

NT-proBNP urinario como biomarcador no invasivo de gravedad y evolución clínica en bronquiolitis aguda

Antonio Correro Almagro. MIR Pediatría Hospital Universitario Puerta del Mar (HUPM)

Ana Estalella Mendoza. FEA Pediatría (UCI Pediátrica) Hospital Universitario Puerta del Mar (HUPM)

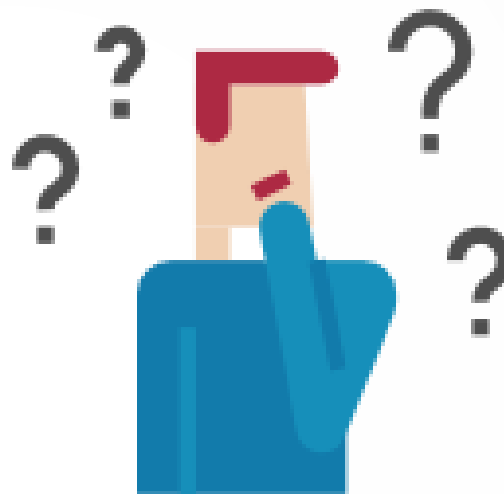
Lorena Estepa Pedregosa. FEA Pediatría (UCI Pediátrica) Hospital Universitario Puerta del Mar (HUPM)

Moisés Rodríguez González. FEA Pediatría (Cardiología) Hospital Universitario Puerta del Mar (HUPM)

Carlos Flores González. FEA Pediatría (UCI Pediátrica) Hospital Universitario Puerta del Mar (HUPM)

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

- **HIPÓTESIS:** NT-proBNP urinario como alternativa no invasiva al NT- proBNP plasmático en bronquiolitis aguda.
- **OBJETIVOS:**
 - ✓ **Objetivo principal** → determinar la correlación existente entre NT-proBNP plasmático y urinario con el kit de laboratorio de nuestro centro.
 - ✓ **Objetivo secundario** → investigar si NT-proBNP urinario se asocia a parámetros de gravedad en bronquiolitis aguda.



DISEÑO Y POBLACIÓN

- Estudio observacional prospectivo de corte transversal realizado en en el Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Puerta del Mar (HUPM) desde **1 Octubre 2021-31 Enero 2022**.
- **Criterios de inclusión:** Lactantes menores de 1 año hospitalizados con bronquiolitis aguda de cualquier gravedad.
- **Criterios de exclusión:** Anomalías congénitas significativas, incluidas las cardiopatías, enfermedades renales crónicas, daño renal agudo, datos incompletos y la denegación del consentimiento de los padres.
- **Aprobado por comité de ética del hospital.** Se obtiene consentimiento informado previo a realizar cualquier intervención.

RECOGIDA DE MUESTRAS

- Durante la hospitalización se obtuvieron **muestras frescas simultáneas** (separadas menos de 2 horas) de orina (sondaje vesical o bolsa recolectora) y sangre (venopunción), que se enviaron y **analizaron en laboratorio inmediatamente**, sin congelar.
- **Primera muestra en las primeras 12 horas** de ingreso.
- Si se solicitaba un análisis de sangre u orina de seguimiento durante el episodio de hospitalización, a criterio del pediatra que lo atendía, se recogían nuevas muestras de sangre y orina con el mismo tiempo en esos pacientes.

DETERMINACIÓN DE NIVELES DE NT-PROBNP

- Se determinaron niveles de **NT-proBNP plasmático y urinario** mediante Inmunoensayo quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) **Alere en analizador Alinity i** (Abbot).
- Los **niveles de NT-proBNP plasmático se ajustaron por edad** en días (**Zlog NT-proBNP**)
- Los **niveles de NT-proBNP urinario se corrigieron por creatinina urinaria**. Además, se realizó una transformación logarítmica de este parámetro (**$\log(10)$ NT-proBNPu/CrU**) para conseguir una distribución normal previa al análisis estadístico.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Se informó de la media $\pm$ desviación estándar (DE) (mediana y percentiles 25-75 (IQR) cuando procedía) y de las proporciones para las variables continuas y categóricas, respectivamente.
- **La población se dividió en 2 grupos** (NT-proBNP elevado y NT-proBNP normal) en función de si superaba o no el valor mediano del logaritmo del cociente NT-proBNP/creatinina en orina en nuestra cohorte.
- Para el **estudio de correlación** entre NT-proBNP plasmático y urinario (test de Pearson y regresión lineal) se incluyeron todas las muestras extraídas en cada paciente (**n=32**). La fuerza de la correlación se evaluó mediante el coeficiente de correlación al cuadrado (R-cuadrado).
- Para comprobar la **influencia de diferentes variables clínicas** en el NT- proBNP urinario y la **asociación de este a gravedad (estancia hospitalaria como variable pronóstico principal)** se utilizó t de Student o U de Mann-Whitney para comparar las variables continuas y chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher para las variables categóricas. Se utilizaron correlaciones de Spearman para evaluar las asociaciones de los niveles de NT-proBNP en orina con las variables continuas de resultado: la hospitalización y la duración de la asistencia respiratoria.
- Se consideró significativo un nivel de $p < 0.05$. Se utilizó el software estadístico Stata v.16 (StataCorp, College Station, Texas)

RESULTADOS

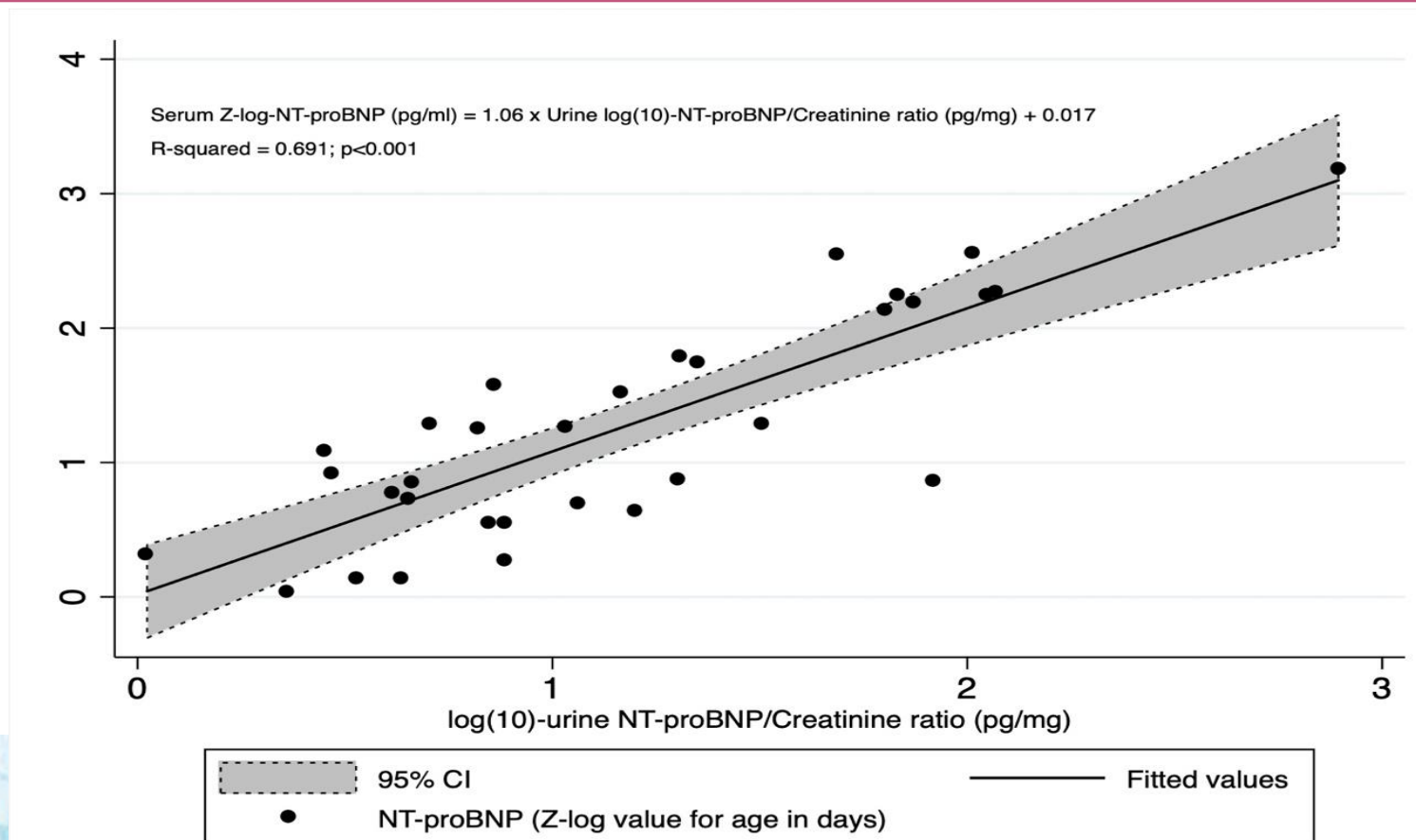
- Se reclutaron 18 pacientes. **Se excluyeron 2 pacientes** debido a que los datos de laboratorio estaban incompletos → **16 pacientes con 32 muestras** de sangre y orina coincidentes en el tiempo
- **Características clínicas:** Edad 69 (48-92) días. Peso 5 (4.5-5.5 Kg). 9 (56%) de sexo masculino. 10 (63%) VRS positivo. Comorbilidades: 3 (18%) RNPT < 36 semanas. 4 (25%) pacientes con Brosjod > 10
- **Laboratorio:**
 - ✓ pH 7.34 (0.02); pCO₂ 48.7 (11) mmHg; PCR 15 (3-56) mg/dl; Creatinina 0.37 (0.04) mg/ dl
 - ✓ **Las concentraciones medias de NT-proBNP en suero resultaron significativamente superiores a las de NT-proBNP en orina** (1008 (417-1681) pg/ml frente a 255 (93-740) pg/ml; p<0,001). La media del Z-log-NT-proBNP en suero fue de 1,26 (0,82), y 9 (29%) casos mostraron un NT-proBNP sérico elevado (Z-log > 1,96). La mediana del cociente NT-proBNP/creatinina en orina fue de 11,1 (4-5-56,2) pg/mg, **y la media del cociente log-(10)-NT-proBNP/creatinina en orina fue de 1,17 (0,64) pg/mg.**
- **Pronóstico:**
 - ✓ Ingreso en UCIP 5 (31%), con estancia 6 (3-9) días
 - ✓ O₂ en 13 (81%). VNI en 5 (31%), con VM en 2 (13%). Duración total del soporte (VM+VNI+O₂) → 2 (1-4.5) días.
 - ✓ Estancia Hospitalaria → 3 (2-9) días.

CORRELACIÓN NT-PROBNP PLASMÁTICO Y URINARIO

Correlación significativa positiva fuerte ($R=0.831$; $p<0.001$)

Serum Z-log-NT-proBNP (pg/ml) = $1.06 \times \text{Urine log}(10)\text{-NT-proBNP/Creatinine ratio (pg/mg)} + 0.017$

R-squared = 0.691; $p<0.001$



- NT-proBNP urinario elevado en pacientes con mayor acidosis respiratoria. No influencia de variables demográficas ni otras de laboratorio.
- NT-proBNP urinario elevado al ingreso se asocia a ingreso en UCIP, mayor duración de soporte respiratorio y mayor estancia hospitalaria.

Variable	Total cohort (n=16)	Raised urine NT-proBNP (N=8; 50%)	Normal urine NT-proBNP (N=8; 50%)	p-Value
Demographic and clinical data				
Age (days)	69 (48-92)	64 (19-83)	80 (60-113)	0.227
Weight (kg)	5 (4.5-5.5)	4.6 (3.6-5.5)	5 (5-6)	0.289
Gender (male [^])	9 (56)	4 (50)	5 (62)	0.883
Comorbidity	3 (18)	2 (25)	1 (12)	0.522
BROSJOD score	7 (5.5-9.5)	6.5 (5-11)	7 (5.5-8)	0.873
BROSJOD > 10 points	4 (25)	3 (37)	1 (12)	0.248
RSV positive	10 (63)	4 (50)	6 (75)	0.302
Laboratory data				
pH	7.34 (0.02)	7.29 (0.03)	7.38 (0.02)	0.031
pCO ₂ (mmHg)	48.7 (11)	59 (8)	41 (12)	0.033
CRP (mg/dl)	15 (3-56)	35 (5-66)	11 (1.5-34)	0.343
Serum Creatinine (mg/dl)	0.37 (0.04)	0.37 (0.03)	0.37 (0.04)	0.901
Plasmatic Sodium (mEq/L)	137.2 (3.6)	136.8 (4.8)	137.6 (1.5)	0.686
Urine Creatinine (mg/dl)	26 (13.1-42.1)	32.3 (15.3-46.1)	22.2 (11.5-39.8)	0.462
Urine Sodium	24 (20-44.5)	24 (20-44.5)	28.5 (21-52)	0.594
Treatment				
Oxygen (nasal canulae)	13 (81)	6 (75)	7 (87)	0.522
Duration (days)	1.5 (1-2.5)	2.5 (1.5-3)	1 (0.5-1.5)	0.016
Non-invasive ventilation	5 (31)	5 (62)	0 (0)	0.007
Duration (days)	1 (1-2)	1 (1-2)	-	---
Mechanical ventilation	2 (13)	2 (25)	0 (0)	0.131
Duration (days)	10 (4-16)	10 (4-16)	-	---
Inotropic support	1 (7)	1 (12)	0 (0)	0.300
Antibiotics	2 (12)	2 (25)	0 (0)	0.131
Diuretics	1 (7)	1 (12)	0 (0)	0.300
Clinical outcomes				
PICU admission	5 (31)	5 (62)	0 (0)	0.007
PICU stay (days)	6 (3-9)	6 (3-9)	-	---
Duration of respiratory support (nasal canulae + MV + NIV) (days)	2 (1-4.5)	5 (3-7)	1 (0-2)	<0.001
LOS hospitalization (days)	3 (2-9)	9 (5-11)	2 (1-3)	<0.001
Prolonged hospitalization	8 (50)	8 (100)	0 (0)	<0.001
Death or sequel	0 (0)	0 (0)	0 (0)	---

LIMITACIONES

- **Tamaño muestral** muy reducido
- Estudio **unicéntrico** (valores kit dependiente)
- **No ecocardiografía**
- **Método de análisis no validado** para NT-proBNP urinario



CONCLUSIONES

- El **NT-proBNP urinario se correlaciona de forma significativa con el NT-proBNP plasmático** en una pequeña cohorte de lactantes con bronquiolitis aguda.
- **Niveles elevados de NT-proBNP urinario al ingreso se asocian a mayor gravedad** en nuestros pacientes con bronquiolitis aguda.
- El **NT-proBNP urinario podría ser un biomarcador de gravedad no invasivo, alternativo al NT-proBNP plasmático** en pacientes con bronquiolitis aguda.
- Debido a las limitaciones de nuestro estudio, se justifica la realización de nuevas investigaciones sobre la medición del NT-proBNP en orina en el contexto de la bronquiolitis aguda para aclarar su posible papel como biomarcador no invasivo.