



Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1^o Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario
Rosario - Santa Fe - República Argentina

Artículo especial

Péptidos Natriuréticos

Fisiología aplicada a la práctica clínica

Dr. Juan Carlos Pendino (*)

El objetivo de esta breve reseña, es la de conocer fundamentos fisiológicos y la posibilidad de aplicarlos a la práctica clínica cotidiana. Tal es el caso de los péptidos natriuréticos que son activos participantes en la homeostasis del sistema cardiovascular. La determinación de los mismos tiene importancia diagnóstica, pronóstica y terapéutica en diferentes situaciones clínicas.

Se exponen a modo de resumen, una serie de casos donde la determinación de los péptidos, fue considerada de utilidad.

Caso 1:

Varón de 81 años que ingresa a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) por insuficiencia respiratoria. Antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), ex fumador miocardiopatía hipertensiva con disfunción diastólica, diabetes e insuficiencia renal. A su ingreso se constata hipertensión, taquicardia, taquipnea, tiraje, reclutamiento de músculos espiratorios abdominales, roncus, subcrepitantes, crepitantes y sibilancias. Dificultad en la auscultación cardíaca por interposición de ruidos respiratorios. Edemas en miembros inferiores (**). Radiografía de tórax con leve aumento de la relación cardiorádica e imágenes pulmonares bilaterales areolares probablemente residuales, ya que se encontraban en radiografías previas. En el estado ácido base (EAB) se observa PaCO₂ de 50 mmHg y PaO₂ de 60 mmHg. Además presenta creatininemia de 2 mg/dl. El resto de los datos son

(*) Dr. Juan Carlos Pendino

- Instructor de Clínica Médica y Terapéutica
- Coordinador docente de 5^o año
- Docente estable de la Carrera de Postgrado de Clínica Médica - UNR
- Instructor de Residentes de Clínica Médica - Hospital Provincial del Centenario
- Coordinador de 3^o módulo anual de la Carrera de Postgrado de Clínica Médica - UNR
- Responsable de Centro Formador de la Carrera de Postgrado de Clínica Médica - UNR

irrelevantes. Se plantean como diagnósticos diferenciales insuficiencia cardíaca versus exacerbación de EPOC.

Se trata con diuréticos, vasodilatadores y ventilación mecánica no invasiva con dos niveles de presión. Se solicitó la determinación de pro-BNT N-terminal cuyo resultado fue de 2.860 ng/litro con un valor de referencia para varones mayores de 50 años entre 0 y 194 ng/litro.

Caso 2:

Paciente de 65 años de edad ex fumador e hipertenso que fue derivado por dolor torácico. Había ingresado en otro centro asistencial donde se habían constatado cambios en el electrocardiograma (ECG) que no eran definitivos para diagnóstico de síndrome coronario agudo, como así tampoco el perfil enzimático. Se sospechó disección de aneurisma de aorta por lo que se efectuó TAC de tórax con probable imagen de doble luz en el cayado aórtico.

Al ingreso se obtienen enzimas: CK-MB: 360 UI/l y Troponina I: 242 ug/l y en ECG: Q de V2 a V4 y supradesnivel del ST en las mismas derivaciones. No obstante y a pesar del diagnóstico de síndrome coronario agudo con sobreelevación del ST (IAM anterior tipo Q) se realiza ecocardiograma transesofágico donde no hay evidencias de disección aórtica. En la coronariografía se constata enfermedad severa de descendente anterior y de tres vasos secundarios, por lo que se realiza tromboectomía, angioplastia y colocación de Stent sobre descendente anterior (DA) proximal y media. En la aortografía efectuada se observa una leve dilatación en la raíz pero sin imagen de disección.

A las 72 horas el paciente comienza con hipotensión, fiebre y esputo hemoptoico. En la radiografía de tórax se observa mediastino ensanchado, hilos congestivos y tenues infiltrados bibasales a predominio derecho.

Laboratorio: leucocitosis, alcalosis respiratoria e hipoxemia. TAC de tórax helicoidal sin evidencias de tromboembolismo pulmonar (TEP). Centellograma V/Q con baja probabilidad de TEP. Cultivos negativos.

Los diagnósticos que se habían planteado fueron: TEP versus falla ventricular izquierda de etiología isquémica. Más alejado el diagnóstico de sepsis

Se solicitó la determinación de pro-BNT N-terminal cuyo resultado fue de 9.690 ng/litro con un valor de referencia para varones mayores de 50 años entre 0 y 194 ng/litro.

Peptidos natriuréticos

Bases fisiológicas:

A mediados de la década de 1950, se tuvo la certeza de que el corazón funcionaba como un órgano endocrino cuando se detectaron gránulos secretorios en la aurícula de animales de experimentación. Años después se observó que la administración de homogenizado de aurícula a ratas, provocaba un aumento del volumen urinario y natriuresis. En 1984, se identifica la estructura del péptido atrial natriurético (PAN).

El PAN, el Péptido natriurético tipo-B (PNB), el Péptido natriurético tipo-C (PNC) y la urodilatina constituyen la familia de péptidos natriuréticos (PN). El PNB tiene funciones natriuréticas al igual que el PAN y si bien fue primariamente identificado en el cerebro, también lo ha sido en el corazón, principalmente en los ventrículos de pacientes con insuficiencia cardíaca (IC). En sujetos normales, las aurículas son el principal sitio de origen de dichos péptidos.

El stress ventricular, o sea el estiramiento del músculo cardíaco, como consecuencia de la sobrecarga de volumen y presión como ocurren en la IC, provocan una mayor expresión del RNA mensajero y una mayor síntesis de PN. La expresión del gen del PNB es inducida en aproximadamente una hora en respuesta a sobrecarga de presión y volumen. El primer producto que se sintetiza es una preprohormona de 132 aminoácidos (AA), que luego es procesada en un precursor proteico de 108 AA, el proPNB. Posteriormente, la endoproteasa furina, cliva al proPNB y se generan dos péptidos biológicamente activos, el PNB y un fragmento terminal, el NT-proPNB. Cuando existen situaciones de sobrecarga de volumen o de presión, el PNB es sintetizado y constituye un mecanismo protector en estas situaciones. Por lo tanto, el aumento del mismo es un marcador de disfunción cardíaca y stress. Estas no son las únicas causas donde se encuentra un valor elevado del PNB.

Estos péptidos tienen un efecto diurético, natriurético, hipotensor y disminuyen la respuesta simpática sistémica y renal, la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la secreción de endotelinas. De este modo se limita el efecto vasoconstrictor y de retención de sodio que se da como respuesta en la falla cardíaca.

La concentración del PNB es menos del 20% que la del PAN en sujetos normales, pero en IC las concentraciones del primero exceden a las del PAN. Además el PNB prácticamente no se

expresa en el miocardio normal, por lo que es más específico que el PAN a la hora de evaluar pacientes con IC. Por lo tanto, este mayor rango de concentraciones y su especificidad en situaciones de falla cardíaca ha motivado que el uso de PNB sea más frecuente que el del PAN en la práctica habitual. Por otra parte, el PAN se almacena en gránulos y su liberación se efectúa en forma episódica, provocando grandes variaciones en la determinación de sus niveles.

El NT-proPNB tiene una concentración similar al PNB en individuos normales, pero en situaciones de IC, el NT-proPNB aumenta 4 veces por encima del PNB. La vida media del PNB es de 20 minutos y el NT pro PNB es de 90 minutos lo que hace que el primero sea más útil en la monitorización de pacientes críticos. Sin embargo, no se han demostrado diferencias significativas entre los dos marcadores para la detección de disfunción del ventrículo izquierdo. Es muy importante tener presente que los valores se modifican de acuerdo a edad y sexo, ya que los niveles se incrementan con la edad y son más elevados en las mujeres.

Existen situaciones como en los trastornos neurológicos y renales donde el PNB se encuentra por encima de los valores normales. Por ejemplo, en hemorragia subaracnoidea e insuficiencia renal (IR). En el caso del cerebro, si bien el PNB se expresa en el tejido nervioso, el nivel de transcripción genética es menor que en el corazón, por lo que sus valores son habitualmente más bajos. En el caso de la disfunción renal, se pensó que podía deberse a un aumento de sus niveles por una disminución de su clearance, sin embargo se observó una falta de correlación entre niveles de creatinina y de PNB en pacientes con IR sin IC. Por lo tanto, en los pacientes con IR el nivel elevado de PNB indicarían la posibilidad de efectos adversos de la enfermedad renal sobre el corazón (sobrecarga de volumen, disfunción sistólica o diastólica subclínica).

Los distintos tipos de tratamientos también influyen los niveles de PNB, como en la hemodiálisis, ya que esta produce un clearance del péptido en cuestión. Sus valores se ven afectados dependiendo del tipo de membrana y del flujo utilizado. Por otra parte se ha observado un aumento del PNB posterior a la hemodiálisis, a pesar de haberse demostrado el efecto sobre el clearance del mismo. Los antagonistas β -adrenérgicos pueden incrementar sus valores y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los diuréticos, disminuirlos.

El ventrículo derecho (VD) puede sufrir stress parietal en dos situaciones: sobrecarga de volumen y el uso de ventilación mecánica con presión positiva al final de la espiración (PEEP). En estas dos situaciones, sea por aumento de la precarga o postcarga del VD, existe aumento de la síntesis del PNB.

Utilidad en la práctica clínica:

I. Diagnóstico:

El nivel del péptido puede ser útil para la identificación de disfunción cardíaca. De acuerdo a algunos trabajos, la determinación del mismo en la urgencia, tiene una sensibilidad del 100% y especificidad del 75% para la detección de IC. Valores de PNB menores de 100 pg/ml tuvieron un alto valor predictivo negativo (90%) y valores elevados, mayores de 500 pg/ml tuvieron un valor predictivo positivo alto (87%) para el diagnóstico de IC. Para valores intermedios, o sea entre 100 y 500 pg/ml, el valor predictivo también fue significativo cuando la determinación del péptido se acompañaba de algunos elementos que orientaran al diagnóstico de IC. Este es el caso de aumento de la relación cardiorrespiratoria y signos de hipertensión venocapilar pulmonar en la radiografía de tórax, la presencia de edemas en el examen físico y una historia de enfermedad coronaria y edema de pulmón.

Valores elevados de NT-proPNB, pueden ayudar al diagnóstico de IC diastólica de la misma forma que ocurre en la disfunción sistólica, sin encontrarse diferencias en los valores del mismo.

En presencia de derrame pleural, valores de NT-proPNB mayores de 1.550 pg/ml en el líquido pleural tienen una sensibilidad del 91% y especificidad del 93% para el diagnóstico de IC.

Desde el año 2003, se han reportado aumento de los valores del PNB en pacientes sépticos. Incluso, en aquellos que no tenían disfunción cardíaca, se interpretó que este hallazgo podía ser un marcador temprano de falla miocárdica asociada a la sepsis. Si bien los niveles de PNB se encuentran elevados en pacientes sépticos, con o sin disfunción cardíaca, los niveles más altos se encuentran en los que sufren falla miocárdica. Estos resultados deben interpretarse con precaución, en lo que respecta a valor pronóstico y terapéutico.

De acuerdo a algunos trabajos, el hecho de incorporar la determinación del PNB en pacientes con disnea que consultaron a un servicio de emergencias, redujo la necesidad de internación, el uso de cuidados críticos y costos.

El diagnóstico de exacerbación de EPOC puede ser dificultoso dentro de las causas de disnea aguda. Una determinación de PNB con un valor menor a 100 pg/ml aleja fuertemente la posibilidad de IC ya que tiene un valor predictivo negativo elevado para diagnosticar IC por debajo de este punto de corte y permite valorar otra posibilidad diagnóstica como la exacerbación de EPOC.

Se ha reportado que sólo a un tercera parte de pacientes con una historia de enfermedad pulmonar y que han consultado por disnea a un servicio de emergencia, se les efectuó un diagnóstico de IC correcto. Esta cuestión tiene impacto en costos, tiempos de internación y riesgos de tratamientos inapropiados.

En un trabajo reciente, donde se analiza el valor del PNB para el diagnóstico de IC en pacientes con enfermedad pulmonar preexistente, se concluye en primer lugar que la causa más común de disnea aguda en esos pacientes es la IC. En segundo término, un correcto diagnóstico de IC disminuyó los costos y días de internación en un 25%. Los autores utilizaron dos puntos de corte: 100 y 500 pg/ml, para separar IC de otras causas de disnea. En pacientes con valores iguales o mayores a 500 pg/ml, el diagnóstico de IC fue considerado fuertemente y se recomendaron los tratamientos habituales para dicha situación. En cambio, con valores menores a 100 pg/ml, se consideraron diagnósticos diferentes a la IC. Con valores intermedios entre dichos puntos de corte se consideró el juicio clínico y otros exámenes complementarios a la hora del diagnóstico.

En pacientes con enfermedad pulmonar, la determinación del PNB con un punto de corte de 100 pg/ml, tiene una sensibilidad del 93% y especificidad del 77% para el diagnóstico de IC. Además tiene un valor predictivo positivo del 52% y negativo del 98% para la detección de IC. Es de destacar que la información actual, referente al valor del PNB en enfermedad pulmonar es limitada. Sin embargo, algunos trabajos han reportado que en enfermedad pulmonar crónica con hipertensión pulmonar pero sin disfunción del ventrículo izquierdo, valores más elevados del PNB, se encontraban en el grupo de pacientes con hipertensión pulmonar (HP), definidos como aquellos con presiones medias de la arteria pulmonar mayores a 35 mmHg. Esto es independiente de la causa de la HP. Es de destacar que en ese estudio, el valor de PNB en pacientes con HP fue de $297,35 \pm 53,82$

pg/ml, ó sea valores mucho menores que los reportados en IC como lo destaca Morrison

II. Pronóstico:

En el caso de pacientes que serán sometidos a cirugía de revascularización miocárdica, el aumento preoperatorio del PNB se asocia con riesgo de complicaciones en el postoperatorio.

En pacientes con angina de pecho estable y que fueron sometidos a cinecoronariografía, se midió el NT-pro PNB y se observó en un seguimiento a nueve años que el 28% de los paciente habían muerto. Estos últimos tenían valores del péptido más elevados que el resto de los pacientes. Además eran de mayor edad, tenían menor fracción de eyección del ventrículo izquierdo, mayor incidencia de diabetes y de antecedentes de infarto de miocardio. Además en IC el aumento del PNB se ha relacionado a riesgo de mortalidad.

III. Monitorización de tratamiento:

El PN puede ser utilizado para monitorizar el tratamiento y la evolución de pacientes con IC. Tal es el caso de lo que se observa en el estudio Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) destinado a evaluar el comportamiento del PNB y de la noradrenalina en pacientes con IC crónica tratados con valsartan y placebo. En el grupo de pacientes que recibieron valsartan, se constató una disminución en los valores de PNB, no así en los que recibieron placebo.

Comentario final:

Reevaluando los dos casos clínicos, vemos que los elevados valores del pro-NTB N-terminal sugieren fuertemente el diagnóstico de insuficiencia cardiaca sea diastólica ó sistólica. Esto aleja los diagnósticos de exacerbación de EPOC en el primer caso y de TEP en el segundo. Los pacientes mejoraron rápidamente con la medicación adecuada para tal caso. Pudieron obviarse tal vez algunos exámenes complementarios y pruebas terapéuticas. No obstante, el adecuado juicio clínico basado en una correcta historia clínica, permiten aplicar con mayor razonamiento cualquier tipo de estudio complementario.

Nota del Comité Editorial: para completar el tema se recomienda la lectura del artículo: *"Uso del Péptido Natriurético como biomarcador pronóstico del desarrollo de insuficiencia cardiaca y para diagnóstico de la causa de disnea en la emergencia"* Sección Pases de Sala.

www.Clinica-UNR.org

Bibliografía:

1. Mueller C, Laule-Kilian K, Frana B et al. Use of B-type natriuretic peptide in the management of acute dyspnea in patients with pulmonary disease. *American Heart Journal* 2006; 151 (2):471-477
2. Leuchte H, Baumgartner R, El Nounou M. et al. Brain Natriuretic Peptide Is a Prognostic Parameter in Chronic Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 744-750
3. McLean AS, Huang S. The applications of B-type natriuretic peptide measurement in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11:406-412.
4. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P. Utility of a Rapid B-Natriuretic Peptide Assay in Differentiating Congestive Heart Failure from Lung Disease in Patients Presenting With Dyspnea. *Journal of the American College of Cardiology* 2002; 39 (2):202-209
5. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K et al. Use of B-Type Natriuretic Peptide in the Evaluation and Management of Acute Dyspnea. *N Engl J Med* 2004;350:647-54.
6. Provenchère S, Berroeta C, Reynaud C et al. Plasma brain natriuretic peptide and cardiac troponin I concentrations after adult cardiac surgery: Association with postoperative cardiac dysfunction and 1-year mortality. *Crit Care Med* 2006; 34 (4):995-1000
7. Winter WE, Elin RJ. The role and assessment of ventricular peptides in heart failure. *Clin Lab Med.* 2004; 24: 235-274
8. Maisel AS, Clopton P, Krishnaswamy P et al. Impact of age, race, and sex on the ability of Btype natriuretic peptide to aid in the emergency diagnosis of heart failure: Results from the Breathing Not Properly (BNP) multinational study. *Am Heart J* 2004;147:1078-84.
9. de Lemos JA, McGu D, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003; 362: 316-322