el PNB

podría ser el primer marcador que también refleje el intento fisiológico de compensar las alteraciones fisiopatológicas y restaurar la homeostasis circulatoria. De aquí, que el PNB podría influenciar tanto en la disfunción mecánica como en la inestabilidad arrítmica, ambos mecanismos más comúnmente implicados en la mortalidad de la IC.

Berger et al han realizado un estudio en 452 pacientes con FE inferior al 35% siguiéndolos durante tres años, encontrando que el PNB es el único predictor independiente de muerte súbita, hallazgo que también ha confirmado en su estudio Isnard et al.

El significado de estos hallazgos adquiere relevancia en el tema de la prevención de la muerte súbita con el uso de desfibriladores implantables. Para algunos expertos en el tema el PNB podría ayudar a identificar a estos pacientes.^{4,15-18}

En resumen y como aplicación práctica en los centros especializados, la medida de la concentración plasmática del PNB puede proporcionar información útil adicional a la valoración clínica en situaciones donde se requiere una estratificación de riesgo, por ejemplo, en la selección de pacientes con IC avanzada para trasplante o como guía en la indicación de dispositivos: desfibriladores implantables, terapéutica de resincronización.¹⁵⁻¹⁸

Se necesitan otros estudios para confirmar si la determinación plasmática del PNB se debería usar como una prueba de forma aislada o junto con otros parámetros. Además, se necesita comprobar si una única medida es suficiente para predecir el pronóstico del paciente o si un cambio en la concentración a lo largo del tiempo y con el tratamiento proporciona más información.⁴

Monitorización del tratamiento

Se sabe que las concentraciones de PNB caen rápidamente después de un tratamiento farmacológico efectivo en pacientes con IC.^{19,20} La magnitud de este efecto queda reflejada en un estudio de Maeda et al en 102 pacientes con IC severa, que fueron estudiados basalmente y después de tres meses de la optimización del tratamiento médico incluyendo IECA, bloqueadores beta y digoxina. Se consiguieron reducciones significativas en los niveles del PNB (desde 917 a 285 pg/ml) así como otros factores neurohormonales tales como la norepinefrina (desde 964 a 431 pg/ml).^{4,10,12}

En la consulta ambulatoria, aquellos pacientes cuya clase funcional mejoraba entre las visitas mostraron una reducción estadísticamente significativa en las concentraciones plasmáticas de PNB de aproximadamente un 50%.²⁰ Otras variables tales como el NT-proPNA y PNA o la fracción de eyección no mostraron cambios estadísticamente significativos.

Los datos de un estudio piloto han sugerido que el tratamiento vasodilatador puede ajustarse para reducir las concentraciones de PNB hacia el rango normal en pacientes con ligera a moderada insuficiencia.⁴

En el estudio de Kazanegra et al, los pacientes sometidos a monitorización hemodinámica que tenían cambios en la presión capilar se correlacionaban estrechamente con la caída de niveles del PNB y con la mejoría clínica. Así, en el futuro, puede ser posible que el ajuste de vasodilatadores no requiera cateterización de Swan-Ganz, sino más bien el uso del nivel de PNB como un indicador de la presión capilar y tal vez como medida no invasora del gasto cardíaco.^{4,19}

Sin embargo, la monitorización de la terapia de acuerdo con la determinación del PNB se complica por la amplia variación de los niveles detectados en pacientes con IC sintomática lo que puede hacer difícil el ajuste del tratamiento hasta un nivel diana de PNB.^{4,20}

No obstante, hay algunas evidencias del posible beneficio de la aproximación terapéutica guiada por los niveles de PNB (con diuréticos e (IECA) de un ensayo aleatorizado en 69 pacientes con IC sintomática debida a disfunción sistólica del VI. La mitad de los pacientes recibieron el tratamiento guiado según la determinación del PNB y el resto según la monitorización clínica. Este estudio encontró que los eventos totales cardiovasculares fueron menores en el primer grupo de pacientes. Además el tiempo hasta el primer evento cardiovascular, IC o muerte se retrasó.⁴

Existen pocos datos disponibles como para hacer una firme recomendación respecto al nivel objetivo del PNB y a qué nivel el tratamiento debería ser alterado. Sin embargo las concentraciones elevadas de PNB deberían alertar al clínico hacia la descompensación.

La monitorización regular del PNB puede también ayudar a estratificar el intervalo de seguimiento para un plan más racional de alta o revisión clínica.⁴

Usos terapéuticos de los Péptidos Natriuréticos

Hay diferentes opciones para incrementar la actividad de los péptidos natriuréticos con posible utilidad en la IC:

- a) administración directa de péptido natriurético (nesiritida o anaritida);
- b) administración de agonistas no peptídicos del sistema;
- c) inhibición de la EPN, enzima que inactiva los péptidos natriuréticos y
- d) administración de inhibidores simultáneos de la endopeptidasa neutra y de la enzima de conversión de la angiotensina (omapatrilato).

La investigación con inhibidores de la EPN ha sido suspendida debido a sus efectos secundarios. En el momento actual, sólo continúa la investigación clínica con nesiritida, que ha sido recientemente comercializada en varios países.^{8,9,17}

Nesiritida: Es el péptido natriurético humano tipo B de 32 aminoácidos obtenido mediante tecnología recombinante. Por vía intravenosa, sus efectos aparecen a los 15 minutos de su administración y persisten durante 2 a 3 horas. La Nesiritida presenta un volumen de distribución de 0.19 l/kg y se biotransforma a través de la endopeptidasa neutra, con una semivida de 18 a 23 minutos, muy superior a los 4 minutos, del PNA, si bien sus efectos biológicos persisten durante 1 a 4 horas. Además, a diferencia del PNA, la contribución de los receptores tipo C y de la EPN al aclaramiento del PNB es mínima en pacientes con IC.

No es necesario reajustar la dosis en ancianos o en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, la respuesta al PNB disminuye en pacientes con ascitis/cirrosis, que presentan una menor respuesta a la nesiritida, por lo que en ellos es necesario aumentar la dosis para alcanzar la respuesta hemodinámica deseada.^{8,9}

Administración: La Nesiritida se administra como un bolo inicial de 2 µg/kg, seguida de una infusión continua de 0.01 µg/kg/min. La dosis se puede incrementar cada tres horas en un rango de 0.005 µg/kg/min, precedida por un bolo de 1 µg/kg, hasta un máximo de 0.03 µg/kg/min. Si ocurre hipotensión, la infusión debe ser descontinuada hasta que se restituyan valores aceptables de tensión arterial, se comienza con una dosis 30% menor que la inicial sin repetir el bolo.¹

En el estudio PRECEDENT (Prospective Randomized Evaluation of Cardiac Ectopy with Dobutamine or NaTrecor) de cálculo de dosis, se compararon frente a placebo los efectos de la infusión endovenosa continua de Nesiritida: bolos de 0.25 a 1 µg/kg seguidos de una infusión de 0.015 - 0.06 µg/kg/min, respectivamente. La Nesiritida produjo una mejoría rápida y significativa en pacientes con IC clase funcional II-IV, fracción de eyección (FE) = 35% y a las 6 y 24 h de su administración, el grupo tratado con Nesiritida presentaba una mayor reducción de la presión capilar pulmonar (PCP) y de las resistencias vasculares periféricas, así como un mayor aumento del índice cardíaco, que el grupo tratado con placebo.⁸

En un estudio abierto realizado en 127 pacientes hospitalizados por IC descompensada (PCP = 18 mmHg, tensión arterial sistólica > 90 mmHg e índice cardíaco < 2.7 L/min/m²), la Nesiritida (bolo de 0.015 ó 0.03 µg/kg/min durante 6 horas) disminuía la pre/poscarga y la PCP, aumentaba el volumen minuto, mejoraba los índices de función diastólica ventricular y disminuía la sintomatología: disnea, fatiga significativamente más que el placebo; no aumentaba la frecuencia cardíaca y no producía efectos proarrítmicos.⁸ La Nesiritida está contraindicada en pacientes con hipotensión arterial: tensión arterial sistólica < 90 mmHg, choque cardiogénico, miocardiopatía obstructiva, estenosis aórtica grave, pericarditis constrictiva, estenosis valvular, taponamiento pericárdico o con baja presión de llenado ventricular o insuficiencia hepática o renal grave.^{8,17}

Anaritida: En la actualidad se están estudiando nuevos péptidos obtenidos por tecnología recombinante: PNAa (28 aminoácidos), mini-PNA (15 aminoácidos), anaritida (PNA de 25 aminoácidos) y vasonatrida (quimera de PNA y PNC). La anaritida produce vasodilatación de la arteriola glomerular aferente y vasoconstricción de la arteriola eferente, aumentando la velocidad de filtración glomerular en pacientes con insuficiencia renal aguda y oliguria.⁸

En un estudio en humanos, se administró el péptido natriurético atrial sintético en seis pacientes con insuficiencia cardíaca (NYHA III o IV) y en seis sujetos sin IC. La infusión en pacientes sanos a concentraciones plasmáticas ligeramente por arriba de las normales, provoca la diuresis y natriuresis sin cambios en la presión sanguínea. Estas infusiones reducen las concentraciones plasmáticas de renina y aldosterona e inhibe la secreción de la angiotensina II, estimulada por la secreción de la aldosterona; sin cambios significativos en el volumen efectivo.

Al aplicarse en cantidades mayores en pacientes con insuficiencia cardíaca (ya que el PNA tiene una vida media tan corta se recomiendan infusiones a una velocidad de 0.1 µg/kg/min) se provocó una reducción en las presiones del atrio derecho y en la presión de la arteria pulmonar enclavada,

una reducción de las resistencias vasculares sistémicas, aumento del volumen disponible, estimuló la natriuresis y la diuresis pero en menor grado que en los pacientes sin insuficiencia cardíaca, e inhibió tanto el sistema de renina-angiotensina como el sistema nervioso simpático, al demostrarse una disminución en las concentraciones de norepinefrina a medida que se administraba la infusión del PNA.⁶

Los resultados hemodinámicos observados en este estudio son compatibles con el concepto establecido de que los vasodilatadores convencionales producen un mayor beneficio en la función del ventrículo izquierdo en un corazón deteriorado que en el corazón normal.⁶

Este estudio indica que la administración adicional del PNA es efectiva en los pacientes con insuficiencia cardíaca, lo cual sugiere que los receptores del PNA no están saturados, incluso si están regulados a la baja. Por lo tanto la vasodilatación y la natriuresis se logran sin la activación posterior de las neurohormonas vasoconstrictoras. Lo que proporciona intrigantes posibilidades para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, como un agente

vasodilatador sin el reflejo de la estimulación simpática y un agente natriurético sin la activación del Sistema Renina-Angiotensina.^{6,21}

Existen fármacos que inhiben diversas metalopeptidasas, como la EPN, que cataliza la degradación de los péptidos vasodilatadores y antiproliferativos (péptidos natriuréticos auriculares, cininas) y las enzimas de conversión de la angiotensina (ECA) y de la Endotelina 1 (ECE), de esta manera aumentan el tiempo de vida media de los Péptidos Natriuréticos y potencian su acción. El fármaco más representativo es el omapatrilato, un inhibidor mixto de ECA y EPN. Esta inhibición se traduce en un aumento de mediadores vasodilatadores (péptidos natriuréticos, adrenomedulina, cininas, prostaciclina-PGI₂, NO) y una reducción de los vasoconstrictores: A-II, tono simpático.

El omapatrilato produce una reducción de las presiones arteriales sistólica y diastólica superior a la de otros antihipertensivos (amlodipino, lisinopriilo), independientemente de la edad, el sexo y la raza del paciente. Se absorbe bien por vía oral y alcanza concentraciones plasmáticas máximas entre 0.5 a 2 horas. Presenta una semivida de 14 a 19 horas, lo que permite administrar el fármaco una vez al día. Se biotransforma en varios metabolitos inactivos que se eliminan por vía renal. La semivida del fármaco no se altera en pacientes con insuficiencia renal.⁸

Papel del BNP en el pronóstico de pacientes ambulatorios

Los valores aumentados del BNP han resultado ser un poderoso marcador pronóstico y de estratificación del riesgo en pacientes con insuficiencia cardiaca. Algunos estudios muestran una buena correlación entre las concentraciones de BNP y la supervivencia. Sin embargo, no está tan claro que haya buena correlación entre las concentraciones de BNP y las puntuaciones de los cuestionarios de la calidad de vida realizados por los propios pacientes⁵⁴. El estudio Val-HeFT (Valsartan in HeartFailure)⁵⁵ valoró el papel del valsartán en la insuficiencia cardiaca moderada y severa. El BNP se determinó en todos los pacientes en la aleatorización y en el seguimiento a los 4, 12 y 24 meses. Los pacientes con un BNP por debajo de la mediana tuvieron un riesgo relativo (RR) de 2,1 para la mortalidad y de 2,2 para el primer evento al compararlos con el grupo de pacientes con BNP por debajo de la mediana. Además, hubo un incremento en el riesgo relativo de mortalidad y morbilidad en cada cuartil (< 41 pg/ml, RR = 1,0; 41-97 pg/ml, RR = 1,47; 97-238 pg/ml, RR = 2,27; > 238 pg/ml, RR = 3,95).

BNP en el pronóstico de pacientes hospitalizados

Algunos estudios recientes apoyan la idea de utilizar los cambios en las concentraciones de BNP como marcador pronóstico para indicar el alta hospitalaria.

Bettencourt et al⁵⁶ estudiaron la capacidad del BNP para predecir eventos en 50 pacientes hospitalizados por descompensación cardiaca aguda. El BNP disminuyó en todos durante el ingreso, pero este descenso fue mayor en los que estuvieron libres de reingresos posteriores por causa cardiovascular o muerte. Los pacientes que mantuvieron el BNP elevado durante la hospitalización tuvieron algún evento a los 6 meses. En el grupo de pacientes que no tuvo eventos en los 6 meses posteriores al alta, el BNP descendió de 619 ± 491 a 328 ± 314 pg/ml; por contra, en el grupo de más eventos los valores descendieron de 779 ± 608 a 643 ± 465 pg/ml.

Parece evidente que los valores sanguíneos de BNP poseen una capacidad pronóstica importante una vez determinado su valor en el momento del ingreso y del alta. Un patrón favorable sería un descenso desde el ingreso > 50% o un valor < 350 pg/ml en el momento del alta. Los pacientes con valores elevados del BNP durante la hospitalización o con valores > 500 pg/ml el día del alta tienen una alta tasa de eventos y debemos intentar optimizar al máximo el tratamiento y realizar un seguimiento más estrecho.

BNP en la predicción de muerte súbita cardíaca

Los estudios disponibles indican que el BNP refleja de forma precisa la presión de llenado ventricular aguda, la dilatación y el estrés parietal. Todo ello puede indicar un incremento del riesgo de arritmias ventriculares y muerte súbita.

Berger et al⁵⁷ demostraron esta relación en 452 pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca ligera y depresión de la fracción de eyección (< 35%). Encontraron que los valores de BNP eran un marcador predictivo independiente de muerte súbita. También, que un BNP > 130 pg/ml separaba a los pacientes con bajo y alto riesgo de muerte súbita. De hecho, tan sólo el 1% de los pacientes con valores de BNP < 130 pg/ml murió súbitamente, mientras que cuando el valor fue > 130 pg/ml fallecieron súbitamente el 19%.

La resincronización cardíaca es un tratamiento aceptado actualmente, ya que mejora los síntomas de la insuficiencia cardíaca y la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada y severa, disfunción ventricular y asincronía⁵⁸. Se ha demostrado que, en estos pacientes, este tratamiento reduce la incidencia de arritmias ventriculares y que las concentraciones de BNP descienden cuando se inicia la resincronización y vuelven a ascender en caso de desactivar el sistema¹⁹.

TABLA 10. BNP en la muerte súbita

-
- El BNP es un predictor independiente de mortalidad en la insuficiencia cardíaca. Los cambios en los valores de BNP se asocian con morbilidad y mortalidad. Este hecho proporciona a los médicos la oportunidad de ser más agresivos en el tratamiento de los pacientes con valores elevados..
 - Muchos estudios indican que concentraciones de BNP son productoras de muerte súbita cardíaca. Así, los valores de BNP podrían ayudar a seleccionar a pacientes que obtendrían un mayor beneficio con los nuevos tratamientos, como la implantación de un resincronizador o desfibrilador.
-

Utilidad del BNP en el control del tratamiento de Insuficiencia cardiaca

El BNP es un importante marcador del riesgo de rehospitalización después del alta hospitalaria. Un BNP elevado inmediatamente tras el alta suele asociarse con una sobrecarga de volumen y puede indicar que los diuréticos no están bien ajustados. Cuando un paciente cardíopata acude al servicio de urgencias con síntomas indicativos de descompensación cardiaca, un BNP similar a los valores basales, hacen muy improbable la descompensación cardiaca. No obstante, el BNP no debe utilizarse de forma aislada y debe ser valorado en el contexto clínico junto con otros datos de la historia clínica y el examen físico. Se ha sugerido que, en caso de descompensación cardiaca, el incremento sobre el valor basal debe ser al menos del 50%⁶⁶.

La correlación entre el descenso de la concentración de BNP y la mejoría de los síntomas de los pacientes indica que el BNP puede ser utilizado como guía del tratamiento, tanto en el paciente ambulatorio como durante el ingreso hospitalario.

The Australia-New Zealand HF Group⁶⁷ analizó las neurohormonas plasmáticas para predecir resultados adversos y la respuesta al tratamiento en 415 pacientes con disfunción ventricular aleatorizados para recibir carvedilol o placebo. Encontraron que el BNP fue el mejor predictor del éxito o fracaso de la utilización del carvedilol.

En el Rapid Assessment of Bedside BNP in Treatment of HF (RABBIT)⁶⁸ se pudo observar que los pacientes con una baja fracción de eyección pero con valores de BNP < 200 pg/ml tuvieron un buen pronóstico.

Un estudio de 452 pacientes ambulatorios con fracción de eyección < 35% encontró que un punto de corte del BNP de 130 pg/ml diferenciaba entre pacientes con alta o baja tasa de supervivencia y muerte súbita. Tan sólo el 1% de los pacientes con valores bajos de BNP murió súbitamente, en comparación con el 19% cuando se excedió el punto de corte²³.

Se ha demostrado que los IECA, los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II, los antagonistas de la aldosterona y, probablemente, los bloqueadores beta disminuyen las concentraciones de BNP. No obstante, no está claro si el efecto es debido a los fármacos o a la mejoría de la insuficiencia cardiaca.

En la práctica clínica se puede aconsejar que la concentración de BNP que se debe alcanzar es de < 200-300 pg/ml con tratamiento estándar de IECA, bloqueadores beta y diuréticos. Los pacientes con valores de BNP entre 200-500 pg/ml suelen estar en clase funcional II/III (NYHA) y pueden requerir más diuréticos, especialmente espirolactona. Los pacientes que a pesar del tratamiento médico tienen síntomas importantes suelen tener unas concentraciones de BNP altas (400-600 pg/ml) y debe plantearse la perfusión continua de inotropos o nesiritide, resincronización, trasplante cardiaco o dispositivos de asistencia ventricular. En el futuro, las células madre o la terapia génica pueden desempeñar un papel importante en el tratamiento de este subgrupo de pacientes.

Utilidad del BNP como agente terapéutico

El Follow Up Serial Infusions of Natreacor (FUSION) trial 70 fue un estudio multicéntrico, aleatorizado y abierto en el que se valoró a 210 pacientes con insuficiencia cardíaca y alto riesgo de hospitalización. La aleatorización se hizo con tratamiento estándar (podía incluir inotrofos intravenosos) frente a nesiritide añadido a su medicación estándar (este grupo sin inotrofos). El estudio mostró que la infusión semanal de nesiritide en pacientes ambulatorios fue bien tolerada y se asoció con pocos fallecimientos y hospitalizaciones, así como con mejoría del grado de la NYHA y del estado clínico. Pese a ello, este fármaco no parece haber alcanzado todavía unos niveles de seguridad y eficacia aceptables y debemos esperar a que futuros ensayos demuestren que reduce el riesgo de muerte y rehospitalización en la insuficiencia cardíaca²⁴.

Conclusiones

Los péptidos natriuréticos constituyen un grupo de sustancias peptídicas de estructura química similar. De las 4 que se conocen (ANP, BNP, CNP y DNP), las estudiadas en la clínica humana son el ANP, el BNP y sus porciones terminales (NT-pro ANP y NT-pro BNP). El BNP es más estable que el ANP en el plasma y es el más estudiado en la insuficiencia cardiaca.

El NT-proBNP posee una vida media mayor que el BNP y cabe suponer que su desarrollo en investigación se potenciará más en un futuro próximo.

En una población ambulatoria atendida en atención primaria, el mejor punto de corte de fracción N-terminal del péptido natriurético tipo B para descartar insuficiencia cardiaca fue 280 pg/ml. La determinación de fracción N-terminal del péptido natriurético tipo B mejora los procesos diagnósticos y podría ser coste-efectiva.,en una prueba rapida .28

Las aplicaciones clínicas de estos péptidos en la insuficiencia cardiaca podemos resumirlas en los siguientes puntos:

1. Urgencias hospitalarias.

- Diagnóstico del origen cardiaco de la disnea.
- Valor pronóstico como método de selección de pacientes para la hospitalización y el ahorro de costes.

2. Pacientes ambulatorios.

- Cribado de ausencia de disfunción ventricular en la población de riesgo alto.
- Estratificación del riesgo de hospitalización, descompensación y muerte súbita.
- Control terapéutico.
- Tratamiento en insuficiencia cardiaca avanzada y alta probabilidad de hospitalización.

3. Hospitalización.

4- Valor pronóstico.

Referencias bibliográficas

1. Colucci WS, HornqHCh.: Brain and atrial natriuretic peptides in left ventricular dysfunction. Up to Date. 12.2 on line version. April 9 2004. Available from: <http://www.uptodate.com/>
2. Pascual Figal DA, Peñafiel P, Nicolas F, de la Morena G, Ansaldo P, Redondo B y cols.: Valor pronóstico del PNB y la prueba de esfuerzo cardiopulmonar en la insuficiencia cardíaca sistólica en tratamiento con bloqueadores beta. *RevEspCardiol* 2008; 61(3): 260-268.
3. Crespo Leiro MG, Jiménez Navarro M, Cabrera Bueno F, Sánchez PL.: Insuficiencia cardíaca en el año 2006. *RevEspCardiol*. 2007; 60 (1): 58-67.
4. Huelmos A, Batlle E, España E, López Bescos L.: Aplicaciones clínicas de la determinación plasmática del péptido natriurético auricular. *Med Intensiva* 2004; 28 (7): 365-75.
5. De Bold AJ.: Péptidos Natriuréticos como marcadores de enfermedad cardiovascular. Su utilización en el diagnóstico, pronóstico y terapéutica. *Rev Cien MedUnivNac Córdoba* 2004; 60 (1): 43-49.
6. Chávez Castillo G, Cai D, Solís Blanco A.: Implicaciones de los péptidos natriuréticos cardíacos en la insuficiencia cardíaca. *RevCostarricCardiol*. San José Dic 2003; 5 (3): 85-91.
7. Manuel A, Montes P, Jordán A, Casares G, Gómez I, Recio J y cols.: Utilidad del NT-pro PNB para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca en una población heterogénea de pacientes con disnea. Estudio multicéntrico español. *RevEsp Cardiol*. 2006; 59(5): 465-72.
8. Tamargo J, Sendón López J.: Bases y evidencias clínicas de los efectos de los nuevos tratamientos farmacológicos en la insuficiencia cardíaca. *Avances en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IV)*. Mayo 2004; 57 (5): 447- 464.
9. Bhatia V, Nayyar P and Dhindsa S. Brainnatriuretic peptide in diagnosis and treatment of heartfailure. *J PostgradMed [serial online]* 2003 [cited 2005 May 13]; 49: 182-5.
10. Muñoz Aguilera R, CominColet J, Cuenca Castillo J, Delgado Jiménez JF.: Insuficiencia Cardíaca. *RevEspCardiol* 2008; 61: 48-57 .
11. Nogales JM, Fuentes ME, Morales A. Predicción neurohormonal de disfunción ventricular y enfermedad coronaria postinfarto. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57 (5): 472-475.

12. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al.: ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult : A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1-82.
13. Madrid Hernández A, Díaz Miguelañez M.: Cervantes Escobar C, Blanco Tirados B, Marín I, Bernal E y cols.: Utilidad del péptido natriurético PNB en la evaluación de pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con resincronización cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57 (4): 299-305.
14. Cardarelli R, Lumicao TG.: B-type natriuretic peptide: a review of its diagnostic, prognostic, and therapeutic monitoring value in heart failure for primary care physicians. *Journal of the American Board of Family Practice* 2003; 16: 327-333.
15. Bayés Genís A.: NT-proBNB circulante, un nuevo biomarcador para el paciente con disnea aguda. *Rev Esp Cardiol*. 2005; 58 (10): 1142-4.
16. Heart Failure Society Of America: HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail* 2006; 12: 1-122.
17. Yip W. Gabriel. B-type natriuretic peptide: a treatment, not a diagnostic marker. *Heart* 2008; 94: 542-544.
18. Wang T, Larson M, Levy D, Benjamin E, Leip E, Omland T, Wolf P, Vasan R. Plasma Natriuretic Peptide Levels and the Risk of Cardiovascular Events and Death. *N Engl J Med* 2004; 350: 655-63.
19. Donato M.: Péptidos Natriuréticos y Óxido Nítrico: Una asociación beneficiosa. *Rev Arg Cardiol*. 2007; 75: 38-45.
20. Casado J, Díaz A, Suárez C.: Utilidad del NT-proBNB como marcador biológico de la situación clínica en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica seguidos de forma ambulatoria. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61: 206-210.
21. E lesgaray R, Caniffi C, Fellet A. Respuesta hipotensora al tratamiento agudo con péptido natriurético auricular: su relación con la expresión y la actividad óxido nítrico sintetasa cardíaca en ratas espontáneamente hipertensas. *Rev Argent Cardiol*. nov/dic. 2007; 75 (6): 456-462.
22. *Rev Esp Cardiol*. 2002; 55: 7-15. - Vol. 55 Núm. 01
23. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2006; 6(F): 15-26. - Vol. 6 Núm. Supl. F DOI: 10.1157/13091622
24. Evidencias en cardiología VII edición, Hernan C. Doval, Carlos D. Tajer

De los ensayos clínicos a las conductas terapéuticas. Octubre 2013. Argentina cap. 16., 483-543

25. Cardiología J.B Guadalajara Sexta edición. 2010. México

26. Guía de Insuficiencia cardíaca. CIBIS III. www.cbis3.info

27. Tratamiento de la insuficiencia cardíaca guiado por niveles de proBNP. Estudio PRIMA

28. Punto de corte óptimo de NT-proBNP para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca mediante un test de determinación rápida en atención primaria.

EVALUACION

PEPTIDOS NATRURETICOS EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA
ARTICULO DE REVISION

Trabajo de optar por el título de posgrado en
CARDIOLOGIA

Sustentada el día 29/ Julio / 2015

Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALID

Calificación final 95

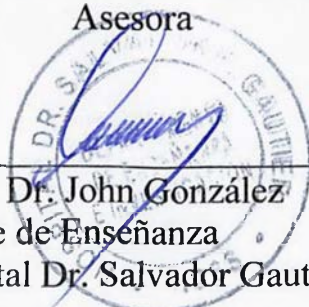
Dr. M. Duarte

Dra. Margarita Fulgencio Duarte
Sustentante

Dra. Rosa Noemí Cueto Payano

Dra. Rosa Noemí Cueto Payano
Asesora

Dr. John González
Jefe de Enseñanza
Hospital Dr. Salvador Gautier



Dr. Luis Mario Martí Castillo

Dr. Luis Martí
Asesor

Dr. Fulgencio Severino
Coordinador Esc. Cardiología
Hospital Dr. Salvador Gautier



Claridania Rodríguez
Unphu