

BIOMARCADORES PARA EL DIAGNÓSTICO DE INSUFICIENCIA CARDÍACA EN LA PRÁCTICA RUTINARIA DEL CARDIÓLOGO MODERNO

BIOMARKERS FOR THE DIAGNOSIS OF HEART FAILURE IN THE ROUTINE PRACTICE OF THE MODERN CARDIOLOGIST

EDUARDO R. PERNA¹, MARIA L. CORONEL², MARIA J. BLANCHET³

RESUMEN

La insuficiencia cardíaca (IC) representa hoy en día un desafío para el cardiólogo y el médico no especialista, quienes enfrentan diariamente la difícil tarea de realizar un diagnóstico preciso. Luego de la evaluación clínica inicial, las herramientas utilizadas pueden ser de amplia disponibilidad --el electrocardiograma, la radiografía de tórax y el ecocardiograma-- o de difícil acceso. El advenimiento de los péptidos natriuréticos (PN) ha contribuido en forma creciente a optimizar la identificación correcta de pacientes con IC y especialmente a excluir el diagnóstico. El cardiólogo moderno debe combinar la sagacidad y el entrenamiento con la tecnología y los biomarcadores para el diagnóstico correcto de IC. La evaluación clínica debe establecer al menos tres grupos: uno con alta probabilidad de IC que requiere un tratamiento precoz, otro de baja probabilidad donde debe primar la búsqueda de un diagnóstico alternativo, y un grupo de probabilidad intermedia, quizá el de mayor magnitud, donde se debe echar mano a diferentes elementos adicionales que contribuirán a llevar al paciente a alguno de los otros dos. Aquí es donde los PN han demostrado la mayor utilidad y su utilización no debería ser olvidada.

Palabras clave: insuficiencia cardíaca, diagnóstico, péptido cerebral natriurético.

ABSTRACT

Heart failure (HF) represents today a challenge for the cardiologist and the non-specialist doctor, who face the difficult task of making an accurate diagnosis every day. After the initial clinical evaluation, the tools used can be widely available, such as the electrocardiogram, chest x-rays and echocardiogram; or difficult to access. The advent of natriuretic peptides (NP) has increasingly contributed to optimize a correct identification of patients with HF and specially to rule out diagnosis. The modern cardiologist must combine sagacity and training with technology and biomarkers for a correct diagnosis of HF. Clinical evaluation should establish at least three groups, one with a high probability of HF, which requires early treatment; another with low probability, where the search for an alternative diagnosis should prevail; and a group with intermediate probability, perhaps the largest, where you should use different additional elements that will help bring the patient to one of the other two. This is where NP have shown the greatest utility and their use should not be forgotten.

Keywords: heart failure, diagnosis, natriuretic brain peptide.

REVISTA CONAREC 2019;34(149):75-82 | [HTTPS://DOI.ORG/10.32407/RCON/2019149/0076-0082](https://doi.org/10.32407/RCON/2019149/0076-0082)

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) representa hoy en día un desafío para el paciente que la padece por las limitaciones en la calidad de vida que le impone, para los sistemas de salud por su alta tasa de hospitalizaciones, mortalidad y costos, y también para el cardiólogo y el médico no especialista, quienes enfrentan diariamente la difícil tarea de realizar un diagnóstico preciso.

La evaluación de individuos que son admitidos por disnea tiene como objetivos básicos el diagnóstico rápido y apropiado, dirigido a la selección de las terapias adecuadas, y, en forma concomitante, la identificación de individuos de alto y bajo riesgo para optimizar los tiempos

al tratamiento y el uso de recursos¹. La IC es un síndrome clínico complejo, que incluye distintos fenotipos basados en la fracción de eyección, con etiologías muy diversas². Las manifestaciones clínicas de presentación incluyen una variedad de síntomas y signos típicos, los cuales muestran una relación inversa entre sensibilidad y especificidad, y muchos de ellos son comunes a un gran espectro de entidades. De allí que el diagnóstico puede ser desafiante, aún en profesionales expertos, debido fundamentalmente a que ningún hallazgo aislado permite confirmar o rechazar la IC como causa de disnea. La incertidumbre alcanza el 44% de los casos y puede mostrar una discordancia con el diagnóstico final en 1 de 4 casos^{3,4}. Aun con el uso de péptidos natriuréticos (PN), la tasa de error permanece en 14-29%⁵.

Esta revisión se enfocará en el rol de los PN como herramienta adicional a las que dispone el cardiólogo moderno, para afianzar el diagnóstico de IC.

ESCENARIOS POTENCIALES PARA EL USO DE LOS PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS EN INSUFICIENCIA CARDÍACA

En la actualidad existen numerosos marcadores serológicos disponibles que exploran diferentes anomalías fisiopatológicas en IC⁶. Entre ellos, los PN son los más utilizados en diversos escenarios, cons-

1. Jefe de División de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar
2. Miembro de la División de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar
3. Fellow de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar

Instituto de Cardiología J. F. Cabral, Corrientes, provincia de Corrientes, Rep. Argentina

✉ **Correspondencia:** Dr. Eduardo R. Perna. Bolívar 1334. W3400AMZ Corrientes, Rep. Argentina. pernauc@hotmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 07/03/2019 | Aceptado: 26/05/2019

tituyendo un instrumento común para el cardiólogo (**Figura 1**). Con respecto a su rol en el diagnóstico, son una herramienta más que permite identificar la disnea de origen cardiovascular y diferenciarla de las otras causas.

DIAGNÓSTICO CONVENCIONAL DE INSUFICIENCIA CARDÍACA: CLÍNICA, RADIOGRAFÍA DE TÓRAX Y ELECTROCARDIOGRAMA

Durante el curso de la IC, diferentes estrategias son utilizadas para cuantificar la congestión y para guiar el tratamiento. Las clásicas son: la evaluación clínica, radiografía de tórax y el electrocardiograma (ECG).

EVALUACIÓN CLÍNICA

Múltiples síntomas y signos han sido descritos para evaluar el estado hemodinámico. Sin embargo, está establecido que un solo elemento del interrogatorio o examen físico no alcanza para este fin, más aún teniendo en cuenta que pueden ser detectados cuando la presencia de congestión es al menos moderada y no así en casos leves⁷. Las recomendaciones actuales apuntan a categorizar el examen físico según el grado de congestión, o estado de volumen estimado, así como la perfusión periférica.

Dentro de los signos del examen físico, la ingurgitación venosa yugular es el hallazgo más preciso para evaluar la presión de llenado del ventrículo izquierdo (VI). Puede ser utilizada para estimar la presión de la aurícula derecha y guiar el tratamiento^{8,9}. La presencia de reflujo hepatoyugular en ausencia de fallo de ventrículo derecho aislado predice de manera confiable el aumento de las presiones del ventrículo izquierdo¹⁰, y su evaluación posee un buen acuerdo interobservador¹¹. Ambos parámetros indican un peor pronóstico en el seguimiento¹². La ortopnea también se relaciona con el aumento de las presiones de llenado del VI, expresando presión capilar pulmonar (PCP) mayor a 30 mmHg¹³.

La congestión y volemia del paciente pueden ser valoradas con la exploración física. Cuando los hallazgos se suman, apoyan de manera más confiable el diagnóstico de IC (**Tabla 1**).

Caso contrario ocurre con la valoración de la perfusión periférica, donde las herramientas confiables son escasas, y por lo tanto puede ser más dificultosa. Las anomalías relacionadas a hipoperfusión incluyen disminución de la presión de pulso, frialdad de extremidades, trastornos del sensorio e hipotensión arterial, que en ocasiones puede estar ausente. La disminución de presión de pulso o pinzamiento de la tensión arterial [(tensión arterial sistólica - tensión arterial diastólica) / tensión arterial sistólica x 100] menor al 25% ha tenido un buen valor predictivo positivo para bajo gasto cardíaco, pero es un hallazgo poco frecuente¹³.

Los *scores* combinan diferentes indicadores para evaluar la congestión de manera más confiable que un signo aislado. Actualmente, el *score* EVEREST es el más utilizado en la IC aguda. Fue desarrollado en el año 2013, está diseñado para evaluar cambios del estado de volemia durante la hospitalización y se asocia con un aumento del 15% de mortalidad por insuficiencia cardíaca en los pacientes con signos clínicos manifiestos¹⁴.

Población	Factores de riesgo (Etapa A)	Cardiopatía / DVIA (etapa B)	IC sintomática (Etapa C-D)	ICD	Otras condiciones
General	HTA	SCA	ICFep / ICFer	Diagnóstico	HT pulmonar
	Enf coronaria	Screening	Diagnóstico	Pronóstico	TEP
			Pronóstico	Monitoreo	EPOC
			Monitoreo	Tratamiento?	Enf. crítica
			Ajuste terapéutico	Tratamiento?	Fallo renal
			Tratamiento?		FA, TSV

Figura 1. Escenarios potenciales de aplicación de péptidos natriuréticos. HTA: hipertensión arterial. SCA: síndrome coronario agudo. ICFep/r: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada/reducida. HT pulmonar: hipertensión pulmonar. TEP: tromboembolismo pulmonar. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. FA: fibrilación auricular. TSV: taquicardia supraventricular.

RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

Por lo general, la radiografía de tórax es uno de los métodos de imágenes realizados de primera línea por su amplia disponibilidad, bajo costo y escasa tasa de radiación. Los signos radiográficos que se asocian con sobrecarga hídrica, como redistribución de flujo o congestión venosa pulmonar, cardiomegalia, derrame pleural o congestión hilar, son específicos, pero poco sensibles para el diagnóstico de IC. En un gran porcentaje de pacientes con IC aguda las radiografías de tórax no evidenciaban hallazgos patológicos¹⁵. Por ello, se considera que es más útil para identificar o descartar una causa de disnea alternativa a la IC.

ELECTROCARDIOGRAMA

La presencia de una anomalía en el ECG aumenta la probabilidad diagnóstica de IC, pero posee baja especificidad¹⁶. Algunos hallazgos pueden dar orientación etiológica, como la presencia de una secuela de infarto sugiriendo enfermedad coronaria. En algunos casos puede orientar el diagnóstico y el manejo terapéutico, como el inicio de anticoagulación ante fibrilación o aleteo auricular y la indicación de marcapasos o resincronizador cardíaco por trastornos de la conducción. Por este motivo, la realización de rutina de un ECG es mandatorio ante la sospecha de IC.

MÉTODOS AUXILIARES DE AMPLIA DISPONIBILIDAD: ROL DE LA ECOGRAFÍA

ECOCARDIOGRAMA

En el paciente con sospecha de IC, el ecocardiograma aporta gran cantidad de información, que puede agruparse en 2 categorías^{17,18}.

1. Estructurales: el hallazgo de valvulopatías, alteraciones de la motilidad (aquinesias, aneurismas), cardiopatías congénitas, enfermedad pericárdica, dilatación de cavidades e hipertrofia está asociado al diagnóstico de IC.
2. Funcionales: si bien sístole y diástole deben entenderse como parte del mismo proceso que determina la función de bomba, tradicionalmente se estudian por separado.
 - Función sistólica: La capacidad de bomba y en menor medida la contractilidad ventricular se pueden estimar a través de distintos métodos, desde aquellos simples (fracción de acortamiento, separación *septum*-punto E, excursión sistólica en modo M del plano del anillo mitral) hasta formas más complejas como la velocidad tisular del anillo mitral durante la sístole (onda S), el análisis de deformación mediante eco bidimensional o *speckle tracking*. Sin embargo, debido al volumen de datos que respalda su uso rutinario, la recomen-

Tabla 1. Utilidad del examen físico para detectar presión capilar pulmonar (PCP) de 22 mmHg.

Hallazgo del examen físico	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Rales mayor o igual 1/3	15	89	69	38
Edema mayor o igual 2	41	66	67	40
Ortopnea (2 almohadas)	86	25	66	51
Ingurgitación yugular mayor o igual 12 mmHg	65	64	75	52
Reflujo hepatoyugular	83	27	65	49

VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo. Extraído de: Gierd N, Seronde MF, Coiro S, Chouhed T, Bilbault P, Braun F, et al. Integrative Assessment of Congestion in Heart Failure Throughout the Patient Journey. *J Am Coll Cardiol Heart Fail* 2018;6(4):273-85.

Tabla 3. Score PRIDE para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca en pacientes que consulta por disnea aguda. Un puntaje ≥ 6 mostró una sensibilidad de 96%, especificidad de 84%, con un valor predictivo positivo de 77% y negativo de 98%. Extraído de Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic Peptides. *N Engl J Med* 1998;339:321-28.

Predictor	Puntaje
NT-proBNP elevado	4
Edema intersticial Rx	2
Ortopnea	2
Ausencia de fiebre	2
Uso actual de diuréticos de asa	1
Edad > 75 años	1
Rales pulmonares	1
Ausencia de tos	1

dación actual es utilizar la fracción de eyección mediante el método de Simpson o bien, si está disponible y se tiene experiencia en su uso, la fracción de eyección 3D¹⁷.

- Función diastólica: Existen múltiples métodos para la detección de disfunción diastólica. Como consecuencia, el último consenso europeo-estadounidense sugiere implementar un puntaje en el que se evalúan solo 4 variables: la velocidad de la insuficiencia tricúspide (valor normal <2,8 m/s); la relación E/e' de 15 o más, el índice de volumen de la aurícula izquierda mayor a 34 ml/m² y la velocidad tisular diastólica disminuida (onda e'septal menor a 7 o lateral menor a 10 cm/s)¹⁹. Las 2 primeras variables son indicadores confiables de presiones de llenado en tiempo real: la dilatación auricular es un biomarcador de elevación crónica de presiones de llenado del VI y la alteración de la velocidad tisular está asociada a relajación ventricular anormal. En suma, se buscó resumir los distintos factores que intervienen en el complejo proceso de la diástole. La anormalidad de la mayoría sugiere disfunción diastólica (esto es, por lo menos 3 de 4 o bien al menos 2 de 3 si no se puede obtener la velocidad de regurgitación tricúspide). Es de destacar que la presencia de una función sistólica marcadamente anormal (como una fracción de eyección menor a 45-40%) está asociada a la presencia de disfunción diastólica.

ECOGRAFÍA PULMONAR

La evaluación con ecografía pulmonar permite detectar la congestión pulmonar mediante la presencia de líneas B, definidas como artefactos

Tabla 2. Características generales de los péptidos natriuréticos utilizados para diagnóstico de insuficiencia cardíaca.

Características	BNP	NT-ProBNP	MR-proANP
Peso molecular	3,5 kDa	8,5 kDa	4,0 kDa
Vida media	12-22 minutos	60-120 minutos	Mayor que ANP (1-5 minutos)
Eliminación	Endopeptidasa neutral. Receptor	Renal	Aclaramiento renal
Aumento con edad	+	++++	++
Correlación con filtrado glomerular	-0,20	-0,60	-0,31
Punto de corte IC	100 pg/ml	< 75 años: 125 pg/ml. > 75 años: 450 pg/ml.	120 pmol/l
Estabilidad	4-24 hs	> 72 hs (4 meses a -20°)	3 días a temperatura ambiente, 14 días a 4 °C y 1 año a -20°C
Incremento	1x	6x	-
Efecto drogas (PN EV, ARNI)	Sí	No	-

hiperecoicos verticales similares a la cola de un cometa, que surgen de la línea pleural y se extienden al límite inferior de la pantalla. Las mismas representan el síndrome intersticial asociado con la extravasación de líquido al intersticio pulmonar, consecuencia del fallo cardíaco izquierdo.

En los últimos 20 años, el ultrasonido pulmonar ha surgido como una herramienta confiable y rápida que puede ser utilizada a la cabecera del paciente con disnea aguda. Estudios observacionales y un reciente metaanálisis han sugerido que la ecografía pulmonar tiene mejor capacidad para diagnosticar IC aguda que el esquema tradicional, la radiografía de tórax y los PN²⁰⁻²². Recientemente fue publicado un ensayo clínico aleatorizado que evaluó 518 pacientes con disnea aguda en el servicio de emergencias, en los cuales el ultrasonido pulmonar sumado al diagnóstico clínico habitual, en comparación con el diagnóstico clínico habitual más radiografía de tórax y PN cerebral de tipo B N-terminal (NT-proBNP), fue superior en exactitud diagnóstica y utilidad clínica²³.

ECOGRAFÍA DE VENA CAVA INFERIOR

Permite estimar las presiones de llenado de las cavidades derechas y por lo tanto el fallo del ventrículo derecho. La evaluación de la vena cava inferior (VCI) desde la vista subcostal debería ser incluida como parte del examen de rutina del ecocardiograma transtorácico. Existe acuerdo genqeral en que el diámetro de la VCI debería ser medido en la vista subcostal, con el paciente en posición supina, a 1 o 2 cm de la unión con la aurícula derecha, utilizando la vista de eje largo de la vena. La medición, en modo M o bidimensional, debe realizarse perpendicular al vaso. El tamaño normal no debe superar los 21 mm. Además, las fases del ciclo respiratorio influyen sobre este tamaño mediante los correspondientes cambios en la presión intratorácica. Normalmente, durante la inspiración el tamaño disminuye al menos el 50%, pudiendo colapsarse totalmente. Estos cambios se correlacionan muy bien con la presión de la aurícula derecha y, por lo tanto, con las presiones de llenado del ventrículo derecho. Convencionalmente, cuando el tamaño es normal y el colapso mayor al 50% se recomienda informar 3 mmHg. Por el contrario, con un tamaño mayor al normal y menos del 50% se

Tabla 4. Puntos de corte de los péptidos natriuréticos utilizados para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca aguda. ICD: insuficiencia cardíaca descompensada. Sens: sensibilidad. Espec: especificidad. VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo. TFG: tasa de filtrado glomerular. IMC: índice de masa corporal. Modificado de Kim HN, Januzzi JL Jr. Natriuretic peptide testing in heart failure. *Circulation* 2011;123(18):2015-9.

Situación	Situación	Péptido natriurético	Valor de corte pg/ml o pmol/l	Sens. %	Espec. %	VPP %	VPN %
Excluir ICD		BNP	< 30-50	97	62	71	96
		NT-proBNP	< 300	99	68	62	99
		MR-proANP	≤ 120 (pmol/l)	95-97	56-60	56-72	90-97
Diagnóstico de ICD	Único corte	BNP	> 100	90	76	79	89
		NT-proBNP	> 900	90	85	76	94
		MR-proANP	> 120 (pmol/l)	84-98	40-84	41-86	82-98
	Múltiples cortes	BNP (zona gris)	<100 exclusión 100-400 zona gris > 400 diagnóstico	90 - 63	73 - 91	75 - 86	90 - 74
		NT-proBNP	> 450 en < 50 años; > 900 en 50-75 años; > 1800 en > 75 años	90	84	88	66
		Fallo renal (TFG < 60)	BNP NT-proBNP	> 200 > 1200 (todos)	88 89	63 72	83 74
Situaciones especiales	Obesidad	BNP	170 IMC < 25 kg/m ² 110 IMC 25-35 kg/m ² 54 IMC > 35 kg/m ²	90 90 91	77 77 70	78 77 70	90 90 91
		NT-proBNP	> 900 (no ajuste x IMC) Corte ajustado a edad	87 86	78 90	79 85	90 95

estima una presión de 15 mmHg. En casos intermedios, eso es tamaño normal con colapso menor o tamaño aumentado con colapso conservado, se estima un valor intermedio de 8 mmHg.

MÉTODOS AUXILIARES DE DISPONIBILIDAD LIMITADA: IMPEDANCIA Y CATETERISMO DERECHO

Algunos escenarios de difícil manejo requieren técnicas poco utilizadas, las cuales no siempre se encuentran disponibles. El monitoreo de la congestión pulmonar mediante el análisis de vector de impedancia es una técnica no invasiva que, en estudios recientes, ha demostrado ser útil para guiar el manejo en pacientes con IC crónica, logrando así reducir la tasa de hospitalizaciones²⁴.

El cateterismo cardíaco continúa siendo la técnica de elección para la evaluación de presiones de llenado ventriculares, estimando de manera específica la volemia y su repercusión hemodinámica. Su utilización rutinaria ha caído en desuso desde la publicación del estudio ESCAPE, donde la terapia instaurada para reducir la sobrecarga de volumen durante la hospitalización por IC fue efectiva independientemente del monitoreo de las presiones, con un aumento de los eventos adversos en los pacientes en los que se aplicó este método que no afectó la mortalidad o la tasa de hospitalizaciones²⁵. En contraste con estos resultados, el estudio CHAMPION evidenció que adaptar el manejo a largo plazo de la IC crónica mediante un sistema de monitoreo inalámbrico implantado a nivel de la arteria pulmonar se asoció a una reducción de las hospitalizaciones por IC descompensada²⁶. Cabe destacar que este resultado se observó tanto en pacientes con fracción de eyección del VI reducida como conservada²⁷. Si bien hoy en día continúa siendo una limitante su elevado costo y baja disponibilidad en nuestro medio,

se trata de una herramienta importante para guiar la terapéutica y merece la pena individualizar a los pacientes que se beneficiarían con su uso.

PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS

Los PN representan un sistema endocrino, autocrino y paracrino que posee un rol relevante para el mantenimiento de la homeostasis cardiovascular. Los biomarcadores derivados del mismo se han constituido en herramientas importantes para el diagnóstico y estimación pronóstica en insuficiencia cardíaca²⁸. Los PN más conocidos y estudiados son el PN auricular (PAN), producido y almacenado en las aurículas, y posteriormente liberado en respuesta a pequeños estímulos; el tipo B o ventricular (BNP), con una síntesis rápida y sin acumulación, por lo cual su secreción es dependiente de las situaciones de sobrecarga de presión y de volumen; y otros menos difundidos como el PN tipo C (CNP), PN tipo D (DNP) y urodilatin^{1,29}. En la **Figura 2** se presenta esquemáticamente la producción de los tres biomarcadores más utilizados para el diagnóstico de IC. El BNP y NT-proBNP provienen del clivaje del precursor proBNP a nivel del miocito ventricular produciendo BNP, que constituye la hormona activa con propiedades vasodilatadoras y natriuréticas, y la porción amino terminal o NT-proBNP, biológicamente inactiva. Por otro lado, a nivel auricular se produce y libera el PAN, el cual juega un rol fundamental en procesos como natriuresis, diuresis, vasodilatación e inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona y sistema nervioso simpático. De su precursor se obtiene también una porción amino terminal, biológicamente inactiva, con una vida media corta, el NT-proANP, y que a través de la utilización de anticuerpos dirigidos a su porción medio-regional (MR-proANP) puede ser determinado como otro marcador diagnóstico en IC. La comparación entre estos PN se describe en la **Tabla 2**^{28,30-32}.

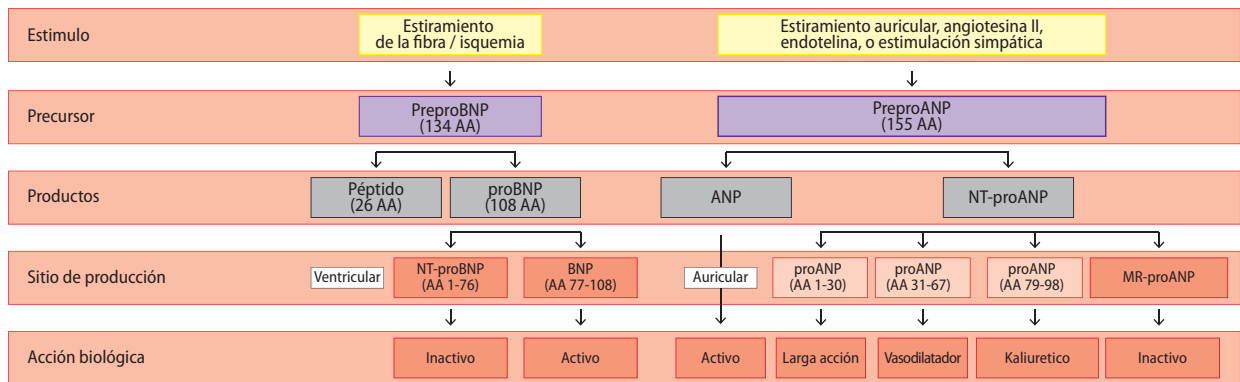


Figura 2. Producción de los péptidos natriuréticos. AA: aminoácidos. BNP: péptido cerebral natriurético tipo B. NT-proBNP: porción aminoterminal. ANP: péptido atrial natriurético, proANP: precursor APN. MR-proANP: porción medio-regional del precursor.

Es importante remarcar que, además de la IC, existen numerosas causas de aumento de PN, donde podrían ser considerados falsos positivos, incluyendo afecciones cardíacas, tales como síndromes coronarios agudos, valvulopatías, miocarditis, enfermedades del miocardio y pericardio, fibrilación auricular, cirugía cardíaca, cardioversión, cardiotoxicidad e hipertensión pulmonar^{6,33}. También pueden elevarse en pacientes con comorbilidades como mayor edad, anemia, fallo renal, accidente cerebrovascular, enfermedades pulmonares y en pacientes críticos. El uso de inhibidores de neprilisina produce un efecto opuesto, incrementando los niveles de BNP y reduciendo el de NT-proBNP. En todos los casos, conlleva un riesgo aumentado. Por el contrario, en situaciones de fallo cardíaco agudo como edema agudo de pulmón o disfunción valvular aguda, o en el caso de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo u obesidad, los niveles de PN pueden estar desproporcionadamente bajos, apareciendo como falsos negativos.

USO DE PN PARA EL DIAGNÓSTICO DE INSUFICIENCIA CARDÍACA

INSUFICIENCIA CARDÍACA AGUDA

Los PN constituyen hoy en día una herramienta auxiliar indiscutible en la evaluación de pacientes que consultan por disnea^{3,34,35}. Un valor de BNP >100 pg/ml posee una sensibilidad de 90%, especificidad de 76%, valor predictivo positivo de 79% y negativo de 89% para el diagnóstico de IC con una precisión diagnóstica del 83% para diferenciar la disnea de causa cardiogénica de la disnea por otras causas (*odds ratio* [OR]=29; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 17,7-49,3%), independiente y superior a cualquier otro criterio empleado³⁶. El empleo rutinario en el servicio de emergencias se asoció con reducción significativa del tiempo al inicio de tratamiento, menor tasa de admisión y estadía hospitalaria, con una reducción del 26% en el costo del tratamiento³⁷.

En el caso del NT-proBNP, el área bajo la curva para el diagnóstico de IC en emergencias fue 0,94, mejor que el juicio clínico aislado^{10,20}, pero usado en combinación con este mejoró a 0,96⁵. Un valor <300 pg/ml mostró un valor predictivo negativo de 99% para descartar IC. Valores de corte de 450 pg/ml en menores de 50 años y 900 pg/ml en mayores de 50 años (1800 en mayores de 75 años) mostraron una sensibilidad >91%, especificidad de 80-95% y precisión del 85-95%. Usando estos niveles, la elevación del marcador incrementó la probabilidad de IC 44 veces, independientemente de otros criterios clínicos.

El uso combinado con estos últimos, a través del *score* PRIDE, permite optimizar la identificación de casos con IC con sensibilidad y especificidad de 90% y un valor predictivo positivo de 83% (38) (Tabla 3). La utilización de MR-proANP fue evaluada inicialmente en el estudio *Biomarkers in Acute Heart Failure* (BACH), donde se lo comparó con BNP para el diagnóstico de IC en emergencias. El punto de corte de 120 pmol/l demostró ser no inferior al BNP de 100 pg/ml y mejoró la identificación de IC en pacientes obesos y aquellos con BNP en la zona gris de 100-500 pg/ml³⁹. Si bien estos datos fueron confirmados en estudios posteriores, donde los valores de MR-proANP fueron mayores en pacientes con IC que en otras condiciones^{40,41}, otros autores reportaron que comparado con NT-proBNP y BNP la información fue similar⁴².

La evidencia disponible apoya el uso de PN para ayudar al diagnóstico de IC, especialmente para su exclusión en casos difíciles^{43,44}, y adicionan información pronóstica a modelos clínicos⁴⁵. Una revisión sistemática de 76 estudios (37 con BNP, 25 con NT-proBNP y 14 con ambos) mostró que los dos son muy útiles para descartar IC, pero de menor valor para identificar IC descompensada⁴⁶. BNP y NT-proBNP son comparables y los niveles se asocian positivamente con edad y negativamente con función renal. La utilización de BNP y NT-proBNP tiene una clase de recomendación I, nivel de evidencia A en pacientes que se presentan con disnea en las guías AHA/ACC/HFSA⁴⁷, mientras que en las guías europeas, BNP, NT-proBNP y MR-proANP están recomendados en la evaluación inicial de todo paciente con disnea aguda y sospecha de IC aguda para diferenciarla de la disnea por causas no cardíacas, clase de recomendación I, nivel de evidencia A⁴⁸.

INSUFICIENCIA CARDÍACA CRÓNICA

En IC crónica, no solo las manifestaciones clínicas pueden ser menos útiles para el diagnóstico, sino que el valor de corte de los PN es menor, aunque conservan su valor adicional. Numerosos estudios y dos metaanálisis han confirmado estos hallazgos en diversos escenarios, incluyendo la predicción de IC en pacientes en etapa A de IC, poblaciones con factores de riesgo, disfunción asintomática del VI, e incluso aquellos pacientes con IC y función sistólica preservada⁴⁹⁻⁵⁴.

En el algoritmo diagnóstico sugerido por las guías europeas, los biomarcadores BNP/NTproBNP pueden ser utilizados luego de la evaluación clínica para excluir la IC crónica. En presencia de valores aumentados, sugieren la necesidad de evaluación ulterior con ecocardiograma, aunque este puede ser utilizado sin emplear el paso previo⁴⁸.

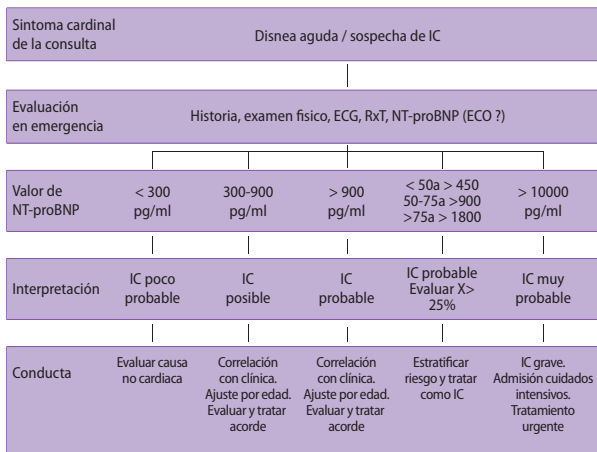


Figura 3. Uso práctico del NT-proBNP como herramienta diagnóstica en pacientes con disnea en el servicio de emergencia. ECG: electrocardiograma. RxT: radiografía de tórax. ECO: ecocardiograma. IC: insuficiencia cardíaca.

El punto de corte sugerido para el NT-proBNP es de 125 pg/ml, con un valor predictivo positivo y negativo de 44 y 97%, respectivamente, representando una herramienta útil de exclusión de IC⁵⁵. En las guías AHA/ACC/HFSA, la utilización de BNP y NT-proBNP tiene una clase de recomendación I, nivel de evidencia A en pacientes que se presentan de manera ambulatoria con disnea de reciente comienzo⁴⁷. Si bien el MR-proANP ha sido menos empleado en este grupo, su valor es equiparable a los otros PN⁵⁶.

RECOMENDACIONES PRÁCTICAS PARA EL CARDIÓLOGO MODERNO

La incorporación de los PN a la práctica rutinaria requiere la consideración de algunos conceptos y consejos prácticos. Los PN, como todos los biomarcadores, deben usarse como indicadores cuantitativos. La utilización cualitativa es insuficiente y puede llevar a interpretación inexacta. En el caso de la evaluación de disnea en el servicio de emergencias, es importante tener presente los puntos de cortes recomendados en diversas situaciones, como se presentan en la **Tabla 4**^{57,58}. Existen diferencias para cada PN en término de valores según la edad del paciente y sus comorbilidades. Además, la utilidad difiere si el objetivo es excluir

o confirmar el diagnóstico de IC. Tanto para el BNP y NT-proBNP se han definido valores que permiten emplearlos en ambos sentidos, reconociendo una zona intermedia o gris, donde existe imprecisión en la interpretación. En la **Figura 3**, se presenta el uso práctico del NT-proBNP, donde el valor hallado permite simultáneamente excluir o confirmar el diagnóstico, estimar el riesgo e incluso establecer una decisión de manejo individualizada. Una recomendación imprescindible para el cardiólogo moderno es tener en consideración que los PN no deben ser empleados como elementos aislados, sino incluirlos como una herramienta más al momento de la valoración general del paciente. Un metaanálisis de 57 estudios analizó el rol de diferentes herramientas para el diagnóstico de IC descompensada en emergencias, incluyendo la historia del paciente, signos y síntomas, radiografía de tórax, ecocardiograma a la cabecera del paciente, cometas pulmonares en la valoración pleural por ultrasonido, bioimpedancia y PN (BNP/NT-proBNP)⁴. De ellos, los que mostraron una razón de verosimilitud positiva ≥ 4 fueron: tercer ruido, evidencias de edema pulmonar en la radiografía, cometas pulmonares en la ecografía y la fracción de eyección del VI reducida. Por el contrario, las pruebas con baja razón de verosimilitud negativa fueron BNP <100 pg/ml, NT-proBNP <300 pg/ml y el patrón de líneas B en el ultrasonido pulmonar⁴. Estos datos refuerzan el valor de los PN para exclusión de IC.

CONCLUSIONES

El diagnóstico de insuficiencia cardíaca (IC) continúa siendo desafiante, aun para los cardiólogos modernos. El advenimiento de nuevas herramientas ha permitido combinar la sagacidad y el entrenamiento con la tecnología y los biomarcadores para el diagnóstico correcto de IC, tanto crónica como aguda, al tiempo que se debe pensar en un diagnóstico alternativo. La evaluación clínica debe establecer al menos tres grupos, uno con alta probabilidad de IC, donde el tratamiento no debe ser diferido a la espera de una confirmación ulterior, otro de baja probabilidad, donde debe primar la búsqueda de un diagnóstico alternativo, y un grupo de probabilidad intermedia, quizás el de mayor magnitud, donde se deben emplear herramientas adicionales que pueden ayudar a llevar al paciente a alguno de los otros dos. Aquí es donde los péptidos natriuréticos han demostrado la mayor utilidad y su utilización no debería ser olvidada.

BIBLIOGRAFÍA

- Perna ER. Utilidad de los marcadores serológicos en el diagnóstico y estratificación de riesgo de la insuficiencia cardíaca. *Rev Insuf Cardíaca* 2007;2(2):55-61.
- Neubauer BE, Gray JT, Hemann BA. Heart failure: Optimizing recognition and management in outpatient settings. *Prim Care Clin Office Pract* 2018;45(1):63-79.
- Bayes-Genis A, Santalo-Bel M, Zapico-Muniz E, Lopez 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(3):301-8.
- Martindale JL, Wakai A, Collins SP, Levy PD, Diercks D, Hiestand BC, et al. Diagnosing acute heart failure in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2016;23(3):223-42.
- Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005;95(8):948-54.
- Chow SL, Maisel AS, Anand I, Bozkurt B, de Boer RA, Felker GM, et al. Role of biomarkers for the prevention, assessment, and management of heart failure: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2017;135(22):e1054-e1091.
- Girerd N, Seronde MF, Coiro S, Chouihed T, Bilbault P, Braun F, et al. Integrative Assessment of Congestion in Heart Failure Throughout the Patient Journey. *J Am Coll Cardiol Heart Fail* 2018;6(4):273-85.
- Cohn JN. Jugular venous pressure monitoring: a lost art?. *J Card Fail* 1997;3(2):71-3.
- Drazner MH, Hellkamp AS, Leier CV, Shah MR, Miller LW, Russell SD, et al. Value of clinician assessment of hemodynamics in advanced heart failure: the ESCAPE trial. *Circ Heart Fail* 2008;1(3):170-7.
- Ewy GA. The abdominojugular test: technique and hemodynamic correlates. *Ann Intern Med* 1988;109(6):456-60.

11. Butman SM, Ewy GA, Standen JR, Kern KB, Hahn E. Bedside cardiovascular examination in patients with severe chronic heart failure: importance of rest or inducible jugular venous distension. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(4):968-74.
12. Thibodeau JT, Drazner MH. The role of the clinical examination in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol Heart Fail* 2018;6(7):543-51.
13. Drazner MH, Hellkamp AS, Leier CV, Shah MR, Miller LW, Russel SD, et al. Value of clinician assessment of hemodynamics in advanced heart failure: the ESCAPE trial. *Circ Heart Fail* 2008;1(3):170-7.
14. Ambrosy AP, Pang PS, Khan S, Konstam MA, Fonarow GC, Traver B, et al. Clinical course and predictive value of congestion during hospitalization in patients admitted for worsening signs and symptoms of heart failure with reduced ejection fraction: findings from the EVEREST trial. *Eur Heart J* 2013;34(11):835-43.
15. Collins SP, Lindsell CJ, Storrow AB, Abraham WT. Prevalence of negative chest radiography results in the emergency department patient with decompensated heart failure. *Ann Emerg Med* 2006;47(1):13-8.
16. Davie AP, Francis CM, Love MP, Caruana L, Starkey IR, Shaw TR, et al. Value of the electrocardiogram in identifying heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *BMJ* 1996;312(7025):222.
17. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi Y, Afzalilo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28(1):1-39.
18. Thavendiranathan P, Yingchoncharoen T, Grant A, Seicean S, Landers SH, Gorodeski EZ et al. Prediction of 30-day heart failure-specific readmission risk by echocardiographic parameters. *Am J Cardiol* 2014;113(2):335-41.
19. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BD 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29(4):277-314.
20. Gargani L. Lung ultrasound: a new tool for the cardiologist. *Cardiovasc Ultrasound* 2011;9:6.
21. Coiro S, Rossignol P, Ambrosio G, Carluccio E, Alunni G, Murrone A, et al. Prognostic value of residual pulmonary congestion at discharge assessed by lung ultrasound imaging in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2015;17(11):1172-81.
22. Maw AM, Hassanin A, Ho PM, McInnes MDF, Moss A, Juarez-Colunga E, et al. Diagnostic accuracy of point-of-care lung ultrasonography and chest radiography in adults with symptoms suggestive of acute decompensated heart failure: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2019; 2(3):e190703.
23. Pivetta E, Goffi A, Nazerian P, Castagno D, Tozzetti C, Tizzani P, et al. Lung ultrasound integrated with clinical assessment for the diagnosis of acute decompensated heart failure in the emergency department: a randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2019;21(6):754-66.
24. Shochat MK, Shotan A, Blondheim DS, Kazatsker M, Dahan I, Asif A, et al. Non-invasive lung IMPEDANCE-guided preemptive treatment in chronic heart failure patients: a randomized controlled trial (IMPEDANCE-HF Trial). *J Cardiac Fail* 2016;22(9):713-22.
25. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, O'Connor CM, Shah MR, Sopko G, et al. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *JAMA* 2005;294(13):1625-33.
26. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, Aaron MF, Costanzo MR, Stevenson LW, et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377(9766):658-66.
27. Adamson PB, Abraham WT, Bourge RC, Costanzo MR, Hasan A, Yadav C, et al. Wireless pulmonary artery pressure monitoring guides management to reduce decompensation in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2014;7(6):935-44.
28. Vasile VC, Jaffe AS. Natriuretic peptides and analytical barriers. *Clinical Chemistry* 2017;63(1):50-8.
29. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic Peptides. *N Engl J Med* 1998;339(5):321-28.
30. Tzikas S, Keller T, Wild PS, Schulz A, Zwiener I, Zeller T, et al. Midregional pro-atrial natriuretic peptide in the general population/Insights from the Gutenberg Health Study. *Clin Chem Lab Med* 2013;51(5):1125-33.
31. McCullough PA. Clinical applications of B-type natriuretic peptide levels in the care of cardiovascular patients. *Minerva Cardioangiol* 2004;52(6):479-89.
32. McCullough PA, Omland T, Maisel AS. B-type natriuretic peptides: a diagnostic breakthrough for clinicians. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4(2):72-80.
33. Maisel A, Mueller C, Adams K Jr, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2008;10(9):824-39.
34. Doust JA, Glasziou PP, Pietrzak E, Dobson AJ. A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. *Arch Intern Med* 2004;164(18):1978-84.
35. Idzikowska K, Zielirńska M. Midregional pro-atrial natriuretic peptide, an important member of the natriuretic peptide family: potential role in diagnosis and prognosis of cardiovascular disease. *J Int Med Res* 2018;46(8):3017-29.
36. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak MG, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347(3):161-7.
37. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004;350(7):647-54.
38. Baggish AL, Siebert U, Lainchbury JG, Cameron R, Anwaruddin S, Chen A, et al. A validated clinical and biochemical score for the diagnosis of acute heart failure: the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Acute Heart Failure Score. *Am Heart J* 2006;151(1):48-54.
39. Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Lansberg JW, Ponikowski P, et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: re-sults from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(19):2062-76.
40. Potocki M, Breidthardt T, Reichlin T, Hartwiger S, Morgenthaler NG, Bergmann A, et al. Comparison of midregional pro-atrial natriuretic peptide with N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure. *J Intern Med* 2010;267(1):19-29.
41. Heining L, Giesa C, Ewig S. MR-proANP, MR-proADM and PCT in patients presenting with acute dyspnea in a medical emergency unit. *Lung* 2016;194(2):185-91.
42. Gegenhuber A, Struck J, Poelz W, Pacher R, Morgenthaler NG, Bermann A, et al. Midregional pro-A-type natriuretic peptide measurements for diagnosis of acute destabilized heart failure in short-of-breath patients: comparison with B-type natriuretic peptide and amino-terminal proBNP. *Clin Chem* 2006;52(5):827-31.
43. Van Kimmenade RR, Pinto YM, Bayes-Genis A, Lainchbury JG, Richards AM, Januzzi JL Jr, et al. Usefulness of intermediate amino-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations for diagnosis and prognosis of acute heart failure. *Am J Cardiol* 2006;98(3):386-90.
44. Lainchbury JG, Campbell E, Frampton CM, Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM, et al. 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(4):728-35.
45. Santaguida PL, Don-Wauchope AC, Ali U, Oremus M, Brown JA, Bustamam A, et al. Incremental value of natriuretic peptide measurement in acute decompensated heart failure (ADHF): a systematic review. *Heart Fail Rev* 2014;19(4):507-19.
46. Hill SA, Booth RA, Santaguida PL, Don-Wauchope A, Brown JA, Oremus M, et al. Use of BNP and NT-proBNP for the diagnosis of heart failure in the emergency department: a systematic review of the evidence. *Heart Fail Rev* 2014;19(4):421-38.
47. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey Jr DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2017;136(6):e137-e161.
48. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) de diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol* 2016;69(12):1167.e1-e85.
49. deFilippi CR, Christenson RH, Gottdiener JS, Kop WJ, Seliger SL. Dynamic cardiovascular risk assessment in elderly people. The role of repeated N-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(5):441-50.
50. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, Tallon E, O'Connell E, Dawkins I, et al. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. *JAMA* 2013;310(1):66-74.
51. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess* 2009;13(32):1-207.
52. Ewald B, Ewald D, Thakkinian A, Attia J. Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction. *Intern Med J* 2008;38(2):101-13.
53. Hobbs FD, Davis RC, Roalfe AK, Hare R, Davies MK. Reliability of N-terminal proBNP assay in diagnosis of left ventricular systolic dysfunction within representative and high risk populations. *Heart* 2004;90(8):866-70.
54. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997;350(9088):1349-53.
55. 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(4):537-41.
56. Moertl D, Berger R, Struck J, Gleiss A, Hammer A, Morgenthaler NG, et al. Comparison of midregional pro-atrial and B-type natriuretic peptides in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(19):1783-90.
57. Kim HN, Januzzi JL Jr. Natriuretic peptide testing in heart failure. *Circulation* 2011;123(18):2015-9.
58. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJ, et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ* 2015;350:h910.