

# En los pacientes con insuficiencia cardíaca debería utilizarse el tratamiento guiado por los niveles de péptidos natriuréticos

*In Patients with Heart Failure, Therapy Should Be Guided by Natriuretic Peptide Levels*

## Agonista

EDUARDO R. PERNA<sup>1</sup>

### INTRODUCCIÓN

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica (ICC) se encuentra actualmente en una etapa en la que existen fuertes evidencias que han derivado en numerosas guías y consensos donde, salvo excepciones, existe un acuerdo global acerca de la prescripción adecuada de drogas, dosis, momento y tipo de pacientes a seleccionar. (1, 2) Sin embargo, el traslado de estas recomendaciones al sujeto individual es subóptimo. (3) Numerosas causas pueden estar involucradas en esta situación, entre las que se incluyen limitaciones relacionadas con los enfermos, así como en la predisposición y el convencimiento del médico tratante.

### ENFERMEDADES CARDIOMETABÓLICAS Y LA NECESIDAD DEL TRATAMIENTO GUIADO

El manejo habitual de diferentes enfermedades de alta prevalencia, entre ellas las cardiometabólicas, se ve facilitado por la existencia de parámetros sencillos que permiten establecer un diagnóstico basado en valores numéricos estandarizados, como en el caso de la hipertensión arterial y la diabetes y, a su vez, estos mismos indicadores se erigen como blancos terapéuticos que permiten estimar si la intervención ha sido apropiada o definir la refractariedad a ella, lo que implica la necesidad de escalar o titular el tratamiento (Tabla 1). Es decir, se aplica de rutina una terapia guiada por objetivos terapéuticos.

### OBJETIVOS TERAPÉUTICOS EN INSUFICIENCIA CARDÍACA

El diagnóstico habitual de la insuficiencia cardíaca, por el contrario, se basa en el concepto de que es un síndrome clínico, en el que para establecer o descartar su presencia se emplea una constelación de signos y síntomas, es decir, hallazgos compatibles con congestión clínica, dejando de lado la congestión hemodinámica subclínica. (4) Desde esta perspectiva, el diagnóstico es difícil, con una monitorización errática que puede derivar en la interpretación errónea de una buena respuesta a una terapéutica insuficiente. Por lo tanto,

la disponibilidad de una herramienta sencilla, como un biomarcador (BM), medible y que responda adecuadamente a las intervenciones, se hace imprescindible. A este respecto, el péptido natriurético tipo B (BNP) y su porción aminoterminal (NT-proBNP) son respaldados con una fuerte recomendación en las guías más recientes para fines diagnósticos. (1, 2)

Como corolario, la utilización del mismo BM para guiar el tratamiento constituye el traslado de la práctica habitual en otras afecciones a la ICC. Diferentes métodos emergen como posibles candidatos para este propósito, incluidos los no invasivos como ecocardiografía, cardiografía acústica, bioimpedancia y ultrasonografía torácica, o los invasivos como la impedancia transtorácica y los dispositivos implantables en la aurícula izquierda o la arteria pulmonar. (4, 5)

### REQUERIMIENTOS PARA ACEPTAR A LOS PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS COMO GUÍAS

Los péptidos natriuréticos (PN) más conocidos y estudiados son el auricular (ANP), el tipo B o ventricular (BNP), con una síntesis rápida y sin acumulación, por lo cual su secreción es dependiente de las situaciones de sobrecarga de presión y de volumen, y otros menos difundidos como el CNP, el DNP y el urodilatín. (5, 6) El BNP proviene de una molécula mucho mayor, el preproBNP, de 134 aminoácidos, que es clivada a proBNP, con 108 aminoácidos. Este, a nivel del miocito, se desdobra en BNP, que constituye la hormona activa con propiedades vasodilatadoras y natriuréticas, y la porción aminoterminal o NT-proBNP, biológicamente inactiva. (1, 2, 5, 6)

Su valor diagnóstico y su papel en la estimación pronóstica en diversos escenarios de la IC crónica y aguda han llevado a la concepción de que podrían utilizarse para guiar el tratamiento. Este argumento, de acuerdo con la opinión de expertos, debería apoyarse en cuatro principios: los PN ayudan a identificar a pacientes de riesgo, la reducción en sus niveles se asocia con mejoría clínica, las terapias con beneficios establecidos en el manejo de la ICC reducen los niveles del PN y su aumento

Condición	Prevalencia	Criterio diagnóstico	Objetivo terapéutico
Hipertensión arterial	33%	Clínica: PA $\geq$ 140/90 mm Hg MAPA 24 h: PA $\geq$ 125-130/80 mm Hg AMPA: PA 130-135/85 mm Hg	PA < 140/90 mm Hg
Diabetes mellitus	8,30%	HbA1c $\geq$ 6,5% Glucemia $\geq$ 126 mg/dl Glucemia 2 h PTOG $\geq$ 200 mg/dl	HbA1c < 7,0%
Hipercolesterolemia	13,80%	Colesterol total $\geq$ 240 mg/dl	Colesterol total < 200 mg/dl
	25,30%	Colesterol LDL $\geq$ 160 mg/dl	Colesterol LDL < 100-130 mg/dl
Insuficiencia cardíaca	2,10%	Autocuestionario Puntaje de Framingham BNP/NT-proBNP	¿? ¿Congestión?

PA: Presión arterial. MAPA: Monitoreo ambulatorio de la presión arterial. AMPA: Automonitoreo de la presión arterial. HbA1c: Hemoglobina glicosilada A1c. PTOG: Prueba de tolerancia oral a la glucosa.

**Tabla 1.** Enfermedades cardiometabólicas, diagnóstico y objetivo terapéutico

ayuda a identificar a pacientes en quienes deriva mayor beneficio con estas intervenciones. (7) Además, un valor objetivo para cada paciente debería ser fácilmente definido, disponiendo de estrategias terapéuticas que permitan ajustar sus niveles, considerando que este tratamiento mejora la evolución clínica, y finalmente debe brindar beneficios superiores al manejo de rutina.

Se han publicado numerosos trabajos que evaluaron el valor de la terapia guiada por PN en ICC; los más relevantes se detallan en la Tabla 2. (8-19)

## RESPUESTA A LOS PRINCIPIOS

### Péptido natriurético y riesgo en insuficiencia cardíaca

El valor del BNP y del NT-proBNP para la estratificación de riesgo en ICC y en pacientes admitidos por síndromes de insuficiencia cardíaca aguda (SICA) está extensamente demostrado. (5, 6, 20) Su valor pronóstico es independiente y con un valor aditivo a otros marcadores clínicos y paraclínicos, con una relación lineal entre el valor del PN y riesgo.

### Modificación en los niveles del péptido natriurético y evolución

Si bien existen numerosas causas de elevación de los PN, la insuficiencia cardíaca es el mayor determinante a través de los cambios en la situación de estrés parietal y estado hemodinámico consiguiente. A mayor valor, peor condición clínica. Así como su incremento está asociado con progresión de la ICC, la reducción es un indicador de mejor evolución. En pacientes hospitalizados con SICA se observó un pronóstico favorable en aquellos con una reducción  $\geq$  30% del NT-proBNP en comparación con los que no tuvieron cambios o incluso aumentaron más de un 30%. (21) En sujetos

ambulatorios, el patrón de niveles bajos persistentes o reducción de NT-proBNP a los cuatro meses evidenció tasas menores de eventos en comparación con la elevación persistente o el incremento. (22)

### Efecto del tratamiento sobre los niveles de los péptidos natriuréticos

Diversas intervenciones con efectos favorables en ICC han demostrado reducción de los niveles de los PN. (5) Entre las drogas se encuentran los diuréticos, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), los bloqueantes del receptor de angiotensina (BRA) y los antagonistas del receptor mineralocorticoideo (ARM). Los betabloqueantes mostraron un efecto bimodal, con un ligero incremento al inicio y posterior reducción. Entre las intervenciones no farmacológicas se cuentan la terapia de resincronización, el control de la frecuencia cardíaca en la fibrilación auricular y el ejercicio.

### Respuesta terapéutica según la magnitud de los péptidos natriuréticos

Si bien la magnitud de la liberación de PN es expresión de gravedad, no existe evidencia consistente a favor de seleccionar la intensidad de una intervención en base a sus niveles, y solo se ha comunicado una interacción entre el carvedilol y niveles basales de NT-proBNP. Podría ser peligroso asumir qué pacientes con niveles bajos de estos BM no requieren la optimización a dosis máxima, por lo que permanece intacto el concepto de titulación en base a la tolerancia clínica.

### El péptido natriurético individualizado

Si bien se han identificado los puntos de corte para BNP (125 pg/ml) y NT-proBNP (1.000 pg/ml) por debajo de los cuales el pronóstico es más favorable, (5) en un caso

**Tabla 2.** Características de los estudios que evaluaron la estrategia de terapia guiada por péptidos natriuréticos en insuficiencia cardíaca crónica. [Modificada de Savarese et al (26)]

Estudio	N	Tipo de PN	Mujeres (%)	Edad (años)	Etiología isquémica	HTA (%)	DM (%)	CF (NYHA)	FEVI (%)	IECA/BRA (%)	BB (%)	ARM (%)	Diuréticos (%)	Seguimiento (años)
Troughton (8)	69	NT-proBNP	23,2	70,1	73,9	65,2	13	2	27	NA	NA	NA	NA	0,79
Beck-da-Silva (9)	41	BNP	65,9	65	41,5	NA	NA	2,5	22,4	NA	NA	NA	NA	0,33
STARS-BNP (10)	220	BNP	42,3	65,5	46,8	NA	NA	2,3	30,9	99,1	98,2	23,2	100	1,25
TIME-CHF (11)	499	NT-proBNP	34,5	76,5	57,5	70,9	34,5	0	29,8	94,8	78,6	40,5	93,4	1,5
BATTLESCARRED (12)	364	NT-proBNP	36	75,7	59,1	43,7	17,9	2,1	38,7	NA	NA	NA	NA	3
SIGNAL-HF (13)	250	NT-proBNP	28,8	77,5	NA	54,8	20	2,4	32	93,6	77,6	20	68,4	0,75
PRIMA (14)	345	NT-proBNP	42,9	72,2	21,2	NA	NA	2,1	35,8	56,5	55,9	18,6	62,3	2
Anguita (15)	60	BNP	NA	NA	NA	NA	NA	0	NA	NA	NA	NA	NA	1,33
Berger (16)	278	NT-proBNP	35,3	71,3	69,4	72,3	45	0	NA	NA	NA	NA	NA	1
STARBRITE (17)	130	BNP	30	61	40,8	NA	NA	0	20	90,8	NA	67,7	93,8	0,5
UPSTEP (18)	279	BNP	27,2	70,9	NA	28	31,2	2,8	NA	100	93,9	57	89,2	1
PROTECT (19)	151	NT-proBNP	15,2	63,3	56,3	52,3	41,1	0	26,9	81,5	96	41,7	91,4	0,83

HTA: Hipertensión arterial. DM: Diabetes mellitus. CF: Clase funcional (New York Heart Association). FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. IECA/BRA: Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina/Bloqueante del receptor de angiotensina. BB: Betabloqueantes. ARM: Antagonistas del receptor mineralocorticoideo.

individual el mejor valor que se pueda obtener bajo tratamiento óptimo dependerá de diversas condiciones que incluyen la gravedad de la afección cardíaca, factores asociados y respuesta hemodinámica. Este valor individualizado, conocido como PN “seco”, debería estar disponible para cada sujeto, de manera que un incremento significativo sobre él permitiría inferir una situación de riesgo.

La variación biológica de estos BM, es decir, los cambios en estado fisiológico estable, pueden llegar hasta el 40% para el BNP y el 25% para el NT-proBNP. Una modificación mayor se considera relevante para identificar el deterioro clínico. También se ha identificado que el intervalo de tiempo recomendado para lograr un estado estable de los PN luego de una intervención debe ser de al menos 2 semanas.

#### ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA DISPONIBLE: CONSISTENCIA Y FALLAS

Los estudios que evaluaron la eficacia de una terapia guiada por PN (TGPN) han utilizado diversas estrategias de intervención, con diferentes BM y puntos de corte, y han logrado un impacto disímil en el objetivo seguido (Tabla 2). (8-19) De tal modo, se podrían agru-

par en aquellos con resultados negativos o neutros y en los que arrojaron resultados positivos (Tabla 3). Además, cuatro metaanálisis han evaluado el impacto de la TGPN.

Las expectativas de esta estrategia están basadas en la búsqueda de respuestas a diversos interrogantes que evaluaremos a continuación.

#### La terapia guiada por péptidos natriuréticos tiene un impacto positivo en la optimización terapéutica

Todos los estudios han mostrado una titulación adecuada de drogas, no solo diuréticos, sino particularmente IECA, BRA, betabloqueantes y ARM, observándose un incremento en la proporción del uso, dosis, alcance de dosis al 50% del objetivo o dosis máxima. Es interesante que si bien este hallazgo ocurrió en algunos estudios neutros de manera similar en las ramas de intervención y control, (9, 13, 15, 18) se observó en mayor proporción en las ramas de TGPN en ambos, estudios neutros (11, 12, 14, 17) y positivos (8, 10, 16, 19) (véase Tabla 3).

En el estudio STARS-BNP, el grupo guiado por BNP tuvo más cambios que el control (134 y 66 veces;  $p < 0,05$ ). (10) Además, el estudio PROTECT evidenció que el ajuste guiado podía incluir además el retiro de

Estudio	ICFEp (%)	Concentración PN objetivo	Rama activa con < PN al final	Rama activa con tratamiento diferente
<b>NEUTROS</b>				
STARBRITE	No	BNP al alta $\approx$ 450 pg/ml	No	Sí
TIME-CHF	No	NT-proBNP < 400 pg/ml (< 75 años) o < 800 ( $\geq$ 75 años)	No	Sí
BATTLESCARRED	Sí	NT-proBNP < 1.270 pg/ml	No	Sí
PRIMA	Sí	NT-proBNP individual al alta	No	Sí
SIGNAL-HF	No	NT-proBNP < 50% del ingreso	No	No
Beck-da-Silva	No	BNP < 10% a la visita previa	No	No
Anguita	Sí	BNP < 100 pg/ml	Sí	No
UPSTEP	No	BNP < 150 ng/L (< 75 años) o < 300 ( $\geq$ 75 años)	Desconocido	No
<b>POSITIVOS</b>				
Troughton	No	NT-proBNP 1.735 pg/ml	Sí	Sí
STARS-BNP	No	BNP < 100 pg/ml		Sí
Berger	No	NT-proBNP < 2.200 pg/ml	Sí	Sí
PROTECT	No	NT-proBNP < 1.000 pg/ml	Sí	Sí

ICFEp: Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada. PN: Péptido natriurético.

**Tabla 3.** Resumen de los estudios que evaluaron la estrategia de terapia guiada por péptidos natriuréticos en insuficiencia cardíaca crónica. [Modificada de Januzzi et al (5)]

diuréticos. (19) Incluso, la TGPn fue superior a la intervención multidisciplinaria y al cuidado usual en el estudio de Berger y colaboradores. (16)

#### La evidencia favorece la monitorización con péptidos natriuréticos en términos de eventos relacionados con la insuficiencia cardíaca

La rama control varió desde evaluación clínica de la congestión según la experiencia del médico, o ajustado a un puntaje, o con dos ramas donde una fue el manejo usual y la otra, multidisciplinaria (véase Tabla 2). El punto final primario también fue diferente, y en algunos casos se consideraron eventos totales (muerte y hospitalizaciones) mientras que en otros se evaluaron hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y mortalidad (total, cardiovascular o por IC).

Cuatro estudios han demostrado un efecto positivo, especialmente en eventos relacionados con IC, con una reducción en el punto final primario y en sus componentes (véase Tabla 3). (8, 10, 16, 19) Esto no ocurrió en los estudios con efecto neutro. Sin embargo, cuatro metaanálisis han comunicado un resultado consistente y robusto en términos de reducción de la mortalidad por todas las causas, con un RR de 0,738 (IC 95% 0,596-0,913) (Tabla 4). (23-26) Es importante resaltar que

una intervención dirigida a mejorar la evolución de pacientes con ICC o luego de SICA debe demostrar como principal efecto positivo una reducción en la necesidad de admisiones relacionadas con la condición y, de ser factible, que este beneficio se traduzca en disminución de la mortalidad. No se ha demostrado el efecto de la TGPn sobre las hospitalizaciones totales o en el punto final combinado con mortalidad.

De acuerdo con los datos del estudio PROTECT, se necesita tratar 1,8 pacientes para reducir un evento y 4,8 para prevenir una hospitalización por IC.

#### Las diferencias se pueden explicar por el efecto variable de la intervención

Una de las consideraciones más relevantes para la TGPn es evaluar si la intervención dirigida a disminuir los valores de BNP/NT-proBNP lo ha logrado efectivamente en la rama activa, con una relación entre la magnitud del cambio y los resultados del estudio. Esto se ha observado claramente en los estudios positivos. En el estudio de Troughton y colaboradores, el NT-proBNP se redujo a los 6 meses un 34% en el grupo de terapia guiada y el 1% en el grupo control. (8) En la rama activa del estudio STARS-BNP, el BNP disminuyó desde  $352 \pm 260$  pg/ml basal a  $284 \pm 180$  pg/ml a los 3

**Tabla 4.** Resultados de los metaanálisis que evaluaron el efecto de la terapia guiada por péptidos natriuréticos *versus* cuidados habituales.

Características	Felker M, et al. 2009 (23)	Parapakkham P, et al. 2010 (24)	Li P, et al. 2013 (25)	Savarese G, et al. 2013 (26)
Pacientes (estudios)	1.627 (6)	1.726 (8)	2.414 (11)	2.686 (12)
Mortalidad	0,69 0,55-0,86	0,76 0,63-0,91 0,003	0,83 0,69-0,99 0,035	0,738 0,596-0,913 0,005
Hospitalización por IC			0,75 0,62-0,91 0,004	0,554 0,399-0,769 0
Hospitalización por todas las causas		0,82 0,64-1,05 0,12		0,803 0,629-1,024 0,077
Supervivencia sin hospitalización total		1,07 0,85-1,34 0,58		

Los resultados se presentan como riesgo relativo (RR) u *odds ratio* (OR), con su intervalo de confianza del 95% y valor de p. IC: Insuficiencia cardíaca

meses ( $p = 0,03$ ), con un incremento de pacientes con valores menores de 100 pg/ml del 16% al 33% ( $p = 0,04$ ). (10) En el estudio de Berger y colaboradores, el grupo guiado por BNP tuvo una reducción mayor que el grupo multidisciplinario, mientras que bajo el cuidado usual no fue diferente. (16) El estudio PROTECT mostró que la reducción en el grupo NT-proBNP fue del 52% *vs.* 5,2% en el grupo control ( $p = 0,03$ ), con una proporción de casos que alcanzaron el objetivo de  $< 1.000$  pg/ml del 44,3% *vs.* 35,6%. (19) En contrapartida, solo un estudio neutro mostró reducción del BM en la rama de intervención.

La TGPN se asoció también con efectos sobre la remodelación ventricular. El subestudio ecocardiográfico del estudio PROTECT demostró que el grupo guiado por NT-proBNP mostró mayor incremento en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (VI), con mejoría en el volumen índice de fin de sístole y de diástole del VI. (19) En adición, se ha referido una reducción en los días de hospitalización por IC (de 1.588 a 488;  $p < 0,001$ ).

Independientemente de la evolución observada, todos los estudios han demostrado homogéneamente que la estrategia guiada por PN es muy bien tolerada, sin exceso de eventos adversos.

### La edad no es una limitación para implementar la estrategia de guiar el tratamiento con péptidos natriuréticos

Una de las mayores críticas a la TGPN es su papel en pacientes añosos. El estudio TIME-CHF demostró un efecto diferencial en sujetos menores y mayores de 75 años, con beneficios en los primeros y sin impacto en los segundos. Estos datos fueron confirmados posteriormente en los metaanálisis, donde el punto final

compuesto de mortalidad total y hospitalizaciones por IC fueron reducidas en pacientes más jóvenes (OR 0,449; IC 95% 0,207-0,973), pero no en los mayores de 75 (OR 0,800; IC 95% 0,423-1,513). (26) Sin embargo, este análisis se realizó considerando solamente tres estudios. (11, 12, 18) En contraste, el estudio PROTECT mostró similar reducción de NT-proBNP en ancianos y jóvenes (47% *vs.* 45%), lo que coincidió con un efecto favorable sobre la remodelación ventricular en ambos grupos.

### RESPONDEDORES A LA TERAPIA GUIADA POR PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS

Como en cualquier intervención que implica un costo, la selección de respondedores puede ayudar a la identificación rápida de candidatos con mayor beneficio esperable. En el estudio UPSTED se definieron prospectivamente como respondedores aquellos con una caída  $> 30\%$  en la semana 48, comparada con el valor basal, y representaron el 60% de los casos. (18) En el análisis multivariado para el punto final primario de muerte, hospitalización o empeoramiento de la ICC, los respondedores tuvieron un riesgo significativamente menor (HR 0,45; IC 95% 0,29-0,70;  $p < 0,0005$ ), con resultados similares en los puntos finales secundarios.

Recientemente, un análisis ulterior de los estudios PROTECT y BATTLESCARRED evaluó la respuesta a la terapia guiada, definida como la obtención de un valor de NT-proBNP  $\leq 1.000$  pg/ml. (27) Los no respondedores fueron mayores, con un perfil clínico más grave, más congestión y peor función renal. La incidencia de eventos fue menor en los respondedores, e incluso cuanto más precoz y sostenida la respuesta, mayor beneficio. Además, el incremento de los valores

después de una respuesta favorable inicial identificó a un grupo de peor pronóstico. Se identificaron como predictores de no respuesta el nivel del NT-proBNP de 1.000-5.000 y más de 5.000 pg/ml, la frecuencia cardíaca < 60 latidos por minuto, la clase funcional III-IV y la historia de fibrilación auricular, con un sistema de puntaje basado en estos parámetros validado.

Estos resultados demuestran que el uso de herramientas sencillas permite identificar a pacientes que no responden a la terapia de la IC. Cuando se han hecho todos los intentos para optimizar la terapia y los niveles de los PN permanecen altos, hay una elevada probabilidad de evolución adversa y estos casos deberían derivarse a servicios especializados en el manejo de la IC avanzada.

### LIMITACIONES DE LA TERAPIA GUIADA POR PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS

Para que la aplicación de la TGPN sea efectiva es necesario interpretar los diferentes aditamentos que se requieren, incluyendo el conocimiento de la fisiopatología, los cambios biológicos, las causas de respuesta y la influencia de diferentes circunstancias sobre los PN. Además, es crucial aceptar que la reducción en el nivel del BNP/NT-proBNP será el objetivo final a conseguir. Es por ello que se requiere un equipo entrenado en el manejo de la ICC. Además, el costo, especialmente en nuestro país, es una limitante para su generalización.

### CONCLUSIONES

La ICC es una condición prevalente y devastadora, en la cual, a diferencia de otras afecciones, los elementos disponibles son insuficientes para monitorizarla. Por ello demanda urgentemente la disponibilidad de un elemento clave y sensible para evaluar la respuesta al tratamiento. El BNP y el NT-proBNP han demostrado claramente que son útiles en la evaluación diagnóstica y pronóstica de este síndrome. La evidencia actualmente disponible sugiere que la aplicación adecuada de una estrategia de monitorización basada en los niveles de PN, en pacientes indicados, reduce la incidencia de eventos de especial interés en esta condición: la mortalidad y las hospitalizaciones por IC. Por lo tanto, en los pacientes con insuficiencia cardíaca debería utilizarse el tratamiento guiado por los niveles de péptidos natriuréticos.

### Declaración de conflicto de intereses

El autor declara que no posee conflicto de intereses.

### BIBLIOGRAFÍA

- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al; ESC Committee for Practice Guidelines. 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 J Heart Fail* 2012;14:803-69. <http://doi.org/pwr>

- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al; ACCF/AHA Task Force Members. 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. <http://doi.org/f2mtdx>
- Fonarow GC, Albert NM, Curtis AB, Stough WG, Gheorghide 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. <http://doi.org/ddt775>
- Gheorghide M, Follath F, Ponikowski P, Barsuk JH, Blair JE, Cleland JG, et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail* 2010;12:423-33. <http://doi.org/dwbz4>
- 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. <http://doi.org/fx3f5f>
- Perna ER. Utilidad de los marcadores serológicos en el diagnóstico y estratificación de riesgo de la insuficiencia cardíaca. *Insuficiencia Cardíaca* 2007;2:55-61.
- O'Donoghue M, Braunwald E. Natriuretic peptides in heart failure: should therapy be guided by BNP levels? *Nat Rev Cardiol* 2010;7:13-20. <http://doi.org/b5zsp9>
- Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000;355:1126-30. <http://doi.org/dzw94w>
- Beck-da-Silva L, de Bold A, Fraser M, Williams K, Haddad H. BNP guided therapy not better than expert's clinical assessment for beta-blocker titration in patients with heart failure. *Congest Heart Fail* 2005;11:248-53. <http://doi.org/c45656>
- 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;49:1733. <http://doi.org/c697fg>
- Pfisterer M, Buser P, Rickli H, Gutmann M, Erne P, Rickenbacher P, et al. BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIMECHF) randomized trial. *JAMA* 2009;301:383-92. <http://doi.org/d9xz2f>
- Lainchbury JG, Troughton RW, Strangman KM, Frampton CM, Pilbrow A, Yandle TG, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided treatment for chronic heart failure: results from the BATTLESCARRED (NT-proBNP Assisted Treatment To Lessen Serial Cardiac Readmissions and Death) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;55:53-60. <http://doi.org/c73k3g>
- Persson H, Erntell H, Eriksson B, Johansson G, Swedberg K, Dahlström U. Improved pharmacological therapy of chronic heart failure in primary care: a randomized study of NT-proBNP Guided Management of Heart Failure-SIGNAL-HF (Swedish Intervention study- Guidelines and NT-proBNP AnaLysis in Heart Failure). *Eur J Heart Fail* 2010;12:1300-8. <http://doi.org/dq3xmc>
- Eurlings LW, van Pol PE, Kok WE, van Wijk S, Lodewijks-van der Bolt C, Balk AH, et al. Management of chronic heart failure guided by individual N-terminal pro-B-type natriuretic peptide targets: results of the PRIMA (Can Pro-brain natriuretic peptide guided therapy of chronic heart failure improve heart failure morbidity and mortality?) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:2090-100. <http://doi.org/b6twnz>
- Anguita M, Esteban F, Castillo JC, Mazuelos F, López-Granados A, Arizón JM, et al. Usefulness of brain natriuretic peptide levels, as compared with usual clinical control, for the treatment monitoring of patients with heart failure. *Med Clin (Barc)* 2010;135:435-40. <http://doi.org/csnb63>

16. Berger R, Moertl D, Peter S, Ahmadi R, Huelsmann M, Yamuti S, Wagner B, et al. 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;55:645-53. <http://doi.org/csnb63>
17. Shah MR, Califf RM, Nohria A, Bhapkar M, Bowers M, Mancini DM, et al. The STARBRITE trial: a randomized, pilot study of B-type natriuretic peptide guided therapy in patients with advanced heart failure. *J Card Fail* 2011;17:613-21. <http://doi.org/chsgik>
18. Karlström P, Alehagen U, Boman K, Dahlström U; UPSTEP-study group. Brain natriuretic peptide-guided treatment does not improve morbidity and mortality in extensively treated patients with chronic heart failure: responders to treatment have a significantly better outcome. *Eur J Heart Fail* 2011;13:1096-103. <http://doi.org/dnv6c2>
19. Januzzi JL Jr, Rehman SU, Mohammed AA, Bhardwaj A, Barajas L, Barajas J, et al. Use of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide to guide outpatient therapy of patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1881-9. <http://doi.org/fv49bd>
20. Masson S, Latini R, Anand IS, Vago T, Angelici L, Barlera S, et al. 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;52:1528-38. <http://doi.org/chqhx3>
21. 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. <http://doi.org/bthgt5>
22. Masson S, Latini R, Anand IS, Barlera S, Angelici L, Vago T, Tognoni G, et al. Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). *J Am Coll Cardiol* 2008;52:997-1003. <http://doi.org/dmn6xf>
23. 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. <http://doi.org/df7r64>
24. Porapakkham P, Porapakkham P, Zimmet H, Billah B, Krum H. B-Type natriuretic peptide-guided heart failure therapy. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 2010;170:507-14. <http://doi.org/bscq4t>
25. 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 Apr 17. [Epub ahead of print] <http://doi.org/pws>
26. Savarese G, Trimarco B, Dellagrottaglie S, Prastaro M, Gambardella F, Rengo G, et al. Natriuretic peptide-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of 2,686 patients in 12 randomized trials. *PLoS One* 2013;8:e58287. Epub 2013 Mar 5. <http://doi.org/pwt>
27. Gaggin HK, Truong QA, Rehman SU, Mohammed AA, Bhardwaj A, Parks KA, et al. Characterization and prediction of natriuretic peptide "nonresponse" during heart failure management: Results from the ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure (PROTECT) and the NT-proBNP-Assisted Treatment to Lessen Serial Cardiac Readmissions and Death (BATTLESCARRED) Study. *Congest Heart Fail* 2013;19:135-42. <http://doi.org/pvw>

## Antagonista

JORGE THIERER<sup>MISAC</sup>

Empecemos por el final. Dos metaanálisis recientes confirman que la terapia guiada por péptidos natriuréticos mejora el pronóstico en insuficiencia cardíaca. El metaanálisis de Li y colaboradores (1) sobre 11 estudios aleatorizados señala una reducción del 17% en la mortalidad total (RR 0,83, IC 95% 0,69-0,99) y del 35% en la reinternación por insuficiencia cardíaca (RR 0,65, IC 95% 0,50-0,84). El metaanálisis de Savarese y colaboradores (2) considera 12 estudios aleatorizados y sus conclusiones son similares: OR 0,74, IC 95% 0,60-0,91 para mortalidad total y OR 0,55, IC 95% 0,40-0,77 para internación por insuficiencia cardíaca.

Parece difícil *a priori* oponer reparos sólidos a las conclusiones de los metaanálisis, a los que todas las guías de práctica clínica consideran como el nivel más alto de evidencia. Y si de guías de práctica se trata, la Guía Europea de Insuficiencia Cardíaca de 2012 (3) establece para el dosaje de péptidos natriuréticos una indicación de clase IIa con nivel de evidencia C (surge de consenso!) en cuanto a facilitar el diagnóstico diferencial y ayudar a establecer pronóstico. Sin embargo, no asigna a la terapia guiada por péptidos una indicación determinada, al sostener que es incierto que sea mejor que simplemente ceñirse a las guías. Ahora bien, la publicación de la Guía Europea es anterior a la de los

metaanálisis citados, pero la más reciente Guía de la AHA-ACC (4) sostiene para esta práctica una indicación de clase I con nivel de evidencia A.

Metaanálisis, guías... pareciera que la discusión está cerrada. Sin embargo, presentaremos una serie de argumentos relacionados con el significado de los péptidos en el contexto de la insuficiencia cardíaca, con el diseño de los estudios citados por los metaanálisis y, en fin, con la idea misma de una terapia guiada por la medición de un biomarcador, para afirmar que, lejos de estar zanjado el tema, debe correr mucha agua bajo el puente para aceptar la adopción de esta estrategia.

### PEPTIDOS NATRIURÉTICOS E INSUFICIENCIA CARDÍACA

En el contexto de la insuficiencia cardíaca los péptidos natriuréticos aparecen como punto final subrogante de gravedad de la enfermedad y marcadores pronósticos. (5)

#### a) Relación con las presiones de llenado

Cuanto peores son los parámetros ecocardiográficos del ventrículo izquierdo, más elevado es el valor de los péptidos: a peor fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), mayor elevación del BNP. (6) La relación más fuerte se establece con el estrés parietal

de fin de diástole. Valores de péptidos elevados son un fuerte marcador de elevación del estrés de fin de diástole del ventrículo izquierdo. (7) En cambio, la relación con las presiones de llenado del ventrículo izquierdo es menos clara. Si bien se ven valores más altos en relación con presiones de llenado más altas, la certeza diagnóstica es menor. ¿Por qué? Porque en la secreción de los péptidos intervienen varios factores: el BNP no es liberado solamente por el ventrículo izquierdo. Influyen también la secreción por las aurículas, el ventrículo derecho y la geometría. Por eso un único valor no es confiable, y es muy importante el valor predictivo negativo. (8) Si el BNP está disminuido, difícilmente las presiones de llenado estén elevadas. Si el BNP está elevado, las presiones de llenado pueden ser altas, pero no sabemos cuánto porque influyen los factores que hemos mencionado y otros que veremos más adelante. Por eso, si un paciente tiene cardiopatía conocida probablemente el eco-Doppler sea mejor que el BNP para estimar presiones. En pacientes sin antecedentes, en los que no hay cardiopatía y uno puede suponer en principio que no hay alteración de las aurículas o del ventrículo derecho, podría preferirse el BNP como un método inicial de *screening* para suponer elevación de las presiones de llenado. (9)

#### **b) Utilidad diagnóstica: relación con la clínica**

La utilidad diagnóstica de la medición de los péptidos recibió un fuerte espaldarazo con la publicación del estudio BNP (10) en 1.586 pacientes que tenían disnea y que consultaron en guardia. Las medianas de BNP fueron significativamente diferentes en los pacientes con insuficiencia cardíaca respecto de aquellos con disfunción ventricular sin insuficiencia cardíaca y fundamentalmente respecto de los que tenían disnea de otro origen. Y no solo eso, sino que los niveles de BNP fueron significativamente diferentes de acuerdo con la clase funcional habitual de los pacientes. Para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca el área ROC de los criterios de Framingham fue de 0,75 y el área ROC del BNP fue de 0,91.

El estudio PRIDE, (11) con un diseño similar al estudio BNP, empleó NT-proBNP, medido en 599 pacientes que consultaron en guardia por disnea. Un punto de interés es el del valor de corte sugerido por los resultados del estudio: pacientes con un valor superior a 900 pg/ml casi seguramente tendrán insuficiencia cardíaca; pacientes con NT-proBNP por debajo de 300 pg/ml difícilmente la presenten. Existe una zona gris entre 300 y 900 pg/ml, en la que la capacidad diagnóstica el NT-proBNP es menor. (12) Además, el valor de corte considerado para hacer diagnóstico varía según la edad. En menores de 50 años el mejor valor de corte fue de 450 pg/ml, en mayores de 50 años, de 900 pg/ml. Incluso posteriormente se estableció que si el paciente tiene más de 75 años, el valor de corte óptimo es de 1.800 pg/ml. (13) Quiere decir que a la hora de considerar el NT-pro BNP en el diagnóstico, y por ende también a la hora de tomar decisiones, hay que tener en cuenta

la edad y que los valores de corte difieren según esta. En este estudio, además, se exploró la relación entre NT-proBNP y el juicio clínico. El juicio clínico tuvo un área bajo la curva ROC de 0,90. El NT-proBNP fue ligeramente mejor, con un área bajo la curva de 0,94. La combinación de juicio clínico y NT-proBNP llevó el área bajo la curva a 0,96. Es decir que en este estudio el NT-proBNP, solo o asociado con juicio clínico, pareció mejor que el juicio clínico aislado. Sin embargo, las diferencias no fueron tan notables como en el estudio BNP: el empleo del péptido natriurético en el diagnóstico, incluso de personas que han consultado por disnea en guardia, solo incrementó ligeramente el rédito. Por eso habría que considerar si se justifica medirlo en todos los pacientes o solamente en aquellos que plantean dudas.

En el estudio IMPROVE, (14) en cambio, el NT-proBNP no fue mejor que la clínica en forma aislada. Las áreas bajo la curva de NT-proBNP y el juicio clínico fueron similares. El empleo combinado de juicio clínico y NT-proBNP fue, sí, mejor que el juicio clínico aislado.

Más allá del contexto de la consulta en guardia, vale la pena detenerse en su utilidad para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca en pacientes con un cuadro no agudo. En un estudio holandés (15) con 721 pacientes ambulatorios que consultaban por un cuadro sugestivo de insuficiencia cardíaca se practicó interrogatorio, examen físico, ECG, espirometría, pruebas de laboratorio y dosaje de NT-proBNP. El punto final fue diagnóstico de insuficiencia cardíaca. Un modelo que consideró datos del interrogatorio y el examen físico alcanzó un área ROC de 0,83. Considerar además el ECG permitió llevar el área ROC a 0,84, y la placa de tórax lo llevó a 0,85. Si al modelo inicial se sumaba el valor del NT-proBNP, el área ROC subía a 0,86. Esto demuestra que de todos los exámenes complementarios el dosaje de péptidos natriuréticos ofrece la mayor ganancia diagnóstica, pero a nuestro juicio la escasa diferencia en el área ROC vuelve a poner sobre el tapete el valor fundamental del interrogatorio y el examen físico.

#### **c) Significado clínico: condiciones que influyen en la elevación de los valores, más allá de la insuficiencia cardíaca**

Cuanto más altos los valores de NT-proBNP, mayor la prevalencia de enfermedad cardiovascular. (16) Ahora bien, cuanto mayor la prevalencia de enfermedad cardiovascular y cuanto más enfermo está el paciente, tal vez también sea más sencillo hacer diagnóstico de insuficiencia cardíaca con solamente el juicio clínico.

En el estudio de Olmsted County, en 1.869 personas mayores de 45 años y sin enfermedad aparente se midieron BNP y NT-proBNP. (17) Se buscó determinar la certeza para diagnosticar la presencia de FEVI  $\leq 40\%$  y FEVI  $\leq 50\%$ . El NT-proBNP tuvo alta sensibilidad y especificidad, mayor del 85%, para diagnosticar FEVI  $\leq 40\%$ , pero en cambio la certeza diagnóstica fue menor para diagnosticar FEVI  $\leq 50\%$ . El rédito diagnóstico fue mayor en los hombres que en las mujeres, para FEVI  $\leq 40\%$  o  $\leq 50\%$ . Esto nos ilustra acerca de otro punto.

Ya no solamente la edad, sino también el género tienen que ver con la mayor o menor certeza diagnóstica de los péptidos. En la población general los determinantes de los valores de NT-proBNP más fuertes fueron la edad, responsable de prácticamente el 30% de la variación, el volumen de la aurícula izquierda, responsable del 7,7% del cambio, y el género femenino, responsable de poco más del 7%. Los determinantes más importantes y su peso específico fueron similares en gente sana y con patología. Además influyeron la función renal y el índice de masa corporal. A mayor índice de masa corporal y más obesidad, valores más bajos de BNP y NT-proBNP. Todos estos datos tenemos que tener en cuenta a la hora de decidir si un valor único de NT-proBNP es anormal en nuestro paciente.

A todo ello se suma que los péptidos natriuréticos no varían solamente en función de la insuficiencia cardíaca. (18) Los péptidos natriuréticos expresan fundamentalmente sobrecarga de presión, sobrecarga de volumen y están fuertemente correlacionados con el estrés parietal. Se entenderá entonces que diferentes cardiopatías y valvulopatías pueden incrementar los valores de BNP y de NT-proBNP. En los pacientes que tienen fibrilación auricular crónica con dilatación auricular, dichos valores estarán elevados. La anemia puede vincularse a elevación de los valores de péptidos natriuréticos, ya sea porque genera isquemia o porque se asocia con sobrecarga de volumen. Diferentes enfermedades críticas, sepsis y quemaduras generan elevaciones de BNP y NT-proBNP, probablemente porque existe depresión miocárdica. También suben los valores en el accidente cerebrovascular y en la patología vascular pulmonar. Por eso un paciente que llega a la guardia con disnea y tiene BNP elevado, puede tenerlo por insuficiencia cardíaca, pero también por tromboembolia de pulmón o enfermedad pulmonar obstructiva crónica descompensada, con incremento del estrés parietal a nivel del ventrículo derecho. Por último, se sabe que en los pacientes con insuficiencia renal, por disminución de la depuración, los valores de BNP y NT-proBNP son más altos. (19) Ahora bien, los pacientes con insuficiencia renal muchas veces tienen factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca. Incluso en el contexto de la disfunción renal, la elevación de NT-proBNP o de BNP tiene valor pronóstico.

Y un punto final: no debe olvidarse la variabilidad biológica, por la que solo podemos considerar variaciones mayores del 25% para el NT-proBNP y del 40% para el BNP como clínicamente significativas. (20)

#### **d) Conclusiones**

La elevación marcada de los péptidos natriuréticos señala en general insuficiencia cardíaca, y ello es indiscutible. Mucho más lo es el hecho de que valores bajos la excluyen. Ahora bien, como hemos visto, edad, sexo, peso, condiciones cardíacas y extracardíacas y variabilidad de la determinación influyen en el valor individual en un paciente determinado. No pareciera, por último, que la medición generalizada, en todos los pacientes,

agregue mucho a un interrogatorio y un examen clínico cuidadosos en cuanto a la presencia de insuficiencia cardíaca. Discutiremos en el siguiente apartado si, de cualquier manera, dosar alguno de los péptidos sirve para tomar medidas que mejoren el pronóstico.

#### **LOS ESTUDIOS DE TERAPIA GUIADA**

De acuerdo con sus resultados los estudios se han dividido en neutros y positivos. (21)

##### **a) Estudios positivos**

Hay cuatro estudios positivos, todos ellos en pacientes con FEVI baja y con un objetivo fijo de reducción de BNP.

El estudio precursor fue el de Troughton y colaboradores. (22) Incluyó pacientes con FEVI < 40%, CF II-IV, poshospitalización o en seguimiento ambulatorio, tratados con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y diuréticos, con o sin digoxina. El objetivo en el grupo guiado por clínica ( $n = 36$ ) fue alcanzar un puntaje de Framingham < 2 y en el grupo guiado por péptidos ( $n = 33$ ) fue lograr un valor de NT-proBNP < 200 pmol/L (1.735 pg/ml). El punto final primario fue muerte o internación de causa cardiovascular. El grupo guiado por péptidos presentó al cabo de un seguimiento mediano de 9,5 meses una reducción significativa en la incidencia de eventos cardiovasculares (19 vs. 54) y tendencia a menor mortalidad (1 vs. 7). ¿Cuáles fueron las diferencias en el tratamiento que pueden justificar estos resultados? El grupo NT-proBNP tuvo una dosis final significativamente mayor de IECA (media de 20,1 mg vs. 14,3 mg diarios) y fuerte tendencia a mayor dosis de furosemida y visitas adicionales. El NT-proBNP se redujo 79 pmol/L en el grupo BNP, y solo 3 pmol/L en el control. Podemos, sin embargo, formular algunas críticas: hubo cierto desequilibrio inicial (los pacientes del grupo BNP eran 4 años más jóvenes, su FEVI algo mayor y su valor de NT-proBNP era menor), el número de incluidos fue bajo y, sobre todo, es un estudio realizado en la era anterior al uso amplio de betabloqueantes.

El estudio STARS-BNP (23) incluyó 220 pacientes CF II-III con FEVI  $\leq 45\%$  estables en el último mes, asignados en forma aleatoria a tratamiento guiado por BNP (con el objetivo de lograr un valor < 100 pg/ml) o tratamiento guiado según clínica, sin medición de BNP. El punto final primario fue muerte por insuficiencia cardíaca o internación por la misma causa. En el seguimiento no hubo diferencia significativa en el aumento de furosemida, pero sí en la dosis de IECA (aumento del 94% al 98% de la dosis recomendada en control, del 94% al 106% en el grupo BNP) y de betabloqueantes (del 57% al 67% en control, del 56% al 77% en el grupo BNP). Hubo además mayor número de cambios para todas las drogas en grupo BNP. En un seguimiento mediano de 15 meses, el punto final primario fue alcanzado por el 24% en la rama BNP frente al 52% en control. No hubo diferencia en la muerte o internación

de cualquier causa. En el grupo guiado por péptido la caída de BNP fue de 352 a 284 pg/ml; alcanzó un BNP < 100 pg/ml el 33% a los 3 meses.

Entre los puntos discutibles podemos mencionar que solo el 22% inició el estudio recibiendo antialdosterónicos. ¿Qué hubiera sucedido de haber estado su uso mucho más difundido? Respecto de los cambios de medicación en los primeros 3 meses: se dieron 134 veces en la rama BNP, frente a 75 veces en el grupo de control clínico. Ahora bien, solo 28 de los 134 cambios en la rama BNP fueron adjudicados a motivos clínicos. ¿Por qué? Si los grupos eran comparables, es esperable que el número de cambios por motivos clínicos fuera similar en los dos grupos. En el grupo control la tasa de eventos relacionados con insuficiencia cardíaca a los 6 meses fue del 27%. Da la impresión de ser un valor elevado, mayor que lo esperable. La frecuencia cardíaca media al inicio del estudio fue de casi 70 lat/min; ¿era necesario medir BNP para subir el betabloqueante?

El estudio de Berger y colaboradores (24) incluyó pacientes internados por insuficiencia cardíaca con cardiomegalia en la placa de tórax o FEVI < 40% asignados aleatoriamente a tres grupos: a) cuidado usual, b) cuidado multidisciplinario, con intervención de una enfermera especializada a 1, 3, 6 y 12 meses y consulta con un especialista en insuficiencia cardíaca a 10 días y 2 meses, con consultas adicionales de ser necesario, c) tratamiento guiado por péptidos, en el que si el NT-proBNP era > 2.200 pg/ml, se establecía seguimiento por un especialista cada 2 semanas, hasta 3 o 6 meses de ser necesario. En un seguimiento mínimo de 12 meses hubo más visitas y se logró mayor dosis de betabloqueantes y antagonistas del sistema renina-angiotensina en los grupos b) y c), con diferencias más marcadas en el último; también en este grupo la dosis final de furosemida fue más baja. La mortalidad fue similar en los dos grupos de tratamiento más intensivo (22% frente al 39% con tratamiento usual), pero la tasa de reinternación fue significativamente menor en el grupo c): 28% vs. 40% en el b) y 60% en el a).

La proporción de pacientes con valores de NT-proBNP fue similar en los tres grupos, alrededor del 55%. Ahora bien, si en el grupo guiado por péptidos estos pacientes eran seguidos por especialistas al menos durante 3 meses, con opción a 6 si no mejoraban, mientras que en los otros dos grupos no, ¿a qué adjudicar la mejor evolución?, ¿al seguimiento con BNP o a la intervención de personal más experimentado? Si, como sucedió, al inicio del estudio la frecuencia cardíaca media era de casi 80 lat/min, y la media de tensión arterial sistólica era de 120 mm Hg, ¿era realmente necesario medir el BNP para subir el betabloqueante?

El estudio PROTECT (25) incluyó 151 pacientes con FEy ≤ 40%, adjudicados a tratamiento usual o guiado por NT-proBNP, con el objeto en este último grupo de bajarlo a < 1.000 pg/ml. Solo el 21,9% de los pacientes tenían más de 75 años. El punto final fue un compuesto de empeoramiento o internación por insuficiencia cardíaca, síndrome coronario agudo, arritmia ventricular,

isquemia cerebral o muerte. Al inicio del estudio había tendencia a mayor uso de antialdosterónicos en la rama tratamiento guiado (49% vs. 34%; p = 0,10). En seguimiento medio de 10 meses el número promedio de visitas fue algo mayor en el grupo tratamiento guiado (6 vs. 5, p = 0,05). También en este grupo fue mayor la administración de antialdosterónicos (62% vs. 44%), y con valor de p en el borde mismo de la significación, 0,05, menor la dosis de diuréticos del asa y mayor el incremento en la dosis de betabloqueantes. Al final del estudio había alcanzado el deseado valor < 1.000 pg/ml el 44% de los pacientes con tratamiento guiado frente al 35% con tratamiento usual. El punto final primario fue significativamente menor en el grupo tratamiento guiado, y la diferencia radicó en el empeoramiento o internación por insuficiencia cardíaca; no hubo diferencia en la mortalidad. Cuanto menor el valor alcanzado de NT-proBNP, mejor la evolución.

Este estudio es considerado por algunos como la confirmación definitiva de la utilidad de los péptidos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Sin embargo, el estudio no fue ciego (los médicos tratantes sabían a qué grupo pertenecía el paciente) y, por otra parte, a la luz de las guías actuales de tratamiento, la administración de antagonistas de la aldosterona tiene indicación en pacientes con FEy baja ya desde la CF II.

### **b) Estudios neutros**

El estudio de Beck-da-Silva y colaboradores, (26) con solo 41 pacientes, buscó definir si guiarse por el valor del BNP respecto de los criterios clínicos usuales servía para alcanzar dosis más altas de betabloqueantes. En forma opuesta a otros estudios, la dosis alcanzada fue menor, tal vez porque la introducción del tratamiento produce inicialmente un aumento del valor del BNP que detiene a los médicos en la titulación.

El estudio TIME-CHF (27) incorporó 499 pacientes de 60 o más años, con FEy ≤ 45%, hospitalizados en el último año por insuficiencia cardíaca, con NT-proBNP > 400 pg/ml entre los 60 y los 74 años y > 800 pg/ml en los de mayor edad. Fueron asignados a tratamiento guiado por NT-proBNP (con el objeto de disminuirlo por debajo de los valores de corte citados según edad) o por clínica (con el objeto de lograr CF II o menor). La media de edad era de 77 años, la de frecuencia cardíaca de 75 lat/min y la de tensión arterial sistólica de 120 mm Hg. El punto final primario fue muerte u hospitalización por cualquier causa. Solo el 40% estaba medicado con antialdosterónicos. El NT-proBNP basal fue más alto en la rama guiada por clínica: 4.657 vs. 3.998 pg/ml. Recordemos que en el estudio de Troughton un descenso diferencial de aproximadamente 640 pg/ml se asoció con mejor pronóstico.

Nuevamente, el tratamiento guiado se tradujo en mayor uso de antagonistas neurohormonales y en mayor proporción de cambio de dosis. No hubo diferencia en el punto final primario: la sobrevida libre de hospitalización por cualquier causa fue de solo el 40% a 18 meses en ambos grupos (recordemos la edad

media avanzada); pero la libre de hospitalización por insuficiencia cardíaca fue del 72% con tratamiento guiado *versus* el 62% con seguimiento usual ( $p = 0,01$ ). Esto demuestra la altísima tasa de hospitalización no debida a insuficiencia cardíaca en esta población. Y un punto sobre el que volveremos: si bien, como dijimos, no hubo diferencia en el punto final primario en forma global, al dividir a los pacientes según edad surgió claro el beneficio en los menores de 75 años; en ellos sí el tratamiento guiado por péptidos aseguró significativamente menos mortalidad y menos internación. En cambio, en los mayores (en los que, como vimos, cabe esperar valores más altos de NT-proBNP) ninguna diferencia fue significativa. El estudio-TIME-CHF introduce entonces en la discusión el tema de la edad: puede que el tratamiento guiado sea más útil en los más jóvenes porque en ellos valores más altos de NT-proBNP hablan de insuficiencia cardíaca; en los más ancianos es claro que el valor del péptido está influido por otros factores, y la evolución está signada fuertemente por la presencia de patología concomitante. De hecho, el incremento de las dosis de antagonistas neurohormonales tuvo un efecto más fuerte en los menores de 75 años que en los mayores.

El estudio BATTLESCARRED (28) consideró 364 pacientes internados por insuficiencia cardíaca, con NT-proBNP  $> 400$  pg/ml asignados al alta aleatoriamente a: a) Tratamiento usual por un médico de atención primaria), b) tratamiento intensivo, a cargo de un especialista, con el objetivo de lograr un puntaje de congestión bajo, y c) tratamiento guiado por NT-proBNP, a cargo también de un especialista, con el doble objetivo de alcanzar un puntaje de congestión bajo y un valor de NT-proBNP  $< 1.200$  pg/ml. No hubo criterio de ingreso de FEVI. El punto final primario fue muerte de cualquier causa; se consideró también el compuesto de muerte u hospitalización por insuficiencia cardíaca. El NT-proBNP fue dosado cada 3 meses en los grupos b) y c), pero solo fue empleado para adoptar conducta en el grupo c).

Nuevamente podemos señalar que a pesar de la asignación aleatoria hubo diferencias basales a favor del tratamiento guiado: la prevalencia inicial de NT-proBNP  $> 150$  pmol/L (1.267 pg/ml) fue del 79% en el grupo b) frente al 66% en el grupo c). La FEVI media osciló entre 37% y 40%.

En el seguimiento, en los grupos b) y c) aumentó en forma similar la dosis de furosemida y betabloqueantes; la dosis de espironolactona bajó en el grupo c). El NT-proBNP cayó en b) y c), aunque la prevalencia de NT-proBNP elevado siguió siendo mayor en el grupo b).

¿Y la evolución? Si bien a 1 año los grupos vistos por médicos especialistas tuvieron mejores resultados, a los 3 años no hubo diferencia entre los tres grupos, salvo en el análisis multivariado (¿está bien hacerlo en un estudio aleatorizado?), tal vez porque a los 2 años de ser incluidos todos los pacientes pasaban a manejo usual. Al igual que en el estudio anterior, el tema de la edad no fue menor. De nuevo, el beneficio del tratamiento

guiado se concentró en los menores de 75 años: en ellos, a los 3 años la evolución fue significativamente mejor con esta estrategia que con cualquiera de las otras dos. Ahora bien, la contraparte que los autores del trabajo no mencionan es que, como en espejo, en los mayores de 75 años el grupo BNP fue el de peor evolución: mortalidad del 49% *vs.* 35% en los otros grupos. Como vemos, el tema de la edad, claramente vinculado con la presencia de comorbilidades, volvió a desempeñar un papel.

El estudio PRIMA (29) consideró 345 pacientes internados por insuficiencia cardíaca con un valor de ingreso de NT-proBNP  $> 1.700$  pg/ml y que al alta tuvieron una caída  $\geq 10\%$  y  $\geq 850$  pg/ml. No hubo criterio de ingreso de FEVI (la media fue del 35%). Fueron asignados a una rama de seguimiento clínico y otra guiada por NT-proBNP (aunque el péptido se dosó en ambos grupos, solo fue considerado para tomar decisiones en la rama tratamiento guiado) en la que el objetivo fue mantener el valor de alta o el logrado hasta los dos semanas de ella. Si el valor del péptido subía 10% u 850 pg/ml, se actuaba; si no, no se introducían modificaciones. Vale la pena señalar que el NT-proBNP de alta en ambas ramas fue ligeramente superior a los 2.900 pg/ml, es decir, un valor elevado. El punto final primario fue días vivo fuera del hospital y el seguimiento, a 2 años.

No hubo en la evolución diferencias entre ambos grupos, aun cuando en la rama guiada fue mayor la utilización de inhibidores/antagonistas del sistema renina-angiotensina y los aumentos en la dosis de diuréticos, y hubo tendencia a mayor utilización de betabloqueantes. Lo interesante es que el descenso de NT-proBNP fue similar con ambas estrategias, y que aunque en el 79% de los casos con valores altos se realizó una acción, eso no alcanzó a cambiar la evolución. Tal vez el fracaso de este estudio pueda atribuirse a que el valor deseado de NT-proBNP era muy alto.

El estudio SIGNAL-HF (30) incluyó pacientes estables, con FEVI  $< 50\%$  y NT-proBNP  $> 800$  pg/ml en hombres y  $> 1.000$  pg/ml en mujeres, tratados en centros de atención primaria por médicos que recibieron 2-3 horas de educación por parte de cardiólogos. Hubo una rama guiada por clínica y la otra, por clínica y BNP. En este último grupo el objetivo fue bajar el valor al menos un 50%, aunque la clínica no lo sugiriera. El descenso de NT-proBNP fue similar en ambos grupos: 10%; aproximadamente el 20% de los pacientes en ambos grupos bajaron el valor de NT-proBNP más del 50%. Fueron iguales los cambios en el tratamiento y, como era de esperar, igual la evolución.

El estudio de Anguita y colaboradores (31) incluyó 60 pacientes, asignados a seguimiento clínico con el objetivo de mantener un puntaje de congestión bajo, o a seguimiento guiado por BNP, con un valor deseado  $< 100$  pg/ml. En seguimiento medio de 16 meses, si bien el grupo guiado por péptidos logró un valor significativamente menor de BNP que el otro, no hubo diferencias en el puntaje clínico ni en la evolución.

El estudio STARBRITE (32) incluyó 122 pacientes internados por insuficiencia cardíaca con FEVI  $\leq 35\%$ , asignados al azar a tratamiento guiado por la presencia de congestión o por los valores de BNP, con el objetivo de mantener el BNP de alta, con posible variación entre la mitad y el doble de dicho valor. El seguimiento fue corto: 90 días. La mediana de visitas en ambos grupos fue de 3. Al final del estudio hubo tendencia en el grupo guiado por péptidos a mayor uso de inhibidores/antagonistas del sistema renina-angiotensina y significativamente mayor uso de betabloqueantes: 93% vs. 77%. Sin embargo, tal vez por el bajo número de pacientes, el corto seguimiento o porque el objetivo de BNP era el logrado en la internación, no hubo diferencia significativa en la evolución.

El estudio UPSTEP (33) incorporó 279 pacientes con FEVI  $< 40\%$ , internados o inestables en el último mes, con BNP mayor de 150 pg/ml en menores de 75 años y de 300 pg/ml en mayores de esa edad. Se asignaron aleatoriamente a tratamiento médico con un solo BNP al inicio, o guiado por BNP para bajarlo a menos de 150 o 300 según la edad. El punto final primario fue muerte de cualquier causa o internación por insuficiencia cardíaca. Los pacientes muy bien tratados en ambas ramas; y los cambios en el tratamiento fueron similares. Como corresponde, no hubo diferencias en la evolución. Los pacientes del grupo BNP se clasificaron en respondedores (caída  $> 30\%$  en el valor de BNP en la semana 48) o no. El 60% de los pacientes fueron respondedores, con mejor evolución. Eran más jóvenes y con mejor función renal.

### c) Comentarios generales sobre los estudios

Ninguno de ellos por sí solo define el tema. Hace falta un metaanálisis para encontrar una reducción significativa de la mortalidad. Y si de metaanálisis se trata, es claro que la calidad de los estudios y diferencias en los grupos de tratamiento pueden influir en el resultado.

En algunos de los ensayos, por ejemplo, la tasa de utilización basal de la terapia actualmente considerada estándar es muy baja. Los ejemplos más notables, los estudios de Troughton y STARS-BNP. ¿Hubiera tenido la terapia guiada el mismo resultado de haber estado los pacientes tratados acorde a la indicación actual de las guías?

En algunos, y aun cuando la diferencia no alcance significación estadística, hay desequilibrios iniciales que en general favorecen al grupo de terapia guiada. Son ejemplos para destacar el estudio de Troughton y los estudios TIME-CHF y BATTLESCARRED.

En otros, vicios de diseño establecen aproximaciones diferentes que también juegan a favor del grupo de terapia guiada: el estudio de Berger, en el que los seguidos con NT-proBNP son al mismo tiempo los vistos por los médicos más experimentados, es el ejemplo más flagrante.

Los estudios TIME-CHF y BATTLESCARRED exponen claramente el problema de la edad. La terapia guiada parece asociarse con mejores resultados en

los pacientes más jóvenes. ¿Hace falta recordar que valores más elevados de los péptidos son esperables en población más anciana; o que en insuficiencia cardíaca los pacientes de menor edad tienen peor función ventricular, y en ellos son más frecuentes los eventos cardiovasculares, mientras que entre los más añosos la FEVI es mayor, el papel de las enfermedades acompañantes (muchas de ellas responsables de aumento de los péptidos) más significativo, y elevada la proporción de muertes de origen no cardíaco? (34) De hecho, en el metaanálisis de Li y colaboradores, (1) la terapia guiada reduce significativamente la reinternación en los menores de 70 años (RR 0,45, IC 95% 0,33-0,51) pero no en los mayores (RR 0,84, IC 95% 0,69-1,01). Frente a eso, los 33 pacientes mayores de 75 años del PROTECT no parecen suficientes para cambiar el sentido de lo dicho.

### LA IDEA DE LA TERAPIA GUIADA

Vamos a discutir ahora la idea misma de la terapia guiada, sus bases conceptuales.

Los ensayos que presentamos establecieron la comparación entre dos estrategias: un seguimiento usual (centrado la mayor parte de las veces en reducir signos de congestión y atenerse a las guías) y un seguimiento guiado por la medición seriada de péptidos. Veamos las debilidades de este modelo.

#### a) Seguimiento usual

En nuestra práctica cotidiana hemos aprendido a valorar hallazgos del examen que están más allá de la congestión. En el puntaje de Framingham la taquicardia (y con un valor mayor de 100 latidos/minuto!) representa solo 0,5 puntos. En cualquiera de los estudios que se pusieron como objetivo un puntaje  $< 2$ , la presencia de taquicardia sería perfectamente tolerada, si se hubiera alcanzado ese valor. ¿Es lo que hacemos? ¿Considera el puntaje de congestión las cifras de tensión arterial? El planteo de lograr ausencia de signos francos de sobrecarga hídrica luce insuficiente para la práctica clínica actual.

Pero, más allá de ello, ¿practicamos una estrategia basada solo en la clínica? Seguramente no: evaluamos periódicamente en el laboratorio datos vinculados con la función renal, la hemoglobina, parámetros nutricionales, el ionograma. Pedimos un ecocardiograma para evaluar cambios significativos en los diámetros y los volúmenes, modificaciones significativas de la FEVI, parámetros de llenado, evolución de patología valvular. El ECG Holter contribuye a evidenciar arritmia ventricular potencialmente letal o arritmia supraventricular capaz de deteriorar más aún el cuadro clínico. Evaluamos la capacidad de esfuerzo, al menos con una caminata de 6 minutos. Todos estos estudios contribuyen a nuestra toma de decisiones.

#### b) Terapia guiada por péptidos

¿Hacia dónde nos guía la terapia guiada? Hacia un número mayor de visitas, cambios en la dosis de

furosemda y mayor utilización de antagonistas neurohormonales.

¿Necesitamos que el valor del péptido sea elevado para ver a los pacientes más seguido? Y, a la inversa, por el solo hecho de que no lo esté, ¿debemos diferir la visita? ¿Es un valor alto o bajo lo único que condiciona el ritmo con el que seguimos al paciente? ¿Dónde quedan los cambios de frecuencia cardíaca, función renal, tensión arterial, la titulación de una droga o una internación reciente, como razones que justifican un seguimiento más estrecho cualquiera que sea el valor del péptido?

Respecto de los diuréticos, en algunos estudios la dosis aumentó con la terapia guiada y en otras disminuyó. ¿Tomaríamos la decisión sobre la dosis de diurético basados solo en los péptidos? No creo. En líneas generales, la presencia de signos de congestión es por sí sola motivo suficiente para aumentar el diurético. En ausencia *absoluta* de signos congestivos, ¿es un valor elevado de BNP razón suficiente para subir la dosis? ¿Debemos centrar nuestra terapia en un esfuerzo obstinado por bajar el BNP independientemente de la tensión arterial, el examen físico, el resto del laboratorio? Dosis más altas de diuréticos pueden aumentar el riesgo de desequilibrio electrolítico y disfunción renal. Ya vimos que en pacientes con cardiopatía el eco-Doppler nos da una mejor estimación de las presiones de llenado del VI.

Y, de nuevo, en ausencia *absoluta* de signos congestivos, ¿no es factible indicar un descenso gradual de la dosis de diurético en tren de lograr, como se recomienda, la menor dosis útil? ¿Necesitamos dosar el BNP para bajar la furosemda de 40 a 20 mg diarios y ver la evolución?

Vayamos a los antagonistas neurohormonales. Es cierto que las dosis en muchos de los estudios terminaron siendo mayores en la rama guiada. Pero, con alguna excepción, no fueron dosis superiores a las recomendadas por las guías de práctica. ¿Es realmente necesario entonces conocer el valor del péptido para alcanzarlas? *Las dosis de betabloqueantes e IECA deben ser las máximas toleradas*; y cuando son las *máximas toleradas* (por síntomas, frecuencia cardíaca, tensión arterial, función renal), ya no hay valor de péptido que valga para cambiarlas.

Si en la práctica cotidiana “olvidamos” ajustar las dosis referidas y optimizar el tratamiento, ¿creemos realmente que lo recordaremos porque veamos el valor del BNP? ¿Es decir que debemos “recordar” pedir periódicamente un dosaje de péptido natriurético para que ante la vista de él “recordemos” que debemos hacer lo que ya sabemos? ¡Recordar para recordar!

Y por último, y más allá de la discusión académica, ¿es posible implementar en nuestro país una estrategia de medición de rutina varias veces al año en *todos* los pacientes con insuficiencia cardíaca? Para poco más de 41 millones de habitantes y una estimación conservadora de 2% con insuficiencia cardíaca, y con cuatro mediciones anuales *per cápita*, alrededor de 3.280.000

determinaciones por año. Formar a los médicos de atención primaria y a los clínicos en la aproximación adecuada a la patología; el registro continuo de lo que se hace en el sector público y privado; asegurar al menos un ecocardiograma y el acceso al seguimiento periódico y la medicación elemental para todos los pacientes parecen necesidades más urgentes, y seguramente mucho más costo-efectivas.

## IDEAS FINALES

Los péptidos natriuréticos elevados son una expresión más de insuficiencia cardíaca. Numerosos factores influyen en el valor individual de cada paciente. No se debería tomar decisiones basadas automáticamente en su valor sin interpretarlo en función del resto de las condiciones cardíacas y extracardíacas. Para llevar a la práctica lo que sabemos que debemos hacer no parece necesario dosarlos de rutina varias veces al año en todos los pacientes. Una utilización más juiciosa, como con todo el resto del arsenal diagnóstico y pronóstico, parece una opción más acertada.

## Declaración de conflicto de intereses

El autor declara que no posee conflicto de intereses

## BIBLIOGRAFÍA

- 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;22:852-60. <http://doi.org/pws>
- Savarese G, Trimarco B, Dellegrottaglie S, Prastaro M, Gambardella F, Rengo G, et al. Natriuretic peptide-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of 2,686 patients in 12 randomized trials. *PLoS One* 2013;8:e58287. <http://doi.org/pwt>
- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm 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. <http://doi.org/pwx>
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, 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. *Circulation* 2013;128:e240-319. <http://doi.org/pwz>
- Motiwala SR, Januzzi JL Jr. Using biomarkers to “guide” heart failure management: current perspectives and future directions. *Cardiol Rev* 2013;21:127-34. <http://doi.org/pw2>
- Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2357-68. <http://doi.org/b9822t>
- Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, Noguchi T, Sase K, Kihara Y, et al. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:742-8. <http://doi.org/fr4qzn>
- Maisel A, Mueller C, Adams K Jr, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2008;10:824-39. <http://doi.org/dh8bg5>
- Troughton RW, Richards AM. B-type natriuretic peptides and echocardiographic measures of cardiac structure and function. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:216-25. <http://doi.org/dzhtgx>
- Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of

- heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161-7. <http://doi.org/drqfww>
11. Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005;95:948-54. <http://doi.org/ck4gsw>
12. van Kimmenade RR, Pinto YM, Januzzi JL Jr. Importance and interpretation of intermediate (gray zone) amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations. *Am J Cardiol* 2008;101:39-42. <http://doi.org/bn3899>
13. Januzzi JL Jr, Chen-Tournoux AA, Moe G. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing for the diagnosis or exclusion of heart failure in patients with acute symptoms. *Am J Cardiol* 2008;101:29-38. <http://doi.org/ch4sbj>
14. Moe GW, Howlett J, Januzzi JL, Zowall H. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing improves the management of patients with suspected acute heart failure: primary results of the Canadian prospective randomized multicenter IMPROVE-CHF study. *Circulation* 2007;115:3103-10. <http://doi.org/dptgqm>
15. 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;124:2865-73. <http://doi.org/bxsvgt>
16. Galasko GI, Lahiri A, Barnes SC, Collinson P, Senior R. What is the normal range for N-terminal pro-brain natriuretic peptide? How well does this normal range screen for cardiovascular disease? *Eur Heart J* 2005;26:2269-76. <http://doi.org/d27jhd>
17. Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Redfield MM, Rodeheffer RJ, Urban LH, Mahoney DW, et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:345-53. <http://doi.org/dcgskm>
18. Baggish AL, van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr. The differential diagnosis of an elevated amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide level. *Am J Cardiol* 2008;101:43-8. <http://doi.org/d4gqv2>
19. DeFilippi C, van Kimmenade RR, Pinto YM. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing in renal disease. *Am J Cardiol* 2008;101:82-8. <http://doi.org/b6tw3z>
20. Wu AH. Serial testing of B-type natriuretic peptide and NT-pro-BNP for monitoring therapy of heart failure: the role of biologic variation in the interpretation of results. *Am Heart J* 2006;152:828-34. <http://doi.org/bjwvwm>
21. DeBeradinis B, Januzzi JL Jr. Use of biomarkers to guide outpatient therapy of heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2012;27:661-8. <http://doi.org/pw3>
22. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000;355:1126-30. <http://doi.org/dzw94w>
23. Jourdain P, Jondeau G, Funck F, Gueffet P, Le Helloc 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;49:1733-9. <http://doi.org/c697fg>
24. Berger R, Moertl D, Peter S, Ahmadi R, Huelsmann M, Yamuti S, et al. 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;55:645-53. <http://doi.org/csnb63>
25. Januzzi JL Jr, Rehman SU, Mohammed AA, Bhardwaj A, Barajas L, Barajas J, et al. Use of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide to guide outpatient therapy of patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1881-9. <http://doi.org/fv49bd>
26. Beck-da-Silva L, de Bold A, Fraser M, Williams K, Haddad H. BNP-guided therapy not better than expert's clinical assessment for beta-blocker titration in patients with heart failure. *Congest Heart Fail* 2005;11:248-53; quiz 54-5. <http://doi.org/c45656>
27. Pfisterer M, Buser P, Rickli H, Gutmann M, Erne P, Rickenbacher P, et al. BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomized trial. *JAMA* 2009;301:383-92. <http://doi.org/d9xz2f>
28. Lainchbury JG, Troughton RW, Strangman KM. N-Terminal Pro B Type Natriuretic Peptide-guided treatment for chronic heart failure. Results from the BATTLESCARRED (NT-pro BNP-assisted treatment to lessen serial cardiac readmissions and death) trial *J Am Coll Cardiol* 2010;55:53-60. <http://doi.org/c73k3g>
29. Eurlings LW, van Pol PE, Kok WE, van Wijk S, Lodewijks-van der Bolt C, Balk AH, et al. Management of chronic heart failure guided by individual N-terminal pro-B-type natriuretic peptide targets: results of the PRIMA (Can Pro-brain-natriuretic peptide guided therapy of chronic heart failure improve heart failure morbidity and mortality?) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:2090-100. <http://doi.org/bdtrwr>
30. Persson H, Erntell H, Eriksson B, Johansson G, Swedberg K, Dahlstrom U. Improved pharmacological therapy of chronic heart failure in primary care: a randomized Study of NT-proBNP Guided Management of Heart Failure--SIGNAL-HF (Swedish Intervention study--Guidelines and NT-proBNP AnaLysis in Heart Failure). *Eur J Heart Fail* 2010;12:1300-8. <http://doi.org/dq3xmc>
31. Anguita M, Esteban F, Castillo JC, Mazuelos F, López-Granados A, Arizón JM, et al. [Usefulness of brain natriuretic peptide levels, as compared with usual clinical control, for the treatment monitoring of patients with heart failure]. *Med Clin (Barc)* 2010;135:435-40. <http://doi.org/b6twkz>
32. Shah MR, Califf RM, Nohria A, Bhapkar M, Bowers M, Mancini DM, et al. The STARBRITE trial: a randomized, pilot study of B-type natriuretic peptide-guided therapy in patients with advanced heart failure. *J Card Fail* 2011;17:613-21. <http://doi.org/chsgjk>
33. Karlstrom P, Alehagen U, Boman K, Dahlstrom U. Brain natriuretic peptide-guided treatment does not improve morbidity and mortality in extensively treated patients with chronic heart failure: responders to treatment have a significantly better outcome. *Eur J Heart Fail* 2011;13:1096-103. <http://doi.org/dnv6c2>
34. Henkel DM, Redfield MM, Weston SA, Gerber Y, Roger VL. Death in heart failure: a community perspective. *Circ Heart Fail* 2008;1:91-7. <http://doi.org/d9tqt>

## REPÚBLICA DEL AGONISTA

Finalicemos entonces por el principio, parafraseando al Dr. Thierer, donde coincidimos en que el concepto de aplicar la terapia guiada por péptidos natriuréticos (TGPN) en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) posee evidencia sólida, soportada fundamentalmente por los resultados de los metaanálisis, para reducir la mortalidad total y las rehospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. Si bien algunos argumentos antagonistas fueron analizados poniendo a los péptidos natriuréticos en un contexto diferente del tema de discusión, muchos de ellos son válidos y ya han sido discutidos en mi exposición. Entre ellos, las diferencias y las limitaciones en los ensayos clínicos. También es preocupante su aplicabilidad en términos económicos en nuestro país. Ahora bien, una estrategia con evidencias demostradas y de costo elevado debería ser utilizada en forma racional y no indiscriminada. De allí la importancia de seleccionar los mejores candidatos para recibirla, y en esta evaluación los conceptos vertidos por el Dr. Thierer cuestionando su uso para mejorar lo que los médicos debemos hacer de rutina representan en realidad el origen de la TGPN.

Si los médicos que ven pacientes con IC dedicaran el tiempo y los esfuerzos suficientes para evaluar el estado de congestión, la frecuencia cardíaca, la pre-

sión arterial, el ECG, la radiografía de tórax y hasta el ecocardiograma, considerando que deben realizar consultas frecuentes de titulación de drogas, ascendente y descendente, y pensando en aplicar adecuadamente lo que las guías sugieren, coincido en que la TGPN no se justifica, y es más, probablemente ni siquiera hubiesen sido desarrolladas. Pero la realidad es diferente, y así como el biomarcador perfecto no existe, el médico perfecto tampoco. Y la disponibilidad de nuevas técnicas pueden ayudarnos a ser un poco más eficientes combinando quizás todos los elementos disponibles, escalonando complejidad e incorporando la TGPN a medida que fallamos en lograr nuestro objetivo.

**Dr. Eduardo R. Perna**

---

### RÉPLICA DEL ANTAGONISTA

Algunos comentarios sobre la excelente exposición de Eduardo Perna:

Si “*se requiere un equipo entrenado en el manejo de la ICC*” para llevar a cabo adecuadamente la terapia guiada, que es útil en “*pacientes indicados*”, podemos deducir que no es una estrategia que debamos aplicar en todos los casos. Sobre todo si “*el costo, especialmente en nuestro país, es una limitante para su generalización*”.

Si mi paciente tiene clínica clara de insuficiencia cardíaca, ¿necesito el BNP para guiarme? Si mi paciente está libre de síntomas, y los parámetros usuales de control (estabilidad clínica y ecocardiográfica, frecuencia cardíaca, tensión arterial, natremia, creatinina, albúmina, capacidad de esfuerzo) son los deseados, ¿necesito el BNP para guiarme?

La insuficiencia cardíaca no cabe en una gota de sangre.

Y dejemos para el final esta frase: “*Una razón para los estudios negativos en esta área fue que el brazo control recibió cuidado de alta calidad con supresión paralela del BNP o NT-proBNP, frecuentemente comparable al brazo no ciego. Por lo tanto, una concentración baja del péptido natriurético postratamiento es deseable, como consecuencia de la terapia guiada o simplemente de cuidado excelente.*” Las cursivas me pertenecen; la frase, a uno de los más importantes sostenedores de la terapia guiada, James Januzzi. (1) A confesión de partes...

**Dr. Jorge Thierer<sup>MTSAC</sup>**

---

### BIBLIOGRAFÍA

1. 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.