

Uso de NT-proBNP en insuficiencia cardíaca. Algoritmo diagnóstico.

Introducción

La insuficiencia cardíaca es una patología de importancia capital para nuestro sistema sanitario. Se trata de una de las primeras causas de morbi-mortalidad a nivel mundial. En nuestro país es la primera causa de ingreso hospitalario por encima de los 65 años. Su prevalencia aumenta conforme aumenta la edad, duplicándose a partir de la década de los 50. En España los últimos datos de prevalencia son un 2,7% de los mayores de 45 años y un 8,8% de los mayores de 75 años.

Fisiopatología de la insuficiencia cardíaca

La IC se caracteriza porque el corazón no es capaz de bombear sangre rica en oxígeno de manera eficiente a todas las partes del cuerpo. La terminología más importante empleada para describir la IC es histórica y se basa en la determinación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). La IC comprende un amplio espectro de pacientes, desde aquellos con FEVI normal (considerada típicamente como $\geq 50\%$) o IC con FE conservada (IC-FEc) a aquellos con FEVI reducida (típicamente considerada como $< 40\%$) o IC-FEr.

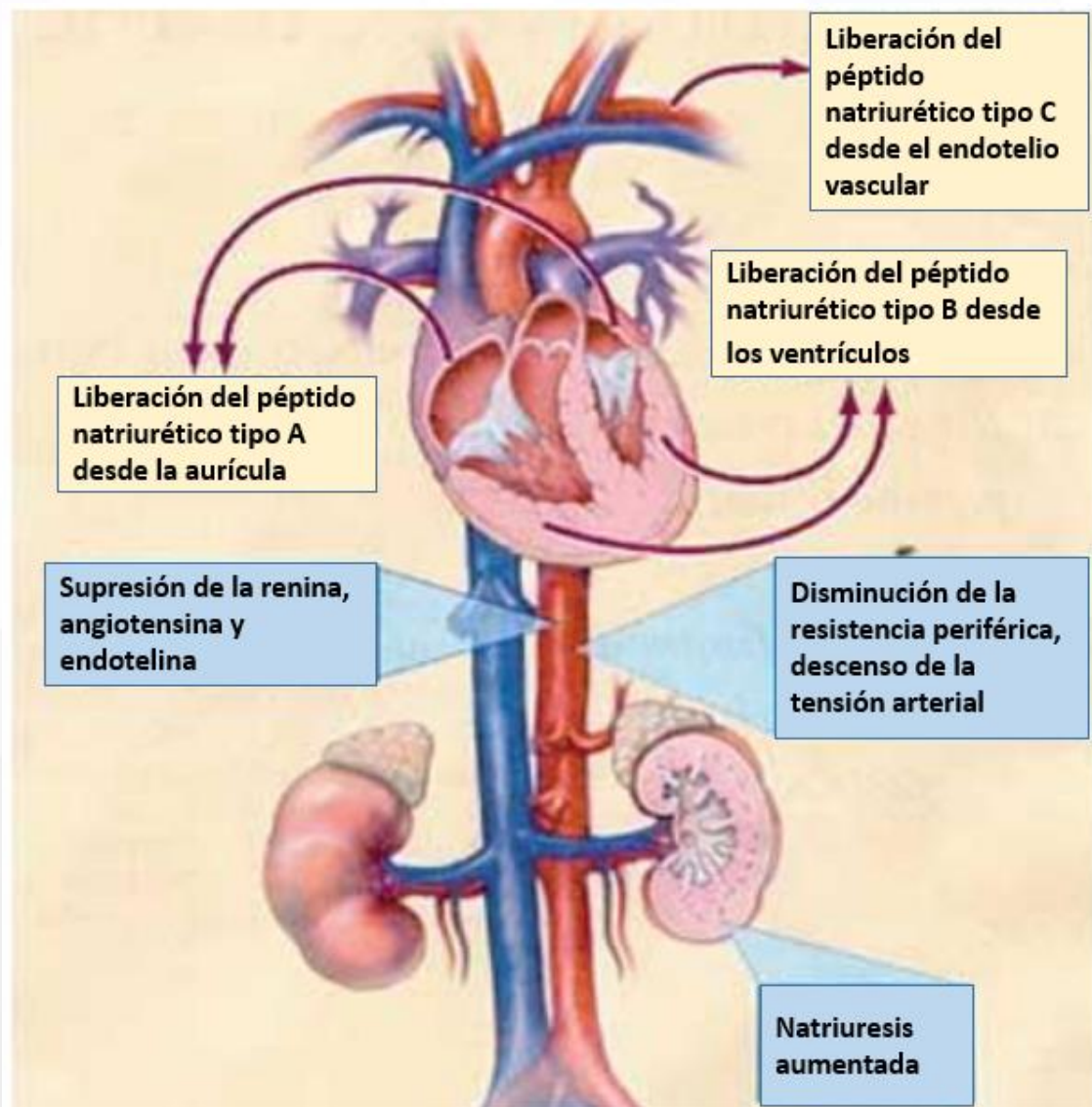
En la IC con fracción de eyección reducida se produce una disminución en la fuerza de contracción durante la sístole, secundaria a una disminución de la irrigación coronaria. Cuando el gasto cardíaco disminuye mucho se activan mecanismos compensadores de la IC: se produce una estimulación del sistema nervioso simpático (SNS) y del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) para que el corazón bombee de manera adecuada.

La estimulación simpática tiene como objetivo aumentar la frecuencia cardíaca y las resistencias vasculares: el aumento de la resistencia vascular sobre todo venosa, aumenta la tendencia de la sangre a fluir hacia el corazón y aumenta entonces la presión de la aurícula derecha lo que ayuda a que el corazón bombee con más fuerza. La estimulación del SRAA tiene como objetivo aumentar el volumen sanguíneo de manera moderada y como consecuencia aumentar el retorno venoso: al incrementarse el volumen sanguíneo se produce un gradiente de presión que favorece el flujo de sangre hacia el corazón y a su vez se distienden las venas lo cual reduce la resistencia venosa permitiendo un mayor alivio del flujo sanguíneo hacia el corazón. Cuando la capacidad máxima de bombeo del corazón se reduce aún más, el flujo sanguíneo renal sufre un descenso permanente en tal grado que impide que la excreción de líquidos sea la adecuada. Como el corazón ya está bombeando al máximo de su capacidad, este exceso de líquidos pierde su efecto beneficioso sobre la circulación. Se produce una limitación de los mecanismos de compensación. Esto provoca que se presenten signos y síntomas como disnea, tos, fatiga, ingurgitación yugular, edema intenso en abdomen y piernas, hipoxia, entre otros.

Catlab Informa

La insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada cursa con presiones de llenado intracardiaco muy altas y aumento de los volúmenes intracavitarios, llevando finalmente a estrés de pared al final de la diástole. Como consecuencia de este proceso, se produce la liberación de péptidos natriuréticos.

Los péptidos natriuréticos son un conjunto de hormonas (denominadas ANP, BNP, CNP y DNP) que son secretadas a nivel cardiovascular, fundamentalmente por el miocardio. Van a producir vasodilatación periférica mixta, efecto antiproliferativo, natriuresis, diuresis, lipólisis y estimulación de la secreción de insulina. Son degradados por la endopeptidasa neutra (neprilisina). Este aumento en las concentraciones de los péptidos natriuréticos va a intentar compensar el exceso de actividad simpática y la estimulación del SRAA compensatoria que se producen en esta patología. Los niveles de BNP y de NT-proBNP son de utilidad para el diagnóstico y predicción de insuficiencia cardiaca. Su valor elevado denota la presencia y severidad de estrés hemodinámico cardiaco e insuficiencia cardiaca.



Catlab Informa

Diagnóstico de insuficiencia cardíaca

El proceso de la IC comienza con la sospecha clínica basada en los síntomas y signos de la enfermedad. La disnea es el único síntoma que tiene una especificidad elevada, del 87% aproximadamente, pero esta especificidad no es lo bastante alta para descartar una IC en su ausencia (sensibilidad del 50%). Además, en algunos pacientes la disnea es difícil de interpretar, especialmente los ancianos y los obesos.

Se ha de realizar una detallada anamnesis preguntado por antecedentes de enfermedad coronaria, de HTA, la exposición a fármacos cardiotoxicos/radiación, el uso de diuréticos, preguntar si hay ortopnea...

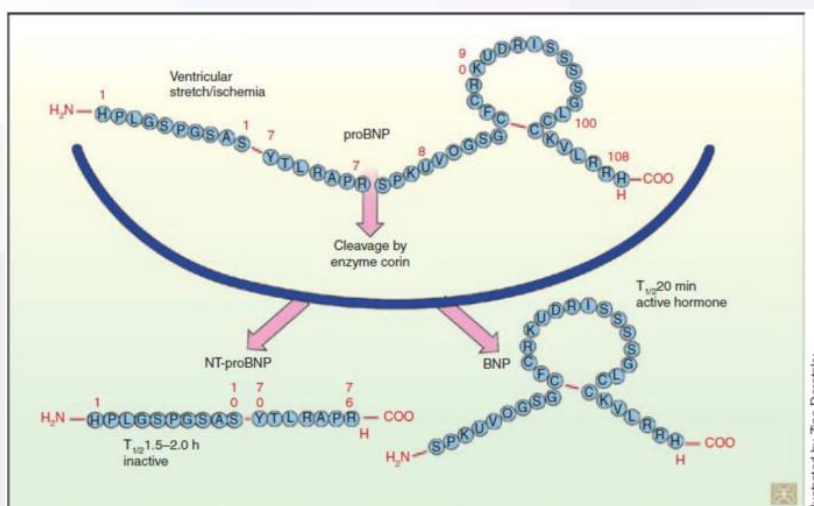
En el examen físico hay que buscar estertores crepitantes, edema en miembros inferiores, soplos cardíacos, ingurgitación yugular, desplazamiento izquierdo del latido apical.

En un primer paso, las herramientas diagnósticas, aparte de la sintomatología clínica, para el diagnóstico de la insuficiencia cardíaca es la medida cuantitativa de los péptidos natriuréticos, además de pruebas complementarias como electrocardiograma, placa de tórax, etc.

En pacientes con infarto previo y sospecha de insuficiencia cardíaca, no se debe retrasar solicitar ecocardiografía una vez se tenga el resultado de los péptidos natriuréticos.

Biomarcadores en insuficiencia cardíaca

A lo largo de los años se han estudiado múltiples biomarcadores para el manejo de insuficiencia cardíaca, pero ninguno ha dado tan buenos resultados como la medida de BNP y NT-ProBNP. Actualmente son biomarcadores de elección para la evaluación de insuficiencia cardíaca. El proBNP se produce en ventrículos del corazón y es secretado como una prohormona. Ésta es hidrolizada por una proteasa dando dos moléculas: NT-ProBNP (molécula inactiva) y BNP (molécula activa).



Desde los laboratorios clínicos se mide BNP o NT-ProBNP. Cada una de las moléculas tiene unos valores de referencia distintos y no se puede hacer seguimiento combinándolas.

Catlab Informa

En Catlab se mide NT-ProBNP mediante electroquimioluminiscencia mediante tecnología Roche®.

Las ventajas del NT-proBNP respecto del BNP es que tiene una vida media mayor y que no está influido por el tratamiento con inhibidores de neprilisina (Sacubitril/Valsartán). Como desventaja, el NT-proBNP se ve influenciado por la insuficiencia renal, sin embargo, si usamos con criterio los puntos de corte de este documento, la presencia o no de insuficiencia renal, no debe influir para descartar o incluir esta patología en los diagnósticos diferenciales.

Los péptidos natriuréticos son biomarcadores que han tenido una evolución larga y costosa hasta que se han implementado de manera generalizada en los Laboratorios y Servicios clínicos.

En 2016 se incluyen en la definición de Insuficiencia cardíaca en la guía de la Sociedad Europea de Cardiología y un nivel de evidencia I en su uso para el diagnóstico. También en 2016 se publica un documento consenso por parte de 4 sociedades científicas españolas que da directrices sobre el uso y manejo de estos biomarcadores.

Las últimas guías sobre insuficiencia cardíaca europeas publicadas en agosto de 2021 incluyen los PN dentro del algoritmo diagnóstico, como ya se hacía en las de 2016.

Cómo usar los Péptidos Natriuréticos

Los péptidos natriuréticos han demostrado gran utilidad para el **diagnóstico** de insuficiencia cardíaca. Deben ser medidos en todos los pacientes que presentan **disnea de origen desconocido**. Deben ser utilizados **siempre en conjunto con otra información clínica**. Nunca deben ser usados como único test para la evaluación del daño cardíaco.

Tienen un **elevado valor predictivo negativo**. En caso de tener un resultado bajo se puede descartar con elevada seguridad el diagnóstico de insuficiencia cardíaca.

Sin embargo, su manejo es complicado ya que sus niveles se ven influidos por muchos factores.

Factores a tener en cuenta antes de solicitar péptidos natriuréticos:

- Son marcadores con elevada variabilidad intraindividual.
- Los péptidos natriuréticos aumentan su concentración de manera fisiológica con la edad. Los valores de referencia son más elevados en personas ancianas.
- En obesos disminuye el valor teniendo que tomar el 50% como valor de referencia.
- Existen causas cardíacas y no cardíacas de elevación de los péptidos natriuréticos.

Entre las causas cardiacas tenemos: síndrome coronario agudo, cor pulmonale, miocarditis, hipertrofia ventricular izquierda, miocardiopatía hipertrófica, valvulopatías, cardiopatía congénita, taquiarritmias, contusión cardíaca, cardioversión etc.

Catlab Informa

La fibrilación auricular y el flutter auricular están relacionados con mayores concentraciones de NT-ProBNP. Teniendo en cuenta que la IC está presente en el 65% de estas taquiarritmias se debería considerar el diagnóstico de IC hasta que se demuestre lo contrario.

Dentro de las causas no cardíacas: edad avanzada, EPOC, hipertensión pulmonar, ictus isquémico, hemorragia subaracnoidea, disfunción renal, disfunción hepática (cirrosis con ascitis), síndromes paraneoplásicos, infecciones graves (neumonía y sepsis), quemaduras graves, anemia, alteraciones metabólicas y hormonales graves.

-En pacientes con shock no permite diferenciar entre causa cardiogénica o no cardiogénica.

-Cuando la insuficiencia cardíaca se debe a una causa fisiológicamente anterior al ventrículo izquierdo (insuficiencia mitral, estenosis mitral, fibrilación auricular) se espera un valor menor, que podría confundir en el diagnóstico incluso en insuficiencia cardíaca grave.

-Este marcador no es útil en pacientes sometidos a diálisis.

Seguimiento: En pacientes con diagnóstico establecido no está recomendado repetir NT-proBNP a no ser que los síntomas sean dudosos o nos interese conocer en qué medida está repercutiendo la IC en la patología aguda. También puede ser útil para decidir si ingresa o no, o el grado de cuidados.

No se considera de utilidad para la monitorización del tratamiento.

Está indicado solicitar una medida de NT-proBNP antes del alta en pacientes que ingresan con IC descompensada, ya que tiene un alto valor predictivo de rehospitalización y/o muerte al año, incluso por encima de los valores al ingreso. Es útil tener un valor basal del paciente, en un momento en el que no exista patología aguda para que en próximas sospechas de descompensación poder valorar si hay más de un 100% de cambio respecto de su valor basal.

En cuanto al **pronóstico**, está descrito que NT-ProBNP > 1000 ng/dL aumenta el riesgo de hospitalización y muerte siendo considerablemente superior a partir de 5000 ng/dL.

Valores de referencia y puntos de corte

El punto de corte publicado en las guías europeas de cardiología para la exclusión de insuficiencia cardíaca de NT-ProBNP es de 125 ng/dL.

Sin embargo, en diferentes publicaciones se han propuesto valores de exclusión y apoyo al diagnóstico de IC en situación de patología aguda y también en situación de patología o disnea crónica estratificado por grupos de edad.

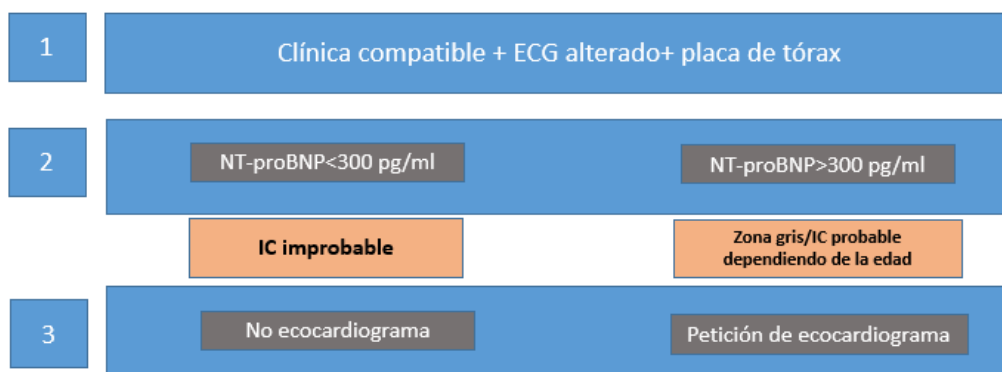
Catlab Informa

	Edad <50	Edad 50-75	Edad > 75
Escenario agudo, paciente con disnea aguda			
Descarta IC	<300 pg/mL		
Zona Gris	300-450 pg/mL	300-900 pg/mL	300-1800 pg/mL
Apoya IC	>450 pg/mL	>900 pg/mL	>1800 pg/mL
Escenario no agudo. Síntomas medios o disnea crónica			
Descarta IC	<125 pg/mL		
Zona Gris	125-600 pg/mL		
Apoya IC	>600 pg/mL		

Algoritmo diagnóstico

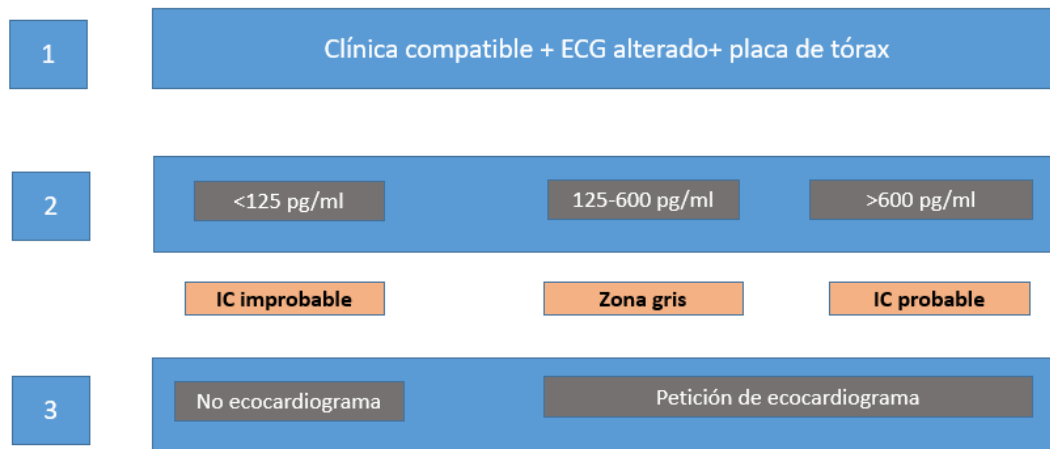
Desde el Servicio de cardiología del CST y Catlab se proponen dos algoritmos para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca a nivel hospitalario.

Pacientes con disnea aguda



Catlab Informa

Pacientes con disnea crónica



Evolución del uso de péptidos natriuréticos en Catlab

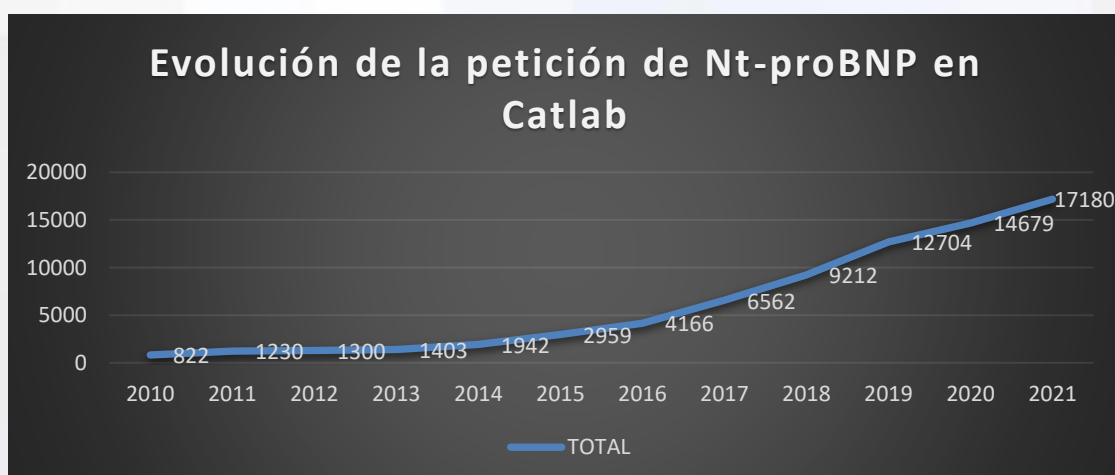
En Catlab se realiza la determinación de NT-ProBNP tanto en Laboratorios de Urgencias como en el laboratorio central de Viladecavalls.

La implementación del uso del NT-proBNP en Catlab ha sido escalonada.

En 2008 comenzó a realizarse en el laboratorio de Urgencias del Hospital Mútua Terrassa y hasta 2019 no comienza a realizarse en los laboratorios de Urgencias del Hospital de Terrassa (CST) y el Hospital de Sant Joan de Déu de Martorell.

En diciembre de 2020 comienza a realizarse en el laboratorio de Viladecavalls para dar servicio a las muestras procedentes de Atención Primaria.

Éstas son las gráficas de evolución del número de determinaciones realizadas. En la siguiente gráfica podemos observar cómo la demanda hasta 2016 fue muy moderada, y desde entonces aumenta de manera importante



Catlab Informa

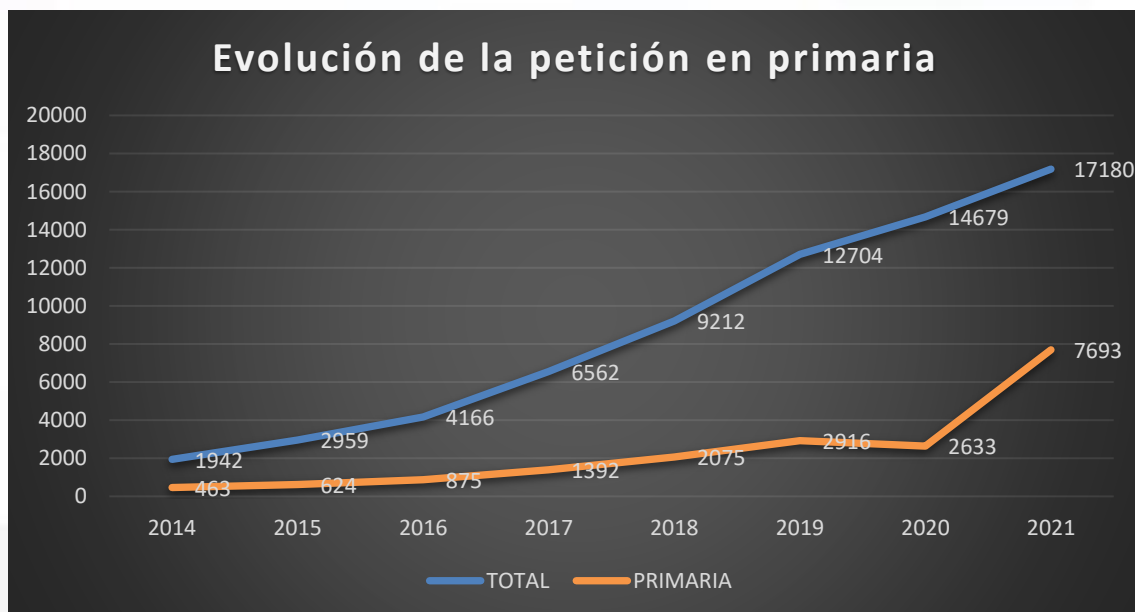
Uso de péptidos natriuréticos desde Atención Primaria

Al ser la IC una patología cada vez más prevalente por el envejecimiento de la población, múltiples publicaciones apoyan el uso de los péptidos natriuréticos para mejorar el diagnóstico desde atención primaria. Para mejorar el potencial diagnóstico de estos es muy importante que exista una semiología compatible.

Sin embargo, es de suma importancia conocer por parte del clínico solicitante tanto los detalles del manejo, como las causas de falsos positivos, o de valores anormalmente bajos.

No está indicado solicitarlo como seguimiento de insuficiencia cardiaca crónica ni como cribado poblacional desde Atención Primaria.

En la siguiente gráfica podemos observar el número de peticiones de NT-proBNP solicitadas desde Atención Primaria en el área a la que da servicio Catlab. Podemos observar cómo el incremento en su uso en primaria ha sido mucho más tardío, produciéndose una subida importantísima respecto a 2019 en 2021.



Catlab Informa

Conclusiones para el uso apropiado de NT-ProBNP

- Realizar en todo paciente con disnea en urgencias o atención primaria cuando se sospeche de IC de novo o empeoramiento de IC crónica ya conocida (únicamente cuando se piense que la disnea se debe a su reagudización).
- Se ha de utilizar principalmente para descartar IC pero para establecer diagnóstico es necesario una elevada sospecha clínica y exploraciones complementarias.
- No debe solicitarse de forma rutinaria en paciente ingresado por insuficiencia cardiaca.
- No solicitar únicamente para ajuste diurético durante la congestión, ya sea en paciente en urgencias, ambulatorio o ingresado.
- Sí está indicado realizar una determinación al alta en pacientes que ingresan por insuficiencia cardiaca descompensada ya que tiene un alto valor predictivo de rehospitalización y muerte.
- Es útil como pronóstico, y es útil también para decidir si ingresar al paciente la unidad de ingreso.
- Es útil tener un valor basal del paciente con insuficiencia cardíaca para valorar posibles descompensaciones. Se valorará un 100% de cambio de su valor basal.
- No solicitar como cribado de insuficiencia cardiaca desde primaria si no existe una sospecha clínica.

Paloma Salas Gómez-Pablos

Responsable Laboratori
Urgències CST
CATLAB
Tel. 93.731.00.07 - ext. 7121 /
609016262
psalas@catlab.cat
www.catlab.cat

Nerea Ramos

Responsable Laboratori
Urgències HUMT
CATLAB
Tel. 93.748.56.00 - ext. 19403/
608367036
nramos@catlab.cat
www.catlab.cat

Lluïsa Juan

Responsable Laboratori
Urgències Martorell
CATLAB
Tel. 93.774.20.20 - ext. 426 /
636.167.978
ljuan@catlab.cat
www.catlab.cat

Catlab Informa

Bibliografía

-Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *European Journal of Heart Failure* (2019) 21, 715–731. doi:10.1002/ejhf.1494

-2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: *European Heart Journal* (2016) 37, 2129–2200 doi:10.1093/eurheartj/ehw128

-2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* (2021) 42, 3599-3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368

-Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care: *Health Technology Assessment* 2009; Vol. 13: No. 32

-Consenso de expertos sobre la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida: más allá de las guías. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2020;20(B):1-46