

CARDIOLOGÍA DEL ADULTO – ARTÍCULO ORIGINAL

Péptidos natriuréticos en la detección de disfunción ventricular izquierda en población de alto riesgo. Metaanálisis de pruebas diagnósticas



James S. Díaz^{a,1}, Edison Muñoz^{b,1} y Juan M. Sénior^{c,d,*,1}

^a Clínica Las Américas, Medellín, Colombia

^b Sección Cardiología, Universidad de Antioquia-Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia

^c Posgrado Cardiología Clínica y Cardiología Intervencionista, Universidad de Antioquia-Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia

^d Grupo para el Estudio de las Enfermedades Cardiovasculares, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Recibido el 9 de septiembre de 2018; aceptado el 30 de abril de 2019

Disponible en Internet el 11 de noviembre de 2019

PALABRAS CLAVE

Metaanálisis;
Péptidos
natriuréticos;
Diagnóstico;
Insuficiencia cardiaca
crónica

Resumen

Introducción: las concentraciones de los péptidos natriuréticos en el plasma se han propuesto como un método de tamización para disfunción ventricular temprana.

Objetivo: comparar las características operativas del péptido natriurético tipo B (BNP) y de la fracción N-terminal (NT-proBNP) en población con factores de riesgo.

Método: metaanálisis de pruebas diagnósticas.

Resultados: se aplicó una estrategia de búsqueda mediante la cual se encontraron 86 referencias, de las cuales se seleccionaron 12 por criterios de inclusión. En 8 de estos estudios se evaluó el desempeño del BNP, en 3 el NT-proBNP y en uno ambas pruebas. Los puntos de corte para el BNP oscilaron entre 8 y 169,5 pg/ml, con una sensibilidad agrupada de 82,1% (IC 95%, 76,7-86,4%), una especificidad agrupada de 69% (IC 95%, 61,5-75,6%), un LR⁺ 2,65 (IC 95%, 2,17-3,23) y un LR⁻ 0,26 (IC 95%, 0,21-0,32). Cuando solo se analizaron los datos para puntos de corte por debajo de 50 pg/ml la sensibilidad agrupada mejoró a 89,2% (IC 95%, 82,6-94%) y el LR⁻ fue 0,23 (IC 95%, 0,14-0,40). Solo se analizaron 3 estudios sobre NT-proBNP, con puntos de corte entre 125 y 902 pg/ml, con sensibilidad agrupada del 97,2% (IC 95%, 90,2-99,7%), especificidad agrupada del 76,9% (IC 95%, 74,5-79,1%), LR⁺ 3,39 (IC 95%, 1,67-6,85) y LR⁻ 0,07 (IC 95%, 0,02-0,23).

Conclusión: el BNP y el NT-proBNP pueden ser útiles para descartar disfunción ventricular izquierda asintomática en pacientes en riesgo.

© 2019 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mmbt@une.net.co (J.M. Sénior).

¹ Grupo para el Estudio de las Enfermedades Cardiovasculares, Sección Cardiología, Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia. Medellín. Colombia.

<https://doi.org/10.1016/j.rccar.2019.04.013>

0120-5633/© 2019 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Meta-analysis;
Natriuretic peptides;
Diagnosis;
Chronic heart failure

Natriuretic peptides in the detection of left ventricular dysfunction in a high risk population. A meta-analysis of diagnostic tests**Abstract**

Introduction: The concentration of natriuretic peptides in plasma has been proposed as a screening method for early ventricular dysfunction.

Objective: To compare the operative characteristics of B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro b-type natriuretic peptide (NT-proBNP) fraction in a population with risk factors.

Method: A meta-analysis of diagnostic tests.

Results: A search strategy was applied that found 86 references, of which 12 were selected according to the inclusion criteria. The role of BNP was evaluated in 8 of these studies, that of NT-proBNP in 3, and both tests in one of them. The cut-off points for BNP varied between 8 and 169.5 pg/mL, with a grouped sensitivity of 82.1% (95% CI; 76.7-86.4%), a grouped specificity of 69% (95%CI; 61.5-75.6%), a positive likelihood ratio (LR⁺) of 2.65 (95% CI; 2.17-3.23) and a negative likelihood ratio (LR⁻) of 0.26 (95% CI; 0.21-0.32). When the data were only analysed for cut-off points below 50 pg/mL, the grouped sensitivity improved to 89.2% (95% CI; 82.6-94%), and the LR⁻ was 0.23 (95% CI; 0.14-0.40). Only 3 studies on NT-proBNP were analysed, with cut-off points between 125 and 902 pg/mL, a grouped specificity of 97.2% (95% CI; 90.2-99.7%), a grouped sensitivity of 76.9% (95% CI; 74.5-79.1%), LR⁺ 3.39 (95% CI; 1.67-6.85), and LR⁻ 0.07 (95% CI; 0.02-0.23).

Conclusion: BNP and NT-proBNP can be useful in ruling out asymptomatic left ventricular dysfunction in patients at risk.

© 2019 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La falla cardíaca es una enfermedad devastadora, que tiene gran repercusión en la calidad y expectativa de vida de quienes la padecen. Se estima una incidencia alrededor del 1 al 2% de la población, con diferencias claras de acuerdo con el grupo etario, de modo que afecta a más del 10% de las personas mayores de 80 años¹. Según estadísticas del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia a través del Sistema Integral de Información de la Protección Social (SISPRO), en el 2016 se presentaron 26.921 casos de falla cardíaca, registrados con los siguientes códigos CIE-10: 20.215 como insuficiencia cardíaca congestiva (I500), 268 como insuficiencia ventricular izquierda (I501) y 6.438 como insuficiencia cardíaca no especificada (I509), además de 1.664 clasificados como cardiomegalia (I517) y se informó acerca de 295 hospitalizaciones por falla cardíaca durante ese mismo año. Con base en el censo poblacional del 2005 (42.888.592 habitantes) y la proyección a 2016 de 48.747.632 habitantes es posible estimar una tasa de prevalencia de falla cardíaca del 0,05% en Colombia; sin embargo, se debe tener en cuenta que el reporte no diferencia entre casos incidentes y prevalentes, así que esta cifra podría subestimar la prevalencia real de la enfermedad en el país².

Se han propuesto diversos criterios para el diagnóstico del síndrome de falla cardíaca. Hasta hace unos años se utilizaban principalmente criterios clínicos como los de Framingham, los de Boston, los de Gotenburgh y los de la Sociedad Europea de Cardiología³⁻⁶. Todos ellos utilizan indicadores similares que incluyen datos de la historia clínica,

el examen físico y la radiografía de tórax. En términos de validez de constructo, los criterios de Framingham y los de Boston, discriminan mejor, si bien estos últimos tienen mejor validez predictiva⁷; sin embargo, los signos y síntomas y la historia clínica pueden tener poco valor diagnóstico, especialmente en etapas tempranas de la enfermedad⁸. En la actualidad se aceptan como criterios para diagnosticar falla cardíaca los síntomas y signos de la enfermedad asociados a una fracción de expulsión del ventrículo izquierdo menor al 40%; para los casos con fracción de expulsión del ventrículo izquierdo mayor al 40% es necesario demostrar alteración cardíaca estructural o disfunción diastólica y niveles sanguíneos elevados de péptidos natriuréticos⁹.

Debido a la gravedad de la enfermedad y los costos económicos que representa su atención para los sistemas de salud se han estudiado estrategias para el seguimiento estricto de individuos de alto riesgo (en la etapa A de la enfermedad), que pueden ser útiles para detectar de manera temprana la disfunción ventricular izquierda y prevenir o retrasar la aparición de los signos y síntomas de falla cardíaca (etapa B)¹⁰. La detección temprana de la disfunción ventricular permite el inicio temprano de medicamentos que pueden detener la remodelación ventricular y han demostrado mejorar la calidad de vida y disminuir las hospitalizaciones y la mortalidad en pacientes con el síndrome clínico¹⁰.

La disfunción ventricular asintomática parece ser frecuente en la población general¹¹ pero el diagnóstico no puede basarse solamente en la historia y el examen físico. La tamización en la práctica clínica general es posible, aunque no debe ser implementada hasta que se establezca un

método óptimo y costo-efectivo. Se han utilizado herramientas como el electrocardiograma, la radiografía de tórax, la ecocardiografía y biomarcadores como los péptidos natriuréticos. La ecocardiografía permite establecer el diagnóstico, además de evaluar la estructura miocárdica y la integridad valvular y hemodinámica, por lo que es un examen versátil y de uso obligatorio en los pacientes sintomáticos¹²; sin embargo, existen serias dificultades en el acceso a su realización, especialmente en el escenario de atención primaria¹³, hecho que impide que sea una herramienta útil en la detección temprana de disfunción ventricular.

Recientemente, la medición de péptidos natriuréticos ha sido valorada en diversos estudios como posible método para el cribado de disfunción ventricular en la comunidad o en población de alto riesgo. Ante síntomas clínicos, tanto el péptido natriurético tipo B (BNP) como la fracción N-terminal (NT-proBNP), han sido ampliamente validados para descartar el diagnóstico de falla cardíaca debido a su alto valor predictivo negativo, lo que los hace muy útiles en la práctica clínica¹⁴.

Debido a que son menos costosos y en algunos lugares están más disponibles que la ecocardiografía, los péptidos natriuréticos se han propuesto como un método de tamización para disfunción ventricular temprana; estos marcadores, además, se pueden medir de manera seriada para seguimiento individual. El BNP y el NT-proBNP se han evaluado en múltiples estudios y escenarios, y es importante establecer su valor en la detección temprana de disfunción ventricular en población con factores de riesgo.

Materiales y métodos

En la convocatoria 637-2012 del Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación (Colciencias) se desarrolló la Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de la falla cardíaca en población mayor de 18 años clasificación B, C y D¹⁵ con la metodología *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), en una de cuyas preguntas fue necesario realizar un metaanálisis de pruebas diagnósticas con el objetivo de comparar las características operativas del BNP y el NT-proBNP para detección de disfunción ventricular en población general con factores de riesgo (etapa A).

Objetivo

Evaluar la capacidad diagnóstica de disfunción ventricular izquierda de los péptidos natriuréticos en términos de sus características operativas en población de alto riesgo sin clínica manifiesta de falla cardíaca por medio de un metaanálisis de pruebas diagnósticas.

Pregunta PICO

La pregunta con la estrategia PICO (paciente, intervención, comparador y desenlace) establecida para la búsqueda sistemática fue la siguiente: ¿En pacientes mayores de 18 años con factores de riesgo para falla cardíaca, cuál es la capacidad diagnóstica del BNP y el NT-pro-BNP comparado con la

ecocardiografía en términos de sensibilidad, especificidad, falsos positivos y negativos y LR⁺ y LR⁻ para el diagnóstico temprano de la disfunción ventricular izquierda?

Criterios de elegibilidad

La selección de los estudios fue hecha por dos investigadores (JDB y EMO) y las discrepancias se resolvieron con el concurso de un tercero (JSS). Se incluyeron estudios que evaluaran las características operativas de las pruebas BNP o NT-ProBNP en población con factores de riesgo y que presentaran los valores o los datos suficientes para calcular los verdaderos positivos (VP), falsos positivos (FP), falsos negativos (FN) y verdaderos negativos (VN), necesarios para las estimaciones de los metaanálisis. No se hicieron limitaciones por diseño de los estudios (ensayo clínico, cohorte, corte transversal o casos y controles), estado de publicación (resumen o completo), ni por idioma, y la fecha de búsqueda fue hasta febrero de 2015. La calidad de la evidencia fue establecida con la metodología GRADE y se realizó el Quality Assessment of studies of Diagnostic Accuracy included in Systematic reviews (QUADAS 2) como herramienta complementaria.

Estrategia de búsqueda

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática en las bases de datos bibliográficas PUBMED, EMBASE, CENTRAL, DARE, Epistemonikos, SciELO, LILACS y OpenGray; además, se consultaron páginas web de registros de ensayos clínicos, como ClinicalTrials. La búsqueda manual incluyó páginas de congresos internacionales de cardiología, como el de la *European Society of Cardiology*, la *American Heart Association* y el *American College of Cardiology*, así como los estudios primarios incluidos en las guías de práctica clínica de esas sociedades y del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) y en metaanálisis.

La búsqueda sistemática estuvo a cargo de una documentalista con entrenamiento en el centro Cochrane en España y la estrategia incluyó los siguientes términos:

- Pubmed: (((Heart failure/diagnosis[MeSH]) AND (Natriuretic Peptide, Brain[MeSH] OR "pro-brain natriuretic peptide (1-76)"[nm] OR NT-proBNP[tiab] OR "brain natriuretic peptide"[tiab] OR BNP[tiab])) OR ((Heart failure/diagnosis[MeSH]) AND systematic[sb])
- Embase: 'heart failure' and ('brain natriuretic peptide') and ([cochrane review]/lim or [systematic review]/lim or [controlled clinical trial]/lim or [randomized controlled trial]/lim or [meta analysis]/lim) and [2010-2015]/py and [2013-2015]/py
- Cochrane: [Heart Failure] explode all trees AND [Natriuretic Peptide, Brain] explode all trees)

Análisis estadístico

En este artículo los valores de BNP y NT-proBNP se informan mediante las unidades pg/ml, para lo que se hicieron las siguientes conversiones: para BNP 1 pmol/l = 3,46 pg/ml y para NT-proBNP 1 pmol/l = 8.457 pg/l¹⁶. Con los datos

extraídos de cada estudio se construyeron tablas 2x2 con los VP, FP, FN y VN para hacer los análisis de acuerdo con los puntos de corte definidos; en los casos en los que no se encontraron los datos explícitos se utilizó la calculadora del *software* RevMan versión 5.3. En caso de cuatro o más estudios se hicieron modelos bivariados con curvas ROC de resumen jerárquico (hierarchical summary receiver operating characteristic – HSROC) para estimar las sensibilidad y especificidad, agrupadas con los respectivos intervalos de confianza (IC) del 95% y las regiones de predicción alrededor de los puntos de agrupación¹⁷⁻¹⁹. Las representaciones gráficas HSROC incluyen todos los estudios (círculos), un estimativo puntual de resumen (cuadrado), ya sea de sensibilidad o de especificidad, una región de confianza del 95% para ese estimado puntual (línea de puntos grande) y una región de predicción del 95%, que predice la sensibilidad o especificidad en un estudio futuro (línea de puntos pequeños). Para los metaanálisis con menos de cuatro estudios, la sensibilidad y especificidad agrupadas se estimaron de manera separada a través de regresión logística de efectos aleatorios.

Los *likelihood ratio* positivo (LR+) y LR negativo (LR-) se calcularon a partir de la sensibilidad y especificidad estimadas en los metaanálisis. Los datos fueron analizados con el comando metandi del *software* Stata 11 (StataCorp LP, College Station, TX, EE.UU.) y en los casos que no se pudo utilizar Stata, se usó el *software* MetaDiSc 1.4²⁰.

Resultados

Se aplicó una estrategia de búsqueda en bases de datos, en las que se hallaron 36 referencias; también se hizo búsqueda libre y revisión manual de los estudios referenciados en las guías del *American College of Cardiology (ACC)* / *American Heart Association (AHA)* de 2013²¹ y de las guías de la *European Society of Cardiology (ESC)* de 2012²², en la que se encontraron 25 estudios adicionales; adicionalmente, en las referencias de los artículos de revisión se identificaron otros 23 estudios. Después de la revisión de títulos y resúmenes se identificaron 21 estudios primarios y 2 revisiones sistemáticas²³⁻²⁵ que podrían responder la pregunta; 10 de los estudios primarios fueron hechos en individuos de población general por lo que no se tuvieron en cuenta.

En total se seleccionaron 12 publicaciones que evaluaron el rendimiento diagnóstico del BNP y el NT-proBNP en pacientes con factores de riesgo para disfunción ventricular. En 8 de estos 12 estudios se evaluó el BNP, en 3 el NT-proBNP y en 1, ambas pruebas (fig. 1).

Se encontraron 9 estudios²⁵⁻³⁴ que evaluaron la capacidad del BNP para detectar disfunción ventricular en individuos con factores de riesgo. Tres de estos estudios³²⁻³⁴ fueron hechos en población general pero incluyeron grupos de alto riesgo y esos datos fueron incluidos en el metaanálisis. Se encontraron 4 estudios^{32,35-37} acerca de la capacidad diagnóstica del NT-proBNP, 2 de los cuales^{32,35} fueron hechos en población general pero abarcaron grupos de riesgo que fueron incluidos en este análisis. En uno de los estudios³⁷ se analizaron los datos para un punto de corte de NT-proBNP que varía según la edad y el sexo, por lo que no se incluyó en los metaanálisis.

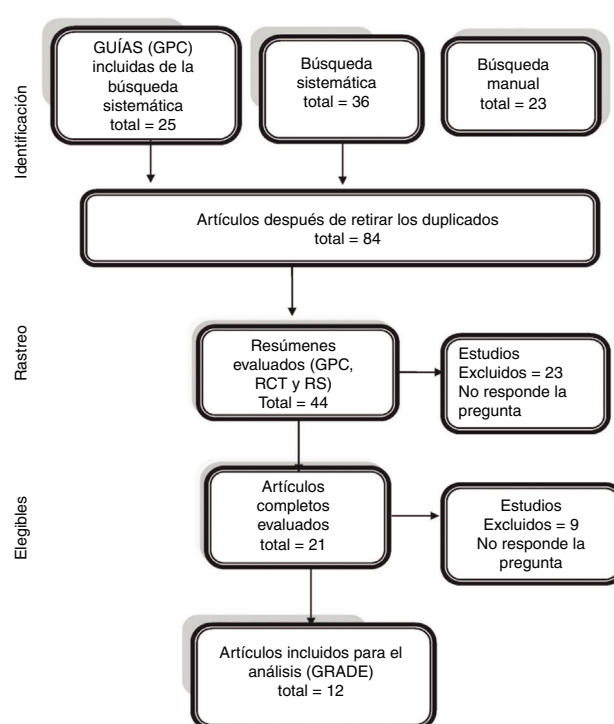


Figura 1 Flujograma de búsqueda.

Estudios de efectividad para BNP

En los 9 estudios primarios que evaluaron el BNP la definición de riesgo fue muy variable, mientras en algunos el único factor de riesgo fue la senectud en otros se ingresaron pacientes con antecedente de hipertensión arterial sistémica, diabetes y enfermedad coronaria. La prevalencia de disfunción ventricular definida como disfunción sistólica medida por ecocardiografía en todos los estudios, estuvo entre 2% (34) y 35% (29). En 7 de las 9 publicaciones se describieron los puntos de corte de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo que variaron entre menor a 32%³² y menor a 55%²⁹; en 2 estudios^{26,27} no se encontró una definición clara de disfunción ventricular (tabla 1).

Los puntos de corte del BNP fueron definidos por cada estudio mediante maximización de la sensibilidad y especificidad por curvas ROC o por puntos de corte preestablecidos; en la tabla 2 se presentan las características operativas para cada uno de los puntos de corte estudiados en los estudios incluidos. Se hicieron metaanálisis con todos los puntos de corte analizados en los estudios (una misma publicación puede investigar diferentes puntos de corte), con los puntos de corte más bajo en cada uno de los estudios y además se hicieron análisis para puntos de corte menores a 100 y 50 pg/ml; en la tabla 3 se presentan los estimados resumidos de esos metaanálisis y en las figuras 2-4 se muestran las curvas HSROC para los diferentes puntos de corte analizados.

Los puntos de corte oscilaron entre 8 pg/ml³² y 169,5 pg/ml y los valores de sensibilidad entre 50%²¹ y 96,8%; el LR- más bajo fue 0,08³⁶. Cuando se analizaron todos los puntos de corte la sensibilidad agrupada fue 82,1% (IC 95%, 76,7-86,4%) y el LR- 0,26 (IC 95%, 0,21-0,32), y cuando solamente se analizaron puntos de corte inferiores a 50 pg/ml la

Tabla 1 Características generales de los estudios incluidos

Referencia	Tipo de estudio	Población	Estándar de referencia	Prueba en estudio (unidad medición)	Punto de corte	Prevalencia disfunción ventricular (%)
McDonagh – 1998	Cohorte	Individuos de la población general. Solo se analizó el grupo de menores de 55 años con cardiopatía isquémica (n = 92)	fracción de expulsión del ventrículo izquierdo $\leq 30\%$ medida por ecocardiografía	BNP (pg/ml)	17.9	12,1
Smith – 2000	Cohorte	n = 155 (70 – 84 años) Factor riesgo: senectud	Disfunción ventricular izquierda por ecocardiografía (no definida)	BNP (pmol/L)	18.7 19.8 26.7	7,7
Hutcheon – 2002	Cohorte	n = 299 pacientes de un hospital de día. Mediana de edad 79 años	Disfunción ventricular izquierda por ecocardiografía (no definida)	BNP (pmol/L)	35 49	10,4
Nielsen – 2003	Cohorte	Población general, se incluyeron los grupos de alto riesgo (hipertensión arterial o cambios isquémicos en ECG – n = 269) y con cardiopatía isquémica sintomática (n = 140)	Disfunción sistólica VI por ecocardiografía (fracción de expulsión del ventrículo izquierdo < 32%)	BNP (pg/ml)	8	10
Epshteyn – 2003	Cohorte	Pacientes diabéticos, solamente se incluyeron aquellos sin indicación clínica para ecocardiografía n = 91	Ecocardiografía (disfunción sistólica si FE < 50%, hipocinesia global o anormalidades en el movimiento de la pared, disfunción diastólica según flujo transmitral)	BNP (pg/ml)	39 60 79 90 102	35
Hedberg – 2004	Corte transversal	n = 407 Mayores de 75 años	Disfunción sistólica VI por ecocardiografía (fracción de expulsión del ventrículo izquierdo < 40%)	BNP (pg/ml)	28 73	6,9
Bibbins-Domingo – 2004	Transversal	n = 293 Pacientes con enfermedad coronaria estable	Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo por ecocardiografía (fracción de expulsión del ventrículo izquierdo < 45%)	BNP (pg/ml)	100 30	16,4
Redfield – 2004	Cohorte	Población general, subgrupo de alto riesgo Mayores de 65 años n = 817	Disfunción sistólica ventricular izquierda por ecocardiografía (fracción de expulsión del ventrículo izquierdo $\leq 40\%$)	BNP (pg/ml)	75.3	2

Tabla 1 (continuación)

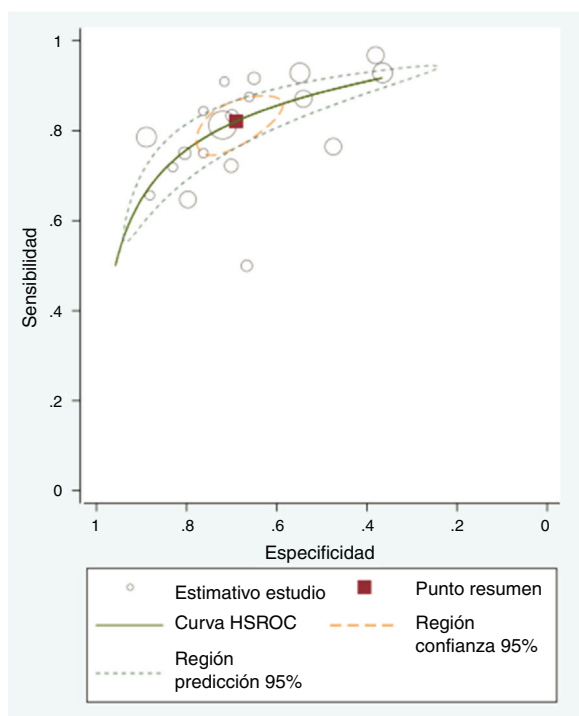
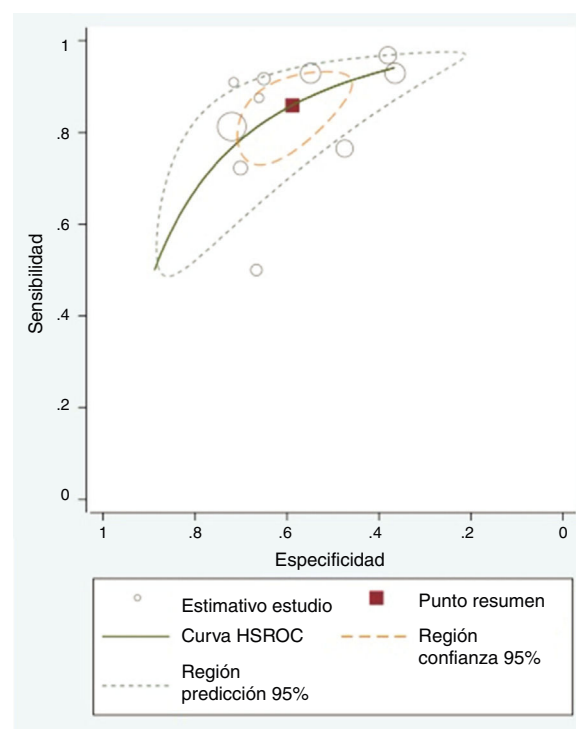
Referencia	Tipo de estudio	Población	Estándar de referencia	Prueba en estudio (unidad medición)	Punto de corte	Prevalencia disfunción ventricular (%)
Hobbs – 2004	Cohorte	Población general. Subgrupo de alto riesgo de falla cardíaca (historia de infarto miocardio, angina, hipertensión o diabetes) n = 133	Disfunción sistólica por ecocardiografía (fracción de expulsión del ventrículo izquierdo < 40%)	BNP (pmol/L)	33	7,5
Groenning – 2004	Cohorte	Población general, Subgrupo de alto riesgo (historia de enfermedad cardíaca isquémica, hipertensión o diabetes n = 246	Disfunción sistólica definida por ecocardiografía (fracción de expulsión del ventrículo izquierdo $\leq$ 40%)	NT-proBNP (pmol/L)	40	7,5
				NT-proBNP (pmol/L)	106.7	3,6
Galasko – 2005	Cohorte	Población general, grupo de alto riesgo definido por antecedente de cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, diabetes o historia de consumo pesado de alcohol n = 761	Disfunción sistólica medida por ecocardiografía (fracción de expulsión del ventrículo izquierdo < 40%)	NT-proBNP (pg/ml)	170 para detectar fracción de expulsión del ventrículo izquierdo < 50% 219 pg/ml para detectar fracción de expulsión del ventrículo izquierdo < 40%	5,4% para fracción de expulsión del ventrículo izquierdo < 40% en pacientes de alto riesgo
Betti – 2009	Transversal	n = 1012 Pacientes con hipertensión arterial o diabetes	Disfunción sistólica por ecocardiografía (fracción de expulsión del ventrículo izquierdo $\leq$ 50%) o disfunción diastólica moderada a severa	NT-proBNP (pg/ml)	125	5,1
Lobos – 2012	Transversal	n = 192 Pacientes asintomáticos de consulta ambulatoria con al menos dos factores (HTA, diabetes, mayor a 70 años o hipertrofia ventricular izquierda)	Ecocardiografía (fracción de expulsión del ventrículo izquierdo < 50%)	BNP (pg/ml)	71	9,4

Tabla 2 Resultados para cada uno de los estudios sobre BNP

Referencia	Punto de corte (pg/ml)	VP	FP	FN	VN	Sensibilidad (%) (IC 95%)	Especificidad (%) (IC 95%)	LR + (IC 95%)	LR- (IC 95%)
McDonagh – 1998	17,9	10	23	1	58	90,9 (58,7 – 99,8)	71,6 (60,5 – 81,1)	3,20 (2,16 – 4,74)	0,13 (0,02 – 0,83)
Smith – 2000	64,7	11	50	1	93	91,7 (61,5 – 99,8)	65 (56,6 – 72,8)	2,62 (1,98 – 3,47)	0,13 (0,02 – 0,84)
	68,5	10	43	2	100	83,3 (51,6 – 97,9)	69,9 (61,7 – 77,3)	2,77 (1,94 – 3,95)	0,24 (0,07 – 0,85)
	92,4	9	28	3	115	75,0 (42,8 – 94,5)	80,4 (73,0 – 86,6)	3,83 (2,40 – 6,10)	0,31 (0,12 – 0,83)
Hutcheon – 2002	121,1	30	166	1	102	96,8 (83,3 – 99,9)	38,1 (32,2 – 44,2)	1,56 (1,39 – 1,75)	0,08 (0,01 – 0,59)
	169,5	27	123	4	145	87,1 (70,2 – 96,4)	54,1 (47,9 – 60,2)	1,90 (1,57 – 2,29)	0,24 (0,09 – 0,60)
Nielsen – 2003	8	39	233	3	134	92,9 (80,5 – 98,5)	36,5 (31,6 – 41,7)	1,46 (1,30 – 1,64)	0,20 (0,06 – 0,59)
Epshteyn – 2003	39	28	20	4	39	87,5 (71,0 – 96,5)	66,1 (52,6 – 77,9)	2,58 (1,77 – 3,77)	0,19 (0,07 – 0,48)
	60	27	14	5	45	84,4 (67,2 – 94,7)	76,3 (63,4 – 86,4)	3,56 (2,2 – 5,75)	0,21 (0,09 – 0,46)
	79	24	14	8	45	75,0 (56,6 – 88,5)	76,3 (63,4 – 86,4)	3,16 (1,92 – 5,21)	0,33 (0,18 – 0,61)
	90	23	10	9	49	71,9 (53,3 – 86,3)	83,1 (71,0 – 91,6)	4,24 (2,32 – 7,77)	0,34 (0,19 – 0,60)
	102	21	7	11	52	65,6 (46,8 – 81,4)	88,1 (77,1 – 95,1)	5,53 (2,64 – 11,6)	0,39 (0,24 – 0,63)
Bibbins-Domingo – 2004	100	11	56	6	220	64,7 (38,3 – 85,8)	79,7 (74,5 – 84,3)	3,19 (2,09 – 4,86)	0,44 (0,23 – 0,84)
	30	13	145	4	131	76,5 (50,1 – 93,2)	47,5 (41,4 – 53,5)	1,46 (1,09 – 1,93)	0,50 (0,21 – 1,18)
Hedberg – 2004	28	26	171	2	208	92,9 (76,5 – 99,1)	54,9 (49,7 – 60,0)	2,06 (1,77 – 2,39)	0,13 (0,03 – 0,50)
	73	22	42	6	337	78,6 (59,0 – 91,7)	88,9 (85,3 – 91,9)	7,09 (5,02 – 10)	0,24 (0,12 – 0,49)
Redfield – 2004	75,3	13	224	3	576	81,3 (54,4 – 96,0)	72,0 (68,7 – 75,1)	2,90 (2,24 – 3,76)	0,26 (0,09 – 0,72)
Hobbs – 2004	114,2	5	41	5	82	50 (18,7 – 81,3)	66,7 (57,6 – 74,9)	1,50 (76,9 – 2,93)	0,75 (0,40 – 1,41)
Lobos – 2012	71	13	52	5	122	72,2 (46,5 – 90,3)	70,1 (60,7 – 76,8)	2,42 (1,68 – 3,48)	0,40 (0,19 – 0,84)

Tabla 3 Resumen de estimados e intervalo de confianza del 95% para BNP y NT-proBNP en diferentes puntos de corte

Punto de corte	Número estudios	Sensibilidad – % (IC 95%)	Especificidad – % (IC 95%)	LR + (IC 95%)	LR– (IC95%)
BNP					
Todos (19 puntos de corte)	10	82,1 (76,7 – 86,4)	69,0 (61,5 – 75,6)	2,65 (2,17 – 3,23)	0,26 (0,21 – 0,32)
El más bajo de cada estudio (10 puntos de corte)	10	85,9 (78,1 – 91,2)	58,8 (50,3 – 66,9)	2,08 (1,76 – 2,48)	0,24 (0,16 – 0,36)
Menor a 100 pg/ml (14 puntos de corte)	8	83,0 (77,7 – 87,3)	69,7 (61,6 – 76,7)	2,74 (2,18 – 3,45)	0,24 (0,19 – 0,31)
Menor a 50 pg/ml (5 puntos de corte)	5	89,2 (82,6 – 94)	49,1 (46,1 – 52,0)	1,98 (1,51 – 2,59)	0,23 (0,14 – 0,40)
NT-proBNP					
Todos (3 puntos de corte)	3	97,2 (90,2 – 99,7)	76,9 (74,5 – 79,1)	3,39 (1,67 – 6,85)	0,07 (0,02 – 0,23)

**Figura 2** Curva HSROC para BNP, todos los puntos de corte (n = 10 estudios, con 19 puntos de corte).**Figura 3** Curvas HSROC para BNP, punto de corte: el más bajo en cada estudio (n = 10 estudios con 10 puntos de corte).

sensibilidad agrupada fue 89,2% (IC 95%, 82,6-94%) y el LR- 0,23 (IC 95%, 0,14-0,40) (tabla 3).

Estudios de efectividad para NT-proBNP

En los 4 estudios que evaluaron el desempeño del NT-proBNP se definió como riesgo para disfunción ventricular la presencia de factores de riesgo cardiovascular, como hipertensión arterial sistémica, diabetes, enfermedad coronaria, angina y alcoholismo. La disfunción ventricular se midió a través de ecocardiografía y se definió como fracción de expulsión del ventrículo izquierdo menor al 40% en 3 estudios y fracción de expulsión del ventrículo izquierdo menor al 50% en

el otro³⁶. Los puntos de corte del NT-proBNP fueron definidos por cada estudio e incluidos en los metaanálisis; para evaluar las características operativas de la prueba se utilizó el punto de corte más bajo. Los puntos de corte oscilaron entre 125 (Betti – 2009) y 902 pg/ml (Groenning – 2004). Un estudio³⁷ incluyó diferentes puntos de corte según edad y sexo y no pudo ser ingresado en los metaanálisis. Los valores de sensibilidad variaron entre 88,9% (IC 95%, 51,8-99,7%) y 100% (IC 95%, 69,2-100%) y los LR- entre 0,02 (IC 95%, 0,0-0,17) y 0,14 (IC 95%, 0,02-0,89) (tabla 4). La sensibilidad agrupada fue 97,2% (IC 95%, 90,2-99,7%) y el LR- 0,07 (IC 95%, 0,02-0,23).

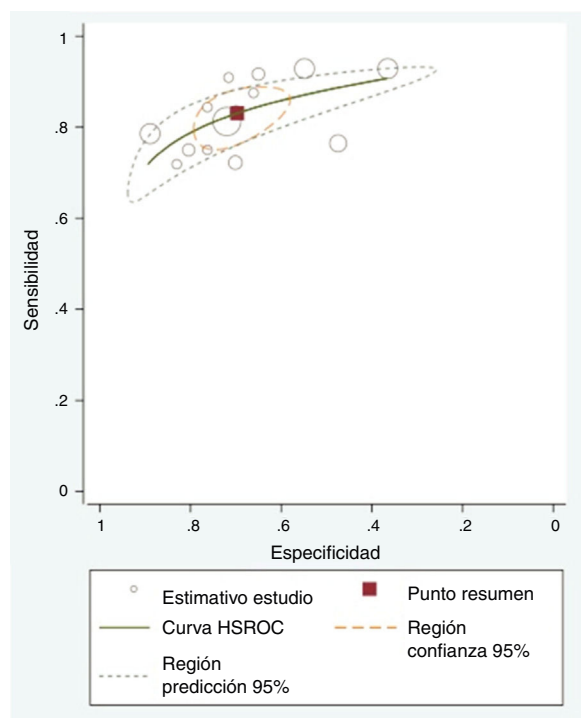


Figura 4 Curvas HSROC para BNP; puntos de corte menores a 100 pg/l (n = 8 estudios con 14 puntos de corte).

Calidad de la evidencia

Los doce estudios incluidos en los metaanálisis fueron de tipo cohorte y el riesgo de sesgo se calificó como bajo. En conjunto, la evidencia se consideró consecuente pero indirecta debido a la falta de homogeneidad en la definición de “riesgo de disfunción ventricular” que llevó a poblaciones con características clínicas muy diferentes en los estudios incluidos en los metaanálisis (tabla 5). Además, la evidencia se calificó como imprecisa debido a la alta variabilidad entre las estimaciones en los diferentes estudios y porque no se encontraron indicios de sesgo de publicación. Es necesario aclarar que la falta de un punto de corte óptimo para el NT-proBNP dificultaría la interpretación de los resultados en la práctica clínica rutinaria (tabla 6).

Discusión

Los péptidos natriuréticos han surgido como marcadores de disfunción ventricular izquierda y se correlacionan con el

aumento en el estrés de la pared y la severidad de la falla cardíaca^{38,39}, por lo que se han convertido en herramientas útiles para el diagnóstico, en poblaciones seleccionadas y en el contexto clínico adecuado. Adicionalmente, pueden ser utilizados como marcadores pronósticos⁴⁰ y para seguimiento y optimización de las dosis de medicamentos en pacientes con falla cardíaca⁴¹. Sin embargo, su uso no ha estado exento de dificultades, si se tienen en cuenta los diferentes puntos de corte empleados, las variaciones en los niveles de acuerdo con otros factores o comorbilidades⁴² y la existencia de una zona gris⁴³.

De otro lado, es importante la prevención del desarrollo de falla cardíaca en población de riesgo (etapa A) y más aun la detección temprana de disfunción ventricular izquierda (etapa B), puesto que el control de los factores de riesgo y algunas alternativas terapéuticas pueden modificar la evolución natural de la enfermedad. Este objetivo es difícil de alcanzar ya que ni los profesionales de la salud ni el público en general dimensionan la importancia de la estrategia; generalmente, los médicos de atención primaria consideran que es un diagnóstico difícil de establecer por el grupo etario y las comorbilidades de quienes lo padecen⁴⁴, que sólo puede detectarse después de hacer un ecocardiograma⁴⁵ y debe ser establecido por un cardiólogo⁴⁶. El reconocimiento de los síntomas por parte de la población en riesgo es bastante pobre, sólo el 3% pueden reconocer la falla cardíaca por sus síntomas y signos, aunque el 86% ha oído hablar de la enfermedad, el 31% identifica la angina de pecho y el 51% la enfermedad cerebrovascular/isquemia cerebral transitoria, según una encuesta llevada a cabo en nueve países europeos⁴⁷.

De acuerdo con las sugerencias de la metodología GRADE, las recomendaciones en salud que involucren pruebas diagnósticas, idealmente deben estar avaladas por evidencia que evalúe directamente los efectos, tanto de su resultado como de las estrategias terapéuticas utilizadas en consonancia⁴⁸; sin embargo, es bastante infrecuente encontrar este tipo de evidencia en la literatura científica⁴⁹ y se debe recurrir a las características operativas de la prueba. En este estudio los análisis de sensibilidad y especificidad agrupadas demuestran que el BNP y el NT-proBNP son útiles para descartar (alta sensibilidad) disfunción ventricular en individuos con riesgo. El LR- menor fue para el NT-proBNP, de ahí que se pueda concluir que con la evidencia disponible esta prueba tenga mejor capacidad para descartar el diagnóstico; no obstante, la prueba es difícil de aplicar en la práctica clínica porque los puntos de corte incluidos en los metaanálisis son muy amplios. Aunque los estudios incluidos son de buena la

Tabla 4 Resultados para cada uno de los estudios sobre NT-proBNP

Referencia	Punto de corte (pg/ml)	VP	FP	FN	VN	Sensibilidad (%) (IC 95%)	Especificidad (%) (IC 95%)	LR+ (IC 95%)	LR- (IC 95%)
Hobbs – 2004	338,3	10	66	0	57	100 (69,2 – 100)	46,3 (37,3 – 55,6)	1,78 (1,44 – 2,18)	0,10 (0,01 – 1,48)
Groenning – 2004	902,4	8	47	1	190	88,9 (51,8 – 99,7)	80,2 (74,5 – 85,0)	4,48 (3,17 – 6,33)	0,14 (0,02 – 0,89)
Betti – 2009	125	51	192	1	768	98,1 (89,7 – 100)	80 (77,3 – 82,5)	4,9 (4,3 – 5,6)	0,02 (0,0 – 0,17)

Tabla 5 Riesgo de sesgos para estudios sobre BNP de acuerdo con el QUADAS 2

Estudio	Riesgo de sesgos			
	Selección pacientes	Prueba índice	Prueba de referencia	Tiempo y flujo
McDonagh – 1998	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Smith – 2000	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Hutcheon – 2002	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Nielsen – 2003	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Epshteyn – 2003	No claro	Bajo	Bajo	Bajo
Bibbins-Domingo – 2004	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Hedberg – 2004	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Redfield – 2004	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Hobbs – 2004	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Lobos – 2012	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo

Tabla 6 Riesgo de sesgos para estudios sobre NT-proBNP de acuerdo con el QUADAS 2

Estudio	Riesgo de sesgos			
	Selección pacientes	Prueba índice	Prueba de referencia	Tiempo y flujo
Hobbs – 2004	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Groenning – 2004	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Betti – 2009	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo

calidad metodológica, las poblaciones analizadas y la propia definición de disfunción ventricular fue muy variable, hecho que genera no sólo heterogeneidad clínica, sino estadística.

El estudio STOP-HF⁵⁰ evaluó la utilidad del BNP como prueba de tamización para disfunción ventricular y falla cardíaca en individuos mayores de 40 años con al menos un factor de riesgo cardiovascular; fueron asignados a recibir el cuidado usual ($n=697$) o tamización anual con BNP ($n=677$). En el grupo de intervención los individuos con niveles de BNP >50 pg/ml fueron llevados a ecocardiografía y evaluación por especialistas en salud cardiovascular además del cuidado usual. Después de un seguimiento promedio de 4,2 años, la falla cardíaca (definida como síntomas de falla cardíaca que ameritaran ingreso por urgencias y fuera confirmado al egreso hospitalario) ocurrió en 14 (2,1%) individuos del grupo control y 7 (1%) del grupo de intervención, aunque la diferencia no fue significativa (OR 0,48 IC 95% 0,2–1,2); la disfunción ventricular izquierda (sistólica - fracción de expulsión menor a 50%- o diastólica) asintomática se presentó en 45 (6,6%) individuos del grupo control y 30 (4,3%) del grupo de la intervención (OR 0,57 IC 95% 0,37–0,88) y el desenlace compuesto: disfunción ventricular izquierda (sistólica o diastólica) o falla cardíaca, se presentó en 59 (8,7%) individuos del grupo control y 37 (5,3%) del grupo de intervención (OR 0,55 IC 95% 0,37–0,82).

Conclusión

El BNP y el NT-proBNP son pruebas útiles para descartar disfunción ventricular en individuos con riesgo de desarrollarla. Sin embargo, la falta de un punto de corte óptimo para ambas pruebas dificulta su empleo en la práctica clínica. El beneficio teórico de las pruebas sería la disminución de la

necesidad de pruebas más costosas, como la ecocardiografía, pero la falta de definición clara del grupo de pacientes en riesgo dificulta la uso práctico de las mismas.

Financiación

Grupo para el Estudio de las Enfermedades Cardiovasculares, Convocatoria Colciencias.

Conflictos de interés y aspectos éticos

La investigación fue financiada con recursos propios del Grupo para el Estudio de las Enfermedades Cardiovasculares, de la sección de Cardiología de la Universidad de Antioquia y Colciencias dentro de la convocatoria 637-2012 y no hay conflictos de interés por declarar.

Los aspectos éticos se ajustan a los principios éticos fundamentales y a las directrices de la Declaración de Helsinki y similares, emanados de la Asociación Médica Mundial, y sigue las pautas del Ministerio de la Protección Social de la República de Colombia según la resolución 8430 de 1993 por la cual se dictan las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud.

Bibliografía

1. Sénior JM, Falla cardíaca crónica. En: *Manual de normas y procedimientos en cardiología* Sénior JM, . 2.ª ed. Bogotá: Distribuna; 2016. p. 221–44.
2. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Sistema de Información de la Protección Social (SISPRO) 2016. [Acceso 8 Mar 2017]. Bogotá DC. Disponible en:

- [http://www.sispro.gov.co/Pages/Contruya %20Su %20Consulta/Prestaciones.aspx](http://www.sispro.gov.co/Pages/Contruya%20Su%20Consulta/Prestaciones.aspx).
3. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med*. 1971;285:1441–6.
 4. Carlson KJ, Lee DC, Goroll AH, Leahy M, Johnson RA. An analysis of physicians' reasons for prescribing long-term digitalis therapy in outpatients. *J Chronic Dis*. 1985;38:733–9.
 5. Eriksson H, Caidahl K, Larsson B, Ohlsson LO, Welin L, Wilhelmsen L, Svärdsudd K. Cardiac and pulmonary causes of dyspnoea—validation of a scoring test for clinical-epidemiological use: the Study of Men Born in 1913. *Eur Heart J*. 1987;8:1007–14.
 6. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. 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): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26:1115–40.
 7. Di Bari M, Pozzi C, Cavallini MC, Innocenti F, Baldereschi G, De Alfieri W, et al. The diagnosis of heart failure in the community: Comparative validation of four sets of criteria in unselected older adults: the ICARE Dicomano Study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1601–8.
 8. Fonseca C, Morais H, Mota T, Matias F, Costa C, Gouveia-Oliveira A, et al. The diagnosis of heart failure in primary care: value of symptoms and signs. *Eur J Heart Fail*. 2004;6:795–822.
 9. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:891–975, <http://dx.doi.org/10.1002/ehf.592>.
 10. Schocken DD, Benjamin EJ, Fonarow GC, Krumholz HM, Levy D, Mensah GA, et al. Prevention of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2008;117:2544–65. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.188965.
 11. Morgan S, Smith H, Simpson I, Liddiard GS, Raphael H, Pickering RM, et al. Prevalence and clinical characteristics of left ventricular dysfunction among elderly patients in general practice setting: cross sectional survey. *BMJ*. 1999;318:368–72.
 12. Marwick TH. The role of echocardiography in heart Failure. *J Nucl Med*. 2015;56 Suppl 4, 31S–8S DOI: 10.2967/jnuclmed.114.150433.
 13. Smeets M, Van Roy S, Aertgeerts B, Vermandere M, Vaes B. Improving care for heart failure patients in primary care GPs' perceptions: a qualitative evidence synthesis. *BMJ Open*. 2016;6:e013459. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-013459.
 14. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey 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:e137–61. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000509.
 15. Sénior JM, Lugo L, Díaz JS, Muñoz E, Tamayo N, Saldarriaga C, et al. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de la falla cardíaca en población mayor de 18 años clasificación B, C y D. Guía completa No.53 [GPC en Internet]. Edici n 1  Bogotá D.C: El Ministerio; 2016 [consultada 2016]. Disponible en gpc.minsalud.gov.co.
 16. Balion C, Don-Wauchope A, Hill S, Santaguida PL, Booth R, Brown JA, et al. Use of natriuretic peptide measurement in the management of heart failure Comparative Effectiveness Review No. 126. (Prepared by the McMaster University Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10060-I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC118-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2013 November.
 17. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AWS, Scholten RJP, Bossuyt PM, Zwinderman AH. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2005;58:982–90.
 18. Harbord RM, Deeks JJ, Egger M, Whiting P, Sterne JAC. A unification of models for meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Biostatistics*. 2007;8:239–51.
 19. Harbord RM, Whiting P, Sterne JAC, Egger M, Deeks JJ, Shang A, et al. An empirical comparison of methods for meta-analysis of diagnostic accuracy showed hierarchical models are necessary. *J Clin Epidemiol*. 2008;61:1095–103.
 20. Zamora J, Abraira V, Muriel A, Khan K, Coomarasamy A, Meta-DiSc: a software for meta-analysis of test accuracy data. *BMC Med Res Methodol*. 2006;6:31.
 21. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:e147–239.
 22. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology Developed in collaboration with the Heart. *Eur Heart J*. 2012;33:1787–847.
 23. Ewald B, Ewald D, Thakkinstian 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;38:101–13.
 24. Davenport C, Cheng EYL, Kwok YTT, Lai AHO, Wakabayashi T, Hyde C, et al. Assessing the diagnostic test accuracy of natriuretic peptides and ECG in the diagnosis of left ventricular systolic dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract*. 2006;56:48–56.
 25. McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, Morton JJ, Ford I, Morrison CE, et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet*. 1998;351:9–13.
 26. Smith H, Pickering RM, Struthers A, Simpson I, Mant D. Biochemical diagnosis of ventricular dysfunction in elderly patients in general practice: observational study. *BMJ*. 2000;320:906–8.
 27. Hutcheon SD, Gillespie ND, Struthers AD, McMurdo MET. B-type natriuretic peptide in the diagnosis of cardiac disease in elderly day hospital patients. *Age Ageing*. 2002;31:295–301.
 28. Epshteyn V, Morrison K, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Mudaliar S, et al. Utility of B-type natriuretic peptide (BNP) as a screen for left ventricular dysfunction in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:2081–7.
 29. Bibbins-Domingo K, Ansari M, Schiller NB, Massie B, Whooley MA. Is B-type natriuretic peptide a useful screening test for systolic or diastolic dysfunction in patients with coronary disease? Data from the Heart and Soul Study. *Am J Med*. 2004;116:509–16.
 30. Hedberg P, Lönnberg I, Jonason T, Nilsson G, Pehrsson K, Ringqvist I. Electrocardiogram and B-type natriuretic peptide as screening tools for left ventricular systolic dysfunction in a population-based sample of 75-year-old men and women. *Am Heart J*. 2004;148:524–9.
 31. Lobos Bejarano JM, Horrillo García C, González-González AI, Castellanos Rodríguez A, Díaz Sánchez S, Castellanos Maroto J,

- et al. Validity and usefulness of B-type natriuretic peptide (BNP) for early detection of left ventricular dysfunction in high-risk patients in primary care. *Aten Primaria*. 2012;44:13–9.
32. Hobbs FDR, 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;90:866–70.
33. Nielsen OW, McDonagh TA, Robb SD, Dargie HJ. Retrospective analysis of the cost-effectiveness of using plasma brain natriuretic peptide in screening for left ventricular systolic dysfunction in the general population. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:113–20.
34. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC. Plasma brain natriuretic peptide to detect preclinical ventricular systolic or diastolic dysfunction: a community-based study. *Circulation*. 2004;109:3176–81.
35. Groenning BA, Raymond I, Hildebrandt PR, Nilsson JC, Baumann M, Pedersen F. Diagnostic and prognostic evaluation of left ventricular systolic heart failure by plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations in a large sample of the general population. *Heart*. 2004;90:297–303.
36. Betti I, Castelli G, Barchielli A, Beligni C, Boscherini V, De Luca L, et al. The role of N-terminal PRO-brain natriuretic peptide and echocardiography for screening asymptomatic left ventricular dysfunction in a population at high risk for heart failure The PROBE-HF study. *J Card Fail*. 2009;15:377–84.
37. Galasko GIW, Lahiri A, Barnes SC, Collinson P, Senior R. What is the normal range for N-terminal pro-brain natriuretic peptide? How well does this normal range screen for cardiovascular disease? *Eur Heart J*. 2005;26:2269–76.
38. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, 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;347:161–7.
39. 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;95:948–54.
40. Januzzi JL Jr, Rehman S, Mueller T, van Kimmenade RR, Lloyd-Jones DM. Importance of biomarkers for long-term mortality prediction in acutely dyspneic patients. *Clin Chem*. 2010;56:1814–21. DOI: 10.1373/clinchem.2010.146506.
41. Felker GM, Hasselblad V, Hernandez AF, O'Connor CM. Biomarker-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J*. 2009;158:422–30, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2009.06.018>.
42. Kim HN, Januzzi J. Natriuretic Peptide Testing in Heart Failure. *Circulation*. 2011;123:2015–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.979500.
43. van Kimmenade RR, Pinto YM, Januzzi JL Jr. Importance and interpretation of intermediate (gray zone) amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations. *Am J Cardiol*. 2008;101(3A):39–42, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.11.018>.
44. Fuat A, Hungin AP, Murphy JJ. Barriers to accurate diagnosis and effective management of heart failure in primary care: qualitative study. *BMJ*. 2003;326:96.
45. Heckman GA, Boscart VM, McKelvie RS, D'Elia T, Osman O, Kaasalainen S, et al. Perspectives of primary-care providers on heart failure in long-term care homes. *Can J Aging*. 2014;33:320–35.
46. Ahmedov M, Green J, Azimov R, Avezova G, Inakov S, Mamatkulov B., et al. Addressing the challenges of improving primary care quality in Uzbekistan: a qualitative study of chronic heart failure management. *Health Policy Plan*. 2013;28:458–66.
47. Remme WJ, McMurray JJ, Rauch B, Zannad F, Keukelaar K, Cohen-Solal A, et al. Public awareness of heart failure in Europe: first results from SHAPE. *Eur Heart J*. 2005;26:2413–21.
48. Schünemann HJ, Mustafa R, Brozek J, Santesso N, Alonso-Coello P, Guyatt G, et al. GRADE Guidelines: 16 GRADE evidence to decision frameworks for tests in clinical practice and public health. *J Clin Epidemiol*. 2016;76:89–98, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.032>.
49. Ferrante di Ruffano L, Davenport C, Eisinga A, Hyde C, Deeks JJ. A capture-recapture analysis demonstrated that randomized controlled trials evaluating the impact of diagnostic tests on patient outcomes are rare. *J Clin Epidemiol*. 2012;65:282–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.07.003>.
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;310:66–74, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.7588>.