

Valor pronóstico de la determinación urgente del péptido natriurético tipo B en los servicios de urgencias en pacientes con insuficiencia cardiaca: estudio PICASU-1

JAVIER JACOB¹, PERE LLORENS², FRANCISCO JAVIER MARTÍN-SÁNCHEZ³, PABLO HERRERO⁴, ANA ÁLVAREZ⁵, MARÍA JOSÉ PÉREZ-DURÁ⁶, ANTONIO NOVAL⁷, FERNANDO SEGURA⁸, FERNANDO RICHARD⁹, ANTONIO GIMÉNEZ¹⁰, ÒSCAR MIRÓ^{11,12}

¹Servicio de Urgencias. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona, España.

²Servicio de Urgencias-UCE y UHD. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante, España. ³Servicio de Urgencias-UCE. Hospital Clínico San Carlos de Madrid. Madrid, España. ⁴Servicio de Urgencias. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo, España. ⁵Servicio de Urgencias. Hospital Dr Negrin. Las Palmas de Gran Canaria, España. ⁶Servicio de Urgencias. Hospital La Fe. Valencia, España. ⁷Servicio de Urgencias. Hospital Insular de las Palmas. Las Palmas de Gran Canarias, España. ⁸Servicio de Urgencias. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga, España. ⁹Servicio de Urgencias. Hospital General Yagüe. Burgos, España. ¹⁰Servicio de Urgencias. Hospital Miguel Servet. Zaragoza, España. ¹¹Área de Urgencias. Hospital Clínic. Barcelona, España. ¹²Grupo de investigación "Urgencias: procesos y patologías", IDIBAPS. Barcelona, España.

CORRESPONDENCIA:

Dr. Pere Llorens
Servicio de Urgencias Generales
Hospital General Universitario
de Alicante
C/ Pintor Baeza, 12
03010 Alicante, España
E-mail: llorens_ped@gva.es

FECHA DE RECEPCIÓN:
24-12-2011

FECHA DE ACEPTACIÓN:
8-2-2011

CONFLICTO DE INTERESES:
Ninguno

Objetivo: Conocer la utilidad del NT-proBNP en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda (ICA) que consultaron en un servicio de urgencias hospitalario (SUH) para predecir la mortalidad y la reconsulta a dicho SUH.

Método: El estudio PICASU-1 (ProBNP en Insuficiencia Cardiaca Aguda en los Servicios de Urgencias) es un estudio analítico, multicéntrico, con seguimiento de cohortes, que incluyó 641 pacientes con ICA atendidos en 9 SUH en los que se determinó NT-proBNP de forma urgente. Se recogieron 18 datos basales y 21 datos del episodio de ICA. Los datos evolutivos analizados fueron mortalidad intrahospitalaria y mortalidad y revisita a 30 días, y para cada una de estas variables se calculó el área bajo la curva (AUC) ROC de NT-proBNP. El análisis se repitió mediante curvas de supervivencia truncadas a 90 días.

Resultados: NT-proBNP estaba más elevado en los fallecidos intrahospitalariamente y a los 30 días de la consulta en el SUH ($p < 0,001$ para ambos), pero no hubo diferencias entre los que reconsultaron a los 30 días y los que no ($p = 0,91$). Resultados similares se observaron en el estudio mediante curvas de supervivencia a 90 días. NT-proBNP tuvo un poder discriminativo moderado para la mortalidad intrahospitalaria (AUC 0,75, $p < 0,001$) y a 30 días (AUC 0,71, $p < 0,001$), pero nulo para la reconsulta (AUC 0,50, $p = 0,92$). Similares resultados se obtuvieron en los 244 pacientes (38,3%) dados de alta directamente del SUH: NT-proBNP superior en los fallecidos a 30 días ($p < 0,01$) y sin diferencias en los que reconsultaron ($p = 0,50$), y su poder discriminativo fue moderado para la mortalidad a 30 días (AUC 0,72, $p < 0,01$) y nulo para la reconsulta (AUC 0,47, $p = 0,50$).

Conclusión: El NT-proBNP es una herramienta útil para predecir *a priori* la probabilidad de fallecer de un paciente con ICA en concreto, pero tiene un valor nulo para determinar las posibilidades de reconsultar al SUH. [Emergencias 2011;23:183-192]

Palabras clave: Insuficiencia cardiaca aguda. Urgencias. NT-proBNP. Mortalidad. Reconsulta.

Introducción

La insuficiencia cardiaca aguda (ICA) es una patología altamente prevalente en los servicios de urgen-

cias hospitalarios (SUH)¹⁻³. Recientemente, los datos procedentes de la cohorte EAHFE-1 mostraron que hasta un tercio de los pacientes que consultan por ICA en los SUH españoles son dados de alta tras un

periodo de observación no superior a 24 horas sin requerir ingreso en salas de hospitalización⁴, y estos resultados están en consonancia con lo observado en otros países occidentales, como Canadá⁵. Sin embargo, a día de hoy no se dispone de un modelo de predicción de mortalidad o revisita para estos pacientes, ya que los que existen han sido elaborados a partir de series de pacientes con ICA ingresados y que, por tanto, no han tenido en cuenta este alto porcentaje de pacientes que son dados de alta desde urgencias⁶⁻⁸.

En este sentido, nuestro grupo ha realizado una aproximación previa a esta problemática. Por un lado, investigó los factores independientes asociados a la mortalidad para la totalidad de pacientes que acuden a urgencias y así definió la dependencia funcional (considerada como un índice de Barthel inferior a 60 puntos), la hiponatremia (inferior a 135 mEq/L), una clase funcional basal avanzada según la NYHA (grado III o IV) y una presión arterial sistólica (PAS) baja a la llegada a urgencias (inferior a 100 mmHg) como factores independientes de mortalidad a 30 días⁹. Por otro lado, comprobó que la ausencia de hipertensión arterial como antecedente patológico, el deterioro funcional (definido como un índice de Barthel basal inferior a 90 puntos) y la PAS inferior a 160 mmHg a la llegada a urgencias son factores independientes de reconsulta a urgencias durante los 30 días siguientes a la primera consulta para el subgrupo de pacientes dados de alta directamente desde urgencias¹⁰.

Sin embargo, en ninguno de los dos modelos anteriormente comentados se valoró el papel que puede jugar el NT-proBNP en la predicción de estos eventos adversos. Esto es así porque este marcador no ha estado disponible con carácter urgente en los SUH españoles sino hasta fechas muy recientes, y aún actualmente sólo se dispone de él en un porcentaje limitado de SUH¹¹. Por ello, aunque es bien conocido que el NT-proBNP es un buen marcador pronóstico en los pacientes con ICA hospitalizados¹²⁻¹⁵, no se ha establecido hasta la actualidad su utilidad en los SUH. En consecuencia, se diseñó el presente trabajo en el que el objetivo planteado fue conocer la utilidad que pudiese tener el NT-proBNP en una serie de pacientes con ICA que consultaron un SUH para predecir la mortalidad y la reconsulta.

Método

El proyecto PICASU (Péptido natriurético tipo B en la Insuficiencia Cardíaca Aguda atendida en Servicios de Urgencias) es un estudio de carácter analítico, multicéntrico, retrospectivo con seguimiento de cohortes. Los pacientes fueron inclui-

dos durante un mes consecutivo de 2007 (EAHFE-1) y de 2009 (EAHFE-2): en el EAHFE-1 participaron 10 SUH españoles y se incluyeron 1.017 pacientes⁴, en tanto que en el EAHFE-2 participaron 20 SUH y se incluyeron 1.483 pacientes. Para los objetivos del estudio PICASU-1, sólo se incluyó aquellos hospitales que habían realizado al menos 20 determinaciones de NT-proBNP con carácter urgente en el SUH. La determinación de NT-proBNP se realizó con el método de análisis «proBNP assay» en un analizador Elecsys 2010 (Roche Diagnostics, Alemania); se consideraron valores de normalidad los inferiores a 300 pg/ml para los menores de 75 años y los inferiores a 450 pg/ml para los mayores de 75 años. La solicitud analítica se realiza a criterio clínico del médico que atiende al paciente en el SUH sin existir un protocolo preestablecido y su resultado está disponible en poco más de una hora. Sin embargo, en ningún centro se cuenta con una actuación protocolizada en función del resultado analítico de NT-proBNP y éste se considera un dato más en el conjunto de datos del paciente que sirven para realizar su aproximación diagnóstica, terapéutica y de destino final. Se excluyó de forma electiva a los pacientes de quienes se desconocía el seguimiento clínico (el cual se realizó a través de la historia clínica informatizada del hospital y/o mediante contacto telefónico previamente autorizado por el paciente), así como a aquéllos en quienes los valores de NT-proBNP se situaron dentro de los límites de normalidad. Para cada caso se consignaron datos de base (edad, sexo, antecedentes patológicos y tratamientos relevantes) y del episodio agudo (hallazgos clínicos, exploratorios y analíticos y tratamiento administrado durante su asistencia en urgencias).

Como variables evolutivas del seguimiento clínico se recogió la mortalidad intrahospitalaria y la mortalidad y la reconsulta a urgencias durante los 30 días siguientes al episodio índice. Además, se realizó un seguimiento a largo término, que se truncó a 90 días para su análisis mediante curvas de supervivencia.

Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar o como mediana y rango intercuartil en caso de no distribuirse de forma normal, y las variables cualitativas se expresaron como valores absolutos y porcentajes. Para la comparación de las variables cuantitativas, se utilizó el test de la t de Student para datos independientes si la distribución era normal, y el test no paramétrico de la U de Mann-Whitney cuando se vulneraba el principio de normalidad, el cual se investigó mediante el test de Kolmogorov-Smir-

nov. Para la comparación entre variables cualitativas, se utilizó el test de la ji al cuadrado previa dicotomización de variables cuando éstas tenían más de dos categorías. Para el NT-proBNP, el valor de dicotomización se estableció en 5.180 pg/mL, ya que estudios previos han demostrado que por encima de este valor la mortalidad a corto plazo del episodio de ICA es mucho mayor¹⁶⁻¹⁸. Además, se analizó la capacidad discriminativa del NT-proBNP para predecir la mortalidad intrahospitalaria y la mortalidad y la reconsulta a 30 días mediante curvas ROC, para lo que se calculó el área bajo la curva (AUC) y su intervalo de confianza del 95% (IC 95%). La bondad de ajuste se calculó mediante el test de Hosmer-Lemeshow. Para el análisis de la mortalidad intrahospitalaria y la mortalidad y la reconsulta a 30 días mediante curvas de supervivencia, se construyeron tablas de mortalidad y se utilizó un modelo de Kaplan-Meier para la comparación entre diferentes curvas, que se contrastó con el estadístico de *log-rank*.

Se diseñó un análisis multivariante mediante un modelo de regresión logística para valorar el papel del NT-proBNP para predecir la mortalidad a 30 días para el total de pacientes atendidos en urgencias con ICA. El modelo de regresión logística para predecir la reconsulta a urgencias a 30 días se hizo con el subgrupo de pacientes dados de alta directamente desde urgencias. En el primer modelo se introdujeron, además del NT-proBNP, los cuatro factores predictivos independientes encontrados en un estudio previo (dependencia funcional, hiponatremia, PAS inferior a 100 mmHg y situación basal de su cardiopatía de clase III o IV de la clasificación de la NYHA)⁹; mientras que en el segundo, siguiendo el mismo razonamiento, los factores introducidos fueron el deterioro funcional basal, la hipertensión arterial y la PAS inferior a 160 mmHg a la llegada a urgencias¹⁰. Para estos modelos, se calcularon las *odds ratio* (OR) con su IC 95%. Se aceptó que las diferencias eran estadísticamente significativas si $p < 0,05$, o cuando el IC 95% de la OR excluía el valor 1, con la excepción de las curvas ROC, en las cuales el IC 95% del AUC debía excluir el valor 0,5, (capacidad discriminativa).

Resultados

Se incluyeron 662 pacientes pertenecientes a 9 hospitales: 21 se perdieron en el seguimiento (3%) y 641 fueron válidos para análisis (Tabla 1). Sus características basales se recogen en la Tabla 2.

Cuando se analizó la totalidad de pacientes de forma global, se observó que los valores de NT-

proBNP fueron significativamente más elevados entre los pacientes que fallecieron durante su estancia hospitalaria y durante el periodo de 30 días posteriores a su consulta inicial en urgencias ($p < 0,001$ para ambos, Tabla 3). Estos valores no difirieron entre los grupos de pacientes que reconsultaron a urgencias los 30 días siguientes y los que no lo hicieron ($p = 0,91$, Tabla 3). Idénticos resultados se observaron cuando el análisis respecto a la evolución de los pacientes se realizó mediante curvas de supervivencia a 90 días: diferencias significativas en la mortalidad intrahospitalaria y a 30 días, y ausencia de diferencias en la reconsulta a 30 días (Figura 1). La Figura 2 muestra que el NT-proBNP tuvo un poder discriminativo moderado pero estadísticamente significativo para la mortalidad intrahospitalaria y a 30 días, pero no para la reconsulta a 30 días. Finalmente, cuando se introdujo la variable NT-proBNP en un modelo multivariante con las otras cuatro variables previamente definidas como influenciadoras de la mortalidad a 30 días, se comprobó que todas ellas, con excepción de la PAS inferior a 100 mmHg, seguían comportándose como factores predictivos independientes (Figura 3).

De los 641 pacientes incluidos, 393 (61,7%) fueron ingresados en diferentes salas de hospitalización y 244 (38,3%) fueron dados de alta directamente de urgencias. Los valores de NT-proBNP no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los primeros (mediana 4.010 pg/mL, rango intercuartil 6.964 pg/mL) y los segundos (mediana 3.111 pg/mL, rango intercuartil 4.858 pg/mL; $p = 0,06$). En el subgrupo de pacientes dados de alta directamente desde urgencias, los pacientes que fallecieron en los 30 días siguientes a la consulta en urgencias mostraron valores significativamente superiores de NT-proBNP, en tanto que no se observaron diferencias cuando se compararon los valores en función de si el paciente reconsultó durante los 30 días siguientes (Tabla 4). El estudio mediante curvas de supervivencia a 90 días mostró un comportamiento superponible (Figura 5). La capacidad discriminativa de NT-

Tabla 1. Pacientes incluidos en la serie

	N (%)
Hospital Dr. Negrín (Las Palmas de Gran Canaria)	124 (19,3)
Hospital Clínico San Carlos (Madrid)	123 (19,2)
Hospital La Fe (Valencia)	110 (17,2)
Hospital Insular (Las Palmas de Gran Canaria)	77 (12,0)
Hospital General de Alicante (Alicante)	69 (10,8)
Hospital Virgen de la Victoria (Málaga)	50 (7,8)
Hospital Miguel Servet (Zaragoza)	35 (5,5)
Hospital General Yagüe (Burgos)	30 (4,7)
Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo)	23 (3,6)
Total	641 (100,0)

Tabla 2. Características clínicas de los 641 pacientes incluidos en la serie

	N (%)
Datos basales	
Edad (años) [media (DE)]	77 (11)
Sexo masculino	288 (44,9)
Hipertensión arterial	521 (81,3)
Diabetes mellitus	292 (45,6)
Dislipemia	215 (33,5)
Fumador activo	61 (9,6)
Cardiopatía isquémica	220 (33,4)
Valvulopatía	144 (22,4)
Fibrilación auricular crónica	319 (49,8)
Insuficiencia renal crónica	118 (18,4)
Enfermedad vascular periférica	36 (5,6)
Enfermedad cerebrovascular	72 (11,2)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	158 (24,6)
Episodios previos de insuficiencia cardíaca	422 (65,8)
En tratamiento crónico con beta-bloqueantes [n (%)]	205 (32,0)
En tratamiento crónico con IECA o inhibidores ARA-II	355 (55,4)
Índice de Barthel basal < 60 puntos	120 (18,7)
NYHA basal III-IV	167 (26,1)
Datos del episodio agudo de ICA	
Disnea de reposo	392 (61,2)
Ortopnea	392 (61,2)
Disnea paroxística nocturna	244 (38,1)
Ingurgitación yugular	96 (15,0)
Edemas periféricos	394 (61,5)
Taquicardia sinusal en reposo	155 (24,2)
Presión arterial sistólica (mmHg) [media (DE)]	143 (30)
Presión arterial sistólica inferior a 100 mmHg	35 (5,5)
Presión arterial sistólica superior a 160 mmHg	174 (27,1)
Anemia (hematocrito inferior a 0,36)	279 (43,5)
Insuficiencia renal (tasa filtrado glomerular < 60 mL/h)	333 (52,0)
Hiponatremia	153 (23,9)
Elevación de troponinas	91 (14,2)
Hipoxemia (saturación basal O ₂ ≤ 90%)	162 (25,3)
Tratado con oxigenoterapia convencional	479 (74,7)
Tratado con ventilación no invasiva	39 (6,1)
Tratado con diuréticos de asa en bolo	577 (90,0)
Tratado con diuréticos en perfusión endovenosa continua	83 (12,9)
Tratado con nitroglicerina en perfusión continua	151 (23,6)
Mantenimiento de los beta-bloqueantes	77 (12,0)
Mantenimiento de los IECA o inhibidores de ARA-II	223 (34,8)

ICA: insuficiencia cardíaca aguda; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; DE: desviación estándar; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II.

proBNP en este subgrupo de pacientes fue moderada y estadísticamente significativa para la mortalidad a 30 días, pero no tuvo ningún valor discriminativo para la reconsulta a 30 días (Figura 5). Finalmente, en el modelo multivariante que incluyó el NT-proBNP y las otras tres variables previamente definidas, ninguna de las cuatro variables se comportó como factor predictivo de reconsulta a 30 días (Figura 6).

Discusión

Diversos estudios han puesto de manifiesto el papel pronóstico de los valores plasmáticos de NT-proBNP en los pacientes con insuficiencia cardíaca. Así, concentraciones elevadas de NT-

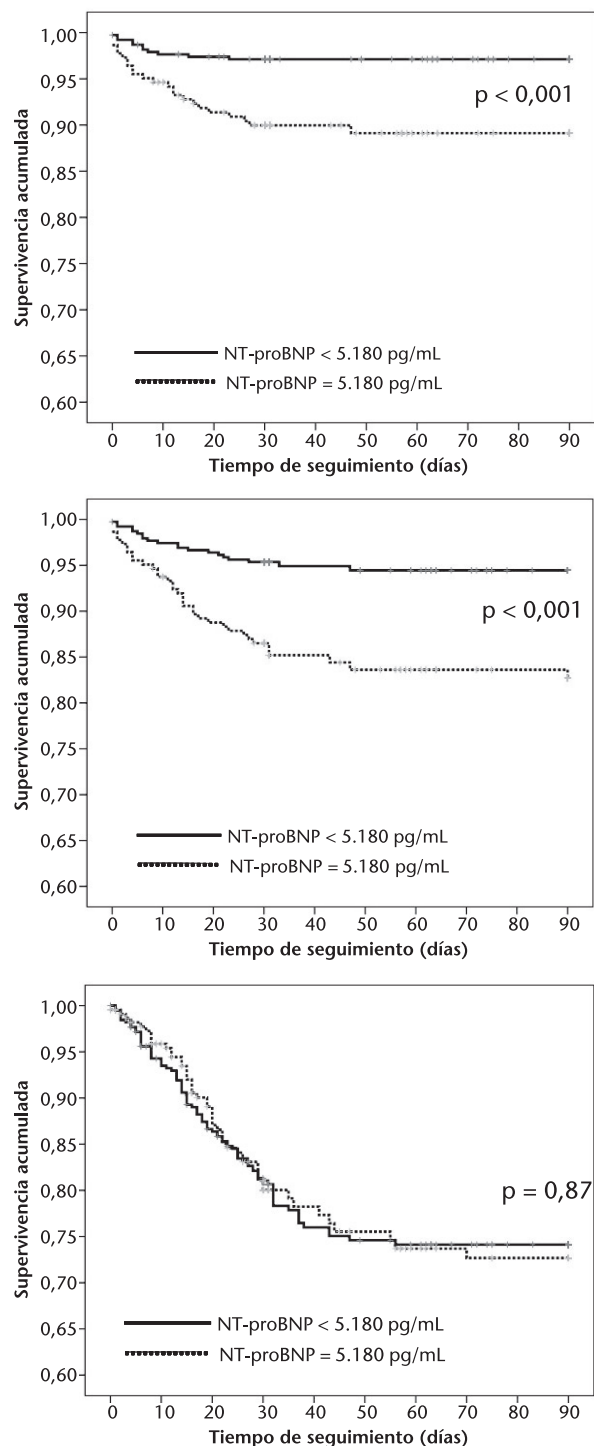


Figura 1. Curvas de supervivencia a 90 días de la serie global de 641 pacientes para mortalidad intrahospitalaria (arriba), mortalidad global (centro) y reconsulta (abajo) en función de un valor de corte del NT-proBNP de 5.180 pg/mL.

proBNP se asocia con un aumento de la mortalidad y la morbilidad, independientemente de otros factores de riesgo clásicos¹²⁻¹⁹. El estudio PICASU-1 es uno de los primeros que evalúa de forma prospectiva el valor del NT-proBNP en términos de

Tabla 3. Comparación de los valores de NT-proBNP en función de las variables de seguimiento

	N (%)	NT-proBNP (pg/ml) [mediana (rango intercuartil)]	p
Mortalidad intrahospitalaria			< 0,001
No	598 (94,3)	3.483 (5.490)	
Sí	36 (5,7)	13.534 (25.546)	
Mortalidad a 30 días			< 0,001
No	574 (90,8)	3.412 (4.953)	
Sí	58 (9,2)	8.223 (18.887)	
Revisita a 30 días			0,91
No	431 (72,8)	3.623 (6.581)	
Sí	161 (27,2)	3.851 (4.521)	

mortalidad y revisita en pacientes con ICA atendidos en SUH españoles. Los datos muestran de forma consistente que el NT-proBNP es un buen marcador para predecir la mortalidad intrahospitalaria y a los 30 días de la consulta en urgencias, tanto en la población general de pacientes con ICA atendidos en los SUH como en el subgrupo de los que son dados de alta de urgencias sin ingreso, pero que en cambio tiene un valor nulo en predecir la reconsulta durante los 30 días siguientes al episodio índice en cualquiera de las dos situaciones comentadas anteriormente.

Los resultados del estudio PICASU-1 están en consonancia con otros estudios que valoraron la utilidad de NT-proBNP para definir el riesgo de mortalidad a corto plazo en pacientes atendidos en el SUH. El estudio ICON¹⁶ mostró que el NT-proBNP estaba más elevado en los pacientes que fallecieron a los 76 días de seguimiento comparado con los supervivientes. El análisis con curvas ROC en 720 de estos pacientes con ICA mostró que un valor de 5.180 ng/L tenía el nivel óptimo de discriminación de esta mortalidad, con una sensibilidad del 68%, una especificidad del 72%, un valor predictivo positivo (VPP) del 19% y un

valor predictivo negativo (VPN) del 96%. Para este mismo punto de corte de NT-proBNP, y teniendo en cuenta que en nuestro estudio la capacidad discriminativa se estudió para la mortalidad a 30 días, nosotros hemos obtenido valores discretamente inferiores (sensibilidad del 62%, una especificidad del 65%, un VPP de 15% y un VPN de 95%). Además, el análisis multivariado del estudio ICON otorgó al valor de 5.180 pg/mL de NT-proBNP una OR de 5,2 (IC 95 %, 2,2-8,1) para mortalidad a 76 días (su modelo también incluía como marcadores independientes de mortalidad troponinas elevadas y anemia), por encima de la OR de 2,60 (IC 95% 1,39-4,85) encontrada en nuestro estudio (que incluyó como variables predictivas independientes la dependencia funcional, la hiponatremia y la clase NYHA avanzada). Por otro lado, un subestudio del estudio PRIDE¹⁹ examinó la utilidad del NT-proBNP en 599 pacientes que acudieron a urgencias con disnea aguda, y evidenció que las concentraciones medias de NT-proBNP eran significativamente mayores en los pacientes que fallecían durante el año siguiente de seguimiento. En este caso, el AUC ROC de NT-proBNP fue de 0,76 para discriminar la mortalidad a 1 año. Nuestro estudio obtuvo un AUC para discriminar la mortalidad a 30 días discretamente inferior, de 0,71. Probablemente la diferencia en resultados entre nuestro estudio y los precedentes que hemos comentado radicó en que nuestro análisis de mortalidad se realizó a 30 días, lo que probablemente haya derivado en la obtención de valores predictivos más bajos que cuando el seguimiento es a más largo término. Un dato interesante del subestudio PRIDE fue que los valores del NT-proBNP para predecir la muerte al año en pacientes con disnea aguda eran igualmente eficaces para pacientes con o sin ICA. Este hecho demues-

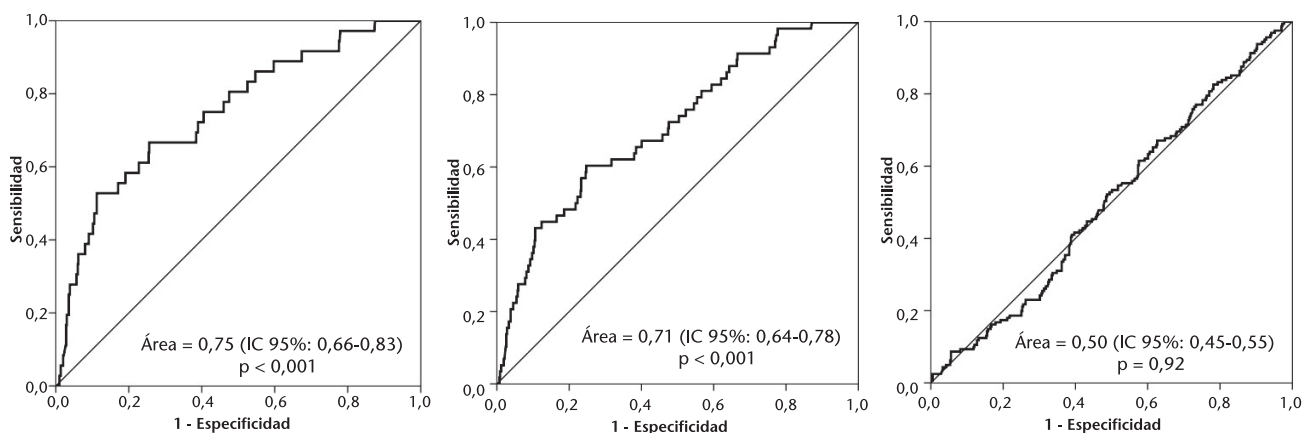


Figura 2. Curvas ROC para el NT-proBNP con respecto a su capacidad clasificadora de la mortalidad intrahospitalaria (izquierda) y a 30 días (centro) y la reconsulta a 30 días (derecha) para el total de los 641 pacientes incluidos en el estudio.

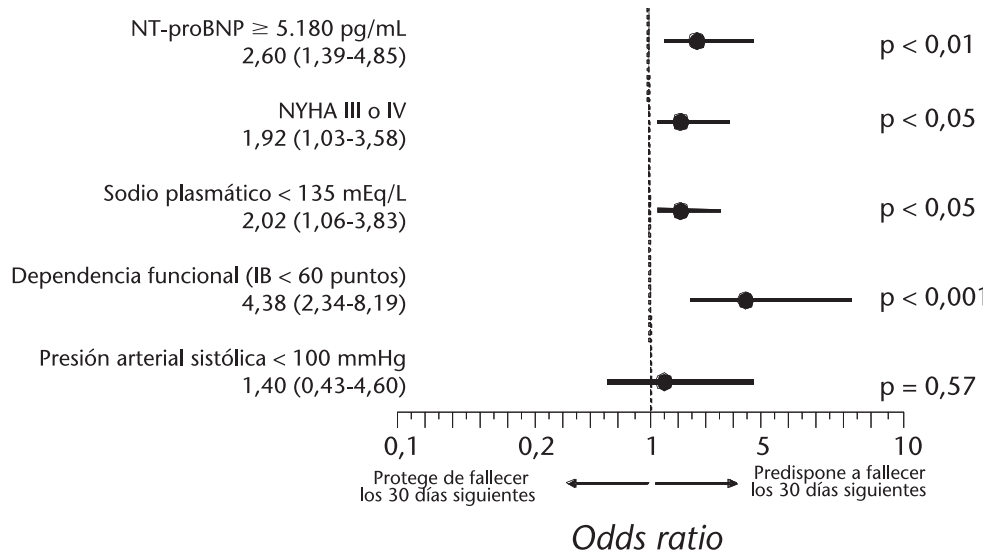


Figura 3. Resultado del análisis por regresión logística de los factores predictivos de mortalidad a 30 días introducidos en el modelo para el total de los 641 pacientes del estudio. IB: índice de Barthel.

tra la buena capacidad del NT-proBNP para determinar el riesgo en otros procesos que se presentan con disnea (síndrome coronario agudo, tromboembolismo pulmonar, sepsis)²⁰⁻²².

Nuestros hallazgos confirman la buena información pronóstico en cuanto a mortalidad que proporciona NT-proBNP en los SUH tanto para el conjunto de todos los pacientes con ICA como para el subgrupo de pacientes dados de alta directamente desde urgencias. El valor de NT-proBNP en pacientes ingresados ha sido largamente demostrado. Richards *et al.*²³ encontraron que las concentraciones plasmáticas de BNP y NT-proBNP durante el ingreso hospitalario eran los marcadores más potentes de riesgo de mortalidad durante un seguimiento medio de 2 años. De forma similar, Bettencourt *et al.*²⁴ analizaron el porcentaje de reducción de NT-proBNP durante el ingreso hospitalario y observaron que los pacientes con un descenso de NT-proBNP superior al 30% tienen mejor pronóstico que los pacientes con descensos inferiores al 30%.

Tabla 4. Comparación de los valores de NT-proBNP en función de la evolución final del paciente para el subgrupo de los 244 pacientes que fueron dados de alta directamente de urgencias sin ingreso hospitalario

	N (%)	NT-proBNP (pg/ml) [mediana (rango intercuartil)]	p
Mortalidad a 30 días			< 0,01
No	229 (94,6)	3.111 (4.858)	
Sí	13 (5,4)	7.715 (11.223)	
Revisita a 30 días			0,50
No	168 (68,9)	3.158 (5.963)	
Sí	76 (31,1)	2.972 (3.489)	

Además, si los valores de NT-proBNP aumentaban durante el ingreso (independientemente de que hubieran recibido un tratamiento adecuado o mostrasen mejoría clínica), esto suponía un factor predictivo de mal pronóstico, con una mortalidad cercana al 80% a los 6 meses de seguimiento. Un subestudio del estudio ADHERE¹², donde se determinó el BNP durante las primeras 24 horas de su llegada a urgencias en 48.629 pacientes hospitalizados por ICA, mostró que los niveles elevados se asociaban a mortalidad hospitalaria tanto en pacientes con disfunción sistólica o diastólica e independientemente de otros factores pronósticos clínicos o analíticos. En un trabajo realizado en nuestro país, el valor de NT-proBNP a la llegada a urgencias fue predictivo de muerte por cualquier causa durante la hospitalización del paciente²⁵. Dicha serie recogía únicamente 8 eventos (6 de causa cardíaca y 2 de causa no cardíaca), y en ella se constató que un valor de NT-proBNP mayor de 5.500 pg/ml se asoció con un mayor riesgo de muerte, lo que permitió identificar a los pacientes que fallecieron con una precisión del 77%. Nuestro estudio avala que valores mayores 5.000 pg/ml de NT-proBNP se asocian a una mayor mortalidad a corto plazo y debería considerarse el punto de corte crítico para recomendar una estrecha vigilancia si el paciente es dado de alta directamente desde el SUH.

En contraposición con esta abundancia de datos, los factores relacionados con la evolución de los pacientes que son dados de alta directamente desde los SUH han sido menos investigados. En el estudio PICASU-1, nosotros hemos podido comprobar cómo el NT-proBNP se comporta como un marcador

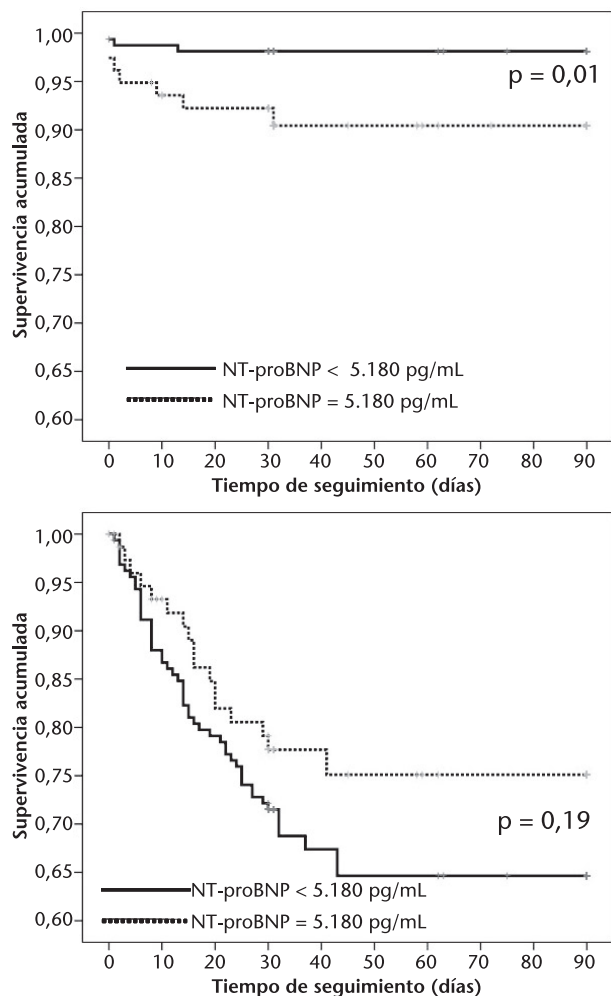


Figura 4. Curvas de supervivencia a 90 días para la serie de 244 pacientes dados de alta directamente desde urgencias sin ingreso para la mortalidad global (arriba) y reconsulta (abajo) en función de un valor de corte del NT-proBNP de 5.180 pg/mL.

pronóstico en cuanto a la mortalidad a 30 y a 90 días en este subgrupo cuantitativamente no despreciable de pacientes (en nuestra serie constituyó el 38% de los atendidos en urgencias). Es de destacar que los pacientes que fueron dados de alta directamente desde los SUH tenían una tendencia a mostrar unos valores de NT-proBNP inferiores a los que ingresaron. Sin embargo, por el carácter retrospectivo del estudio no es posible establecer si existió una indicación de ingreso desde urgencias relacionada con determinados valores de NT-proBNP o si éste influyó de alguna manera en esta decisión. Si así fuere, los hospitales que dispusieron de NT-proBNP debieran tener mejores resultados evolutivos que los que no, pero esta hipótesis queda por demostrar.

Estudios previos han demostrado que los niveles elevados de BNP previos al alta son un marcador independiente de reingreso en pacientes hospitaliza-

dos con ICA, incluso más relevante que parámetros clínicos o ecocardiográficos y más relevante que los cambios de los niveles de BNP durante el ingreso²⁶. Sin embargo, el estudio PICASU, realizado con pacientes procedentes de SUH españoles no avala esta potencialidad, ni para el global de pacientes ni para el subgrupo de los dados de alta directamente desde urgencias. Así, no se observaron diferencias cuando se compararon los valores en función de la reconsulta durante los 30 días siguientes, ni tampoco cuando se analizó mediante curvas de supervivencia a 90 días. Además, el AUC del NT-proBNP se situó de forma constante en los valores de alrededor de 0,5, que son los que corresponden a la ausencia absoluta de capacidad discriminativa. Finalmente, la inclusión de la variable NT-proBNP a un modelo predictivo de reconsulta previamente definido para los pacientes con ICA dados de alta directamente desde urgencias tampoco supuso una mejora. En concordancia con nuestros resultados, dos recientes metanálisis han mostrado que la determinación de los péptidos natriuréticos en pacientes con disnea en urgencias no condiciona una menor tasa de reconsultas en relación a los pacientes en quienes no se determinan^{27,28}; en concreto, en el trabajo de Lam *et al.* estableció para aquel grupo una OR de 0,88 (IC 95% 0,65-1,20) en relación a éste²⁸. Además, en dicho metanálisis queda demostrado que la determinación de BNP en urgencias a pacientes con ICA tampoco mejora la mortalidad intrahospitalaria, a 30 días o a 60 días ni la necesidad de ingreso hospitalario²⁸. En el mismo sentido, cuando el análisis se realiza incluyendo pacientes con disnea cardiaca y no cardiaca, tampoco se observan mejoras en la mortalidad, la estancia hospitalaria, ni en la indicación de ingreso hospitalario, aunque existe una reducción significativa en el tiempo necesario para dar de alta al paciente desde urgencias, con lo que los costos pudieran verse reducidos²⁷.

El estudio PICASU-1 presenta ciertas limitaciones que deben mencionarse. Primero, los resultados sólo son aplicables a una población y un medio hospitalario similares al nuestro. Segundo, la determinación de NT-proBNP no se hizo a todos los pacientes atendidos en los SUH participantes sino sólo a aquéllos en los que el *urgenciólogo* lo creyó oportuno, por lo que es posible que exista un sesgo de selección de pacientes que haya podido influir en los resultados. Tercero, el verdadero impacto en la práctica clínica de la realización de dicho biomarcador de forma sistemática como marcador pronóstico sólo puede ser evaluado mediante la realización de estudios aleatorizados. Cuarto, se debe ser cauto al recomendar un punto de corte único de niveles de NT-proBNP como va-

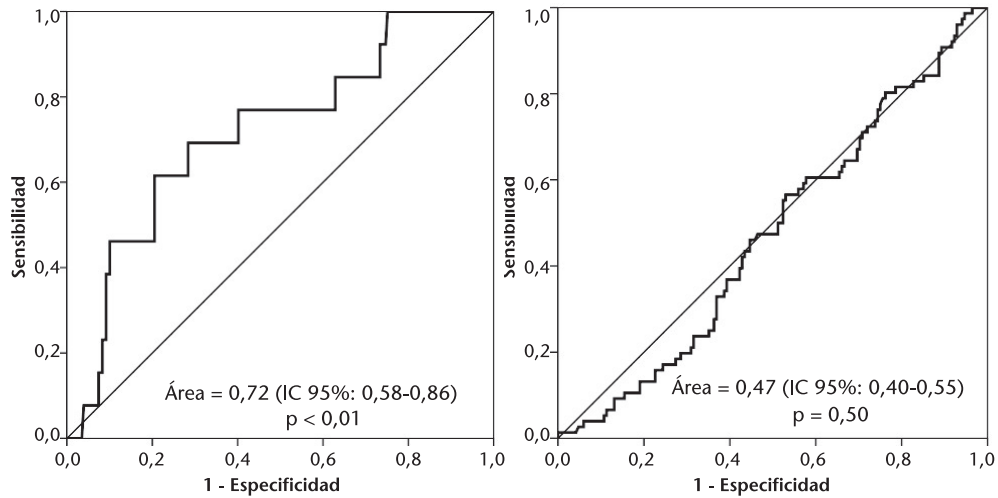


Figura 5. Curvas ROC para el NT-proBNP con respecto a su capacidad clasificadora de la mortalidad a 30 días (izquierda) y la reconsulta a 30 días (derecha) para el subgrupo de 244 pacientes dados de alta directamente desde urgencias.

lor pronóstico para todas las situaciones clínicas, ya que éste puede variar debido a la prevalencia y gravedad de la población estudiada, del tratamiento recibido y de las características del soporte al alta del paciente. Quinto, no se analizaron las causas de reconsulta, pues es posible que las causas no se relacionen con la insuficiencia cardiaca. Finalmente, el estudio PICASU-1, aunque contempló un análisis multivariante predefinido, no se ha realizado buscando un modelo pronóstico global ni relacionado con un perfil de paciente. Dado que se sabe que existen múltiples factores de riesgo en un mismo paciente con ICA, el análisis del valor predictivo de un biomarcador debe considerarse de una forma más global con otros factores pronósticos.

A pesar de estas limitaciones, creemos que los resultados que arroja el estudio PICASU-1 son relevantes, ya que están en consonancia con muchas aportaciones realizadas en otros estudios y que se han discutido anteriormente. Globalmente, creemos que con todos estos datos en mente podemos concluir que aunque el valor de NT-proBNP es una herramienta útil para predecir de forma apriorística la mortalidad de un paciente en concreto²⁹, la implantación de su uso en un SUH no aporta, de forma global, un beneficio claro y tangible, más allá de su reconocida capacidad diagnóstica en aquellos pacientes en los que se planteen problemas de diagnóstico diferencial, circunstancia por otra parte que acontece en un porcentaje limitado de casos^{30,31}. Como se ha comentado anteriormente,

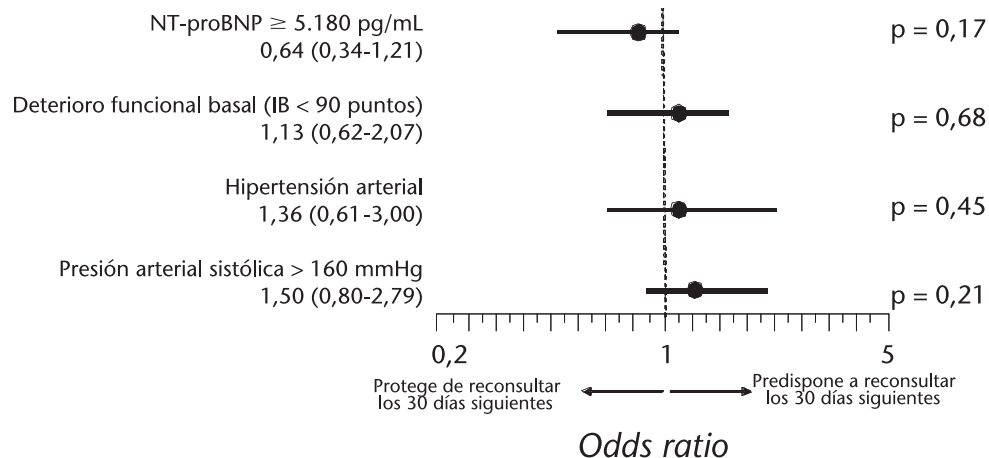


Figura 6. Resultado del análisis por regresión logística de los factores predictivos de reconsulta a 30 días introducidos en el modelo para los 244 pacientes que fueron dados de alta directamente desde urgencias. IB: índice de Barthel.

queda por investigar si los SUH españoles que cuentan con la posibilidad de determinar BNP consiguen mejores datos evolutivos para sus pacientes con ICA, aunque los resultados procedentes de estudios realizados en otros países hacen esto improbable. Para que ello fuese posible, debiera contemplarse de forma clara en las guías de tratamiento de la ICA indicaciones terapéuticas y de disposición del paciente en relación a los valores de NT-proBNP, hecho que a día de hoy no contempla ninguna de las guías de uso corriente³²⁻³⁶. Además, en este contexto, el NT-proBNP debería tener un mayor impacto para optimizar el manejo terapéutico que hasta ahora. Por ello, los *urgenciólogos* se beneficiarían de unas guías terapéuticas adaptadas a los niveles de NT-proBNP y unas recomendaciones a su alta según dichas concentraciones. Dichas guías y recomendaciones tendrían que definir: los niveles de NT-proBNP individualizados en base a la edad, sexo e índice de masa corporal que tendríamos que alcanzar como objetivo terapéutico; qué cambios de medicación deberíamos realizar (por ejemplo dosis de diuréticos, de inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina, de bloqueadores adrenérgicos, ventilación no invasiva, etc.); y qué tipo de seguimiento recomendar (por ejemplo definir un número de vistas médicas postalta de urgencias y en qué momento realizarlas –por ejemplo una primera visita a las 72 horas postalta)³⁸⁻⁴⁰. Por otro lado, la capacidad de NT-proBNP para detectar riesgo de reconsulta (un problema al que los SUH son especialmente sensibles, ya que en ciertas ocasiones, y a pesar de disponer de salas de observación o incluso de corta estancia dependiente de urgencias, ésta puede deberse a una decisión precipitada de alta del paciente)^{41,42} es nula, por lo que no parece razonable abogar por su uso en los SUH en base a su capacidad discriminativa en este sentido. Es evidente que en la reconsulta de un paciente a urgencias participan múltiples factores, tanto clínicos como sociales, que el *urgenciólogo* debe conocer y participar en su modulación. En este sentido, se han desarrollado estudios que muestran que con un seguimiento multidisciplinar asociado a una terapéutica guiada por los niveles de NT-proBNP existe una mortalidad y reingreso menores que en aquellos pacientes que reciben cuidados convencionales o sólo multidisciplinarios⁴³. Existen otras formas de seguimiento, con visita médica precoz tras el alta, o bien con dispositivos de telemonitorización no invasiva domiciliaria, control domiciliario o terapia guiada según los niveles de los péptidos natriuréticos que han evidenciado también menores índices de reingreso y de morbimortalidad⁴⁴⁻⁴⁷.

Bibliografía

- Banegas JR, Rodríguez-Artalejo J, Guallar-Castillón P. Situación epidemiológica de la insuficiencia cardiaca en España. *Rev Esp Cardiol*. 2006;6[supl]:4C-9C.
- Collins S, Storrow AB, Kirk JD, Pang PS, Diercks DB, Gheorghiane M. Beyond pulmonary edema: diagnostic, risk stratification, and treatment challenges of acute heart failure management in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 2008;51:45-57.
- Moreno-Millán E, García-Torrecillas JM, Lea-Pereira MC. Diferencias de gestión entre los ingresos urgentes y los programados en función de los grupos relacionados de diagnóstico y la edad de los pacientes. *Emergencias*. 2007;19:122-8.
- Llorens P, Martín-Sánchez FJ, González-Armengol JJ, Herrero P, Jacob J, Álvarez AB, et al. Perfil clínico de los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda en los servicios de urgencias. Datos preliminares del Estudio EAHFE (Epidemiology Acute Heart Failure Emergency). *Emergencias*. 2008;20:154-63.
- Lee DS, Schull MJ, Alter DA, Austin PC, Laupacis A, Chong A, et al. Early deaths in patients with heart failure discharged from the emergency department. A population-based analysis. *Circ Heart Fail*. 2010;3:228-35.
- Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, Liu PP, Naimark D, Tu JV. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure. Derivation and validation of a clinical model. *JAMA*. 2003;290:2581-7.
- Hsieh M, Auble TE, Yealy DM. Validation of the Acute Heart Failure Index. *Ann Emerg Med*. 2008;51:37-44.
- Auble TE, Hsieh M, McCausland JB, Yealy DM. Comparison of four clinical prediction rules for estimating risk in heart failure. *Ann Emerg Med*. 2007;50:127-35.
- Miró O, Llorens P, Martín-Sánchez FJ, Herrero P, Pavón J, Pérez-Durá MJ, et al. Short-term prognostic factors in elderly patients seen in emergency department for acute heart failure. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:757-64.
- Miró O, Llorens P, Martín-Sánchez FJ, Herrero P, Jacob J, Pérez-Durá MJ, et al. Predicting the risk of reattendance for acute heart failure patients discharged from Spanish Emergency Department observation units. *Eur J Emerg Med*. 2010;17:197-202.
- Escoda R, Llorens P, Martín-Sánchez FJ, Jacob J, Pavón J, Gil C, et al. Efecto de una intervención formativa en urgencias en la mejora del manejo y el tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda. *Emergencias*. 2010;22:331-7.
- Fonarow GC, Peacock WF, Christopher CO, Givertz MM, Lopatin M, ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Admission B-Type Natriuretic Peptide Levels and In-Hospital Mortality in Acute Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1943-50.
- O'Donoghue M, Braunwald E. Natriuretic peptides in heart failure: should therapy be guided by BNP levels? *Nat Rev Cardiol*. 2010;7:13-20.
- Jiménez-Navarro M, Delgado-Jiménez J, Rivera-Otero M, Roig-Minguell E, Segovia-Cubero J, Almenar-Bonet L, et al. Utilidad de los péptidos natriuréticos en la insuficiencia cardiaca. *Med Clin (Barc)*. 2008;130:591-6.
- Collins SP, Storrow AB. Acute heart failure risk stratification: can we define low risk? *Heart Fail Clin*. 2009;5:75-83.
- 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.
- Baggish AL, van Kimmenade R, Bayes-Genis A, Davis M, Lainchbury JG, Frampton C, Pinto Y, Richards MA, Januzzi J. Hemoglobin and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: Independent and synergistic predictors of mortality in patients with acute heart failure Results from the International Collaborative of NT-proBNP (ICON) Study. *Clin Chim Acta*. 2007;381:145-50.
- Baggish AL, van Kimmenade R, Januzzi JL. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing and prognosis in patients with acute dyspnea, including those with acute heart failure. *Am J Cardiol*. 2008;101[suppl]:49A-55A.
- Januzzi JL Jr, Sakhuja R, O'donoghue M, Baggish AL, Anwaruddin S, Chae CU, et al. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide testing for prediction of 1-year mortality in patients with dyspnea treated in the emergency department. *Arch Intern Med*. 2006;166:315-20.
- Cavallazzi R, Nair A, Vasu T, Marik PE. Natriuretic peptides in acute pulmonary embolism: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2008;34:2147-56.
- Chen Y, Li C. Prognostic significance of brain natriuretic peptide obtained in the ED in patients with SIRS or sepsis. *Am J Emerg Med*. 2009;27:701-6.
- Heeschen C, Hamm CW, Mitrovic V, Lantelme NH, White HD; Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Investigators. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels for dynamic risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2004;110:3206-12.
- Richard M, Troughton RW. NT-proBNP in heart failure: therapy decisions and monitoring. *Eur J Heart Fail*. 2004;6:351-4.

- 24 Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, Friões 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.
- 25 Pascual-Figal DA, Cerdán-Sánchez MC, Noguera-Velasco JA, Casas-Pina T, Muñoz-Gimeno L, García-Rodríguez 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.
- 26 Logeart D, Thabut G, Jourdain P, Chavelas C, Beyne P, Beauvais F, et al. Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:635-41.
- 27 Trinquart L, Ray P, Riou B, Teixeira A. Natriuretic peptide testing in EDs for managing acute dyspnea: a meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2011; en prensa.
- 28 Lam LL, Cameron PA, Schneider HG, Abramson MJ, Müller C, Krum H. Meta-analysis: Effect of B-Type Natriuretic Peptide Testing on Clinical Outcomes in Patients With Acute Dyspnea in the Emergency Setting. *Ann Intern Med*. 2010;153:728-35.
- 29 Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, Glasziou P. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *BMJ*. 2005;330:625-34.
- 30 Januzzi JL, Chen-Tournoux AA, Moe G. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing for the diagnosis or exclusion of heart failure in patients with acute symptoms. *Am J Cardiol*. 2008;101[suppl]:29A-38A.
- 31 Maisel A, Mueller C, Adams K, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JGF, et al. State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail*. 2008;10:824-39.
- 32 Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. *Eur Heart J* 2005; 26: 384-416.
- 33 Mebazaa A, Gheorghide M, Piña I, Harjola VP, Hollenberg S, Follath F, et al. Practical recommendations for prehospital and early in-hospital management of patients presenting with acute heart failure syndromes. *Crit Care Med* 2008; 36 [suppl]:S129-S139.
- 34 Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray J, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J*. 2008;29:2388-442.
- 35 Collins S, Storrow A, Kirk J, Pang P, Diecks D, Gheorghide M. Beyond pulmonary edema: diagnostic, risk stratification, and treatment challenges of acute heart failure management in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 2008;51:45-57.
- 36 Llorens P. Implicación de las nuevas guías de la Sociedad Europea de Cardiología en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda: ¿debemos cambiar nuestros esquemas en urgencias? *Emergencias*. 2009;21:143-7.
- 37 Berger R, Moertl D, Peter S, Ahmadi R, Huelsmann M, Yamuti S, Wagner B, Pacher R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided, intensive patient management in addition to multidisciplinary care in chronic heart failure a 3-arm, prospective, randomized pilot study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:645-53.
- 38 Llorens P, Miró O, Martín Sánchez FJ, Herrero Puente PO, Jacob Rodríguez J, Gil V, et al. Manejo de la insuficiencia cardíaca aguda en los servicios de urgencias, emergencias y unidades adscritas. *Emergencias*. 2011;23:119-39.
- 39 Carratalá JM, Llorens P, Brouzet B, Carbajosa J, Albert AR, Martínez-Beloqui E, et al. Ventilación no invasiva en insuficiencia cardíaca aguda: perfil clínico y evolución de pacientes atendidos en un servicio de urgencias hospitalario. *Emergencias*. 2010;22:187-92.
- 40 Carratalá JM, Masip J. Ventilación no invasiva en la insuficiencia cardíaca aguda: uso de CPAP en los servicios de urgencias. *Emergencias*. 2010;22:49-55.
- 41 Estella A, Pérez-Bello Fontañña L, Sánchez Angulo JJ, Toledo Coello MD, Del Águila Quirós D. Actividad asistencial en la unidad de observación de un hospital de segundo nivel. *Emergencias*. 2009;21:95-8.
- 42 González-Armengol JJ, Fernández Alonso C, Martín-Sánchez FJ, González-Del Castillo J, López-Farré A, Elvira C, et al. Actividad de una unidad de corta estancia en urgencias de un hospital terciario: cuatro años de experiencia. *Emergencias*. 2009;21:87-94.
- 43 Cleland JG, Louis AA, Rigby AS, Janssens U, Balk AH; TEN-HMS Investigators. Noninvasive home telemonitoring for patients with heart failure at high risk of recurrent admission and death: the Trans-European Network-Home-Care Management System (TEN-HMS) study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1654-64.
- 44 Ellery S, Pakrashi T, Paul V, Sack S. Predicting mortality and rehospitalization in heart failure patients with home monitoring-the Home CARE pilot study. *Clin Res Cardiol*. 2006;95[supl 3]:29-35.
- 45 Bhardwaj A, Rehman SU, Mohammed A, Baggish AL, Moore SA, Januzzi JL Jr. Design and methods of the Pro-B type natriuretic peptide outpatient tailored chronic heart failure therapy (PROTECT) Study. *Am Heart J*. 2010;159:532-8.
- 46 Lainchbury JG, Troughton RW, Strangman KM, Frampton CM, Pilbrow A, Yandle TG, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided treatment for chronic heart failure: results from the BATTLES-CARRIED (NT-proBNP-Assisted Treatment To Lessen Serial Cardiac Readmissions and Death) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009;55:53-60.
- 47 Boerigter G, Costello-Boerigter LC, Burnett JC. Natriuretic peptides in the diagnosis and management of chronic heart failure. *Heart Fail Clin*. 2009;5:501-14.

Prognostic value of emergency department testing for N-terminal fragment of brain natriuretic peptide in patients with acute heart failure: the PICASU-1 study

Jacob J, Llorens P, Martín-Sánchez FJ, Herrero P, Álvarez A, Pérez-Durá MJ, Noval A, Segura F, Richard F, Giménez A, Miró O

Objective: To determine the usefulness of hospital emergency department testing for the N-terminal fragment of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) as a predictor of mortality and revisits in patients with acute heart failure (AHF).

Methods: The PICASU-1 study (NT-proBNP in AHF in the Emergency Department) was an analytical multicenter cohort study that included 641 patients with AHF attended at 9 emergency departments that were able to perform emergency NT-proBNP tests. Data collected included 18 variables related to the patient's baseline situation and 21 variables related to the episode of AHF. The area under the receiver operating characteristic curves (AUC) were calculated to assess the ability of NT-proBNP level to predict in-hospital mortality, 30-day mortality, and revisiting. Ninety-day survival curves were also constructed.

Results: Elevated NT-proBNP concentrations were found in patients who died in hospital and within 30 days of emergency care ($P < .001$, both cases). No differences were seen between patients who revisited within 30 days and those who did not ($P = .91$). The 90-day survival curves gave similar results. NT-proBNP concentration had a moderate ability to predict mortality in-hospital (AUC, 0.75; $P < .001$) and within 30 days (AUC, 0.71; $P < .001$), but no predictive power for revisiting (AUC, 0.50; $P = .92$). These results were consistent with those for the 244 patients who were discharged home from the emergency department (38.3%): the NT-proBNP levels were higher for those who died within 30 days ($P < .01$) but similar for revisiting and nonrevisiting patients ($P = .50$). In these patients, NT-proBNP level once again had moderate predictive power for 30-day mortality (AUC, 0.72; $P < .01$) but no association with revisiting (AUC, 0.47; $P = .50$).

Conclusion: NT-proBNP testing seems useful for predicting the likelihood of death for a particular patient with AHF, but it has no ability to predict ED revisiting. [*Emergencias* 2011;23:183-192]

Key words: Acute heart failure. Emergency health services. N-terminal fragment of brain natriuretic peptide (NT-proBNP). Mortality. Emergency department revisits.