

Editorial

Determinación de péptido natriurético tipo B aminoterminal urinario en pacientes con insuficiencia cardiaca: ¿autopista o carretera secundaria?

Urinary Measurement of N-Terminal B Type Natriuretic Peptide in Patients With Cardiac Failure - Highway or Byway?

Paul O. Collinson*

Departments of Cardiology and Clinical Blood Sciences, St. George's Hospital and Medical School, Londres, Reino Unido

Historia del artículo:

On-line el 7 de abril de 2011

Los análisis de orina tienen la ventaja de la comodidad, que resultan familiares a una amplia gama de profesionales de la asistencia sanitaria y no son invasivos. La determinación de la albúmina urinaria desempeña un papel bien establecido en el manejo del paciente diabético y la evaluación de la enfermedad renal. Se ha propuesto el uso de la determinación de la fracción aminoterminal propéptido natriurético tipo B (NT-proBNP) urinario como posible instrumento para la detección de la insuficiencia cardiaca. Un enfoque de este tipo sería idóneo para el diagnóstico extrahospitalario y podría ser de utilidad para el servicio de urgencias. Existe ya un *point of care testing* (POCT) (prueba cerca del paciente) para la determinación tanto del péptido natriurético tipo B (BNP) como del NT-proBNP en sangre total. Si pudiera desarrollarse un método POCT para la determinación del NT-proBNP en orina, podría ser una prueba sencilla y cómoda para la identificación de la insuficiencia cardiaca. Es bien conocida la dificultad que entraña el diagnóstico clínico de la insuficiencia cardiaca. En una revisión sistemática en la que se compararon los signos y síntomas clínicos, el electrocardiograma y la radiografía de tórax, se demostró la baja eficiencia diagnóstica de los signos y síntomas clínicos y se confirmó la superioridad diagnóstica de las determinaciones del péptido natriurético¹. Se ha estimado que un 30-60% de las remisiones de pacientes de atención primaria a la especializada para un estudio diagnóstico ante una sospecha de insuficiencia cardiaca finalmente resultan ser inadecuadas. Disponer de una estrategia para reducir las derivaciones inadecuadas de pacientes con sospecha de insuficiencia cardiaca sería, pues, de inestimable valor, sobre todo en el clima actualmente predominante de escasez de recursos de asistencia sanitaria. Si pudieran reducirse estas derivaciones inadecuadas mediante un POCT para la determinación del NT-proBNP en orina, habría un claro argumento para el uso de esta prueba en función del ahorro de costes. La relación coste-eficiencia favorable que tiene descartar la insuficiencia cardiaca mediante determinación del BNP en suero se ha demostrado ya con anterioridad².

Para poder utilizarlas sistemáticamente, las pruebas diagnósticas deben estar basadas en la evidencia. Para comprobar el valor de la determinación urinaria es necesario analizar si la prueba cumple o no los criterios APT: analíticamente adecuada (A), plausible (P) tanto biológica como clínicamente, y con impacto en el tratamiento (T).

Hay diversos factores analíticos que se debe tener en cuenta al plantear el uso de la determinación del NT-proBNP en orina. Los análisis comerciales actualmente existentes para el NT-proBNP se han optimizado para el uso en suero o plasma. Por el momento, no han sido autorizados para la determinación en orina. Hasta la fecha sólo se ha realizado una evaluación analítica de la idoneidad de las muestras de orina para esa determinación³. En ese estudio se observó que el NT-proBNP era estable en la orina durante un periodo de hasta 48 h a temperatura ambiente. Sin embargo, cuando las muestras de orina habían sido enriquecidas con una cantidad conocida de NT-proBNP, la recuperación del NT-proBNP añadido era baja y variable entre el 16 y el 55%. Esto pone en duda la validez analítica de las determinaciones urinarias. La recuperación del NT-proBNP añadido para enriquecer la muestra debería haber sido constante y próxima al 100%. Hay diversos factores que influyen en la obtención de muestras de orina, y su composición varía de manera notable de un individuo a otro. La variación existente en la concentración urinaria puede compensarse mediante la determinación adicional de la creatinina en orina. La necesidad de una determinación adicional añade mayor complejidad a la relativa simplicidad del análisis de orina.

La plausibilidad biológica de la determinación del NT-proBNP en la orina exige conocer cómo se maneja el NT-proBNP en los riñones. Ha habido cierta controversia sobre el mecanismo de aclaramiento y eliminación del NT-proBNP y sobre la repercusión que tiene la función renal en la validez de las determinaciones de NT-proBNP en los pacientes con disfunción renal. Esta controversia se ha centrado predominantemente en la ventaja atribuida a la determinación del BNP respecto a la del NT-proBNP en los pacientes con disfunción renal. Un efecto colateral es que se han aclarado en cierta medida los mecanismos por los que se produce el aclaramiento. En una serie de estudios de cateterismo, se ha examinado la extracción renal tanto del BNP como del NT-proBNP. Al comparar la extracción renal de BNP y de NT-proBNP en voluntarios sanos mientras realizaban ejercicio, se demostró que, aunque había una diferencia arteriovenosa para ambos, los valores

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

DOI: 10.1016/j.recesp.2010.10.017, Rev Esp Cardiol. 2011;64:365-72

* Autor para correspondencia: Departments of Cardiology and Clinical Blood Sciences, St George's Hospital and Medical School, London SW17 0RE, Reino Unido.

Correo electrónico: paul.collinson@stgeorges.nhs.uk

Full English text available from: www.revespcardiol.org

eran comparables. La extracción renal del BNP y el NT-proBNP explicaba tan sólo un 15-20% de la eliminación total⁴. Estudios previos de pacientes remitidos a un cateterismo cardiaco han mostrado unos valores comparables. En un estudio de cateterismo selectivo en pacientes con hipertensión o cirrosis, se comparó la extracción de BNP y NT-proBNP en todo el lecho vascular renal y en el lecho vascular periférico de la parte inferior del cuerpo. Este estudio puso de relieve que había una extracción comparable de BNP (16%) y de NT-proBNP (16%) en el lecho vascular renal, pero que en el lecho vascular periférico de la parte inferior del cuerpo había una extracción significativa de BNP (12,5%), mientras que no había extracción de NT-proBNP⁵. En un estudio de 165 pacientes hipertensos a los que se practicó un cateterismo por una sospecha de estenosis arterial renal, se examinó el aclaramiento renal de BNP y de NT-proBNP y se determinó también la filtración glomerular estimada (FGe). Los autores pudieron demostrar que el aclaramiento de ambos péptidos era similar, se veía afectado de igual manera por la FGe y se comportaba tal como era de prever para péptidos de pequeño tamaño⁶. Al comparar las determinaciones del NT-proBNP en orina con los valores séricos, parece haber un efecto de umbral en un valor de NT-proBNP de aproximadamente 846 ng/l (100 pmol/l). Sin embargo, la relación entre el NT-proBNP urinario y la función renal es complicada³. Un deterioro de la función renal puede reducir el aclaramiento, pero también puede causar una reducción de la resorción o el catabolismo intrarrenal. A juzgar por la evidencia disponible actualmente, cabe pensar que el NT-proBNP urinario pueda verse afectado por la función renal, pero no de forma predecible. Pero por otro lado, la evidencia disponible indica que el NT-proBNP continúa siendo útil desde el punto de vista diagnóstico en los pacientes con enfermedad renal crónica⁷. Cuando a los pacientes con enfermedad renal en estadio terminal se les examina el corazón con pruebas de imagen, son los signos de lesión miocárdica difusa lo que predice la elevación del NT-proBNP y un pronóstico desfavorable⁸.

La plausibilidad clínica de la determinación de NT-proBNP en orina dependerá de la eficiencia diagnóstica para confirmar o descartar la presencia de insuficiencia cardiaca. Actualmente hay que considerar dos posibles escenarios clínicos: descartar la insuficiencia cardiaca en pacientes ambulatorios y confirmar o descartar la insuficiencia cardiaca aguda en pacientes que acuden al servicio de urgencias con disnea.

El único estudio clínico en el que se ha examinado la determinación de NT-proBNP en orina para el diagnóstico de la insuficiencia cardiaca crónica extrahospitalariamente no utilizó el análisis actualmente comercializado⁹. En ese estudio se examinó el rendimiento diagnóstico mediante un análisis de la curva de características operativas del receptor (ROC) y se comparó el área bajo la curva (AUC). Los valores de AUC para el NT-BNP en orina y en plasma fueron de 0,831 y 0,84, respectivamente. En este estudio, la prevalencia de la enfermedad fue baja, aun cuando el tamaño muestral total era razonable (28 casos, n = 1.308).

Se han realizado cuatro estudios en los que se ha examinado a una población no ambulatoria. En uno de ellos se utilizó un análisis no comercial y se comparó a 34 pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca aguda con 82 controles en cuanto al diagnóstico final de insuficiencia cardiaca aguda¹⁰. El AUC fue de 0,93 para la determinación del NT-proBNP en orina y de 0,96 para la del NT-proBNP en plasma. Los tres estudios que emplearon el análisis actualmente comercializado examinaron poblaciones ligeramente diferentes. Dos de ellos evaluaron el rendimiento diagnóstico. En ambos casos se utilizó un diagnóstico final de insuficiencia cardiaca que incorporaba la ecocardiografía para la evaluación de la función cardiaca, pero ninguno de los dos diferenció la disfunción sistólica de la diastólica. Un estudio mostró una equivalencia diagnóstica, con valores de AUC de 0,96 para el NT-proBNP en orina y de 0,98 para la determinación del

NT-proBNP en plasma, pero hubo una prevalencia de enfermedad elevada (96 casos, n = 116)¹¹. La presencia de un NT-proBNP en orina elevado se asoció a un pronóstico adverso, si bien las determinaciones de NT-proBNP en suero tuvieron un rendimiento diagnóstico ligeramente mejor que el de la determinación en orina (0,8 frente a 0,75, para suero frente a orina). La población estudiada se describe como formada por pacientes consecutivos con insuficiencia cardiaca, pero no se indica si se trataba de pacientes ambulatorios o de ingresos hospitalarios. El segundo estudio observó un AUC significativamente peor para la determinación del NT-proBNP en orina, con un valor de 0,72, en comparación con 0,94 para la determinación en suero (47 casos, n = 123)³. La población estudiada se describe como pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca. Hubo varias diferencias entre los dos estudios. En primer lugar, las poblaciones no parecen ser similares en cuanto a la gravedad de la insuficiencia cardiaca. En el estudio que mostró una equivalencia diagnóstica¹¹, la mayoría de los pacientes tenían una insuficiencia cardiaca de clase I o II de la *New York Heart Association* (NYHA) (lo que indica que podría tratarse de pacientes ambulatorios); el segundo estudio³ examinó a pacientes con insuficiencia cardiaca de clase III o IV de la NYHA. En segundo lugar, un estudio utilizó muestras congeladas, posteriormente descongeladas y centrifugadas antes del análisis, mientras que el estudio en el que se registró menor exactitud utilizó muestras en fresco. Las muestras congeladas, descongeladas y centrifugadas pueden haber tenido menor interferencia analítica.

El tercer estudio, que empleó el test comercializado, examinó a 138 pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca descompensada aguda. En el artículo publicado en *REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA*, se comparó la capacidad de la determinación de NT-proBNP en plasma y orina de predecir un pronóstico adverso, en vez de comparar la exactitud diagnóstica¹². Los autores observaron que el NT-proBNP en plasma, pero no en orina, predecía un pronóstico adverso (muerte o reingreso por insuficiencia cardiaca) a pesar de que se subdividiera a los pacientes en función de la FGe (superior o inferior a 60) o de la fracción de eyección ventricular izquierda (superior o inferior al 45%). Esto difería de lo que habían observado anteriormente en una población en un estado menos grave¹¹.

El tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardiaca está bien definido y se utilizó toda una gama de terapias que produjeron una mejoría tanto sintomática como pronóstica. La determinación del NT-proBNP en suero o plasma para el diagnóstico está bien establecida^{13,14} y la evidencia disponible indica que estas determinaciones pueden ser útiles para orientar el tratamiento¹⁵. La utilidad de las determinaciones urinarias parece ser más limitada. Según la evidencia obtenida hasta la fecha, puede tener valor diagnóstico en los exámenes de detección sistemática extrahospitalarios, pero parece ser mucho menos eficiente en los pacientes con gravedad creciente de la insuficiencia cardiaca y en casos de insuficiencia cardiaca aguda. Lamentablemente, los pacientes no hospitalizados pueden sufrir insuficiencia cardiaca grave no identificada. Además, las determinaciones en orina parecen ser más propensas a sufrir interferencias derivadas de la disfunción renal. Por otra parte, presentan el problema de la variabilidad de la concentración de la orina. Esta variabilidad puede tenerse en cuenta mediante la determinación simultánea de la creatinina. La corrección de los valores obtenidos de NT-proBNP en orina en función de la creatinina mejoró la eficiencia diagnóstica, pero no lo suficiente como para hacer que el NT-proBNP urinario tuviera un rendimiento diagnóstico equivalente al de la determinación en suero³. La corrección mediante el valor de creatinina en orina no mejoró la eficiencia pronóstica de la determinación de NT-proBNP en orina¹².

Por último, en el paciente en quien se sospecha insuficiencia cardiaca cuando acude a un médico de atención primaria o un

clínico hospitalario, la evaluación incluye más cosas que la sola determinación del NT-proBNP. Generalmente es necesaria una evaluación de la función renal, así como de otros sistemas. La determinación urinaria es insuficiente para ello.

En resumen, la determinación del NT-proBNP en orina sería apropiada para el examen de detección sistemática extrahospitalario, más que como prueba diagnóstica principal. La determinación del NT-proBNP en orina tendrá aplicación diagnóstica si se demuestra que la detección sistemática de la insuficiencia cardíaca en pacientes extrahospitalarios resulta útil, si se dispone de un método validado para esa determinación y si estudios prospectivos a gran escala confirman la exactitud diagnóstica de la determinación de NT-proBNP en orina para este fin. Eso son muchos sí.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess*. 2009;13:1–207. iii.
- Collinson PO. The cost effectiveness of B-Type natriuretic peptide measurement in the primary care setting—a UK perspective. *Congest Heart Fail*. 2006;12:103–7.
- Michielsen EC, Bakker JA, Kimmenade RR, Pinto YM, Dieijen-Visser MP. The diagnostic value of serum and urinary NT-proBNP for heart failure. *Ann Clin Biochem*. 2008;45:389–94.
- Schou M, Dalsgaard MK, Clemmesen O, Dawson EA, Yoshiga CC, Nielsen HB, et al. Kidneys extract BNP and NT-proBNP in healthy young men. *J Appl Physiol*. 2005;99:1676–80.
- Goetze JP, Jensen G, Moller S, Bendtsen F, Rehfeld JF, Henriksen JH. BNP and N-terminal proBNP are both extracted in the normal kidney. *Eur J Clin Invest*. 2006;36:8–15.
- Van Kimmenade RR, Januzzi Jr JL, Bakker JA, Houben AJ, Rennenberg R, Kroon AA, et al. Renal clearance of B-type natriuretic peptide and amino terminal pro-B-type natriuretic peptide: a mechanistic study in hypertensive subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:884–90.
- Manzano-Fernández S, Januzzi JL, Boronat-García M, Pastor P, Albaladejo-Oton MD, Garrido IP, et al. Impact of kidney dysfunction on plasma and urinary N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with acute heart failure. *Congest Heart Fail*. 2010;16:214–20.
- Sharma R, Gaze DC, Pellerin D, Mehta RL, Gregson H, Streather CP, et al. Raised plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations predict mortality and cardiac disease in end-stage renal disease. *Heart*. 2006;92:1518–9.
- Ng LL, Loke IW, Davies JE, Geeranavar S, Khunti K, Stone MA, et al. Community screening for left ventricular systolic dysfunction using plasma and urinary natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1043–50.
- Ng LL, Geeranavar S, Jennings SC, Loke I, O'Brien RJ. Diagnosis of heart failure using urinary natriuretic peptides. *Clin Sci (Lond)*. 2004;106:129–33.
- Cortes R, Portoles M, Salvador A, Bertomeu V, García DB, Martínez-Dolz L, et al. Diagnostic and prognostic value of urine NT-proBNP levels in heart failure patients. *Eur J Heart Fail*. 2006;8:621–7.
- Manzano-Fernández S, Januzzi JL, Boronat García M, Bonaque-González JC, Muñoz-Esparza C, Albaladejo-Otón MD, et al. Valor pronóstico comparativo del pro-peptido natriurético tipo B aminoterminal urinario en pacientes con desestabilización aguda de insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:365–72.
- Januzzi JL, Van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordóñez-Llanos J, Santalo-Bel M, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J*. 2006;27:330–7.
- Hildebrandt P, Collinson PO, Doughty RN, Fuat A, Gaze DC, Gustafsson F, et al. Age-dependent values of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide are superior to a single cut-point for ruling out suspected systolic dysfunction in primary care. *Eur Heart J*. 2010;31:1881–9.
- 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.