

# Rol de los péptidos natriuréticos en insuficiencia cardíaca

## El fino equilibrio entre la medicina de precisión y la optimización de los recursos

Sergio J. Baratta<sup>1</sup>, Andrés Nicolás Atamañuk<sup>2</sup>, José Carlos Santucci<sup>3</sup>, Sergio V. Perrone<sup>4</sup>

### Resumen

La insuficiencia cardíaca constituye la fase final de la mayoría de las patologías cardiovasculares. Si bien el interrogatorio, el conocimiento de los antecedentes personales y familiares del paciente, sumados al examen físico detallado, contribuyen en sobremedida al diagnóstico; muchas veces el diagnóstico diferencial del síndrome de insuficiencia cardíaca no nos permite diferenciar entre los cuadros compensados de aquellos portadores de insuficiencia cardíaca en las primeras fases de la descompensación o nos llevan a la duda entre diagnósticos diferenciales.

La falta de disponibilidad de camas de hospitalización, problemas de cobertura médica o incluso problemas sociales o psicológicos, obligan muchas veces a la determinación de altas precoces con el riesgo presente de descompensaciones e internaciones reiteradas.

Evitar descompensaciones frecuentes es el trabajo silencioso que debe realizar el médico para tratar de detectar precozmente con la finalidad de enlentecer o detener el progreso de la enfermedad cardiovascular, evitando estudios e internaciones costosas. Entre el armamento necesario para cumplir con esta finalidad se encuentra el dosaje de péptidos natriuréticos.

La presente revisión trata de resumir los datos disponibles que valoran el control de los niveles de péptidos natriuréticos en nuestra asistencia de los pacientes con insuficiencia cardíaca.

*Insuf Card* 2021;16(3): 90-96

**Palabras clave:** Insuficiencia cardíaca - Descompensación - Péptidos natriuréticos - Diagnóstico - Evolución - Control de niveles sanguíneos

<sup>1</sup> Médico cardiólogo. Jefe de Cardiología no Invasiva. Hospital Universitario Austral. Pilar Centro. Provincia de Buenos Aires. República Argentina.

<sup>2</sup> Médico cardiólogo. Jefe de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar. Hospital Universitario Austral. Pilar Centro. Provincia de Buenos Aires. República Argentina.

Responsable del Grupo Multidisciplinario de Hipertensión Pulmonar. Área de Insuficiencia Cardíaca. Hospital Juan A. Fernández-GCBA. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. República Argentina.

Docente de Fisiología Cardiovascular y Respiratoria. II Cátedra de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. República Argentina.

<sup>3</sup> Médico cardiólogo. Servicio de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar. Hospital Universitario Austral. Pilar Centro. Provincia de Buenos Aires. República Argentina.

<sup>4</sup> Médico cardiólogo. Instituto FLENI. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. República Argentina.

Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. República Argentina.

Hospital de Alta Complejidad en Red "EL Cruce" Néstor Kirchner. Florencio Varela. Buenos Aires. República Argentina.

Universidad Católica Argentina. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. República Argentina.

**Correspondencia:** Dr. Andrés Nicolás Atamañuk.

Av. Juan Domingo Perón 1500 (CP:1629). Pilar. Buenos Aires. República Argentina Departamento de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar del Hospital Universitario Austral. Tel.: (0230) 4482183

Email: aatamanu@cas.austral.edu.ar

Recibido: 29/05/2021

Aceptado: 20/07/2021

## Summary

### *Role of natriuretic peptides in heart failure The fine balance between precision medicine and the optimization of resources*

*Heart failure constitutes the final stage of most cardiovascular diseases. Although the questioning, the knowledge of the patient's personal and family history, added to the detailed physical examination, greatly contribute to the diagnosis; Many times the differential diagnosis of heart failure syndrome does not allow us to differentiate between the compensated conditions of those with heart failure in the early stages of decompensation or leads us to doubt between differential diagnoses.*

*The lack of availability of hospital beds, problems of medical coverage or even social or psychological problems, often force the determination of early discharges with the present risk of decompensation and repeated hospitalizations.*

*Avoiding frequent decompensations is the silent work that the physician must do to try to detect it early in order to slow down or stop the progress of cardiovascular disease, avoiding expensive studies and hospitalizations. Among the weapons necessary to fulfill this purpose is the dosage of natriuretic peptides.*

*This review attempts to summarize the available data that assess the control of natriuretic peptide levels in our care of patients with heart failure.*

**Keywords:** Heart failure - Decompensation - Natriuretic peptides - Diagnosis - Evolution - Control of blood levels

## Resumo

### *Papel dos peptídeos natriuréticos na insuficiência cardíaca O equilíbrio perfeito entre medicina de precisão e a otimização de recursos*

A insuficiência cardíaca constitui o estágio final da maioria das doenças cardiovasculares. Apesar do questionamento, o conhecimento da história pessoal e familiar do paciente, somado ao exame físico detalhado, contribuem muito para o diagnóstico; Muitas vezes, o diagnóstico diferencial da síndrome da insuficiência cardíaca não nos permite diferenciar as condições compensadas dos portadores de insuficiência cardíaca nos estágios iniciais de descompensação ou nos leva à dúvida entre os diagnósticos diferenciais.

A falta de disponibilidade de leitos hospitalares, problemas de cobertura médica ou mesmo problemas sociais ou psicológicos, muitas vezes obrigam à determinação de altas precoces com o risco atual de descompensação e hospitalizações repetidas.

Evitar descompensações frequentes é o trabalho silencioso que o médico deve fazer para tentar detectá-la precocemente, a fim de retardar ou interromper o progresso das doenças cardiovasculares, evitando estudos e internações dispendiosas. Entre as armas necessárias para cumprir esse propósito está a dosagem de peptídeos natriuréticos.

Esta revisão tenta resumir os dados disponíveis que avaliam o controle dos níveis de peptídeo natriurético em nosso tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca.

**Palavras-chave:** Insuficiência cardíaca - Descompensação - Peptídeos natriuréticos - Diagnóstico - Evolução - Controle dos níveis sanguíneos

## Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) es una enfermedad crónica, progresiva, altamente prevalente y representa un síndrome clínico con muchos aspectos de valoración subjetiva, los cuales plantean un dilema diagnóstico y terapéutico. A pesar de la contundente evidencia sobre el beneficio del tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFER), en la vida real la tasa de cumplimiento es subóptima. Esta realidad está relacionada con múltiples causas, pero la ausencia o subutilización de parámetros objetivos representa una situación de gran relevancia clínica, sobre todo teniendo en cuenta el contexto actual caracterizado por la limitación de las consultas presenciales, seguimientos insuficientes, la

falta de disponibilidad de métodos complementarios y la coexistencia con enfermedades confundidoras<sup>1</sup>.

La búsqueda de parámetros objetivos que mejoren la precisión en la toma de decisiones clínicas es un desafío constante de la medicina. En este sentido, los biomarcadores como los péptidos natriuréticos (PN) representan un recurso objetivo, complementario, medible y reproducible, con un valor importante en el diagnóstico y pronóstico de una enfermedad como la IC, acarreado una morbimortalidad elevada<sup>2</sup>.

La presencia de valores normales de PN en un paciente con disnea o alto riesgo de desarrollo de IC no sólo hace improbable el diagnóstico de IC, sino que evita la realización de estudios complementarios innecesarios y orientan al profesional a la búsqueda de otras causas<sup>3</sup>.

Los dos biomarcadores más estudiados en la IC son el

NT-proBNP (*N-terminal pro-brain natriuretic peptide*: pro péptido natriurético cerebral N-terminal) y el BNP (*brain natriuretic peptide*: péptido natriurético cerebral). El rol de los PN en la IC ha sido evidenciado en diferentes estudios clínicos controlados aleatorizados y en varios metaanálisis<sup>4</sup>.

Aunque esta aproximación en el manejo de la IC que impresiona clara y sencilla, presenta una amplia variación inter-observador. En este aspecto y resaltando la importancia de una medicina de precisión, el objetivo de la presente revisión es brindar un enfoque clínico y fisiopatológico de la IC asociado al dosaje de PN, que permita un abordaje diagnóstico y terapéutico de la IC con el objetivo de mejorar tanto la calidad de vida como la supervivencia de los pacientes y disminuir la tasa de reinternaciones.

## ¿Cuál es la evidencia científica para el uso de PN en IC?

### Valor pronóstico

El dosaje de NT-proBNP tiene valor pronóstico independiente, lo cual incrementa la predicción de eventos en adición a los parámetros clínicos, mejorando la estratificación de riesgo en los pacientes con IC aguda y crónica. Asimismo, comparado con el BNP, resulta ser significativamente superior en la predicción combinada de morbimortalidad u hospitalización por IC<sup>5</sup>.

En una revisión sistematizada, Santaguida y col. observaron que el nivel de NT-proBNP elevado al ingreso se asoció a un aumento de la mortalidad global en pacientes hospitalizados por IC<sup>6</sup>.

Un metaanálisis, publicado por Savarese y col., analizó el riesgo de hospitalización por IC en pacientes con ICFer y demostró una asociación significativa entre los niveles séricos de los PN y su variación, con las hospitalizaciones y el desarrollo de IC<sup>7</sup>.

Así mismo un trabajo, publicado por Salah y col., evaluó en pacientes con IC descompensada en sala de emergencia la capacidad aditiva del dosaje de NT-proBNP en la predicción de eventos a mediano plazo en un modelo que incorporó parámetros clínicos y de laboratorio. El nivel del PN mejoró la predicción de mortalidad a 180 días sumado a los parámetros clínicos, incrementando el área bajo la curva de 0,71 a 0,78,  $p < 0,01$ <sup>8</sup>.

### Corolario

Es importante subrayar que un dosaje bajo de PN, expresaría un alto valor predictivo negativo para el diagnóstico de IC congestiva. En cambio, cuando están incrementados, si bien pueden correlacionar con un aumento de la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo, es importante tener en cuenta que su secreción no es exclusiva del ventrículo izquierdo, por lo cual, en este aspecto la interpretación y el valor agregado del dosaje de los PN requerirá una integración con otras variables clínicas.

## Rol de los PN en IC con fracción de eyección preservada

Los PN han mostrado inhibir el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) suprimiendo la vasoconstricción mediada por la angiotensina II, la reabsorción de sodio (túbulo proximal) y la secreción de aldosterona, endotelina y renina. A diferencia de la ICFer, en la cual el rol tanto fisiopatológico como de diana terapéutica del SRAA está bien establecido, en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEp) no ha sido aun dilucidado. A su vez, el papel de los PN tanto en el seguimiento terapéutico como en el pronóstico de esta última subpoblación de pacientes continúa siendo controversial.

La deficiencia en el conocimiento sobre el impacto que estos dos sistemas hormonales (SRAA y PN) antagonicos tienen sobre la ICFEp puede estar relacionado a la heterogeneidad de etiologías y fisiopatologías que engloban a la misma. Varios estudios coinciden en que tanto el BNP como el NT-proBNP conservan su utilidad diagnóstica (aunque con menor sensibilidad y especificidad) en el contexto de la IC aguda independientemente de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Sin embargo, hay factores que pueden impactar en sus niveles y deberían ser considerados a la hora de interpretar correctamente a los PN como son: arritmias, cardioversión eléctrica reciente, miocarditis, síndromes coronarios agudos, edad, insuficiencia renal, embolia pulmonar y sepsis, etc. (Tabla 1)<sup>9</sup>. La función renal está estrechamente relacionada con los PN, por lo tanto en la insuficiencia renal crónica (IRC), sus niveles tienden a estar elevados hasta un valor  $>200$  pg/ml, aún en ausencia de signos clínicos de IC; por lo tanto, para el diagnóstico de IC en pacientes con IRC, se sugieren niveles de NT-proBNP  $>1200$  pg/ml. En pacientes  $>75$  años, se ha demostrado una caída del valor predictivo de los PN de 0,95 a 0,82 pg/ml. En esta subpoblación para establecer el diagnóstico de IC, se exige un punto de corte más elevado de NT-proBNP con un valor  $>1800$  pg/ml (Tabla 2)<sup>10</sup>.

Otra población en la cuales los PN pueden agregar confusión al diagnóstico de IC son los pacientes con obesidad y síndrome metabólico. En individuos con ambas condiciones y/o diabetes, las concentraciones plasmáticas de PN pueden declinar progresivamente y se postula que uno de los mecanismos involucrados es la abundancia de receptores del péptido natriurético tipo C (RPN-C) en el tejido adiposo inducido por la hiperinsulinemia lo cual podría aumentar el aclaramiento plasmático de los mismos<sup>11-18</sup>. Los pacientes obesos exigen puntos de corte más bajos de aproximadamente el 50% del valor que en la población no obesa.

Por otro lado, la concentración de neprilisina en adipocitos de pacientes obesos también es alta, lo que deriva en una rápida degradación de los PN. En la población no obesa para establecer el diagnóstico de IC, se utilizan punto de corte de NT-proBNP  $>300$  pg/ml; sin embargo en pacientes obesos, no hay un punto de corte establecido en la literatura<sup>19</sup>.

**TABLA 1. Enfermedades caracterizadas por alterar las concentraciones de péptidos natriuréticos comparados con individuos normales**

Enfermedad	Valores de PN
<b>Enfermedades cardíacas</b>	
Insuficiencia cardíaca	++++++
Infarto de miocardio (2-5 días)	++++++
Miocarditis	++++++
Cardioversión eléctrica reciente	+++
Síndromes coronarios agudos	+++
Arritmias	+++
HTA con HVI	+++
<b>Enfermedades pulmonares</b>	
Disnea aguda	+++
Embolismo pulmonar	+++
EPOC	+++
<b>Enfermedades endocrinas y metabólicas</b>	
Hipertiroidismo	+++
Hipotiroidismo	- - -
Síndrome de Cushing	+++
Hiperaldosteronismo primario	+++
Diabetes mellitus	N ó +++
<b>Sepsis</b>	
Cirrosis hepática con ascitis	+++
Disfunción renal (aguda o crónica)	+++
Síndrome paraneoplásico	+++
Hemorragia subaracnoidea	+++
Edad	N ó +++

PN: péptido natriurético. HTA: hipertensión arterial. HVI: hipertrofia ventricular izquierda. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

++++++: muy aumentados.

+++ : aumentados.

N: normales.

- - -: disminuidos.

## Corolario

Si bien los PN resultan muy útiles en la ICFer, la utilidad en pacientes con ICFer podría ser de utilidad, pero siempre se debe tener en consideración que el nivel de PN debe siempre ser apreciado en el contexto clínico del paciente, teniendo en cuenta todas sus comorbilidades.

## Sospecha de IC en el Servicio de Emergencias

En un estudio de Santaguida y col. sobre el diagnóstico etiológico de la disnea en guardia, la utilización de BNP (n: 1586) demostró el diferente valor de los PN para diferenciar la disnea debida a IC, de aquellos pacientes con disfunción ventricular sin IC o con disnea de otra etiología. Para el diagnóstico de IC, los criterios de Framingham tuvieron un área ROC de 0,75, la cual se incrementó a 0,91 al agregar la utilización del biomarcador<sup>20</sup>.

El estudio PRIDE (n: 599) demostró una utilidad del NT-proBNP similar al BNP<sup>21</sup>. El punto de corte >900 pg/ml

**Tabla 2. Puntos de corte de los NT-proBNP en insuficiencia cardíaca aguda según el grupo etario**

Grupo etario	Valor de corte
< de 50 años	450 pg/ml
50 a 75 años	900 pg/ml
> de 75 años	1800 pg/ml

se asoció con un diagnóstico altamente probable de IC y un valor <300 pg/ml tuvo un alto valor predictivo negativo (99%). Asimismo, en menores de 50 años el mejor punto de corte fue de 450 pg/ml y en mayores de 50 años de 900 pg/ml, alcanzando un valor de 1800 pg/ml en pacientes mayores de 75 años (Tabla 2). La sensibilidad de los diferentes puntos de corte fue >91%, la especificidad del 80-95% y la precisión diagnóstica del 85-95%. El criterio clínico aislado tuvo un área bajo la curva de 0,90 que se incrementó a 0,96 cuando se le sumó el dosaje de NT-proBNP. Esto pone en evidencia la importancia de los PN integrados a la clínica para el diagnóstico de IC<sup>21</sup>.

El uso combinado de los niveles de NT-proBNP sumado al score PRIDE, facilitó la identificación de pacientes con una sensibilidad y especificidad del 90% y un valor predictivo positivo de 83%<sup>21,22</sup>.

## Sospecha de IC en el consultorio

Fuera del cuadro agudo, Kelder y col. evaluaron 721 pacientes ambulatorios que consultaron por un cuadro clínico sugestivo de IC<sup>23</sup>. La evaluación incluyó el interrogatorio, el examen físico, electrocardiograma, análisis de laboratorio, espirometría y el dosaje de NT-proBNP. El estudio demostró que el interrogatorio y el examen físico tuvieron un poder estadístico C de 0,83, que se incrementó con el agregado del PN, permitiendo una mejoría de la reclasificación diagnóstica del 69% de los pacientes<sup>23</sup>.

## Seguimiento de la IC en el consultorio

El control ambulatorio con parámetros objetivos de evolución clínica en pacientes con IC crónica estable o en aquellos que han superado una internación por IC es fundamental para lograr disminuir las hospitalizaciones por IC, que en estos pacientes suelen ser recurrentes y como está descrito, cada una de ellas tiene un impacto negativo en la morbimortalidad de los pacientes.

En este sentido, el estudio de Bettencourt y col. demostró mejor evolución de aquellos pacientes que lograban una reducción mayor del 30% del NT-proBNP comparado con aquellos pacientes en quienes se observó un valor estable o un aumento del mismo durante el seguimiento<sup>24</sup>.

En concordancia, Masson y col. demostraron que la persistencia de valores bajos de NT-proBNP o la reducción de la concentración a 4 meses de seguimiento, se asoció con mejor evolución comparado con el aumento de sus niveles o elevación persistente de los mismos<sup>25</sup>.



## Tratamiento guiado por NT-proBNP versus seguimiento convencional en IC

La experiencia de Troughton y col. incluyó paciente con IC en clase funcional II-IV según NYHA (*New York Heart Association*), FEVI<40% y mostró a los 6 meses una reducción de eventos cardiovasculares del 34% en la rama guiada por NT-proBNP vs control (reducción del 1%), y una tendencia a menor mortalidad. También se observó mayor uso de antagonista del SRAA<sup>26</sup>.

En el estudio STARS-BNP se observó, a los 3 meses, un aumento de la proporción de pacientes con valores de BNP<100 pg/ml en la rama guiada por biomarcadores (16% vs 33%, p=0,04. Reducción de 352±260 pg/ml a 284±180 pg/ml). Concordantemente con lo observado, en un seguimiento mediano a 15 meses, el punto final combinado de muerte e internación por IC alcanzó 24% en el grupo guiado vs 52% en el grupo control<sup>27</sup>.

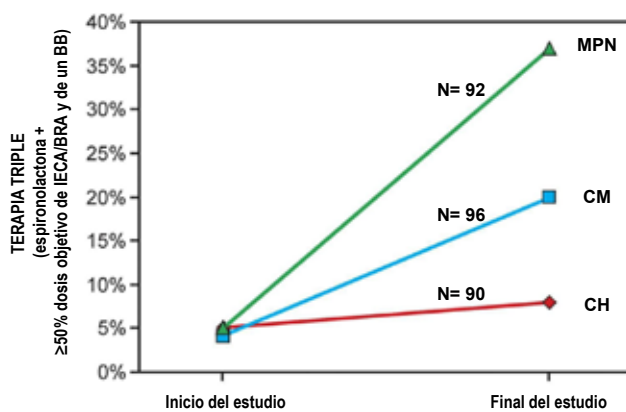
En el estudio PROTECT, Gaggin y col. alcanzaron un objetivo de NT-proBNP <1000 pg/ml en el 44,3% de la rama guiada vs 35,6% en el grupo control, resaltando que la terapia guiada por biomarcadores es bien tolerada sin incremento de eventos adversos<sup>28</sup>. El punto final primario fue significativamente menor en el grupo tratamiento guiado por los niveles de PN, y la diferencia se focalizó en el empeoramiento o internación por IC. Cuanto más bajo el valor alcanzado de NT-proBNP mejor fue la evolución. Además se observó una reducción semejante del NT-proBNP tanto en personas mayores de 75 años como en jóvenes (47% vs 45%) con mejoría del remodelado ventricular izquierdo en ambas ramas. No obstante, si bien es fundamental tener presente otras comorbilidades que puedan explicar el incremento del PN, el valor predictivo negativo sigue siendo considerable<sup>28</sup>.

En un interesante estudio de Berger y col. de la Univer-

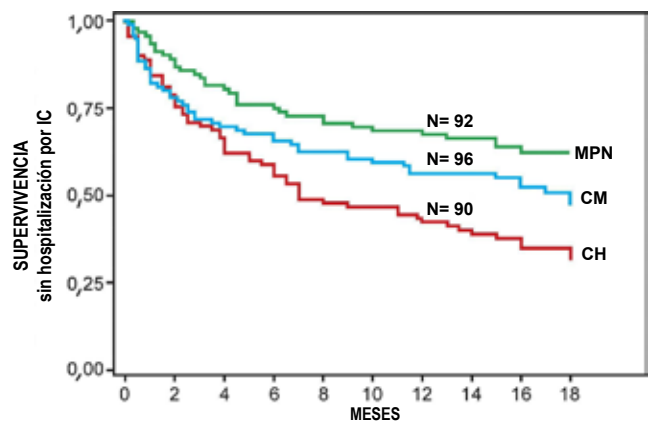
sidad de Viena, se investigó si el valor agregado del NT-proBNP durante el seguimiento ambulatorio por un equipo médico multidisciplinario (incluido un especialista en IC) vs una estrategia de cuidados convencionales de pacientes, luego de una hospitalización por IC descompensada, podría tener beneficios<sup>29</sup>. Demostraron que la utilización de PN incrementó el porcentaje de pacientes con triple terapia anti-remodelado y redujo la hospitalización por IC (488 días vs 1254 días vs 1588 días, respectivamente). La triple terapia antineurohormonal incluía espironolactona y el 50% de las dosis objetivo de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina/bloqueador del receptor de angiotensina y de un betabloqueante. De esta manera, se redujo la tasa combinada de muerte y re-hospitalización por IC y se evidenció de manera contundente una mayor mortalidad en el grupo de cuidado convencional (39% vs 22%, p= 0,02)<sup>29</sup> (Figura 1 y 2).

En esta línea, el metaanálisis de Li y col. (11 estudios aleatorizados) mostró una reducción de la mortalidad (RR 0,83, IC95% 0,69-0,99) y de la reinternación por IC (RR 0,65, IC95% 0,50-0,84)<sup>30</sup>.

Un metanálisis reciente de todos los ensayos clínicos randomizados sobre el uso de PN como guía terapéutica de pacientes con ICFer demostró beneficios en términos de mortalidad por todas las causas, recomendando que los PN deben medirse en todos los pacientes que presenten síntomas que sugieran una nueva aparición o empeoramiento de la IC, como disnea y/o fatiga, ya que su uso facilita tanto el diagnóstico precoz como la exclusión precoz de la IC<sup>31</sup>. La información disponible nos demuestra que alcanzar niveles de NT-proBNP <1000 pg/ml tiene una importancia pronóstica relevante en el manejo óptimo de la IC, de modo que un control periódico (anual) con este biomarcador es fundamental para un correcto manejo de los pacientes con IC. No obstante, la identificación de un punto de corte del NT-proBNP como factor pronóstico más favorable es arriesgado si no individualizamos otros factores del



**Figura 1.** La proporción de terapia triple (espironolactona y ≥80% de la dosis objetivo de un IECA/BRA y de un BB) fue similar entre los grupos al inicio del estudio. Siendo mayor en el grupo de MPN que en el grupo de CM, y más alto en el grupo de CM versus el grupo de CH en el seguimiento. Modificado de Berger y col.<sup>29</sup> MPN: manejo intensivo del paciente guiado por péptido natriurético de tipo N-terminal pro-B. CM: cuidados multidisciplinarios. CH: cuidados habituales. IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. BRA: bloqueador del receptor de angiotensina. BB: beta bloqueante.



**Figura 2.** A los 18 meses de iniciado el estudio, el criterio de valoración combinado de muerte o hospitalización por insuficiencia cardíaca (IC) fue menor en el grupo de MNP (37%) vs el grupo de CM (50%; p=0,05) y el grupo de CM vs el grupo CH (65%; p=0,04). Modificado de Berger y col.<sup>29</sup> MPN: manejo intensivo del paciente guiado por péptido natriurético de tipo N-terminal pro-B. CM: cuidados multidisciplinarios. CH: cuidados habituales.

**Tabla 3. Recomendaciones de las Sociedades Internacionales de Cardiología, nivel de evidencia**

	AHA/ACC	ESC
Diagnóstico o exclusión de insuficiencia cardíaca en pacientes con disnea aguda	I	I
Pronóstico o severidad de la enfermedad en pacientes crónicos	I	Ila
Pronóstico en la admisión por insuficiencia cardíaca aguda	I	
Pronóstico prealta		Ila

AHA: American Heart Association. ACC: American College of Cardiology. ESC: European Society of Cardiology. Modificado de Van der Meer y col.<sup>34</sup>

paciente (sexo, edad, peso, función renal, comportamiento hemodinámico, etc.).

### Situaciones especiales

Los “ARNI” (*angiotensin receptor-neprilysin inhibitor*) constituyen una nueva alternativa terapéutica de gran impacto pronóstico en los pacientes con ICFer. En el estudio PARADIGM-HF se evidenció que la asociación valsartan/sacubitrilo comparada con enalapril en pacientes con IC clase funcional II-IV y FEVI  $\leq 40\%$  reduce la tasa combinada de muerte cardiovascular y hospitalización por IC, la muerte cardiovascular, la muerte total y la tasa de reinternación por IC<sup>32</sup>.

La neprilisina es una enzima que degrada los péptidos vasoactivos, entre ellos los PN. La inhibición de la neprilisina genera acumulación de los PN y determina sus efectos beneficiosos. El NT-proBNP, a diferencia del BNP, no es un sustrato del sacubitrilo; por lo tanto, los ARNI no incrementan sus valores y permite su utilización como monitoreo del tratamiento. Los pacientes tratados con ARNI evidenciaron reducción del nivel sérico de NT-proBNP y dicha reducción se asoció con la mejoría clínica<sup>19,33</sup>.

Como hemos descrito, los PN poseen un valor fundamental en el diagnóstico y tratamiento de la IC, tanto en la fase aguda como durante el seguimiento. En la práctica cotidiana, la mayoría de los profesionales que tratan pacientes con IC no son especialistas ni forman parte de un grupo de trabajo multidisciplinario que disponga de un tiempo adecuado para implementar guías práctica clínica, valorar adecuadamente signos y síntomas, interpretar correctamente los estudios complementarios, y esto se exacerba en la época actual con el auge de las consultas virtuales. En este sentido, los PN representa un recurso altamente efectivo para la valoración objetiva de pacientes con IC crónica y nos permiten tomar conductas preventivas para evitar reinternaciones frecuentes y optimizar recursos altamente costosos.

Así mismo y en relación directa con lo anteriormente descrito, la alta sensibilidad y valor predictivo negativo de los PN nos permiten descartar al diagnóstico de IC y así disminuir el pedido de estudios complementarios innecesarios (Tabla 3).

## Las 3 claves del uso clínico de los PN

- 1- Los PN siempre deben ser utilizados en conjuntos con la información clínica.
- 2- Deben ser medidos en todos los pacientes que se presentan con síntomas sugestivos de IC como disnea y/o fatiga con el objetivo de realizar un diagnóstico preciso, un tratamiento precoz y una estratificación de riesgo adecuada.
- 3- En pacientes estables con IC, pero también en pacientes con otros desórdenes cardíacos como infarto de miocardio, enfermedad valvular, fibrilación auricular o tromboembolismo, las concentraciones de PN tienen alta precisión pronóstica para muerte y hospitalización por IC.

## Conclusiones

La IC es una enfermedad prevalente con alta morbimortalidad que plantea un desafío en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico. En estos aspectos, los PN han demostrado ser de gran utilidad. La evidencia sugiere que los PN mejoran la capacidad diagnóstica de la IC, tanto en la fase aguda como crónica, limitando el pedido de estudios innecesarios y facilitando la toma de decisiones terapéuticas durante el seguimiento. Además su utilización reduce la morbimortalidad y las hospitalizaciones de los pacientes con IC y limita las consultas a las unidades de emergencia. Estos beneficios son apreciados en tres niveles; paciente (beneficio biológico), equipo médico (eficiencia y efectividad) y sistema de salud (optimización de recursos y descenso de costos).

## Recursos financieros

Los autores no recibieron ningún apoyo económico para la investigación.

## Conflicto de intereses

Los autores declararon no tener conflicto de intereses.

## Referencias bibliográficas

1. Fonarow GC, Albert NM, Curtis AB, Stough WG, Gheorghiu M, Heywood JT, et al. Improving evidence-based care for heart failure in outpatient cardiology practices: primary results of the registry to improve the use of evidence-based heart failure therapies in the outpatient setting (Improve HF). *Circulation* 2010;122:585-96.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016;18(8):891-975.
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACCF/ACC/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure:

- an update of the 2013 ACCF/AHA guidelines for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:776-803.
4. Januzzi JL Jr. The role of natriuretic peptide testing in guiding chronic heart failure management: review of available data and recommendations for use. *Arch Cardiovasc Dis* 2012;105:40-50.
  5. Bajaj NS, Patel N, Prabhu SD, Arora G, Wang TJ, Arora P. Effect of NT-proBNP- Guided Therapy on all-cause mortality in heart chronic heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2018;71(8):951-2.
  6. Santaguida PL, Don-Wauchope AC, Oremus M, McKelvie R, Ali U, Hill SA, et al. BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with acute decompensated heart failure: a systematic review. *Heart Fail Rev* 2014;19(4):453-70.
  7. Savarese G, Musella F, D'Amore C, Vassallo E, Losco T, Gambardella F, et al. Changes of natriuretic peptides predict hospital admissions in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *JACC Heart Fail* 2014;2(2):148-58.
  8. Salah K, Kok WE, Eurlings LW, Bettencourt P, Pimenta JM, Metra M, et al. A novel discharge risk model for patients hospitalised for acute decompensated heart failure incorporating N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels: a European collaboration on acute decompensated Heart Failure: ELAN-HF Score. *Heart* 2014;100(2):115-25.
  9. Santaguida PL, Don-Wauchope AC, Oremus M, McKelvie R, Ali U, Hill SA, et al. BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with acute decompensated heart failure: a systematic review. *Heart Fail Rev* 2014;19(4):453-70.
  10. Han X, Zhang S, Chen Z, Adhikari BK, Zhang Y, Zhang J, Wang Y. Cardiac biomarkers of heart failure in chronic kidney disease. *Clin Chim Acta* 2020; 510: 298-310.
  11. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2004;109:594-600.
  12. Rukavina Mikusic NL, Kouyoumdzian N, Del Mauro JS, Gironacci MM, Puyó AM, Toblli JE, Fernández BE, Choi MR. La alteración de sistemas natriuréticos renales se asocia con el desarrollo de hipertensión arterial y precede en el tiempo a la aparición de daño renal en un modelo de síndrome metabólico. *Rev Argent Cardiol* 2018;86:6-13.
  13. Rukavina Mikusic, NL; Kouyoumdzian, N; Del Mauro, JS; Cao, G; Trida, V; Gironacci, MM; Puyó, AM; Toblli, JE; Fernández, BE; Choi, MR. Effects of chronic fructose overload on renal dopaminergic system: alteration of urinary L-dopa/dopamine index correlates to hypertension and precedes kidney structural damage. *J Nutr Biochem* 2018;51:47-55.
  14. Garcia Rosa ML, Kang HCH, Lagoeiro Jorge AJ, Ximenes TN, Sautter LS, Bazon Devito S, Guimarães Parovszky H, Côrtes Durão M, Rios Zanon K. Papel del tejido adiposo en la obesidad y en la insuficiencia cardíaca. *Insuf Card* 2019;14(2): 55-63.
  15. Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, et al. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am Heart J* 2006;151(5):999-1005.
  16. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS. Obesity and Natriuretic Peptides, BNP and NT-proBNP: Mechanisms and Diagnostic Implications for Heart Failure. *Int J Cardiol* 2014; 176(3): 611-617.
  17. McCord J, Mundy BJ, Hudson MP, Maisel AS, Hollander JE, Abraham WT, et al. Relationship Between Obesity and B-Type Natriuretic Peptide Levels. *Arch Intern Med* 2004;164(20):2247-2252.
  18. Reinmann M, Meyer P. B-type natriuretic peptide and obesity in heart failure: a mysterious but important association in clinical practice. *Cardiovasc Med* 2020;23:w02095.
  19. Vasquez N, Carter S, Grodin JL. Angiotensin Receptor-Nephrilysin Inhibitors and the Natriuretic Peptide Axis. *Curr Heart Failure Rep* 2020, 17(3), 67-76.
  20. Santaguida PL, Don-Wauchope AC, Oremus M, McKelvie R, Ali U, Hill SA, et al. BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with acute decompensated heart failure: a systematic review. *Heart Fail Rev* 2014;19(4):453-70.
  21. Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005;95(8):948-54.
  22. Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A, Chen A, Krauser D, Tung R, Chae C, Januzzi Jr JL. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(1):91-7.
  23. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, Moons KG, et al. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation* 2011;124(25):2865-73.
  24. 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(15):2168-74.
  25. Masson S, Latini R, Anand IS, Vago T, Angelici L, Barlera S, et al.; Val-HeFT Investigators. Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data. *Clin Chem* 2006;52(8):1528-38.
  26. Troughton RW, Frampton CM, Brunner-La Rocca HP, Pfisterer M, Eurlings LW, Erntell H, et al. Effect of B-type natriuretic peptide-guided treatment of chronic heart failure on total mortality and hospitalization: an individual patient meta-analysis. *Eur Heart J* 2014;35(23):1559-67.
  27. Jourdain P, Jondeau G, Funck F, Gueffet P, Le Helloco A, Donal E, et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(16):1733-9.
  28. Gaggin HK, Mohammed AA, Bhardwaj A, Rehman SU, Gregory SA, Weiner RB, et al. Heart failure outcomes and benefits of NT-proBNP-guided management in the elderly: results from the prospective, randomized ProBNP outpatient tailored chronic heart failure therapy (PROTECT) study. *J Card Fail* 2012;18(8):626-34.
  29. Berger R, Moertl D, Peter S, Ahmadi R, Huelsmann M, Yamuti S, Wagner B, Pacher R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided, intensive patient management in addition to multidisciplinary care in chronic heart failure a 3-arm, prospective, randomized pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(7):645-53.
  30. Li P, Luo Y, Chen YM. B-type natriuretic peptide-guided chronic heart failure therapy: a meta-analysis of 11 randomised controlled trials. *Heart Lung Circ* 2013;22(10):852-60.
  31. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, Coats AJS, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail* 2019;21(6):715-731.
  32. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al; PARADIGM-HF Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371(11):993-1004.
  33. Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett B, Packer M, Desai AS, Rouleau JL, et al. B-Type natriuretic peptide during treatment with sacubitril/valsartan: The PARADIGM-HF Trial. *J Am Coll Cardiol* 2019;73(11):1264-1272.
  34. Van der Meer P, Gaggin HK, Dec GW. ACC/AHA versus ESC Guidelines on Heart Failure: JACC Guideline Comparison. *J Am Coll Cardiol* 2019;73(21):2756-2768.