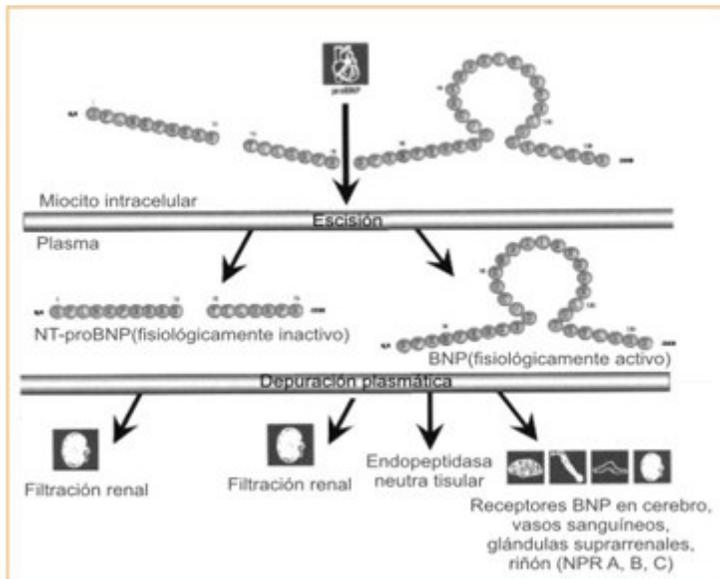


NT-proBNP en el diagnóstico de enfermedad cardíaca.

La fracción amino terminal del Péptido Natriurético Cerebral (NT-BNP) es una sustancia sin actividad biológica conocida. Se libera al torrente sanguíneo principalmente por las células miocárdicas localizadas en los ventrículos en igual cantidad que la molécula bioactiva del péptido natriurético cerebral (BNP). Esta molécula no está sujeta a depuración por parte de los receptores y enzimas localizadas en diversos tejidos como sucede con la sustancia bioactiva. Su presencia en el torrente sanguíneo refleja la producción Factor de Natriurético B (sustancia biológicamente activa).

El incremento anómalo de esta molécula (NT-proBNP) se encuentra asociado a disfunción cardíaca de diferente naturaleza, por lo que resulta de utilidad en el diagnóstico, pronóstico o monitoreo de varias entidades nosológicas asociadas con esta característica.

El NT-pro BNP se libera a la circulación sanguínea como un subproducto de la generación de la molécula de BNP activa. Se trata de una molécula de 76 aminoácidos.



Fisiología

Las moléculas de ANP y BNP se encuentran circulantes en la sangre de personas que padecen una sobrecarga cardíaca, debido en gran parte a la distensión de las paredes cardíacas. En cando al CNP podemos encontrar 2 moléculas bioactivas circulantes en plasma CON-22 y CNP-53, tienen escasa acción natriurética, pero si acción vasodilatadora.

Al parecer, la sobre-distensión diastólica provoca la producción de BNP. La activación de este mecanismo sería por el estímulo matriz-integrina de la superficie celular de los miocitos, que aumentaría la transcripción genética y secreción de la molécula.

Existen 3 tipos de Receptores Natriuréticos: NPR-A, NPR-B y NPR-C. El receptor NPR-A se une con ANP y BNP, y el receptor NPR-B se une con CNP. El receptor NPR-C tiene la función de depurar de la sangre las 4 moléculas bioactivas de los 3 Péptidos Natriuréticos y se realiza por endocitosis del complejo receptor-péptido.

Las moléculas NT-proANP, NT-proBNP y NT-proCNP no son bioactivas, no son degradadas por los receptores, pero su producción representa la de las moléculas biológicamente activas.

Ventajas Competitivas del NT- pro BNP

- Mayor vida media
 - Representa la producción del péptido natriurético B
 - No se expone al metabolismo de receptores y endonucleasas
 - Estable en plasma
 - Circula en sangre de altas concentraciones
 - No forma parte de ninguna estrategia terapéutica

Localización y Almacenamiento

El ANP es sintetizado principalmente en el tejido auricular, es almacenado conjuntamente con su molécula precursora pro-ANP y su secreción es por gránulos, a diferencia, del BNP que es principalmente producido por el ventrículo (60-80%) y secretado constantemente a sangre en valores basales.

Utilidad Clínica

El péptido natriurético NT-proBNP se presenta como una importante herramienta para el diagnóstico, pronóstico y monitoreo de la insuficiencia cardíaca y en la evaluación de la disnea aguda. La determinación de NT-proBNP mejora la sensibilidad de la prueba de esfuerzo para detectar isquemias inducibles y también puede utilizarse en la evaluación, monitoreo y pronóstico de la estenosis aórtica y el tromboembolismo pulmonar, entre otras.

En la actualidad, después de varios estudios, se visualiza con mayor claridad su utilidad en el screening, estratificación, monitoreo y pronóstico de la insuficiencia cardíaca y el síndrome coronario agudo.

- Insuficiencia Cardíaca: La insuficiencia cardíaca es un síndrome clínico que se define como la reducción de la capacidad de bombeo del corazón. En esta patología, las utilidades más destacadas del NT-proBNP son: marcador de detección y exclusión de disfunción ventricular en poblaciones de riesgo y el diagnóstico de pacientes de emergencia con disnea aguda de origen cardíaco. Se observa que pacientes con enfermedad pulmonar parenquimatosa terminal presentan concentraciones normales de péptido natriurético, a diferencia de lo que ocurre en los pacientes que presentan disnea de origen cardiovascular, disyuntiva de reto clínico en las Salas de Emergencia. El alto valor predictivo negativo de esta prueba es importante para el screening diagnóstico de pacientes no cardiológicos, evitando de este modo las transferencias de estos pacientes a los centros especializados en cardiología.

Se ha destacado la importancia del NT- proBNP como factor pronóstico de morbi-mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca (independientemente o asociada a otras pruebas). También se han demostrado relaciones entre las concentraciones sanguíneas de NT-proBNP y la respuesta terapéutica.

- Síndrome Coronario Agudo: El péptido natriurético es un indicador que proporciona información acerca de disfunción cardíaca, por lo que su aplicación es de gran utilidad en la estratificación, monitoreo terapéutico y pronóstico de morbilidad y mortalidad.

Otras Aplicaciones:

- Prueba de esfuerzo: Mejora la sensibilidad de la prueba de esfuerzo para detectar isquemias inducibles.

- Cirugía Cardíaca - By Pass: Marcador temprano del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica Severa (SRIS) no infeccioso luego de la cirugía de arteria coronaria con o sin By pass cardiopulmonar.

- Diabetes Mellitus: Los pacientes con Diabetes Mellitus tipo II pueden beneficiarse con el screening ya que esta enfermedad está asociada con disfunción ventricular izquierda asintomática. También es considerado como predictor de efectos cardiovasculares dentro de este grupo de pacientes.

- Obesos: Los pacientes obesos pueden beneficiarse con el screening, debido a que se los asocia con disfunción e hipertrofia ventricular.

- Enfermedad Valvular Cardíaca: Marcador bioquímico para la evaluación y monitoreo de la progresión de la estenosis aórtica y también útil en el pronóstico post operatorio. También predice la sobrevida libre de síntomas y tiene especial importancia en estenosis aórtica asintomática severa.

- Tromboembolismo Pulmonar: Pacientes con tromboembolismo pulmonar y valores < 500 pg/mL tienen menor estancia hospitalaria.

- Amiloidosis sistémica: Es considerado el más sensible indicador de disfunción cardíaca y el más poderoso determinante pronóstico en amiloidosis sistémica. Asociado con troponina es útil en la estratificación y estadiaje.

- Cardiotoxicidad: Se vislumbra como marcador temprano y pronóstico en la complicación provocada por la quimioterapia.

- Cáncer: Útil en el diagnóstico de la enfermedad carcinoide cardíaca en pacientes con tumores neuroendocrinos metastásicos bien diferenciados.

Metabolismo

La medición de la tasa de depuración y vida media del péptido natriurético ANP ha revelado una corta vida media en la circulación aproximadamente de 3,1 minutos con una tasa de depuración de 2,4 litros/minuto. En el caso del péptido natriurético BNP su vida media es de 23 min. y su tasa de depuración es de 5,8 litros/minuto. La depuración de estos péptidos natriuréticos se realiza principalmente a través de la mayoría de los tejidos corporales mediante: los receptores natriuréticos A, B y C (NPR-A, NPR-B y NPR-C) y la enzima NEP (Endopeptidasa Neutra). Las moléculas bioactivas de los péptidos natriuréticos desarrollan su actividad biológica a través de su unión a los receptores natriuréticos A y B, y por medio de los cuales también son depuradas del torrente sanguíneo. El NPR-C está distribuido en diversos tejidos corporales, incluso en lugares donde los péptidos natriuréticos tienen acción biológica (riñón, corazón, sistema vascular y glándula adrenal). El receptor NPR-C actúa internalizando y degradando las 4 moléculas bioactivas: ANP, BNP, CNP-22 y CNP-53. La enzima NEP representa el segundo mecanismo para

la depuración de las moléculas natriuréticas bioactivas. Se encuentra localizada en la superficie externa de la mayoría de los tejidos corporales. Los receptores natriuréticos tienen mucha más afinidad por los péptidos natriuréticos que la enzima NEP. En contraste a los neuropéptidos ANP, BNP y CNP, no se ha encontrado un sistema de eliminación específica para NT-ANP, NT-BNP (NT-proBNP), ni NT-proCNP. Su lenta depuración en sangre es resultado de su vida media y como consecuencia, tiene niveles sanguíneos mucho más altos que las moléculas bioactivas ANP, BNP, CNP-22 y CNP-53, que sí se encuentran sujetas a la depuración por receptores y enzimas. Costo Efectividad

Nielsen y colaboradores realizaron un análisis retrospectivo para valorar el uso de un péptido natriurético como herramienta de screening de disfunción sistólica ventricular izquierda en la población general. Este estudio parte de la premisa que es común encontrar pacientes sintomáticos y asintomáticos con disfunción ventricular sistólica izquierda y que los avances en la terapéutica se dirigen a disminuir su mortalidad y progresión. En el estudio en mención se incluyeron: Historia Clínica, electrocardiograma, ecografía y el péptido natriurético cerebral. El estudio determinó que se tiene un mejor resultado costo-efectividad si se utiliza la historia clínica conjuntamente con la determinación del péptido natriurético, en comparación a la asociación de ecografía con historia clínica.

Muller y colaboradores, impulsados ante el reto clínico que representa el diagnóstico diferencial de la insuficiencia cardíaca en pacientes de emergencia, se refirieron a la utilidad de la historia clínica en conjunto al dosaje rápido de péptido natriurético cerebral como instrumentos de evaluación y tratamiento de pacientes con disnea aguda. Encontraron una reducción en el tiempo de alta y por lo tanto una disminución en el costo del tratamiento.

Siebert y colaboradores patrocinados por la Escuela de Medicina de Harvard han desarrollado un estudio de costo efectividad en el Hospital General de Massachussetts utilizando NT-proBNP para la Valoración Diagnóstica y Manejo de pacientes con disnea en el Departamento de Emergencia. El estudio concluyó que el uso de esta herramienta diagnóstica reduce el riesgo de los Eventos Adversos Serios, la cantidad de ecocardiografías, el porcentaje de hospitalizaciones iniciales, así como la estancia hospitalaria, además la aplicación de la prueba podría generar un ahorro de más de 500 millones de dólares en el sistema de salud de los Estados Unidos.

Los análisis de costo-efectividad desarrollados para esta herramienta de ayuda al diagnóstico se sustentan en la sensibilidad de la prueba para detectar disfunción ventricular sistólica izquierda y de su alto valor predictivo negativo.

Beneficios

	Beneficios Clínicos	Beneficios Económicos
Médico de Consultorio	<ul style="list-style-type: none"> - Descartar Insuficiencia Cardíaca con un alto Valor Predictivo Negativo - Tamizaje o screening dirigido - Monitoreo permanente 	<ul style="list-style-type: none"> - Ajustes terapéuticos
Médico de Emergencia	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnóstico rápido y preciso de Insuficiencia Cardíaca - Estratificación y triaje para un tratamiento óptimo - Monitoreo del tratamiento de la terapia aguda de la insuficiencia cardíaca 	<ul style="list-style-type: none"> - Evita el error de clasificación diagnóstica (uso adecuado de recursos materiales) - Rapidez en las Salas de Emergencia (uso adecuado de recursos humanos) - Soporte para las decisiones de admisión y alta. - Menos admisiones injustificadas
Hospital	<ul style="list-style-type: none"> - Riesgo de estratificación pre-quirúrgico - Reducción de eventos adversos o complicaciones - Dirección terapéutica acertada - Tranquilidad en el alta hospitalaria 	<ul style="list-style-type: none"> - Reducción de estancia hospitalaria y readmisiones - Disminución del gasto (procedimientos, Material, personal)
Instituciones de Salud	<ul style="list-style-type: none"> - Precisión, eficacia y utilidad clínica, mejorando el actual diagnóstico 	<ul style="list-style-type: none"> - Menor transferencia al especialista - Ahorro del costo por diagnóstico

Los péptidos natriuréticos se encuentran en equilibrio en el sistema circulatorio, siendo su producción establecida a demanda, es decir cuando el organismo lo requiere. Existen circunstancias que influyen en este sistema para desequilibrarlo, provocando una producción anormal de péptidos natriuréticos. Esta producción anómala está directamente relacionada con el efecto que este desequilibrio ocasione sobre las células miocárdicas, productoras de los péptidos natriuréticos.

Entonces, cualquier factor que influya en la estructura o el normal funcionamiento de las células miocárdicas afectará la producción (aumento o disminución) de los péptidos natriuréticos.

El sistema circulatorio cuenta con recursos para su regulación: el sistema nervioso y el Sistema Renina Angiotensina Aldosterona. Estos recursos, en condiciones normales, responden a cambios de la demanda cardíaca normal (ejercicio), pero también se puede dar el caso que exista un factor patológico que sobre active estos sistemas, generando un desequilibrio.

Cuando el corazón no funciona adecuadamente (insuficiencia cardíaca), por alteraciones sostenidas en el miocardio, en el ritmo cardíaco y/o en la circulación, origina una sobre estimulación de los sistemas de regulación, con la finalidad de compensar esta insuficiencia. En el afán de mantener este equilibrio, las células miocárdicas, producen los precursores de los péptidos natriuréticos, que luego son fraccionados y enviados a la circulación en sus formas bioactivas (ANP y BNP) y formas inactivas (NT-ANP y NT-BNP) convirtiéndose de este modo en importantes herramientas diagnósticas y de monitoreo en los pacientes que padecen insuficiencia cardíaca.

Test para la determinación de NT-ProBNP de Roche Diagnóstica

El test inmunológico in vitro para la determinación cuantitativa del péptido natriurético cerebral N-terminal (proBNP) en suero o plasma de Roche Diagnostic, fue desarrollado para sus analizadores automáticos Elecsys. Esta prueba utiliza anticuerpos monoclonales que reconocen los epitopos del tramo N-terminal (1-76) del proBNP.

- Valores de referencia: Los rangos aprobados por la FDA para el analito NT-proBNP son, según edad:

EDAD	Aprobado por la FDA
< 75 años	< 125 pg/mL
= 75 años	400 pg/mL

*Aaron Baggish y col

Tromboembolismo pulmonar

Pacientes con tromboembolismo pulmonar agudo y valores de 500 pg/mL de pro BNP tienen mejor pronóstico.

- Pediatría

Nir y colaboradores indican que los niveles de NT-proBNP son elevados en los primeros días de vida y estables desde la edad de 4 meses hasta la adolescencia.

	Cant. Pers.	Rango de edad	Medida y rango pg/mL
Cordón Umbilical	31	Recién Nacido	453 (228-814)
< 4 meses	10	0 a 5 días	1319 (28-5309)
> 4 meses	38	4 meses a 5 años	78 (6-391)
Shunt Izquierda derecha	5	3 meses a 4 años	1143 (442-3078)
Sobrecarga de Volumen de Ventrículo derecho	4	2.5 años a 8 años	429 (346-1240)
Cardiopatía Dilatada	7	14 años a 18 años	1125 (255-8058)

Nir y col. Acta Paediatr. 2004 May;93(5):603-7

- Diagnóstico y niveles de NT- pro BNP

Según los estudios de Jember y colaboradores en el seguimiento de los niveles de NT-proBNP en pacientes cardiológicos y no cardiológicos, se observa:

	Admisión	A las 6 horas	Cambio
Causas no Cardíacas/Causas desconocidas	126 (49-415)	127 (54-389)	6(-8-42)
Angina inestable/angina	409 (130-1389)	600 (150-1555)	40 (0-268)
Otras causas cardíacas	1821(598-33973)	2256 (629-4928)	208 (25-682)
Infarto Miocárdico Agudo	1089 (326-3668)	2008 (707-5944)	419 (122-1474)

Jemberg y col. J Am Coll Cardiol 2002;40:437-45

Acción de los Péptidos Natriuréticos

En la actualidad se reconoce la actividad natriurética de los péptidos natriuréticos ANP y BNP, estando establecida su participación en el balance de sodio, la filtración glomerular y la resistencia vascular periférica, contrarrestando las acciones del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA), así como su acción directa sobre el mismo.

Interpretación

La utilidad clínica es relativa al campo de aplicación de la prueba, ya sea en consultorios o Salas de Emergencia.

Los dosajes seriados para el monitoreo o la toma de decisión terapéutica proporcionan información importante para la reevaluación del paciente, debido a las variaciones en el valor del analito.

Se puede encontrar NT-proBNP elevado en ausencia de Insuficiencia Cardíaca Congestiva Aguda en situaciones como: Insuficiencia Cardíaca Congestiva previa, Tromboembolismo Pulmonar, Arritmias, Síndrome Coronario Agudo y pacientes Críticos con Shock.

Por otro lado, también se pueden encontrar valores bajos de NT-proBNP en pacientes que además de presentar Insuficiencia Cardíaca Congestiva Aguda también se acompaña de: Insuficiencia Cardíaca Congestiva con función ventricular sistólica conservada, Insuficiencia Cardíaca leve (Clase II de la NYHA) y obesidad mórbida (> 30 kg/m²).

En un paciente con insuficiencia cardíaca las diferencias entre edad y género pierden relevancia.

Revista

bioanálisis

El pro BNP sérico puede ser afectado por alteraciones en la función tiroidea.

Datos aportados por Roche Diagnostic
info@revistabioanálisis.com.ar