

Valor añadido de la determinación de BNP y NT-proBNP en la clasificación de la disnea en urgencias

M. Muñoz Pérez¹, C. García Lacalle¹, G. Eroles Vega², J.J. Jurdado Ruíz-Capillas², V. Seijas Martínez Echevarría¹, C. Hernando de Larramendi Martínez¹

Resumen

Objetivo. Estimar el valor añadido que puede aportar la determinación de péptido natriurético de tipo B (BNP) y su fragmento N-terminal (NT-proBNP) al procedimiento clínico habitual, en el diagnóstico diferencial de la disnea grave, en pacientes que acuden a Urgencias. Se ha evaluado en 66 pacientes (edad media 74,8 años) que ingresaron desde el Servicio de Urgencias por disnea grave, la concordancia (índice Kappa) entre el diagnóstico de Urgencias y el diagnóstico definitivo evaluado por dos internistas independientes. Se determinaron las concentraciones de péptido natriurético de tipo B (BNP; Bayer Diagnostics, Tarrytown, USA) y su fragmento N-terminal (NT-proBNP; Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania), en muestras extraídas en las primeras 24 horas del ingreso. El estudio fue ciego. Los pacientes se distribuyeron en dos grupos; 1 (insuficiencia cardíaca izquierda), y 2 (no insuficiencia cardíaca izquierda). Las concentraciones de BNP y NT-proBNP fueron significativamente diferentes en ambos grupos; BNP: grupo 1, Me 305 ng/L, grupo 2, Me 71,3 ng/L.; NT-proBNP: grupo 1, Me 2639 ng/L, grupo 2, Me 639,5 ng/L. Las áreas bajo la curva ROC fueron de 0,858 para BNP y de 0,865 para NT-proBNP. El índice Kappa fue de 0,796, que corresponde a una concordancia de 90,9%. La determinación de BNP (valor discriminante 100 ng/L) aumentó la concordancia en cinco de los seis casos discordantes, mientras que NT-proBNP (valor discriminante 400 ng/L) lo hizo en tres. La determinación de BNP o NT-proBNP en Urgencias, en casos dudosos, puede ayudar a mejorar la eficacia diagnóstica y acelerar el tratamiento de pacientes con disnea de origen dudoso.

Palabras clave: Péptido natriurético cerebral. Disnea

Summary. The added value of BNP and NT-proBNP measurement in the evaluation of acute dyspnea at the emergency department

Objective: To assess the added value that natriuretic peptides may provide to the diagnosis of severe dyspnea of uncertain origin in the Emergency Department.

Methods. The study included 66 inpatients (average age 74.8 years) admitted in the Internal Medicine Service from the Emergency Department with severe dyspnea. We compared concordance (Kappa index) between initial diagnosis and after hospital discharge (definitive diagnosis) evaluated by two independent internists. BNP (Bayer Diagnostics, Tarrytown, USA) and NT-proBNP (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) were measured in plasma samples obtained in the first 24 hours upon admission. Internists were blinded to these measurements until the end of the study. Patients were divided in two groups based on definitive diagnosis (group 1: left heart failure; group 2: non left heart failure)

Results. BNP and NT-proBNP were significantly different: BNP: group 1 Me 305 ng/L, group 2, Me 71.3 ng/L. NT-proBNP: group 1 Me 2639 ng/L; group 2 Me 639.5 ng/L

AUC were 0.858 (BNP) and 0.865 (NT-proBNP). Kappa index was 0.796 (concordance between initial and definitive diagnosis: 90.9 %). BNP (cut-off 100 ng/L) increased concordance with definitive diagnosis in five of the six discordant cases. NT-proBNP (cut-off 400 ng/L) increased it in three cases.

Conclusion. Measurement of BNP or NT-proBNP in Emergency Departments may increase diagnostic efficacy in cases of dyspnea of uncertain origin leading to a better triage and faster treatment.

Key words: Natriuretic Peptide Brain. Dyspnea.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome de alta prevalencia. Según el grupo de edad considerado afecta entre el 1 y el 10% de

la población española y genera aproximadamente 100.000 hospitalizaciones/año (1)

Por otra parte, el diagnóstico de IC es difícil; utilizando sólo criterios clínicos se pueden recoger hasta un 50% de falsos diagnósticos de IC (2). En gran medida, la dificultad radica en que algunos de los síntomas característicos, como la disnea, no son específicos de la IC y pueden aparecer en otras entidades: enfermedad pulmonar crónica, enfermedad tromboembólica, neumonía, anemia, etcétera.

¹Servicio de Bioquímica

²Servicio de Medicina Interna

Hospital Severo Ochoa. Leganés (Madrid)

En cualquier situación de IC, el corazón intenta mantener su función mediante mecanismos de adaptación a corto/medio plazo, en especial el sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona y, a largo plazo los fenómenos de hipertrofia miocárdica. Estos mecanismos inicialmente útiles resultan perjudiciales a largo plazo por empeorar la situación hemodinámica del paciente. Para intentar compensar este exceso de activación los péptidos natriuréticos son liberados por el miocardio, con el fin de proteger al organismo frente a la expansión de volumen (3-5).

Se conocen en la especie humana tres péptidos natriuréticos: el péptido natriurético auricular (ANP) secretado por el miocardio auricular en respuesta a la dilatación o aumento de presión de las aurículas cardíacas, el péptido natriurético cerebral (BNP) producido por el miocardio ventricular en respuesta a la dilatación o el aumento de presión en los ventrículos cardíacos y el péptido natriurético tipo C secretado en el endotelio vascular y con un efecto fundamentalmente local (4,5). De los péptidos natriuréticos descritos, el BNP, al ser de origen ventricular y tener mayor estabilidad que el ANP, ha permitido el desarrollo de métodos de laboratorio para su cuantificación en sangre periférica (3-6).

El BNP se produce en forma de prohormona (4,6,7). Posteriormente, por acción de una proteasa, es escindido en dos fragmentos que se liberan a sangre en cantidades equimoleculares: el fragmento amino-terminal (NT-proBNP) sin ninguna actividad biológica y con semivida de 1-2 horas, y el fragmento carboxi-terminal (BNP) responsable de los efectos fisiológicos pero con una semivida más corta (20 minutos). Ambos fragmentos (NT-proBNP y BNP) pueden detectarse en el plasma sanguíneo. Sus concentraciones reflejan el grado de activación neurohumoral producido en respuesta a una situación de IC; éste es el mecanismo que se considera más claramente implicado en el progreso de la disfunción miocárdica hacia una insuficiencia cardíaca franca. De ahí su posible uso habitual como un marcador bioquímico de IC (8). En ambos casos su principal utilidad radica en su elevado valor predictivo negativo (VPN) que permitiría descartar con mayor seguridad la presencia de IC en pacientes en los que el diagnóstico no esté claro (5,9-11). Las Sociedades Europea y Americana de Cardiología han incluido la determinación de NT-proBNP y BNP en sus guías de manejo de pacientes con IC en base a su elevado VPN (12,13).

Sin embargo, no todos los casos de disnea vistos en los Servicios de Urgencias presentan dudas diagnósticas. La mayor incertidumbre se produce en pacientes con pluripatologías que presentan factores de riesgo para IC y, simultáneamente, otras enfermedades (enfermedad pulmonar crónica, enfermedad tromboembólica, etc.) cuyo síntoma dominante también es la disnea (14,15). Por ello, nos hemos planteado considerar la utilidad que la determinación de BNP o de NT-proBNP puede aportar al diagnóstico de IC, frente al diagnóstico clínico habitual, en pacientes que ingresan desde urgencias para estudio y tratamiento de disnea de origen incierto.

El objetivo del presente trabajo ha sido estimar el valor añadido que puede aportar la determinación de péptidos natriuréticos (BNP y NT-proBNP), en el diagnóstico diferencial de pacientes que consultan en los Servicios de Urgencias, por disnea de origen dudoso.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población a estudio

Hemos estudiado a 66 pacientes (36 hombres, 30 mujeres) con una media de edad de 74,8 años (intervalo de confianza 95%: 71,8-77,9; intervalo 45-96 años), que ingresaron en el Servicio de Medicina Interna con cuadros de disnea grave (51% de pacientes con grados 3 y 4 de la clasificación de la NYHA), procedentes del Servicio de Urgencias. Se obtuvo consentimiento verbal para la determinación de péptido natriurético. Durante el tiempo de ingreso se realizaron todas las pruebas complementarias rutinarias precisas para alcanzar el diagnóstico (radiografías, ecocardiogramas, etc.). Después del alta se revisó la historia clínica de cada paciente, de forma independiente, por dos facultativos especialistas en medicina interna; se recogieron: los antecedentes (tabla I), el diagnóstico al ingreso, el diagnóstico al alta y el definitivo (obtenido por la aplicación de los criterios diagnósticos de IC de Framingham); en caso de discordancia en el diagnóstico definitivo, la historia fue revisada por un tercer facultativo. Según el definitivo, los pacientes fueron distribuidos en dos grupos: grupo 1 (pacientes con IC) y grupo 2 (pacientes sin IC).

Tabla I. Características de las poblaciones estudiadas

		Grupo 1 IC	Grupo 2 no IC
Nº de pacientes		42	24
Antecedentes	HTA	27 (64%)	10 (41%)
	Diabetes	15 (36%)	3 (13%)
	SCA	13 (31%)	2 (8%)
	EPOC	5 (12%)	18 (75%)
	IC previa	17 (40%)	1 (4%)
	Disfunción ventricular	33 (78%)	5 (20,8%)
	Criterios diagnósticos de IC	41 (93,2%)	6 (25%)
BNP (ng/L)	Mediana	305	71,3
	Intervalo intercuartilico	143,7 – 527,8	30,8-134
NT-proBNP (ng/L)	Mediana	2639	639,5
	Intervalo intercuartilico	1395-6694	174-1135

IC: insuficiencia cardíaca; HTA: hipertensión arterial; SCA: síndrome coronario agudo; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Especímenes de sangre

Durante las primeras 24 horas de su ingreso, se extrajo una muestra de plasma en tubo de plástico con EDTA como anticoagulante, se centrifugó a 3000 rpm durante 10 minutos, se separó el plasma y se congeló a -70°C hasta el momento del análisis.

Métodos de laboratorio

Las concentraciones de BNP se determinaron mediante un método de quimioluminiscencia en un Advia Centauro (Bayer; Tarrytown, EE.UU) y NT-proBNP mediante un método de electroquimioluminiscencia en un Elecsys 2010 (Roche Diagnostics; Mannheim, Alemania) siguiendo todas las reco-

mendaciones de los fabricantes. Los resultados de la medida de estas pruebas no se comunicaron hasta el final del estudio.

Análisis estadístico

Se realizó mediante el programa SPSS 10.0 (Chicago, IL, EE.UU) Los resultados en caso de poblaciones no normales se expresaron como medianas e intervalos intercuartílicos. Se calculó el índice Kappa de concordancia entre el diagnóstico al ingreso (diagnóstico de presunción en urgencias) y el diagnóstico definitivo.

Se calcularon las áreas bajo la curva (ROC) para BNP y NT-proBNP, así como la sensibilidad (S), especificidad (E) y valores predictivos (positivo, VPP, y negativo, VPN) para distintos valores discriminantes y distintas prevalencias (0,02, ejemplo de prevalencia baja de IC, sobre la población general, y 0,5, supuesto de prevalencia elevada en un medio hospitalario).

RESULTADOS

Tal como se refleja en la tabla I, la frecuencia de hipertensión arterial es mayor entre los pacientes con un diagnóstico final de insuficiencia cardíaca. Casi la mitad de estos enfermos tenían antecedentes de episodios previos de IC. En un 78% de pacientes del grupo 1 se evidenció una disfunción ventricular izquierda. En un 75% de los casos del grupo 2 existían antecedentes de EPOC.

Ambos grupos presentaron concentraciones significativamente diferentes ($P < 0,005$) de BNP (grupo 1: Me 305 ng/L; grupo 2: Me 71,3 ng/L) y de NT-proBNP (grupo 1: Me 2639 ng/L; grupo 2 : Me 639,5 ng/L) mediante una regresión lineal múltiple, ajustando por la edad y el sexo.

Se calcularon las curvas ROC para BNP y NT-proBNP utilizando el diagnóstico definitivo como estándar de referencia. Asimismo, se calcularon la sensibilidad y especificidad de ambas pruebas diagnósticas para descartar/confirmar IC en diversos valores discriminantes: 100 ng/L para BNP y 400 ng/L de NTproBNP para descartar la presencia de IC y 500 ng/L de BNP y 1500 ng/L de NT-proBNP para apoyar el diagnóstico de

IC (tabla II). Las áreas bajo la curva (ABC) fueron de 0,858 para BNP (IC 95%: 0,768 a 0,948) y de 0,865 para NT-proBNP (IC 95%: 0,778 a 0,952).

Valoramos el grado de concordancia entre los diagnósticos de ingreso y definitivo mediante el índice Kappa (0,796; $P < 0,0001$). Existió una concordancia en el 90,9% de los casos. Los casos no concordantes se reflejan en la tabla III.

DISCUSIÓN

La introducción de los péptidos natriuréticos puede suponer un avance en el diagnóstico y manejo del paciente con disnea. Son muchos los artículos publicados al respecto (5,10,11) e incluso se están realizando intentos por normalizar el uso de las pruebas disponibles (16).

La capacidad de predicción de BNP y NT-proBNP es elevada según reflejan sus respectivas áreas bajo la curva (ROC). Es de destacar la importancia de la prevalencia de la patología que se pretende diagnosticar a la hora de considerar los valores predictivos de las mismas. Para una prevalencia baja el valor predictivo positivo es muy bajo, aunque mejora al aumentar la prevalencia de la enfermedad (tabla II). Por ello, el máximo valor de esta prueba está en su capacidad para descartar la presencia de enfermedad, es decir, su valor predictivo negativo (5,10,11).

Al comparar los distintos valores discriminantes se observa que la sensibilidad y especificidad del punto alto (500 ng/L para BNP y 1500 ng/L para NT-proBNP) no son comparables. En el caso de NT-proBNP, con el valor discriminante de 1500 ng/L, no se consiguen sensibilidades y especificidades similares a las que corresponden a un valor de BNP de 500 ng/L, sino con un valor de 4000 ng/L de NT-proBNP. Aunque nuestra serie es pequeña, en ampliaciones posteriores de la misma hemos comprobado que este punto elevado de NT-proBNP se situaría en torno a 3000 ng/L ($n = 135$ pacientes; resultados no publicados). En relación con esta observación hay que recordar que, en individuos con disfunción ventricular, las concentraciones de NT-proBNP aumentan entre 2-10 veces más que los de BNP (17,18).

Tabla II. Característica diagnósticas de BNP y NT-proBNP en función de la prevalencia

	BNP		NT-proBNP	
	Prevalencia 0,02	Prevalencia 0,5	Prevalencia 0,02	Prevalencia 0,5
Valor discriminante	100 ng/L	100 ng/L	400 ng/L	400 ng/L
Sensibilidad	0,881	0,881	0,976	0,976
Especificidad	0,621	0,621	0,333	0,333
VPN	0,996	0,839	0,999	0,963
VPP	0,045	0,669	0,029	0,720
Valor discriminante	500 ng/L	500 ng/L	1500 ng/L	1500 ng/L
Sensibilidad	0,262	0,262	0,738	0,738
Especificidad	1,00	1,00	0,875	0,875
VPN	0,985	0,575	0,994	0,770
VPP	1,00	1,00	0,108	0,855
Valor discriminante	-	-	4000 ng/L	4000 ng/L
Sensibilidad	-	-	0,381	0,381
Especificidad	-	-	1,00	1,00
VPN	-	-	0,988	0,618
VPP	-	-	1,00	1,00

VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo

La concordancia entre los diagnósticos del ingreso y el definitivo es elevada: 90,9% y similar a la descrita para el diagnóstico de IC en base al juicio clínico únicamente en otros estudios (19). Esto sugiere que la solicitud indiscriminada de péptidos natriuréticos en pacientes con disnea aguda no está justificada. Los candidatos idóneos para llevar a cabo la determinación serían aquellos pacientes con probabilidad intermedia en el diagnóstico de IC. En nuestra serie, la determinación de estos péptidos en los casos no concordantes (tabla III), ayudó a clasificar correctamente a cinco (BNP) o a tres pacientes (NT-proBNP), cuando se utilizó un único valor discriminante (100 ng/L para BNP y 400 para NT-proBNP). Si

se hubieran utilizado dos valores discriminantes en BNP (100 ng/L para descartar el diagnóstico de IC y 500 ng/L para confirmarlo) y en NT-proBNP (400 ng/L y 1500 ng/L, respectivamente) se hubieran clasificado correctamente cinco (BNP) y seis pacientes (NT-proBNP).

Por lo tanto, BNP y NT-proBNP parecen marcadores útiles a la hora de descartar la presencia de IC en pacientes que acuden a urgencias y presenten dudas diagnósticas por los medios habituales. Además, creemos que la realización de la prueba debe indicarse de forma individualizada y no indiscriminadamente. Esto permitirá contribuir a un diagnóstico adecuado de cada paciente sin generar un gasto innecesario.

Tabla III. Relación de casos discordantes con un valor discriminante de 100 ng/L para BNP y 400 ng/L para NT-proBNP

Caso	DU	DD	NT-proBNP(ng/L)	DD vs NT-proBNP	BNP(ng/L)	DD vs BNP
6	IC	No IC	470	discordante	79,6	concordante
7	IC	No IC	1399	discordante	233	discordante
14	IC	No IC	172	concordante	36	concordante
20	IC	No IC	911	discordante	27	concordante
31	No IC	IC	3164	concordante	205	concordante
44	IC	No IC	28	concordante	7,1	concordante

DU: diagnóstico de urgencias; DD diagnóstico definitivo; IC: insuficiencia cardiaca.

BIBLIOGRAFÍA

- Casademont J. Insuficiencia cardiaca: concepto, fisiopatología, diagnóstico clínico y pruebas complementarias básicas. En: Grupo de Trabajo de IC de la Sociedad Española de Medicina Interna dirs. Insuficiencia Cardiaca: recomendaciones diagnósticas y terapéuticas. 3 ed. Madrid: Jarpoy Editores; 2005 p. 11- 22.
- Remes J, Miettinen H, Reunanen A, Pyorala K. Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care. *Eur Heart J* 1991; 12: 315- 21.
- Shapiro BP, Chen HH, Burnett JC, Redfield MM. Use of plasma brain natriuretic peptide concentration to aid in the diagnosis of heart failure. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 481- 6.
- Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59 (suppl 230): 432-42.
- Clerico A, Emdin M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides. *Clin Chem* 2004; 50: 33- 50.
- Forteza J, Gracia A. Péptido natriurético ventricular tipo B. *Med Clin (Barc)* 2003; 121: 381-3.
- Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic Peptides. *N Engl J Med* 1998; 339: 321-8.
- McCullough PA, Nowak RM, McCord J. B- type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP). Multinational Study. *Circulation* 2002; 106: 416- 22.
- Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161-7.
- Pfister R, Schneider CA. Natriuretic peptides BNP and NT-proBNP: established laboratory markers in clinical practice or just perspectives?. *Clin Chim Acta* 2004; 349:25-38.
- Sánchez G, Cortés A, Sánchez-Montes S, Navarro M, Aguilar JA. Péptidos natriuréticos. Clínica y laboratorio. *Química Clínica* 2004; 23:410-6.
- Remme WJ, Swedberg K. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, of the European Society of Cardiology. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure. *Eur Heart J* 2001; 22:1527-60.
- Hunt SA, Baker DW, Chim MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on the Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:2101-1.
- Pesola G. The use of B-type natriuretic peptide (BNP) to distinguish heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea to the emergency department *Acad Emerg Med* 2003; 10: 275-7.
- McCullough PA, Hollander JE, Nowak RM, Storrow AB, Duc P, Omland T, et al. Uncovering Heart failure in patients with a history of pulmonary disease: rationales for the early use of B-type natriuretic peptide in the Emergency Department. *Acad Emerg Med* 2003; 10: 198-204.
- Silver MA, Maisel A, Yancy CW, McCulloch PA, Burnett JC, Francis GS, et al. BNP Consensus Panel 2004: A Clinical Approach for the Diagnostic, Prognostic, Screening, Treatment Monitoring, and Therapeutic Roles of Natriuretic Peptides in Cardiovascular Diseases. *CHF. 2004; (Suppl 3): 1- 30.*
- Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail* 2004; 109:261-8.
- Clerico A, Prontera C, Emdin M, Passimo C, Storti S, Poletti R, et al. Analytical performance and diagnostic accuracy of immunometric assays for the measurement of plasma B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP. *Clin Chem* 2005; 51:445-7.
- Januzzi JL, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish, Chen AA, Krauser DG, et al The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005; 95:948-54.

Correspondencia

Mar Muñoz Pérez
Servicio de Bioquímica
Hospital Severo Ochoa
Avda. Orellana s/n
28911 Leganés (Madrid)
mmunoz.hsvo@salud.madrid.org