

# Valor pronóstico del péptido natriurético cerebral y la troponina I en la tromboembolia pulmonar de riesgo moderado y alto

## *Prognostic value of brain natriuretic peptide and troponin I in moderate and high risk pulmonary embolism*

GUILLERMO JAIMOVICH<sup>1</sup>, JUAN BENGER<sup>2</sup>, WALTER M. MASSON<sup>MTSAC, 1, 3</sup>, MAURO L. GIACOMINI<sup>1</sup>, PABLO F. OBERTI<sup>MTSAC, 1, 4</sup>, JOSÉ L. NAVARRO ESTRADA<sup>MTSAC, 1, 5</sup>, ARTURO M. CAGIDE<sup>MTSAC, 1, 6</sup>

Recibido: 27/06/2011  
Aceptado: 26/03/2012

### *Dirección para separatas:*

Dr. Guillermo Jaimovich  
Hospital Italiano de Buenos Aires  
Perón 4190 (C1199ABB)  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
Tel. 54 11 4959-0200 int. 8782  
Fax 54 11 4958-2623  
e-mail:  
guillermo.jaimovich@hospitalitaliano.org.ar

## RESUMEN

### Introducción

El péptido natriurético cerebral (BNP) y las troponinas son marcadores útiles para la estratificación de la tromboembolia pulmonar (TEP), pero se desconoce cuál tiene mejor asociación con la gravedad del cuadro.

### Objetivo

Evaluar ambos marcadores en forma comparativa dentro de una población de riesgo moderado y alto.

### Material y métodos

Se elaboró un registro prospectivo de los pacientes con diagnóstico de TEP que presentaran troponina I (TI) o BNP positivos. Se realizó un ecocardiograma en las primeras 24 horas y seguimiento clínico en la internación. Se estableció un punto combinado de muerte, recurrencia de TEP, shock, hipotensión arterial, asistencia respiratoria mecánica y uso de trombolíticos. Se buscó la asociación entre ambos marcadores y los eventos descriptos.

### Resultados

Se incluyeron 71 pacientes consecutivos. Los pacientes con disfunción moderada o grave del ventrículo derecho presentaron niveles mayores de BNP [661 pg/ml (420-1113) *vs.* 316 pg/ml (129-570);  $p = 0,002$ ], sin diferencias en los niveles de TI [0,115 ng/ml (0,015-0,345) *vs.* 0,24 ng/ml (0,076-0,58);  $p = 0,0788$ ]. Los niveles de BNP fueron mayores en los que presentaron el punto combinado [604 pg/ml (370-934) *vs.* 316 pg/ml (148-900);  $p = 0,042$ ], mientras que con la TI no ocurrió lo mismo [0,12 ng/ml (0,037-0,48) *vs.* 0,13 ng/ml (0,07-0,41);  $p = 0,46$ ].

### Conclusiones

El BNP tuvo valores más elevados en pacientes con disfunción ventricular significativa y en los que tuvieron el punto combinado. Este hallazgo podría reflejar una mayor utilidad del BNP respecto de la TI para identificar a los pacientes con mayor compromiso clínico.

REV ARGENT CARDIOL 2012;80:292-298. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v80.i4.1329>

### Palabras clave >

Embolia pulmonar - Péptido natriurético encefálico - Troponina - Pronóstico

### Abreviaturas >

BNP	Péptido natriurético cerebral	NT-proBNP	Fragmento N-terminal del propéptido natriurético cerebral
DVD	Disfunción ventricular derecha	TEP	Tromboembolia de pulmón
ECD	Eventos clínicos desfavorables	TI	Troponina I

## INTRODUCCIÓN

La tromboembolia venosa tiene una incidencia de 2,1 casos por cada 1.000 personas/año y está cerca de 1% anual en los mayores de 70 años. (1, 2) La tromboe-

mbolia es una de las principales causas de muerte en pacientes hospitalizados y es una causa importante de morbilidad y mortalidad, sobre todo en las personas mayores y entre las que padecen neoplasias malignas. (3)

VEASE CONTENIDO RELACIONADO: <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v80.i4.1486> Rev Argent Cardiol 2012;80:271-2.

Servicio de Cardiología, Instituto de Medicina Cardiovascular, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina  
MTSAC Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

En la tromboembolia de pulmón (TEP), la presentación clínica más relevante de la tromboembolia venosa, la elección del tratamiento está influida por la gravedad en la presentación clínica. (4)

En la última década surgieron diferentes investigaciones con el objetivo de lograr la estratificación del riesgo en el paciente con TEP. Uno de los primeros hallazgos fue la correlación entre diferentes marcadores de estrés o lesión miocárdica [péptido natriurético cerebral (BNP), fragmento N-terminal del propéptido natriurético cerebral [NT-proBNP] y troponinas] y la dilatación o disfunción del ventrículo derecho evidenciada por ecocardiografía o tomografía computarizada. (5-9) El compromiso del ventrículo derecho tiene implicaciones pronósticas relevantes, ya que se asoció con una morbimortalidad mayor. Del mismo modo, los niveles séricos del BNP y de las troponinas se vincularon con una sobrevida menor y con una tasa mayor de complicaciones en los sujetos con TEP. (10-15)

Sin embargo, los trabajos realizados hasta ahora no han comparado ambos marcadores en forma conjunta en pacientes con TEP clínicamente relevante, es decir, de riesgo moderado o alto.

Los objetivos del presente trabajo fueron: 1) describir las características clínicas, diagnósticas, pronósticas y terapéuticas de una población con TEP de riesgo moderado y alto, 2) determinar la asociación entre la troponina I (TI) y el BNP con la disfunción ventricular derecha (DVD) estimada por ecocardiografía, 3) establecer la asociación entre los valores séricos de TI y BNP con la aparición de eventos clínicos desfavorables (ECD) o la necesidad de un tratamiento más complejo como expresión de la gravedad del cuadro clínico.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Selección de la muestra

Se elaboró un registro prospectivo de una muestra de población consecutiva con diagnóstico de TEP, obtenida en la Unidad Coronaria del Hospital Italiano de Buenos Aires entre octubre de 2007 y enero de 2011.

**Criterios de inclusión:** pacientes ingresados a la Unidad Coronaria con diagnóstico de TEP y al menos un marcador sérico positivo (BNP > 90 pg/ml o TI > 0,04 ng/ml). Los pacientes incluidos debían presentar diagnóstico de certeza de TEP dado por angiotomografía de tórax, angiografía pulmonar, centellografía pulmonar concluyente o diagnóstico indirecto (ecocardiograma sugestivo de TEP ± un eco-Doppler venoso de miembros inferiores que mostrara trombosis venosa profunda) en pacientes con alta probabilidad clínica y que no estuvieran en condiciones de ser trasladados para estudio por un método diagnóstico específico.

### Marcadores séricos

El nivel sérico de BNP se determinó mediante la técnica de quimioluminiscencia (Beckman), cuyos valores normales dados por el fabricante son: < 45 años media 12 pg/ml (percentil 95: 33 pg/ml), 45-74 años media 22 pg/ml (percentil 95: 73 pg/ml), > 74 años media 61 pg/ml (percentil 95: 176 pg/ml); y el coeficiente de variación interensayo e intraensayo fue de 2,69% (nivel 100 pg/ml).

El nivel sérico de TI se determinó por la técnica de quimioluminiscencia (Beckman), con un valor de corte dado por el fabricante de 0,04 ng/ml para el percentil 99 de la población sana y un coeficiente de variación de 4,61% (nivel 0,49 ng/ml).

La muestra de sangre se tomó y se procesó al ingreso del paciente a la central de emergencias o a la unidad coronaria si ya se encontraba internado en otro sector del hospital. Los valores de BNP y de TI se expresaron en pg/ml y ng/ml, respectivamente.

### Ecocardiograma

Se realizó un ecocardiograma Doppler color transtorácico dentro de las primeras 24 horas del ingreso a unidad coronaria. Se efectuó sin traslado del paciente y estuvo a cargo de un operador ciego al resultado del laboratorio. Se informó en forma cualitativa y se tomaron como variables de interés: función sistólica del ventrículo derecho (calificada como normal, disfunción leve, moderada o grave), dilatación de cavidades derechas, insuficiencia tricuspídea, hipertensión pulmonar, aplanamiento del *septum* interventricular y trombo en tránsito. Se consideró relevante la DVD de grados moderado y grave.

### Variables clínicas

Las variables clínicas se obtuvieron del examen físico, la radiografía de tórax, el electrocardiograma y el laboratorio de rutina, desde el ingreso y con un seguimiento durante toda la internación. Se especificaron puntos de interés, como hipotensión arterial (tensión arterial sistólica < 90 mm Hg persistente por 15 minutos, en ausencia de otra causa que la justifique), signos de shock, asistencia respiratoria mecánica, mortalidad y recurrencia de TEP intrahospitalarias. También se analizaron el tratamiento instaurado y la incidencia de sangrado mayor (descenso > 10 puntos del hematocrito, en sitio no compresible, intracraneal, que requiriera dos o más unidades de glóbulos rojos o conducta quirúrgica).

### Conducta terapéutica

El tratamiento fue dirigido por los grupos médicos de la unidad coronaria e independientes del registro. La conducta médica en todos los casos estuvo guiada por el conjunto de signos clínicos de gravedad de la TEP, el riesgo de sangrado y en algunas ocasiones por los hallazgos ecocardiográficos, sin tener en cuenta para la decisión el nivel de marcadores séricos.

### Eventos clínicos

Se estableció un punto combinado de ECD: hipotensión arterial, signos de shock, asistencia respiratoria mecánica, uso de trombolíticos, recurrencia de TEP o muerte por cualquier causa intrahospitalaria.

### Análisis estadístico

Los datos continuos entre dos grupos se analizaron con la prueba de la *t* si la distribución de las variables era normal o con la prueba de Mann-Whitney-Wilcoxon si no lo era. Se realizaron modelos de regresión logística para establecer la asociación entre el BNP y la TI con la DVD relevante y los ECD, ajustando por edad, sexo, frecuencia cardíaca, tensión arterial sistólica y signos electrocardiográficos de TEP, y expresando los resultados como *odds ratio* (OR). El BNP y la TI se expresaron como mediana ± rango intercuartil. El resto de las variables continuas se presentaron como media

± desviación estándar y las variables categóricas como porcentajes. Se definió como estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

El estudio se realizó siguiendo las recomendaciones en investigación médica sugeridas por la Declaración de Helsinki, las Guías de Buenas Prácticas Clínicas y las normativas del Comité de Ética local.

## RESULTADOS

### Análisis descriptivo de la población

Se incluyeron 71 pacientes, el 69% de la población eran mujeres y la edad media fue de  $72 \pm 12$  años. De los pacientes incluidos, 5 ingresaron con hipotensión arterial, 2 con insuficiencia respiratoria y el resto se hallaba con estabilidad hemodinámica. Las características basales de la población se detallan en la Tabla 1.

El 69% de los sujetos presentaban al menos un factor de riesgo clínico de enfermedad tromboembólica. El principal síntoma fue disnea (91%) y se optó por la angiotomografía de tórax para el diagnóstico en el 84%. Se hallaron ingurgitación yugular como signo clínico de gravedad en el 52% y el patrón "S1Q3T3" en el electrocardiograma en el 51% de los casos.

La mortalidad intrahospitalaria fue del 9,8%. Se administraron trombolíticos en 21 pacientes (29,6%); el principal motivo de su indicación fue la presencia de signos claros de shock o hipotensión arterial sostenida (52% de los casos). Presentaron sangrado mayor 5 pacientes (7%), 1 de ellos tratado con heparina y los 4 restantes con trombolíticos; en todos ellos la indicación fue por shock o hipotensión arterial. Diecinueve pacientes (26,7%) tenían alguna contraindicación relativa o absoluta para la administración de trombolíticos (cirugía reciente, politraumatismo o sangrado activo).

No hubo diferencia de edad entre los pacientes que presentaron el punto combinado y aquellos que no lo hicieron ( $71 \pm 13$  años *vs.*  $77 \pm 11$  años, respectivamente;  $p = 0,23$ ). Analizando los distintos puntos que lo componen, hubo mayor tendencia al uso de trombolíticos en pacientes menos añosos ( $71 \pm 13$  años *vs.*  $77 \pm 11$  años;  $p = 0,059$ ), sin diferencias en el resto de los eventos analizados.

Los niveles de TI y BNP fueron de  $0,124$  ng/ml ( $0,05$ - $0,42$ ) y de  $492$  pg/ml ( $223$ - $900$ ), respectivamente. El ecocardiograma mostró algún grado de DVD en el 90% de los casos. Dicha disfunción fue de grado moderado o mayor en el 52% del total (DVD relevante). Las características del cuadro clínico y la evolución intrahospitalaria se muestran en la Tabla 2.

De los cinco pacientes admitidos con hipotensión arterial sobrevivieron dos, quienes recibieron trombolíticos administrados en forma sistémica. En tanto, de los dos pacientes admitidos con insuficiencia respiratoria sobrevivió uno y fue tratado con fragmentación y tromboaspiración por vía endovascular.

**Tabla 1.** Características basales de la población

	n = 71
<b>Variables continuas, media ± DE</b>	
Edad, años	72 ± 12
<b>Variables categóricas, n (%)</b>	
Mujeres	49 (69)
<b>Factores de riesgo presentes</b>	
Cirugía en último mes	16 (23)
Ortopédica o neurológica	8 (11)
Otra	8 (11)
TVP-TEP previa	8 (11)
Viaje prolongado	4 (5,6)
Neoplasia conocida	13 (18)
Fractura o traumatismo previos	6 (8,4)
Obesidad	16 (23)
Anticoncepción oral	2 (2,8)
Trastorno protrombótico	1 (1,4)
Embarazo	1 (1,4)
Internación previa	1 (1,4)

DE: Desviación estándar. TEP: Tromboembolia de pulmón. TVP: Trombosis venosa profunda.

### Asociación entre los niveles de BNP y TI con la DVD y los ECD

Los pacientes con DVD relevante mostraron un nivel de BNP significativamente mayor [ $661$  pg/ml ( $420$ - $1.113$ )] que los que tenían función ventricular derecha normal o levemente comprometida [ $316$  pg/ml ( $129$ - $570$ );  $p = 0,002$ ].

No se encontró una diferencia significativa en los niveles de TI al comparar los individuos con o sin DVD relevante ( $0,115$  ng/ml *vs.*  $0,24$  ng/ml;  $p = 0,08$ ).

A su vez, al analizar a los pacientes con y sin ECD, los niveles de BNP fueron mayores en los que presentaron este punto combinado [ $604$  pg/ml ( $370$ - $934$ ) *vs.*  $316$  pg/ml ( $148$ - $900$ );  $p = 0,042$ ], mientras que los valores séricos de TI no mostraron diferencias al comparar ambos grupos [ $0,12$  ng/ml ( $0,037$ - $0,48$ ) *vs.*  $0,13$  ng/ml ( $0,07$ - $0,41$ );  $p = 0,46$ ]. Analizando los distintos componentes del punto combinado, la única variable que tuvo diferencias significativas en el nivel de BNP fue la trombólisis [ $716$  pg/ml ( $425$ - $1.133$ ) *vs.*  $412$  pg/ml ( $153$ - $853$ );  $p = 0,035$ ].

Luego de excluir del análisis a los pacientes que se presentaron de inicio con hipotensión arterial e insuficiencia respiratoria, los niveles de BNP continuaron siendo mayores en los que presentaron DVD relevante y ECD [ $697$  pg/ml ( $429$ - $1.051$ ) *vs.*  $314$  pg/ml ( $110$ - $541$ );  $p = 0,0017$ ; y  $697$  pg/ml ( $412$ - $1051$ ) *vs.*  $316$  pg/ml ( $148$ - $900$ );  $p = 0,03$ , respectivamente].

**Tabla 2.** Características del cuadro clínico y evolución

<b>Examen físico</b>	
TAS mm Hg (± DE)	121 (21)
FC (± DE)	101 (20)
FR (± DE)	24 (6)
Signos de falla derecha, n (%)	37 (52,0)
<b>Electrocardiograma, n (%)</b>	
Patrón S1Q3T3	35 (51,4)
Onda T negativa V1-V4	30 (43,4)
Bloqueo de rama derecha	10 (14,7)
FA/AA	5 (7,2)
<b>Diagnóstico, n (%)</b>	
Angiografía	2 (2,8)
Centellografía pulmonar	4 (5,6)
Angiotomografía de tórax	60 (84,5)
Diagnóstico indirecto	5 (7,0)
<b>Marcadores séricos, mediana (RIC)</b>	
Troponina I (ng/ml)	0,124 (0,05-0,42)
BNP (pg/ml)	492 (223-900)
<b>Ultrasonido, n (%)</b>	
Dilatación del ventrículo derecho <sup>a</sup>	57 (90,4)
DVD moderada-grave <sup>b</sup>	31 (52,5)
Aplanamiento del SIV <sup>c</sup>	27 (47,4)
Hipertensión pulmonar <sup>d</sup>	50 (86,2)
Trombo en cavidades derechas <sup>a</sup>	1 (1,6)
Trombosis venosa profunda <sup>e</sup>	28 (62,2)
<b>Evolución clínica, n (%)</b>	
Evolución clínica desfavorable	28 (39,4)
Muerte	7 (9,8)
Shock	15 (21,1)
Hipotensión arterial	15 (21,1)
Inotrópicos	16 (22,5)
Asistencia respiratoria mecánica	11 (15,5)
Trombolíticos	21 (29,6)
Recurrencia de TEP	2 (2,8)
Sangrado mayor	5 (7,0)

AA: Aleteo auricular. BNP: Péptido natriurético cerebral. DE: Desviación estándar. DVD: Disfunción ventricular derecha. FA: Fibrilación auricular. FC: Frecuencia cardíaca. FR: Frecuencia respiratoria. RIC: Rango intercuartil. SIV: Septum interventricular. TAS: Tensión arterial sistólica.

<sup>a</sup> El total de los pacientes evaluables fue de 63.

<sup>b</sup> El total de los pacientes evaluables fue de 59.

<sup>c</sup> El total de los pacientes evaluables fue de 57.

<sup>d</sup> El total de los pacientes evaluables fue de 58.

<sup>e</sup> El total de estudios realizados fue de 45.

Independientemente del sexo, la edad, la frecuencia cardíaca, la presión arterial inicial y los signos electrocardiográficos al ingreso, se observó una asociación significativa entre el valor de BNP con la DVD relevante (OR 1,003, IC 95% 1,001-1,004; p = 0,008) y

los ECD (OR 1,001, IC 95% 1,0001-1,002; p = 0,023). La asociación entre los niveles de BNP expresados en quintiles con la DVD relevante y los ECD se muestra en las Tablas 3 y 4 y en la Figura 1.

Por el contrario, no se observó una asociación independiente entre el valor de TI y la DVD (OR 6,45, IC 95% 0,9-46; p = 0,07) y los ECD (OR 1,37, IC 95% 0,54-3,51, p = 0,51).

## DISCUSIÓN

La TEP es una patología muy prevaleciente que tiene una gran variación del riesgo de acuerdo con su presentación, cercana al 0% en los casos de riesgo bajo y de alrededor del 25-58% en los de riesgo alto. (6, 16-19) Por otro lado, más del 50% de los casos de TEP corresponden al estrato de riesgo bajo tanto en los registros como en la mayoría de los estudios realizados con marcadores pronósticos. (6, 8, 9, 11, 13, 18) Al presente, diversos estudios realizados con marcadores séricos en pacientes con TEP muestran que pueden discriminar entre los pacientes con o sin DVD relevante y puntos similares a nuestro combinado de ECD.

Como consecuencia de los hallazgos de dichas investigaciones, se han generado algoritmos diagnós-

**Tabla 3.** Quintiles de péptido natriurético cerebral y evolución clínica desfavorable

Quintiles de BNP (máximo-mínimo) (pg-ml)*	OR	IC
Q1 (30-153)	1	
Q2 (160-320)	0,88	0,087-8,84
Q3 (370-622)	6,8	0,83-55,84
Q4 (644-1.021)	3,86	0,52-28,58
Q5 (1.037-4.000)	10,71	1,25-91,73

\* Ajustado por edad, sexo, frecuencia cardíaca, tensión arterial sistólica y signos electrocardiográficos iniciales.

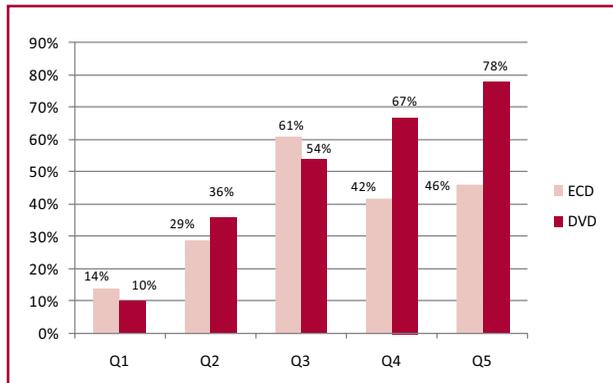
BNP: Péptido natriurético cerebral. IC: Intervalo de confianza. OR: Odds ratio.

**Tabla 4.** Quintiles de péptido natriurético cerebral y disfunción ventricular derecha relevante

Quintiles de BNP (máximo-mínimo) (pg-ml)*	OR	IC 95%
Q1 (30-153)	1	
Q2 (160-320)	6,1	0,5-73,74
Q3 (370-622)	11,4	1,02-127,09
Q4 (644-1.021)	24,43	1,64-229,49
Q5 (1.037-4.000)	34,56	1,88-355,33

\* Ajustado por edad, sexo, frecuencia cardíaca, tensión arterial sistólica y signos electrocardiográficos iniciales.

BNP: Péptido natriurético cerebral. IC: Intervalo de confianza. OR: Odds ratio.



**Fig. 1.** Relación entre los niveles de péptido natriurético cerebral expresados en quintiles y la disfunción ventricular derecha (DVD) y los eventos clínicos desfavorables (ECD).

tics para el manejo de la TEP, que proponen utilizar el BNP o la TI como primer paso en la estratificación del riesgo. (20) Dado que la fisiopatología del deterioro hemodinámico se basa fundamentalmente en la DVD, es lógico pensar que los marcadores séricos relacionados con esta última se asocien con ECD.

Hasta ahora, los estudios de estratificación del riesgo de TEP fueron planteados en un escenario en el que coexisten dos poblaciones claramente diferenciables: grupo I, sin DVD (alrededor del 50% del total de pacientes), cuyo riesgo intrínseco de ECD es extremadamente bajo y en quienes los marcadores séricos (BNP y troponinas) la mayoría de las veces serán negativos, (21, 22) y grupo II, con DVD, cuyo riesgo intrínseco de ECD es moderado o alto, y los marcadores séricos con mucha frecuencia serán positivos. (6, 11) Por lo tanto, es fácil establecer una fuerza de asociación entre dichos marcadores y los eventos clínicos similares a los que en este trabajo se describen como ECD. Los resultados de los distintos estudios planteados en este escenario han posicionado fuertemente tanto al BNP como a las troponinas como métodos de detección para descartar DVD y ECD en caso de que resultaran negativos. No obstante, hasta ahora, estos marcadores no son demasiado útiles para definir una mejor aproximación al riesgo, por lo que es fundamental la evaluación del ventrículo derecho por un método de imagen. (22)

El objetivo de este trabajo fue evaluar la asociación de ambos marcadores con la DVD y la evolución clínica en un grupo de pacientes más comprometidos, aproximadamente el 90% de los sujetos de riesgo moderado o alto. El BNP se asoció en forma significativa con la DVD relevante y también con los ECD, aun ajustando por el sexo, la edad, tensión arterial sistólica, frecuencia cardíaca y los cambios electrocardiográficos. Dividiendo la población en quintiles de BNP ajustados por las mismas variables, se observó una asociación progresiva con la DVD relevante, mientras que sólo hubo un incremento de la incidencia de ECD en el último quintil. El análisis individual de las distintas

variables que componen los ECD mostró únicamente una asociación significativa con la trombólisis.

En este grupo de pacientes no se observó lo mismo con la TI, cuyos niveles no tuvieron diferencias entre pacientes con y sin DVD relevante y ECD. Estos hallazgos contradicen los resultados obtenidos por otros autores, que describen una correlación gradual entre el nivel de la TI y los eventos clínicos. (13) La inclusión de una gran proporción de pacientes con riesgo bajo en estudios previos podría explicar en parte los hallazgos en sus publicaciones.

Esta diferencia entre los marcadores podría deberse a que las variaciones en los niveles de BNP parecerían ser más dinámicas y podrían reflejar con mayor precisión el estado clínico-hemodinámico del paciente. La fuerte asociación entre el BNP con la presión intracavitaria, además de la lesión miocárdica producida por la sobrecarga ventricular derecha, podría ser una explicación para la asociación observada. El hecho de no haberse encontrado una relación progresiva entre los quintiles de BNP y los ECD como en el caso de la DVD relevante podría corresponder a factores ajenos al estado clínico-hemodinámico, como el riesgo hemorrágico, dado que el factor más fuertemente asociado de los ECD fue el uso de trombolíticos.

### Limitaciones

El registro logró reunir 71 pacientes con TEP de riesgo moderado y alto, que si bien es un gran número para un único centro, es bajo para analizar el comportamiento de los marcadores séricos en función del punto combinado propuesto y no permite buscar un punto de corte en el caso del BNP para la predicción de eventos.

El punto de mayor peso dentro del tratamiento complejo es la trombólisis y está influida por el juicio clínico, que pondera no sólo el riesgo intrínseco de la TEP, sino también la probabilidad de sangrado. El análisis de una potencial variable como "intención de trombólisis", incluyendo probablemente a pacientes con gravedad considerable y riesgo elevado de sangrado (edad avanzada, cirugía cercana, etc.), no se contempló en nuestro estudio.

El ecocardiograma no se registró con mediciones predeterminadas, sino que quedó a criterio del operador.

Finalmente, dado el diseño del trabajo y el tamaño de la muestra, la evaluación de la asociación entre los marcadores serológicos y la evolución clínica es limitada, por lo que requiere que se examine en estudios con un número mayor de pacientes y ajustando los resultados con un número mayor de variables.

### Implicaciones clínicas

Actualmente se utilizan ambos marcadores con el fin de dar el primer paso en la estratificación del riesgo. Algunos autores sugieren además que estos marcadores tienen valor pronóstico agregado al eco-

cardiograma y que hasta podrían apoyar la conducta terapéutica. (12, 20, 23) Algunos estudios proponen utilizar el BNP y las troponinas en base a sus resultados independientes y no como análisis comparativos de ellos. En nuestro estudio se evidencia que el BNP, además de seleccionar a los pacientes de riesgo bajo, podría optimizar la estratificación de los sujetos con mayor riesgo. Por su parte, la TI, al no discriminar a los sujetos con mayor probabilidad de desarrollar DVD relevante o ECD, podría quedar relegada a la detección inicial de pacientes con riesgo bajo. En el caso de que se seleccione un marcador sérico para la estratificación del riesgo en los pacientes con TEP clínicamente relevante, probablemente el BNP aporte más información que la TI.

## CONCLUSIONES

En este grupo de pacientes con TEP riesgo de moderado a alto, el BNP mostró valores más elevados en pacientes con DVD significativa y en quienes tuvieron una evolución clínica más complicada. No se encontraron los mismos resultados al explorar los niveles plasmáticos de TI. Este hallazgo podría reflejar una mayor utilidad del BNP respecto de la TI para identificar a los pacientes con mayor compromiso clínico, aunque dichos hallazgos deberían confirmarse en estudios de mayores dimensiones.

## ABSTRACT

### Prognostic value of brain natriuretic peptide and troponin I in moderate and high risk pulmonary embolism

#### Background

Brain natriuretic peptide (BNP) and troponins are useful markers for risk stratification in pulmonary embolism (PE). However, it is not clear which of the two biomarkers has better association with the clinical severity of this condition.

#### Objective

The aim of this study was to assess both biomarkers in moderate and high risk PE populations.

#### Methods

A prospective study was undertaken to analyze all patients diagnosed with PE who had positive troponin I (TI) or BNP levels. An echocardiogram within the first 24 hours and clinical follow up during hospitalization were performed on these patients. A composite endpoint of death, recurrent PE, shock, hypotension, mechanical ventilation and thrombolytic therapy was established. The association of both serum markers with the described events was assessed.

#### Results

Seventy one consecutive patients were included in this study. Patients with moderate or severe right ventricular dysfunction had higher BNP levels (661 pg/ml (420-1113) vs. 316 pg/ml (129-570)  $p=0.002$ ) without significant difference in TI

levels (0.115 ng/ml (0.015-0.345) vs. 0.24 ng/ml (0.076-0.58)  $p=0.0788$ ). BNP levels were higher in patients with composite endpoint [604 pg/ml (370-934) vs. 316 pg/ml (148-900)  $p=0.042$ ], whereas no similar association was found for TI [0.12 ng/ml (0.037-0.48) vs. 0.13 ng/ml (0.07-0.41)  $p=0.46$ ].

## Conclusions

BNP showed higher values in patients with right ventricular dysfunction and composite endpoint, indicating its greater sensitivity to identify patients with more severe clinical involvement.

**Keywords >** Pulmonary Embolism - Brain Natriuretic Peptide - Troponin - Prognosis

## Conflicto de intereses

Ninguno de los autores tuvo relación alguna con cualquier tipo de organización con intereses financieros, directos o indirectos, en los temas, asuntos o materiales discutidos en el estudio que pudieran afectar su conducción o su informe, dentro de los 3 años de comenzado el trabajo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Rosendaal FR, Van Hycklama Vleig, Doggen CJ. Venous thrombosis in the elderly. *J Thromb Haemost* 2007;5(Suppl 1):310-7.
- Sáenz de la Calzada C, Sánchez Sánchez V, Velázquez Martín MT, Tello de Meneses R, Gómez Sánchez MA, Delgado Jiménez J, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en tromboembolismo e hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:194-210.
- Blann AD, Lip GY. Venous thromboembolism. *BMJ* 2006;332:215-9.
- Agno W. Recent advances in the management of venous thromboembolism. *Korean J Hematol* 2010;45:8-13.
- Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología. Guías de práctica clínica sobre diagnóstico y manejo del tromboembolismo pulmonar agudo. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:1330.e1-1330.e52.
- Binder L, Pieske B, Olschewski M, Geibel A, Klostermann B, Reiner C, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation* 2005;112:1573-9.
- Pieralli F, Olivotto I, Vanni S, Conti A, Camaiti A, Targioni G, et al. Usefulness of bedside testing for brain natriuretic peptide to identify right ventricular dysfunction and outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2006;97:1386-90.
- Vuilleumier N, Righini M, Perrier A, Rosset A, Turck N, Sanchez JC, et al. Correlation between cardiac biomarkers and right ventricular enlargement on chest CT in non massive pulmonary embolism. *Thromb Res* 2008;121:617-24.
- Kucher N, Wallmann D, Carone A, Windecker S, Meier B, Hess OM. Incremental prognostic value of troponin I and echocardiography in patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2003;24:1651-6.
- ten Wolde M, Tulevski II, Mulder JW, Söhne M, Boomsma F, Mulder BJ, et al. Brain natriuretic peptide as a predictor of adverse outcome in patients with pulmonary embolism. *Circulation* 2003;107:2082-4.
- Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003;107:2545-7.
- Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, Durieux P, Huisman MV, Chatellier G, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction

in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J* 2008;29:1569-77.

**13.** Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Kasper W, Hruska N, Jäckle S, et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2002;106:1263-8.

**14.** Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, Szulc M, Kurzyna M, Fijałkowska A, et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2003;123:1947-52.

**15.** Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: A meta-analysis. *Circulation* 2007;116:427-33.

**16.** Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser KD, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: Results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1165-71.

**17.** Kucher N, Goldhaber SZ. Risk stratification of acute pulmonary embolism. *Semin Thromb Hemost* 2006;32:838-47.

**18.** Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1386-9.

**19.** Rubio A, Álvarez J, Herrero C, Mancha I, Vergara I, Carmona JR. Disfunción e isquemia ventricular derecha en la embolia pulmonar. *Rev Esp Cardiol* 2004;57:784-6.

**20.** Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism: Part II: Treatment and prophylaxis. *Circulation* 2006;114:e28-e32.

**21.** Torbicki A. Enfermedad tromboembólica pulmonar. Manejo clínico de la enfermedad aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol* 2010;63:832-49.

**22.** Nieto JA, Ruiz-Ribó MD. Tromboembolia pulmonar. Luces y sombras. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:229-32.

**23.** Agnelli G, Becattini C. Acute pulmonary embolism *N Engl J Med* 2010;363:266-74.