

Original

Valor diagnóstico de los niveles del N-terminal pro-péptido natriurético cerebral en los derrames pleurales de origen cardiaco

Luis Valdés^{a,*}, Esther San José^b, Antonio Pose^c, Francisco J. González-Barcala^a, José M. Álvarez-Dobaño^a, Lucía Ferreiro^a, Christian Anchorena^a, Marco F. Pereyra^a, José R. González-Juanatey^d y Steven A. Sahn^e

^a Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, España

^b Servicio de Análisis Clínicos, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, España

^c Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, España

^d Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, España

^e Division of Pulmonary, Critical Care, Allergy and Sleep Medicine, Medical University of South Carolina, Charleston, South Carolina, USA

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 3 de enero de 2011

Aceptado el 12 de febrero de 2011

On-line el 6 de abril de 2011

Palabras clave:

Diagnóstico

Insuficiencia cardíaca

NT-pro-BNP

Derrame pleural

Keywords:

Diagnosis

Heart failure

NT-pro-BNP

Pleural effusion

R E S U M E N

Introducción: El diagnóstico del derrame pleural (DP) cardiogénico plantea dificultades con frecuencia. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la utilidad diagnóstica en el DP en pacientes con insuficiencia cardíaca, de los niveles del fragmento N terminal del pro-péptido natriurético cerebral (NT-proBNP), tanto en líquido pleural (LP) como en sangre (S), y compararlo con los criterios de Light, el colesterol en líquido pleural (COL LP) y en suero (COL S).

Pacientes y método: Todos los biomarcadores fueron evaluados en 398 DP (26,9% trasudados). El área bajo la curva (ABC) cuantificó la precisión diagnóstica global; y mediante curvas ROC se evaluó la precisión diagnóstica de los diversos parámetros.

Resultados: El ABC ROC para el NT-proBNP pleural fue 0,894, sin diferencias significativas con el COL LP (0,914) ni con los criterios de Light (0,896). La sensibilidad, especificidad, razón de probabilidad positiva (RPP) y razón de probabilidad negativa (RPN) fueron 85,1% (94,1% para COL LP), 79,9% (90,2% para los criterios de Light), 4,24 (7,27 para los criterios de Light) y 0,19 (0,07 para COL LP), respectivamente. La combinación del NT-proBNP en LP \geq 276 pg/ml y COL LP \leq 57 mg/dL consiguieron clasificar el mayor número de DP correctamente (sensibilidad 97,8%, especificidad 85,4%).

Conclusiones: El rendimiento diagnóstico del NT-proBNP en DP cardiogénicos no es superior al COL LP ni a los criterios de Light, aunque pudiera ser diagnóstico en trasudados de otro origen.

© 2011 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Diagnostic Value of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Pleural Effusions of Cardiac Origin

A B S T R A C T

Introduction: The diagnosis of cardiogenic pleural effusion (PE) is often difficult to make. The objective of our study was to evaluate the diagnostic usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels in PE patients with heart failure, in pleural fluid (PF) and blood (B), and to compare the cholesterol in pleural fluid (CHOL PF) and in serum (CHOL S) with the Light criteria.

Patients and methods: All the biomarkers were evaluated in 398 PF (26.9% transudates). The area under the curve (AUC) quantified the overall diagnostic precision. The diagnostic precision of the different parameters was also assessed using the ROC curves.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: luis.valdes.cuadrado@sergas.es (L. Valdés).

Results: The AUC of the ROC for pleural fluid NT-proBNP was 0.894, with no significant differences with CHOL LP (0.914) or with the Light criteria (0.896). The sensitivity, specificity, the positive probability ratio (PPR) and negative probability ratio (NPR) were 85.1% (94.1% for CHOL LP), 79.9% (90.2% for the Light criteria), 4.24 (7.27 for the Light criteria) and 0.19 (0.07 for CHOL LP), respectively. The combination of NT-proBNP in PF \geq 276 pg/ml and CHOL LP \leq 57 mg/dL managed to classify the highest number PE correctly (sensitivity 97.8%, specificity 85.4%). **Conclusions.** The diagnostic yield of NT-proBNP in cardiogenic PE is not superior to the CHOL LP or the Light criteria, although it could be diagnostic in transudates of another origin.

© 2011 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Más del 80% de los pacientes con una insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) tienen derrame pleural¹. Este diagnóstico suele ser sencillo en un contexto clínico característico (manifestaciones clínicas típicas, derrame pleural bilateral y cardiomegalia), lo que hace innecesaria la toracocentesis². Sin embargo, no se puede descartar un derrame pleural de origen cardiaco por la ausencia de cardiomegalia o la presencia de un derrame unilateral³. En los casos de presentaciones atípicas, el hallazgo de un trasudado en el análisis del líquido pleural, ayuda a establecer el diagnóstico etiológico⁴.

Algunos investigadores han demostrado que una proporción significativa de pacientes (entre un 20–25%) con un derrame pleural por ICC son erróneamente clasificados como exudados^{5–7}, particularmente si previamente han sido tratados con diuréticos^{8,9}, por lo que, en estos casos, se ha propuesto la utilización de otros parámetros alternativos¹⁰.

En algunas series, el derrame pleural secundario a una ICC es la causa más frecuente de derrame pleural¹¹ por lo que, recientemente, se ha abierto un interesante debate acerca del diagnóstico de estas pleuritis. En este sentido, varios estudios han puesto de manifiesto la utilidad de la determinación del fragmento N-terminal del pro-péptido natriurético cerebral (NT-proBNP), tanto en líquido pleural como en sangre^{11–18}, en el diagnóstico del derrame pleural secundario a ICC. Los niveles de BNP son considerados indicadores sensibles de las exacerbaciones de ICC que causan disnea aguda¹⁹.

El objetivo de este estudio es valorar la utilidad diagnóstica del NT-proBNP, determinado en líquido pleural y sangre, así como del PF/S NT-proBNP ratio, en los derrames pleurales de origen cardiaco, en comparación con el de los parámetros clásicos utilizados (criterios de Light, colesterol pleural y gradiente de albúmina suero-líquido pleural).

Material y métodos

Se estudiaron de forma prospectiva todos aquellos pacientes ingresados, entre enero de 2006 y diciembre de 2009, en los servicios de Neumología y de Medicina Interna de nuestro hospital por un derrame pleural. Se excluyeron aquellos casos en los que no se llegó a un diagnóstico definitivo y en los que se consideró que podía existir más de una causa de derrame pleural. Si para establecer el diagnóstico definitivo fue necesario llevar a cabo varias toracocentesis, solamente se analizaron los resultados de la primera.

En todos los pacientes se realizaron, además de una historia clínica y una exploración física, los estudios analíticos, microbiológicos y anatomopatológicos necesarios para establecer el diagnóstico definitivo. Los pacientes incluidos se clasificaron, en base al diagnóstico etiológico del DP, en los siguientes grupos: trasudados de origen cardiaco, otros trasudados, neoplásicos, paraneumónicos, tuberculosos y misceláneos utilizando criterios previamente establecidos²⁰, independientemente de los resultados bioquímicos obtenidos. En el caso de los derrames neoplásicos, también se incluyeron los derrames paramalignos definidos como aquellos con diagnóstico histológico de neoplasia en otros órganos,

sin demostración citohistológica de neoplasia en el espacio pleural, en los que se descartaron otras causas de derrame pleural y éste coincidió con el inicio de la neoplasia o con una recidiva demostrada en otros órganos. El diagnóstico de insuficiencia cardiaca se estableció en base a los datos de la historia clínica, exploración física y pruebas complementarias, incluyendo la evidencia ecocardiográfica de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (fracción de eyección del ventrículo izquierdo \leq 40%), enfermedad valvular severa (grado II o III) o disfunción diastólica severa del ventrículo izquierdo. El diagnóstico clínico final se estableció tras valoración de dos de los autores (FJGB y JMAD) sin conocer los resultados del NT-proBNP. Si no había acuerdo diagnóstico, se consideraba que podía existir más de una causa de derrame pleural y el paciente era excluido.

Debido a que no sería práctico en la clínica diaria, no se tuvo en cuenta ninguno de los factores que pudieran influir en los resultados bioquímicos del líquido pleural y sangre (tratamiento previo con diuréticos, enfermedades concomitantes, etc.).

Las muestras de líquido pleural y sangre se obtuvieron al mismo tiempo, en el primer día del ingreso, con el paciente en ayunas durante más de 12 horas. Se recogieron en tubos sin aditivos y se congelaron a -80°C hasta su procesado. Las muestras de líquido pleural se enviaron rutinariamente a microbiología, citología y bioquímica para su análisis. Las biopsias pleurales se llevaron a cabo con agujas de Cope o de Abrams. Los criterios de Light para definir un trasudado pleural fueron los siguientes: cociente de proteínas líquido pleural/suero (P LP/S) \leq 0,5; cociente lactato deshidrogenasa (LDH) LP/S \leq 0,6 y LDH LP \leq 2/3 del límite superior normal de la LDH sérica: debían cumplirse los tres criterios⁴. El comité ético de nuestro hospital aprobó el protocolo y se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes.

Los niveles de proteínas totales, albúmina, LDH y colesterol (COL), en LP y S, se determinaron según la metodología habitual en nuestro hospital (ADVIA 2400, Siemens Healthcare Diagnostics Inc). El límite superior normal para la LDH sérica fue 320 IU/L. El NT-proBNP se determinó mediante inmunoanálisis de electroquimioluminiscencia (Modular Analytics E170, Roche Diagnostics) de acuerdo al protocolo del fabricante. Este test tiene un coeficiente de variación intraensayo de 1,2–2,6% y un rango de detección de 5–15.000 pg/mL.

Análisis estadístico

La normalidad de las distribuciones se evaluó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov, realizando transformación logarítmica de los parámetros con distribución no gaussiana. La comparación entre los diferentes grupos de derrame pleural se realizó con el test de Bonferroni. La utilidad diagnóstica de los diferentes parámetros para discriminar si un derrame pleural era de origen cardiogénico se analizó mediante el análisis de curvas receptor operador (ROC), comparando su área bajo la curva²¹. El rendimiento diagnóstico de los diversos parámetros, en función de los puntos de corte obtenidos de las curvas ROC (ver resultados) fue evaluado en base a sensibilidad, especificidad, razón de probabilidad positiva (RPP) y

Tabla 1
Etiología de los derrames pleurales (n=398)

| | |
|-----------------------------------|-----|
| <i>Transudados</i> | 107 |
| Insuficiencia cardiaca congestiva | 94 |
| Otros trasudados | 13 |
| Cirrosis hepática | 11 |
| Síndrome nefrótico | 2 |
| <i>Exudados</i> | 291 |
| Neoplásicos | 108 |
| Paraneumónicos | 57 |
| Tuberculosos | 50 |
| Misceláneos | 76 |

negativa (RPN). La correlación entre los niveles pleurales y séricos de NT-proBNP se analizó con el test de Spearman. La capacidad de predicción del diagnóstico final se determinó mediante modelos de regresión logística múltiple, combinando el NT-proBNP con los demás parámetros del líquido pleural. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa MEDCALC® Versión 11.1.1.0. Para los resultados de las curvas ROC generados por el programa MEDCALC®, el punto de corte seleccionado corresponde al de la máxima precisión (combinando los menores falsos positivos y falsos negativos). Fue considerado significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Durante el tiempo del estudio se incluyeron 470 pacientes. Se excluyeron 72 (15,3%): 50 pacientes (10,6%) por no haber llegado a un diagnóstico final y 22 (4,7%) por presentar dos posibles causas de derrame pleural. La etiología de los 398 derrames pleurales definitivamente admitidos y las características de los mismos se presentan en las tablas 1 y 2 respectivamente. En la figura 1 se muestran las áreas bajo la curva ROC del NT-proBNP LP, NT-proBNP S y el cociente NT-proBNP LP/S para diagnosticar los derrames pleurales de origen cardiaco, sin que se encontraran diferencias entre los dos primeros, aunque sí con el PF/S NT-proBNP para el diagnóstico de este tipo de pleuritis. El NT-proBNP LP/S no demostró ninguna utilidad en el diagnóstico de los trasudados de origen cardiaco.

En la tabla 3 se observan los resultados obtenidos para el diagnóstico de los derrames pleurales de origen cardiaco con cada uno de los parámetros estudiados. La mejor área bajo la curva ROC se

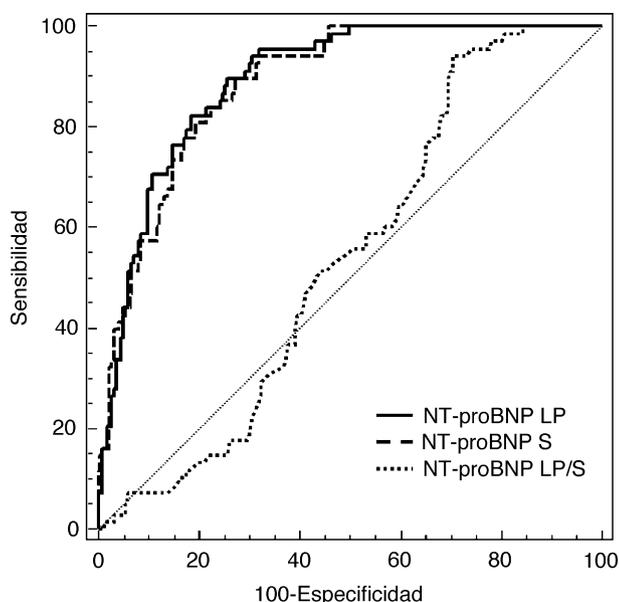


Figura 1. Curvas ROC de los parámetros estudiados, para el diagnóstico de los derrames de origen cardiaco.

obtuvo con el COL LP. Aunque no se encontraron diferencias significativas con los criterios de Light ni con el NT-proBNP LP, sí las hubo con el gradiente de albúmina S-LP ($p < 0,011$). La combinación de parámetros que proporciona un mejor diagnóstico de los derrames pleurales de origen cardiaco fueron un NT-proBNP LP ≥ 276 pg/mL y un COL LP ≤ 57 mg/dL, con una sensibilidad del 97,8%, una especificidad del 85,4% y una precisión diagnóstica del 88,4% (datos no mostrados).

En la figura 2 se observan los niveles de NT-proBNP LP (fig. 2A) y NT-proBNP S (fig. 2B) en los seis grupos estudiados. Los niveles de NT-proBNP LP tienen una buena correlación con los séricos, tanto en los de origen cardiaco (coeficiente de correlación de Spearman 0,956; $p < 0,0001$; fig. 3A), como en los demás tipos de derrames considerados conjuntamente (coeficiente de correlación de Spearman 0,926; $p < 0,0001$; fig. 3B).

Los criterios de Light clasifican erróneamente el 14,4% de los derrames pleurales para el diagnóstico de ICC, sin diferencias significativas cuando se compara con el COL LP y el NT-proBNP LP (tabla 4). El COL LP es el que mejor clasifica los trasudados de origen cardiaco, con diferencias significativas con respecto a los criterios de Light y el gradiente albúmina S-LP, pero no con el NT-proBNP LP ($p < 0,0531$).

Discusión

El objetivo de este estudio fue valorar la rentabilidad del NT-proBNP LP, NT-proBNP S y NT-proBNP LP/S en el diagnóstico de los derrames pleurales de origen cardiaco, en comparación con los criterios de Light, COL LP y gradiente de albúmina S-LP. Nuestros resultados, en la mayor serie publicada hasta la actualidad, demuestran que las determinaciones de estos nuevos parámetros no son superiores a las clásicas de los criterios de Light y COL LP.

Tanto la evaluación clínica, como el uso de los criterios de Light ayudan en el diagnóstico de los derrames pleurales de origen cardiaco pero, aun así, se ha visto que un importante porcentaje de pacientes serían mal diagnosticados por estos criterios²². En nuestro estudio, los criterios de Light clasificaron erróneamente el 28,6% de los derrames pleurales secundarios a ICC, lo que está en consonancia con lo publicado previamente⁵⁻⁷. Por tanto, ante la necesidad de una prueba con mayor rentabilidad para el diagnóstico de los derrames de origen cardiaco, algunas publicaciones han puesto de manifiesto la utilidad del NT-proBNP LP (tabla 5), pero en ninguna de ellas se ha comparado esta rentabilidad diagnóstica con la del COL LP.

Como en estudios previos, hemos observado una buena correlación entre los niveles de NT-proBNP en LP y S, tanto si analizamos únicamente los derrames de origen cardiaco (fig. 3A), como si los estudiamos en su totalidad (fig. 3B). Las áreas bajo la curva ROC del NT-proBNP LP y del NT-proBNP S han sido menores que las del COL LP y la de los criterios de Light aunque sin diferencias significativas en ninguno de los casos (tabla 3). La rentabilidad diagnóstica que hemos obtenido con estos parámetros (NT-proBNP LP y NT-proBNP S) ha sido inferior a la de los criterios de Light (mejor especificidad y RPP) y a la del COL LP (mejor sensibilidad y RPN) debido a la amplia superposición de valores con respecto a derrames de otra etiología (fig. 2A y 2B). Mientras que los criterios de Light clasifican mejor los exudados que los trasudados (28,6% de errores en el diagnóstico de los derrames pleurales secundarios a ICC), y a la inversa el COL LP (clasifica erróneamente el 5% de los derrames de origen cardiaco) (tabla 4), el NT-proBNP LP está en una situación intermedia: clasifica erróneamente el 14,9% de estas pleuritis y el 21,1% de los derrames pleurales de origen no cardiaco. Por otra parte, mientras los criterios de Light y el COL LP no son útiles para diferenciar entre trasudados de origen cardiaco o no (75% y 100% de errores), el NT-proBNP LP sí lo es (8% de fallos).

Tabla 2
Características de los participantes en el estudio^a

| Características | ICC (n = 94) | Otros trasudados (n = 13) | p ^b | Exudados (n = 291) | p ^b |
|-------------------------|--------------------|---------------------------|----------------|--------------------|----------------|
| Edad, años | 78 (35-93) | 61 (42-81) | NS | 65 (15-96) | <0,001 |
| Hombres | 60 (63,8%) | 9 (69,2%) | NS | 185 (63,6%) | NS |
| Proteínas LP, g/L | 2,3 (0,7-4,6) | 1,5 (0,7-3,8) | NS | 4,5 (1,2-6,7) | 0,009 |
| Proteínas LP/S | 0,38 (0,12-0,69) | 0,25 (0,15-0,50) | NS | 0,69 (0,22-1,04) | 0,192 |
| LDH LP, IU/L | 111 (37-635) | 93 (40-500) | NS | 346 (54-29.000) | <0,001 |
| LDH LP/S | 0,44 (0,08-1,96) | 0,37 (0,09-1,60) | NS | 1,52 (0,09-143) | <0,001 |
| Colesterol LP, mg/dL | 35 (6- 87) | 21 (9-142) | NS | 86 (11-202) | <0,001 |
| Colesterol LP/S | 0,22 (0,04-0,54) | 0,16 (0,09-0,41) | NS | 0,54 (0,07-1,39) | <0,001 |
| Gradiente albúmina, g/L | 1,8 (0,6-4,1) | 1,9 (0,8-2,5) | NS | 0,9 (0,01-4,4) | 0,060 |
| NT-proBNP S, pg/mL | 3.442 (268-60.952) | 510 (9,6-5.142) | <0,001 | 191 (10-14.631) | <0,001 |
| NT-proBNP LP, pg/mL | 3.918 (276-54.985) | 417 (33-5.534) | <0,001 | 268 (6-60.213) | <0,001 |
| NT-proBNP LP/S | 1,11 (0,19-2,25) | 1,09 (0,84-3,47) | <0,001 | 1,16 (0,02-22,5) | <0,001 |

ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; LDH: lactato deshidrogenasa; LP: líquido pleural; NS: no significativa; NT-proBNP: N-terminal-pro-peptido natriurético cerebral; S: suero.

^a Los datos se presentan como medianas (rango) o número.

^b Diferencias significativas (p < 0,05) entre ICC y otros trasudados y entre ICC y exudados.

Tabla 3
Rentabilidad de cada uno de los parámetros estudiados, con sus puntos de corte, para el diagnóstico de derrame pleural de origen cardiaco

| Biomarcadores | Punto de corte | Área bajo la curva ROC | Sensibilidad % | Especificidad % | Precisión diagnóstica % | RPP | RPN |
|--------------------------|----------------|----------------------------------|------------------|------------------|-------------------------|----------------|-----------------|
| NT-proBNP S (pg/mL) | >748 | 0,885 (0,843-0,919) | 89,7 (79,9-95,8) | 72,7 (66,3-78,4) | 76,3 (69,2-79,3) | 3,28 (2,9-3,7) | 0,14 (0,07-0,3) |
| NT-proBNP LP (pg/mL) | > 1.409 | 0,894 (0,860-0,923) ^a | 85,1 (76,3-91,6) | 79,9 (75-84,3) | 81,4 (78,2-83,4) | 4,24 (3,8-4,7) | 0,19 (0,1-0,3) |
| NT-proBNP LP/S | ≤ 1,48 | 0,539 (0,479-0,597) | 94,1 (85,6-98,4) | 29,6 (23,7-36,1) | 44,3 (38,2-47,1) | 1,34 (1,1-1,7) | 0,20 (0,08-0,5) |
| Criterios de Light | 3 CRIT | 0,896 (0,860-0,925) ^a | 71,4 (31-80,4) | 90,2 (86,1-93,4) | 85,6 (82,5-89,1) | 7,27 (6,3-8,3) | 0,32 (0,2-0,5) |
| Colesterol LP, (mg/dL) | ≤ 57 | 0,894 (0,859-0,923) | 94,7 (88,0-98,3) | 81,0 (76,1-85,3) | 83,7 (79,2-85,9) | 4,98 (4,6-5,4) | 0,07 (0,03-0,2) |
| Gradiente albúmina (g/L) | > 1,4 | 0,829 (0,787-0,865) ^b | 76,1 (66,1-84,4) | 80,4 (75,3-84,9) | 80,2 (76,1-84,5) | 3,89 (3,4-4,4) | 0,3 (0,2-0,5) |

LP: líquido pleural; NT-proBNP: N-terminal-pro-peptido natriurético cerebral; criterios de Light para trasudado pleural: cociente de proteínas LP/S ≤ 0,5; cociente LDH LP/S ≤ 0,6; LDH LP ≤ 2/3 del límite superior normal de LDH en suero (deben cumplirse los tres criterios); RPN: razón de probabilidad negativa; RPP: razón de probabilidad positiva; S: suero.

^a No significativo con respecto al colesterol LP.

^b p < 0,011 con respecto al colesterol LP; (intervalo de confianza 95%).

Aunque no era objeto del presente estudio, hemos observado que los niveles del NT-proBNP, tanto en LP como en S, son significativamente más elevados en el grupo de otros trasudados que en el de exudados (p < 0,001 y p < 0,05 respectivamente) (tabla 2). Esta diferencia podría justificarse porque en el primero de estos grupos

se incluyen 11 pacientes con cirrosis hepática, entidad que puede cursar con valores elevados de este parámetro^{23,24}.

Si comparamos los resultados obtenidos con el NT-proBNP LP en otros estudios, observamos que nuestra rentabilidad ha sido inferior^{11,12,14-18} (tabla 5). No parece que el método de determi-

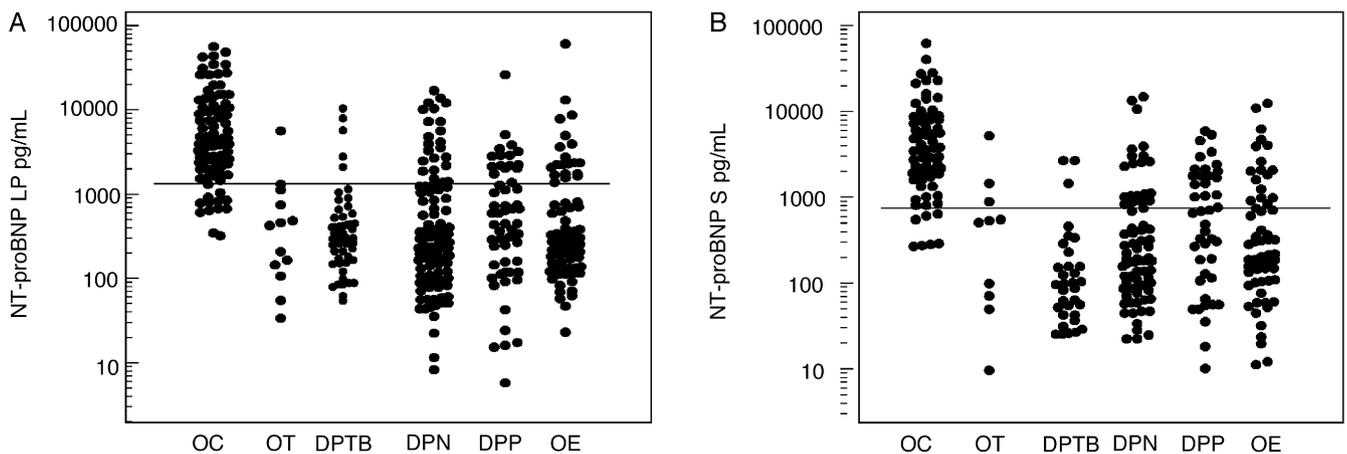


Figura 2. A) valores de NT-proBNP en líquido pleural y B) valores de NT-proBNP en suero en los seis grupos de pacientes estudiados para el diagnóstico de derrames pleurales de origen cardiaco.

DPN: derrame pleural neoplásico; DPP: derrame pleural paraneumónico; DPTB: derrame pleural tuberculoso; NT-proBNP: N-terminal-pro-peptido natriurético cerebral; OC: origen cardiaco; OE: otros exudados; OT: otros trasudados. La escala es logarítmica.

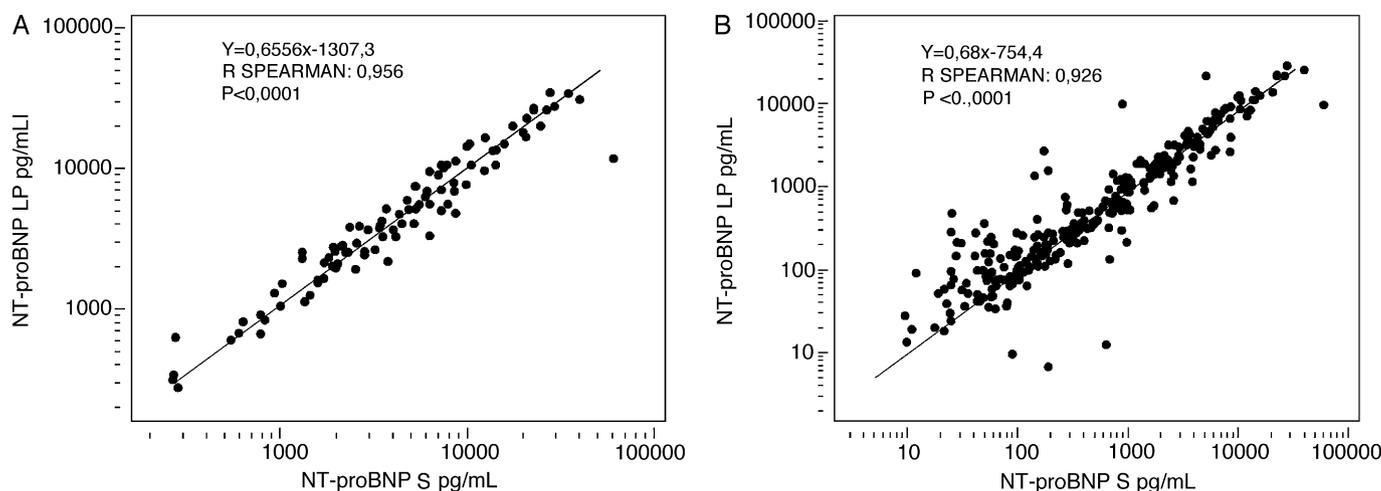


Figura 3. A) correlación de los niveles de NT-proBNP en suero (S) y líquido pleural (LP) en los derrames de origen cardiaco y B) en todos los derrames pleurales estudiados. La escala es logarítmica; y = NT-proBNP LP; x = NT-proBNP S.

Tabla 4

Porcentaje de derrames mal clasificados, en cada grupo, para cada parámetro estudiado, para el diagnóstico de derrames pleurales de origen cardiaco

| | NT-proBNP S (%) | NT-proBNP LP (%) | NT-proBNP LP/S (%) | Criterios de Light (%) | COL LP (%) | Gradiente albúmina (%) |
|----------------|-----------------|------------------|--------------------|------------------------|------------|------------------------|
| ICC | 10,3 | 14,9 | 5,9 | 28,6 | 5,3 | 21,7 |
| OT | 30 | 7,7 | 80 | 75 | 100 | 63,6 |
| DPN | 26 | 19,4 | 79,2 | 7,2 | 24 | 15,2 |
| DPP | 41,9 | 24,6 | 74,4 | 9,4 | 15,1 | 29,6 |
| DPTB | 9,1 | 10 | 42,4 | 4 | 8 | 8,3 |
| OE | 30 | 25 | 71,7 | 6,8 | 11 | 17,6 |
| Total | 23,7 | 18,6 | 55,7 | 14,4 | 16,3 | 19,8 |
| p ^a | 0,011 | NS | <0,0001 | | NS | 0,0402 |
| p ^b | 0,0268 | NS | <0,0001 | NS | | NS |

COL: colesterol; criterios de Light para trasudados pleurales: cociente de proteínas LP/S $\leq 0,5$; cociente LDH LP/S $\leq 0,6$; LDH LP $\leq 2/3$ del límite superior normal de LDH en suero (deben cumplirse los tres criterios); DPN: derrame pleural neoplásico; DPP: derrame pleural paraneumónico; DPTB: derrame pleural tuberculoso; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; LP: líquido pleural; NS: no significativo; NT-proBNP: N-terminal-pro-peptido natriurético cerebral; OE: otros exudados; OT: otros trasudados; S: suero.

^a En comparación con los criterios de Light.

^b En comparación con el COL LP.

nación de los niveles del NT-proBNP influya en estos resultados ya que ha sido similar en la mayoría de los estudios. A nuestro juicio, la diferencia en los resultados puede deberse al tamaño muestral (en general, los trabajos previos incluyen pocos pacientes), a la gran variabilidad del NT-proBNP, cuyos valores se modifican por múltiples factores como la edad, el sexo, la anemia, la masa corporal o la disfunción cardíaca²⁵⁻²⁸ y al tipo de pacientes incluidos. En este sentido, existen estudios que solo incluyen trasudados de origen cardiaco^{12,14,16}, mientras que otros incorporan también pacientes con trasudados de otras etiologías^{11,15,17,18}. En estos, el NT-proBNP podría discriminar mejor entre ambos tipos de trasudados, capacidad que no poseen los criterios de Light ni el COL LP. Cuando las series solo incluyen trasudados cardiogénicos, la rentabilidad, al menos teóricamente, se igualaría. Otro aspecto a considerar es el

número de exudados incluidos en relación al número de trasudados de origen cardiaco. Mientras que en algunos trabajos estos suponen al menos el 50% de la serie^{15,18}, en otros es del 26,8%¹⁴, similar al de nuestro estudio (23,6%). El NT-proBNP LP clasifica mejor los derrames pleurales de origen cardiaco (14,9% de fallos) que los exudados (20,3% de errores) por lo que parece lógico pensar que cuanto mayor porcentaje de exudados se incluyan, peor rentabilidad diagnóstica se obtendrá. Además, la edad y el sexo son factores que influyen en los niveles del NT-proBNP de tal forma que estos tienden a ser mayores en mujeres e individuos ancianos²³. Es llamativo el hecho de que los criterios de Light hayan sido uno de los parámetros con mayor rentabilidad diagnóstica cuando han clasificado erróneamente el 28,6% de los derrames secundarios a ICC. Esto puede ser debido al alto número de exudados incluidos en nuestra serie

Tabla 5

Resultados obtenidos con la determinación del fragmento N terminal del pro-peptido natriurético cerebral en líquido pleural en estudios previos para el diagnóstico de derrames pleurales de origen cardiaco

| Referencia | n | ICC | OT | Exudados | Punto de corte | ABC | S (%) | Esp (%) | RPP | RPN |
|-------------------------------|-----|-----|----|----------|-------------------|------|-------|---------|------|------|
| Porcel et al ¹¹ | 117 | 44 | 10 | 63 | 1.500 (pg/mL) | 0,97 | 91 | 93 | 13 | |
| Tomcsányi et al ¹² | 28 | 14 | 0 | 14 | 599-1.457 (pg/mL) | 1 | 100 | 100 | | |
| Kolditz et al ¹⁴ | 93 | 25 | 0 | 68 | 4.000 (ng/L) | 0,98 | 92 | 93 | | |
| Porcel et al ¹⁵ | 93 | 53 | 5 | 35 | 1.500 (pg/mL) | 0,93 | 92 | 87 | 7,4 | |
| Liao et al ¹⁶ | 40 | 10 | 0 | 30 | 2.220 (pg/mL) | 0,99 | 100 | 96,7 | | |
| Han et al ¹⁷ | 240 | 82 | 16 | 142 | 1.714 (pg/mL) | 0,99 | 99 | 99 | | |
| Porcel et al ¹⁸ | 181 | 90 | 10 | 81 | 1.300 (pg/mL) | 0,96 | 95,6 | 87,9 | 7,9 | 0,05 |
| Valdés et al | 398 | 94 | 13 | 291 | 1.409 (pg/mL) | 0,89 | 85,1 | 79,9 | 4,24 | 0,19 |

ABC: área bajo la curva; Esp: especificidad; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; LP: líquido pleural; OT: otros trasudados; RPN: razón de probabilidad negativa; RPP: razón de probabilidad positiva; S: sensibilidad.

(73,1%), ya que estos criterios han sido diseñados para diagnosticar este tipo de pleuritis.

La rentabilidad diagnóstica del NT-proBNP en nuestro estudio ha sido similar en S que en LP, en concordancia con lo publicado previamente^{14,15}, mientras que la del cociente NT-proBNP LP/S ha sido muy baja (especificidad 29,6%, exactitud diagnóstica 44,3%). El COL LP es el que mejor diagnostica los derrames pleurales de origen cardiaco (sensibilidad 94,7%: 89/94), si bien no es capaz de diferenciar entre estos y otros tipos de trasudados. Además, este parámetro es el que mejor clasifica también los trasudados pleurales (sensibilidad 95,3%: 102/107). Sería, por tanto, una situación inversa a la de los criterios de Light: cuantos menos exudados se incluyan en el estudio, mayor rentabilidad diagnóstica obtendría. La combinación del NT-proBNP LP (con un punto de corte de 276 pg/mL para obtener una sensibilidad del 100%) y del COL LP, es la que logra diagnosticar un mayor número de derrames de origen cardiaco.

Una limitación de nuestro estudio sería que al no incluir derrames pleurales de causa no conocida es posible que los resultados obtenidos puedan estar sobrevalorados. El número de pacientes excluidos, tanto por este motivo como por presentar dos posibles causas de derrame pleural está dentro del rango habitual en estos casos²⁹. Debido a que no sería práctico en la clínica diaria, tampoco hemos tenido en cuenta el uso previo de diuréticos o aquellas circunstancias que pueden influir en los valores del NT-proBNP²⁵⁻²⁸, fundamentalmente la edad y el sexo ya que, por una parte, la mediana de los valores de NT-proBNP en las personas mayores de 65 años es 1,5 veces más alta que los menores de esa edad³⁰ y, por otra, la mediana de los valores de NT-proBNP en las mujeres es entre 2 y 4 veces mayor que en los hombres, para el mismo grupo de edad²⁵.

En conclusión, las determinaciones de NT-proBNP, tanto en LP como en S, para el diagnóstico de los derrames pleurales de origen cardiaco, no son superiores a la del COL LP y a la de los criterios de Light, si bien este último pudo verse favorecido en nuestro estudio por el alto número de exudados de nuestra serie. La combinación del NT-proBNP LP y COL LP es la que mejor diagnostica los derrames pleurales de origen cardiaco. Ante estos resultados, y la influencia de múltiples factores que modifican los niveles de NT-proBNP, no podemos recomendar, por el momento, la inclusión de estos parámetros entre las determinaciones a realizar de rutina en la práctica diaria, pero sí podrían ser útiles en aquellos casos en los que no se ha llegado a saber el origen del derrame y exista sospecha de que pueda ser debido a una ICC.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Kinasewitz GT, Jones KR. Effusions from cardiac diseases. En: Light RW, Lee YC, editors. *Textbook of pleural diseases*. 2nd ed. London: Hodder Arnold; 2008. p. 315-21.
- Eid A, Keddissi JJ, Samaha M, Tawk MM, Kimmell K, Kinasewitz GT. Exudative effusions in congestive heart failure. *Chest*. 2002;122:1518-23.
- 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;128:21-9.
- Light RW. Clinical practice. Pleural effusion. *N Engl J Med*. 2002;346:1971-7.
- Valdés L, Pose A, Suárez J, Gonzalez-Juanatey JR, Sarandeses A, San José E, et al. Cholesterol: a useful parameter for distinguishing between pleural exudates and transudates. *Chest*. 1991;99:1097-102.
- Gotsman I, Fridlender Z, Meirowitz A, Dratva D, Muszkat M. The evaluation of pleural effusions in patients with heart failure. *Am J Med*. 2001;111:375-8.
- Heffner JE, Sahn SA, Brown LK. Multilevel likelihood ratios for identifying exudative pleural effusions. *Chest*. 2002;121:1916-20.
- Romero-Candeira S, Fernández C, Martín C, Sánchez-Paya J, Hernández L. Influence of diuretics on the concentration of proteins and other components of pleural transudates in patients with heart failure. *Am J Med*. 2001;110:681-6.
- Chakko SC, Caldwell SH, Sforza PP. Treatment of congestive heart failure. Its effect on pleural fluid chemistry. *Chest*. 1989;95:798-802.
- Burgess LJ, Maritz FJ, Taljaard JJ. Comparative analysis of the biochemical parameters used to distinguish between pleural transudates and exudates. *Chest*. 1995;107:1604-9.
- Porcel JM, Vives M, Cao G, Esquerda A, Rubio M, Rivas C. Measurement of pro-brain natriuretic peptide in pleural fluid for the diagnosis of pleural effusions due to heart failure. *Am J Med*. 2004;116:417-20.
- Tomcsanyi J, Nagy E, Somloi M, Moldvay J, Bezzegh A. NT-brain natriuretic peptide levels in pleural fluid distinguish between pleural transudates and exudates. *Eur J Heart Fail*. 2004;6:753-6.
- Gegenhuber A, Mueller T, Dieplinger B, Lenz K, Poelz W, Haltmayers M. Plasma B-type natriuretic peptide in patients with pleural effusions. *Chest*. 2005;128:1003-9.
- Kolditz M, Halank M, Schiemanck CS, Schmeisser A, Höffken G. High diagnostic accuracy of NT-proBNP for cardiac origin of pleural effusions. *Eur Respir J*. 2006;28:144-50.
- Porcel JM, Chorda J, Cao G, Esquerda A, Ruiz-González A, Vives M. Comparing serum and pleural fluid pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels with pleural-to-serum albumin gradient for the identification of cardiac effusions misclassified by Light's criteria. *Respirology*. 2007;12:654-9.
- Liao H, Na MJ, Dikensoy O, Lane KB, Randal B, Light RW. Diagnostic value of pleural fluid N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with cardiovascular diseases. *Respirology*. 2008;13:53-7.
- Han CH, Choi JE, Chung JH. Clinical utility of pleural fluid NT-pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with pleural effusions. *Inter Med*. 2008;47:1669-74.
- Porcel JM, Martínez-Alonso M, Cao G, Bielsa S, Sopena A, Esquerda A. Biomarkers of heart failure in pleural fluid. *Chest*. 2009;136:671-7.
- 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.
- Sahn SA, Heffner JE. Pleural fluid analysis. En: Light RW, Lee YC, editors. *Textbook of pleural diseases*. 2nd ed. London: Hodder Arnold; 2008. p. 209-26.
- Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clinical Chemistry*. 1993;39:561-77.
- Romero-Candeira S, Hernández L, Romero-Bruñao S, Orts D, Fernández C, Martín C. Is it meaningful to use biochemical parameters to discriminate between transudative and exudative pleural effusions? *Chest*. 2002;122:1524-9.
- Radvan M, Svoboda P, Radvanová J, Stumar J, Scheer P. Brain natriuretic peptide in decompensation of liver cirrhosis in non-cardiac patients. *Hepatogastroenterology*. 2009;56:181-5.
- Pimenta J, Paulo C, Gomes A, Silva S, Rocha-Gonçalves P, Bettencourt P. B-type natriuretic peptide is related to cardiac function and prognosis in hospitalized patients with decompensated cirrhosis. *Liver Int*. 2010;30:1059-66.
- Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Rendfield MM, Rodeheffer RJ, Urban LH, Mahoney DW, et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and b-type natriuretic peptide in the general community. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:345-53.
- Ordonez-Llanos J, Collinson PO, Christenson RH. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide: analytic considerations. *Am J Cardiol*. 2008;101(Suppl):9A-15A.
- Tang WH, Francis GS, Morrow DA, Newby LK, Cannon CP, Jesse RL, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical utilization of cardiac biomarker testing in heart failure. *Clin Biochem*. 2008;41:210-21.
- Ybarra J, Planas F, Navarro-López F, Pujadas S, Pujadas J, Jurado J, et al. Association between sleep-disordered breathing, amino terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels and insulin resistance in morbidly obese young women. *Eur J Intern Med*. 2009;20:174-81.
- Villena V, López Encuentra A, Echave-Sustaeta J, Álvarez Martínez C, Martín Escríbano P. Estudio prospectivo de 1.000 pacientes consecutivos con derrame pleural. Etiología del derrame y características de los pacientes. *Arch Bronconeumol*. 2002;38:21-6.
- Johnston N, Jernberg T, Lindahl B, Lindback J, Stridsberg M, Larsson A, et al. Biochemical indicators of cardiac and renal function in a healthy elderly population. *Clin Biochem*. 2004;37:210-6.