

Pèptids natriurètics

Introducció

Els pèptids natriurètics (PN) es van identificar fa més de 25 anys, però el seu ús es va popularitzar arrel de l'estudi Breathing Not Properly, publicat al New England Journal of Medicine l'any 2002.

Fins ara hi han descrits els següents pèptids natriurètics:

- 2 d'origen cardíac: atrial (ANP) i cerebral (BNP)
- 1 d'origen endotelial: (CNP)
- 2 d'origen animal, un trobat en el verí d'un tipus de serp, la Dendroaspis (DNP), i l'altre identificat en el teixit cardíac de alguns peixos (1)
- Urodilatina, producte del processament alternatiu de proANP en el tub distal renal
- Guanilina i uroguanilina, pèptids derivats de l'epiteli intestinal, involucrats en el metabolisme hidrosalí a nivell gastrointestinal i renal

El ANP es sintetitza principalment en l'aurícula cardíaca i s'emmagatzema com prepro-ANP en els cardiomiocits.

El BNP es sintetitza en el ventricle, i no s'emmagatzema. S'allibera com una preprohormona de 134 aminoàcids (prepro-BNP) en situacions d'estrès sobre la paret del múscle cardíac.

Per l'acció de proteases el prepro-BNP s'escindeix i s'allibera pro-BNP, de 108 aminoàcids i aquest s'escindeix de forma equimolar (1:1) en dos fragments: BNP i NT-proBNP, augmentant la seva concentració en sèrum de manera proporcional a l'extensió de la zona afectada.

- El BNP, de 32 aminoàcids té funcions biològiques com:
 - la estimulació de la diüresis i l'eliminació de sodi (natriuresis)
 - la inhibició del sistema renina-angiotensina-aldosterona, disminuint la reabsorció de sodi i aigua
 - la vasodilatació i disminució de la resistència vascular perifèrica
 - la inhibició del sistema nerviós simpàtic
 - estimulació del flux sanguini en el ronyó, i augment de la filtració glomerular
- El fragment terminal NT-proBNP té 76 aminoàcids i no té activitat biològica.

Catlab Informa

La vida mitjana del BNP és de 20 minuts i la del NT-pro-BNP de 60 a 120 minuts i és el que es mesura en el laboratori perquè és més estable.

Utilitat clínica de la mesura dels pèptids natriurètics en la IC

La dispnea d'origen dubtós és un dels motius de consulta en els serveis d'urgència que requereix un diagnòstic diferencial, i la mesura de la concentració dels pèptids natriurètics pot ajudar quan els símptomes clínics no són suficientment clars o en pacients amb diverses comorbiditats.

La mesura en sèrum de la concentració de NT-proBNP s'ha proposat com un bon mètode per el diagnòstic correcte del pacient amb IC dispneic. Respecte als punts de tall òptims per l'avaluació d'aquest pacient, els investigadors de l'estudi PRIDE van observar que era millor utilitzar una estratègia d'exclusió i inclusió que un sol punt de tall (2). Posteriorment en l'estudi ICON, va quedar demostrat que l'estratègia de punts de tall ajustats per edat era millor que un únic valor límit diagnòstic (3).

Si s'utilitzen punts de tall baixos per la concentració de NT-proBNP (<300 ng/L) (4) s'aconsegueixen sensibilitats superiors al 90% com a valor predictiu negatiu (VPN) per la IC.

Amb punts de tall alts (>900 ng/L) l'especificitat de un valor predictiu positiu (VPP) és del 85-90%.

Amb valors entremitjos (>300 ng/L) i (<900 ng/L) cal considerar altres patologies associades com la insuficiència renal, o la disfunció ventricular dreta secundària a la malaltia pulmonar crònica, o l'embòlia pulmonar aguda.

En Atenció Primària, el punt de tall del NT-proBNP més utilitzat per la exclusió de IC en pacients amb sospita clínica és de 125 ng/L (VPN 97%) independentment de l'edat (5) i la principal utilitat de NT-proBNP és com a prova de cribratge pre-ecocardiograma en aquells pacients amb alta sospita de IC.

Encara que es reconegut que el NT-proBNP és útil per el diagnòstic o la exclusió de la IC aguda, hi ha altres diagnòstics que s'associen a una elevació de NT-proBNP en absència de IC descompensada, entre d'altres: la IC prèvia, el síndrome coronari agut, alteracions cardíaques estructurals sense IC (malaltia valvular o malaltia del múscle cardíac), les arítmies, la hipertensió pulmonar aguda o crònica.

La concentració de pèptids natriurètics en sèrum es veu afectada per diversos factors. En persones sanes la concentració de (NT-proBNP) augmenta amb l'

Catlab Informa

edat i és més alta en dones. També s'han descrit concentracions diferents entre races.

L'exercici, la postura corporal, el ritme circadiari, l'alimentació, l'índex de massa corporal, entre altres, contribueixen a l'alta variabilitat biològica intra i interindividual (8.4-44%).

Diferents estudis mostren que un resultat de NT-proBNP, pot tenir un valor significatiu quan hi ha increments del 90% -98% respecte a un valor basal (6).

Les guies de pràctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiologia (ESC) de 2012 recomanen la utilització dels pèptids natriurètics en el diagnòstic de pacients amb dispnea i sospita de IC (tant en pacients aguts del Servei d'Urgències com d'Atenció Primària) per el seu valor predictiu negatiu. La recomanació és de tipus IIa i nivell d'evidència tipus B.

Altres utilitats dels pèptids natriurètics

Els PN també s'utilitzen per valorar el pronòstic en la IC i en el síndrome coronari agut. En el cas de la IC, tant el BNP com el NT-proBNP són bons marcadors de risc de morbiditat i mortalitat.

Incrementos de BNP durant el tractament de pacients amb IC són de predicció de mortalitat i de reingrés a curt termini. Es considera un indicador de bon pronòstic el descens d'un 50% respecte a les concentracions basals, o una concentració de BNP inferior a 350 ng/L, a l'alta.

La concentració dels pèptids natriurètics en sang també augmenten en el síndrome coronari agut sense elevació del segment ST (SCASEST).

Després d'un infart agut de miocardi, també s'observa un augment de BNP que està en relació amb l'extensió del teixit necrosat.

La malaltia arterial coronària és la causa de la IC en 2/3 dels pacients. L'altre 1/3 de causes són degudes a miocardiopaties no isquèmiques (hipertensió, malaltia de tiroides, malaltia valvular, alcoholisme, miocarditis, o causes desconegudes).

La persistència d'un increment de les concentracions plasmàtiques de PN, un a dos mesos després de l'IAM, suggereix un important risc de remodelat.

Els PN també s'utilitzen per estratificar el risc dels pacients amb IC (facilita la presa de decisions d'ingrés o alta, redueix el temps d'estància en el hospital i recolza la necessitat d'un seguiment ambulatori), i per proporcionar una informació del pronòstic (empitjorament, reingrés o mort).

Catlab Informa

La valoració de l'eficàcia del tractament mèdic de la IC es basa en la milloria dels símptomes i signes de retenció de líquids i no existeix, de moment, cap prova bioquímica que permeti la monitorització del tractament.

La mesura d'aquests biomarcadors com a guia terapèutica, sempre ha de ser complementaria i no substituir a l'avaluació clínica, ja que els estudis existents en la literatura del tractament guiat amb PN no son concloents.

Conclusions

1. Els pèptids natriurètics BNP i NT-proBNP han d'estar inclosos en el llistat de proves dels laboratoris d'urgències, amb l'objectiu de poder descartar una IC en pacients amb dispnea aguda i diagnòstic no concloent.
2. Es desitjable establir un protocol per la seva correcta utilització.
3. Hi ha condicions com l'edat, el sexe, factors fisiopatològics i tractaments que poden influir en la interpretació del resultats.
4. BNP i NT-proBNP són utilitat en l'evolució i el pronòstic del pacient amb IC.
5. La mesura de la concentració en sèrum dels PN és un bon mètode de cribratge per reduir o prioritzar altres estudis o mètodes de diagnòstic (ecocardiograma).

Bibliografia

1. Ventura A, Kawakoshi A, Inoue K, Takei Y. Multiple natriuretic peptides coexist in the most primitive extant ray-finned fish, bichir *Polypterus endlicheri*. *Gen Com Endocrinol* 2006, 146: 251-6.
2. Januzzi JL., Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG et al. The N-terminal pro-BNP investigation of sypnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005; 95:948-54.
3. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayés-genis A, Ordóñez – Llanos J, Santalo-Bel M, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J*. 2006; 27(3): 300-7.
4. Galán A, Muñoz Ma, Buño A, Díaz R, Guevara P, Guillén E, Marín JL, Navarro X, Oliver P, del Río N. Recomendaciones para la utilización de los péptidos natriuréticos en el diagnóstico y seguimiento de la insuficiencia cardíaca. *Química Clínica* 2007; 26(1) 29-36.
5. Hildebrand P, Collinson P. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing to assist the diagnostic evaluation of heart failure in symptomatic primary care patients. *Am J Cardiol*. 2008; 101[suppl]: 25A-28A.

Catlab Informa

6. Burke MA, Cotts WG. Interpretation of B-type natriuretic peptide in cardiac disease and other comorbid conditions. Heart Fail Rev 2007; 12: 23-26.

Dra. Eva Guillén

Responsable Urgències HUMT

CATLAB

Tel. 93.736.50.50 - ext. 1169

eguillen@catlab.cat

www.catlab.cat

Dra. Marta Buxeda

Responsable Urgències CST

CATLAB

Tel. 93.731.00.07 - ext. 2132

mbuxeda@catlab.cat