

Editorial

Péptidos natriuréticos: consenso y uso necesarios



Natriuretic Peptides: Consensus Call for Use

Domingo A. Pascual Figal^{a,*}, Jordi Casademont^b, José María Lobos^c, Pascual Piñera^d, Antoni Bayes-Genis^a, Jordi Ordóñez Llanos^a y José Ramón González-Juanatey^a

^aSociedad Española de Cardiología, Madrid, España

^bSociedad Española de Medicina Interna, Madrid, España

^cSociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria, Barcelona, España

^dSociedad Española de Medicina de Urgencias, Madrid, España

Historia del artículo:

On-line el 25 de mayo de 2016

Los péptidos natriuréticos (PN) se han convertido en una herramienta de laboratorio con importantes repercusiones en el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) sospechada o determinada. Su uso afecta a diferentes ámbitos asistenciales (consultas, urgencias, hospitalización, laboratorio) y a muy diferentes profesionales, tanto en la atención primaria como en la especializada. Por todo ello, el uso correcto de los PN tiene implicaciones tanto para el paciente como para el sistema sanitario, máxime si se considera el carácter epidémico de la IC. Los PN se incluyeron por primera vez en unas guías de práctica clínica en el año 2001, y en 2005 se propusieron por vez primera valores de referencia para el diagnóstico de la IC aguda. En las guías más recientes, los PN se incluyen por primera vez dentro del algoritmo diagnóstico de la IC para pacientes tanto agudos como ambulatorios (2012, guías europeas), con una recomendación IA para su uso diagnóstico y para valoración del pronóstico (2013, guías americanas)¹⁻³.

Sin embargo, la utilización de los PN en la práctica asistencial actual no refleja las recomendaciones de las guías internacionales. Una encuesta de la Sociedad Española de Cardiología del año 2015, que incluyó 107 hospitales públicos (población de referencia de 31 millones de habitantes), mostró que la determinación de PN solo estaba disponible en los servicios de urgencias del 65% de los centros (el 66% de la población). Un año antes, una encuesta de la Sociedad Española de Medicina de Emergencias sobre 96 servicios de urgencias reflejó que solamente un 59% de los centros disponía de PN⁴. Estos datos demuestran una lenta incorporación de los PN a la práctica clínica, atribuible tanto al freno impuesto por el coste económico de su medida como al temor a un uso indiscriminado o erróneo por falta de formación. Por ello, Sociedad Española de Cardiología, Sociedad Española de Medicina Interna, Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria y Sociedad Española de Medicina de Emergencias, que agrupan a profesionales que atienden a pacientes con IC, se propusieron realizar unas recomendaciones consensuadas sobre el uso de PN en pacientes con IC sospechada o demostrada. Un grupo de trabajo de representantes de dichas sociedades, que incluía a expertos,

procedió a la elaboración del documento final⁵. En los párrafos siguientes se abordan las recomendaciones más importantes del documento. Dado que actualmente no existen razones que justifiquen la exclusión de los PN del laboratorio clínico, la primera recomendación de este consenso es que los PN estén disponibles en todos los ámbitos asistenciales, hospitalarios y ambulatorios, y para todos los profesionales implicados en la atención de la IC. Pero tampoco es justificable su uso indiscriminado, por lo que este consenso establece recomendaciones claras y concisas sobre en qué ámbitos y de qué forma deben medirse los PN como herramienta de ayuda al clínico en su práctica asistencial.

El uso y la interpretación adecuada de los PN en la práctica clínica solo es posible si el médico dispone de los conocimientos necesarios tanto en términos preanalíticos (fisiopatología) como analíticos (métodos) y posanalíticos (interpretación e integración con la clínica). Este hecho, probablemente, ha ocasionado un uso clínico incorrecto en muchos casos y un freno a su incorporación en la rutina asistencial. Por ese motivo, una recomendación principal del presente consenso es la necesidad de formación en PN, a pesar de que aparentemente no sean unos biomarcadores novedosos. En este sentido, el documento incluye 10 ítems tanto para fisiopatología como para metodología, cuyo conocimiento es obligado para cualquier médico que quiera evaluar la concentración de PN en sus pacientes.

Los PN son moléculas con múltiples efectos biológicos favorables en el sistema cardiovascular, clasificados como de tipo A o auricular, B (PN-B) o cerebral y C o endotelial. Los PN-B son los de mayor utilidad clínica y los que trata este documento. La producción de PN-B se estimula por el aumento de tensión en las células miocárdicas, y es proporcional al grado de aumento de presión intracardiaca. Así la IC, ya sea con disfunción sistólica o diastólica, es la principal enfermedad en que la síntesis y la secreción de PN-B están aumentadas. La síntesis y la secreción son rápidas tras el estímulo. El daño miocárdico también conlleva su secreción a la circulación. El conocimiento del mecanismo de síntesis y secreción resulta esencial para el clínico, dado que le ayuda a entender la presencia de tres formas mayoritarias de PN-B detectables en la circulación: NT-proBNP (biológicamente inactivo), BNP (biológicamente activo) y la molécula precursora proBNP (que conserva un 10% de la actividad biológica). Si bien la liberación de BNP y NT-proBNP es equimolecular, las vidas medias son distintas, por lo que la

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Ctra. Madrid-Cartagena s/n, 30120 El Palmar, Murcia, España.
Correo electrónico: dpascual@um.es (D.A. Pascual Figal).

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

concentración de NT-proBNP es superior a la de BNP. En el documento de consenso se incluye una figura autoexplicativa del mecanismo, para mejorar su comprensión⁵.

Los diferentes PN-B pueden medirse por inmunoanálisis total o parcialmente automatizados o manuales, como los métodos tipo POC (*point of care*). El documento ofrece tablas comparativas con las características de los principales métodos comerciales disponibles, e incide en la diversidad de métodos y formas moleculares detectadas, lo que condiciona que siempre haya que expresar las concentraciones en pg/ml (equivalentes a ng/l) y que los valores entre métodos no sean comparables. Los inmunoanálisis disponibles tienen una «variabilidad analítica» baja, lo cual permite detectar diferencias entre determinaciones sucesivas atribuibles a cambios en el estado clínico del paciente y no a la variabilidad analítica. Sin embargo, las concentraciones circulantes de los PN-B tienen una «variabilidad biológica» intrínseca tanto en individuos sanos como en pacientes estables, mayor la de BNP que la de NT-proBNP, y mayor cuanto menor sea el intervalo entre mediciones y la concentración. Por ejemplo, para determinaciones semanales en pacientes con IC estable, la «variabilidad biológica» de BNP puede alcanzar el 50% y la de NT-proBNP, el 25%. Este aspecto es muy relevante, y muchas veces desconocido, a la hora de interpretar valores seriados. La solicitud de medidas repetidas debe hacerse siempre con un criterio clínico *a priori*, pues de lo contrario aumentos o descensos pueden ser falsamente atribuidos a cambios clínicos. El NT-proBNP tiene menos variabilidad biológica; unido a que los inmunoanálisis existentes para medir NT-proBNP utilizan los mismos o similares anticuerpos y detectan mayoritariamente NT-proBNP, y no otros PN-B, se justifica que el NT-proBNP se haya expandido en mayor medida entre los laboratorios clínicos.

Las concentraciones de BNP y NT-proBNP aumentan con la edad y son mayores en mujeres que en varones, mientras que disminuyen con la obesidad. En general, todas las enfermedades cardíacas o sistémicas que conlleven un aumento de estrés para la célula miocárdica o un aumento de la volemia circulante ocasionan un aumento de la producción y la concentración de PN-B circulante. Este concepto siempre se debe tener en cuenta en la interpretación de sus concentraciones, que debe considerar siempre el contexto clínico de cada paciente individual. De las afecciones extracardiacas, la insuficiencia renal y la hipertensión pulmonar son las que afectan de modo más relevante a las concentraciones de PN-B. En el documento se incide en la necesidad de integrar la concentración de PN con el resto de la información clínica de cada paciente, pues solo así la interpretación de su valor será correcta⁵.

Las recomendaciones sobre el uso clínico de PN-B representan el núcleo central del documento. Estas recomendaciones se estructuran por separado para el ámbito de urgencias (hospitalario) y el ambulatorio, y abordan su uso tanto para el diagnóstico como para la valoración de riesgo, la monitorización o guía terapéutica y la continuidad asistencial. Como recomendación genérica en el caso de los PN-B y en cualquier prueba diagnóstica, es necesario: a) un uso razonado basado en la utilidad esperada por la mejora en la toma de decisiones, el diagnóstico o el tratamiento del paciente, y b) su inclusión en protocolos consensuados, en los que deben participar todos los servicios implicados en la atención del paciente con IC.

La determinación de los PN-B para mejorar el diagnóstico de IC ha sido la más extensamente estudiada y cuenta con abundante evidencia científica^{1,2}. Hay tres aspectos que destacar: a) la determinación de PN-B añadida al juicio clínico mejora la precisión diagnóstica respecto al diagnóstico clínico solo^{6,7}; b) la «disnea» es el síntoma principal de consulta al que son aplicables las determinaciones de PN-B^{6,8}, y c) la principal utilidad es excluir IC en pacientes sin diagnóstico previo o *de novo*⁹. En este sentido, la primera recomendación acordada por todas las sociedades

participantes es que la determinación de PN-B como herramienta aplicada al diagnóstico debe estar disponible en todos los ámbitos sanitarios, urgencias, hospitalización y medio ambulatorio. Esta recomendación es prioritaria, dado que actualmente en nuestro entorno no es así y debe ser considerada como un objetivo y un reto para los profesionales sanitarios, ya que está sustentada por la evidencia actual de estudios y guías. Una vez la determinación de PN-B esté disponible, la recomendación sobre su utilización es distinta entre el paciente agudo que para el ambulatorio.

Se debe determinar los PN cuando se sospeche IC en un paciente que consulta por disnea aguda, pero carece de un diagnóstico de IC previo. Esta recomendación se sustenta en que, en este escenario, determinar PN-B es coste-efectivo tanto por mejorar el diagnóstico como por acceder más rápidamente a los tratamientos adecuados y reducir costes y complicaciones^{6,7,10}.

En el paciente ambulatorio, entendiéndose como tal aquel cuyo episodio de consulta no es agudo, dadas la menor urgencia y la menor evidencia disponible, el consenso ha sido individualizar la utilización de PN-B. En todo caso, la utilidad de los PN-B como prueba diagnóstica es mayor cuanto mayor sea la incertidumbre del clínico, de modo que se recomienda medirlos en pacientes ambulatorios cuando haya dudas diagnósticas tras la evaluación clínica inicial^{11,12}. En ambos ámbitos, la disponibilidad temprana del resultado es esencial, por lo que en urgencias se recomienda solicitar la prueba en la primera muestra a la llegada del paciente, y en la consulta ambulatoria se recomienda que el resultado esté disponible antes de 48 h tras la solicitud. El consenso también da prioridad a los PN-B sobre la ecocardiografía para la exclusión precoz, excepto si hay acceso a los resultados de la ecocardiografía antes de 7 días, circunstancia que solo suele ocurrir en el entorno de los servicios de cardiología. No hay que olvidar que la IC es una enfermedad cuyo diagnóstico debe ser factible para muy diferentes profesionales, la mayoría sin acceso fácil a la ecocardiografía. El documento aporta concentraciones de PN-B de referencia para la toma de decisiones, que siempre ha de ser para cada paciente individual^{6,7}.

El consenso reconoce la utilidad de los PN-B en la valoración del riesgo, o pronóstico, del paciente, tal y como recogen las guías internacionales. Los PN son un marcador cuantitativo de riesgo y siempre se debe considerar esta información: cuanto mayor sea la concentración, mayor es el riesgo de complicaciones y peor la evolución clínica^{1-3,5,6}. Sin embargo, hay consenso en que no se debe solicitar sistemáticamente la prueba para valorar el pronóstico de los pacientes, sino que se debe realizar en apoyo al criterio clínico y restringirse a los pacientes en los que condicione la toma de decisiones. En este sentido, el documento recoge de forma enumerada circunstancias y escenarios en los que debe considerarse; entre ellos, la decisión de derivación a urgencias, el ingreso hospitalario o el tipo de unidad de atención o la elección de terapias en situaciones concretas. Siempre como apoyo al criterio clínico, la información debe modularse por la edad y la comorbilidad. Sin embargo, es importante enfatizar que los PN-B cuantifican estrés y daño cardíaco, y por lo tanto son una señal de alarma cardiovascular. Esta información se aplica sobre todo a la IC, pero no de manera exclusiva, ya que la presencia de concentraciones elevadas en otras situaciones patológicas también identifica un mayor estrés cardiovascular y, en consecuencia, peor evolución (p. ej., en la sepsis). El documento aporta valores de referencia a partir de los cuales el riesgo de complicaciones graves aumenta significativamente.

El uso de los PN-B como guía del tratamiento no cuenta con la suficiente evidencia para recomendar su uso sistemático; sin embargo, como en la valoración del riesgo o el pronóstico, hay consenso en que su uso es apropiado en determinadas circunstancias. Si bien los estudios individuales han ofrecido resultados contradictorios, los metanálisis indican utilidad de los PN-B para

optimizar el tratamiento farmacológico y reducir eventos adversos en pacientes ambulatorios con IC, disfunción sistólica y edad < 75 años^{13,14}. Dado que dichos estudios se realizaron en unidades de IC especializadas, este uso solo se recomienda para dichos pacientes, en unidades específicas de IC y por personal con formación previa en el uso de PN-B.

Más allá de la utilización como guía terapéutica, los PN-B también pueden ser útiles en la monitorización del paciente con IC. En este sentido, no se recomiendan las determinaciones repetidas en el seguimiento del paciente, sino que, de nuevo, su uso en este contexto se debe restringir a situaciones que condicionen decisiones. Es de destacar que los cambios relativos siempre son más útiles que los absolutos, y solo si existen valores previos tiene sentido evaluar el cambio; el valor observado en la llegada a urgencias (valor descompensado) en el paciente hospitalizado y el valor en situación de estabilidad (valor estable) en el paciente ambulatorio son los dos principales valores de referencia. El primero puede servir como ayuda para guiar la resolución de la congestión y la decisión de alta hospitalaria y el segundo, para confirmar una sospecha de descompensación en el medio ambulatorio^{15,16}.

En los últimos años, la mayoría de los ensayos clínicos que evalúan nuevas terapias para pacientes con IC establecen como criterio de inclusión que haya valores de PN-B elevados. Este hecho refleja la importancia de los PN en el diagnóstico de la IC y, lo que es muy probable, que en el futuro las indicaciones de estos fármacos en ficha técnica requieran un cierto umbral de PN. Un dato más que refuerza la necesidad de que estén disponibles estas determinaciones y formación para el clínico.

Por último, un aspecto muy relevante es el papel de los PN en la continuidad asistencial del paciente con IC. Se recomienda que todos los valores del paciente se incluyan en la historia clínica y en los informes de alta y seguimiento del paciente. Así, en el caso de la hospitalización, deben reflejarse todos los valores obtenidos en el curso clínico. La concentración de PN no debería considerarse «un número» para un especialista o médico concreto, sino que es una información de ese paciente que aporta un valor añadido y será de utilidad para todos los médicos que lo atiendan en su curso clínico. La transmisión de esta información contribuirá tanto a mejorar la atención del paciente como a diseminar el conocimiento sobre los PN.

El documento de consenso establece diez recomendaciones finales que resumen su contenido. Si bien este editorial revisa los principales aspectos del consenso, se recomienda su lectura completa. Solo así se conseguirá el fin último: la mejor utilización de los PN para la mejor atención de los pacientes con IC.

CONFLICTO DE INTERESES

J. Ordóñez Llanos declara haber recibido ayudas para investigación o asistencia a congresos y pagos como conferenciante o miembro de Comités Asesores de las principales compañías que comercializan ensayos para la determinación de péptidos

natriuréticos. A. Bayes-Genis declara haber recibido ayudas para investigación o asistencia a congresos y pagos como conferenciante por parte de Roche Diagnostics. D.A. Pascual Figal declara haber recibido ayudas para investigación de Roche Diagnostics.

BIBLIOGRAFÍA

1. Authors/Task Force Members, McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33:1787–847.
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:e147–239.
3. Mallick A, Januzzi JL. Biomarcadores en la insuficiencia cardiaca aguda. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:514–25.
4. Pascual Figal DA, Delgado Jiménez JF, Manito Lorite N, Lambert Rodríguez JL, González Juanatey JR. Resultados preliminares de una encuesta sobre manejo de la insuficiencia cardiaca aguda en España. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68 Supl 1: 994.
5. Pascual-Figal DA, Casademont J, Lobos JM, Piñera P, Bayés-Genis A, Ordóñez-Llanos J, et al. Documento de Consenso y recomendaciones sobre el uso de los péptidos natriuréticos en la práctica clínica. *Rev Clin Esp*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2016.02.008>
6. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-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;27:330–7.
7. Maisel AS, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Wu AHB, Duc P, et al. Bedside B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction: Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:2010–7.
8. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al; Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347:161–7.
9. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJV, et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ*. 2015;350:h910.
10. Mueller C, Laule-Kilian K, Schindler C, Klima T, Frana B, Rodriguez D, et al. Cost-effectiveness of B-type natriuretic peptide testing in patients with acute dyspnea. *Arch Intern Med*. 2006;166:1081–7.
11. Wright SP, Doughty RN, Pearl A, Gamble GD, Whalley GA, Walsh HJ, et al. Plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide and accuracy of heart-failure diagnosis in primary care: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1793–800.
12. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, Mendez G, Fox K, McDonagh T, et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail*. 2005;7:537–41.
13. Porapakkham P, Porapakkham P, Zimmel H, Billah B, Krum H. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: A meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2010;170:507–14.
14. Felker GM, Hasselblad V, Hernandez AF, O'Connor CM. Biomarker-guided therapy in chronic heart failure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J*. 2009;158:422–30.
15. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, Friões F, Ferreira S, Ferreira A. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation*. 2004;110:2168–74.
16. Pascual-Figal DA, Domingo M, Casas T, Gich I, Ordóñez-Llanos J, Martínez P, et al. Usefulness of clinical and NT-proBNP monitoring for prognostic guidance in destabilized heart failure outpatients. *Eur Heart J*. 2008;29:1011–8.