

ORIGINAL

Concentración del fragmento aminoterminal del NT-proBNP en plasma: ¿un nuevo marcador biológico predictivo en las neumonías adquiridas en la comunidad?

MANUEL TAZÓN VALERA¹, HÉCTOR ALONSO VALLE³, PEDRO MUÑOZ CACHO⁴,
LUIS FERNANDO COLOMO MÁRMOL^{1,2}, JAIME GALLO TERÁN⁵, MÓNICA HERNÁNDEZ HERRERO⁵

¹Servicio de Urgencias, ²Laboratorio, Hospital Comarcal de Laredo, Santander, Cantabria, España. ³Servicio de Urgencias, Hospital Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, España. ⁴Gerencia de Atención Primaria Santander-Laredo, Cantabria, España. ⁵Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital del Bierzo, León, España.

CORRESPONDENCIA:

Héctor Alonso Valle
Servicio de Urgencias
Hospital Marqués de Valdecilla
Avda. Valdecilla, s/n
39008 Santander,
Cantabria, España
E-mail: hectoravt@telefonica.net

FECHA DE RECEPCIÓN:

3-12-2012

FECHA DE ACEPTACIÓN:

23-10-2013

CONFLICTO DE INTERESES:

ROCHE DIAGNOSTICS cedió gratuitamente a los autores los kits de NT-pro BNP para realización del estudio.

Los autores no recibieron compensación económica o de otro tipo de ningún laboratorio.

AGRADECIMIENTOS:

A Roche Diagnostics España.

Objetivo: Evaluar la relación entre la concentración plasmática del fragmento aminoterminal del pro-péptido natriurético cerebral (NT-ProBNP) en el momento del diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en urgencias y su gravedad determinada como mortalidad a los 30 días.

Método: Estudio observacional prospectivo tipo cohortes en el que se determina NT-ProBNP (medido en ng/l) como factor exposición, se realiza seguimiento durante 30 días y se analiza la frecuencia de mortalidad. Incluimos a los pacientes con diagnóstico clínico-radiográfico de NAC atendidos consecutivamente en el servicio de urgencias desde el 1 de febrero al 30 de abril de 2012.

Resultados: Se valoraron 110 pacientes, y 96 fueron incluidos en el estudio (87%), 44% mujeres. La edad media fue 66 (DE 22) años. Los valores medios en sangre de NT-Pro BNP extraídos fueron de 3.747 ng/l (DE 10.732) y mediana 506 ng/l (RIC 2.490). Fallecieron 13 pacientes en los primeros 30 días (14%). Los valores de NT-proBNP medios en los pacientes fallecidos fueron 17.805 ng/l (DE 24.952) comparados con 1.545 ng/l (DE 2.467) en los pacientes supervivientes ($p = 0,003$).

Conclusiones: Los valores de NT-ProBNP en el momento del diagnóstico de NAC en el SU son un buen predictor de mortalidad precoz a los 30 días. [Emergencias 2014;26:94-100]

Palabras clave: Fragmento aminoterminal del Pro-péptido natriurético cerebral. Neumonía adquirida en la comunidad. Urgencias. Mortalidad.

Introducción

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es la causa más frecuente de mortalidad de etiología infecciosa en los países desarrollados. Origina un elevado gasto sanitario por la alta proporción de pacientes que requieren ingreso hospitalario¹. El juicio clínico es la base para evaluar la NAC. Hay varias escalas pronósticas de gravedad (EPG) que estratifican a los pacientes por la probabilidad de fallecer a los 30 días como son PSI (*Pneumonia Severity Index*), CURB-65, CURB y CRB-65²⁻³. Las EPG posiblemente se estén utilizando poco en los servicios de urgencias (SU), ya que

hasta el 38% de pacientes de alto bajo riesgo se ingresan, el 3% de alto riesgo se tratan de forma ambulatoria y el 16% de los ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) tienen un PSI bajo (I-III)⁴.

Los biomarcadores son herramientas emergentes en la estratificación de las neumonías. Dentro la familia de los péptidos natriuréticos se encuentra el Péptido natriurético cerebral (BNP) y su fragmento aminoterminal del Pro-péptido natriurético cerebral (NT-ProBNP). Ambos pueden elevarse en las neumonías, como respuesta a un aumento de presión en la arteria pulmonar secundaria a vasoconstricción por hipoxemia⁵. Es-

tudios que midieron el BNP encontraron valores significativamente más altos en los no supervivientes, con una capacidad pronóstica similar al PSI⁶. Tras elaborar un protocolo de búsqueda, únicamente se han encontrado tres estudios que valoren el NT-ProBNP como herramienta pronóstica en las NAC⁷⁻⁹. Por tanto, el objetivo principal de este estudio fue evaluar la relación entre la concentración plasmática del NT-ProBNP en el momento del diagnóstico de NAC en urgencias, y su gravedad determinada como mortalidad a los 30 días.

Método

Se ha diseñado un estudio observacional longitudinal prospectivo analítico tipo cohortes con inclusión de sujetos de forma dinámica y consecutiva según son atendidos en el SU y cumplen los criterios de inclusión. La hoja de recogida de datos se cumplimentó por parte de al menos 2 profesionales en urgencias.

El ámbito de desarrollo del estudio ha sido el SU del Hospital de Laredo (Cantabria), que cuenta con 130 camas, atiende a una población de 94.743 personas y que en el año 2011 diagnosticó a 551 pacientes con neumonía. Este proyecto de investigación ha sido diseñado siguiendo los principios éticos de la declaración de Helsinki. Ha sido evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Cantabria y por la Comisión de Docencia del Hospital de Laredo.

El periodo de inclusión de los pacientes fue de 1 de febrero a 30 de abril de 2012. Para la estimación del número muestral se consideró una proporción de fallecimientos en el grupo con NT-ProBNP elevado, de 0,4, y de 0,1 en el grupo con NT-ProBNP bajo, consideró una proporción entre los grupos 1/3, para un riesgo alfa del 0,05 y beta de 0,2, lo que supuso 20 sujetos en el primer grupo y 60 en el segundo. Se aumentó el número muestral a 96 pacientes para elevar la potencia estadística. Los cálculos se realizaron mediante el programa GRANMO 7.12.

En los criterios de inclusión, tener 14 o más años y cumplir la definición de neumonía y de NAC. Se definió neumonía si cumplía dos o más de los siguientes requisitos: fiebre de comienzo súbito o con escalofríos, dolor torácico pleurítico, expectoración purulenta, herrumbrosa o hemática, semiología de condensación a la auscultación y disnea, sin otra causa que la explique, además de la aparición de una condensación en la radiografía de tórax. Definimos NAC como la que se

desarrolla en un paciente que no ha sido hospitalizado en los últimos 14 días y, en caso de haber sido ingresado, aparece en las primeras 48 horas del ingreso.

En los criterios de exclusión, no haberse determinado NT-ProBNP o que hayan pasado más de 24 horas desde la llegada del paciente, cuando no pudo averiguarse la evolución del paciente a los 30 días, pacientes con VIH linfocitos CD4 < 100/mm³, tratamiento con inmunodepresores, neoplasia con tratamiento inmunosupresor en los últimos 3 meses o criterios de enfermedad terminal con pronóstico vital menor a 6 meses, tratamiento con más de 15 mg de prednisona al día o dosis bioequivalente de otro esteroide, tuberculosis activa, fibrosis quística y probabilidad alta de enfermedad tromboembólica pulmonar.

Se recogieron características basales de los pacientes incluidos en la muestra. Se obtuvieron datos demográficos (edad, sexo), antecedentes personales (consumo de alcohol y tabaco e índice de masa corporal), signos de la exploración física (frecuencia cardíaca y respiratoria, pulsioximetría y presiones arteriales sistólica y diastólica), valores de laboratorio (leucocitos, neutrófilos, hematocrito, hemoglobina, plaquetas, glucosa, urea, creatinina, sodio, bilirrubina, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada, presión parcial arterial de oxígeno y de dióxido de carbono, pH arterial) y biomarcadores (proteína C reactiva –PCR–, procalcitonina –PCT–, lactato, dímero D, troponina T ultrasensible y NT-ProBNP). Para valorar la gravedad de la NAC se consideraron las escalas pronósticas más comúnmente manejadas en la práctica clínica: los índices de PSI, CURB-65 y ATS/IDSA. La decisión clínica sobre el destino final del paciente atendido en urgencias se realizó de acuerdo al criterio de los *urgenciólogos* que evaluaban al paciente.

Se consideró variable predictora de resultado la determinación en sangre de NT-ProBNP (medido en ng/l) y variable dependiente la mortalidad a los 30 días.

La determinación de NT-ProBNP se recogió la muestra en un tubo de bioquímica y se analizó con el Kit proBNP II-Elecsys 2010 (Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim, Alemania). La técnica analítica empleada fue un test de electroquimioluminiscencia (ECLIA). Este inmunoanálisis por quimioluminiscencia usa el principio sándwich, que lanza dos anticuerpos monoclonales contra el NT-ProBNP humano. Para el resto de biomarcadores las técnicas utilizadas fueron inmunoensayo electroquimioluminiscente para procalcitonina, inmunoturbidimétrico para

proteína C reactiva, inmunturbidimétrico para dímero D, fotométrico para lactato e inmunoensayo electroquimioluminiscente para troponina T ultrasensible. Se realizó un control interno de calidad diario y un control de calidad externo mensual.

En el análisis estadístico la descripción de las variables categóricas se realizó como valor absoluto y porcentaje, y las variables continuas por sus medias, desviaciones estándar (DE) e intervalos de confianza del 95% (IC 95%) y/o medianas y sus IC 95% estimados por *bootstrap*¹⁰. Se realizó un análisis entre el grupo superviviente y no superviviente para cada una de las variables. Para las variables cuantitativas se comprobó previamente el tipo de distribución por medio del test de la Z de Kolmogorov-Smirnov. Para evaluar diferencias entre grupos para variables cualitativas se empleó el test de ji al cuadrado o el test de Fisher; y el test de U de Mann Whitney para las variables cuantitativas. Los valores de $p < 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos. Para el análisis de NT-ProBNP como predictor de mortalidad se calculó el punto de corte idóneo al optimizarse el producto de sensibilidad por especificidad, y se usó como método de referencia la mortalidad a los 30 días y se representó la curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC).

Con el fin de evaluar la correlación entre las variables numéricas se empleó el coeficiente de correlación de Spearman. Se realizó un análisis de la supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier. Se empleó un análisis de regresión logística para estimar el riesgo de mortalidad a los 30 días en función del NT-ProBNP. Se incluyeron como variables categóricas de confusión los antecedentes personales de insuficiencia cardiaca y renal, así como la edad. Realizamos un análisis multivariante utilizando el NT-ProBNP como variable dicotómica según el punto de corte, y se calculó el riesgo crudo y tras introducir las variables confusoras en el modelo. El análisis se realizó con SPSS para Windows-versión 20.0 y MedCalc-versión 11.7.

Resultados

Se valoraron 110 pacientes siendo 96 incluidos en el estudio (87%). Las pérdidas (13%) se debieron a no apreciarse condensación (8%), no solicitarse NT-ProBNP (2%), no cumplir criterios de edad (2%) y no cumplir criterios de NAC (1%).

La edad media fue 65,6 años (DE: 22), 54 pacientes fueron varones (56%). En cuanto a los datos de comorbilidad, el 15,6% tenía antecedentes de cardiopatía, el 14,7% de enfermedad respirato-

Tabla 1. Características generales de la muestra. Comparación entre supervivientes y fallecidos en los primeros 30 días. Variables cualitativas

	Total n (%)	Super- vientes n (%)	Falle- cidos n (%)	P
Sexo				
Mujer	42 (43,8)	37 (44,6)	5 (38,5)	ns
Antecedentes personales				
Insuficiencia cardiaca	7 (7,3)	6 (7,2)	1 (7,7)	ns
Cardiopatía isquémica	8 (8,3)	7 (8,4)	1 (7,7)	ns
Insuficiencia renal crónica	7 (7,3)	6 (7,2)	1 (7,7)	ns
EPOC/Asma	14 (14,6)	14 (16,9)	0 (0)	ns
HTA esencial	47 (49)	38 (45,8)	9 (69,2)	ns
DM-1	1 (1)	0 (0)	1 (7,7)	ns
DM-2	13 (13,5)	10 (12)	3 (23,1)	ns
Hepatopatía crónica	3 (3,1)	2 (2,4)	1 (7,7)	ns
ECV	5 (5,2)	3 (3,6)	2 (15,4)	ns
Demencia	10 (10,4)	6 (7,2)	4 (30,8)	0,01
Neoplasia	10 (10,4)	8 (9,6)	2 (15,4)	ns
Animales	17 (17,7)	16 (19,3)	1 (7,7)	ns
Características clínicas				
Nivel de consciencia alterado	15 (15,6)	7 (8,4)	8 (61,5)	0,0001
Cianosis periférica	11 (11,5)	5 (6)	6 (46,2)	0,0001
Disnea en reposo	34 (35,4)	26 (31,1)	8 (61,5)	0,03
Tiritona	25 (26)	24 (28,9)	1 (7,7)	ns
Trabajo respiratorio	19 (19,8)	10 (12)	9 (69,2)	0,0001
Sepsis grave	45 (46,9)	35 (42,2)	10 (76,9)	0,02
Shock séptico	2 (2,1)	0 (0)	2 (15,4)	0,0001

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA: hipertensión arterial esencial; DM-1: diabetes mellitus tipo 1; DM-2: diabetes mellitus tipo 2; ECV: enfermedad cerebrovascular; ns: no significativa.

ria crónica y el 7,3% de insuficiencia renal (Tabla 1). El PSI medio global fue de 84 puntos (DE 42), CURB-65 de 1,13 puntos (DE 1,23) y criterios menores ATS/IDSA 0,93 puntos (DE 1,37).

Ingresaron el 69% de los pacientes, de los que 6 (6%) precisaron asistencia en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Presentaron sepsis grave 45 (47%) y *shock séptico* 2 (2%). Fallecieron 13 pacientes en los primeros 30 días (14%): 0% en los dados de alta, 15% (10 de 66) en los ingresados en planta convencional, y 50% (3 de 6) en los ingresados en la UCI. El 54% de los fallecidos murieron en los primeros 4 días (Figura 1).

Se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en todas las características clínicas estudiadas, salvo si los pacientes presentaban sensación distérmica (Tabla 1). En relación con las variables de comorbilidad, únicamente se encontraron diferencias significativas en los pacientes con antecedentes de enfermedad cerebrovascular. Entre supervivientes y no supervivientes a los 30 días aparecieron diferencias significativas respecto a la edad, índice de masa corporal, NT-ProBNP, frecuencia respiratoria, presión arterial diastólica, saturación de oxígeno, hematocrito, hemoglobina, urea, pO_2 , PSI, CURB-65 y criterios menores (Tabla 2).

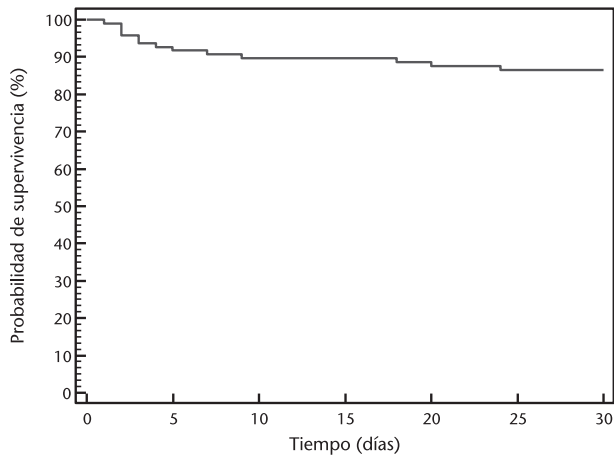


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia.

El valor medio de NT-ProBNP en toda la muestra fue de 3.747 ng/l (DE 10.732); en el grupo de edad de 14 a 40 años [(19 pacientes, 20%) el NT-ProBNP medio fue 189 ng/l (DE 272); 16 pacientes (17%) en el grupo de 41 a 60 años de 3.038 ng/l (DE 11.242); de 61 a 80 años (26 pacientes, 27%) 3.942 ng/l (DE 11.204) y en el de mayores de 80 años (35 pacientes, 36%) de 5.856 ng/l (DE 12.720).

La media fue superior entre los fallecimientos (17.805 DE: 24.952) ng/l que entre los sobrevivientes (1.545 DE: 2.467) ng/l, lo mismo que la mediana (4.829 RIC: 39.689 vs 411 RIC: 1638) ng/l ($p = 0,003$) (Tabla 2).

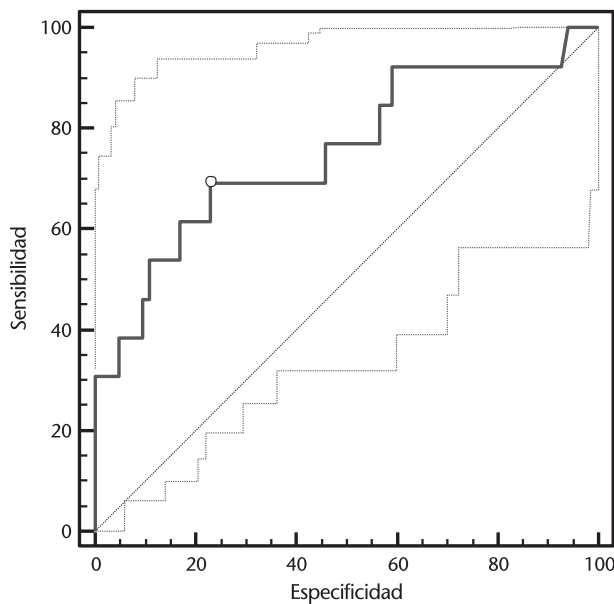


Figura 2. Curva ROC (líneas finas: intervalo de confianza 95%) para NT-proBNP y mortalidad a 30 días. Para un punto de corte óptimo Pro-péptido natriurético cerebral (NT-ProBNP): 1.769 ng/l; sensibilidad: 0,69 (IC95%: 0,39-0,91); especificidad: 0,77 (IC95%: 0,67-0,86).

Tabla 2. Características generales de la muestra. Comparación entre supervivientes y fallecidos en los primeros 30 días. Variables cuantitativas

	Supervivientes (n = 83)	Fallecidos (n = 13)	P*
	Mediana (RIC)	Mediana (RIC)	
Características personales			
Edad (n = 96)	68 (41)	87 (11)	0,028
IMC (n = 52)	26,5 (6,8)	22,5 (5,0)	0,018
Alcohol g/sem (n = 56)	0,0 (0,0)	0,0 (245)	ns
Tabaco cigarrillo/d (n = 54)	0,0 (11,0)	0,0 (0,0)	ns
Estado vital			
FC (lpm) (n = 96)	95 (26)	101 (35)	ns
FR (rpm) (n = 55)	18 (5)	29 (8)	0,001
PAS mm Hg (n = 96)	131 (37)	118 (36)	ns
PAD mmHg (n = 96)	71 (18)	61 (17)	0,015
Temperatura (°C) (n = 95)	37,6 (1,7)	37,0 (0,8)	ns
Saturación O ₂ (%) (n = 94)	94,5 (8)	86,5 (17,5)	0,0001
Valores laboratorio			
Leucocitos/mm ³ (n = 96)	10.600 (6.800)	13.000 (1.680)	ns
Neutrófilos/mm ³ (n = 96)	8.300 (6.350)	10.500 (1.600)	ns
Hematocrito, % (n = 96)	40,0 (6,0)	36,0 (9,5)	0,001
Hemoglobina, g/dl (n = 96)	13,2 (2,1)	11,3 (2,7)	0,001
Plaquetas/1.000/mm ³ (n = 96)	195 (103)	268 (171)	ns
Glucosa, mg/dl (n = 96)	118 (52)	126 (96)	ns
Urea, mg/dl (n = 96)	38,0 (24,5)	88,0 (59,0)	0,0001
Creatinina, mg/dl (n = 96)	0,94 (0,4)	1,05 (1,6)	ns
Sodio, mEq/l (n = 96)	135,8 (5,0)	135,0 (11,0)	ns
Bilirrubina, mg/dl (n = 50)	0,4 (0,3)	0,45 (0,17)	ns
T. protrombina, % (n = 85)	81,0 (23,3)	72,5 (25,3)	ns
TTPa seg. (n = 6)	33,8 (7,8)	32,8 (6,3)	ns
pO ₂ mmHg (n = 71)	60,0 (15,0)	46,0 (16,0)	0,003
pCO ₂ mmHg (n = 71)	37,5 (8,0)	42,0 (20,0)	ns
pH arterial (n = 71)	7,46 (0,06)	7,44 (0,15)	ns
Biomarcadores			
PCR mg/dl (n = 93)	9,89 (17,6)	11,04 (21,5)	ns
PCT ng/ml (n = 91)	0,20 (0,70)	0,30 (15,9)	0,090
Lactato mg/dl (n = 9)	11,5 (4,5)	35,0 (31,0)	ns
Dímero D mcg/ml (n = 10)	1,83 (1,40)	1,94 (0,50)	ns
Troponina T _{us} ng/l (n = 17)	13,0 (27,0)	312,0 (101,0)	0,077
NT-ProBNP ng/l (n = 96)	411 (1638)	4.829 (3.969)	0,003
Escalas pronósticas			
PSI (n = 96)	77 (52)	134 (53)	0,0001
CURB-65 (n = 96)	1,0 (1,0)	3,0 (2,5)	0,0001
ATS/IDSA Crit. mayores (n = 96)	0,0 (0,0)	0,0 (0,5)	0,0001
ATS/IDSA Crit. menores (n = 96)	0,0 (1,0)	3,0 (1,5)	0,0001

RIC: rango intercuartílico; IMC: índice de masa corporal; ns: no significativo; lpm: latidos por minuto; rpm: respiraciones por minuto; FC: frecuencia cardiaca; FR: frecuencia respiratoria; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; °C: grados centígrados; FG: filtrado glomerular; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; us: ultrasensible; Crit: criterios; ATS/IDSA: American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America; PSI, Pneumonia Severity Index. *Test U de Mann-Whitney.

Hallamos asociación positiva entre los valores de NT-ProBNP y la puntuación de las escalas PSI ($r = 0,124$), CURB-65 ($r = 0,174$) y criterios mayores y menores de ATS/IDSA ($r = 0,182$, $r = 0,088$).

Se calculó el punto de corte idóneo de NT-ProBNP en función de la mortalidad a los 30 días en 1.769 ng/l. Con él se consiguió una sensibilidad de 69,2%, una especificidad del 77,1%, un valor predictivo negativo (VPN) de 94,1% y valor predictivo positivo (VPP) de 32,1% de 0,754 (Figura 2).

Al observar otros biomarcadores de sepsis y de estrés cardiaco como PCR, PCT, lactato, dímero D

Tabla 3. Análisis de regresión logística para estimar el riesgo de mortalidad a los 30 días de pro-péptido natriurético cerebral (NT-PropBNP)

Modelo/Variables	Odds Ratio	IC 95%	p
Modelo 0			
NT-ProBNP*	7,58	2,10-27,38	0,002
Modelo 1			
NT-ProBNP*	7,06	1,52-32,89	0,013
Insuficiencia cardiaca	0,37	0,04-3,82	0,404
Insuficiencia renal	0,32	0,03-3,23	0,333
Edad	1,02	0,98-1,06	0,381

IC95%: intervalo de confianza del 95%; Modelo 0: NT-ProBNP sin introducir ningún factor de confusión. Modelo 1: NT-ProBNP incluyendo edad, insuficiencia cardiaca e insuficiencia renal. *NT-ProBNP dicotomizada: valor menor-igual 1.769 ng/l vs mayor 1.769 ng/l.

y troponina T ultrasensible, entre los grupos de fallecidos y supervivientes, encontramos diferencias aunque éstas no alcanzan la significación estadística (Tabla 2).

En cuanto a la relación del NT-ProBNP y mortalidad, después de controlar los posibles confusores, observamos que el aumento de 100 ng/l contribuye a aumentar un 6% el riesgo de muerte por NAC a los 30 días (OR: 1,06); el aumento de 300 ng/l lo aumenta un 13,9% (OR: 1,14) y el aumento de 1.000 ng/l un 24,3% (OR: 1,24). Al realizar un análisis multivariante dicotomizando por el punto de corte de NT-ProBNP (1.769 ng/l), el riesgo de muerte a los 30 días de el NT-ProBNP sin introducir ningún factor de confusión obtuvo una OR de 7,58 (IC 95%: 2,10-27,38 p = 0,02), y una OR de 7,06 (IC 95%: 1,52-32,89 p = 0,013) cuando junto con la NT-ProBNP se introducen en el modelo, edad, insuficiencia cardiaca e insuficiencia renal (Tabla 3).

Discusión

La NAC es una enfermedad que el 75% de las veces es diagnosticada en los SU¹¹. En ellos se pueden evitar las altas imprecisas y los ingresos innecesarios, los cuales producen en España un coste hasta 8 veces mayor que los pacientes tratados ambulatoriamente (1.210-1.553 € vs 196 €, por episodio)¹². Además, las decisiones iniciales tomadas en urgencias son las que más determinan el pronóstico y la evolución de estos pacientes¹³.

En cuanto a los factores de comorbilidad, en nuestra serie la principal comorbilidad asociada a NAC fue la hipertensión arterial esencial (49%). Quizá pueda deberse a la edad media avanzada de nuestros pacientes (media: 65 años), donde esta enfermedad tiene una gran prevalencia. Al igual que en otras series, otro factor frecuente-

mente asociado fue la patología respiratoria crónica¹⁴. La proporción de pacientes que requieren atenciones en planta hospitalaria es muy variable. En España, el ingreso de los pacientes con NAC se encuentra entre el 39 y el 77%^{15,16}. En nuestro caso ingresamos al 69% lo que nos sitúa en el rango alto.

Respecto a la mortalidad, en nuestro estudio fallecieron 13 pacientes en los primeros 30 días (13,5%). Dado el número de pacientes ingresados y el número intermedio de pacientes que precisaron UCI, quizá cabría esperar una mortalidad menor, aunque nuestros datos son comparables con la literatura, que le sitúan globalmente entre el 10 y el 14%¹⁷.

Actualmente se utilizan las EPG para complementar al juicio clínico. Las más utilizadas en urgencias son el PSI y el CURB-65. Aún así, un alto porcentaje de pacientes con riesgo bajo están siendo ingresados⁴. Por tanto, los marcadores biológicos rápidos a la hora de obtener resultados podrían ser de ayuda. Tradicionalmente se han utilizado marcadores inflamatorios como leucocitos y neutrófilos para apoyar la toma de decisiones. También se emplean en los SU PCR y PCT¹⁸⁻²⁰. Respecto a PCT, troponina T ultrasensible y lactato, hemos encontrado diferencias entre los dos grupos, aunque no llegan a ser significativas. Parece probable que la combinación de EPG y PCT pueda aumentar el rendimiento pronóstico²¹.

Otro campo de estudio son los biomarcadores de origen cardiovascular. Dentro de este grupo encontramos a los péptidos natriuréticos, la adrenomedulina y la coceptina. Para la evaluación pronóstica, estos nuevos marcadores cardiovasculares parecen mejores comparados con leucocitos, PCR y PCT²². Recientemente Albrich *et al.*²³ han diseñado una herramienta añadiendo al CURB-65 la pro-adrenomedulina y clasificando a los pacientes en 3 grupos de riesgo de mortalidad y eventos graves.

En los últimos años se han realizado varios estudios que relacionan la gravedad y la mortalidad de las NAC con elevación sérica de péptidos natriuréticos. En un estudio reciente en España se halló el péptido natriurético MR-proANP significativamente elevado en pacientes con NAC de alto riesgo según las escalas PSI y CURB-65²⁴. También el BNP obtiene niveles significativamente más altos en no supervivientes y un valor pronóstico similar al PSI. Asociando PSI y BNP se ha obtenido una mejoría predictiva²⁵.

El NT-ProBNP se utiliza habitualmente en los SU como marcador cardiaco en la disnea de origen incierto⁵. En nuestra serie encontramos dife-

rencias significativas ($p = 0,0029$) en los niveles de NT-ProBNP del grupo que sobrevive a los 30 días y el que fallece, puede ser un predictor de mortalidad. Además encontramos asociación positiva entre sus niveles y la puntuación de las escalas PSI, CURB-65 y ATS/IDSA. El aumento de este biomarcador supone un aumento de la calificación de estas escalas.

Calculado el punto de corte idóneo en 1.769 ng/l, se encontró un área bajo la curva de 0,75. Los estudios existentes en la actualidad obtienen unos resultados similares. Para un punto de corte óptimo de 1.795 ng/l, Jeong *et al.* obtienen un área bajo la curva de 0,712 y Nowak *et al.*, para un punto de corte de 1.935 ng/l, de 0,73⁷⁻⁸.

Realizamos un análisis multivariante en el que objetivamos que el aumento de NT-ProBNP incrementa el riesgo de muerte, con un aumento de un 24,3% por cada elevación de 1.000 ng/l de péptido. Dado que los péptidos natriuréticos aumentan en la insuficiencia cardíaca⁵ y se pueden modificar por factores no cardíacos como la edad avanzada²⁶ y afectación de la función renal⁹, era interesante comprobar la relación entre factores como la insuficiencia renal y la insuficiencia cardíaca y su previsible impacto sobre la mortalidad. Para evitar la interferencia de estas variables, realizamos un análisis de regresión logística controlando por estos posibles efectos confusores. Observamos que el modelo 0 (NT-ProBNP) consigue clasificar correctamente al 76% de los sujetos, mientras que el modelo 1 (NT-ProBNP, edad, insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal) clasifica correctamente al 82,3%. Esa diferencia del 6,3% y puede asignar a los factores confusores, lo que parecería lógico dada su relación con las NAC^{5,9,25}. En ambos modelos, NT-ProBNP mantiene la significación estadística (Tabla 3).

El punto de corte hallado (1.769 ng/l) otorga un VPN del 94,1% lo que quizá pueda conferir a la prueba valor en el área de urgencias, ya que un resultado menor al punto de corte reduce la posibilidad de una mala evolución. Desde el punto de vista de utilización en los SU, el NT-ProBNP puede ser más práctico que el BNP al tener aclaramiento únicamente renal, ser más estable biológicamente, conservarse la muestra a temperatura ambiente, ser una prueba más rápida (tiempo resultado: 18 minutos) y tener mayor vida media y mayor estabilidad de la molécula²⁷. Aunque ningún biomarcador está aún listo para su uso en la práctica clínica en solitario, la tendencia va en la dirección de reforzar los biomarcadores como una herramienta que pueda añadir información pronóstica^{14,28}.

Las limitaciones del estudio son fundamentalmente las derivadas de un estudio de seguimiento unicéntrico. No incluye a los pacientes en los que hay sospecha de NAC en atención primaria y son tratados sin llegar a ser valorados en el hospital. Seguramente se trate de NAC leves en personas jóvenes y sin comorbilidad. Analizamos la saturación de oxígeno y la presión parcial arterial de oxígeno, pero no así la PO_2/FiO_2 , que sería lo óptimo, por problemas logísticos. Así mismo no hicimos control analítico de NT-ProBNP ni otros biomarcadores de los pacientes durante el mes de seguimiento. Otra limitación es el pequeño tamaño muestral. Sería recomendable la realización de un estudio más amplio que corroborase los hallazgos de este trabajo. Sin embargo, de los datos de la literatura apoyan el uso de biomarcadores en la práctica clínica ya que ayudar a identificar a los pacientes con alto riesgo de deterioro por una inadecuada respuesta del huésped contra el microorganismo²⁹⁻³⁰.

También somos conscientes que edad y los antecedentes de insuficiencia cardíaca y renal crónica son factores confusores que quizá precisen de distintos puntos de corte para evitar su interferencia, y en espera de la ampliación de futuros estudios, en esta muestra que es la primera publicada en España según nuestro conocimiento, la elevación de NT-ProBNP en el momento del diagnóstico en urgencias se asocia con un aumento de la mortalidad a corto plazo y creemos puede resultar útil en la evaluación inicial de pacientes con NAC en los SU.

Bibliografía

1. Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*. 2009;64(Supl 3):iii1-55.
2. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997;336:243-50.
3. Lim WS, Van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community-acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003;58:377-82.
4. Aujesky D, McCausland JB, Whittle J, Obrosky DS, Yealy DM, Fine MJ, et al. Reasons why emergency department providers do not rely on the PSI to determine the initial site of treatment for patients with pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2009;49:e100-8.
5. Januzzi JL, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, et al. The N-Terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol*. 2005;95:948-54.
6. Christ-Crain M, Breidthardt T, Stolz D, Zobrist K, Bingisser R, Miedinger D, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the risk stratification of community-acquired pneumonia. *J Intern Med*. 2008;264:166-76.
7. Jeong KY, Kim K, Kim TY, Lee CC, Jo SO, Rhee JE, et al. Prognostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. *Emerg Med J*. 2011;28:122-7.
8. Nowak A, Breidthardt T, Christ-Crain H, Bingisser R, Meune C, Tanglay Y, et al. Direct comparison of three natriuretic peptides for pre-

- diction of short and long-term mortality in community-acquired pneumonia. *Chest*. 2012;141:974-82.
9. Nowak A, Breidhardt T, Dejung S, Christ-Crain M, Bingisser R, Drexler B, et al. Natriuretic peptides for early prediction of acute kidney injury in community-acquired pneumonia. *Clin Chim Acta*. 2013;419:67-72
 10. Efron B, Tibshirani RJ. An introduction to the bootstrap. Nueva York: Chapman; 1993.
 11. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al; Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44(Supl 2):S27-72.
 12. Bartolomé M, Almirall J, Morera J, Pera G, Ortún V, Bassa J, et al; Maresme Community-Acquired Pneumonia Study Group (GEMPAC). A population-based study of the costs of care for community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2004;23:610-6.
 13. Julián-Jiménez A. ¿Cuándo y dónde ingresar los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad? *Emergencias*. 2011;23:161-3.
 14. Menéndez R, Torres A, Aspa J, Capelastegui A, Prat C, Rodríguez de Castro F. Community acquired pneumonia. New guidelines of the Spanish Society of Chest Diseases and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch Bronconeumol*. 2010;46:543-58.
 15. Llorens P, Murcia J, Laghzaoui F, Martínez-Beloqui E, Pastor R, Marquina V, et al. Estudio epidemiológico de la neumonía adquirida en la comunidad diagnosticada en un servicio de urgencias: ¿influye el índice de Fine en la toma de decisiones? *Emergencias*. 2009;21:247-54.
 16. Almirall J, Bolibar I, Serra-Prat M, Roig J, Hospital I, Carandell E; Community-Acquired Pneumonia in Catalan Countries (PACAP) Study Group. New evidence of risk factors for community-acquired pneumonia: a population-based study. *Eur Respir J*. 2008;31:1274-84.
 17. Julián Jiménez A, González del Castillo J, Candel González FJ. Neumonía adquirida en la comunidad. González del Castillo J, Julián Jiménez A, Candel González FJ, coordinadores. *Manejo de infecciones en urgencias*. Madrid: Edicomplet; 2012; pp. 291-307.
 18. van der Meer V, Neven AK, van den Broek PJ, Assendelft WJ. Diagnostic value of C reactive protein in infections of the lower respiratory tract: systematic review. *BMJ*. 2005;331:26. Epub 2005 Jun 24
 19. Müller F, Christ-Crain M, Breggenzer T, Krause M, Zimmedi W, Mueller B, et al. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort trial. *Chest*. 2010;138:121-9.
 20. Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M, Stolz D, Bouadma L, Wolff M, et al. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2012;55:651-62.
 21. Menéndez R, Martínez R, Reyes S, Mensa J, Filella X, Marcos MA, et al. Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia. *Thorax*. 2009;64:587-91.
 22. Krüger S, Welte T. Biomarkers in community-acquired pneumonia. *Expert Rev Respir Med*. 2012;6:203-14.
 23. Albrich WC, Dusemund F, Rüegger K, Christ-Crain M, Zimmerli W, Breggenzer T, et al. Enhancement of CURB65 score with proadrenomedullin (CURB65-A) for outcome prediction in lower respiratory tract infections: Derivation of a clinical algorithm. *BMC Infect Dis*. 2011;11:112.
 24. Lacoma A, Rodríguez N, Prat C, Ruiz-Manzano J, Andreo F, Ramírez A, et al. Usefulness of consecutive biomarkers measurement in the management of community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31:825-33.
 25. Christ-Crain M, Breidhardt T, Stolz D, Zobrist K, Bingisser R, Miedinger D, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the risk stratification of community-acquired pneumonia. *J Intern Med*. 2008;264:166-76.
 26. Loke I, Squire IB, Davies JE, Ng LL. Reference ranges for natriuretic peptides for diagnostic use are dependent on age, gender and heart rate. *Eur J Heart Fail*. 2003;5:599-606.
 27. Sokoll LJ, Baum H, Collinson PO, Gurr E, Haass M, Luthe H, et al. Multicenter analytical performance evaluation of the Elecsys proBNP assay. *Clin Chem Lab Med*. 2004;42:965-72.
 28. Hodgson D, Nee P, Sultan L. Towards evidence-based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. BET 4: Prognostic value of B-type natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP) in community-acquired pneumonia. *Emerg Med J*. 2012;29:856-7.
 29. Torres A, Ramírez P, Montull B, Menéndez R. Biomarkers and community-acquired pneumonia: tailoring management with biological data. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012;33:266-71.
 30. García-Vidal C, Carratalá J. Early and late treatment in community-acquired pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009;30:54-60.

N-terminal fragment of pro-brain natriuretic peptide plasma concentration: a new predictive biomarker for community acquired pneumonia?

Tazón Valera M, Alonso Valle H, Muñoz Cacho P, Colomo Mármol LF, Gallo Terán J, Hernández Herrero M

Objective: To assess the association between plasma concentration of the N-terminal fragment of the precursor to brain-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and severity of community-acquired pneumonia (CAP) (30-day mortality) at the moment of emergency department diagnosis.

Methods: Prospective observational cohort study of NT-proBNP plasma concentration as the potential indicator of risk of 30-day mortality. Emergency department patients with a clinical-radiographic diagnosis of CAP were enrolled consecutively from February 1 to April 30, 2012.

Results: A total of 110 patients were recruited; 96 (87%) were included. Women comprised 44% of the cohort. The mean (SD) age was 66 (22) years. The mean NT-proBNP concentration was 3747 (10 732) ng/L; the median concentration was 506 ng/L (interquartile range, 2490 ng/L). Thirteen patients (14%) died within 30 days. The mean NT-proBNP concentration was 17 804.85 (24 952) ng/L in patients who died and 1545 (2467) ng/L in survivors ($P=.003$).

Conclusions: NT-proBNP concentration at the time of CAP diagnosis in the emergency department provides a good predictor of early (30-day) mortality. [*Emergencias* 2014;26:94-100]

Keywords: N-terminal fragment of pro-brain-type natriuretic peptide (NT-proBNP). Community-acquired pneumonia. Emergency health services. Mortality.