



Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1ª Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
 Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario
 Rosario - Santa Fe - República Argentina

Artículo especial

4 de septiembre de 2009

Valor pronóstico del péptido natriurético cerebral en tromboembolismo pulmonar

(*)Uzeta J. Caleb

(**)López Riverol Otoniel

(**)Jiménez Flores Fernando

(**)Pérez Tirado José Manuel

(**)Agustín Martínez Juan Pablo

(***)Conde Mercado José M.

Introducción

La tromboembolia pulmonar (TEP) continúa siendo una enfermedad, además de común, muy conflictiva, no solo en los aspectos clínicos o epidemiológicos sino aun en la terapéutica temprana que permita disminuir la mortalidad elevada en los hospitales de todo el orbe. Solo en los Estados Unidos de América se presentan aproximadamente 600 000 episodios anuales, de los cuales el 50% son mortales por enfermedad tromboembólica, solo un 7% de los cuadros de TEP son diagnosticados y tratados a tiempo y hasta un 59 % de los pacientes que tienen este problema nunca son diagnosticados. En un estudio basado en hallazgos de autopsia se encontró que la incidencia anual de la TEP ajustada a edad y sexo variaba entre 48 a 69 episodios por cada 100 000 defunciones. En el ámbito de la Medicina Crítica (MC) y específicamente en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) de tipo médico-quirúrgico, se ha detectado que entre el 10 y 30% de los pacientes graves presentan en la primera semana de internamiento episodios de TEP de severidad variable, mientras que en UCI que atienden pacientes traumatizados, la incidencia puede ser hasta de 60% en las primeras dos semanas de internamiento.

Los diagnósticos en las áreas de MC y en particular en los Servicios de Urgencias, requieren cada

vez más rapidez en los estudios que fundamenten las causas del estado crítico de los pacientes, en particular en entidades clínicas como la TEP, lo que de pautas a los médicos para la toma de decisiones no solo de la ubicación del paciente, así como de la terapéutica a establecer que modifique el pronóstico de los enfermos. La TEP representa una emergencia universal que compromete la vida y en donde el diagnóstico ha representado siempre un reto para el internista o el médico especialista en MC.

El amplio repertorio de estudios de que se dispone en la actualidad para el diagnóstico de esta entidad es variable e incluye desde la detección de los síndromes clínicos que se manifiestan por dolor pleurítico, disnea súbita o infarto pulmonar, a los exámenes de laboratorio como las gasometrías arterio-venosas, que no colaboran directamente al diagnóstico, pero auxilian en la evaluación funcional de la falla cardiopulmonar del paciente con TEP. En el ámbito del laboratorio clínico recientemente se agregó el dímero D que ha sido mas útil para la trombosis venosa profunda, que para el embolismo. El electrocardiograma tampoco ha sido un estudio diagnóstico certero pues solo identifica respuestas cardiacas asociadas a los cambios secundarios al TEP como las taquiarritmias acompañantes. Los estudios de imagen no invasivos incluyen desde la radiología simple del tórax, poco útil, la tomografía axial de tórax, asociada al uso de medio de contraste permite sobre todo en su variedad de *cortes helicoidales* hacer el diagnóstico de lesiones intravasculares < de 1 mm y aun en la periferia pulmonar. El ultrasonido sobre todo en la variedad Doppler está dirigido a la detección de los problemas venosos y el ecocardiograma tampoco ha redituado lo que se esperaba de él, dado que muchos pacientes tienen estudios totalmente normales y padecen TEP, pero su utilidad radica en el diagnóstico diferencial de entidades que semejan el embolismo, como el infarto del miocardio y el tamponamiento cardiaco. La gammagrafía pulmonar ventilatoria-

(*)Uzeta J. Caleb

Residente de I Año de

Curso de postgrado en Cardiología

Instituto Nacional de Cardiología "Dr. Ignacio Chávez"

(**)López Riverol Otoniel,

(**)Jiménez Flores Fernando,

(**)Pérez Tirado José Manuel,

(**)Agustín Martínez Juan Pablo,

Residentes de III Año

Curso de Postgrado en Medicina Interna

Hospital Juárez de México

(***) Dr. José M. Conde Mercado

Director Médico

Hospital Juárez de México. Secretaría de Salud

© 2009 Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1ª Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
 Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario.

Todos los derechos reservados.

e-mail: info@clinica-unr.com.ar / www.clinica-unr.org

Julio de 2009

perfusoria es la segunda línea de diagnóstico después de la angiografía pulmonar, que está contraindicada en enfermos intolerantes a los medios de contraste radiológicos o cuya función hemodinámica está muy inestable. El hallazgo de defectos en 2 segmentos pulmonares de ubicación diferente hace de este estudio altamente probable el diagnóstico de TEP. Últimamente la resonancia magnética se ha agregado para estudiar pacientes no solo con TEP sino con enfermedad venosa profunda que tienen daño renal o alto riesgo de padecerla, con el inconveniente de no detectar lesiones pulmonares muy periféricas o pequeñas.

Algunos de estos estudios, sobre todo los de mayor complejidad tienen una disponibilidad restringida en muchos centros hospitalarios, lo que hace difícil usarlos en forma habitual. En cuanto a estudios con invasividad, solo la angiografía pulmonar permanece como el elemento diagnóstico más importante a realizar en algunos pacientes seleccionados dado que es un recurso que solo se realiza en centros de Imagenología especializados y que representa además un estudio con importantes complicaciones muchas veces letales.

Biomarcadores cardiacos

La tecnología actual y la futura basada en la proteómica ofrecen al clínico amplias posibilidades de moléculas marcadoras de diversas situaciones que acompañan a procesos isquémicos o inflamatorios cardíacos y que se denominan "biomarcadores". A partir de unos años a la fecha, la disponibilidad de biomarcadores cardiacos útiles (25,26) en el diagnóstico temprano de enfermedades cardiovasculares o cardiopulmonares como la tromboembolia ha modificado la perspectiva clínica sobre todo para establecer una terapéutica inmediata al episodio clínico. Dentro de estos marcadores se encuentran la troponina y el péptido natriurético cerebral (BNP) o su precursor llamado *NT-pro-brain natriuretic peptide* (NT-proBNP). En el cuadro 1, se enumeran una serie de biomarcadores disponibles para el diagnóstico cardiovascular. Estos marcadores como se indica en ese cuadro son útiles para identificar desde la inestabilidad de la placa coronaria en el caso de los síndromes coronarios agudos, los procesos tempranos y tardíos de isquemia miocárdica, los trastornos inflamatorios asociados a cardiopatías y la presencia de insuficiencia ventricular. En este último caso ha sido el BNP y el fragmento terminal de su prohormona (NT-proBNP) los más reconocidos como buenos marcadores de la respuesta del estrés de la pared ventricular y son liberados por el tejido miocárdico en función de lo anterior, sin que exista necrosis y precediendo a la isquemia. En la presente revisión analizaremos experiencias publicadas en la literatura mundial con el uso de este biomarcador, que como los demás son parámetros biológicos cuantificables que potencialmente proveen información adicional sobre la enfermedad, en este caso de la TEP. Para el clínico los

biomarcadores proporcionan información certera, pronta y costo-efectiva de la enfermedad, no solo para el diagnóstico, sino para el monitoreo del tratamiento y el pronóstico de los enfermos. La experiencia obtenida hasta ahora con la aplicación cada vez de un mayor número de estudios prospectivos ha demostrado resultados consistentes, que han modificado el manejo de varias enfermedades o las medidas preventivas a nivel individual. Desafortunadamente el mayor obstáculo encontrado en la cuantificación clínica de estos marcadores de líquidos corporales (sea plasma, suero u orina) se relaciona a la naturaleza dinámica de estas moléculas, proteínas o enzimas que están sujetas a una variabilidad tanto biológica como de la técnica de análisis. En particular para el biomarcador que nos ocupa y en particular en la falla ventricular existen controversias acerca del papel de estos péptidos para guiar tratamientos como monitores del mismo. Menor controversia existe ahora en cuanto a su posibilidad diagnóstica, aunque hay que reconocer que todavía se encuentra en fases tempranas de su aplicación universal, que abarque diferentes grupos étnicos, así mismo es imperiosa una estandarización de las técnicas de medición.

La disfunción ventricular derecha, es un hallazgo común en pacientes con TPE y predice un mal pronóstico en estos pacientes (1). Esta insuficiencia cardiaca, no solo resulta de la sobrecarga o lesión del miocardio, si no también, de una interacción compleja entre cambios inflamatorios, genéticos, neurohormonales y bioquímicos de los cardiomiocitos, del intersticio cardiaco o ambos (2). Resultando en un incremento en el número de enzimas, hormonas, sustancias biológicas y otros marcadores de mal funcionamiento y estrés cardiaco, llamados biomarcadores, que al parecer tienen una gran implicación clínica(2). Morrow y de Lemos, mencionan tres criterios que deben de existir para que un biomarcador sea útil en la clínica. Primero, que sea una prueba segura y que pueda repetirse múltiples veces. Segundo, el biomarcador debe proveer información que no está disponible en la clínica del paciente. Tercero, los niveles del mismo servirán para tomar una decisión médica (3). Se presenta en la Tabla 1 la relación de biomarcadores cardiacos de uso actual.

Tabla 1.

Condición	Marcador(es)
Marcador temprano de necrosis	Mioglobina Isoformas de CK-MB H-FABP
Marcadores intermedios/tardíos de necrosis	cTNI cTNT CK-MB
Disnea/Insuficiencia cardiaca	BNP NT-proBNP
Inflamación	Hs-CRP MPO sCD40L MMP-2.9 Lp-PLA2
Inestabilidad de placa	MPO MMP-2.9 sCD40L PAPP-A PIGF
Isquemia	BNP NT-ProBNP Colina (PLCHO-WBCHO) FFAu IMA (Factor predictor negativo?) H-FABP

H-FABP-Proteínas fijadoras tipo ácido graso cardiacas. Hs-CRP-proteína C altamente sensible. MPO-mieloperoxidasa. sCD40L-Ligando soluble CD40. MMP-matriz de metaloproteinas. PIGF-factor de crecimiento placentario. Lp-PLA2- Lipoproteína ligada a la fosfolipasa A2. PAPP-A- proteína plasmática asociada al embarazo. IMA-Ibúmina modificada por isquemia. FFAu- ácidos grasos no expuestos. PLCHO y WBCHO- colina plasmática y de sangre total respectivamente.

El precursor del BNP, del inglés BNP (*Brain Natriuretic Peptide*), y el pro BNP N-terminal, es una pre-pro-hormona del BNP de 134 aminoácidos, sintetizada en los miocitos y transformada en la pro hormona de BNP de 108 aminoácidos. Esta pro hormona es liberada durante el estrés hemodinámico, cuando los ventriculos están dilatados o hipertróficos o cuando se somete a una tensión de su pared (4). Esta pro- hormona es transformada por endoproteasas en la circulación en dos polipéptidos: NT-pro-BNP que es inactivo de 76 aminoácidos y en el BNP que es el activo de 32 aminoácidos el cual produce (Vasodilatación arterial, diuresis y natriuresis, además reduce la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona y del sistema nervioso simpático (4).

Predictores de riesgo en embolismo pulmonar

La estratificación pronostica en pacientes con TEP agudo, quizás tenga repercusiones en el manejo de los pacientes; en aquellos identificados con bajo riesgo de complicaciones, se prefiere tratamiento ambulatorio y el paciente identificado con alto riesgo quizás se beneficie con un tratamiento más agresivo (5). Existen modelos pronósticos de mortalidad a 30 días, que incluyen 11 factores, en los que se incluyen clínicos y demográficos (6, 7), Ver Tabla 2:

Tabla 2

Factor de riesgo	Interpretación del riesgo
• Edad = 1 punto por cada año	• Clase I. Muy bajo riesgo <65 puntos
• Masculino= 10 Puntos	• Clase II. Bajo riesgo 66-85 puntos
• Cáncer= 30 puntos	• Clase III. Riesgo intermedio 86-105 puntos
• Insuficiencia Cardiaca=10 puntos	• puntos
• EPOC=10 puntos	• Clase IV. Riesgo alto 106-125 puntos
• Pulso mayor de 110 por minuto=20 puntos	• Clase V. Muy alto riesgo >125 puntos
• Presión sistólica <100mmHg=30 puntos	
• Frecuencia respiratoria mayor de 30 RPM=20 puntos	
• Temperatura <36 grados Celsius=20 puntos	
• Estado mental alterado (Desorientación, letargo, estupor o coma)=60 puntos	
• Saturación de oxígeno <90%=20 puntos	

Tomado de: Am J Respir Crit Care Med 2005 Oct 15; 172(8):1041

El modelo pronóstico de validación interna, esta fundamentado sobre la base de una cohorte retrospectiva de 15531 adultos, con diagnóstico de TEP de 186 hospitales de Pensilvania, 10357 pacientes fueron utilizados para la cohorte de derivación. De la clase III a la V se obtuvo una sensibilidad de 90% y una especificidad de 44%, un Valor Predictivo Positivo (VPP) de 14%, con un Valor Predictivo Negativo (VPN) del 98%.

El modelo pronóstico de validación externa se basa en una cohorte prospectiva de 367 pacientes con TEP, de 117 departamentos de emergencia europeos. Ver tabla 1:

Tabla 3.

Clase	Cohorte de Derivación	Cohorte de Validación interna	Cohorte de validación externa
I	1.1%	1.6%	0%
II	3.1%	3.5%	1.7%
III	6.5%	7.1%	3.2%
IV	10.4%	11.4%	4%
V	24.5%	23.9%	10%

Tomado de Amer J Respir Crit Care Med 2005;172:1041, Eur Heart J. 2006;27:476

Además existen otros modelos como el índice de severidad del embolismo pulmonar (PESI), que tiene alta sensibilidad y un VPN mejor que el score de riesgo de Ginebra, (sensibilidad 100% y especificidad 13%), mientras que el segundo se divide en 2 grupos de riesgo con mortalidad a 30 días: pacientes con bajo riesgo un 5.6%, pacientes con alto riesgo un 15.5% (8).

Tabla 4

Marca dor	Referencia	No.	Mujer (%)	Edad	Ensayo	Hora de toma	Nivel BNP
Pro BNP	Maziere (6)	60	60	72 ± 15	Roche, Elecsys 2010 analyzer	Admission	1,000 pg/mf
	Puls (8)	107	63	61 ± 6	Roche, Elecsys 2010 analyzer	Admission, 4 h, 8 h, 24 h	1,000 pg/ml
	Binder (12)	124	60	60 ± 18	Roche, Elecsys 2010 analyzer	Admission, 4 h, 8 h, 24 h	1,000 pg/ml
	Kostrubiec (13) Pruszczyk (15)	100	65	63 ± 18	Roche, ECLIA	Admission	600 pg/ml
		79	63	63 ± 17	Roche, Elecsys 2010 analyzer	Admission	600 pg/ml
	Kucher (18)	73	41	61 ± 18	Roche, Elecsys 2010 analyzer	Admission	500 pg/ml
BNP	Logeart (7)	67	41	64 ± 17	Biosite Diagnostics, Triage	Admission	100 pg/ml
	Kline (9)	181	58	53 ± 17	Biosite Diagnostics, Triage	Admission	90 pg/mf
	Ray (10)	51	65	79 ± 9	Biosite Diagnostics, Triage	Admission	100 pg/ml
	Pieralli (11)	61	74	75 ± 14	Biosite Diagnostics, Triage	Admission	89 pg/ml
	Krüger (14)	46	36	57 ± 19	Biosite Diagnostics, Triage	Admission	90 pg/ml
	Kucher (16)	73	41	61 ± 18	Biosite Diagnostics, Triage	Within 4 h	90 pg/mf
	ten Wolde (17)	110	—	58 ± 18	Immunoradiometric assay, Shionoria	Admission	75 pg/ml

Tomado de: Am J Respir Crit Care Med 2008;178: 425

La disfunción ventricular derecha valorada por ecocardiografía quizás predice mortalidad relacionada con TEP, con un nivel de evidencia II, esto sostenido por una revisión sistemática de 7 estudios, los cuales asociaron la disfunción ventricular derecha con un incremento mayor del doble de riesgo de mortalidad relacionado con TEP, pero los valores predictivos fueron bajos (4-5%), en pacientes normotensos (9). Otro dato relacionado es la hipocinesia ventricular derecha en el ecocardiograma que predice mortalidad temprana en pacientes con TEP y presión sistólica de 90 mmHg o mayor, aumentando 2 veces más el riesgo de muerte a los 30 días, después de ajustarlo a otros predictores significativos(10).

BNP o NT-ProBNP como valor pronóstico en TEP

Si bien ya se comentó el BNP es una neurohormona secretada por los ventrículos en respuesta al estrés ventricular, el cual ha sugerido ser de utilidad en el diagnóstico de disfunción ventricular derecha en TEP aguda y subsecuentemente predice mortalidad y eventos adversos serios, especialmente en

pacientes con un estatus hemodinámico inicial normal (11).

Existen múltiples estudios que avalan esta asociación. Según Kucher y col; la elevación del pro-BNP está relacionada con resultados adversos. En un estudio de 73 pacientes con TEP aguda, donde fueron definidos los eventos adversos (muerte intrahospitalaria, resucitación cardiopulmonar, ventilación mecánica, terapia presora, trombolisis, fragmentación del trombo por cateterismo cardiaco, embolectomía quirúrgica) 53 pacientes de este estudio estuvieron libres de estos eventos, cuantificando un nivel medio de pro-BNP de 121 pg/ml; 20 pacientes con resultados adversos tuvieron niveles de 4250 pg/ml de pro-BNP (promedio); los niveles promedio de pro-BNP mayores a 500 pg/ml tuvieron un 97% de VPN para evento adverso (12).

Existen muchas diferencias entre los niveles séricos de BNP o NT-ProBNP, el tipo de ensayo para determinarlo, y el tipo de biomarcador (13); como lo especifica la Tabla 4.

La tabla anterior ilustra una revisión sistemática reciente, de 13 estudios, con 1132 pacientes con el diagnóstico de TEP aguda basado en la realización de

tomografía helicoidal, gammagrafía pulmonar y angiografía arterial pulmonar; donde el 51% de los pacientes (576), resultaron con niveles elevados de Pro-BNP o BNP, los cuales se asociaron en 10% con aumento de la mortalidad y en el 23% con un pronóstico clínico desfavorable (13).

En otro estudio, se demostró que los niveles bajos de BNP no garantizan un curso intrahospitalario sin complicaciones en pacientes con TEP aguda usando el nivel de corte de 90 pg/ml, como el de pacientes con insuficiencia cardíaca. Con niveles de corte <50 pg/ml, se demostró que el 95% de los pacientes tuvieron un curso clínico benigno (14). Binder y col, mencionan que aquellos pacientes con TEP aguda donde la determinación inicial de NT-proBNP y troponinas se encuentran elevados, deberán ser evaluados por ecocardiografía en busca de disfunción ventricular derecha (15).

En el estudio realizado por Söhne y col. de casos y controles, aleatorizado incluyó un total de 2,213 pacientes hemodinámicamente estables, con diagnóstico definitivo de TEP agudo; se determinó el VPP de los niveles de BNP para tromboembolismo venoso recurrente temprano, además se determinó la consecuencia clínica de inicio temprano de terapia trombolítica, basados solo en el nivel de BNP, utilizando como punto de corte 1.25 pmol/L-1; demostrándose que la elevación está relacionada con Tromboembolismo venoso recurrente fatal en pacientes con TEP agudo. Sin embargo esta relación parecer ser clínicamente insuficiente como guía para iniciar terapia trombolítica en estos pacientes (16).

Pieralli y col. demostraron la utilidad que tiene el BNP para identificar disfunción ventricular derecha en pacientes normotensos con TEP agudo. Concluyen que un valor menor de 85 pg/ml excluye la presencia de disfunción ventricular derecha, con un VPN del 100%. La prevalencia de disfunción ventricular derecha se incrementó con la presencia de niveles aumentados de BNP (>487 pg/ml) en prácticamente todos los pacientes. La disfunción ventricular derecha y niveles de BNP mayores de 527 pg/ml fueron predictivos de TEP relacionado a deterioro clínico o muerte. Así mismo valores elevados de BNP, representan un marcador importante de disfunción ventricular, que puede ser útil para seleccionar a los pacientes que requieren de ecocardiograma de manera urgente. La presencia de niveles elevados junto con disfunción

ventricular derecha identifica a pacientes con riesgo de deterioro clínico o muerte (17).

Además Ray y col. realizaron el único estudio, que incluye solamente pacientes mayores de 65 años, con una media de edad de 79 años, concluyendo que el BNP no es un biomarcador útil, para identificar pacientes con bajo riesgo de complicaciones por TEP en ancianos (18). Esto posiblemente debido a la alta incidencia de falla renal en esta población en particular, y por lo tanto niveles mayores de BNP comparados con el valor de corte utilizado en otros estudios (18).

Coutance y col. realizaron un metaanálisis en el 2008, el cual incluyó 12 estudios prospectivos, de pacientes con TEP, en los que se determinó el valor de BNP o NT-ProBNP al momento de la admisión hospitalaria, en todos los pacientes se confirmó embolismo pulmonar, y se utilizaron varios puntos de corte sobre el nivel de ambos biomarcadores, teniendo como objetivo determinar pronóstico y mortalidad de los pacientes. Obtuvieron los resultados que se muestran en la Tabla 5.

Como conclusión del metaanálisis anterior los niveles elevados de dichos biomarcadores tienen una sensibilidad del 93% en identificar pacientes con riesgo alto de mortalidad a corto plazo, así como el aumento en la incidencia de eventos adversos, pero con una especificidad baja 48%, un VPN de 99% y un VPP de 33% (19). Cavallazzi y col, analizaron 16 estudios, con el objetivo de buscar la evidencia disponible del BNP y NT-ProBNP en el diagnóstico de disfunción ventricular derecha y los factores pronósticos en todas las causas de mortalidad hospitalaria o a corto plazo en pacientes con TEP, utilizando niveles mayores de 100 pg/ml para BNP y mayor de 600 pg/ml para NT-ProBNP; los resultados de este metaanálisis indican que la elevación de estos biomarcadores está asociada fuertemente con el diagnóstico de disfunción ventricular derecha en pacientes con TEP y fueron predictores de mortalidad hospitalaria y a corto plazo en estos pacientes (23).

Utilidad del BNP en el manejo del paciente con TEP

Además de predecir mortalidad y ser pronostica en TEP, se pretende buscar la utilidad de los niveles de BNP en la toma de decisiones terapéuticas, tal es el caso de aquellos pacientes que se benefician con la

Tabla 5.

Variable	OR (95% IC)	Sensibilidad (95% IC)	Especificidad (95% IC)	VPP (95% IC)	VPN (95% IC)
Muerte a corto plazo (12 estudios, [n 868])	6.57 (3.11-13.91)	0.93 (0.85-0.98)	0.48 (0.44-0.51)	0.14(0.11-0.18)	0.99(0.97-1.00)
Muerte secundaria a TEP (10 estudios, [n 684])	6.10 (2.58-14.25)	0.98 (0.81-0.98)	0.52 (0.48-0.56)	0.13 (0.10-0.17)	0.99 (0.97-1.00)
Eventos adversos (9 estudios [n 688])	7.47 (4.2-13.15)	0.89 (0.83-0.93)	0.48 (0.44-0.52)	0.33 (0.29-0.38)	0.94 (0.90-0.96)

Tomado de: Crit Care; 2008; 12(4) VPP-valor predictivo positivo VPN-valor predictivo negativo

aplicación de fibrinolíticos, sobre todo los que tienen disfunción del ventrículo derecho, con o sin inestabilidad hemodinámica. Numerosos estudios han demostrado que los pacientes con TEP que reciben fibrinolíticos, tienen una disminución más rápida de la presión de la arteria pulmonar y una mejora en la función ventricular derecha, que aquellos pacientes que reciben solo terapia con anticoagulantes (20, 21, 22).

Fengler y col, mencionan que los niveles de BNP o troponinas elevados en pacientes con TEP y estabilidad hemodinámica, deberían ser considerados como prueba de escrutinio para pacientes con disfunción ventricular derecha, tomando la elevación como una herramienta para la realización obligada, de un ecocardiograma para evaluar la función del ventrículo derecho, pudiendo catalogar a los pacientes con TEP *submasivo* (Pacientes hemodinámicamente estables con disfunción ventricular derecha diagnosticada por ecocardiografía), donde estos se verían beneficiados con la terapia trombolítica (24). Inicialmente este tipo de pacientes se ven clínicamente estables, pero después de un tiempo, a corto o mediano plazo, presentan disfunción ventricular derecha progresiva y posteriormente la muerte.

Recientemente un moderno marcador del estado vascular denominado Pro-adrenomedulina de región media (MR-proADM) ha mostrado en estudios iniciales mejor capacidad de predictor de mortalidad en pacientes que se presentan en los departamentos de emergencias con insuficiencia cardíaca cuando se compara con el BNP y algunos autores lo colocan como la primera línea de aplicación en la valoración o *triage* en estos pacientes.

Conclusiones

Este artículo de revisión demuestra que la evidencia disponible, sobre BNP y NT-proBNP, en pacientes con TEP, se relaciona con las siguientes conclusiones:

- Hay una estrecha relación entre niveles altos de estos biomarcadores y el deterioro de la condición clínica en estos pacientes. Esto es fisiopatológicamente plausible debido a que el BNP se eleva en condiciones de estrés del ventrículo derecho, lo cual ha mostrado un curso tórpido en estos pacientes.
- Además su elevación ha sido fuertemente relacionada con disfunción ventricular derecha, corroborada por ecocardiograma. Estos niveles altos, ayudan a identificar a pacientes con TEP aguda con alto riesgo de muerte a corto plazo, además de otros eventos adversos.
- Sin embargo, a pesar que su sensibilidad es alta para la identificación de este tipo de pacientes, su especificidad permanece baja. En los distintos estudios se han manejado diferentes niveles de corte, y a pesar de eso, su elevación ha corroborado resultados adversos y muerte a corto plazo, tanto como la normalidad con un pronóstico favorable.

- Se llega a la conclusión sobre todo que pacientes con TEP hemodinámicamente estables (presión sistólica >90 mmHg), el médico deberá considerar la determinación de los niveles de BNP, NT-proBNP o troponinas, como prueba de escrutinio para disfunción ventricular derecha, y ser inmediatamente corroborado mediante la realización de ecocardiograma, si éste está disponible, así se estratifica al paciente con potencial riesgo de muerte o eventos adversos, existiendo la posibilidad de ofrecerle un tratamiento agresivo (fibrinólisis), con lo cual se ha demostrado un progreso en la función ventricular derecha en comparación con los pacientes que solo reciben anticoagulantes o tratamiento conservador, mejorando así el pronóstico del enfermo.

Bibliografía

1. Frémont B, Pacouret G, Jacobi D, Puglisi R, Charbonnier B, de Labriolle A. Prognostic value of the echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism: results from a monocenter registry of 1416 patients. *Chest* 2008;133:358-362.
2. Braunwald E. Biomarkers in Heart Failure. *Medical progress. New England Journal of Medicine* 2008;358:2148-59.
3. Morrow DA, de Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation* 2007;115:949-52.
4. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2357-68.
5. Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, Conti A, Agnelli G, Berni G. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000;101:2817-822.
6. Aujesky D, Obrosky S.D, Stone R.A. Derivation and validation of a prognostic Model for pulmonary embolism. *Respiratory and Critical Care Medicine* 2005;172:1041-46.
7. Aujesky D, Roy PM, Le Manach C.P, Verschuren F. Validation of a model to predict adverse outcomes in patients with pulmonary embolism. *European Heart Journal* 2006;27:476-81.
8. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *New England Journal of Medicine* 2008;358:1037-52.
9. Ten Wolde M, Söhne M, Quak E. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. *Archives of internal Medicine* 2004;164:1685-1689.
10. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber S Z. Prognostic Role of Echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mmHg or higher. *Archives of internal medicine* 2005;165:1777-81.
11. Maziere F, Birolleau S, Medimagh S. Comparison of troponin I and N-terminal-pro B-type natriuretic peptide for risk of stratification in patients with pulmonary embolism. *Europe Journal Emergency Medicine* 2007; 14:207-11.
12. Kucher N, Printzen G, Doernhoefer T. Low pro-brain natriuretic peptide levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; 107:1576-78.
13. Klok F.A., Mos I.C.M, Huisman M. V. Brain Type Natriuretic Peptide levels in The Prediction of Adverse Outcome in Patients with Pulmonary Embolism. A Systematic Review and Meta Analysis. *American Journal Of Respiratory Crit Care Medicine*. 2008;178:425-430.
14. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic Role of Brain Natriuretic Peptide in Acute Pulmonary Embolism. *Circulation* 2003;107:2545-2547.

15. Binder L, Pieske B, Olschewski M, Geibel A, Klostermann B, Reiner C. N-Terminal Pro Brain Natriuretic Peptide or Troponin Testing Followed by Echocardiographic for Risk Stratification of Acute Pulmonary Embolism. *Circulation* 2005;112:1573-1579.
16. Söhne M, Ten Wolde M, Boomsma F, Reitsma J. B, Douketis J. D. and Büller R. Brain natriuretic peptide in hemodynamically stable acute pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2006; 4: 552-556.
17. Pieralli F, Olivotto I, Vanni S, Conti A. Usefulness of Bedside Testing for Brain Natriuretic Peptide to Identify Right Ventricular Dysfunction and Outcome in Normotensive Patients With Acute Pulmonary Embolism. *American Journal of Cardiology* 2006;97:1386-1390.
18. Ray P, Maziere F, Medimagh S, Lefort Y, Arthaud M, Duguet A. Evaluation of B-type natriuretic peptide to predict complicated pulmonary embolism in patients aged 65 years and older: brief report. *American Journal of Emergency Medicine* (2006) 24, 603-607.
19. Coutance G, Le Page O, Lo T, Hamon M. Prognostic Value of Brain Natriuretic Peptide in Acute Pulmonary Embolism. *Critical Care* 2008;12(4).
20. Tibbutt DA, Davies JA, Anderson JA, et al. Comparison by controlled clinical trial of streptokinase and heparin in treatment of life threatening pulmonary embolism. *Br Med J* 1974;1:343-7.
21. Levine M, Hirsh J, et al. A randomized trial of a single bolus dosage regimen of recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 1990;98:1473-9.
22. Konstantinides S, Geibel A, et al. Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism-3 trial investigators (MAPPET- 3). Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002;347:1143-50.
23. Cavallazzi R, Nair A, Vasu T, Marik P.E. Natriuretic Peptides in Acute Pulmonary Embolism: a Systematic Review. *Intensive Care Medicine*. 2008;34(12):2147-2156.
24. Fong B.T., Brady W.J. Fibrinolytic Therapy in Pulmonary Embolism: an evidence-based treatment algorithm. *American Journal of Emergency Medicine* 2009;27:84-95.
25. Dotsenko O, Chackathayil J., Gregory YH Lip. Cardiac biomarkers: Myths, facts and future horizons. *Experts Reviews of molecular diagnosis*. En <http://medscape.com/viewarticle/566697>
26. Carreiro-Lewandowski E. Update on Cardiac biomarkers. En <http://medscape.com/viewarticle/545526>