

BNP en el diagnóstico de fallo cardíaco.**El péptido natriurético es una nueva herramienta para el diagnóstico, el pronóstico y el seguimiento terapéutico de los pacientes con fallo cardíaco.**

Los pacientes con fallo cardíaco o fallo cardíaco congestivo (CHF) suelen experimentar aumento de la volemia, se trata de un síndrome clínico caracterizado por la presencia de deficiencia respiratoria, fatiga y edema periférico, causados por la incapacidad del corazón para bombear adecuadamente sangre a los órganos esenciales del cuerpo.

El CHF ha llegado a ser tan común que es considerado por algunos como una nueva epidemia. Esta disfunción se asocia a la enfermedad de la arteria coronaria (CAD), hipertensión crónica, enfermedades de las válvulas cardíacas y cardiomiopatías.

En los últimos 100 años, la enfermedad cardiovascular (CDV) se ha convertido en una importante causa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. A principios del siglo pasado, la CDV fue causa de menos del 10% de las muertes en el mundo. El aumento drástico de factores de riesgo cardiovascular (obesidad y diabetes) y el uso de medicamentos que mejoran la supervivencia después del infarto agudo de miocardio (inhibidores de la ECA y betabloqueantes), ha causado que la CDV, a principios del siglo XX, se considere como causa de aproximadamente la mitad de las muertes en el mundo desarrollado y el 25% de las que se dan en los países en desarrollo. Antes del 2020, la CDV será la causa de 25 millones de muertes por año y sobrepasará a las enfermedades infecciosas como causa principal de muerte en el mundo.

La Organización Mundial de la Salud estima que 16 millones de personas en todo el mundo están viviendo con cierto grado de fallo cardíaco. Aproximadamente dos tercios de estas personas, según las instituciones regionales de salud, morirá en un plazo de cinco años. El ochenta por ciento de los pacientes hospitalizados con más de 65 años de edad ingresan a los hospitales con diagnóstico de CHF. Lo que lo hace el diagnóstico más común en pacientes hospitalizados a esta edad. Consecuentemente, los seguros médicos invierten mucho más dinero en estos diagnósticos que en cualquier otro.

En la población general, también es considerable el predominio de esta dolencia. En los Estados Unidos, en donde el paro cardíaco se considera uno de los problemas de salud en mayor crecimiento, una de cada 5 personas mayores de 40 años podría desarrollar CHF. El constante aumento en el número de casos de esta afección se debe, en parte, al envejecimiento de la población, a la hipertensión y a la sobrevivencia de los pacientes de post-infarto de miocardio. La incidencia de CHF es cercana al 10 por 1.000 en la población mayor de 65 años de edad, pero de 20 por 1.000 para quienes sufren además de hipertensión, y cercana al 50 por 1.000 para quienes con anterioridad han sufrido un ataque de corazón. En Estados Unidos, cerca de 950.000 personas mueren anualmente a causas de CDV (casi el 40% de todas las muertes). Es la causa principal de muerte en hombres y mujeres y aunque es más común en mayores de 65 años, el número de muertes repentinas por CDV en pacientes de 15-34 años ha aumentado. Cerca de 61 millones de americanos (casi un cuarto de la población) viven con CDV, del cual 4,7 millones son pacientes sintomáticos de fallo cardíaco. Se espera que este número aumente estimativamente a 10 millones en el 2037.

Aunque se han logrado enormes avances en la comprensión de la fisiopatología y tratamiento del CHF, su diagnóstico todavía sigue siendo difícil. Desafortunadamente, la manifestación y los síntomas del CHF son muy poco específicos. El reconocimiento del rol del BNP como marcador objetivo para: el diagnóstico, la severidad y el pronóstico de síndromes coronarios agudos como el CHF, cerró la brecha entre los médicos y pacientes en el diagnóstico de estos procesos. Los altos niveles del BNP endógeno en estas afecciones, pueden identificarlo como "hormona señal de socorro". Últimamente, también se ha mostrado mucho interés en el uso del BNP recombinante como medicamento.

Historia de los péptidos natriuréticos

Entre 1955 y 1965 nuevos conceptos importantes fueron introducidos en el campo de la biología celular gracias a la introducción de la microscopía electrónica al campo de la investigación. En este tiempo, las investigaciones sobre el músculo cardíaco y esquelético, permitieron visualizar la base subcelular del mecanismo de la contracción muscular. Estudios similares realizados en el músculo

auricular cardiaco de mamíferos mostró células morfológicamente diferentes a las cardiocitos ventriculares. Lo más notable fue la exhibición de células con estructura subcelular similar a la presente en las células secretoras de hormonas polipeptídicas, como las del páncreas endocrino o la glándula pituitaria. En el año 1960 se comenzó a estudiar estas indicaciones, logradas a través del microscopio electrónico, que sugerían una actividad endocrina en el corazón. Este trabajo culminó en 1980, con el anuncio del descubrimiento realizado por Adolfo de Bold, de una hormona producida por el corazón. Se la denominó Factor Natriurético Atrial (ANP), por presentar efecto natriurético y originarse en la aurícula cardiaca. Se estableció entonces, que el corazón se encuentra implicado en una función endocrina además de la ya conocida actividad mecánica de bombeo.

Actualmente se conoce que el músculo cardiaco produce dos hormonas polipeptídicas con acción natriurética, el ANP y BNP que recibe este nombre porque primeramente fue aislado en tejido cerebral (descubierto en 1988 por Sudoh et al.). En 1990 este mismo grupo de investigadores aisló, también en tejido cerebral, otro péptido natriurético que denominaron péptido natriurético tipo C (CNP). Se constituye así una familia de hormonas polipeptídicas con acción natriurética denominados Péptidos Natriuréticos (NP).

Los tres péptidos natriuréticos más importantes tienen en común una estructura anular de 17 aminoácidos y con un puente disulfuro entre dos residuos de cisteína (Figura 1). El ANP y el BNP son producidos por células del miocardio, y el CNP es producido por el endotelio. Los tres péptidos se secretan en una tentativa de corregir la vasoconstricción, la retención del sodio, el efecto antiurético, y los efectos antifibrilares causados por desequilibrio neurohormonal.

El BNP es sintetizado por el miocito cardíaco (miocardiocito) como una pre-pro-hormona (pre-pro-BNP) de 134 aminoácidos, que se escinde en una pro-hormona (pro-BNP) de 108 aminoácidos y en un péptido señal de 26 aminoácidos. La proteína del pro-BNP finalmente se escinde en un péptido C-terminal con actividad fisiológica de 32 aminoácidos (BNP 77-108; BNP-32) y en un fragmento N-terminal de 76 aminoácidos (NT-pro-BNP 1-76). Los estudios indican que el precursor del pro-BNP está adherido a la superficie del miocardiocito y que el NT-pro-BNP (1-76) y la molécula fisiológicamente activa C-terminal BNP-32 (77-108) se liberan a la circulación. (Figura 2) El BNP tiene un período de vida biológico de aproximadamente 20 minutos. Se ha especulado que el NT-pro-BNP tiene probablemente un período de vida biológico entre una a dos horas, aunque hasta hoy no se ha publicado ningún dato definitivo. Debido a este período de vida corto y a su rápida depuración de la circulación, el análisis de concentración de BNP en sangre es correlativo con el estado funcional ventricular.

Las funciones moduladoras de los NP cardíacos son notablemente variadas. Por ejemplo, inhiben la liberación de renina, aumentan el índice de filtrado glomerular, disminuyen la reabsorción tubular de sodio, aumentan el flujo renal sanguíneo, inhiben la síntesis y liberación de aldosterona, relajan el músculo liso vascular, inhiben el apetito de sal y de agua, disminuyen la actividad de baroreflejo e incluso, regulan la proliferación vascular de células musculares lisas (Figura 3). Otros efectos biológicos todavía se están descubriendo y algunos todavía no están claros, por ejemplo, la asociación de estos péptidos con el sistema inmunológico y reproductivo. Todas estas características del ANP y BNP hacen de estas moléculas el objeto de estudios para desarrollos farmacéuticos en el campo de la hipertensión y del fallo cardíaco con una inversión de varios miles de millones de dólares. Los esfuerzos están en lograr un producto activo de administración oral que se una a los receptores biológicos del ANP. No obstante, el ANP y BNP como tales se están utilizando en el tratamiento del fallo renal intrínseco y del fallo cardíaco congestivo crónico. Este campo de la investigación ha crecido de apenas un artículo que describía el descubrimiento del ANP en 1981 a más de 12.000 artículos en la literatura biomédica actual.

La fuente principal del BNP plasmático son los ventrículos cardíacos, mientras que la fuente más importante de ANP son las aurículas y ventrículos. A diferencia del ANP, que se libera principalmente de sus gránulos de almacenamiento en respuesta a la tensión de la pared auricular, el BNP presenta una síntesis inducida por el estiramiento de la pared ventricular como pre-pro-BNP. El BNP en forma conjunta con el NT-BNP, se libera en proporción directa al aumento del volumen ventricular y de la sobrecarga de presión de los miocitos ventriculares.

Sigue habiendo muchas respuestas por conseguir. Sin embargo, conceptualmente parece seguro

decir que el corazón produce las hormonas que ayudan en la regulación de su propia carga de trabajo.

Metabolismo y Mecanismo de acción de los NP

Los NP presentan una liberación basal que se ve aumentada frente a estímulos hemodinámicos o neuroendocrinos apropiados. Las variadas acciones biológicas del ANP y BNP permiten una rápida respuesta sobre los mecanismos implicados en la regulación de la homeostasis cardiovascular. De esta manera, el corazón endocrino aparece como modulador del sistema nervioso simpático (SNS), del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) y de otros determinantes del tono vascular y de la función renal.

En estados patológicos, por ejemplo en el CHF crónico, la activación del RAAS y del SNS trata de compensar la insuficiencia de bombeo aumentando la volemia e induciendo la vasoconstricción. En sus inicios, durante el desarrollo de estos y de otros procesos fisiopatológicos, el ANP y BNP cardiacos se activan para modular estas respuestas compensatorias. Por esta razón, la determinación de la concentración de los diversos fragmentos de NP en plasma tienen valor clínico pronóstico y diagnóstico únicos.

Puesto que el ANP se almacena en gránulos y se libera episódicamente, un estímulo de menor importancia, como el ejercicio, puede accionar la liberación de cantidades significativas de ANP a la circulación sanguínea. En contraste, los niveles del BNP muestran cambios de menor importancia con el ejercicio vigoroso, haciendo imperceptible la diferenciación entre los niveles de BNP pre y post ejercicio. Esto sugiere que el BNP puede ser un indicador más sensible y más específico de desórdenes ventriculares que otros péptidos natriuréticos. Los niveles de BNP reflejan exactamente el estado circulatorio descompensado. Se determina entonces que el BNP es el predictor más importante de la sobrecarga de presión del corazón izquierdo y es más útil que el ANP u otras neurohormonas para determinar la mortalidad en pacientes con CHF. Se ha establecido también que el BNP puede reflejar exactamente los cambios de la presión capilar pulmonar cada 2 horas.

Los NP ejercen su acción por unión a receptores de alta afinidad presentes principalmente en las células endoteliales, en las células vasculares musculares lisas, y en otras células diana. En tejidos de mamíferos se han identificado tres receptores natriuréticos distintos (NPRs) conocidos como NPR-A, NPR-B, y NPR-C. Los dos primeros son de estructura similar. El NPR-B se encuentra, sobre todo, en cerebro, mientras que el NPR-A está situado más comúnmente en vasos sanguíneos largos. Ambos tipos de receptores también se encuentran en las glándulas suprarrenales y en los riñones. El NPR-A se une preferentemente al ANP, pero también puede unirse al BNP. Por otra parte, el CNP es el ligando natural para los receptores NPR-B. El NPR-C liga a todos los miembros de la familia NP con igual afinidad y se encuentra implicado en la depuración de los NP.

El NPR-A y NPR-B están constituidos por una larga porción extracelular que interactúa con los NP, una breve zona transmembrana y un segmento intracelular que presenta actividad guanililciclase. La unión de los NP al receptor induce la producción de guanosina-monofosfato-cíclico (GMPc) logrando un manifiesto aumento en los niveles intracelulares de GMPc. Justamente la acción del ANP y BNP se produce por mediación de aumentos de GMPc en el interior de las células diana. Los blancos intracelulares del GMPc incluyen a proteinquinasas GMPc-dependientes, canales iónicos y fosfodiesterasas reguladas por GMPc. Estos receptores, además, permiten la liberación de GMPc al torrente sanguíneo, de modo que el nivel plasmático de los NP son proporcionales al valor urinario de GMPc.

La importancia de la función endocrina del corazón se refleja en las experiencias que demuestran que el bloqueo de la guanililciclase asociada a los receptores NPR-A y NPR-B, resulta en debilitar la regulación de la homeostasis cardiorenal. De manera interesante, la administración exógena de ANP y BNP mejora la función cardiovascular logrando una compensación en pacientes con fallo cardíaco agudo. Estos resultados indican que los receptores de NP responden a péptidos exógenos.

Las moléculas fisiológicamente activas de NP son depuradas de la circulación por dos mecanismos: endocitosis mediada por receptores y por degradación con endopeptidasas. El NT-pro-BNP es depurado solamente por riñón y el BNP, también se depura por este medio. (Figura 4)

La endocitosis mediada por receptores hace uso de los NPR-C logrando la endocitosis de los NP para su posterior degradación lisosomal. Existen antagonistas peptídicos de estos receptores de depuración que potencian los efectos del BNP y ANP sobre los receptores biológicamente activos. Cuando se forma un complejo ligandoreceptor, el complejo experimenta endocitosis. Los NPR-C se reciclan en la membrana celular, y los NP son degradados en los lisosomas.

El segundo mecanismo para depurar los NP del plasma implica la acción de endopeptidasas que contienen zinc. Estas enzimas están presentes en los túbulos renales y en las células endoteliales vasculares. La endopeptidasa neutra es una enzima ubicua capaz de degradar péptidos, en particular a las encefalinas y a los NP. Además de encontrarse en cerebro, esta enzima está presente sobre el borde ciliado del polo luminal de las células epiteliales del túbulo renal proximal y en el pulmón. Su inhibición periférica (inhibidores de encefalinasas), potencia los efectos biológicos de los NP, particularmente sobre el riñón.

Efectos Fisiológicos del BNP

El BNP tiene acción natriurética, diurética, y vaso-relajante potente. Coordina la homeostasis de la volemia y de los electrolitos como consecuencia de su actividad sobre el sistema nervioso central y periférico. El BNP promueve la relajación vascular y disminuye la presión arterial, particularmente en estados de hipervolemia. Inhibe el tono simpático, el eje renina-angiotensina y la síntesis de moléculas vasoconstrictoras como catecolaminas, angiotensina II, aldosterona, y endotelinas. Provoca una mejora hemodinámica central incluyendo el volumen cardiaco minuto. Entre los efectos renales se incluyen el aumento del índice de filtración glomerular (GFR) y el efecto natriurético. El BNP refuerza los efectos diuréticos suprimiendo los centros para el apetito de sal y agua e inhibe el tono simpático por su acción a nivel cerebral.

Los caminos de feedback que regulan la homeostasis como la volemia, el cloruro de sodio y la presión arterial vía RAAS, el sistema nervioso simpático, el sistema neuroendocrino y los péptidos natriuréticos se muestran en la figura 5.

Fisiopatología del fallo cardíaco

El fallo cardíaco comienza con la lesión del miocardio, generalmente secundaria al infarto de miocardio, a la isquemia, a la hipertensión o a otras etiologías. Seguidamente se pone en marcha la activación de mecanismos fisiológicos compensatorios. Estos mecanismos incluyen la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), del sistema de péptidos natriuréticos, del sistema nervioso simpático (SNS), de endotelinas y de otros factores neurohormonales. Estos mecanismos compensatorios conducen al empeoramiento progresivo de la función ventricular izquierda en parte, debido al aumento en el trabajo total del corazón. La natriuresis, la diuresis, y los mecanismos vasodilatadores trabajan para mitigar la tensión en el corazón, pero son inhibidos por el RAAS, SNS y las endotelinas, produciendo vasoconstricción periférica y alteraciones hemodinámicas. El resultado final es el deterioro progresivo de la función cardiaca con sintomatología de fallo cardíaco (es decir, disnea, edema periférico, taquicardia, y sobrecarga de volumen).

En el fallo cardiaco descompensado, el corazón endocrino no alcanza a moderar el papel predominante y deletéreo del sistema RAAS o la hiperactividad del SNS a pesar de las características inhibitorias fuertes de ANF y del BNP sobre estos sistemas.

Diagnóstico Diferencial

El diagnóstico de CHF es difícil de realizar porque sus síntomas son inespecíficos. El diagnóstico preliminar se basa en síntomas clínicos tales como fatiga, deficiencia respiratoria (disnea), edema periférico, edema pulmonar y taquicardia. Estos síntomas se pueden encontrar inespecíficamente en individuos obesos, personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o pulmonía en ausencia de CHF.

El diagnóstico diferencial se realiza con procedimientos relativamente costosos tales como la ecocardiografía y la ventriculografía nuclear para obtener un gravamen objetivo de la capacidad del corazón para bombear adecuadamente sangre. En general, una fracción ventricular izquierda de eyección (LVEF) del 40% indica la función adecuada mínima del corazón contra la disfunción

sistólica ventricular izquierda (LVSD). Sin embargo, casi la mitad de los pacientes con CHF tienen LVEF adecuado con función sistólica adecuada. Estos pacientes se diagnostican por exclusión, por lo que métodos más exactos ayudarían a aclarar el diagnóstico diferencial. La exactitud en el diagnóstico para CHF, actualmente está entre un 30 a 50 por ciento.

Grados de fallo cardíaco

Como con la mayoría de las patologías, el nivel de severidad del fallo cardíaco se basa sobre todo en los parámetros clínicos. El sistema de clasificación principal es el de la Sociedad de Cardiología de Nueva York (NYHA). En esta clasificación se aumenta el grado de severidad desde el grado de clase I al grado de clase IV. Las variables críticas para la clasificación de estos grados se muestra en la figura 6.

El diagnóstico temprano y exacto de CHF es importante para mejorar la calidad de vida como la supervivencia de los pacientes. Cuanto más prontamente sea diagnosticado, mayores son las opciones disponibles para el tratamiento clínico.

En sus inicios el CHF se puede tratar de manera profiláctica con las drogas usadas comúnmente para tratar la hipertensión, tales como antagonistas del calcio, inhibidores de la ECA, diuréticos, bloqueadores beta, vasodilatadores o ionótrofos (digoxina). Una vez dado el diagnóstico de CHF, las opciones del médico y del paciente disminuyen y puede requerirse la intervención de dispositivos mecánicos de ayuda u otras técnicas. El diagnóstico definitivo temprano reduce preponderantemente la morbilidad y mortalidad.

El reconocimiento del papel del BNP como marcador objetivo para el diagnóstico, severidad, y pronóstico de síndromes coronarios agudos y de CHF llena en verdad una brecha para los clínicos y los pacientes frente a la enfermedad cardíaca.

Análisis comerciales para el BNP y NT-PROBNP

En los últimos 15 años, numerosos estudios clínicos retrospectivos y anticipados han demostrado que el BNP puede utilizarse para una amplia gama de aplicaciones clínicas relacionadas con el fallo cardíaco, incluyendo el diagnóstico, el seguimiento y el pronóstico. Mientras que el trabajo original fue elaborado "home brew" por los investigadores, la introducción del primer análisis comercial para el BNP en 1993 por Shionogi & Co. Ltd. (Osaka, Japón), permitió por primera vez el uso rutinario de esta hormona. Las publicaciones que usan el radioinmunoanálisis del BNP de ShionogiRIATM forman la espina dorsal de los datos que han ayudado a definir las utilidades clínicas del BNP.

La mayoría de las publicaciones médicas que citan el dosaje de BNP han utilizado el análisis de BNP de ShionogiRIATM. Este análisis utiliza dos anticuerpos monoclonales: el BC-203, dirigido contra la porción carboxiterminal del BNP, y el anticuerpo KYhBNP-II, que se dirige contra la estructura anular del BNP. El radioinmunoanálisis requiere incubación por una noche.

En marzo de 2001, Biosite® Inc. (San Diego, CA) recibió la aprobación FDA para poner en el mercado su prueba del BNP point-of-care Biosite Triage®. Este sistema emplea un cartucho descartable (de simple uso) para una única determinación por muestra. Utiliza dos anticuerpos, uno de los cuales posee marcado fluorescente. El análisis requiere de un tiempo de reacción de 15 minutos. Según el fabricante, la imprecisión total (CV) es del 10 -16%. Sus aplicaciones previstas son como ayuda en el diagnóstico y gravamen de la severidad de CHF, puede también ser utilizado en la estratificación según riesgo de los pacientes con síndromes coronarios agudos.

En estudios clínicos de pacientes con y sin CHF, en un punto de corte de 100 pg/mL, la prueba de Biosite Triage® presentó una especificidad del 98% en distinguir pacientes con CHF de los que no poseían este diagnóstico. El BNP demostró un alto valor predictivo negativo en los pacientes no-CHF. Adicionalmente, el nivel del BNP se correlaciona con la severidad de la enfermedad según la clasificación de la NYHA.

En noviembre de 2002, Roche Diagnostics (Indianapolis, IN) recibió la aprobación de FDA para poner en el mercado el ensayo de pro-BNP de Elecsys®. El análisis utiliza dos anticuerpos policlonales, uno de los cuales se encuentra marcado con un complejo de Rutenio, este análisis determina la concentración en sangre del producto inactivo de escisión del pro-BNP, (NT-pro-BNP). La prueba de electroquimioluminiscencia se realiza de manera automatizada en el autoanizador de inmunoanálisis Elecsys® arrojando los primeros resultados en 18 minutos. Son utilizados 2

puntos de corte, uno en 125 pg/mL para pacientes menores de 75 años de edad y otro en 450 pg/mL para pacientes mayores de 75 años de edad. Usando estos puntos de corte, la especificidad en el diagnóstico de CHF versus no-CHF es de un 89%.

En febrero de 2003, la división diagnóstico de Bayer Health Care LLC (Tarrytown, NY) lanzó el ensayo BNP ADVIA Centaur® con la metodología de quimioluminiscencia del ADVIA Centaur®. El análisis utiliza los mismos anticuerpos que en el análisis manual original para BNP de Shiono-RIA con un anticuerpo unido a un éster de acridinium (KYh-BNP11) y un anticuerpo unido a partículas paramagnéticas de látex (BC-203). El uso de un fragmento F(ab') como anticuerpo trazador reduce la posibilidad de efectos HAMA. El ensayo de calibración basado en pruebas clínicas se concertó con punto de corte en 100pg/mL (punto de corte de la prueba Triage BNP). Con este punto de corte, el análisis de BNP del ADVIA Centaur® tiene una especificidad mayor del 96 % para distinguir poblaciones CHF de poblaciones no-CHF. El primer resultado es arrojado a los 18 minutos y el rendimiento de procesamiento es de 218 pruebas por hora.

Usos clínicos del BNP

Los niveles del BNP se han mostrado correlativos a los parámetros hemodinámicos asociados a la función cardíaca y pueden servir como sustitutos para métodos de prueba incómodos y costosos, incluyendo la ecocardiografía para el diagnóstico de LVEF. Numerosos estudios representativos han proporcionado datos suficientes como para justificar el empleo del BNP en el diagnóstico, pronóstico, screening y terapéutica.

Se sabe que los valores de BNP en la circulación sanguínea aumentan con la edad y varían según el sexo entre hombres y mujeres. En ausencia de fallo cardíaco, las mujeres poseen niveles más altos de BNP que los hombres de las mismas edades. A menudo para distinguir pacientes con fallo cardíaco de pacientes que no lo presentan se toma como punto de corte diagnóstico el valor de 100 pg/mL, debido a que los estudios basados en este valor de referencia han demostrado una especificidad superior al 95 por ciento para la diferenciación.

Los niveles del BNP, aunque no como una prueba independiente, hoy son un apoyo para la evaluación de la disnea. Muchas sociedades de cardiología han incorporado los niveles del BNP en sus pautas diagnósticas. La tabla V enumera las aplicaciones futuras de los niveles del BNP para orientar el diagnóstico de una posible disfunción ventricular izquierda.

Correlación con la clasificación de la NYHA

En un estudio realizado por Maisel et al. de 1586 pacientes (con edad media de 64 años) que se presentaban a un consultorio de emergencias con disnea aguda (shortness de la respiración), los niveles de BNP determinados por el análisis de Biosite Triage mostraron correlación directa con la clasificación de enfermedad cardíaca de la Sociedad de Cardiología de Nueva York. Los pacientes de clase I tenían un nivel promedio de BNP de 150 pg/mL; los de la Clase II, 250pg/mL; los de Clase III, 550pg/mL; y los de clase IV, 900 pg/mL. El diagnóstico final fue disnea provocada por CHF en 744 pacientes (47%, con BNP promedio de 675 pg/mL), disnea debida a causas no cardíacas en 72 pacientes con historia de disfunción ventricular izquierda (5%, con BNP promedio de 346 pg/mL) y no se detectó fallo cardíaco congestivo en 770 pacientes (49%, con BNP promedio de 110 pg/mL) (figura 7). Los niveles de BNP por sí mismos fueron más exactos que cualquier evaluación histórica o física o evaluación de laboratorio, en identificar CHF como la causa de disnea.

Los resultados de este estudio demuestran un aumento en los niveles de BNP de manera proporcional al aumento en la categoría de severidad de fallo cardíaco según la clasificación de la NYHA y son coherentes con otras investigaciones en las que se ha usado usando Biosite Triage, Bayer ADVIA Centaur® o Roche Elecsys NT-pro-BNP (figura 8). Una comparación de las relaciones entre los valores de BNP y las clases según la clasificación de la NYHA demuestran una proporcionalidad similar entre los tres análisis a excepción de clase III y IV, donde el NT-proBNP muestra un mínimo cambio entre estas dos clases. Esto es probablemente debido al mayor período de vida media del NT-pro-BNP (una a dos horas) comparado con el BNP (20 minutos) y refleja posiblemente una pérdida de correlación cuantitativa con la clasificación de NYHA a concentraciones más altas debido al bajo índice de depuración del NT-pro-BNP de la circulación.

Conclusiones

La Sociedad Europea de Cardiología ha aprobado el dosaje de BNP como ayuda al seguimiento y diagnóstico de fallo cardiaco. Dado al mayor avance de la literatura, la disponibilidad en la rutina y a la existencia de análisis reproducibles, se espera que las principales asociaciones de cardiología a nivel mundial pronto incorporen estos estudios.

Muchos pacientes con CHF siguen no identificados o no diagnosticados y pueden no recibir terapia apropiada de manera oportuna. Como con la mayoría de las enfermedades crónicas, el diagnóstico y la intervención en un primer momento de la enfermedad conduce a la supervivencia prolongada y a una mejoría total en la calidad de vida. Sin embargo, como con la mayoría de las otras pruebas de laboratorio, el BNP no se debe utilizar solamente sino conjuntamente con el examen físico, la historia clínica del paciente y otros procedimientos no invasores e invasores de laboratorio. Cuando es utilizada en este contexto, la determinación de los niveles de BNP agregan un valor significativo para ayudar a los médicos en el diagnóstico diferencial de CHF y la selección y manejo de la terapéutica.

Revista Bioanálisis

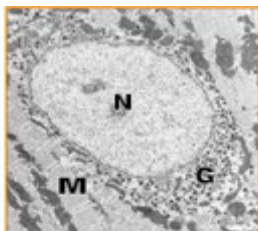
info@revistabioanálisis.com.ar

Biografía de Adolfo J. de Bold, OC, PhD, FRSC; descubridor del ANP

El Dr. de Bold nació en la ciudad de Paraná (Provincia de Entre Ríos Argentina). Egresó como bioquímico clínico de la Universidad Nacional de Córdoba, en 1968. Continuó sus estudios en Canadá en la Universidad de Queen's (en Kingston, Ontario), donde obtuvo los grados de MSc y PhD en patología. Actualmente, el Dr. de Bold es profesor de fisiología y de patología en la Universidad de Ottawa, distinguido profesor investigador en la Ontario Heart and Stroke Foundation y director del Laboratorio de Biología Molecular y Célula Cardiaca del Heart Institute de la Universidad de Ottawa. Ha publicado más de doscientos papers en publicaciones médicas y es miembro permanente de la Editorial Boards of Endocrinology y de la American Journals of Hypertension.

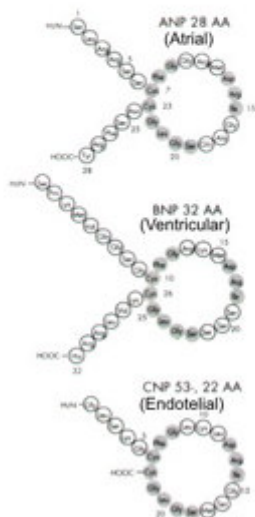
El Dr. de Bold es el descubridor de la hormona polipeptídica ANP (factor natriurético atrial) estableciendo que el corazón posee además de su función de bomba sanguínea, una función endocrina. Este trabajo ha sido reconocido a través de numerosas distinciones y premios entre los que se incluyen: el International Award de la fundación Gairdner, la medalla Mc. Laughlin en investigación médica de The Royal Society of Canada, el Ernest C. Manning Principal Award, el premio a la investigación de The International Society for Hypertension, entre otros. Es integrante de la Royal Society of Canada, el Royal College of Physicians and Surgeons de Canadá, y es secretario de la asociación americana para el adelanto de la ciencia para Canadá.

El Dr. de Bold es también miembro del Instituto Cardiovascular Nacional de Argentina y se lo ha designado como científico argentino en el exterior. Ha sido miembro del Consejo de varias instituciones incluyendo el Consejo Nacional de Investigación de Canadá, la Heart & Stroke Foundation de Ontario y del Heart Institute de la Universidad de Ottawa.



Microscopía electrónica de un cardiocito auricular donde se muestra (N) Núcleo, (M) Miofibrilas y (G) Gránulos auriculares específicos de secreción de ANP y BNP

Figura 1



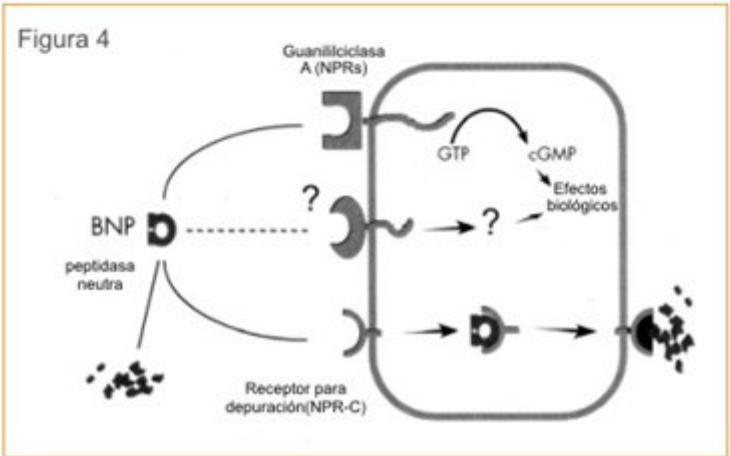
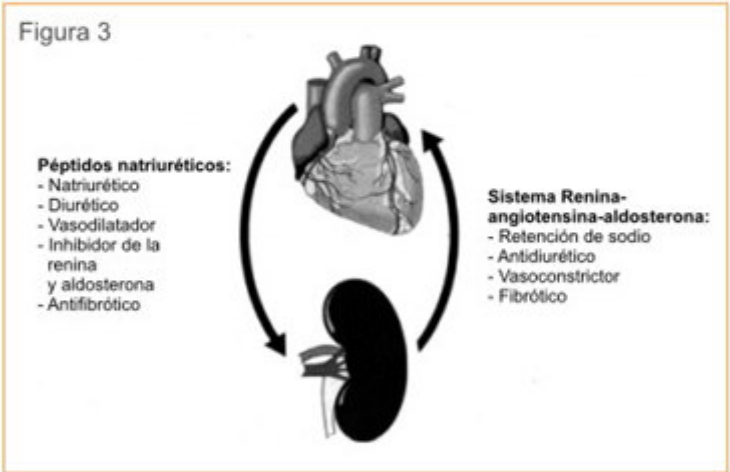
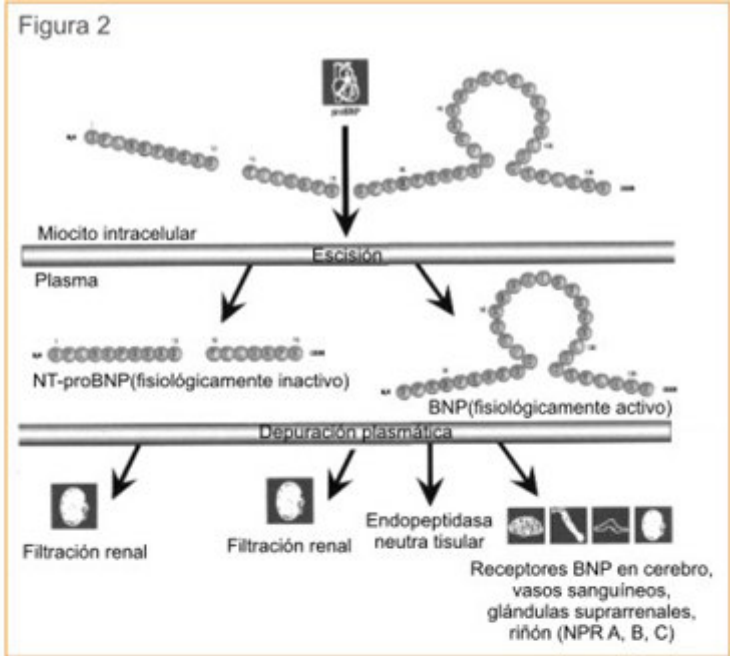


Figura 5

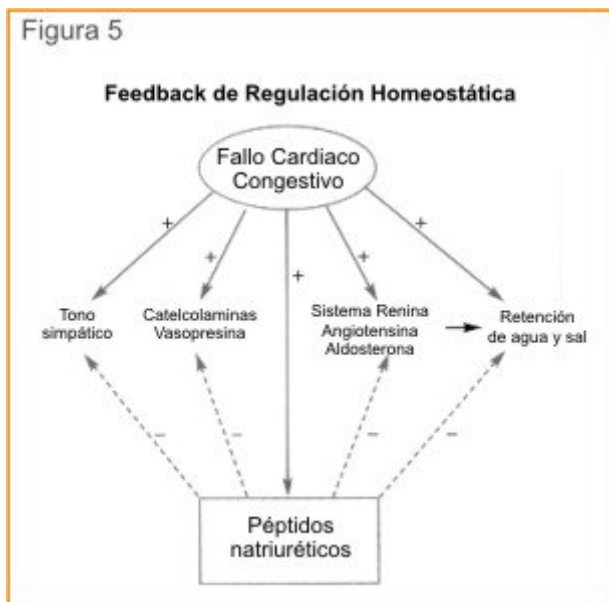


Figura 6

Clasificación del Fallo Cardíaco Severo

NYHA I	Normal	-Sin síntomas -Actividad Física Normal -Función Ventricular Izquierda Normal
NYHA II	Disfunción Ventricular Izquierda Asintomática	- Sin síntomas -Actividad Física sin problemas -Función ventricular izquierda anormal
NYHA III	Falla Cardíaca Congestiva Compensada	- Síntomas durante el ejercicio -Función ventricular izquierda anormal
NYHA IV	Falla Cardíaca Congestiva Compensada	- Síntomas en períodos de descanso - No controlado con tratamiento

Figura 7

Niveles de BNP vs. Clasificación de la NYHA.

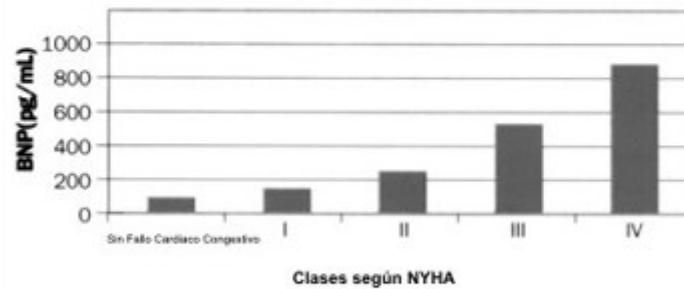


Figura 8

Los resultados del ensayo automatizado

		95th Percentil	Clasificación de la NYHA				Cociente de la Clasificación de NYHA		
			Clase I pg/mL	Clase II pg/mL	Clase III pg/mL	Clase IV pg/mL	II:I	III:II	IV:III
Centaur	BNP	86	145	246	465	856	1.7	1.9	1.8
Triage	BNP	73.5	145.9	326.7	575.6	897.8	2.2	1.8	1.6
Elecsys	NT-Pro	225	1016	1666	3029	3465	1.6	1.8	1.1