

Artículo original

Punto de corte óptimo de NT-proBNP para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca mediante un test de determinación rápida en atención primaria

José M. Verdú^{a,b,*}, Josep Comín-Colet^{b,c}, Mar Domingo^{d,e}, Josep Lupón^{b,f}, Miguel Gómez^{b,g}, Luis Molina^{b,g}, Jose M. Casacuberta^a, Miguel A. Muñoz^{b,h}, Amparo Menaⁱ y Jordi Bruguera-Cortada^g

^a Equip d'Atenció Primària, Sant Martí de Provençals, Institut Català de la Salut, Barcelona, España

^b Facultat de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^c Programa d'Insuficiència Cardiaca, Servei de Cardiologia, Hospital del Mar (Parc de Salut Mar), Barcelona, España

^d Equip d'Atenció Primària Sant Roc, Institut Català de la Salut, Badalona, Barcelona, España

^e Unitat de Suport a la Recerca Metropolitana Nord, Institut d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol, Institut Català de la Salut, Barcelona, España

^f Unitat d'Insuficiència Cardiaca, Servei de Cardiologia, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^g Servei de Cardiologia, Hospital del Mar (Parc de Salut Mar), Barcelona, España

^h Unitat de Suport a la Recerca de Barcelona, Institut d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol, Institut Català de la Salut, Barcelona, España

ⁱ Equip d'Atenció Primària Congrés, Institut Català de la Salut, Barcelona, España

Historia del artículo:

Recibido el 28 de noviembre de 2011

Aceptado el 11 de enero de 2012

On-line el 26 de abril de 2012

Palabras clave:

Insuficiencia cardiaca
Péptidos natriuréticos
Diagnóstico
Atención primaria

RESUMEN

Introducción y objetivos: La determinación de péptidos natriuréticos puede estar recomendada como paso previo al ecocardiograma ante la sospecha de insuficiencia cardiaca. El punto de corte óptimo para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca en atención primaria no está completamente definido. El objetivo es determinar dicho punto de corte.

Métodos: Es un estudio prospectivo para evaluar un test rápido local de fracción N-terminal del péptido natriurético tipo B en atención primaria. Se incluyó a pacientes con solicitud de ecocardiograma realizada por un médico de familia ante la sospecha clínica de insuficiencia cardiaca. Se realizó historia clínica y exploración física basadas en los criterios de Framingham, electrocardiograma, radiografía de tórax, determinación de fracción N-terminal del péptido natriurético tipo B y ecocardiograma. El diagnóstico de insuficiencia cardiaca fue establecido por un cardiólogo ciego al valor de fracción N-terminal del péptido natriurético tipo B, utilizando los criterios de la Sociedad Europea de Cardiología (clínica y confirmación ecocardiográfica).

Resultados: Se evaluó a 220 pacientes (el 65,5% mujeres) con una mediana [intervalo intercuartílico] de edad de 74 [67-81] años. El diagnóstico de insuficiencia cardiaca se confirmó en 52 (23,6%), 16 con fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 50% (39,6 ± 5,1%). Los valores de fracción N-terminal del péptido natriurético tipo B fueron 715 [510,5-1.575] y 77,5 [58-179,75] pg/ml para pacientes con y sin insuficiencia cardiaca respectivamente. El mejor punto de corte fue 280 pg/ml, con un área bajo la curva receiver operating characteristic de 0,94 (intervalo de confianza del 95%, 0,91-0,97). Seis pacientes diagnosticados de insuficiencia cardiaca (11,5%) tuvieron valores de fracción N-terminal del péptido natriurético tipo B < 400 pg/ml. La incorporación de los péptidos habría evitado el 67% de los ecocardiogramas solicitados.

Conclusiones: En una población ambulatoria atendida en atención primaria, el mejor punto de corte de fracción N-terminal del péptido natriurético tipo B para descartar insuficiencia cardiaca fue 280 pg/ml. La determinación de fracción N-terminal del péptido natriurético tipo B mejora los procesos diagnósticos y podría ser coste-efectiva.

© 2012 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Rapid Point-of-Care NT-proBNP Optimal Cut-off Point for Heart Failure Diagnosis in Primary Care

ABSTRACT

Introduction and objectives: Measurement of natriuretic peptides may be recommended prior to echocardiography in patients with suspected heart failure. Cut-off point for heart failure diagnosis in primary care is not well established. We aimed to assess the optimal diagnostic cut-off value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide on a community population attended in primary care.

Methods: Prospective diagnostic accuracy study of a rapid point-of-care N-terminal pro-B-type natriuretic peptide test in a primary healthcare centre. Consecutive patients referred by their general practitioners to echocardiography due to suspected heart failure were included. Clinical history and physical examination based on Framingham criteria, electrocardiogram, chest X-ray, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurement and echocardiogram were performed. Heart failure

Keywords:

Heart failure
Natriuretic peptides
Diagnosis
Primary care

* Autor para correspondencia: Equip d'Atenció Primària Sant Martí de Provençals, Fluvia 211, 08020 Barcelona, España.

Correo electrónico: verdujm@gmail.com (J.M. Verdú).

diagnosis was made by a cardiologist blinded to N-terminal pro-B-type natriuretic peptide value, using the European Society of Cardiology diagnosis criteria (clinical and echocardiographic data).

Results: Of 220 patients evaluated (65.5% women; median 74 years [interquartile range 67-81]). Heart failure diagnosis was confirmed in 52 patients (23.6%), 16 (30.8%) with left ventricular ejection fraction <50% (39.6 [5.1]%). Median values of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide were 715 pg/mL [interquartile range 510.5-1575] and 77.5 pg/mL [interquartile range 58-179.75] for patients with and without heart failure respectively. The best cut-off point was 280 pg/mL, with a receiver operating characteristic curve of 0.94 (95% confidence interval, 0.91-0.97). Six patients with heart failure diagnosis (11.5%) had N-terminal pro-B-type natriuretic peptide values <400 pg/mL. Measurement of natriuretic peptides would avoid 67% of requested echocardiograms.

Conclusions: In a community population attended in primary care, the best cut-off point of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide to rule out heart failure was 280 pg/mL. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurement improve work-out diagnosis and could be cost-effectiveness.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

© 2012 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Abreviaturas

ECG: electrocardiograma
FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo
IC: insuficiencia cardiaca
NT-proBNP: fracción N-terminal del péptido natriurético tipo B
ROC: receiver operating characteristic

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de la insuficiencia cardiaca (IC) y su morbimortalidad han aumentado exponencialmente durante las últimas décadas. El diagnóstico precoz de la IC mejora sustancialmente su pronóstico¹, pero puede ser difícil de realizar en estadios poco sintomáticos, ya que en este contexto los criterios clínicos son poco específicos. Los errores son frecuentes cuando el diagnóstico se basa únicamente en la clínica, con cifras que alcanzan el 40% en atención primaria cuando sólo se utilizan los signos y síntomas en la valoración del paciente². En este entorno, el diagnóstico inicial por ecocardiograma únicamente se confirma en un tercio de los pacientes y más de la mitad de los diagnósticos de IC se realizan sin evidenciar disfunción ventricular³.

Si bien la exploración complementaria objetiva más utilizada para conocer la función ventricular en nuestro ámbito es el ecocardiograma-Doppler, esta prueba tan necesaria no es accesible para todos los médicos de atención primaria y, además, está condicionada por las elevadas demoras para su realización⁴, lo que añade más retraso a la valoración final del cuadro clínico.

En este contexto, son necesarios elementos que optimicen el algoritmo diagnóstico de la IC en atención primaria, basado en las adecuadas anamnesis y exploración física, una analítica para descartar desencadenantes y un electrocardiograma (ECG) para mejorar la rentabilidad del ecocardiograma en nuestro medio. Actualmente disponemos de los péptidos natriuréticos (el péptido natriurético tipo B [BNP] y su fracción N-terminal [NT-proBNP]), biomarcadores que facilitan la evaluación clínica del paciente gracias a una determinación sencilla y rápida, ya sea en sangre venosa o en orina⁵, que permite seleccionar a los pacientes candidatos a un ecocardiograma confirmatorio o descartar razonablemente la orientación inicial de IC.

Los péptidos natriuréticos son hormonas con efecto diurético y vasodilatador, secretados fundamentalmente en el ventrículo izquierdo como un mecanismo compensador ante una sobrecarga de presión, por lo que sus concentraciones están aumentadas en pacientes con IC⁶ y en otras cardiopatías estructurales como las

valvulopatías o la fibrilación auricular⁷. La edad, el deterioro de la función renal y afecciones como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica son otras causas de elevación de los péptidos natriuréticos. El tratamiento diurético, los bloqueadores beta y los inhibidores del eje renina-angiotensina-aldosterona, por el contrario, disminuyen su concentración plasmática.

Los puntos de corte para la exclusión de IC están claramente establecidos en los servicios de urgencias o las consultas especializadas, donde los péptidos han demostrado su utilidad en el cribado y el diagnóstico de pacientes con sospecha de IC, gracias a una elevada sensibilidad y un excelente valor predictivo negativo⁸, e incluso se ha comparado la utilidad pronóstica del péptido urinario frente al plasmático en pacientes con IC aguda⁹. Sin embargo, se dispone de escasa evidencia sobre la utilidad de los péptidos natriuréticos en atención primaria en España¹⁰ y pocos estudios han evaluado en este medio el valor añadido de los péptidos en el proceso diagnóstico de pacientes con sospecha de IC sistólica o con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) preservada, a pesar de que es posible determinarlo en la misma consulta y obtener un resultado en menos de 15 min. Este biomarcador, además de ser rentable desde un punto de vista diagnóstico, resultaría coste-efectivo pues evita peticiones de ecocardiogramas innecesarios y podría reducir tanto los costes como las demoras¹¹.

El objetivo de este estudio es evaluar la utilidad diagnóstica de un test rápido local de NT-proBNP plasmático como elemento de cribado en la detección de IC, ya sea sistólica o diastólica, en población ambulatoria atendida en atención primaria, caracterizar el punto de corte óptimo que permita descartar razonablemente el diagnóstico de IC y al mismo tiempo aumente de manera significativa la probabilidad post-test de padecer IC según la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos para la detección de disfunción ventricular, y valorar su coste-efectividad.

MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Se trata de un estudio analítico observacional de evaluación de una prueba diagnóstica realizado en dos centros de atención primaria de la ciudad de Barcelona. Los centros de salud dan cobertura a una población de unos 40.000 habitantes y cuentan con 28 médicos de familia.

Se invitó a participar en el estudio de forma consecutiva a todos los pacientes con una solicitud de ecocardiograma por sospecha clínica de IC realizada por un médico de atención primaria del centro, independientemente de que estuvieran en tratamiento médico o tuvieran comorbilidades. Todos los médicos de familia recibieron información sobre la realización del estudio y una

formación específica sobre los criterios y algoritmos diagnósticos de la IC. Ocho médicos de familia no solicitaron ningún ecocardiograma durante el periodo de estudio.

Se excluyó a los pacientes con diagnóstico previo de IC o enfermedad valvular severa en la historia informatizada, los incluidos en un programa de atención domiciliaria y los que no dieron su consentimiento para participar en el estudio.

Procedimientos

Se citó por teléfono a todos los pacientes elegibles para una visita inicial de reclutamiento por un médico de familia, en la que se informó de la dinámica del estudio y se incluyó además: *a*) una entrevista clínica en la que se recogieron las características demográficas y clínicas basales, los tratamientos y las visitas a servicios de urgencias por IC; *b*) una anamnesis dirigida a los criterios de Framingham y la clase funcional del paciente; *c*) una exploración física dirigida a valorar signos de IC; *d*) un ECG; *e*) una radiografía de tórax, y *f*) una determinación de NT-proBNP mediante un test de diagnóstico rápido en consulta. En un contacto posterior, los pacientes fueron remitidos al hospital de referencia del estudio, donde se les practicó un ecocardiograma-Doppler.

El diagnóstico final de IC lo realizó un único cardiólogo de la unidad de IC del hospital de referencia, para reducir la variabilidad diagnóstica entre observadores. El clínico, ciego al resultado del NT-proBNP, se basó en los datos individuales de la visita de reclutamiento de cada paciente (historia clínica y exploración física, ECG, radiografía de tórax) y el ecocardiograma para establecer el diagnóstico, siguiendo estrictamente los criterios de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). El diagnóstico se fundamentó en la presencia de síntomas y signos de IC y evidencia objetiva de alteración cardiaca estructural o funcional en reposo.

Posteriormente se determinaron la sensibilidad, la especificidad, los valores predictivos positivo y negativo, las probabilidades negativa y positiva y el área bajo la curva *receiver operating characteristic* (ROC) de NT-proBNP con base en el diagnóstico de IC realizado por el cardiólogo.

Lectura del electrocardiograma

Todos los ECG se realizaron con un aparato de 12 canales, y los interpretó el médico de familia que realizó la visita de inclusión. Se evaluaron específicamente los trastornos del ritmo, el eje, la conducción intraventricular, el crecimiento de cavidades, la necrosis establecida y las alteraciones de la repolarización. Los ECG se informaron como normales o anormales según estas alteraciones electrocardiográficas aparecieran o no.

Determinación de la fracción N-terminal del péptido natriurético tipo B

Se realizó a todos los pacientes una extracción de sangre venosa recogida en un tubo heparinizado. Para la determinación de NT-proBNP se utilizó el equipo Cobas h 232[®] de Roche Diagnostics, que utiliza una tira reactiva de inmunocromatografía para obtener un resultado cuantificado de NT-proBNP en sangre total (150 µl) en el mismo lugar de atención del paciente. El resultado del test se obtuvo en 12 min. La calibración del equipo se realizó mediante 1 *chip* codificador cada 10 medidas. Los valores plasmáticos de NT-proBNP se expresaron en pg/ml (intervalo de determinación, 60-3.000 pg/ml).

Ecocardiograma-Doppler

Para la realización del estudio ecocardiográfico, se utilizó un equipo General Electric Vivid 7[®] y un transductor de 3,5 MHz; los análisis posteriores se realizaron con EchoPAC[®]. Los cardiólogos que realizaban los estudios ecocardiográficos disponían de la información clínica incluida en la hoja de derivación y eran ciegos al valor de NT-proBNP de los pacientes.

Se recogieron los siguientes datos ecocardiográficos: diámetros sistólico y diastólico de las cavidades cardiacas indexados, grosos de las paredes del ventrículo izquierdo y masa del ventrículo izquierdo indexada, parámetros de función ventricular izquierda sistólica (fracción de acortamiento y FEVI calculada por el método Simpson modificado) a través del plano apical de cuatro cámaras, y parámetros de función ventricular izquierda diastólica mediante la curva de llenado ventricular izquierdo y el Doppler tisular medido en el anillo lateral mitral (ondas Sa, Ea, Aa y ratio E/Ea, tiempo de desaceleración, relación E/E').

La FEVI se midió en todos los pacientes y se consideró que había disfunción ventricular sistólica cuando era < 50%. Para aceptar la existencia de IC con FEVI preservada, la FEVI debía ser normal o estar ligeramente alterada (\geq 50%) y debía evidenciarse disfunción diastólica definida como relajación anormal del ventrículo izquierdo o rigidez diastólica, siguiendo el algoritmo diagnóstico propuesto en el consenso de las Asociaciones de Insuficiencia Cardiaca y de Ecocardiografía de la ESC¹².

El estudio cumple con los requisitos establecidos en la Declaración de Helsinki y todos los participantes otorgaron su consentimiento por escrito.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se describieron como proporciones y las variables continuas, mediante la media \pm desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico] según tuvieran o no distribución normal (analizada mediante el test de Kolmogorov-Smirnov). Las diferencias entre grupos se analizaron mediante el test de la χ^2 para variables categóricas y el de la *t* de Student o el de la *U* de Mann-Whitney para variables cuantitativas, según procediera. Se calcularon la sensibilidad, la especificidad, los valores predictivos, las razones de probabilidad y las curvas ROC usando como patrón de referencia el diagnóstico de IC realizado por el cardiólogo ciego a la determinación de NT-proBNP. Para determinar qué variables se asociaron de forma independiente con las concentraciones de NT-proBNP, se realizó un análisis multivariable de regresión lineal (método introducir) con NT-proBNP como variable dependiente y edad, sexo, ECG, índice de masa corporal, filtrado glomerular, diagnóstico de IC y tratamiento con inhibidores del eje renina-angiotensina-aldosterona, bloqueadores beta y diuréticos de asa. Se utilizó el programa SPSS 12.0 para el análisis de los datos.

Comparación con otros puntos de corte

Se comparó el punto de corte considerado óptimo en nuestro estudio con otros puntos de corte habitualmente utilizados en la literatura médica, como el de las guías de la ESC¹³ y las guías del *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE)¹⁴, el recomendado por el fabricante (más consensuado en pacientes ambulatorios¹⁵) y el triple punto de corte de Hildebrandt et al¹⁶ para detectar disfunción ventricular sistólica en atención primaria, de manera que se obtuvieron la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos de estos puntos de corte de NT-proBNP aplicados a nuestra población.

Tabla 1
Características demográficas y clínicas basales y tratamientos

	Total (n = 220)	Diagnóstico final IC (n = 52)	Diagnóstico final sin IC (n = 168)	p
<i>Edad (años)</i>	73,2 ± 19,2	76,5 ± 10,3	72,2 ± 9,9	0,005
	74 [67-81]	79 [71-83,7]	74 [66-80]	
<i>Sexo femenino</i>	144 (65,5)	26 (50)	118 (70,2)	0,007
<i>IMC</i>	30,4 ± 4,9	29,6 ± 5,3	30,2 ± 4,8	0,188
<i>Filtrado glomerular</i>				
> 60 ml/min	168 (76,4)	30 (57,7)	138 (82,1)	< 0,001
30-60 ml/min	52 (23,6)	22 (42,3)	30 (17,8)	
<i>Clase funcional</i>				
I	24 (10,9)	2 (3,8)	22 (13)	< 0,001
II	190 (86,4)	44 (84,6)	146 (87)	
III	6 (2,7)	6 (11,5)	0	
<i>Comorbilidades</i>				
ACV	26 (11,8)	8 (4,8)	18 (34,6)	0,362
CI	38 (19,3)	14 (26,9)	24 (14,2)	0,035
HTA	190 (85,6)	48 (92,3)	142 (84,5)	0,152
Hiperlipemia	80 (36,4)	18 (34,6)	62 (36,9)	0,764
Diabetes	40 (18,2)	10 (19,2)	30 (17,8)	0,822
EPOC	26 (11,8)	8 (15,3)	18 (10,7)	0,362
AC × FA	38 (19,3)	32 (61,5)	6 (3,6)	< 0,001
Obesidad (IMC > 30)	107 (48,6)	21 (40,4)	86 (51,2)	0,173
Fumador o ex fumador	62 (28,2)	22 (42,3)	40 (23,8)	0,010
<i>Tratamientos</i>				
IECA o ARA-II	134 (61,5)	38 (73,1)	96 (57,1)	0,049
Bloqueadores beta	54 (24,5)	20 (38,5)	34 (17,8)	0,008
Diurético de asa	60 (27,3)	28 (53,9)	32 (19)	< 0,001
Tiacida	60 (27,3)	14 (26,9)	46 (27,4)	0,948
Espironolactona	6 (2,7)	2 (3,8)	4 (2,4)	0,571
Digoxina	12 (5,4)	10 (19,2)	2 (1,2)	0,001
<i>ECG normal</i>	86 (39,1)	2 (3,8)	84 (50)	< 0,001

AC × FA: arritmia completa por fibrilación auricular; ACV: accidente cerebrovascular; ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; CI: cardiopatía isquémica; ECG: electrocardiograma; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA: hipertensión arterial; IC: insuficiencia cardiaca; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; IMC: índice de masa corporal.

Los datos expresan n (%), mediana [intervalo intercuartílico] o media ± desviación estándar.

RESULTADOS

El periodo de reclutamiento del estudio fue de enero de 2007 a junio de 2009. Se contactó telefónicamente con 221 pacientes, de los que sólo 1 no aceptó participar. Todos los pacientes incluidos acudieron a la visita inicial y se realizaron el ECG y la radiografía de tórax si no los tenían previamente hechos, así como el ecocardiograma. Por lo tanto, se incorporó en el estudio a 220 pacientes (el 65,5% mujeres), con una mediana de edad de 74 [67-81] años. Las características demográficas y clínicas y los tratamientos de todos los pacientes incluidos se muestran en la tabla 1, donde se aprecia un predominio de pacientes añosos, del sexo femenino e hipertensos. Se confirmó la sospecha diagnóstica inicial de IC en 52 pacientes (23,6%), de los que 16 (30,8%) presentaron disfunción ventricular sistólica, con una FEVI media del 39,6 ± 5,1% y 36 pacientes (69,2%) tuvieron una FEVI ≥ 50% y cumplían criterios ecocardiográficos de IC con FEVI preservada. Ningún paciente sin IC tenía depresión de la FEVI. Los pacientes con diagnóstico final de IC estaban relativamente poco sintomáticos, eran de edad avanzada y tenían elevada comorbilidad (destaca el elevado número de pacientes con antecedentes de hipertensión arterial, fibrilación auricular, insuficiencia renal y obesidad). Sólo 2 pacientes tuvieron un ECG estrictamente normal (ambos con criterios de Framingham positivos), y más de tres cuartas partes de ellos ya estaban en tratamiento diurético (tabla 1).

La mediana de NT-proBNP en los pacientes con diagnóstico de IC fue de 715 [510,5-1.575] (290-3.000) pg/ml, mientras que la de los pacientes en los que no se confirmó el diagnóstico fue de 77,5 [58-179,75] (32-1.741) pg/ml.

La curva ROC obtenida para el diagnóstico de IC con un área bajo la curva de 0,94 (intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,91-0,97) puede verse en la figura. El punto de corte óptimo de NT-proBNP para descartar IC fue 280 pg/ml. Ningún paciente con diagnóstico de IC presentó valores inferiores a esta cifra, a pesar de que muchos de ellos estaban en tratamiento específico (el 73,1% con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina [IECA] o antagonistas de los receptores de angiotensina II [ARA-II], el 38,5% con bloqueadores beta y el 53,9% con diurético de asa).

Veinte pacientes presentaron cifras de NT-pro-BNP > 280 pg/ml y finalmente no fueron diagnosticados de IC.

En nuestra serie, las cifras de NT-proBNP fueron significativamente más altas en los pacientes varones, las personas mayores de 75 años, aquellas con filtrado glomerular < 60 ml/min, con ECG anormal y las tratadas con IECA o ARA-II, con bloqueadores beta y con diurético (tabla 2). En el análisis multivariable, mantuvieron la significación estadística la IC (p < 0,001), el índice de masa corporal (p = 0,039) y el filtrado glomerular (p < 0,001).

Nuestro punto de corte difiere del recomendado por diferentes guías de práctica clínica (400 pg/ml) o el propio fabricante (125 pg/ml), por lo que comparamos nuestros resultados con los

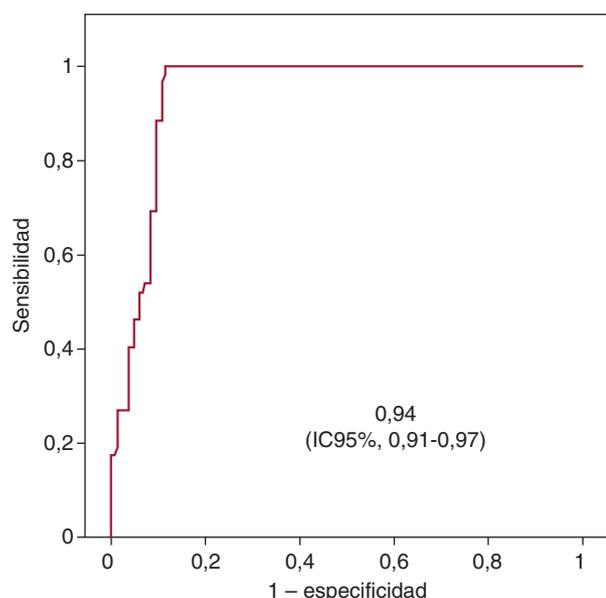


Figura. Valor del área bajo la curva *receiver operating characteristic* (intervalo de confianza del 95%) para un punto de corte de fracción N-terminal del péptido natriurético tipo B de 280 pg/ml. IC95%: intervalo de confianza del 95%.

que se obtendrían si aplicáramos estos valores de NT-proBNP a nuestra población. La sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos, así como los resultados utilizando otros puntos de corte en los individuos de nuestro estudio, se muestran en la [tabla 3](#).

De los pacientes con diagnóstico de IC, 6 (11,5%) tuvieron valores de NT-proBNP < 400 pg/ml (todos ellos en fibrilación auricular, en tratamiento con IECA y en clase funcional II) y 57 no diagnosticados de IC tuvieron cifras de NT-proBNP > 125 pg/ml.

Finalmente, la incorporación de los péptidos en el algoritmo diagnóstico de la IC permitió obtener mejoras en el diagnóstico (los pacientes con NT-proBNP > 280 pg/ml pasaron de una probabilidad pre-test del 23,6% a una probabilidad post-test mayor del 72% de padecer IC; probabilidad positiva, 8,33) y en la adecuación de las pruebas complementarias, ya que únicamente habría sido necesario realizar el estudio ecocardiográfico a los 72 pacientes con NT-proBNP > 280 pg/ml frente a las 220 solicitudes iniciales, lo que representa un ahorro del 67% de los ecocardiogramas gestionados.

DISCUSIÓN

Este estudio muestra que el diagnóstico de IC en atención primaria es difícil y complejo, con un elevado porcentaje de sospechas no confirmadas. En nuestro trabajo la proporción de pacientes con diagnóstico final de IC (23,6%) es algo menor que en otros estudios realizados en este entorno, como el de Wrigth et al¹⁷ o el de Zaphiriou et al¹⁸, con un 25 y un 34% de pacientes diagnosticados respectivamente. Nuestros resultados son un reflejo de las condiciones de la práctica clínica diaria en atención primaria y el diagnóstico de IC se ha realizado a través de la confirmación por un cardiólogo tras la valoración de los síntomas y las pruebas complementarias del paciente.

Tabla 2
Concentraciones de fracción N-terminal del péptido natriurético tipo B y variables clínicas

	Total (n = 220)		Diagnóstico final IC (n = 52)	
	NT-proBNP (pg/ml)	p	NT-proBNP (pg/ml)	p
IC	715 (510,50-1.575,25)	< 0,001		
Sin IC	77,5 (58-179,75)			
Edad				
≤ 75 años	68 (58-294,50)	< 0,001	724 (475-1.254)	0,404
> 75 años	216,5 (89,50-688)		715 (548,25-1.610,25)	
Sexo				
Varones	266,5 (62,25-760,25)	< 0,001	739 (477-1.228,25)	0,714
Mujeres	92,5 (59-267,50)		650 (539-1.641,75)	
IMC				
< 30	126 (59,50-668)	0,262	1.212 (531-1.612)	0,021
≥ 30	114 (59-317)		588 (419,50-847,50)	
Filtrado glomerular				
≥ 60 ml/min	87 (58,25-225,50)	< 0,001	589 (480,25-1.212,75)	0,240
< 60 ml/min	599,5 (183,25-1.292,75)		864,5 (550,25-1.748,50)	
IECA				
Sí	198 (73,75-588,50)	< 0,001	650 (474,50-1.276,25)	0,056
No	68,5 (58-183,75)		1.213,5 (550,25-1.748,5)	
Bloqueadores beta				
Sí	201 (65,75-338)	0,021	715 (548,25-1.292,75)	0,573
No	98,5 (59-302,25)		755 (434,75-1.692,75)	
Diurético de asa				
Sí	495,5 (125-760,25)	< 0,001	639 (475,75-1.214,25)	0,205
No	88,5 (58,25-225,50)		1.033,5 (535,25-1.692,75)	
ECG				
Normal	70 (58-155)	< 0,001	739 (521,75-1.584,75)	0,074
Anormal	227,5 (68,25-738)		419,5 (414-425)	

ECG: electrocardiograma; IC: insuficiencia cardíaca; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; IMC: índice de masa corporal; NT-proBNP: fracción N-terminal del péptido natriurético tipo B.

Tabla 3

Puntos de corte diagnósticos recomendados aplicados a nuestra población

Grupo (punto de corte)	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo	Probabilidad positiva	Probabilidad negativa
Nuestro estudio (280 pg/ml)	1	0,88	0,72	1	8,33	0
Guías ESC 2008 ¹³						
Guías NICE 2010 ¹⁴ (400 pg/ml)	0,88	0,90	0,73	0,96	8,80	0,13
Recomendado por el fabricante (Europa) (125 pg/ml)	1	0,66	0,48	1	2,94	0
Hildebrandt et al ¹⁶ (para detección de disfunción sistólica)	1	0,70	0,50	1	3,33	0
< 50 años (50 pg/ml) 70-75 años (75 pg/ml)						
> 75 años (260 pg/ml)						

ESC: Sociedad Europea de Cardiología; NICE: *National Institute for Health and Clinical Excellence*.

Las medianas de NT-proBNP en los pacientes con y sin diagnóstico de IC en nuestro estudio fueron 715 [510,5-1.575] y 77,5 [58-179,75] pg/ml respectivamente. Este valor difiere del aportado por otros estudios como el de Zaphiriou et al¹⁸, con una mediana de 1.537 [166-21.854] pg/ml en pacientes con IC y 202 [22-2.323] pg/ml en pacientes sin IC, o el de Wrigth et al¹⁷ con medianas de 1.300 ± 1.450 y 277 ± 304,5 pg/ml respectivamente. Creemos que estas disparidades pueden deberse a diferencias en las poblaciones y el diseño de los estudios.

Es indiscutible la utilidad de una determinación rápida de NT-proBNP para descartar el diagnóstico de IC realizada en la misma consulta y disponible en 12 min. En nuestro trabajo, desarrollado en población ambulatoria atendida en atención primaria, el mejor valor de NT-proBNP para descartar IC fue 280 pg/ml (sensibilidad, 1; especificidad, 0,88; valor predictivo positivo, 0,72; valor predictivo negativo, 1), con un área bajo la curva ROC de 0,94 [0,91-0,97], incluso mejor que el obtenido en estudios con población ambulatoria dirigidos sólo al diagnóstico de IC sistólica, como el de Fuat et al¹⁹ o el de Gustafsson et al²⁰, con puntos de corte de exclusión de 150 pg/ml (sensibilidad, 0,94; especificidad, 0,40; valor predictivo positivo, 0,48; valor predictivo negativo, 0,92) y 125 pg/ml (sensibilidad, 0,97; especificidad, 0,46; valor predictivo positivo, 0,15; valor predictivo negativo, 0,99) y áreas bajo la curva ROC de 0,81 y 0,87, respectivamente. En nuestro trabajo exigimos los criterios ecocardiográficos sobre disfunción diastólica del consenso publicado en 2007, criterios no aplicados en anteriores estudios; si no hubiésemos aplicado estos criterios, el área bajo la curva ROC habría sido 0,79 y el punto de corte óptimo más bajo, próximo a los 100 pg/ml, muy similar al de los estudios realizados en atención primaria.

La determinación de NT-proBNP tiene demostradas utilidad y precisión para descartar el diagnóstico de IC sistólica, incluso se ha llegado a proponer diferentes puntos de corte según la edad del paciente^{8,16}. No era el objetivo de nuestro estudio buscar puntos de corte en función de la edad, sino encontrar una determinación rápida en la consulta con la que, independientemente de las características del paciente, se pudiera descartar razonablemente la realización de otras pruebas complementarias. No obstante, ningún paciente diagnosticado de IC, independientemente de su edad, presentó valores < 280 pg/ml.

Aplicar a nuestra población otros puntos de corte, como el de las guías de la ESC y las guías NICE en sus últimos consensos, que aconsejan un punto de corte de NT-proBNP de 400 pg/ml, habría excluido a un 11,5% de los diagnósticos finales de IC (falsos negativos), por lo que en nuestra opinión el valor de NT-proBNP para descartar IC debería ser menor. Si se hubiera utilizado el punto de corte más consensuado para pacientes ambulatorios (125 pg/ml), se habría obtenido 57 falsos positivos en vez de los 20 falsos positivos de nuestro estudio; es decir, la tasa de falsos positivos casi se habría triplicado y el valor predictivo negativo no habría variado.

Por último, la utilización de los péptidos como elemento de cribado previo al ecocardiograma en pacientes con sospecha de IC en población atendida en atención primaria permitiría reforzar la sospecha diagnóstica inicial (en nuestro estudio se pasó de una probabilidad pre-test de padecer IC < 25% a una probabilidad post-test cercana al 75%) y optimizaría los procesos de toma de decisiones, al mejorar la accesibilidad del ecocardiograma y ahorrar costes sanitarios. En nuestro caso, con un punto de corte de NT-proBNP de 280 pg/ml como valor de exclusión para el diagnóstico de IC, habríamos evitado realizar el 67% de ecocardiogramas. Teniendo en cuenta que el coste medio de una determinación de NT-proBNP es menos de la mitad del de un ecocardiograma, creemos que la medida podría ser coste-efectiva y mejoraría la rapidez en el diagnóstico, aunque nuestro estudio sólo permite plantear esta hipótesis, que debería confirmarse con un estudio diseñado para ello. Otros estudios como el de Wrigth et al¹⁷ también han obtenido mejoras en el diagnóstico ambulatorio de la IC con la incorporación de los péptidos al algoritmo de decisiones (el 21% de mejorías diagnósticas frente a un 8% en el grupo sin péptidos). Fuat et al¹⁹ evitaron un 25% de derivaciones para realizar estudios complementarios; Goode et al²¹, un 38% de ecocardiogramas y Aspromonte et al²², un 31% de ahorro. De todas formas, esta determinación nunca puede sustituir al ecocardiograma, que además de confirmar la sospecha clínica aporta datos sobre la morfología y la función miocárdicas.

Limitaciones

La principal limitación del estudio es la falta de estratificación de la muestra por variables como la edad, el sexo, el peso o la función renal, que no ha sido posible por el número reducido de pacientes con diagnóstico final de IC, aunque parece desprenderse de las últimas publicaciones que la edad sería el único factor clínicamente relevante para establecer distintos puntos de corte, fundamentalmente en IC sistólica^{8,13}, si bien en nuestra población no apreciamos diferencias en los valores de NT-proBNP en función de la edad de los pacientes con diagnóstico del IC. Por otro lado, realizó el diagnóstico final de IC un único cardiólogo y la decisión no se tomó por consenso con otros expertos.

CONCLUSIONES

El mejor punto de corte de NT-proBNP para descartar IC en población ambulatoria atendida en atención primaria es 280 pg/ml, con un área bajo la curva ROC de 0,94 (IC95%, 0,91-0,97). La determinación de los péptidos natriuréticos permitiría mejorar el algoritmo diagnóstico de la IC en atención primaria, la selección de pacientes susceptibles de estudio ecocardiográfico y la optimización de los recursos sanitarios, en un medio donde un

elevado porcentaje de las sospechas iniciales no se confirman debido a la dificultad diagnóstica en etapas tempranas del proceso. Creemos que el punto de corte obtenido y el método empleado son lo más útil para nuestra práctica clínica diaria.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a Aurora Díaz, diplomada en enfermería del Equipo de Atención Primaria Sant Martí de Provençals, su colaboración desinteresada en este estudio.

FINANCIACIÓN

El estudio ha sido financiado por la XII Ayuda para la Investigación de la Sociedad Catalana de Medicina Familiar y Comunitaria.

CONFLICTO DE INTERESES

J.M. Verdú ha participado como ponente en un congreso y en un curso de doctorado financiado por Roche Diagnostics.

J.M. Verdú, M. Domingo y J. Lupón han percibido honorarios de Roche Diagnostics por la participación en la redacción de otros manuscritos para un libro.

BIBLIOGRAFÍA

- Hobbs F, Doust J, Mant J, Cowie M. Diagnosis of heart failure in primary care. *Heart*. 2010;96:1773-7.
- Remes J, Miettinen H, Reunamen A, Pyraola K. Validity of clinical diagnosis of Heart failure in primary care. *Eur Heart J*. 1991;12:315-21.
- Wheeldon NM, MacDonald TM, Flucker CJ, McKendrick AD, McDevitt DG, Truthers AD. Echocardiography in chronic heart failure in the community. *Q J Med*. 1993;86:17-23.
- Khunti K. Systematic review of open access echocardiography for primary care. *Eur J Heart Fail*. 2004;6:79-83.
- Collinson P. Determinación de péptido natriurético tipo B aminoterminal urinario en pacientes con insuficiencia cardíaca: ¿autopista o carretera secundaria? *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:355-7.
- Kim HN, Januzzi Jr JL. Natriuretic peptide testing in heart failure. *Circulation*. 2011;123:2015-9.
- Baggish A, Van Kimmenade R, Januzzi J. The differential diagnosis of an elevated amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide level. *Am J Cardiol*. 2008;101 Suppl A:A43-8.
- Januzzi JL, Van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-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.
- Manzano-Fernández S, Januzzi JL, Boronat García M, Bonaque-González J, Muñoz-Esparza C, Albaladejo-Otón M, et al. Valor pronóstico comparativo del péptido natriurético tipo B aminoterminal urinario en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda descompensada. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:365-72.
- Barrios V, Listerri JL, Escobar C, Alfaro P, Colado F, Ridocci F, et al. Clinical applicability of B-type natriuretic peptide in patients with suspected heart failure in primary care in Spain: the PANAMA study. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2011;9:579-85.
- 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.
- Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28:339-50.
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2008;29:2388-442.
- National Clinical Guideline Centre. Chronic heart failure: the management of chronic heart failure in adults in primary and secondary care. Londres: National Clinical Guideline Centre; 2010. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/CG108/Guidance/pdf/English>
- Hildebrandt P, Collinson P. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing to assist the diagnostic evaluation of heart failure in symptomatic primary care patients. *Am J Cardiol*. 2008;101 Suppl A:A25-8.
- Hildebrandt P, Collinson P, Doughty R, Fuat A, Gaze D, Gustafsson F, et al. Age-dependent values of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide are superior to a single cutpoint for ruling out suspected systolic dysfunction in primary care. *Eur Heart J*. 2010;31:1881-9.
- Wright SP, Doughty RN, Pearl A, Gamble GD, Whalley GA, Walsh HJ, et al. Plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide and accuracy of heart-failure diagnosis in primary care: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1793-800.
- Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, Mendez G, Fox K, McDonagh T, et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail*. 2005;7:537-41.
- Fuat A, Murphy JJ, Hungin AP, Curry J, Mehrzad AA, Hetherington A, et al. The diagnostic accuracy and utility of a B-type natriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure. *Br J Gen Pract*. 2006;56:327-33.
- Gustafsson F, Steensgaard-Hansen F, Badskjaer J, Poulsen AH, Corell P, Hildebrandt P. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal ProBNP in primary care patients with suspected heart failure. *J Card Fail*. 2005;11 Suppl 11:S15-20.
- Goode KM, Clark AI, Cleland JG. Ruling out heart failure in primary care: the cost-benefit of pre-screening using NT pro-BNP and QRS width. *Int J Cardiol*. 2008;130:426-37.
- Aspromonte N, Feola M, Scardovi AB, Coletta C, D'Eri A, Giovinazzo P, et al. Early diagnosis of congestive heart failure: clinical utility of B-type natriuretic peptide testing associated with Doppler echocardiography. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2006;7:406-13.