

Diagnóstico del síndrome de falla cardíaca. Recomendaciones basadas en la evidencia para la guía de falla cardíaca de Colombia

Juan Manuel Sénior¹, Edison Muñoz-Ortiz², James Samir Díaz- Betancur³

RESUMEN

Introducción: para el diagnóstico de falla cardíaca se requiere el hallazgo de los síntomas y signos de la enfermedad con evidencia objetiva de una anomalía estructural o funcional del corazón.

Metodología: para crear la guía de práctica clínica (GPC) basada en la evidencia se siguieron los pasos definidos en la Guía Metodológica para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia.

Resultados: se establecen las recomendaciones de diagnóstico.

Conclusión: el diagnóstico de falla cardíaca se establece con el cuadro clínico en una proporción importante de pacientes, junto con la información obtenida del electrocardiograma y la radiografía de tórax. En algunos casos dudosos se deben utilizar otras herramientas diagnósticas que permitan descartarla con un grado bajo de incertidumbre.

PALABRAS CLAVE

Diagnóstico; Guía; Insuficiencia cardíaca

SUMMARY

Heart failure syndrome diagnosis. Recommendations based on evidence for the cardiac failure guideline in Colombia

Introduction: For the diagnosis of heart failure, it is necessary to find the symptoms and signs of the disease as well as objective evidence of a structural or functional heart abnormality.

¹ Coordinador del posgrado en Cardiología Clínica y Cardiología Intervencionista, Universidad de Antioquia, Cardiólogo Intervencionista, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia.

² Cardiólogo clínico, Hospital Universitario San Vicente Fundación. Profesor del posgrado en Cardiología Clínica, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

³ Médico internista, Hospital Universitario San Vicente Fundación. Residente de Cardiología Clínica, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Juan Manuel Sénior; mmbt@une.net.co

La Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de la falla cardíaca en población mayor de 18 años fue desarrollada por el grupo que aparece en la introducción de este suplemento. Este artículo fue redactado por los integrantes del grupo que se mencionan bajo su título. La fuente principal del documento es la guía. Aclaramos que algunos apartes fueron tomados textualmente del manuscrito de la guía pues no requerían ajustes o modificaciones.

Recibido: mayo 11 de 2016

Aceptado: julio 30 de 2016

Methodology: We followed the steps defined in the Methodological Guide for the Preparation of Clinical Practice Guidelines and Economic Evaluation in the General System of Social Security of the Colombian Ministry of Health and Social Protection to develop the clinical practice guidelines based on evidence (GPC).

Results: In this issue we present the recommendations to establish such diagnosis.

Conclusion: In a substantial proportion of patients, diagnosis of heart failure is established on the basis of the clinical picture, together with the information provided by electrocardiogram and chest radiograph. In dubious cases other diagnostic tools should be used to establish such diagnosis with a low degree of uncertainty.

KEY WORDS

Diagnosis; Guideline; Heart Failure

INTRODUCCIÓN

La falla cardíaca (FC) es un síndrome clínico caracterizado por síntomas y signos típicos tales como fatiga, poca tolerancia al ejercicio, congestión pulmonar y edemas periféricos; es producto de una alteración miocárdica estructural o funcional que altera el llenado y/o el vaciamiento ventricular e impide satisfacer las demandas metabólicas del organismo. Para su diagnóstico se requiere hallar signos y síntomas de la enfermedad con evidencia objetiva de una anomalía estructural o funcional del corazón (tabla 1) (1). Para el diagnóstico precoz, la utilización de biomarcadores o métodos de imagen en población de riesgo, y el tratamiento específico farmacológico y con dispositivos, a la luz del sistema de salud colombiano, plantean un reto de vital importancia para el cambio de las condiciones de morbimortalidad de la población afectada por la enfermedad (1,2).

Tabla 1. Síntomas y signos de falla cardíaca

SÍNTOMAS	SIGNOS
Disnea de esfuerzo	Distensión venosa yugular
Ortopnea	Crépitos o roncus
Disnea paroxística nocturna	Punto de máximo impulso desplazado
Fatiga	Galope ventricular (S3)
Edema vespertino de miembros inferiores	Reflujo hepatoyugular
Tos nocturna	Hepatomegalia
Nicturia	Derrame pleural
Síntomas dispépticos	Taquicardia
Alteración del sensorio	Pulso alternante

METODOLOGÍA

Para la realización de la guía de práctica clínica (GPC) basada en la evidencia se siguieron los pasos definidos en la Guía Metodológica para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia (MSP) (Disponible en: <http://gpc.minsalud.gov.co/>

[recursos/Documents/Gu%C3%ADa%20Metodol%C3%B3gica_Web.pdf](#)). La estrategia utilizada está organizada en 6 etapas: fase preparatoria, formulación de una GPC, desarrollo de una GPC y evaluación económica (EE), redacción y preparación y finalmente un proceso de difusión.

Fase preparatoria: 1. Se priorizó y seleccionó el foco de la guía por la entidad correspondiente,

en este caso el MSP: falla cardíaca etapa B y C; de acuerdo con la importancia del tema se propuso incluir la falla cardíaca avanzada, entre otros no contemplados inicialmente; 2. Se constituyó el grupo desarrollador de la Guía (GDG) multidisciplinario con expertos metodológicos y temáticos, así como expertos externos de las universidades participantes y sociedades/asociaciones; 3. Se identificaron y analizaron los conflictos de interés, que se actualizaron cada año.

Formulación de la GPC: 4. Definición del alcance y los objetivos; 5. Formulación de preguntas: se revisaron las preguntas generales tipo PECOT (**P**oblación, **E**xposición, **C**omparación, **R**esultados (*Outcomes*) y **T**iempo) y se refinaron las específicas, se identificaron y graduaron los desenlaces; 6. Aprobación inicial de la GPC y primera socialización del alcance, los objetivos, las preguntas y los desenlaces; en esta fase se hizo la priorización de las preguntas de las EE.

Desarrollo de la GPC: 7. Búsqueda de GPC nacionales o internacionales disponibles en diferentes fuentes; 8. Evaluación de las GPC con el instrumento AGRE II; 9. Construcción del conjunto de la evidencia, que incluyó el desarrollo *de novo*; 10. Evaluación en conjunto de la calidad de la evidencia mediante el sistema GRADE; 11. Formulación de las recomendaciones.

Redacción y preparación de la GPC: 12. Definición de indicadores; 13. Elementos para la implementación de la GPC: barreras y facilitadores; 14. Redacción de la GPC.

Validación de la GPC: 15. Socialización de la GPC, se hizo en formato electrónico y presenciales con la participación de todos los actores interesados en el foco de la guía, además de la consulta con las sociedades/asociaciones involucradas en el tema; 16. Finalmente se hizo una evaluación por pares externos definidos por el MSP y se obtuvo la aprobación final.

Proceso de difusión: 17. Se hizo difusión de todos los pasos de la GPC en diversas formas: boletines, medios de difusión popular, página de internet, formatos digitales y se planea la publicación en revistas especializadas de aspectos conceptuales y temáticos; 18. Se planteó una propuesta de actualización al MPS.

Péptidos natriuréticos en el diagnóstico de falla cardíaca. BNP y NT-proBNP versus ecocardiografía

Introducción

El BNP y el NT-proBNP son moléculas derivadas de un péptido precursor común producido por los cardiomiocitos (2), que se secretan a la circulación en respuesta al aumento del estrés de la pared y la sobrecarga de volumen ventricular. Los niveles de estos péptidos se elevan en las personas con FC y un resultado bajo prácticamente descarta la enfermedad (3), pero no son específicos, pues se pueden elevar en síndromes coronarios agudos, valvulopatías, arritmias, miocarditis, cirugía cardíaca, cardioversión eléctrica, anemia, falla renal, apnea del sueño, enfermedad crítica, sepsis y quemaduras, entre otras (2).

En pacientes mayores de 18 años con probable síndrome de FC, ¿cuál es la capacidad diagnóstica del péptido natriurético tipo B (BNP) y del N-terminal proBNP (NT-proBNP), comparada con el cuadro clínico o la ecocardiografía en términos de sensibilidad, especificidad, falsos positivos y negativos y LR + y LR-?

Resultados

Para responder esta pregunta se llevó a cabo una búsqueda sistemática en bases de datos, búsqueda libre y revisión manual de los estudios referenciados en las publicaciones encontradas y en las guías de FC del Reino Unido, Estados Unidos y la Sociedad Europea. En total, se encontraron 104 estudios primarios y 7 revisiones sistemáticas, una revisión de la *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) (4) de los Estados Unidos incluyó todos los estudios primarios sobre BNP y NT-proBNP (5-55) y se utilizó para calificar la evidencia y hacer la recomendación para la guía.

Descripción de la evidencia

Para el BNP en pacientes que consultan por urgencias se analizaron 3 puntos de corte: el más bajo presentado por los autores de cada estudio, el sugerido por el fabricante de la prueba (100 pg/mL) y el óptimo calculado en cada uno de los estudios. Cuando se compararon los datos meta analizados no se observaron

diferencias importantes entre los 3 puntos de corte, por lo que se decidió utilizar los datos de sensibilidad y especificidad del punto de corte recomendado por el fabricante (100 pg/mL) para calificar la evidencia según la metodología GRADE. El metaanálisis incluyó 21, en la mayoría se usó como estándar de referencia el juicio clínico, en 3 estudios se agregó la ecocardiografía y en uno, el estándar de referencia fue solo la ecocardiografía. Los estimados agrupados fueron: sensibilidad 0,95; especificidad 0,66; LR+ 2,76 y LR- 0,08 (4).

En cuanto al NT-proBNP en pacientes que consultan por urgencias, 39 estudios lo evaluaron utilizando diferentes puntos de corte (desde 100 hasta 6550 pg/mL), la sensibilidad y la especificidad fueron muy variables y pocos estudios describieron el desempeño de la prueba al utilizar los puntos de corte recomendados por el fabricante (125 pg/mL para menores de 75 años y 450 mg/mL para mayores de esa edad) (4). En un metaanálisis de la guía de NICE (56) con 10 estudios que incluyeron 3349 pacientes, se evaluaron varios puntos de corte del NT-proBNP en urgencias y se encontró sensibilidad de 0,99 y especificidad de 0,43 para el punto de corte de 300 pg/mL o menos. Se decidió utilizar los resultados de este metaanálisis para calificar la evidencia según la metodología GRADE.

Con respecto a la capacidad diagnóstica del BNP en pacientes que consultan de manera ambulatoria, la prevalencia de FC en las poblaciones de los estudios fue muy variable, la mayoría de ellos tuvieron como estándar diagnóstico el juicio clínico y en algunos se tuvo en cuenta la función ventricular izquierda (4). Se definieron diferentes punto de corte, uno óptimo según los resultados de cada estudio, uno recomendado por el fabricante (100 pg/mL) y el punto de corte más bajo. Debido a que no se encontraron diferencias importantes, se utilizó el metaanálisis de los 8 estudios con el punto de corte recomendado por el fabricante para calificar la evidencia, la sensibilidad estimada fue 0,76, la especificidad 0,71; el LR+ 2,63 y el LR- 0,34 (4).

Para el desempeño de NT-proBNP en pacientes atendidos de manera ambulatoria, en los estudios incluidos

en la revisión de la AHRQ (4) se observó una variación amplia en la prevalencia de FC; la mayoría tomaron como estándar de referencia el juicio clínico, en muchos casos apoyado por la ecocardiografía y en otras publicaciones se tuvo la ecocardiografía como criterio diagnóstico de FC. Se usaron varios puntos de corte, pero el recomendado por el fabricante (125 pg/mL en menores de 75 años y 450 pg/mL en mayores de esa edad) no fue evaluado de manera consistente en los estudios (4).

Discusión

Calidad de la evidencia: la calidad de la evidencia sobre la capacidad diagnóstica del BNP y del NT-proBNP en urgencias se calificó como alta para sensibilidad y moderada para especificidad; para el BNP y el NT-proBNP en el contexto ambulatorio la evidencia se calificó como de moderada calidad para sensibilidad y de baja calidad para especificidad. El conjunto de evidencia disponible demuestra que el BNP y en NT-proBNP son útiles para descartar FC, pero tienen menos capacidad para confirmarla. El grupo desarrollador de la guía consideró que tanto el BNP como el NT-proBNP son útiles para descartar FC en urgencias y que el BNP es útil para descartarla en pacientes ambulatorios. El NT-proBNP también puede ser útil en pacientes ambulatorios, pero debido a la falta de un punto de corte óptimo claro no es una prueba fácil de implementar en la práctica clínica.

Al usar la prueba se debe tener presente que varios factores pueden afectar la capacidad diagnóstica; se ha encontrado que las concentraciones de BNP aumentan con la edad y que hay diferencias por sexo; además, se han descrito valores de BNP mayores en blancos que en afroamericanos con FC y una relación inversa entre las concentraciones del péptido y el índice de masa corporal y la función renal (4). Los niveles basales de NT-proBNP también son más altos en los pacientes de mayor edad y hay diferencias con el peso corporal y la función renal similares a las descritas para el BNP.

Recomendaciones

Recomendación	BNP y NT-proBNP versus ecocardiografía en urgencias
Fuerte a favor	Se recomienda utilizar el péptido natriurético tipo B (BNP) con un punto de corte de 100 pg/mL o el NT-proBNP con un punto de corte de 300 pg/mL como ayuda al cuadro clínico en pacientes mayores de 18 años que consultan al servicio de urgencias con signos o síntomas sugestivos de falla cardíaca para descartar esta como causa de los síntomas.
Calidad de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕○	
Recomendación	BNP y NT-proBNP versus ecocardiografía en consulta ambulatoria
Fuerte a favor	Se recomienda utilizar el péptido natriurético tipo B (BNP) con un punto de corte de 100 pg/mL, como ayuda al cuadro clínico en pacientes mayores de 18 años que consultan de manera ambulatoria con signos o síntomas sugestivos de falla cardíaca para descartar esta como causa de los síntomas.
Calidad de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕○	
 Puntos de buena práctica	<ul style="list-style-type: none">• Se recomienda evaluación de los síntomas y signos sugestivos de falla cardíaca durante el contacto inicial del paciente con el profesional de la salud.• Describir claramente los factores de riesgo asociados, si se han alcanzado metas en su manejo y las intervenciones recibidas.• Utilizar la clasificación de la NYHA y por etapas: A, B, C y D.• Hacer un electrocardiograma de 12 derivaciones y una radiografía de tórax previos a la medición de los niveles séricos de péptido natriurético.

Péptidos natriuréticos en la detección temprana de disfunción ventricular

Introducción

La prevención de la FC requiere el manejo de las condiciones predisponentes y los factores de riesgo, pero la detección de disfunción ventricular antes de la aparición de signos y síntomas permite un inicio temprano de la terapia que ha demostrado disminuir la mortalidad (57-59). Para esto se han utilizado herramientas como el electrocardiograma, la ecocardiografía y biomarcadores como el BNP y NT-proBNP. Las concentraciones en plasma tanto del BNP como del NT-proBNP se usan para evaluar al paciente con sospecha de FC en urgencias o en el contexto ambulatorio (1,2) y se han propuesto como métodos de tamización de disfunción ventricular temprana debido a que son más baratos que la ecocardiografía y se pueden medir de manera seriada.

En pacientes mayores de 18 años con factores de riesgo para FC, ¿cuál es la capacidad del BNP/NT-pro-BNP para el diagnóstico temprano de la disfunción ventricular izquierda?

Resultados

Para encontrar la evidencia científica se aplicó una estrategia de búsqueda similar a la descrita en la pregunta 1. Se identificaron 24 estudios primarios y 2 revisiones sistemáticas que podrían responder la pregunta. Varios de los estudios primarios se hicieron en individuos de la población general por lo que no fueron tenidos en cuenta. Finalmente, se seleccionaron 12 publicaciones sobre las características operativas y un ensayo clínico sobre la utilidad clínica del BNP y el NT-proBNP en pacientes con factores de riesgo para disfunción ventricular. Como las 2 revisiones sistemáticas encontradas incluyeron estudios en individuos de la población general, sin factores de riesgo específicos, y no incluyeron todos los artículos primarios relevantes se decidió hacer un metaanálisis propio para estimar los valores agrupados de sensibilidad y especificidad. Por tratarse de un estudio con metodología diferente, el ensayo clínico sobre la utilidad clínica de la tamización con BNP en pacientes con factores de riesgo se analizó por separado.

En 9 estudios (59-67) se analizó la capacidad operativa del BNP para detectar disfunción ventricular en

individuos con factores de riesgo; tres de ellos (65-67) fueron en población general, pero tenían subgrupos de alto riesgo cuyos datos se incluyeron en el metaanálisis. Solamente el estudio STOP-HF (68) evaluó el impacto de la tamización con BNP sobre los desenlaces clínicos. En 4 estudios (65,69-71) se analizó el desempeño del NT-proBNP.

Descripción de la evidencia

En los 9 estudios primarios que evaluaron las características operativas del BNP la definición de riesgo fue muy variable, mientras que en algunos el único factor de riesgo fue la senectud; en otros se incluyeron pacientes con antecedente de hipertensión arterial, diabetes mellitus o enfermedad coronaria. La prevalencia de disfunción ventricular estuvo entre 2 % y 35 % y en todos los estudios fue definida como disfunción sistólica medida por ecocardiografía. En 7 de las 9 publicaciones se describieron los puntos de corte de la FEVI que variaron entre < 32 % y < 55 %, y en 2 estudios no se encontró una definición clara de disfunción ventricular. Para el metaanálisis se utilizó el punto de corte más bajo en cada uno de los estudios que osciló entre 8 pg/mL y 75,3 pg/mL; la sensibilidad agrupada estimada fue 0,84 (IC95 %: 0,72-0,92) y la especificidad agrupada, 0,58 (IC95 %: 0,49-0,66). En el estudio STOP-HF (68) se utilizó el BNP como prueba de tamización para disfunción ventricular y FC en una población con factores de riesgo bien definidos. En dicho estudio individuos mayores de 40 años y con al menos un factor de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, hipercolesterolemia, obesidad, enfermedad coronaria o vascular periférica, diabetes mellitus, arritmias o enfermedades valvulares) fueron asignados a recibir el cuidado usual ($n = 697$) o tamización anual con BNP ($n = 677$). En el grupo de intervención a los individuos con niveles de BNP > 50 pg/mL se les hicieron ecocardiografía y evaluación por especialistas en salud cardiovascular además del cuidado usual. Después de un seguimiento promedio de 4,2 años la FC (definida como síntomas de falla cardíaca que ameritaran admisión por urgencias y fuera confirmada al egreso hospitalario) ocurrió en 14 (2,1 %) individuos del grupo control y en 7 (1 %) del grupo de intervención, pero la diferencia no fue significativa (OR: 0,48; IC95 %: 0,2-1,2); la disfunción sistólica izquierda (FEVI < 50 %) o diastólica asintomática se presentó en 45 (6,6 %) de los

individuos del grupo control y en 30 (4,3 %) del grupo de la intervención (OR: 0,57; IC95 %: 0,37-0,88) y el desenlace compuesto disfunción ventricular izquierda (sistólica o diastólica) o FC se presentó en 59 (8,7 %) de los individuos del grupo control y en 37 (5,3 %) del grupo de intervención (OR: 0,55; IC95 %: 0,37-0,82).

En los 4 estudios que evaluaron el desempeño del NT-proBNP se definió como riesgo para disfunción ventricular la presencia de factores como hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad coronaria, angina y alcoholismo, entre otros. La prevalencia de disfunción ventricular estuvo entre 5 % y 13,8 % con un promedio de 7,8 %. La disfunción ventricular se midió por ecocardiografía y se definió como FEVI menor de 40 % en 2 estudios y menor de 50 % en los otros dos; un estudio incluyó además la disfunción diastólica como criterio de disfunción ventricular (65,69-71). Los puntos de corte del NT-proBNP se definieron por cada estudio; para el metaanálisis se utilizó el punto de corte más bajo. Los puntos de corte oscilaron entre 40 pg/mL y 225 pg/mL; un estudio (71) incluyó diferentes puntos de corte según la edad y el sexo. La sensibilidad agrupada estimada en el metaanálisis propio fue 0,93 (IC95 %: 0,69-0,99) y la especificidad agrupada, de 0,68 (IC95 %: 0,56-0,79).

Discusión

Las estimaciones de sensibilidad y especificidad son difíciles de interpretar y aplicar en la práctica clínica, más en este caso específico en el que las definiciones de población en riesgo, los puntos de corte del BNP y el NT-proBNP y la misma definición de disfunción ventricular son variables entre los estudios. Según la metodología GRADE, las pruebas diagnósticas se deberían estudiar en ensayos clínicos con desenlaces que impacten sobre la salud de los pacientes. Desde ese punto de vista el grupo desarrollador de la guía consideró que solamente el STOP-HF (68) responde de manera adecuada la pregunta en cuestión y por eso fue utilizado para calificar la evidencia. Las estimaciones de sensibilidad y especificidad agrupadas demuestran que el BNP y el NT-proBNP son pruebas útiles para descartar (alta sensibilidad) disfunción ventricular en individuos con riesgo y los resultados del estudio STOP-HF demuestran que la ecocardiografía y la evaluación por especialista en población

con factores de riesgo claramente definidos y BNP mayor de 50 pg/mL, disminuye las tasas de disfunción ventricular asintomática y del desenlace combinado disfunción ventricular y FC.

Calidad de la evidencia: la calidad de la evidencia se catalogó como moderada teniendo en cuenta específicamente el estudio STOP-HF que brindó desenlaces clínicos (68).

Recomendación

Recomendación	Péptidos natriuréticos en detección temprana de disfunción ventricular
Fuerte a favor	Se recomienda utilizar el péptido natriurético tipo B (BNP) para tamización de disfunción ventricular izquierda en pacientes mayores de 40 años con al menos un factor de riesgo cardiovascular, definido como la presencia de hipertensión arterial, hipercolesterolemia, obesidad, enfermedad coronaria o vascular periférica, diabetes, arritmias o enfermedad valvular. Los pacientes con valores mayores de 50 pg/mL se deben llevar a ecocardiografía y evaluación especializada en caso de ser necesario.
Calidad de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕○	

Resonancia magnética versus biopsia endomiocárdica y ecocardiografía

Introducción

La identificación temprana de la etiología de la FC es fundamental porque en algunos casos puede tener tratamiento específico o ser debida a causas reversibles. Entre las causas de FC se encuentran la cardiomiopatía isquémica (causa más frecuente), la cardiomiopatía dilatada, la cardiomiopatía hipertrófica, la displasia arritmogénica del ventrículo derecho, la cardiopatía por sobrecarga de hierro, las miocarditis, las enfermedades infiltrativas como amiloidosis, sarcoidosis, enfermedad de Anderson-Fabry, entre otras, la pericarditis constrictiva, las enfermedades valvulares, la cardiopatía hipertensiva, los tumores cardíacos, las cardiopatías congénitas y la cardiomiopatía por quimioterapia y radioterapia (1,2,72). El avance en las modalidades de imagen como la resonancia magnética cardíaca (RMC) ha permitido progresar en el diagnóstico de etiologías específicas de FC sin necesidad de estudios invasivos como la biopsia endomiocárdica (BEM). Con las diferentes modalidades de imagen se deben definir la estructura y función sistólica del ventrículo izquierdo, así como otras anomalías estructurales (válvulas, pericardio, ventrículo derecho) para establecer la etiología más probable y definir el manejo definitivo, teniendo en cuenta la disponibilidad y el rendimiento de las pruebas. Adicionalmente, se debe establecer si las imágenes son

suficientes o si complementan la BEM, con un rendimiento que permita definir los mejores escenarios para cada una de estas pruebas por separado o en conjunto.

En pacientes mayores de 18 años con síndrome de FC de etiología desconocida, ¿cuál es la capacidad diagnóstica de la resonancia magnética cardíaca (RMC) comparada con el cuadro clínico, la biopsia endomiocárdica (BEM), la ecocardiografía y entre ellas en serie o en paralelo, en términos de sensibilidad, especificidad, FP, FN, LR+ y LR-?

Resultados

En la búsqueda de literatura se identificaron 332 publicaciones por búsqueda sistemática y 22 por búsqueda manual. Se evaluaron 85 resúmenes, de ellos se excluyeron 65 porque no respondían la pregunta y 5 por duplicación. Finalmente, se revisaron por completo 18 artículos, de los cuáles solo uno respondía la pregunta.

Descripción de la evidencia

En el estudio encontrado (73) se comparó la capacidad diagnóstica de la RMC con la BEM para determinar la etiología de la FC. Se incluyeron 136 pacientes con FC a quienes se les hicieron RMC y BEM y se establecieron diagnósticos independientes con el resultado de cada una (RMC sola versus BEM sola); además, se analizaron

con los datos clínicos más ecocardiografía y la RMC versus la BEM. El estándar de referencia incluía todos los datos completos de las pruebas interpretados por un grupo de expertos (historia clínica, ecocardiografía, RMC y BEM). La sensibilidad de la BEM sola fue del 69 %; la de la RMC sola, del 79 %; la de los datos clínicos más ecocardiografía, del 86 %; la de la combinación de datos clínicos y ecocardiografía con RMC, del 97 % y la de los datos clínicos y la ecocardiografía con BEM, del 100 %, con respecto al diagnóstico inicial. La RMC demostró capacidad diagnóstica comparable a la de la BEM para todas las etiologías de FC. La sensibilidad para el diagnóstico de cardiopatía dilatada fue del 83 % para la RMC y del 89 % para la BEM, con especificidad del 93 % y el 69 %, respectivamente. Los valores predictivos positivos fueron 88 % para la RMC y 66 % para la BEM, y los valores predictivos negativos, 89 % y 90 %, respectivamente. La precisión diagnóstica para la RMC fue mayor que para la BEM, 89 % versus 75 %, respectivamente. Cuando se adicionaron los datos clínicos y el resultado de la ecocardiografía a la RMC, la sensibilidad aumentó al 94 %, mientras que fue del 89 % cuando se combinaron los datos clínicos y la ecocardiografía con la BEM. La especificidad de la combinación de los datos clínicos más la

ecocardiografía y la RMC fue del 100 %, comparada con 69 % con la BEM, y los valores predictivos positivos fueron 100 % versus 66 %, los valores predictivos negativos 96 % versus 90 %, respectivamente; y con precisión diagnóstica para la combinación de datos clínicos, ecocardiografía con RMC, del 98 % versus la BEM sola del 75 %. La BEM mostró mejor rendimiento diagnóstico en la cardiopatía dilatada y la cardiopatía hipertrófica y la RMC tuvo mejor rendimiento diagnóstico para sarcoidosis y cardiopatía hipertensiva. La BEM mostró menor sensibilidad para la mayoría de diagnósticos, excepto para la cardiopatía dilatada. Todos los pacientes diagnosticados correctamente con BEM también lo fueron con la combinación de datos clínicos, ecocardiografía y RMC.

Los autores del estudio concluyeron que la combinación de datos clínicos, ecocardiografía y RMC provee una capacidad diagnóstica comparable con la de la BEM para definir la etiología de la FC, lo cual tendría ventaja porque la RMC es una prueba no invasiva, sin radiación ionizante, con pocas contraindicaciones (disfunción renal grave estadio 4-5, claustrofobia, dispositivos no compatibles) y bajo riesgo de eventos adversos.

Recomendación

Recomendación	Resonancia magnética versus biopsia endomiocárdica y ecocardiografía
Fuerte a favor	Se recomienda hacer resonancia magnética cardíaca en pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca de etiología no isquémica, si con la historia clínica y la ecocardiografía no se ha precisado la etiología.
Consenso de expertos.	



Punto de buena práctica

Por ser un procedimiento invasivo, se debe dar información sobre la tasa de complicaciones relacionadas con la biopsia endomiocárdica, en caso de estar indicada, y hacerla en centros especializados.

Indicación de angiografía coronaria en falla cardíaca

Introducción

La cardiopatía isquémica es la principal causa de FC con FEVI reducida y la diferenciación entre la

etiología isquémica y la no isquémica es importante para el tratamiento y el pronóstico (74). Los métodos de imagen, no invasivos, tienen limitaciones para evaluar la isquemia en este grupo de pacientes, por ejemplo, la presencia de trastornos segmentarios de la contractilidad del ventrículo izquierdo se puede encontrar en pacientes con cardiopatía no isquémica,

al igual que la presencia de defectos de la perfusión con técnicas de medicina nuclear. Así, la angiografía coronaria se considera el estándar de referencia para determinar la presencia y gravedad de la enfermedad coronaria (75). Las guías canadienses de FC recomiendan que se considere la realización de angiografía coronaria en pacientes con angina o pruebas positivas de inducción de isquemia y podrían ser candidatos potenciales a revascularización (76), y otras guías (1,2) dan recomendaciones similares. Sin embargo, existe controversia porque aún son inciertos los beneficios de la revascularización miocárdica de rutina en pacientes con FC.

En pacientes mayores de 18 años con síndrome de FC con sospecha de enfermedad coronaria, ¿cuál es la utilidad de la angiografía coronaria comparada con no hacerla, mejora el estado funcional y la calidad de vida y disminuye la mortalidad a 12 meses?

Resultados

Se hizo búsqueda sistemática de la evidencia de ensayos clínicos en las bases de datos, y se encontraron 35 revisiones sistemáticas, 375 ensayos clínicos controlados excluyendo los duplicados. No se encontraron estudios que determinaran la utilidad de la angiografía coronaria en pacientes con FC y sospecha de enfermedad coronaria. Se incluyeron 3 estudios observacionales como parte la evidencia, recuperados por búsqueda manual.

Descripción de la evidencia

Un estudio (77) evaluó la prevalencia en enfermedad cardíaca isquémica y el impacto de la coronariografía en las decisiones terapéuticas en 107 pacientes con FC con FEVI reducida y de etiología desconocida; se excluyeron los pacientes con etiología isquémica conocida, cardiopatía por Chagas, cardiopatías valvular y congénitas. La muestra se dividió en dos grupos: 1) pacientes con angina y, 2) pacientes con más de dos factores de riesgo para enfermedad coronaria. En total, la prevalencia de cardiopatía isquémica fue del 9,3 % y todos estos pertenecían al grupo de pacientes con angina. La coronariografía no mostró beneficio en pacientes con factores de riesgo cardiovascular sin angina.

En el estudio OPTIMIZE HF (78) se analizó la influencia de la coronariografía sobre el tratamiento y pronóstico tras el alta en pacientes con FC aguda; se incluyeron 48 612 pacientes con FC aguda en 259 hospitales de Estados Unidos. Se realizó el seguimiento al alta y se clasificó a los pacientes en grupos, según que tuvieran enfermedad coronaria asociada y según que se hubiera hecho coronariografía. Únicamente se les hizo coronariografía al 8,7 % de los casos, y entre los pacientes con enfermedad coronaria a los que se les realizó la coronariografía, el 27,5 % se revascularizaron durante la estancia hospitalaria. Al alta, a los pacientes con enfermedad coronaria que se les hizo coronariografía se les prescribió con mayor frecuencia aspirina, estatinas, beta-bloqueadores e IECA. En el análisis multivariado, la coronariografía en pacientes con FC aguda se asoció a menor mortalidad (HR: 0,31; IC95 %: 0,14-0,70; $p = 0,004$) y menor riesgo del desenlace compuesto de muerte y rehospitalización a los 60 y 90 días tras el alta hospitalaria (OR: 0,65; IC95 %: 0,5-0,86; $p = 0,03$).

En otro estudio (79) se compararon el cuidado y los desenlaces clínicos en 13 656 pacientes con FC aguda que se presentaron al servicio de urgencias, estratificados según la presencia o no de troponinas elevadas y examinaron si la revascularización temprana mejoraba la supervivencia. A los pacientes con troponina elevada se les hizo con mayor frecuencia coronariografía (21,8 versus 11,4 por cada 100 personas/año) y revascularización miocárdica (8,8 versus 3,2 por cada 100 personas/año). Los pacientes con troponina positiva revascularizados tuvieron menor mortalidad que los no revascularizados (HR: 0,29; IC95 %: 0,09-0,92; $p = 0,036$). La mortalidad fue mayor en los pacientes con troponina elevada (HR: 9,17; IC95 %: 8,3-10,1), tuvieron mayor riesgo de readmisión por causa cardiovascular (HR: 5,14; IC95 %: 4,7-5,7; $p < 0,001$) y mayor hospitalización por cardiopatía isquémica (HR: 13,1; IC95 %: 10,9-15,6; $p < 0,001$). Estos hallazgos sugieren que los pacientes con FC aguda y troponina positiva podrían beneficiarse de la angiografía coronaria para definir si son candidatos a revascularización miocárdica para mejoría de la supervivencia.

Discusión

La evidencia sugiere que la revascularización coronaria mejora la supervivencia comparada con el

tratamiento médico en pacientes con falla cardíaca y enfermedad coronaria significativa, por lo cual en los pacientes con FC y sospecha de enfermedad coronaria que se consideren candidatos potenciales a revascularización se debe plantear hacer la arteriografía coronaria. La evidencia disponible proviene de estudios observacionales, todos con limitaciones importantes. El principal sesgo es el de selección, debido a que los subgrupos de pacientes no eran comparables con respecto a su riesgo basal. De esta forma, los pacientes con mayor riesgo aparente fueron llevados a coronariografía y esto pudo influir en un potencial mayor beneficio. Dado que los sesgos de selección de la población le restan considerable validez a los resultados, la posibilidad de extrapolación es limitada e indica que debe aplicarse con precaución,

La angiografía coronaria es un procedimiento relativamente seguro con pocas complicaciones, pero no está exento de eventos adversos por lo cual la relación riesgo-beneficio se debe evaluar en forma individual según las condiciones clínicas del paciente, las comorbilidades y los beneficios potenciales. Las complicaciones mayores son poco frecuentes, menos del 2 % con mortalidad menor del 0,08 %, por lo que se considera una técnica segura en escenarios donde está clara su indicación. Algunas complicaciones menores son la alergia local o sistémica a la anestesia local, que es rara; la alergia al medio de contraste ocurre aproximadamente en el 0,7 % de la población, las infecciones en menos del 1 %, la nefropatía por contraste es más frecuente en pacientes en riesgo (diabéticos con enfermedad renal previa, edad avanzada, hipotensión, anemia).

Recomendación

Recomendación	5. Indicación de angiografía coronaria en falla cardíaca
Fuerte a favor	Se recomienda la angiografía coronaria invasiva en pacientes con falla cardíaca y sospecha de enfermedad coronaria que sean potenciales candidatos a revascularización miocárdica.
Calidad de la evidencia: baja ⊕⊕○○	
 <p>Puntos de buena práctica</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dar información sobre la tasa de complicaciones relacionadas con la angiografía coronaria y las posibilidades de intervención percutánea o quirúrgica. • Dar información detallada de las posibilidades de acceso vascular arterial por vía radial versus femoral.

CONCLUSIÓN

El diagnóstico de falla cardíaca se establece con el cuadro clínico en una proporción importante de pacientes, junto con la información que dan el electrocardiograma y la radiografía de tórax. En algunos casos dudosos se deben utilizar otras herramientas diagnósticas que permitan descartarla con un grado de incertidumbre bajo. Después de confirmar el diagnóstico se procede a la ecocardiografía para determinar la fracción de eyección, entre otros parámetros, puesto que permite definir si es con fracción de eyección reducida o preservada. Otras ayudas diagnósticas son útiles de acuerdo con la sospecha etiológica específica (figura 1).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McMurray JJ, 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 Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2012 Jul;33(14):1787-847. DOI 10.1093/eurheartj/ehs104. Erratum in: *Eur Heart J.* 2013 Jan;34(2):158.
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the

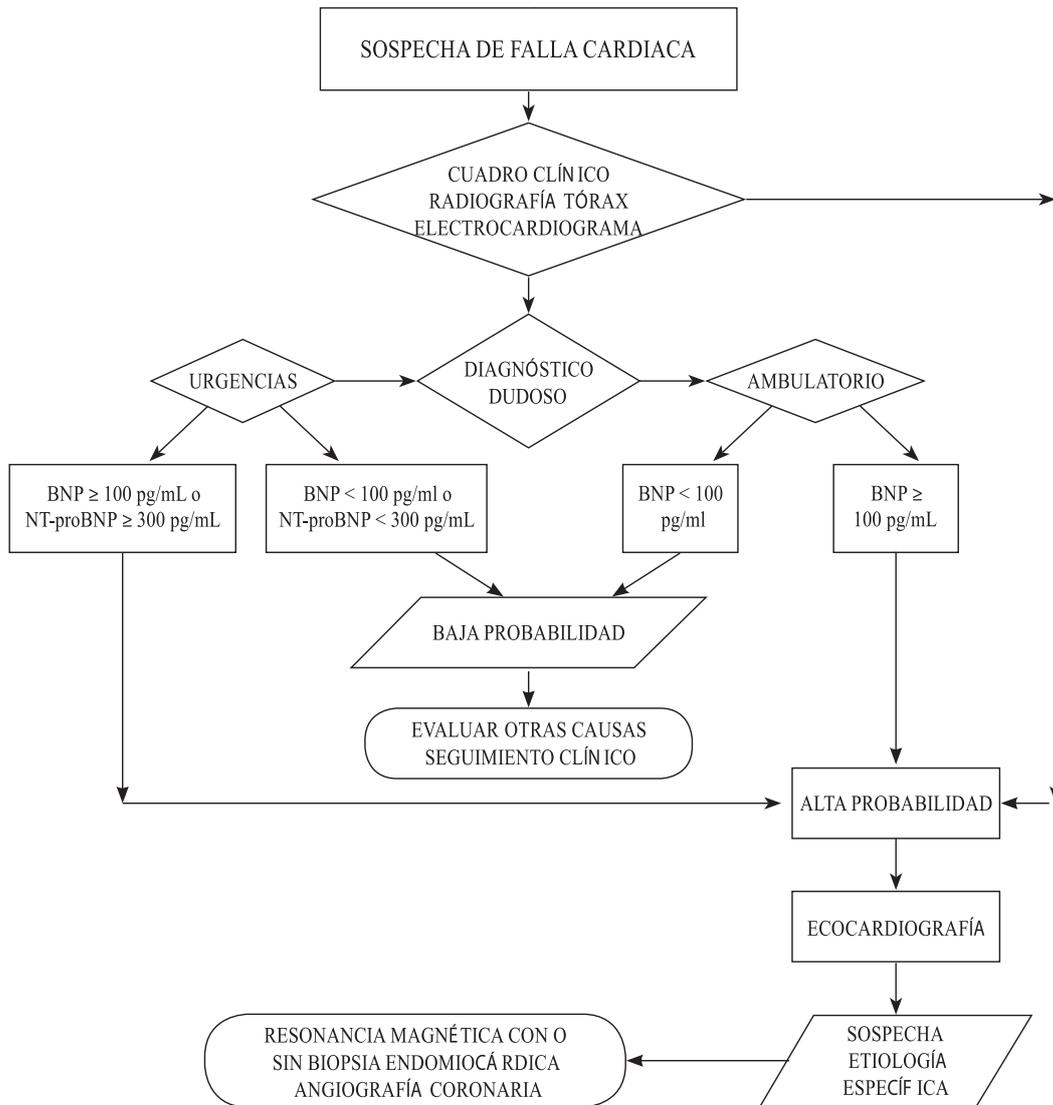


Figura 1. Algoritmo diagnóstico inicial

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 Oct;62(16):e147-239. DOI 10.1016/j.jacc.2013.05.019.

3. Balion C, Santaguida PL, Hill S, Worster A, McQueen M, Oremus M, et al. Testing for BNP and NT-proBNP in the diagnosis and prognosis of heart failure. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2006 Sep;(142):1-147.

4. 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 [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013. (Comparative Effectiveness Reviews, No. 126). Disponible en <https://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/328/1754/heart-failure-natriuretic-peptide-report-131119.pdf>

5. Barcarse E, Kazanegra R, Chen A, Chiu A, Clopton P, Maisel A. Combination of B-type natriuretic peptide levels and non-invasive hemodynamic parameters in diagnosing congestive heart failure in the emergency department. *Congest Heart Fail.* 2004 Jul-Aug;10(4):171-6.
6. Maisel AS, Clopton P, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, et al. Impact of age, race, and sex on the ability of B-type natriuretic peptide to aid in the emergency diagnosis of heart failure: results from the Breathing Not Properly (BNP) multinational study. *Am Heart J.* 2004 Jun;147(6):1078-84.
7. Knudsen CW, Riis JS, Finsen AV, Eikvar L, Müller C, Westheim A, et al. Diagnostic value of a rapid test for B-type natriuretic peptide in patients presenting with acute dyspnoea: effect of age and gender. *Eur J Heart Fail.* 2004 Jan;6(1):55-62.
8. Knudsen CW, Omland T, Clopton P, Westheim A, Abraham WT, Storrow AB, et al. Diagnostic value of B-Type natriuretic peptide and chest radiographic findings in patients with acute dyspnea. *Am J Med.* 2004 Mar;116(6):363-8.
9. Lainchbury JG, Campbell E, Frampton CM, Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM. Brain natriuretic peptide and n-terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Aug;42(4):728-35.
10. Maisel AS, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Wu AH, Duc P, et al. Bedside B-Type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Jun;41(11):2010-7.
11. McCullough PA, Hollander JE, Nowak RM, Storrow AB, Duc P, Omland T, et al. Uncovering heart failure in patients with a history of pulmonary disease: rationale for the early use of B-type natriuretic peptide in the emergency department. *Acad Emerg Med.* 2003 Mar;10(3):198-204.
12. Villacorta H, Duarte A, Duarte NM, Carrano A, Mesquita ET, Dohmann HJ, et al. The role of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in patients presenting to an emergency department with dyspnea. *Arq Bras Cardiol.* 2002 Dec;79(6):569-72, 564-8. English, Portuguese.
13. Logeart D, Saudubray C, Beyne P, Thabut G, Ennezat PV, Chavelas C, et al. Comparative value of Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide assay in the etiologic diagnosis of acute dyspnea. *J Am Coll Cardiol [Internet].* 2002 Nov[cited 2016 Jul 19];40(10):[1794-800]. Available from: <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1130481>
14. McCullough PA, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation.* 2002 Jul;106(4):416-22.
15. 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 Jul;347(3):161-7.
16. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Jan;39(2):202-9.
17. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Harrison A, Amirnovin R, Lenert L, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Feb;37(2):379-85.
18. Wu AH, Omland T, Duc P, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, et al. The effect of diabetes on B-type natriuretic peptide concentrations in patients with acute dyspnea: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Diabetes Care.* 2004 Oct;27(10):2398-404.
19. Ray P, Arthaud M, Lefort Y, Birolleau S, Beigelman C, Riou B, et al. Usefulness of B-type natriuretic peptide in elderly patients with acute dyspnea. *Intensive Care Med.* 2004 Dec;30(12):2230-6.
20. Choi S, Park D, Lee S, Hong Y, Kim S, Lee J. Cut-off values of B-type natriuretic peptide for the diagnosis of congestive heart failure in patients with dyspnoea visiting emergency departments: a study on Korean patients visiting emergency departments. *Emerg Med J.* 2007 May;24(5):343-7.
21. Coste J, Jourdain P, Pouchot J. A gray zone assigned to inconclusive results of quantitative diagnostic tests: Application to the use of brain natriuretic peptide for diagnosis of heart failure in acute dyspneic patients. *Clin Chem.* 2006 Dec;52(12):2229-35.

22. Sanz MP, Borque L, Rus A, Vicente B, Ramírez Y, Lasa L. Comparison of BNP and NT-proBNP assays in the approach to the emergency diagnosis of acute dyspnea. *J Clin Lab Anal.* 2006;20(6):227-32.
23. Chung T, Sindone A, Foo F, Dwyer A, Paoloni R, Janu MR, et al. Influence of history of heart failure on diagnostic performance and utility of B-type natriuretic peptide testing for acute dyspnea in the emergency department. *Am Heart J.* 2006 Nov;152(5):949-55.
24. Collins SP, Lindsell CJ, Peacock WF, Hedger VD, Askew J, Eckert DC, et al. The combined utility of an S3 heart sound and B-type natriuretic peptide levels in emergency department patients with dyspnea. *J Card Fail.* 2006 May;12(4):286-92.
25. Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, et al. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am Heart J.* 2006 May;151(5):999-1005.
26. Chenevier-Gobeaux C, Claessens YE, Voyer S, Desmoulins D, Ekindjian OG. Influence of renal function on N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients admitted for dyspnoea in the Emergency Department: comparison with brain natriuretic peptide (BNP). *Clin Chim Acta.* 2005 Nov;361(1-2):167-75.
27. Knudsen CW, Omland T, Clopton P, Westheim A, Wu AH, Duc P, et al. Impact of atrial fibrillation on the diagnostic performance of B-type natriuretic peptide concentration in dyspneic patients: an analysis from the breathing not properly multinational study. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Sep;46(5):838-44.
28. Steg PG, Joubin L, McCord J, Abraham WT, Hollander JE, Omland T, et al. B-type natriuretic peptide and echocardiographic determination of ejection fraction in the diagnosis of congestive heart failure in patients with acute dyspnea. *Chest.* 2005 Jul;128(1):21-9.
29. Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, Haltmayer M. Diagnostic accuracy of B type natriuretic peptide and amino terminal proBNP in the emergency diagnosis of heart failure. *Heart.* 2005 May;91(5):606-12.
30. Ray P, Arthaud M, Birolleau S, Isnard R, Lefort Y, Boddaert J, et al. Comparison of brain natriuretic peptide and probrain natriuretic peptide in the diagnosis of cardiogenic pulmonary edema in patients aged 65 and older. *J Am Geriatr Soc.* 2005 Apr;53(4):643-8.
31. Alibay Y, Beauchet A, El Mahmoud R, Schmitt C, Brunney D, Benoit MO, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnea. *Biomed Pharmacother.* 2005 Jan-Feb;59(1-2):20-4.
32. Gorissen C, Baumgarten R, de Groot M, van Haren E, Kragten H, Leers M. Analytical and clinical performance of three natriuretic peptide tests in the emergency room. *Clin Chem Lab Med.* 2007;45(5):678-84.
33. Arques S, Roux E, Sbragia P, Pieri B, Gelisse R, Luccioni R, et al. Usefulness of bedside tissue Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide (BNP) in differentiating congestive heart failure from noncardiac cause of acute dyspnea in elderly patients with a normal left ventricular ejection fraction and permanent, nonvalvular atrial fibrillation: insights from a prospective, monocenter study. *Echocardiography.* 2007 May;24(5):499-507.
34. Wang HK, Tsai MS, Chang JH, Wang TD, Chen WJ, Huang CH. Cardiac ultrasound helps for differentiating the causes of acute dyspnea with available B-type natriuretic peptide tests. *Am J Emerg Med.* 2010 Nov;28(9):987-93. DOI 10.1016/j.ajem.2009.05.019.
35. Chenevier-Gobeaux C, Guerin S, André S, Ray P, Cynober L, Gestin S, et al. Midregional pro-atrial natriuretic peptide for the diagnosis of cardiac-related dyspnea according to renal function in the emergency department: a comparison with B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP. *Clin Chem.* 2010 Nov;56(11):1708-17. DOI 10.1373/clinchem.2010.145417.
36. Boldanova T, Noveanu M, Breidhardt T, Potocki M, Reichlin T, Taegtmeier A, et al. Impact of history of heart failure on diagnostic and prognostic value of BNP: results from the B-type Natriuretic Peptide for Acute Shortness of Breath Evaluation (BASEL) study. *Int J Cardiol.* 2010 Jul;142(3):265-72. DOI 10.1016/j.ijcard.2008.12.214.
37. Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P, et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010 May;55(19):2062-76. DOI 10.1016/j.jacc.2010.02.025.
38. Lokuge A, Lam L, Cameron P, Krum H, de Villiers S, Bystrzycki A, et al. B-type natriuretic peptide testing and the accuracy of heart failure diagnosis in

- the emergency department. *Circ Heart Fail.* 2010 Jan;3(1):104-10. DOI 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.869438.
39. Potocki M, Breidhardt T, Reichlin T, Hartwiger S, Morgenthaler NG, Bergmann A, et al. Comparison of midregional pro-atrial natriuretic peptide with N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure. *J Intern Med.* 2010 Jan;267(1):119-29. DOI 10.1111/j.1365-2796.2009.02135.x.
 40. Kevin Rogers R, Stehlik J, Stoddard GJ, Greene T, Collins SP, Peacock WF, et al. Adjusting for clinical covariates improves the ability of B-type natriuretic peptide to distinguish cardiac from non-cardiac dyspnoea: a sub-study of HEARD-IT. *Eur J Heart Fail.* 2009 Nov;11(11):1043-9. DOI 10.1093/eurjhf/hfp127. Erratum in: *Eur J Heart Fail.* 2010 May;12(5):524-5.
 41. Pahle AS, Sørli D, Omland T, Knudsen CW, Westheim A, Wu AH, et al. Impact of systemic hypertension on the diagnostic performance of B-type natriuretic peptide in patients with acute dyspnea. *Am J Cardiol.* 2009 Oct;104(7):966-71. DOI 10.1016/j.amjcard.2009.05.039.
 42. Dieplinger B, Gegenhuber A, Haltmayer M, Mueller T. Evaluation of novel biomarkers for the diagnosis of acute destabilised heart failure in patients with shortness of breath. *Heart.* 2009 Sep;95(18):1508-13. DOI 10.1136/hrt.2009.170696.
 43. Rogers RK, Stoddard GJ, Greene T, Michaels AD, Fernandez G, Freeman A, et al. Usefulness of adjusting for clinical covariates to improve the ability of B-type natriuretic peptide to distinguish cardiac from non-cardiac dyspnea. *Am J Cardiol.* 2009 Sep;104(5):689-94. DOI 10.1016/j.amjcard.2009.04.043.
 44. Noveanu M, Breidhardt T, Cayir S, Potocki M, Laule K, Mueller C. B-type natriuretic peptide-guided management and outcome in patients with obesity and dyspnea--results from the BASEL study. *Am Heart J.* 2009 Sep;158(3):488-95. DOI 10.1016/j.ahj.2009.05.033.
 45. Shah KB, Kop WJ, Christenson RH, Diercks DB, Kuo D, Henderson S, et al. Natriuretic peptides and echocardiography in acute dyspnoea: implication of elevated levels with normal systolic function. *Eur J Heart Fail.* 2009 Jul;11(7):659-67. DOI 10.1093/eurjhf/hfp075.
 46. Gruson D, Thys F, Ketelslegers JM, Pasquet A, Delvaux N, Deneys V, et al. Multimarker panel in patients admitted to emergency department: a comparison with reference methods. *Clin Biochem.* 2009 Feb;42(3):185-8. DOI 10.1016/j.clinbiochem.2008.08.078.
 47. Shah KB, Kop WJ, Christenson RH, Diercks DB, Kuo D, Henderson S, et al. Lack of diagnostic and prognostic utility of circulating plasma myeloperoxidase concentrations in patients presenting with dyspnea. *Clin Chem.* 2009 Jan;55(1):59-67. DOI 10.1373/clinchem.2008.108159.
 48. Gruson D, Rousseau MF, Ahn S, Van Linden F, Thys F, Ketelslegers JM, et al. Accuracy of N-terminal-pro-atrial natriuretic peptide in patients admitted to emergency department. *Scand J Clin Lab Invest.* 2008;68(5):410-4. DOI 10.1080/00365510701810605.
 49. Parrinello G, Paterna S, Di Pasquale P, Torres D, Fatta A, Mezzero M, et al. The usefulness of bioelectrical impedance analysis in differentiating dyspnea due to decompensated heart failure. *J Card Fail.* 2008 Oct;14(8):676-86. DOI 10.1016/j.cardfail.2008.04.005.
 50. Chenevier-Gobeaux C, Delorme S, Allo JC, Arthaud M, Claessens YE, Ekindjian OG, et al. B-type natriuretic peptides for the diagnosis of congestive heart failure in dyspneic oldest-old patients. *Clin Biochem.* 2008 Sep;41(13):1049-54. DOI 10.1016/j.clinbiochem.2008.05.012.
 51. deFilippi CR, Seliger SL, Maynard S, Christenson RH. Impact of renal disease on natriuretic peptide testing for diagnosing decompensated heart failure and predicting mortality. *Clin Chem.* 2007 Aug;53(8):1511-9.
 52. Havelka EG, Rzechula KH, Bryant TO, Anneken SM, Kulstad EB. Correlation between impedance cardiography and B-type natriuretic peptide levels in dyspneic patients. *J Emerg Med.* 2011 Feb;40(2):146-50. DOI 10.1016/j.jemermed.2008.01.019.
 53. Gruson D, Ketelslegers JM, Verschuren F, Thys F. Head-to-head comparison of the prohormone proBNP1-108 with BNP and Nt-proBNP in patients admitted to emergency department. *Clin Biochem.* 2012 Feb;45(3):249-52. DOI 10.1016/j.clinbiochem.2011.12.009.
 54. Ro R, Thode HC Jr, Taylor M, Gulla J, Tetrault E, Singer AJ. Comparison of the diagnostic characteristics of two B-type natriuretic peptide point-of-care devices. *J Emerg Med.* 2011 Dec;41(6):661-7. DOI 10.1016/j.jemermed.2010.10.025.
 55. Arenja N, Reichlin T, Drexler B, Oshima S, Denhaerynck K, Haaf P, et al. Sensitive cardiac troponin in the diagnosis and risk stratification of acute heart

- failure. *J Intern Med.* 2012 Jun;271(6):598-607. DOI 10.1111/j.1365-2796.2011.02469.x.
56. National Clinical Guideline Centre (UK). Acute Heart Failure: Diagnosing and Managing Acute Heart Failure in Adults [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014 [cited 2015 Nov]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg187>
 57. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med.* 1992 Sep;327(10):685-91. Erratum in: *N Engl J Med* 1992 Dec;327(24):1768.
 58. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med.* 1992 Sep;327(10):669-77.
 59. 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 Apr;320(7239):906-8.
 60. Hutcheon SD, Gillespie ND, Struthers AD, McMurdo ME. B-type natriuretic peptide in the diagnosis of cardiac disease in elderly day hospital patients. *Age Ageing.* 2002 Jul;31(4):295-301.
 61. 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 Jul;26(7):2081-7.
 62. 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 Apr;116(8):509-16.
 63. 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 Sep;148(3):524-9.
 64. Lobos Bejarano JM, Horriño 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 Jan;44(1):13-9. DOI 10.1016/j.aprim.2010.12.009.
 65. Hobbs FD, Davis RC, Roalfe AK, Hare R, Davies MK. Reliability of N-terminal proBNP assay in diagnosis of left ventricular systolic dysfunction within representative and high risk populations. *Heart.* 2004 Aug;90(8):866-70.
 66. 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 Jan;41(1):113-20.
 67. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC Jr. Plasma brain natriuretic peptide to detect preclinical ventricular systolic or diastolic dysfunction: a community-based study. *Circulation.* 2004 Jun;109(25):3176-81.
 68. 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 Jul;310(1):66-74. DOI 10.1001/jama.2013.7588.
 69. 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 Mar;90(3):297-303.
 70. 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 PRO-BE-HF study. *J Card Fail.* 2009 Jun;15(5):377-84. DOI 10.1016/j.cardfail.2008.12.002.
 71. Galasko GI, 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 Nov;26(21):2269-76.
 72. Karamitsos TD, Neubauer S. Cardiovascular magnetic resonance in heart failure. *Curr Cardiol Rep.* 2011 Jun;13(3):210-9. DOI 10.1007/s11886-011-0177-2.

73. Yoshida A, Ishibashi-Ueda H, Yamada N, Kanzaki H, Hasegawa T, Takahama H, et al. Direct comparison of the diagnostic capability of cardiac magnetic resonance and endomyocardial biopsy in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2013 Feb;15(2):166-75. DOI 10.1093/eurjhf/hfs206.
74. Bart BA, Shaw LK, McCants CB Jr, Fortin DF, Lee KL, Califf RM, et al. Clinical determinants of mortality in patients with angiographically diagnosed ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1997 Oct;30(4):1002-8.
75. Lim MJ, White CJ. Coronary angiography is the gold standard for patients with significant left ventricular dysfunction. *Prog Cardiovasc Dis.* 2013 Mar-Apr;55(5):504-8. DOI 10.1016/j.pcad.2013.01.003.
76. McKelvie RS, Moe GW, Ezekowitz JA, Heckman GA, Costigan J, Ducharme A, et al. The 2012 Canadian Cardiovascular Society heart failure management guidelines update: focus on acute and chronic heart failure. *Can J Cardiol.* 2013 Feb;29(2):168-81. DOI 10.1016/j.cjca.2012.10.007.
77. Melo RM, Melo EF, Biselli B, Souza GE, Bocchi EA. Clinical usefulness of coronary angiography in patients with left ventricular dysfunction. *Arq Bras Cardiol.* 2012 May;98(5):437-41.
78. Flaherty JD, Rossi JS, Fonarow GC, Nunez E, Stough WG, Abraham WT, et al. Influence of coronary angiography on the utilization of therapies in patients with acute heart failure syndromes: findings from Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am Heart J.* 2009 Jun;157(6):1018-25. DOI 10.1016/j.ahj.2009.03.011.
79. Braga JR, Tu JV, Austin PC, Chong A, You JJ, Farkouh ME, et al. Outcomes and care of patients with acute heart failure syndromes and cardiac troponin elevation. *Circ Heart Fail.* 2013 Mar;6(2):193-202. DOI 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000075.

