

## Péptido natriurético (BNP)

*Jorge Andrés González Salazar\*, Elissanny Sánchez\*, Miguel Contreras\*\**

Los Péptidos Natriuréticos (NP) son ampliamente reconocidos como reguladores claves de la presión arterial sistémica, homeostasis del agua y sal, juegan un papel fundamental en el crecimiento fisiológico del corazón y sirven para mediar una variedad de efectos biológicos como antiproliferativo y antiinflamatorio en otros órganos y tejidos. La liberación de Péptido Natriurético B (BNP) representa una compensación importante en la cardiopatía aguda y sobrecarga crónica así como para contrarrestar la activación del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) y otros sistemas neurohormonales.

Los altos niveles de péptidos natriuréticos circulantes en plasma se correlacionan con la gravedad de la insuficiencia cardíaca. El BNP y el pro-péptido, NT-proBNP se han establecido como biomarcadores para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca así como marcadores pronósticos de riesgo cardiovascular.

La función biológica principal de los péptidos natriuréticos a lo largo del eje cardiorrenal es la regulación de electrolitos y homeostasis del agua en respuesta a los cambios de volumen vascular y presión arterial, además de los mencionados efectos antiproliferativos que involucran a los cardiomiocitos.

El BNP, a pesar de haber sido aislado por primera vez en el cerebro porcino, es el principal péptido natriurético del tejido cardíaco y se sintetiza en ambas aurículas y ventrículos. Se almacena en gránulos en la aurícula en conjunto con el péptido natriurético ANP, y esta descrita la secreción de ambos péptidos de forma simultánea, explicando la estrecha relación de los niveles plasmáticos de ANP y BNP en personas sanas. El precursor preproBNP es sintetizado en los cardiomiocitos y luego procesado a proBNP. El BNP se secreta de forma activa como un fragmento de 32 aa C-terminal y de forma inactiva como fragmento de 76 aa N-terminal, NT-proBNP. El estiramiento de la pared ventricular parece ser el estímulo principal para la liberación de BNP, igualmente se han encontrado niveles elevados en condiciones de presión diastólica ventricular elevada y presión en cuña de la arteria pulmonar. El efecto biológico del BNP es de 19 min aproximadamente y de 120 min para la fracción NT-proBNP, siendo así este último un marcador más sensible al momento de diagnóstico, la degradación es dependiente de la enzima neprilisina también denominada Endopeptidasa Neutra (NEP). Se ha demostrado que el BNP redujo la glucosa plasmática, así como indujo mejor tolerancia a la glucosa; por el contrario niveles bajos de BNP se han correlacionado con resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2. Más recientemente se ha demostrado su importante papel en la regulación de procesos metabólicos como la lipólisis, oxidación de ácidos grasos mitocondriales y homeostasis de la glucosa.

### Receptores BNP

La presencia de receptores de péptidos natriuréticos ha sido descrita en una variedad de tejidos y

---

\* Curso de Postgrado de Medicina Interna del Complejo Hospitalario Dr. Luis Razetti de Barcelona, Estado Anzoátegui, Venezuela

\*\* Internista, Hospital Agustín Mata, Juan Griego, Eso Nueva Esparta, Venezuela.

---

células, incluyendo células endoteliales y de músculo liso, cardiomiocitos, glándulas suprarrenales, pulmones, cerebro, neuronas. Actualmente existen 4 subtipos de receptores caracterizados por dos de ellos: NPR-A y NPR-B, que se encargan de mediar las acciones de los péptidos natriuréticos a través de la activación de glunilato-ciclase y producción de GMP cíclico. Su estructura se caracteriza por dominio extracelular de unión al ligando, una transmembrana y una porción intracelular que consiste en glunilato ciclase, una región bisagra y una quinasa reguladora. El BNP se une a NPR-A, el cual se expresa en riñón, células del músculo liso vascular, células endoteliales, tejido adiposo, glándula suprarrenal, hígado, cerebro, y en niveles más bajos en el corazón.

#### **Modelos transgénicos que ilustran la función de BNP**

Mientras que la administración exógena de NP proporcionó información valiosa sobre sus principales acciones, los efectos observados fueron típicamente de corta duración y la selectividad del receptor era perdido cuando se administraron dosis supra-fisiológicas. Para superar estas limitaciones, modelos genéticos, ya sea de sobreexpresión o eliminación dirigida, son empleados para facilitar la comprensión de las funciones fisiológicas de NP y su receptores que proporcionan información adicional en su papel en los estados de salud y enfermedad.

La modificación genética de BNP mostró un patrón similar de sobreexpresión de BNP humano en ratones y se asoció con hipotensión arterial mientras que la deficiencia de BNP a través de la interrupción del gen preproBNP condujo a la fibrosis cardíaca. Los ratones que carecen de NPR-A se caracterizaron por hipertrofia cardíaca y fibrosis junto con una supervivencia reducida, además tenían presión arterial elevada y murieron antes debido al desarrollo de insuficiencia cardíaca o disección aórtica.

#### **Regulación de BNP**

La activación del péptido natriurético representa una importante herramienta compensatoria en la insuficiencia cardíaca, sin embargo cuando no se logra prevenir la retención de fluidos y homeostasis del agua y sal, se han planteado varios mecanis-

mos subyacentes como causa de estas: fallas en regulación y función, inadecuada liberación frente al estímulo, disminución de receptores, desensibilización de receptores que conlleva a resistencia, aumento de la enzima degradadora (neprilisina), desregularización de la enzima degradadora de cGMP fosfodiesterasa-5. Sin embargo el sistema de péptidos natriuréticos ha sido reconocido como importante regulador de la insuficiencia cardíaca.

#### **Uso de BNP como biomarcador en la insuficiencia cardíaca**

Con base en las observaciones de que la falla cardíaca es asociada a niveles elevados de BNP, este péptido se convirtió en una herramienta útil para el diagnóstico y manejo de la falla cardíaca y puede ser medido de forma rápida para un diagnóstico precoz. Mientras que el ANP es el péptido circulante dominante en individuos sanos, el aumento de los niveles de BNP es más pronunciado en presencia de insuficiencia cardíaca u otras condiciones que están asociadas con aumento del estrés de la pared ventricular. Actualmente juegan un papel importante como biomarcadores en tres diferentes aspectos de la insuficiencia cardíaca y también en el contexto más general de enfermedades cardiovasculares: **1)** prevención primaria: evaluación de riesgo cardiovascular en individuos aparentemente "sanos", **2)** diagnóstico de insuficiencia cardíaca en el contexto de cuidados agudos de pacientes con disnea, **3)** estratificación y pronóstico de pacientes con insuficiencia cardíaca.

#### **BNP en la predicción de riesgo cardiovascular**

Grandes estudios epidemiológicos han establecido el uso de NP como predictores de insuficiencia cardíaca y eventos cardiovasculares en sujetos sanos o pacientes con enfermedades Cardiovasculares (CV) preexistentes. En el contexto del estudio del corazón Framingham, el uso de biomarcadores CV se evaluó en más de 3.000 participantes y se encontró que el BNP fue la herramienta de diagnóstico y predicción más informativa para futuros eventos cardiovasculares y muerte. En general, el NT-pro BNP es identificado como el marcador más robusto para predecir mortalidad y riesgo CV en la población general. Basado en evidencia acumulada que muestra BNP y NT-BNP

---

como fuertes predictores para la nueva aparición de insuficiencia cardíaca en la población general, estos biomarcadores se recomiendan actualmente para uso clínico por la AHA.

### **BNP en el diagnóstico de insuficiencia cardíaca aguda**

La medición de niveles plasmáticos de PN es muy útil para abordar un problema común en la cardiología clínica, que es el diagnóstico preciso de insuficiencia cardíaca en pacientes que acuden a salas de emergencia con clínica de disnea aguda. Estudios recientes encontraron que BNP y NT-proBNP fueron superiores a ANP en el diagnóstico de insuficiencia cardíaca. Cuando se utilizó BNP para diagnosticar insuficiencia cardíaca en pacientes con disnea, la sensibilidad fue de 90% y especificidad de 76% y cuando se utilizó NT-proBNP, la precisión fue de 99%. En base a estos datos, el concepto de utilizar PN en el diagnóstico diferencial de la insuficiencia cardíaca ha sido adaptado por ESC, AHA y ACC directrices que recomiendan el uso de BNP y NT-proBNP para la toma de decisiones, así como evaluación de la gravedad y el pronóstico. Al interpretar resultados de pruebas de BNP es importante tomar consideraciones médicas como; mayor edad, alteración de la función renal, anemia, fibrilación auricular, hipertensión pulmonar o embolia, disfunción ventricular derecha y sepsis. Sin embargo se encontraron niveles más bajos en pacientes con obesidad, pericarditis y etapas finales de cardiopatías. Se ha planteado el uso de diferentes puntos de cortes para diferentes grupos de edad, parámetros renales e índice de masa corporal.

### **BNP en el manejo de insuficiencia cardíaca**

El manejo terapéutico de pacientes con insuficiencia cardíaca es complejo, a pesar de la disponibilidad de medicamentos, incluidos los bloqueadores beta (BB), inhibidores de la ECA (IECA), bloqueadores del receptor de angiotensina (ARB) y antagonista del receptor de Mineralocorticoides (MRA), que tienen un beneficioso comprobado para la supervivencia a largo plazo. Sin embargo, el régimen de tratamiento a menudo se elige en función de síntomas más que en criterios objetivos. Como BNP y NT-proBNP son excelentes marcadores para mortalidad CV y han demostrado mejorar

con tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica, es razonable suponer que los cambios en los niveles plasmáticos de NP reflejan la progresión o el pronóstico de la insuficiencia cardíaca. Por lo tanto, su papel en guiar el manejo de pacientes con la falla cardíaca ha sido evaluada. Uno de los primeros estudios clínicos para demostrar un beneficio significativo de la terapia guiada por NP fue publicado en el año 2.000 y mostró una reducción en la mortalidad a los 6 meses en pacientes hospitalizados con falla cardíaca descompensada y deterioro de la función ventricular izquierda. Aquí, los pacientes cuya terapia fue modificada basado en la medición periódica del nivel de NT-proBNP en plasma tenía un riesgo reducido de experimentar un ataque cardiovascular evento que incluye muerte, hospitalización o insuficiencia cardíaca ambulatoria.

Un metanálisis reciente que reunió datos de 11 estudios que reclutaron 2.000 pacientes con insuficiencia cardíaca, comparó el resultado de los pacientes sometidos con tratamiento guiado por NP versus guiado clínicamente mostró que la utilización de BNP o NT-proBNP en el manejo de la insuficiencia cardíaca reduce las causas de mortalidad. Sin embargo, el beneficio parecía depender de la edad y se limitaba a pacientes menores de 75 años. Mientras que el tratamiento guiado con NT-proBNP redujo el número de hospitalizaciones por falla cardíaca, este efecto nuevamente se limitó a aquellos pacientes de menos de 75 años. Al seleccionar un umbral de 1000 pg / ml de NT-proBNP para pacientes ambulatorios con falla de la función ventricular izquierda, el efecto fue sorprendente mostrando una reducción del 42% en el total eventos cardiovasculares después de un promedio de 10 meses de seguimiento. Además al comparar el valor de NT-proBNP en el seguimiento de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada y reducida, se observó efecto beneficioso en los pacientes con fracción de eyección reducida.

### **Tratamiento con BNP sintéticos para insuficiencia cardíaca**

En base a la observación de los NP sintéticos, estos provocan efectos natriuréticos y vasodilatadores, por lo que se planteó su uso terapéutico para la insuficiencia cardíaca.

---

Los ensayos iniciales con Nesiritida (BNP sintético), demostraron efecto natriurético y leve respuesta hipotensora a la infusión en voluntarios sanos que podrían ser reproducidos en pacientes con insuficiencia cardíaca. Un metaanálisis de cinco estudios que incluyeron más de 1.200 pacientes, sugirió que la administración de nesiritida en la insuficiencia cardíaca podría asociarse con un riesgo de empeoramiento de la función renal, al menos en dosis más altas. Un estudio que inscribió a más de 7.000 pacientes fue llevado a cabo para aclarar estas preocupaciones y lo hizo, al no mostrar ninguna diferencia entre nesiritida y placebo con respecto al deterioro de la función renal en pacientes con insuficiencia cardíaca. El último metaanálisis que evaluó 3.8000 pacientes en 22 ensayos aleatorizados, descartó preocupaciones sobre la afectación de la función renal. No hay beneficios duraderos con el uso de este fármaco pero, en cambio el riesgo de hipotensión fue significativamente elevado. En consecuencia no es recomendado en las pautas actuales para su uso en insuficiencia cardíaca.

La Ularitida, último del grupo de los NP sintéticos, cuenta con las propiedades renales de ANP y presenta resistencia a la degradación de neprililina. Administrado en pacientes con insuficiencia cardíaca aumenta el gasto cardíaco, sin afectación renal y presión arterial. A pesar de los efectos prometedores, estudios posteriores demostraron que los efectos hemodinámicos a corto plazo no se tradujeron en una reducción de los efectos cardiovasculares a largo plazo y mortalidad.

Los Inhibidores de la Neprilisina (NEP) evitan la degradación enzimática de los NP. Se encuentran en varios órganos y tejidos como cerebro, corazón, vasculatura periférica, glándula suprarrenal, pulmones, gastrointestinal, tiroides, epitelios, fibroblastos y neutrófilos. Es soluble y se ha detectado en orina y líquido cefalorraquídeo. A pesar de los niveles elevados de NP en pacientes con insuficiencia cardíaca se ha postulado que el aumento de la secreción de NP es inadecuado para compensar la retención progresiva de líquidos y la vasoconstricción. Por lo tanto, evitar la degradación de NP podría ser una estrategia viable para restaurar la funcionalidad del sistema NP bajo estas condiciones.

El Sacubitril / valsartan, es una nueva clase de droga que combina bloqueantes de los receptores de angiotensina y la inhibición de la neprilisina, siendo el primer medicamento de esta clase aprobado para insuficiencia cardíaca. En el estudio de más de 8.000 pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida (<40%) que muestra de leve a moderado, los síntomas fueron aleatorizados para recibir sacubitril / valsartan o enalapril. El estudio se detuvo temprano después de una mediana de seguimiento de 27 meses debido al abrumador beneficio en el grupo sacubitril / valsartan. En estos pacientes, la tasa de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca se redujo en 23% en comparación con enalapril y este efecto se convirtió evidente después de 30 días.

Los análisis de los datos del estudio confirmaron que los beneficios de sacubitril / valsartan existe independientemente de la fracción de eyección ventricular izquierda basal. Una fuerte correlación entre los niveles de NT-proBNP y riesgo cardiovascular después del tratamiento con sacubitril / valsartan o enalapril fue visto en estudios más adelante afirmando el papel del NT-proBNP como marcador pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Las directrices actuales de ESC y AHA recomiendan el reemplazo de IECA en pacientes ambulatorios con Insuficiencia Cardíaca y Fracción de Eyección Reducida (HFrEF) que permanecen sintomáticas a pesar del tratamiento óptimo. Después de establecer el valor terapéutico en pacientes con HFrEF, ensayos adicionales han sido diseñados para investigar los beneficios efecto en la población con Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección Preservada (HFpEF). Utilizando NT-proBNP como marcador sustituto a largo plazo, donde hubo resultado en pacientes con insuficiencia cardíaca y el estudio fue capaz de demostrar que el tratamiento con sacubitril / valsartan redujo niveles de NT-proBNP en mayor medida que valsartan solo.

En conclusión, es importante destacar el papel del BPN en la regulación de la presión arterial, homeostasis de agua y sal, así como sus efectos más allá del eje cardiorrenal como son los efectos

---

metabólicos favorables. A pesar de promover la vasodilatación, diuresis y natriuresis y contrarrestar el efecto del sistema renina angiotensina aldosterona, vasopresina, endotelina y activación simpática en sujetos sanos, en última instancia de la falla sostenida por cambios desadaptativos conducen a la retención de sodio y agua y por ende sobrecarga, hipertrofia cardíaca y posteriormente insuficiencia cardíaca. Se ha demostrado que la síntesis y secreción de BNP aumenta con la sobrecarga hídrica y los niveles plasmáticos de BNP se correlacionan con la gravedad de insuficiencia cardíaca. Por lo tanto está siendo usado como marcador pronóstico y diagnóstico de la insuficiencia cardíaca. El BNP se ha convertido en un atractivo terapéutico por su capacidad de contrarrestar los cambios hemodinámicos desfavorables, remodelado cardíaco y activación simpática encontrada en la insuficiencia cardíaca, por lo que llevó al desarrollo de PN sintéticos donde destaca con mayor eficacia, seguridad y aprobación el uso de sacubitril/ valsartan, el cual mostró beneficios en la disminución de la mortalidad, además de tener efectos positivos sobre la resistencia a la insulina y la obesidad, por lo que la manipulación de los péptidos natriuréticos se convierte en una estrategia prometedora para el manejo cardiovascular y trastornos metabólicos.

## Referencias

- Pagel-Langenickel I. Evolving Role of Natriuretic Peptides from Diagnostic Tool to Therapeutic Modality. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1067:109-131
- Rubattu S, Triposkiadis F Resetting the neurohormonal balance in heart failure (HF): the relevance of the natriuretic peptide (NP) system to the clinical management of patients with HF. *Heart Fail Rev.* 2017 May;22(3):279-288.
- Fu S, Ping P, Wang F, Luo L. Synthesis, secretion, function, metabolism and application of natriuretic peptides in heart failure. *J Biol Eng.* 2018 Jan 12;12:2.
- Chiba A, Watanabe-Takano H, Miyazaki T, Mochizuki N Cardiomyokines from the heart. *Cell Mol Life Sci.* 2018 Apr;75(8):1349-1362.