

Utilidad del NT-proBNP para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca en una población heterogénea de pacientes con disnea. Estudio multicéntrico español

Manuel Anguita^a, Pedro Montes^b, Alejandro Jordán^c, Gerardo Casares^d, Inés Gómez^e, Jesús Recio^f, Ángel Martínez^g, Javier Zumalde^h, Javier Povarⁱ, Francisco Ridocci^j, Eulalia Roig^k, Elena Batlle^l, en representación de los investigadores del estudio multicéntrico español NT-proBNP-IC*

^aServicio de Cardiología. Hospital Reina Sofía. Córdoba. España.

^bServicio de Cardiología. Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya. España.

^cServicio de Cardiología. Hospital Universitario de Elche. Alicante. España.

^dServicio de Cardiología. Hospital San Agustín. Avilés. Asturias. España.

^eServicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario de Santiago. A Coruña. España.

^fServicio de Medicina Interna. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España.

^gServicio de Cardiología. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla. España.

^hServicio de Cardiología. Hospital de Galdácano. Galdácano. Vizcaya. España.

ⁱServicio de Medicina Interna. Hospital Miguel Servet. Zaragoza. España.

^jServicio de Cardiología. Hospital General Universitario. Valencia. España.

^kServicio de Cardiología. Hospital Clínic. Barcelona. España.

^lServicio de Cardiología. Hospital Fundación Alcorcón. Madrid. España.

Introducción y objetivos. En estudios recientes se ha demostrado la utilidad de los péptidos natriuréticos cerebrales (BNP) para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca. Sin embargo, los valores de corte de estos marcadores difieren según las características de los pacientes y la severidad de la disnea. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la eficacia diagnóstica de los valores plasmáticos de la fracción N-terminal del BNP (NT-proBNP) en una población heterogénea de pacientes con disnea.

Métodos. Realizamos un estudio multicéntrico en 12 hospitales españoles en el que se incluyó a 247 pacientes que consultaron de forma consecutiva por disnea de reciente comienzo. Se excluyó a los pacientes previamente diagnosticados de insuficiencia cardiaca u otras causas conocidas de disnea.

Resultados. De los 247 pacientes, 161 (65%) fueron diagnosticados de insuficiencia cardiaca y 86 (35%) presentaron disnea de origen no cardiaco. Los valores plasmáticos de NT-proBNP fueron más elevados en los pacientes con insuficiencia cardiaca (5.600 ± 7.988 frente a 1.182 ± 4.406 pg/ml; $p = 0,0001$), y fueron mayores con peor clase funcional ($p = 0,036$). El área bajo la curva ROC fue $0,87 \pm 0,02$ (intervalo de confianza [IC] del 95%, $0,81-0,91$), para un valor de corte óptimo de 1.335 pg/ml. La sensibilidad de este valor de corte para diagnosticar

insuficiencia cardiaca fue del 77% (IC del 95%, 70-83%); la especificidad, del 92% (IC del 95%, 84-97%); el valor predictivo positivo, del 94%, y el valor predictivo negativo del 68%.

Conclusiones. Las concentraciones plasmáticas de NT-proBNP son útiles para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca en este tipo de pacientes, aunque el valor predictivo negativo es algo más bajo que en estudios previos que incluyeron a pacientes más homogéneos.

Palabras clave. Péptidos natriuréticos. NT-proBNP. Insuficiencia cardiaca. Diagnóstico.

Utility of NT-proBNP for Diagnosing Heart Failure in a Heterogeneous Population of Patients With Dyspnea. Spanish Multicenter Study

Introduction and objectives. Recent studies have shown that brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP (NT-proBNP) are useful in the diagnosis of heart failure in patients presenting with dyspnea. However, the cutoff values used with these markers vary according to patient characteristics and dyspnea severity. The aim of this study was to investigate the diagnostic accuracy of using the plasma NT-proBNP level for identifying heart failure in a heterogeneous population of patients with dyspnea.

Methods. A multicentre study involving 247 consecutive patients with recent-onset dyspnea was carried out at 12 Spanish hospitals. Patients previously diagnosed with heart failure or any other condition known to cause dyspnea were excluded.

Results. Of the 247 patients, 161 (65%) had heart failure. The remaining 86 (35%) presented with dyspnea

En el apéndice se relacionan los investigadores y hospitales participantes en el estudio multicéntrico español NT-proBNP-IC.

Este trabajo ha sido realizado en parte gracias a una beca de Roche Diagnostics.

Correspondencia: Dr. M. Anguita
Damasco, 2, 2.º 9. 14004 Córdoba. España.
Correo electrónico: manuel.p.anguita.ss@juntadeandalucia.es

Recibido el 24 de octubre de 2005.

Aceptado para su publicación el 9 de febrero de 2006.

ABREVIATURAS

BNP: péptido natriurético cerebral.

FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda.

ICC: insuficiencia cardiaca congestiva.

NT-proBNP: fracción N-terminal del BNP.

of non-cardiac origin. Plasma NT-proBNP levels were higher in patients with heart failure (5600 [7988] pg/mL vs 1182 [4406] pg/mL; $P=0.001$), and increased as functional status deteriorated ($P=0.036$). The area under the receiver operating characteristic curve was 0.87 (0.02) (95% CI, 0.81-0.91) for the optimum cutoff value of 1335 pg/mL. The sensitivity of this cutoff value for diagnosing heart failure was 77% (95% CI, 70%-83%), the specificity was 92% (95% CI, 84%-97%), the positive predictive value was 94%, and the negative predictive value was 68%.

Conclusions. The plasma NT-proBNP concentration provides an accurate means of diagnosing heart failure. However, the negative predictive value found in this study was somewhat lower than the values found in previous studies involving more homogeneous patient populations.

Key words: *Natriuretic peptides. NT-proBNP. Heart failure. Diagnosis.*

Full English text available from: www.revescardiol.org

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico de la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), un problema cuya magnitud va en continuo aumento¹, se basa habitualmente en datos clínicos y ecocardiográficos². Los errores de diagnóstico en la ICC son relativamente frecuentes, sobre todo en atención primaria y en los servicios de urgencia, donde se estima que entre un 25 y un 50% de los diagnósticos clínicos son erróneos³. En los últimos años, la determinación de los valores de los péptidos natriuréticos cerebrales (BNP y su fracción N-terminal, NT-proBNP) se ha mostrado útil para el diagnóstico de los pacientes con sospecha de ICC. Diversos estudios, realizados en ámbitos diversos (consultas de atención primaria, servicios de urgencia hospitalarios) han demostrado la excelente precisión diagnóstica de estos marcadores^{4,5}. Sin embargo, su aplicación en la práctica habitual no está aún muy extendida, debido a diversos factores, entre los que pueden destacarse su coste y algunas dudas todavía no despejadas en los estudios realizados⁶⁻¹². En efecto, la mayor parte de estos estudios son unicéntricos, realizados en centros seleccionados, incluyen a pacientes muy homogéneos (alejados, por tanto, de lo que es la ICC en la «vida real»), en su mayor parte con función sistólica deprimida¹⁰⁻¹², y ofrecen valores de corte muy distintos unos de otros que dependen de la severidad de la disnea, el entorno

de la consulta (urgencias u otros ámbitos) o la edad de los pacientes. Con el objetivo de evaluar la utilidad diagnóstica del NT-proBNP en una población de pacientes más heterogénea y cercana a la realidad de nuestro medio, hemos realizado un estudio multicéntrico en 12 hospitales españoles de distinto nivel asistencial (véase apéndice) con pacientes que consultaron por disnea de distinta severidad, tanto en urgencias como en consultas especializadas ambulatorias, con función sistólica normal o deprimida.

MÉTODOS

Se evaluó a 247 pacientes consecutivos que consultaron en los servicios hospitalarios de urgencia o en consultas de cardiología o medicina interna en 12 hospitales españoles (véase apéndice) por disnea de reciente comienzo. Sólo se excluyó a los pacientes previamente diagnosticados de insuficiencia cardiaca o de otras enfermedades causantes de disnea (habitualmente, enfermedades broncopulmonares significativas), a los que tenían insuficiencia renal en hemodiálisis o a los pacientes con un síndrome coronario agudo en el momento de la consulta. Se pudo incluir a pacientes con disnea en clase funcional II, III o IV. A los enfermos se les explicó las características y los objetivos del estudio, y otorgaron su consentimiento informado. En todos los casos se obtuvo una muestra de sangre para determinación de los valores plasmáticos de NT-proBNP. El diagnóstico de ICC fue realizado por el clínico responsable de cada enfermo, atendiendo a los criterios de la Sociedad Europea de Cardiología (clínica y ecocardiografía Doppler)², y siempre de forma «ciega» a los valores de NT-proBNP. En todos los pacientes se realizó un ecocardiograma Doppler. El diagnóstico de ICC se hizo después de que el clínico responsable de cada paciente valorara la historia y la exploración física, el electrocardiograma, la radiografía de tórax y el ecocardiograma Doppler, y en ningún caso fue realizado por el médico de urgencias. Para reducir la variabilidad en el diagnóstico entre centros, se llevaron a cabo varias reuniones de los clínicos participantes de los distintos hospitales con el objetivo de homogeneizar los criterios diagnósticos. Las muestras de sangre de los pacientes evaluados en consulta se obtuvieron a las 8.00-9.00 de la mañana, mientras que las de los pacientes que consultaron en urgencias se obtuvieron durante su estancia en dicho servicio, sin una hora preestablecida, pero siempre antes de iniciar el tratamiento para la ICC. Las muestras se centrifugaron a 1.500 rpm y se almacenaron a -80°C hasta el momento del análisis, que se realizó mediante el analizador Elecsys 1010 de Roche Diagnostics. Las concentraciones plasmáticas de NT-proBNP se expresaron en pg/mL.

Para cada enfermo se recogió una serie de variables demográficas, clínicas, analíticas y ecocardiográficas, que se introdujeron en una base de datos y las analizó

por una empresa independiente mediante el paquete estadístico SAS 8.02 en versión Windows. Se compararon 2 grupos de pacientes: los que tenían disnea debida a insuficiencia cardíaca y los que tenían disnea de causa no cardíaca. Las variables se expresaron como porcentajes o como media $\pm$ 1 desviación estándar (DE). Las variables cualitativas fueron comparadas mediante los tests de la χ^2 o de McNemar para datos independientes o emparejados. Las concentraciones de NT-proBNP no se distribuyeron de forma normal. Las variables cuantitativas fueron comparadas mediante los tests de Mann-Whitney o de Wilcoxon para los datos independientes o emparejados, respectivamente, y mediante el test de Kruskal-Wallis para comparar más de 2 grupos no emparejados. Se realizaron curvas ROC (*receiver-operating-characteristic*) para los valores de NT-proBNP en relación con el diagnóstico de insuficiencia cardíaca. Para el estudio de la precisión diagnóstica se calcularon la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo de los valores de corte de NT-proBNP obtenidos respecto al diagnóstico final de insuficiencia cardíaca. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

La edad media de los 247 pacientes incluidos en el estudio fue de 70 ± 11 años, con 131 varones (57%) y 116 mujeres (43%). De los 247 pacientes, se diagnosticó insuficiencia cardíaca en 161 (65%), mientras que la disnea se atribuyó a otra enfermedad no cardíaca en los 86 casos restantes (35%). Entre los pacientes con ICC, la clase funcional fue II en el 44% de los casos, III en otro 44% y IV en el 12% restante, mientras que entre los pacientes con disnea no cardíaca, la clase funcional predominante fue la II (89% de los casos), seguida de la III (8%) y la IV (sólo un 3%). En los 86 pacientes con disnea de origen no cardíaco, la causa fundamental fue la enfermedad broncopulmonar (57 casos, 66%), seguida de la anemia (10 casos, 11%), la ansiedad (8 casos, 9%), la obesidad severa (7 casos, 8%) y la disnea multifactorial (edad, obesidad, sedentarismo, etc.) (4 casos, 6%).

Diferencias clínicas, analíticas y exploratorias entre los pacientes con o sin insuficiencia cardíaca

En la tabla 1 se muestran las características demográficas y los antecedentes en ambos grupos de pacientes. Se observa que la edad fue significativamente mayor en los pacientes con ICC, y no hubo diferencias respecto al sexo. La prevalencia de factores de riesgo cardiovascular fue similar en ambos grupos (salvo una ligera mayor prevalencia de hiperlipidemia, el 36 frente al 22%, $p = 0,02$, en los pacientes con disnea no car-

diaca). En la tabla 2 se muestran los datos de la exploración física en ambos grupos de pacientes. No hubo diferencias entre ambos grupos en el peso, la talla o los valores de presión arterial. La frecuencia cardíaca fue más elevada en el grupo de ICC ($p < 0,001$), al igual que la incidencia de edemas maleolares, crepitantes, tercer tono o soplos (tabla 2). No obstante, cabe recalcar que el hallazgo de estos signos muy específicos de ICC fue muy poco frecuente, auscultándose crepitantes en tan sólo el 15% de los pacientes con ICC (frente a un 1% en los que tenían disnea no cardíaca; $p < 0,01$) y tercer tono en sólo el 26% de los casos de ICC (frente a un 3% en pacientes con disnea no cardíaca; $p < 0,01$). En la tabla 3 se señalan los principales datos bioquímicos y analíticos. No hubo diferencias entre ambos grupos en los valores de hemoglobina, iones séricos o creatinina, aunque los pacientes con ICC presentaron valores más elevados de glucemia, creatinina sérica y bilirrubinemia.

TABLA 1. Antecedentes y datos demográficos en los pacientes con insuficiencia cardíaca y disnea de origen no cardíaco

	ICC (n = 161)	Disnea no cardíaca (n = 86)	p
Edad (años)	72 $\pm$ 11	67 $\pm$ 18	$p = 0,01$
Sexo			NS
Varones	97 (60%)	44 (51%)	
Mujeres	64 (40%)	42 (49%)	
Fumadores	77 (48%)	38 (44%)	NS
Hipertensión arterial	97 (60%)	61 (71%)	NS
Hiperlipidemia	35 (22%)	30 (36%)	0,02
Diabetes	45 (28%)	23 (25%)	NS
Cardiopatía isquémica	27 (17%)	12 (14%)	NS
EPOC leve	28 (18%)	24 (27%)	NS

ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; NS: no significativo; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

TABLA 2. Hallazgos semiológicos en los pacientes con insuficiencia cardíaca y disnea de origen no cardíaco

	ICC (n = 161)	Disnea no cardíaca (n = 86)	p
Peso (kg)	78 $\pm$ 14	79 $\pm$ 14	NS
Talla (cm)	164 $\pm$ 8	165 $\pm$ 7	NS
Frecuencia cardíaca (lat/min)	92 $\pm$ 25	79 $\pm$ 19	$< 0,001$
PAS (mmHg)	141 $\pm$ 24	138 $\pm$ 22	NS
PAD (mmHg)	83 $\pm$ 14	78 $\pm$ 12	NS
Edemas maleolares	84 (52%)	22 (24%)	$< 0,01$
Crepitantes pulmonares	24 (15%)	1 (1%)	$< 0,01$
Tercer tono	43 (26%)	2 (3%)	$< 0,01$
Soplos cardíacos	63 (39%)	13 (15%)	$< 0,01$

ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; NS: no significativo; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

En la tabla 4 se muestran los datos electrocardiográficos, radiológicos y ecocardiográficos en ambos grupos de pacientes. Los pacientes con ICC presentaron con mayor frecuencia un electrocardiograma anormal (el 93 frente al 46%; $p < 0,0001$), fibrilación auricular (el 40 frente al 14%; $p < 0,001$), alguna anormalidad en la radiografía de tórax (el 94 frente al 45%; $p < 0,0001$), cardiomegalia (el 60 frente al 40%; $p < 0,01$) y patrón intersticial radiológico (el 40 frente al 16%; $p < 0,001$). La incidencia de patrón alveolar en la radiografía de tórax fue similar en ambos grupos (tabla 4). En cuanto a los parámetros de ecocardiograma-Doppler (tabla 4), los diámetros ventriculares izquierdos, tanto sistólicos como diastólicos, fueron mayores en

TABLA 3. Datos bioquímicos y analíticos en los pacientes con insuficiencia cardiaca y disnea de origen no cardiaco

	ICC (n = 161)	Disnea no cardiaca (n = 86)	p
Hemoglobina (g/dl)	13,2 ± 1,6	13,6 ± 1,7	NS
Creatinina sérica (mg/dl)	1,2 ± 0,5	1,0 ± 0,3	< 0,001
Bilirrubina sérica (mg/dl)	2,1 ± 2,8	1,0 ± 1,7	< 0,01
Creatinina (U/l)	87 ± 41	77 ± 44	NS
Troponina T (ng/ml)	0,19 ± 0,67	0,04 ± 0,16	< 0,001
Troponina T positiva	46 (29%)	6 (7%)	< 0,001
Glucemia (mg/dl)	127 ± 46	117 ± 39	0,03
Saturación de oxígeno (%)	93 ± 4	95 ± 4	< 0,001
PCO ₂ (mmHg)	38 ± 11	42 ± 10	0,038
PCR alta sensibilidad (mg/dl)	3,39 ± 3,62	4,64 ± 3,14	NS

ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; PCO₂: presión parcial de anhídrido carbónico; NS: no significativo; PCR: proteína C reactiva.

TABLA 4. Datos electrocardiográficos, radiológicos y ecocardiográficos en los pacientes con insuficiencia cardiaca y disnea de origen no cardiaco

	ICC (n = 161)	Disnea no cardiaca (n = 86)	p
ECG anormal	150 (93%)	40 (46%)	< 0,0001
Fibrilación auricular	64 (40%)	12 (14%)	< 0,001
Radiografía de tórax anormal	151 (94%)	39 (45%)	< 0,001
Cardiomegalia	97 (60%)	35 (40%)	< 0,01
Patrón intersticial	64 (40%)	14 (16%)	< 0,001
Patrón alveolar	19 (12%)	7 (8%)	NS
Grosor septo IV (mm)	11,2 ± 3,9	11,2 ± 4,1	NS
Grosor pared posterior (mm)	10,4 ± 3,5	10,3 ± 3,1	NS
Diámetro diastólico VI (mm)	47 ± 17	39 ± 15	< 0,001
Diámetro sistólico VI (mm)	40 ± 16	32 ± 13	< 0,001
Fracción de eyección VI (%)	49 ± 18	65 ± 11	< 0,001
TRIV VI (ms)	108 ± 40	103 ± 28	< 0,003
Patrón diastólico anormal	96 (59%)	46 (54%)	0,04

ECG: electrocardiograma; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; IV: interventricular; NS: no significativo; TRIV: tiempo de relajación isovolumétrica; VI: ventrículo izquierdo.

los pacientes con ICC, y la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), más reducida en dichos pacientes, aunque la media estuvo en límites casi normales (el 49 ± 18 frente al 65 ± 11%). Entre los pacientes con ICC, 67 (41%) tenían una FEVI < 45% y 91 (59%) una FEVI del 45% o superior. No hubo diferencias en el grosor de la pared ventricular izquierda. El tiempo de relajación isovolumétrico ventricular izquierdo fue mayor en los casos con ICC, y se encontró un patrón diastólico anormal con mayor frecuencia en estos pacientes (tabla 4).

Aunque la especificidad de los parámetros clínicos que integran los criterios de Framingham para el diagnóstico de ICC fue elevada (el 98% para los crepitantes pulmonares, el 96% para el tercer tono y el 76% para la cardiomegalia), sin embargo, la sensibilidad diagnóstica de estos mismos hallazgos fue baja: el 15% para los crepitantes, el 25% para el tercer tono y el 45% para la cardiomegalia radiológica. La sensibilidad global de los criterios de Framingham fue de sólo el 52%.

Utilidad diagnóstica del NT-proBNP en el diagnóstico de ICC

Los valores plasmáticos de NT-proBNP fueron significativamente mayores en los pacientes con ICC (5.600 ± 7.988 frente a 1.182 ± 4.104 pg/ml; $p = 0,0001$) (fig. 1). Entre los pacientes con ICC, los valores de NT-proBNP fueron más elevados cuanto más avanzada era la clase funcional ($p = 0,036$; fig. 1). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en dichos valores entre los pacientes con ICC y FEVI mayor o menor del 45%, ni entre aquellos con o sin hipertrofia ventricular izquierda (fig. 2). Los pacientes con patrón diastólico ventricular alterado en el ecocardiograma Doppler sí tuvieron unos valores superiores de NT-proBNP en relación con los que tenían un patrón diastólico normal (5.991 ± 6.672 frente a 3.141 ± 5.237 pg/ml, respectivamente; $p = 0,002$).

En la figura 3 se muestra el área bajo la curva ROC de los valores plasmáticos de NT-proBNP para el diagnóstico de ICC. El área media bajo la curva fue $0,87 \pm 0,02$ (intervalo de confianza [IC] del 95%, $0,82-0,91$). Un valor de corte de NT-proBNP de 1.335 pg/ml tuvo una sensibilidad del 77%, una especificidad del 92%, un valor predictivo positivo del 94% y un valor predictivo negativo del 68% para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca. Esto significa que el 94% de los pacientes con disnea que tuvieron un valor de NT-proBNP > 1.335 pg/ml presentaban insuficiencia cardiaca, aunque casi una tercera parte de los que tenían valores inferiores a esa cifra también la presentaban. Al buscar un valor de corte que tuviera un valor predictivo negativo muy elevado, se obtuvo el de 76 pg/ml; la sensibilidad de este valor para el diagnóstico de ICC fue del 98%, la especificidad de sólo el 16%, el valor predictivo positivo del 70% y el valor predictivo negativo del 93%. Esto signi-

Fig. 1. Valores plasmáticos medios de fracción N-terminal del BNP + NT-proBNP en pacientes con y sin insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), y en pacientes con insuficiencia cardíaca según la clase funcional de la disnea.

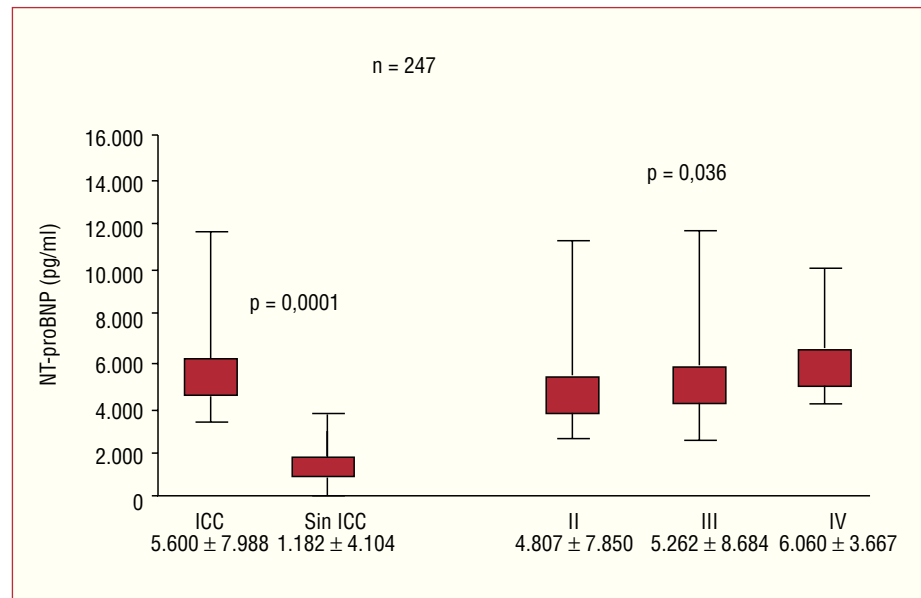
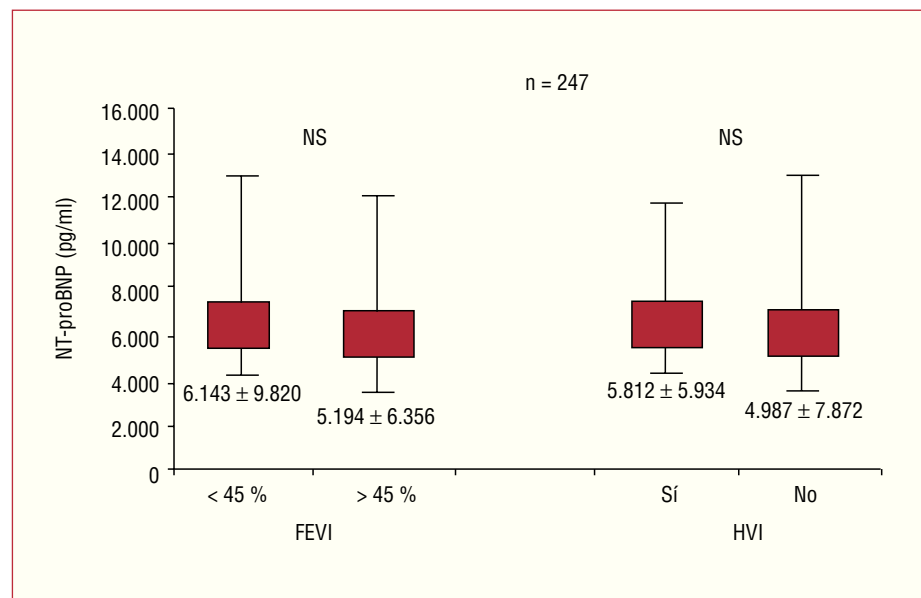


Fig. 2. Valores plasmáticos medios de fracción N-terminal del BNP + NT-proBNP en pacientes con insuficiencia cardíaca según la fracción de eyección (FEVI) (mayor o menor del 45%) y la presencia o no de hipertrofia ventricular izquierda (HVI). NS: no significativo.



fica que pacientes con disnea que tienen valores de NT-proBNP < 76 pg/ml casi nunca presentan insuficiencia cardíaca, aunque con una muy baja especificidad.

DISCUSIÓN

Es bien conocido que el diagnóstico de la ICC realizado en consultas de atención primaria o en servicios de urgencia tiene un importante margen de error; de hecho, hasta el 25-50% de todos los diagnósticos realizados en estos ámbitos no son adecuados³. Una de las razones para estos falsos diagnósticos es la escasa precisión diagnóstica de los síntomas, signos y hallazgos electrocardiográficos y radiológicos de la ICC. Esto se

ve confirmado por nuestros resultados; como se muestra en la tabla 2, sólo se auscultaron crepitantes en el 15% de los pacientes con ICC y tercer tono en el 26% de los casos. Aunque estos hallazgos sí son muy específicos para el diagnóstico de ICC (sólo se detectaron en el 1 y el 3%, respectivamente, de los pacientes sin ICC), su sensibilidad es muy baja. Y lo contrario ocurre con los hallazgos electrocardiográficos y radiológicos, que tienen mayor sensibilidad pero baja especificidad. Otra razón para la elevada frecuencia de diagnósticos erróneos es la escasa accesibilidad a la ecocardiografía en urgencias o en consultas de atención primaria, y los problemas para la valoración de sus resultados.

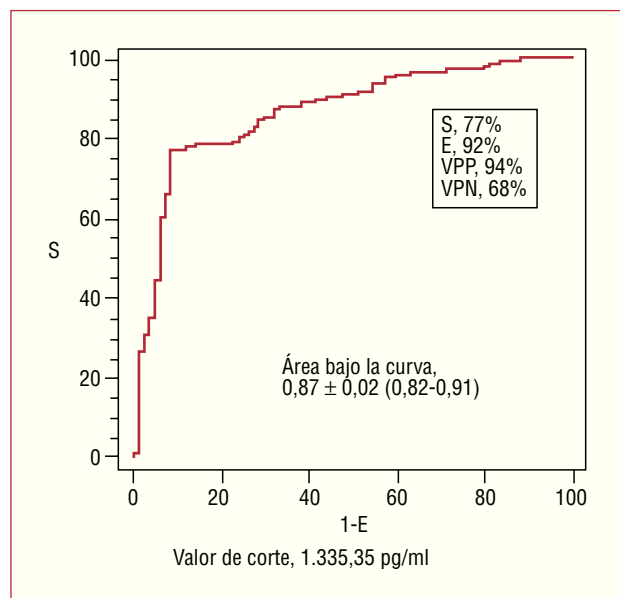


Fig. 3. Curva ROC para el valor diagnóstico del NT-proBNP en nuestra serie. S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

Por ello, resulta muy importante disponer de nuevas técnicas diagnósticas fiables, simples y accesibles, que nos permitan mejorar la seguridad del diagnóstico de insuficiencia cardiaca. Una de estas técnicas es la determinación de los valores plasmáticos de los péptidos natriuréticos cerebrales (BNP y NT-proBNP). Diversos estudios han demostrado la excelente precisión de estos marcadores bioquímicos en el diagnóstico de ICC⁶⁻¹², lo que ha llevado a que sean incluidos en el algoritmo diagnóstico de las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología². Pero no sólo parecen útiles estos péptidos para el diagnóstico de la ICC, sino también para la estratificación pronóstica^{13,14}, para la selección de pacientes candidatos a trasplante cardiaco¹⁵ y para el control del tratamiento de la ICC¹⁶. Otros estudios han demostrado también que los péptidos natriuréticos pueden tener un papel en el pronóstico de los pacientes que han recibido un trasplante cardiaco¹⁷, en la evaluación pronóstica de los síndromes coronarios agudos^{18,19} e incluso en la estenosis aórtica²⁰.

Sin embargo, a pesar de esta amplia fuente de evidencia, la aplicación de la determinación de BNP y NT-proBNP a la práctica clínica diaria no es todavía muy extensa. Puede influir en esta escasa utilización el coste de las determinaciones, pero posiblemente influyen más algunos aspectos dudosos o controvertidos que todavía no han sido resueltos por los estudios antes mencionados. La mayoría de esos estudios se han realizado en un solo centro, y muchas veces en unidades específicas y seleccionadas de ICC, lo que puede plantear dudas sobre la aplicabilidad de los resultados a una población más general y «real» de pacientes con ICC. En varios estudios, por ejemplo, sólo se incluye a

pacientes con disfunción sistólica¹⁰⁻¹², que sabemos que sólo representan el 50-60% de todos los pacientes con ICC¹. Otra fuente de dudas para el clínico general es la diversidad de unidades utilizadas (ng/l, pg/ml, pmol/l)⁷⁻¹⁰, lo que hace que los valores de corte recomendados sean distintos según las unidades en que se expresan los valores de péptidos (en los últimos tiempos, hay consenso en utilizar los pg/ml). Otro posible problema es la variabilidad de los valores de corte recomendados por cada estudio, incluso cuando se utilizan similares unidades; los valores de BNP y de NT-proBNP pueden variar en función del peso y la edad, para un mismo grado de insuficiencia cardiaca y de presión intraventricular¹⁰. Además, los valores de corte recomendados son más bajos cuando se utilizan estos péptidos para el cribado de ICC en la población general o en atención primaria^{8,9}, y más elevados cuando se utilizan en urgencias para la valoración de pacientes con disnea más severa^{6,10-12}.

En nuestro trabajo hemos pretendido contestar a algunos de estos problemas, mediante la realización de un estudio multicéntrico, en 12 hospitales españoles de distinto nivel asistencial, con pacientes procedentes de servicios de urgencias, cardiología o medicina interna, y que consultaban tanto en urgencias como en consultas ambulatorias por disnea de reciente comienzo sin enfermedad conocida previa capaz de producir disnea. La edad media de la población estudiada era avanzada (70 años), casi la mitad de los pacientes eran mujeres, la severidad de la disnea fue muy variable (un 44% en clase II, un 44% en clase III y un 12% en clase IV) y la FEVI media fue casi normal, del $49 \pm 18\%$ (lo que indica una notable proporción de casos con función sistólica conservada). Se trata, por tanto, de una amplia muestra bastante representativa de la población general de pacientes con disnea o ICC. Nuestros resultados confirman los hallazgos previos; los valores plasmáticos de NT-proBNP fueron significativamente mucho más elevados en pacientes con ICC que en aquellos con disnea no cardiaca (fig. 1), con una precisión diagnóstica muy notable (área bajo la curva ROC $0,87 \pm 0,02$; IC del 95%, $0,82-0,91$) (fig. 3). La elevación de los valores de NT-proBNP fue más elevada cuanto mayor fue la severidad de la disnea, como también se muestra en la figura 1, lo que confirma los resultados de otros estudios^{6,10,11}. Un dato interesante es que los valores de NT-proBNP fueron similares en los pacientes con ICC con FEVI mayor o menor del 45% (fig. 2). Ello indica que el NT-proBNP puede ser útil también en el diagnóstico de ICC con función sistólica conservada. Otro dato que apoya esta aseveración es que los pacientes con alteración del patrón diastólico ventricular tuvieron valores de NT-proBNP significativamente más elevados que los que tenían una función diastólica normal, como también se ha demostrado en otros estudios²¹.

Otro aspecto interesante de nuestro estudio es que la precisión diagnóstica, aunque notable, es algo más baja que la mostrada por otros trabajos que incluían a pacientes más homogéneos. El área bajo la curva ROC fue de $0,87 \pm 0,02$, mientras que en la mayoría de los otros trabajos era $> 0,90^{6-12}$. El valor óptimo de corte fue de 1.335 pg/ml; para este nivel de corte, el valor predictivo negativo en nuestro estudio fue del 68%, mientras que en otros trabajos era $> 90\%$. Por el contrario, el valor predictivo positivo en nuestra muestra ha sido muy alto, del 94%. Ello indica que, en una población con las características de la estudiada por nosotros, casi todos (el 94%) los pacientes que consultan por disnea en urgencias o en una consulta ambulatoria que presentan valores de NT-proBNP > 1.335 pg/ml tienen insuficiencia cardíaca. Sin embargo, hasta un 32% de los pacientes con valores inferiores a esa cifra pueden tener también ICC. Al utilizar otro valor de corte más bajo, 76 pg/ml, casi el 100% de los pacientes con valores inferiores a esta cifra no tiene ICC, aunque la especificidad, lógicamente, baja bastante. Pascual et al²², en un estudio reciente realizado en nuestro país en pacientes que consultan en urgencias por disnea dudosa, encuentran un área bajo la curva inferior a la de nuestro estudio, de 0,72, aunque con un valor predictivo negativo más elevado que el obtenido por nosotros (92%). El valor de corte óptimo en ese estudio fue de 900 pg/ml²². Como postula Bayés-Genís en el editorial que acompaña a ese artículo, es posible que la principal utilidad de la determinación de estos péptidos sea para los pacientes con disnea de origen dudoso, y no cuando la exploración y los hallazgos iniciales ya apuntan claramente hacia una causa concreta para la disnea²³.

CONCLUSIONES

La utilidad de la determinación de los valores plasmáticos de NT-proBNP es muy importante para el diagnóstico de la ICC también en una población general de pacientes con sospecha de ICC, aunque con algunas peculiaridades con respecto a los datos previos provenientes de muestras de pacientes más seleccionadas. La precisión diagnóstica, aunque buena, es algo inferior, y son necesarios dos valores de corte, uno de confirmación diagnóstica (*rul-in*) y otro de exclusión de ICC (*rul-out*). Nuestros datos indican que el valor óptimo de corte es más eficaz para la confirmación del diagnóstico de ICC (valor predictivo positivo muy elevado) que para su exclusión (valor predictivo negativo más bajo), al contrario que lo señalado en estudios previos. Puede influir en estos hallazgos el hecho de que más de la mitad de los pacientes de nuestra serie tenían una FEVI del 45% o superior, es decir, se trata de una población predominantemente con ICC con función sistólica conservada, y estudios recientes indican que los valores de los péptidos natriuréticos se

asocian con el aumento de los diámetros ventriculares²⁴. Es posible que sea necesario estudiar el valor diagnóstico del NT-proBNP por separado en ambos tipos de ICC.

La principal limitación de nuestro estudio es que el tamaño de la muestra no nos permite realizar un análisis en los distintos grupos de edad, ya que se ha señalado que los valores de corte pueden ser distintos según la edad de los pacientes²⁵, y tampoco analizar por separado a los pacientes con disnea grave que consultaron en urgencias y los que tenían una disnea menos severa estudiados en las consultas. Tampoco se ha podido analizar la influencia del peso corporal sobre los resultados²⁶. Sin embargo, a pesar de estas limitaciones, nuestros resultados confirman la utilidad diagnóstica del NT-proBNP también en una población no seleccionada de pacientes con sospecha de insuficiencia cardíaca. La determinación de estos marcadores debe ser integrada en la evaluación global de estos pacientes, como indican las recientes Guías de la Sociedad Europea de Cardiología².

APÉNDICE. CENTROS E INVESTIGADORES PARTICIPANTES

Hospital de Cruces (Vizcaya): P. Montes, I. Egúfa, M. Rueda. Hospital Universitario de Elche: A. Jordá, F. García de Burgo, J. Luján, J.F. Sánchez. Hospital Reina Sofía (Córdoba): M. Anguita, S. Ojeda, C. Aguilera, T. Pérez. Hospital San Agustín de Avilés: G. Casares, I. Fernández, A. Fernández, R. Ventas. Hospital Clínico Universitario de Santiago: I. Gómez, D. López, F. Soto. Hospital Vall d'Hebrón (Barcelona): J. Recio, E. Ruiz, J. Alegre, R. Segura. Hospital Virgen del Rocío (Sevilla): A. Martínez, C. Sevillano, D. Fatela. Hospital de Galdácano (Vizcaya): J. Zumalde, F. Izquierdo, I. Lecuona. Hospital Miguel Servet (Zaragoza): J. Povar, J.M. Franco, M. Sanz, A. García de Jalón. Hospital General Universitario de Valencia: F. Ridocci, P. Federico, V. Manzó. Hospital Clínico de Barcelona: E. Roig, J.L. Marín, O. Miró. Hospital Fundación Alcorcón (Madrid): E. Batlle, E. España, J. Jiménez.

BIBLIOGRAFÍA

1. Anguita M. Diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca diastólica. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:570-5.
2. The Task Force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). *Eur Heart J*. 2005;26:1115-40.
3. Hobbs FD, Jones MI, Allan TE, Wilson S, Tobias R. European survey of primary care physicians perceptions on heart failure diagnosis and management. *Eur Heart J*. 2000;21:1877-87.
4. Roig E. Utilidad clínica de los marcadores neurohormonales en la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:347-56.
5. Anguita M. Marcadores bioquímicos en la insuficiencia cardíaca: ¿todos iguales? *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:239-41.

6. Bayés-Genís A, Santaló M, Zapico E, López L, Cotes C, Bellido J, et al. N-terminal probrain natriuretic peptide (NT-proBNP) in the emergency diagnosis and in-hospital monitoring of patients with dyspnoea and ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail.* 2004;6:301-8.
7. Bay M, Kirk J, Parner J, Hassager C, Nielsen H, Krogsgaard K, et al. NT-proBNP: a new diagnostic screening tool to differentiate between patients with normal and reduced left ventricular systolic function. *Heart.* 2003;89:150-4.
8. McDonagh TA, Holmer S, Raymond I, Luchner A, Hildebrandt P, Dargie HJ. NT-proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies. *Eur J Heart Fail.* 2004;6:269-74.
9. Nielsen OW, Kirk V, Bay M, Boesgaard S, Nielsen H. Value of N-terminal probrain natriuretic peptide in the elderly: data from the prospective Copenhagen Hospital Heart Failure study. *Eur J Heart Fail.* 2004;6:275-80.
10. De Lemos J, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet.* 2003;362:316-22.
11. Lainchbury JG, Campbell E, Frampton CM, Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM. Brain natriuretic peptide and N-terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:728-35.
12. Groenning BA, Nilsson JC, Sondergaard L, Pedersen F, Trauwinski J, Baumann M, et al. Detection of left ventricular enlargement and impaired systolic function with plasma N-terminal pro brain natriuretic peptide concentrations. *Am Heart J.* 2002;143:923-9.
13. Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, Robb D, McDonagh TA. N-terminal pro brain natriuretic peptides. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur Heart J.* 2003;24:1735-43.
14. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, Frieos F, Ferreira S, Ferreira A. N-terminal pro brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation.* 2004;110:2168-74.
15. Gardner RS, Chong V, Morton I, McDonagh TA. N-terminal brain natriuretic peptide is a more powerful predictor of mortality than endothelin-1, adrenomedullin and tumor necrosis factor- α in patients referred for consideration of cardiac transplantation. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:253-60.
16. Richards M, Throughton RW. NT-pro BNP in heart failure: therapy decisions and monitoring. *Eur J Heart Fail.* 2004;6:351-4.
17. Ambrosi A, Oddo C, Riberi A, Arques S, Portugal H, Metras D, et al. Usefulness of N-terminal pro brain natriuretic peptide levels in predicting survival in heart transplant recipients. *Am J Cardiol.* 2004;94:1585-7.
18. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Aemstrong P, et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease. *Circulation.* 2003;108:275-81.
19. Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, Lindahl B. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:437-45.
20. Qi W, Mathisen P, Kjekshus JJ. Natriuretic peptides in patients with aortic stenosis. *Am Heart J.* 2001;142:725-32.
21. Tschope C, Kasner M, Westermann D, Gaub R, Poller WC, Schultheiss HP. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur Heart J.* 2005;26:2277-84.
22. Pascual DA, Cerdán MC, Noguera JA, Casas T, Muñoz L, García R, et al. Utilidad del NTproBNP en el manejo urgente del paciente con disnea severa y diagnóstico dudoso de insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:1155-61.
23. Bayés-Genís A. Nt-proBNP circulante, un nuevo biomarcador para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:1142-4.
24. Taléns-Visconti R, Rivera M, Sánchez-Tello MJ, García de Burgos F, Martínez-Dolz L, Sevilla B, et al. Left ventricular cavity reflects N-terminal probrain natriuretic peptide plasma levels in heart failure. *Eur J Echocardiography.* 2006;7:45-52.
25. Januzzi JL, Van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayés-Genís A, Ordóñez-Llanos J, Santaló-Bel, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis at 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J.* 2005;27:330-7.
26. Rivera M, Cortés R, Salvador A, Bertoméu V, García de Burgos F, Payá R, et al. Obese subjects with heart failure have lower N-terminal probrain natriuretic peptide plasma levels irrespective of etiology. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:1168-70.