

## Péptidos natriuréticos. Clínica y laboratorio

G. Sánchez Sánchez, A. Cortés Bosch de Basea, P. Afonso Medina, S. Sánchez-Montes Moreno, M. Navarro Romero, J. A. Aguilar Doreste

### Resumen

*Los péptidos natriuréticos son hormonas que, aunque se encuentran en distintos tejidos, se sintetizan y almacenan principalmente en los miocitos auriculares y ventriculares.*

*Desde hace unos años, la medición de los péptidos natriuréticos, particularmente del péptido natriurético cerebral (BNP) y de la porción aminoterminal del proBNP, ha abierto una nueva línea en el diagnóstico y manejo de pacientes con insuficiencia cardiaca y con síndrome coronario agudo. Además, la medida de los péptidos natriuréticos podría tener utilidad para la monitorización de fármacos que disminuyen el estrés parietal del ventrículo izquierdo al ser sus concentraciones un fiel reflejo de la presión de llenado cardiaco y de estrés parietal.*

*La medición rutinaria de los péptidos natriuréticos será, en los próximos años, una necesidad para los laboratorios clínicos. Por ello, es imprescindible conocer los diferentes métodos disponibles para su evaluación así como sus peculiaridades y limitaciones.*

*Palabras Clave: Péptidos natriuréticos. Insuficiencia cardiaca. Diagnóstico.*

### Summary. Natriuretic peptides. Biochemical and clinical aspects

*Natriuretic peptides are hormones present in different tissues, but mainly synthesized and stored in the atrial and ventricular myocytes.*

*Their measurement, especially B-type natriuretic peptide and the N-terminal fragment of proBNP, has created a new route to diagnosis and management of patients with heart failure and acute coronary syndrome. Moreover, natriuretic peptides are useful to monitor drugs which diminish ventricular wall stress.*

*Natriuretic peptides may become in the next years a routine serum parameter in clinical laboratories. Therefore, it is indispensable to check the different methods for its measurement as well as to know their peculiarities and limitations.*

*Keywords: Natriuretic peptides. Heart failure. Diagnosis.*

### INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome progresivo independientemente de su etiología y en la actualidad constituye uno de los principales problemas de salud pública en los países occidentales por su creciente incidencia y prevalencia debido al envejecimiento de la población, así como por la elevada morbimortalidad que conlleva. En su forma severa, la IC congestiva es incapacitante y se asocia con una mortalidad elevada.

La New York Heart Association (NYHA) clasifica la IC en cuatro categorías funcionales (1), siendo los estadios iniciales poco sintomáticos, con lo que el diagnóstico suele retrasarse. El diagnóstico de la IC se basa inicialmente en los síntomas y signos del síndrome, la radiografía de tórax y el electrocardiograma, no siendo estas pruebas lo suficientemente sensibles como para llegar a un diagnóstico seguro. La ecocardiografía es la prueba fundamental para detectar la disfunción ventricular izquierda (2); no obstante, normalmente no se dispone de ella, sobre todo en los servicios de urgencias, y presenta limitaciones en pacientes disneicos y en pacientes obesos o con neuropatía en los que es difícil obtener imágenes correctas (3).

Desde hace unos años, la medida de los péptidos natriuréticos, particularmente del péptido natriurético cerebral (BNP) y de la porción amino terminal del proBNP (NT-proBNP), ha

abierto una nueva línea en el diagnóstico y manejo de pacientes con IC (4,5), que nos permite mejorar el diagnóstico de este síndrome, ya que la elevación de las concentraciones de estos péptidos constituye un marcador muy sensible de disfunción ventricular izquierda (6-10). En diferentes estudios han demostrado ser excelentes discriminadores entre disnea cardiaca y no cardiaca. De hecho, sus concentraciones guardan una relación directa con la gravedad de la IC según la sintomatología y de acuerdo con las clases funcionales de la NYHA. Esta relación directa también se observa con el pronóstico después de un infarto agudo de miocardio (IAM), proporcionando más información que los marcadores de riesgo convencionales, y siendo un importante predictor de mortalidad en poblaciones de edad avanzada con IAM o IC avanzada (11,12). Por otro lado, los fármacos que disminuyen el estrés parietal del ventrículo izquierdo, disminuyen las concentraciones

#### ABREVIATURAS NO ESTANDARIZADAS

IC: Insuficiencia cardiaca  
 NYHA: New York Heart Association  
 BNP: Péptido natriurético cerebral  
 proBNP: Precursor del BNP  
 NT-proBNP: Porción aminoterminal del proBNP  
 IAM: Infarto agudo de miocardio  
 ECA: Enzima convertidora de angiotensina II  
 ANP: Péptido natriurético atrial  
 CNP: Péptido natriurético tipo C  
 NPR-A: Receptor de péptidos natriuréticos tipo A  
 NPR-B: Receptor de péptidos natriuréticos tipo B  
 NPR-C: Receptor de péptidos natriuréticos tipo C  
 RIA: Radioinmunoanálisis  
 IRMA: Análisis inmunoradiométrico  
 EIA: Inmunoanálisis de tipo enzimático  
 EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

nes plasmáticas de estos péptidos, por lo que la monitorización terapéutica de la IC con sus concentraciones permite adaptar el bloqueo neuroendocrino a valores óptimos (13).

### FISIOLOGÍA

La familia de hormonas natriuréticas cardíacas está constituida fundamentalmente por tres péptidos, cada uno con una estructura común en anillo de 17 aminoácidos: el péptido natriurético atrial (ANP), el BNP y el péptido natriurético tipo C (CNP).

El ANP es sintetizado en las aurículas cardíacas en forma de prepro-ANP y se libera en respuesta a la distensión auricular en forma de una prohormona, el pro-ANP, formada por 126 aminoácidos. Esta prohormona se almacena en los cardiomiocitos auriculares en forma de gránulos, escindiéndose durante su secreción en dos moléculas: un extremo aminoterminal denominado pro-ANP<sub>1-98</sub> y el fragmento carboxiterminal denominado ANP (pro-ANP<sub>99-126</sub>) que es el fragmento biológicamente activo. A su vez el pro-ANP<sub>1-98</sub> liberado es degradado en diferentes fragmentos que son activos: el extremo aminoterminal pro-ANP<sub>1-30</sub>, el fragmento pro-ANP<sub>31-67</sub> y el fragmento carboxiterminal pro-ANP<sub>79,98</sub>, con efectos natriuréticos, vasodilatadores y kaliuréticos (14) (figura 1).

El BNP es una neurohormona polipeptídica de 32 aminoácidos sintetizada principalmente en los cardiomiocitos ventriculares y secretada en respuesta a la expansión del volumen ventricular y a la sobrecarga de presión. A diferencia del pro-ANP<sub>1-126</sub> es escasamente almacenada y, en respuesta al estímulo adecuado, no se observa una liberación inmediata, sino que en el citoplasma del cardiomiocito se produce un aumento del mRNA que interviene en su síntesis (15). Se genera como un precursor de 134 aminoácidos, el pre-proBNP, que se escinde en un péptido de 108 aminoácidos llamado pro-BNP y en un péptido señal de 26 aminoácidos. A su vez, el pro-BNP se divide en un fragmento aminoterminal de 76 aminoácidos que es inactivo, el pro-BNP<sub>1-76</sub> y en el fragmento carboxiterminal que es el fragmento biológicamente activo llamado BNP (pro-BNP<sub>77-108</sub>) (16,17) (figura 2).

Existen diversos receptores reconocidos por los péptidos natriuréticos. Dos de éstos, el tipo A (NPR-A) y el tipo B (NPR-B), son de la familia de los receptores guanilato-ciclasa. El tercer miembro de los NPRs es el tipo C (NPR-C), ampliamente distribuido en el endotelio. El ANP y el BNP actúan uniéndose al NPR-A de la superficie celular, localizado en las células endoteliales y fibras musculares lisas. Dicha unión provoca la activación de la guanilato-ciclasa dando lugar a la producción de GMP cíclico intracelular como segundo mensajero (18), que media los efectos fisiológicos de estas hormonas, como son: el incremento de la natriuresis y del filtrado glomerular, la vasodilatación y la disminución de las resistencias vasculares periféricas (19), así como la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. La inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona produce un descenso de las cifras tensionales con reducción de la pre y postcarga, ya que la vasodilatación es mixta, arteriolar y venular (20,21). Estos péptidos, además, producen una disminución de la actividad simpática por efectos sobre el sistema nervioso central (22). Otros efectos son los antiproliferativos sobre el músculo liso vascular, lo que reduce el remodelado, proceso al que contribuye también la propiedad antihipertrófica de los péptidos natriuréticos, con la consiguiente reducción de tamaño de las células del endotelio vascular (23) (tabla I).

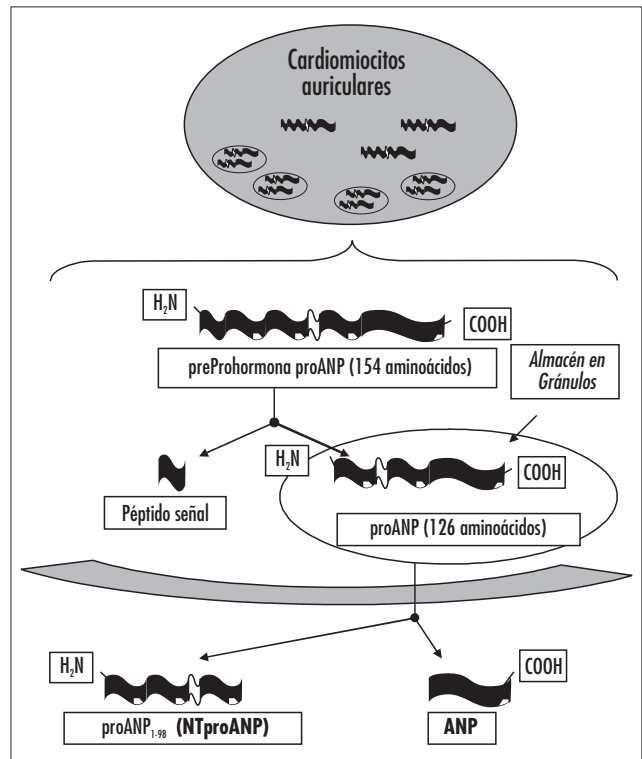


Figura 1 Síntesis y liberación de ANP y NT-proANP

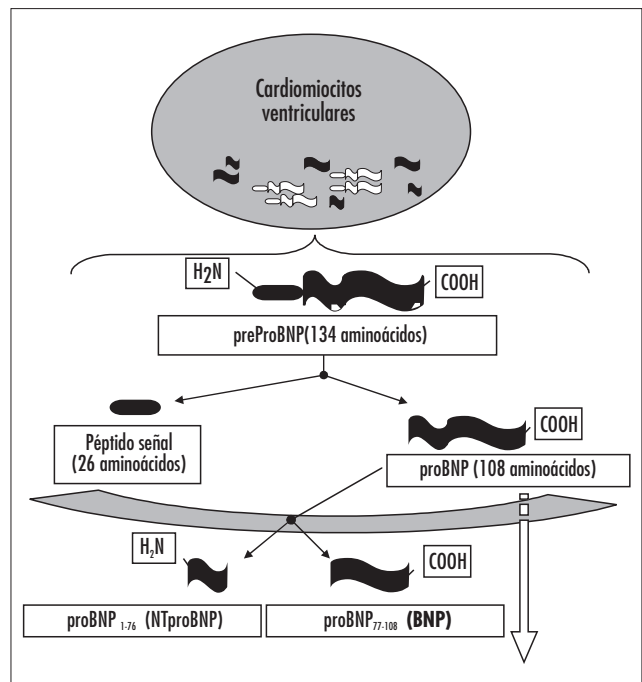


Figura 2 Síntesis y liberación de BNP y NT-proBNP

El aclaramiento o degradación *in vivo* de estos péptidos se produce por dos mecanismos: unión al NPR-C, que los internaliza en la célula donde son degradados, y por endopeptidasas neutras extensamente distribuidas sobre células de varios tejidos (18,24). La hormona BNP tiene menor afinidad que el ANP por los receptores tipo C, por lo que es más estable y

**Tabla I.** Acciones fisiológicas de los péptidos natriuréticos.

1. Acciones a nivel cardiovascular
• Reducción de las resistencias vasculares periféricas y, por tanto, de la presión arterial.
• Aumento de la permeabilidad capilar
• Vasodilatación
• Efectos antiproliferativos sobre el músculo liso
2. Acciones a nivel renal
• Aumento de la natriuresis
• Aumento del filtrado glomerular
• Inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona
3. Acciones a nivel de la glándula suprarrenal
• Inhibición de la síntesis de aldosterona
4. Acciones a nivel del Sistema nervioso
• Disminución de la secreción de vasopresina
• Disminución del tono simpático

tiene una mayor vida media. Por otro lado, la eliminación de los péptidos inactivos, pro-ANP<sub>1-98</sub> y pro-BNP<sub>1-76</sub>, es mucho más lenta que la de las hormonas activas, por lo que sus concentraciones en plasma son siempre mayores (25).

El CNP es una neurohormona polipeptídica de 22 aminoácidos estructuralmente similar a los otros péptidos natriuréticos, aunque se une a un receptor diferente para ejercer su acción, el NPR-B. Es sintetizado en los riñones, el corazón y los pulmones, especialmente en las células endoteliales. La distensión mecánica que la sangre circulante produce en el endotelio es el principal mecanismo inductor de su liberación (26). Es vasodilatador y tiene efectos antiproliferativos sobre el músculo liso, ejerciendo sus acciones preferentemente a nivel local (27).

## FASE PREANALÍTICA

Para el control de la variabilidad preanalítica en la medición de los péptidos natriuréticos hay que tener en cuenta una serie de consideraciones.

### Obtención del espécimen

La sangre para el análisis no requiere unas condiciones especiales. Puede ser obtenida de venas, arterias o capilares. Además, la extracción se puede realizar en cualquier momento, ya que no está sujeta a ritmo circadiano (28).

### Postura

La hemoconcentración que se produce por la postura no afecta a las concentraciones de los péptidos natriuréticos, pudiéndose realizar la extracción en cualquier posición e inmediatamente después de la llegada al centro sanitario, siendo ésto una ventaja fundamentalmente en los servicios de urgencias (28).

### Tipo de espécimen

Diversos estudios han puesto de manifiesto que para la determinación de péptidos natriuréticos se puede utilizar tanto muestras de suero como de plasma con EDTA o heparina (29,30).

### Calidad de la muestra

Una ligera hemólisis y lipemia no interfieren en la medida de los péptidos natriuréticos. Sin embargo, las muestras excesiva-

mente hemolizadas y lipémicas pueden causar errores en su medida (31). Por otro lado, se recomienda que antes del análisis la muestra sea bien mezclada y centrifugada para eliminar diversos agregados del plasma (31).

### Estabilidad de la muestra

Los péptidos natriuréticos son degradados tanto *in vivo* como *in vitro* por proteasas, por lo que la muestra de sangre debería recogerse en tubos con inhibidores de proteasas, como la aprotinina y, tras la centrifugación, el plasma ser procesado inmediatamente o almacenado a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  (32); no obstante, estudios recientes han demostrado que para la medición del BNP y del NT-proBNP no son necesarios los inhibidores de proteasas para mantener la estabilidad de los mismos (33,34). Tanto el BNP como los derivados amino terminales NT-proBNP y NT-proANP, son estables a temperatura ambiente sin la necesidad de la adición de inhibidores de proteasas al menos durante 48 horas, mientras que el ANP sólo lo es durante 3 horas (34-36).

### Variabilidad biológica

Wu A. et al. encuentran una variabilidad biológica intraindividual para el BNP entre el 43,6% y el 58,6%, mientras que para la interindividual obtienen valores entre el 27,9% y el 44,2%. Por otro lado, obtienen una variabilidad biológica intra e interindividual para el NT-proBNP del 33,3% y 36,5% respectivamente. Además concluyen que para considerar un cambio significativo en mediciones seriadas de estos péptidos, debe existir una variación del 123% al 169% para el BNP y del 92% para el NT-proBNP (39). Sin embargo, se hace necesaria la realización de un mayor número de estudios orientados a la obtención de datos precisos sobre la variabilidad biológica de estos péptidos.

Por otro lado, existen una serie de factores que pueden afectar a las concentraciones de estos péptidos:

– La ingesta rica en sodio continuada durante varios días, puede llegar a duplicar las concentraciones de los péptidos (31).

– El ejercicio intenso aumenta las concentraciones de los péptidos natriuréticos (37,38), que vuelven a valores fisiológicos durante la primera hora tras el ejercicio (38); por ello, se sugiere que la toma de muestra no se realice inmediatamente después del mismo.

– Las concentraciones se incrementan con la edad, llegando a ser de 3-5 veces más altas en los mayores de 75 años, presentando el sexo femenino valores ligeramente superiores (31).

## CONSIDERACIONES METODOLÓGICAS

Los laboratorios clínicos pronto se verán en la necesidad de detectar y medir rutinariamente los péptidos natriuréticos y evaluar su capacidad en el diagnóstico clínico y control terapéutico. Por ello, deben conocer los procedimientos disponibles para la medición de las concentraciones de estos péptidos con una calidad metrológica aceptable.

Los procedimientos analíticos para la determinación de los péptidos natriuréticos, inicialmente, se basaban en métodos radiométricos, tanto radioinmunoanálisis (RIA) como inmunoradiométricos (IRMA). Posteriormente, en la búsqueda de métodos más rápidos, con un menor tiempo de procesamiento de la muestra, poco tediosos y automatizables, se desarrollan procedimientos de medida basados en el inmunoanálisis de

tipo enzimático (EIA), de fluorescencia o quimioluminiscencia. Por otro lado, se han ido seleccionando aquellos péptidos que ofrecen mayores posibilidades, tanto en su significación clínica, valorando su importancia diagnóstica y pronóstica, como por su integración en los nuevos procedimientos de medida que aún hoy día se siguen desarrollando, observándose una apuesta clara tanto por el BNP como por el NT-proBNP.

Entre los métodos existentes, se pueden diferenciar los no competitivos (algunos IRMAs) de los competitivos (RIA o EIA). Los no competitivos tienen un mejor grado de sensibilidad, son de 5-20 veces más precisos y no están afectados por interferencias específicas (metabolitos, péptidos relacionados estructuralmente, etc.) ni inespecíficas (proteínas plasmáticas o celulares que fijan estos péptidos), y por tanto no necesitan una purificación inicial y requieren un menor volumen de muestra (33).

El RIA fue de los primeros métodos utilizados para la medida del BNP en plasma humano. Sin embargo, debido al diseño de este método de análisis, el procesado completo de la muestra hasta la obtención de los resultados es de aproximadamente 3 días, no siendo un método viable para la práctica clínica diaria. Aparte del factor tiempo, el uso de un paso de purificación, introduce una fuente adicional de variación, pudiendo dar lugar a una mayor imprecisión, además de necesitar una elevada cantidad de muestra (31).

EL IRMA ha sido utilizado en numerosos estudios. Se trata de un análisis tipo *sandwich* en fase sólida, que no requiere una purificación inicial, lo que permite utilizar un menor volumen de muestra. El análisis utiliza dos anticuerpos monoclonales preparados contra dos epítopos del péptido natriurético. El método es técnicamente simple, pero requiere un periodo prolongado de incubación.

Actualmente, en la búsqueda de análisis más rápidos con buena precisión, sensibilidad y especificidad, se han desarrollado diversos análisis comerciales totalmente automatizados basados en EIA, tanto de fluorescencia (40) como de quimioluminiscencia (41), para la determinación de estos péptidos en sangre, suero o plasma. En pocos minutos pueden obtenerse resultados que se correlacionan bien con los obtenidos con los métodos radiométricos, siendo ésta la principal ventaja para su aplicación en la práctica clínica diaria, sobre todo en el procesamiento de muestras de carácter urgente (42-46).

Los datos referentes a la sensibilidad y exactitud de estos métodos varían tanto por el fundamento analítico empleado por cada casa comercial, como por el péptido natriurético implicado.

## APLICACIONES CLÍNICAS

Las aplicaciones clínicas de la medida de los péptidos natriuréticos son muy diversas. Entre ellas cabe destacar su valor diagnóstico y pronóstico en la IC, sin olvidar el importante papel que tiene en otras patologías cardiacas como el síndrome coronario agudo, así como su utilidad para la monitorización de diversos fármacos (tabla II). Hay que destacar la existencia de diversos trabajos recientes, orientados tanto al estudio del BNP como del NT-proBNP, los cuales señalan a dichos péptidos como los de mayor utilidad en la práctica clínica (46).

### Marcadores serológicos de la insuficiencia cardiaca Diagnóstico de la IC

Con relación a la IC, los péptidos natriuréticos han demostrado su utilidad en el proceso diagnóstico inicial de esta patología,

**Tabla II.** Aplicaciones clínicas de los péptidos natriuréticos.

1. Marcadores serológicos de la IC <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnóstico de la IC</li> <li>• Diferenciación entre disnea producida por IC y por enfermedad pulmonar</li> <li>• Valoración de la gravedad y pronóstico de la IC</li> </ul>
2. Marcadores serológicos del síndrome coronario agudo <ul style="list-style-type: none"> <li>• Marcadores de isquemia miocárdica</li> <li>• Diferenciación entre angina estable e inestable</li> <li>• Marcadores de necrosis miocárdica</li> <li>• Estratificación del riesgo tras IAM</li> </ul>
3. Monitorización de ciertos fármacos <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibidores de la ECA</li> <li>• <math>\beta</math>-bloqueantes</li> <li>• Espironolactona</li> </ul>

como se recoge en la guía para el diagnóstico de la IC publicada por la Sociedad Europea de Cardiología, que recomienda la medición de estos péptidos ante la sospecha clínica de signos y síntomas de IC (5).

Se ha demostrado en diferentes estudios que sus concentraciones pueden detectar tanto en pacientes sintomáticos como asintomáticos (clase I de la NYHA) fallos en la función del ventrículo izquierdo, estando inversamente relacionadas con la fracción de eyección ventricular izquierda. Es de destacar su alto valor predictivo negativo, lo que permite distinguir sujetos sanos de pacientes en diferentes estadios de fallo cardíaco. Sus concentraciones se correlacionan con la severidad de la IC, siendo necesario realizar otros estudios diagnósticos como la ecocardiografía, en aquellos pacientes con concentraciones elevadas (48,49).

### Diferenciación entre disnea producida por IC y por enfermedad pulmonar

Las concentraciones plasmáticas de los péptidos natriuréticos permiten diferenciar entre pacientes que presentan disnea de origen cardíaco de aquellos con disnea por otras causas, distinguiendo la IC de enfermedades pulmonares u otras patologías (50).

En el contexto de los pacientes que ingresan en urgencias con disnea súbita permiten identificar con alta sensibilidad y precisión a los que presentan fallo cardíaco agudo con disfunción sistólica (50,51).

Los pacientes que presentan una exacerbación de EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) pueden presentar disnea y signos de sobrecarga ventricular derecha (incluyendo edema y ascitis). En estos pacientes, las concentraciones de los péptidos estarán probablemente elevadas aunque en menor grado que en las disneas de origen cardíaco por aumento de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo. Incluso, en los pacientes que presentan EPOC e IC, las concentraciones del BNP y NT-proBNP son capaces de diferenciar el motivo de la visita a Urgencias, siendo las concentraciones más altas en aquellos pacientes en los que la visita sea por una exacerbación de la IC (50).

Por otro lado, en pacientes diagnosticados de IC con función sistólica conservada o ligeramente deprimida, las concentraciones de los péptidos se encuentran claramente elevadas. Estos resultados aportan una nueva evidencia acerca del papel que pueden ejercer en el diagnóstico, en ocasiones complica-



do, de la IC diastólica, en la que las concentraciones de BNP y NT-proBNP se encuentran claramente elevadas (52).

#### *Valoración de la gravedad y pronóstico de la IC*

Diversos estudios demuestran que en la IC, las concentraciones de péptidos natriuréticos se elevan con un alto valor predictivo positivo, tanto en la disfunción ventricular izquierda, pudiéndose descartar una alteración de la función ventricular si sus concentraciones son fisiológicas (10), como en la disfunción sistólica o diastólica (53).

Estos aumentos permiten estratificar el riesgo de IC y reflejan el intento fisiológico de compensar las secuelas fisiopatológicas de la IC al correlacionarse con la gravedad de la patología (54) valorada por las clases funcionales de la NYHA, siendo altamente significativa la diferencia entre los controles y la clase funcional I (52).

Las concentraciones de BNP y NT-proBNP proporcionan información pronóstica adicional como marcador de supervivencia independiente. Diversos estudios demuestran que concentraciones elevadas de estos péptidos, pronostican una mayor morbilidad y mortalidad en pacientes con IC (55-57).

#### **Marcadores serológicos del síndrome coronario agudo**

##### *Marcadores de isquemia miocárdica*

Aunque diversos estudios experimentales demuestran la rápida liberación al plasma de los péptidos natriuréticos en respuesta a la isquemia cardiaca, éstos no constituyen un buen marcador de isquemia debido a que muchas otras condiciones también se asocian a la discreta elevación de los mismos. En contraste, su medida mantiene enormes expectativas como marcador pronóstico en pacientes con síndrome coronario agudo, ya que parece ser un predictor independiente de supervivencia a largo término postinfarto.

En los pacientes con Síndrome coronario agudo, con o sin elevación del segmento ST, incluyendo aquellos con angina inestable y sin evidencia de necrosis miocárdica, las concentraciones de los péptidos pueden dar información pronóstica respecto al Síndrome coronario agudo. El aumento de las concentraciones se asocia con la extensión o severidad de la isquemia resultante, así como con el grado de disfunción ventricular izquierda (6).

##### *Diferencia entre angina estable e inestable*

Las concentraciones de estos péptidos aumentan de manera rápida en pacientes con angina estable después de realizar una prueba de esfuerzo, correlacionándose con el tamaño del territorio isquémico (medido por tomografía nuclear de emisión de fotón simple computerizada). Estas concentraciones son más altas en la angina inestable que en la estable después de realizar la prueba de esfuerzo. La isquemia miocárdica aumenta la síntesis y liberación aún en ausencia de necrosis miocárdica o disfunción ventricular preexistente, siendo el grado de elevación de importancia pronóstica (58).

##### *Marcadores de necrosis miocárdica*

Estos péptidos son marcadores de necrosis miocárdica y por ello sus concentraciones se encuentran elevadas tras un IAM. Se ha observado que los pacientes que presentan concentraciones elevadas durante la primera semana después del infarto, experimentan remodelado ventricular izquierdo adverso, confirmado por ecocardiografía (58).

#### *Estratificación del riesgo tras IAM*

Se ha observado que los pacientes con concentraciones más elevadas, determinadas en los primeros días después del Síndrome coronario agudo, tienen un mayor riesgo de muerte a largo plazo y se asocian con un incremento del riesgo de eventos cardiovasculares tempranos (59,60). Además, la determinación de los mismos es útil para identificar pacientes con alto o bajo riesgo de procesos adversos, debido a que altas concentraciones indican un mayor número de arterias coronarias con estenosis. También, pueden actuar como indicador de la extensión o de la severidad del proceso isquémico, debido a que las concentraciones plasmáticas de los péptidos natriuréticos se correlacionan con la concentración máxima de las troponinas cardíacas en pacientes con infarto de miocardio (60-62).

Tanto el BNP como el NT-proBNP, poseen características que los hacen útiles en la estratificación del riesgo en el Síndrome coronario agudo. De hecho, sus concentraciones tienen un valor pronóstico independiente al de las troponinas cardíacas (63).

#### **Monitorización de fármacos**

Al ser las concentraciones de los péptidos natriuréticos un fiel reflejo de la presión de llenado cardíaco y del estrés parietal, es racional suponer que son marcadores de evolución de patologías cardíacas, ya que sus concentraciones disminuyen si existe resolución de la enfermedad y/o el tratamiento es el adecuado. Por ello, la determinación de sus concentraciones puede tener utilidad en la monitorización de fármacos que disminuyen el estrés parietal del ventrículo izquierdo como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II (ECA),  $\beta$ -bloqueantes, espirolactona u otros diuréticos, que no tienen índices simples y cuantitativos de eficacia que puedan reflejar la respuesta del fármaco a tiempo real. La concentración de los péptidos va disminuyendo si el tratamiento farmacológico es satisfactorio, pudiéndose de esta forma adaptar el bloqueo neurohormonal a valores óptimos, mejorándose el tratamiento individualizado por paciente (54,58,64).

#### **Empleo terapéutico**

Se ha comercializado el BNP, obtenido por técnicas de recombinación genética, para el tratamiento de los pacientes con IC aguda o crónica descompensada, pudiéndose administrar por vía intravenosa, para compensar la disminución de la actividad de los péptidos natriuréticos auriculares en dichos pacientes (65,66).

#### **CONCLUSIONES**

El reciente desarrollo y disponibilidad de enzimoimmunoanálisis para la medida de los péptidos natriuréticos, proporciona un avance para la introducción de sus medidas en la práctica clínica. No obstante, la estandarización de la cuantificación de los mismos es una necesidad que permitirá la validación y comparación de resultados.

Se puede afirmar que la determinación de los péptidos natriuréticos, BNP y NT-proBNP, es de interés en el diagnóstico, pronóstico y monitorización del tratamiento de la IC. Sin embargo, es necesario confirmar mediante más estudios de tipo prospectivo y multicéntricos, que incluyan el seguimiento a largo plazo de los pacientes, para definir aquellos valores que puedan indicar diferentes grados en la patología de la IC, además de discriminar a los sujetos sanos. Asimismo, su alto valor

predictivo negativo para IC, puede limitar el número de investigaciones más especializadas (ecocardiograma, radiocardiograma, etc.) en la valoración de sujetos con sospecha de IC. Por otra parte, con diagnóstico clínico de IC, la elevación de estos péptidos apoya el origen cardíaco de estas manifestaciones, y dan base para iniciar el tratamiento mientras se espera a la realización de las exploraciones diagnósticas confirmatorias.

Correspondencia:  
Gerardo Sánchez Sánchez  
Hospital de Gran Canaria Doctor Negrín  
Servicio de Análisis Clínicos  
C/ Barranco de la Ballena s/n  
35020 Las Palmas de G.C.  
gerardosanchez@redfarma.org

## BIBLIOGRAFÍA

1. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Diseases of the Heart and Blood Vessels: Nomenclature and Criteria for Diagnosis. 6th ed. Boston, Mass: Little Brown; 1964.
2. Evangelista A, Alonso AM, Martín R, Moreno M, Oliver JM, Rodríguez L et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en ecocardiografía. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53:663-83.
3. Amaro MI, Domínguez A, Burillo G. Utilidad del péptido natriurético tipo B en los servicios de urgencias. *Emergencias* 2002; 14:149-51.
4. Cheung BM, Kumana CR. Natriuretic peptides- relevance in cardiovascular disease. *JAMA* 1998; 280:1983-4.
5. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527-60.
6. Morrison K, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:202-9.
7. Uusimaa P, Ruskoaho H, Vuolteenabo O, Niemela M, Lumme J, Ikaheimo M, et al. Plasma vasoactive peptides after acute myocardial infarction in relation to left ventricular dysfunction. *Intv J Cardiol* 1999; 69:5-14.
8. Muders F, Kromer EP, Griese DP, Pfeifer M, Henser HW, Riegger GAJ, et al. Evaluation of plasma natriuretic peptides as markers for left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1997; 134: 442-9.
9. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJS, Thompson SG, Poole-Wilson Pa, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997; 350:1126-31.
10. McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, Morton JJ, Ford I, Morrison CE, et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998; 351:9-13.
11. De Lemos J, Morrow D, Bentley J, Omland T, Sabatine M, McCabe C et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345: 1014-21.
12. Hall C, Rouleau JL, Moye L. N-terminal proatrial natriuretic factor. An independent predictor of long-term prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1994; 89: 1934-42.
13. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000; 355:1126-30.
14. Vesely DL, Douglass MA, Dietz JR. Three peptides from the atrial natriuretic factor prohormone amino terminus lower blood pressure and produce diuresis, natriuresis, and/or kaliuresis in humans. *Circulation* 1994; 90:1129-40.
15. Casas Pina M.T. El laboratorio en la insuficiencia cardíaca congestiva. *Análisis Clínicos* 2003, 4: 39-48.
16. Clerico A, Iervasi G, Mariani G. Pathophysiologic relevance of measuring the plasma levels of cardiac natriuretic peptide hormones in humans. *Horm Metab Res* 1999; 31:487-98.
17. Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Doughty RN, Espiner EA. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol* 1997; 47:287-96.
18. Koller KJ, Goeddel DV. Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. *Circulation* 1992; 86:1081-8.
19. Charles CJ, Espiner EA, Richards AM. Cardiovascular actions of ANF: contributions of renal, neurohumoral, and hemodynamic factors in sheep. *Am J Physiol* 1993; 264:533-38.
20. De Zeeuw D, Janssen WM, De Jong PE. Atrial natriuretic factor: its pathophysiological significance in humans. *Kidney Int* 1992; 41:1115-33.
21. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Eng J Med* 1998; 339:321-28.
22. Schultz HD, Gardner DG, Deschepper CF, Coleridge HM, Coleridge JC. Vagal C-fiber blockade abolishes sympathetic inhibition by atrial natriuretic factor. *Am J Physiol* 1988; 155:6-13.
23. Itoh H, Pratt RE, Dzau VJ. Atrial natriuretic polypeptide inhibits hypertrophy of vascular smooth muscle. *J Clin Invest* 1990; 86:1690-7.
24. Wilkins MR, Redondo J, Brown LA. The natriuretic peptide family. *Lancet* 1997; 349:1307-10.
25. McNairy M, Gardetto N, Clopton P. Stability of B-type natriuretic peptide levels during exercise in patients with congestive heart failure: implications for outpatients monitoring with B-type natriuretic peptide. *Am Heart J* 2002; 143: 406-11.
26. Stein BC, Levin RI. Natriuretic peptides. Physiology, therapeutic potential and risk stratification in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1998; 135:914.
27. Hunt PJ, Richards AM, Espiner EA, Nicholls MG, Yandle TG. Bioactivity and metabolism of C-type natriuretic peptide in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:1428-35.
28. Boomsma F, Deinum J, van den Meiracker AH. Relationship between natriuretic peptide concentrations in plasma and posture during blood sampling. *Clin Chem*. 2001; 47:963-5.
29. Evans MJ, Livesey JH, Ellis MJ, Yandle TG. Effect of anticoagulants and storage temperatures on stability of plasma and serum hormones. *Clin Biochem*. 2001; 34:107-12.
30. Buckley MG, Marcus NJ, Yacoub MH, Singer DR. Prolonged stability of brain natriuretic peptide: importance for non-invasive assessment of cardiac function in clinical practice. *Clin Sci*. 1998; 95:235-9.
31. Sagnella GA. Measurement and importance of plasma brain natriuretic peptide and related peptides. *Ann Clin Biochem* 2001; 38: 83-93.
32. Tsuji T, Imagawa K, Masuda H, Haraikawa M, Shibata K, Kono M et al. Stabilization of human brain natriuretic peptide in blood samples. *Clin Chem*. 1994; 40:672-3.
33. Clerico A, Del Ry S, Giannessi D. Measurement of cardiac natriuretic hormones (atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and related peptides) in clinical practice: the need for a new generation of immunoassay methods. *Clin Chem*. 2000; 46:1529-34.
34. Buckley MG, Marcus NJ, Yacoub MH. Cardiac peptide stability, aprotinin and room temperature: importance for assessing cardiac function in clinical practice. *Clin Sci*. 1999; 97:689-95.
35. Downie PF, Talwar S, Squire IB, Davies JE, Barnett DB, Ng LL. Assessment of the stability of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in vitro: implications for assessment of left ventricular dysfunction. *Clin Sci (Lond)*. 1999 Sep;97:255-8.
36. Buckley MG, Marcus NJ, Yacoub MH, Singer DR. Prolonged stability of brain natriuretic peptide: importance for non-invasive assessment of cardiac function in clinical practice. *Clin Sci (Lond)*. 1998 Sep;95:235-9.
37. Ohba H, Takada H, Musha H, Nagashima J, Mori N, Awaya T et al. Effects of prolonged strenuous exercise on plasma levels of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in healthy men. *Am Heart J* 2001; 141:751-8.
38. Huang WS, Lee MS, Perng HW, Yang SP, Kuo SW, Chang HD. Circulating brain natriuretic peptide values in healthy men before and after exercise. *Metabolism* 2002; 51:1423-6.
39. Wu AHB, Smith A, Wiecezorek S, Mather JF, Duncan B, White CM et al. Biological Variation for N-Terminal Pro- and B-Type Natriuretic Peptides and Implications for Therapeutic Monitoring of Patients with Congestive Heart Failure. *Am J Cardiol* 2003; 92: 628-31
40. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Harrison A, Amirov R, Lerner L, et al. Utilidad del péptido natriurético del tipo B en el diagnóstico de la insuficiencia cardíaca congestiva en el servicio de urgencias. *JACC (ed.esp)*2001; 10:11-22.
41. Hughes D, Talwar S, Squire IB, Davies JE, Ng LL. An immunoluminometric assay for N-terminal pro-brain natriuretic peptide: development of a test for left ventricular dysfunction. *Clin. Sci (Lond)* 1999; 96:373-80.
42. Masson S, Vago T, Baldi G, Salio M, De Angelis N, Nicolis E, et al. Comparative measurement of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in ambulatory patients with heart failure. *Clinical Chemistry Lab Med* 2002; 40:761-3.
43. Del Ry S, Giannessi D, Clerico A. Plasma brain natriuretic peptide measured by fully-automated immunoassay and by immunoradiometric assay compared. *Clinical Chemistry Lab Med* 2001; 39:446-50.

44. Tjeerdsma G, de Boer RA, Boomsma F, van den Berg MP, Pinto YM, van Veldhuisen DJ. Rapid bedside measurement of brain natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiology* 2002; 86:143-9.
45. Wieczorek SJ, Wu AH, Christeson R, Krishnaswamy P, Gottlieb S, Rosano T, et al. A rapid B-type natriuretic peptide assay accurately diagnoses left ventricular dysfunction and heart failure: a multicenter evaluation. *Am Heart J* 2002;144:834-9.
46. Latini R, Masson S, de Angelis N, Anand I. Role of brain natriuretic peptide in the diagnosis and management of heart failure: current concepts. *J Card Fail* 2002; 8:288-99.
47. Clerico A, Emdin M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: a review. *Clin Chem* 2004; 50:33-50.
48. Cosin J, Hernández A, Díez JL, Capdeville C, Salvador A, Diago JL et al. Valor del nivel de NTproBNP en población adulta extrahospitalaria. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56:236-44.
49. Pesola GR. The use of B-type natriuretic peptide to distinguish heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea to the emergency department. *Acad Emerg Med* 2003; 10:275-7.
50. Morrison LK, Harrisson A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel AS. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from Lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Card* 2002; 39:202-9.
51. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Harrison A, Amirnovin R, Lerner L et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of CHF in an urgent-care setting. *J Am Coll Card* 2001; 37:379-85.
52. Osca J, Quesada A, Arnau MA, Osa A, Hervás I, Almenar L et al. Péptido cerebral natriuretico. Valor diagnóstico en la IC. *Rev Esp Card* 2002; 55:7-15.
53. De Lemos JA, Morrow DA. Brain Natriuretic Peptide Measurement in Acute Coronary Syndromes. Ready for clinical application. *Circulation* 2002;106:2868-70.
54. Salomone OA. Los péptidos natriuréticos en la insuficiencia cardíaca: mejorando el diagnóstico y el manejo del síndrome. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:22-4.
55. Bettencourt P, Frieoes F, Azevedo A, Dias P, Pimenta J, Rocha-Goncalves F et al. Prognostic information provided by serial measurement of brain natriuretic peptide in heart failure. *Int J Cardiol.* 2004 Jan; 93: 45-8.
56. Richards M, Troughton RW. NT-proBNP in heart failure: therapy decisions and monitoring. *Eur J Heart Fail.* 2004 Mar 15; 6: 351-4.
57. Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, Robb SD, McDonagh TA. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur Heart J.* 2003 Oct; 24:1735-43.
58. Latini R, Maggioni P, Masson S. What does the future hold for BNP in cardiology?. *Heart* 2001; 86:601-2.
59. Zeller M, Cottin Y, Laurent Y, Danchin N, L'Huillier I, Collin B et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels y patients with non-ST elevation myocardial infarction. *Cardiology.* 2004; 102: 37-40. Epub 2004 Feb 26.
60. Galvani M, Ottani F, Oltrona L, Ardissino D, Gensini GF, Maggioni AP et al. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide on Admission Has Prognostic Value Across the Whole Spectrum of Acute Coronary Syndromes. *Circulation.* 2004 Jun 14[Epub ahead of print].
61. Choi EY, Kwon HM, Yoon YW, Kim D, Kim HS. Assessment of extent of myocardial ischemia in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome using serum B-type natriuretic peptide level. *Yonsei Med J.* 2004 Apr 30; 45:255-62.
62. Crilley JG, Farrer M. Left ventricular remodelling and brain natriuretic peptide after first myocardial infarction. *Heart* 2001;86:638-42.
63. Galvani M, Ferrini D, Ottani F. Natriuretic peptides for risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Eur J Heart Fail.* 2004 Mar 15; 6:327-33.
64. Gegenhuber A, Mueller T, Firlinger F, Lenz K, Poelz W, Haltmayer M. Time course of b-type natriuretic peptide (BNP) and n-terminal ProBNP changes in patients with decompensated heart failure. *Clin Chem.* 2004;50: 454-6.
65. Mills RM, LeJemtel TH, Horton DP. Sustained hemodynamic effects of an infusion of nesiritide (human b-type natriuretic peptide) in heart failure: a randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. *Natrecor Study Group. J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 155-162.
66. Tamargo J, López-Sendón J, Delpón E. Nuevos fármacos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda. *Monocardio* 2002: 154-163.