- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:26:01

Studi osservazionali

La diagnosi di scompenso cardiaco in medicina generale: ruolo del peptide natriuretico cerebrale. Risultati di uno studio pilota su di un campione di popolazione della Calabria

Gianfranco Misuraca, Oscar Serafini, Roberto Caporale, Federico Battista, Franco Plastina

Divisione di Cardiologia, Ospedale dell'Annunziata, Cosenza

Key words:
Heart failure;
Natriuretic peptides.

Background. **The aim of this study was to evaluate the usefulness of brain natriuretic peptide (BNP) in diagnosing congestive heart failure (CHF), in an unselected population.**

Methods. **Eighty-three patients (47 men, 36 women, mean age 70 ± 10 years) were referred to our hospital ambulatory from their general practitioners, with a diagnosis of CHF.**

Results. **Clinical-instrumental evaluation confirmed diagnosis in 45 patients (54%) (group A), and excluded it in the remaining 38 (46%) (group B). There were no differences between groups regarding age, weight, height, heart rate, blood pressure. Statistically significant differences between groups were found regarding ejection fraction (44 ± 10% group A vs 60 ± 7% group B, $p < 0.01$), and BNP blood concentration (162 ± 226 pg/ml group A vs 73 ± 23 pg/ml group B, $p < 0.01$). Forty-two patients in group A (93%) and 25 in group B (65%) had a BNP value > 20 pg/ml ($p < 0.05$). Using this cut-off value, sensitivity was 93%, specificity 34%, negative predictive value 81% and positive predictive value 62%. Forty-two patients in group A (93%) and 14 in group B (36%) had an "abnormal" electrocardiogram ($p < 0.01$). The presence of electrocardiographic abnormalities showed a sensitivity for the diagnosis of CHF of 93%, specificity of 63%, negative predictive value of 89% and positive predictive value of 77%.**

Conclusions. **In our population BNP dosage confirms the high negative predictive value reported in the literature and may be useful to exclude diagnosis of CHF in patients with suspect signs and symptoms.**

(Ital Heart J Suppl 2002; 3 (9): 928-932)

© 2002 CEPI Srl

Il lavoro è stato condotto con la collaborazione della Fondazione CARICAL.

Ricevuto il 14 gennaio 2002; nuova stesura il 18 aprile 2002; accettato il 24 aprile 2002.

Per la corrispondenza:

Dr. Gianfranco Misuraca

Via San Nicola
87051 Aprigliano (CS)
E-mail: g.misuraca@tin.it

Premessa

I peptidi natriuretici si stanno affermando come ausilio per la diagnosi di insufficienza cardiaca, soprattutto al fine di selezionare i pazienti da sottoporre a esami di secondo livello, ecocardiogramma in particolare[1]. Tra essi, il peptide natriuretico cerebrale (BNP) sembra particolarmente adatto all'impiego in medicina generale, in quanto si mantiene stabile nel sangue intero per diverse ore dopo il prelievo venoso, e il dosaggio radioimmunologico, di facile esecuzione e di costo contenuto, può essere realizzato con affidabilità in laboratori periferici[2-4]. In alcuni studi clinici il BNP ha evidenziato elevata sensibilità e specificità per la diagnosi e lo screening di insufficienza cardiaca[5-9].

Scopo di questo studio è valutare l'impiego diagnostico del BNP in un contesto il più possibile rappresentativo della pratica clinica in medicina di base. Lo studio è tuttora in corso; vengono presentati i dati relativi alla fase pilota.

Materiali e metodi

Nell'arco di 6 mesi, dal settembre 2000 al marzo 2001, 27 medici di medicina generale sono stati invitati a inviare al nostro ambulatorio dedicato allo scompenso cardiaco i pazienti da loro ritenuti affetti da insufficienza cardiaca. Ai medici era stato chiesto di raccogliere notizie relative a sintomi, segni, grado di compromissione funzionale, malattie concomitanti, terapie prescritte. Sono stati inviati consecutivamente 83 pazienti (47 uomini e 36 donne).

I pazienti sono stati sottoposti, presso la nostra struttura, a esame clinico, elettrocardiogramma (ECG), ecocardiogramma, radiografia del torace ed esami di laboratorio (urine, azotemia, creatininemia, glicemia, emocromo, sodiemia, potassiemia, quadro siero proteico). La diagnosi veniva confermata in presenza di sintomi e segni suggestivi di insufficienza cardiaca, ed evidenza ecocardiografica di anomalie funzionali e/o strutturali del cuore. Gli esami ecocardiografici sono stati eseguiti con un apparec-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:26:01

chio HP Sonos 5500 (Hewlett Packard, Andover, MA, USA); la frazione di eiezione è stata calcolata con metodica bidimensionale attraverso il metodo di Simpson della sommazione dei dischi. Il riempimento diastolico del ventricolo sinistro è stato valutato mediante l'analisi Doppler. Le velocità di flusso transmitralico sono state registrate mediante un trasduttore 2-4 MHz in proiezione 4 camere apicale. Venivano considerati affetti da insufficienza cardiaca sistolica i pazienti con segni e/o sintomi di scompenso cardiaco e frazione di eiezione del ventricolo sinistro ≤ 45%. I pazienti con segni e/o sintomi di insufficienza cardiaca, frazione di eiezione del ventricolo sinistro > 45%, diametro diastolico del ventricolo sinistro < 3.2 cm/m^2 e pattern di flusso transmitralico da anormale rilasciamento o restrittivo, venivano considerati affetti da insufficienza cardiaca diastolica[10]. In base a questi criteri, i pazienti sono stati divisi in due gruppi: affetti da scompenso cardiaco (gruppo A) e non affetti da scompenso cardiaco (gruppo B).

Il prelievo di sangue per il dosaggio del BNP è stato effettuato dopo 20 min di riposo in posizione supina. Il sangue veniva centrifugato per 10 min a 3000 giri/min e il siero veniva conservato a -70°C fino al momento del dosaggio realizzato con un metodo immunometrico di tipo IRMA, prodotto dalla Shionogi (Osaka, Giappone), secondo le indicazioni del produttore[11], con valore di 20 pg/ml come limite alto della norma.

Gli ECG venivano letti nell'ambito dell'attività routinaria del reparto e venivano classificati in due gruppi, rispettivamente rappresentati dai referti che recavano la dizione "nei limiti di norma" e da quelli che riportavano una qualche anormalità.

Viene fornita un'analisi descrittiva di tutti i dati osservati nello studio. I dati numerici sono stati confrontati attraverso il test t di Student del confronto tra medie. La significatività di alcune associazioni è stata validata attraverso il test del χ^2.

Risultati

La diagnosi di insufficienza cardiaca è stata confermata in 45 pazienti (54% del campione esaminato, gruppo A), 13 dei quali (29%), con frazione di eiezione > 45%, sono stati considerati affetti da insufficienza cardiaca diastolica. Nei restanti 38 pazienti (46%), la diagnosi di scompenso cardiaco è stata esclusa (gruppo B). I due gruppi erano confrontabili per età, peso, statura, frequenza cardiaca e pressione arteriosa (Tab. I). Tutti i pazienti assumevano al momento della visita un trattamento farmacologico con indicazione "scompenso cardiaco". I farmaci più impiegati erano ACE-inibitori, diuretici e digitale, peraltro più frequentemente prescritti nel gruppo A (Tab. II). Una dieta iposodica era stata prescritta a 11 pazienti del gruppo A (24%) e a 8 del gruppo B (21%). La condizione di insufficienza cardiaca era stata diagnosticata da 40 ± 41 mesi. Non sono state rilevate differenze significative per la classe funzionale NYHA indicata dai medici curanti (2.07 ± 0.6 per il gruppo A, 1.70 ± 0.8 per il gruppo B), che è tuttavia risultata mediamente inferiore nei pazienti del gruppo B.

Tabella I. Caratteristiche della popolazione esaminata.

	Gruppo A (n = 45)	Gruppo B (n = 38)
Età (anni)	71 ± 9	70 ± 10
Sesso (M/F)	29/16	18/20
Peso (kg)	73 ± 18	71 ± 8
Altezza (cm)	164 ± 8	163 ± 5
Frequenza cardiaca (b/min)	77 ± 11	77 ± 12
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	136 ± 20	139 ± 18

Tabella II. Farmaci assunti dai pazienti al momento della visita di reclutamento.

Farmaci	Gruppo A (n = 45)	Gruppo B (n = 38)
ACE-inibitori	37 (82%)	19 (50%)*
Diuretici	33 (73%)	20 (52%)**
Digitale	34 (75%)	13 (34%)**
Nitrati	11 (24%)	7 (18%)
Calcioantagonisti	9 (20%)	9 (23%)
Anticoagulanti orali	5 (11%)	2 (5%)
Aspirina	11 (24%)	6 (15%)
Antagonisti angiotensina	7 (15%)	4 (10%)
Betabloccanti	3 (6%)	7 (18%)

* = p = 0.04; ** = p < 0.01.

Nel gruppo A le patologie più frequentemente associate (non mutuamente esclusive) erano diabete mellito in 7 casi, broncopatia cronica ostruttiva in 12, nefropatia in 1, distiroidismo in 1, epatopatia in 1. L'eziologia dello scompenso era la cardiopatia ischemica in 17 casi (37%), l'ipertensione arteriosa in 12 (26%), la cardiomiopatia dilatativa in 6 (13%), valvulopatie in 6 (13%), non determinabile nei restanti casi. Nei pazienti del gruppo B i sintomi che avevano indirizzato erroneamente la diagnosi erano: dispnea in 30 casi (78%), edemi periferici in 8 (21%), rantoli polmonari in 2 (5%).

Alla nostra valutazione sono risultate differenze significative tra il gruppo A vs B per frazione di eiezione (44 ± 10 vs 60 ± 7%, p < 0.01), e concentrazione ematica del BNP (162 ± 226 vs 73 ± 23 pg/ml, p < 0.05). Nel sottogruppo di pazienti con scompenso diastolico la concentrazione ematica del BNP era di 159 ± 123 pg/ml. Quarantadue pazienti del gruppo A (93%) e 25 del gruppo B (65%) avevano un valore del BNP > 20 pg/ml (p < 0.05), con una sensibilità per la diagnosi di insufficienza cardiaca del 93%, specificità del 34%, valore predittivo negativo dell'81%, valore predittivo positivo del 62%. Quarantadue pazienti del gruppo A (93%) vs 14 del gruppo B (36%) mostravano un ECG

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:26:01

"anormale" ($p < 0.01$) con sensibilità per la diagnosi di insufficienza cardiaca del 93%, specificità del 63%, valore predittivo negativo dell'89% e valore predittivo positivo del 77%. L'associazione ECG "normale" e BNP < 20 pg/ml era presente in 1 solo paziente (2%) del gruppo A e in 8 pazienti (22%) del gruppo B con sensibilità del 98% e specificità del 79%.

Le anormalità elettrocardiografiche prevalenti erano blocco di branca sinistra, fibrillazione atriale, ipertrofia ventricolare sinistra, segni di pregresso infarto (Tab. III).

Tabella III. Anormalità elettrocardiografiche rilevate nei due gruppi.

	Gruppo A (n = 45)	Gruppo B (n = 38)
Blocco di branca sinistra	11	2
Emiblocco anteriore sinistro	3	1
Fibrillazione atriale	7	3
Ipertrofia ventricolare sinistra	8	2
Pregressa necrosi	7	4
Blocco di branca destra	2	1
Ritmo da pacemaker	2	1

Discussione

Lo scompenso cardiaco è uno dei problemi centrali della sanità per una prevalenza sempre crescente di costi umani ed economici e di gestione clinica.

Si vanno sempre più diffondendo unità ospedaliere per lo scompenso cardiaco col fine, soprattutto, di gestire i pazienti più complessi e di affrontare le instabilizzazioni e le fasi più delicate dell'implementazione terapeutica. Al di fuori di questi casi particolari la maggior parte dei pazienti viene gestita nell'ambito della medicina generale, contesto nel quale molti studi hanno evidenziato una bassa accuratezza diagnostica[12-16] che deriva, in parte, dal fatto che il medico di famiglia opera quasi sempre senza adeguati ausili strumentali, e basa la diagnosi su dati clinici poco specifici, e comuni a diverse condizioni patologiche extracardiache (broncopneumopatie, sindromi anemiche, nefropatie, affezioni venose periferiche). Per questo motivo tra l'altro, molti pazienti assumono in maniera inappropriata terapie per lo scompenso cardiaco.

Nella nostra casistica la conferma della diagnosi è stata ottenuta in poco più della metà dei casi, e i medici di famiglia hanno mostrato la tendenza ad avviare un trattamento farmacologico anche in assenza di una conferma diagnostica strumentale, come è evidente dal fatto che tutti i pazienti da noi osservati assumevano una terapia con indicazione "scompenso cardiaco" (Tab. II).

Secondo le linee guida correnti la diagnosi di scompenso cardiaco deve basarsi su due presupposti essenziali: presenza di segni e/o sintomi a riposo o durante esercizio, ed evidenza obiettiva di disfunzione cardiaca a riposo[1], dimostrata nella stragrande maggioranza dei casi con ecocardiografia. L'accesso alla metodica presenta tuttavia tempi di attesa eccessivamente lunghi in molte realtà, compresa la nostra; dati non pubblicati, rilevati da un'indagine condotta dalla sezione calabrese dell'ANMCO, riportano attese superiori ai 2 mesi.

Appare pertanto necessario selezionare i pazienti da sottoporre a ecocardiografia attraverso test diagnostici semplici, impiegabili da parte del medico di base, che abbiano mostrato un elevato valore predittivo negativo, in contesti rappresentativi della clinica pratica. L'ECG e il dosaggio del BNP sembrano essere utili a questo scopo.

Nella popolazione da noi studiata, la concentrazione del BNP è risultata più elevata tra i pazienti con insufficienza cardiaca: (162 ± 226 pg/ml gruppo A vs 73 ± 23 pg/ml gruppo B, $p < 0.01$), e il BNP si è dimostrato utile per escludere la diagnosi di scompenso cardiaco in presenza di sospetto clinico: solo il 7% dei pazienti del gruppo A aveva valori di BNP inferiori al valore stabilito come cut-off di normalità, contro il 35% di quelli del gruppo B.

Nel nostro studio il BNP ha mostrato una specificità inferiore a quella osservata in studi precedenti, dimostrandosi pertanto non idoneo per test di screening; ciò può essere spiegato da alcune differenze nella selezione della popolazione e nei metodi impiegati. I pazienti arruolati nel nostro studio rappresentano la reale "utenza" della nostra medicina generale, senza selezione preliminare rispetto a data di insorgenza dei sintomi, durata di eventuali trattamenti, malattie concomitanti, grado e tipo di disfunzione ventricolare sinistra, età.

Nello studio di McDonagh et al.[6] è stato utilizzato un cut-off di 17.9 pg/ml, quindi molto vicino al nostro, ma la valutazione ha riguardato 37 pazienti selezionati da una popolazione di 2000 soggetti contattati attraverso un questionario. I soggetti inclusi nello studio venivano preventivamente selezionati per decadi a partire dall'età di 25 anni e l'età media della popolazione era inferiore a quella dei nostri pazienti (50.9 ± 14 vs 70 ± 10 anni). Veniva considerata la sola disfunzione sistolica e la definizione di scompenso prevedeva una frazione di eiezione < 30%.

Lo studio di Cowie et al.[5] è stato condotto con un protocollo simile al nostro ed ha valutato 122 pazienti consecutivi con prima diagnosi di scompenso cardiaco. Per 106 di essi era disponibile la valutazione del BNP; di questi 29 erano considerati affetti da scompenso cardiaco secondo criteri simili a quelli da noi impiegati; tuttavia il cut-off di normalità per il BNP era stabilito in 22.2 pmol/l (pari a circa 76 pg/ml).

Il BNP appare di ausilio nell'iter diagnostico dello scompenso cardiaco, e nella nostra casistica ha mostrato sensibilità e valore predittivo negativo paragonabili a quelli già consolidati dall'ECG[17]. L'associazione dei due test (ECG e BNP), come già riportato in preceden-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:26:01

ti osservazioni[18], potrebbe migliorare l'accuratezza diagnostica complessiva.

In conclusione, i test per la diagnosi di insufficienza cardiaca non possono essere considerati sostitutivi della clinica, e le proposte di impiego di nuovi strumenti per la diagnosi vanno testate "sul campo", cercando di riprodurre le condizioni reali del loro possibile utilizzo nella pratica medica. Il ruolo del BNP in questo contesto potrà essere meglio chiarito con la disponibilità di kit per il dosaggio a letto del malato e con la realizzazione di studi più ampi di quelli attualmente disponibili. I risultati del nostro studio fanno ritenere che il BNP possa essere utile per distinguere i pazienti nei quali, in presenza di sintomi sospetti, la diagnosi di insufficienza cardiaca è improbabile, da quelli con alta probabilità di scompenso cardiaco, ai quali riservare l'esecuzione di esami diagnostici di secondo livello. Nel contesto da noi studiato, il dosaggio del BNP, per la sua bassa specificità, appare invece di scarsa utilità quale test per lo screening di insufficienza cardiaca. L'impiego combinato dell'ECG e del dosaggio del BNP sembra migliorare l'accuratezza diagnostica e potrebbe rivelarsi uno strumento di facile impiego nella medicina generale per la corretta diagnosi di scompenso cardiaco.

Riassunto

Razionale. Scopo di questo studio è stato valutare l'utilità diagnostica del peptide natriuretico cerebrale (BNP) in una popolazione non selezionata di pazienti con sintomi e/o segni sospetti per insufficienza cardiaca.

Materiali e metodi. Ottantatre pazienti (47 uomini e 36 donne, età media 70 ± 10 anni) sono stati inviati consecutivamente al nostro ambulatorio ospedaliero dai loro medici curanti, con diagnosi di scompenso cardiaco.

Risultati. La valutazione clinico-strumentale ha confermato la diagnosi in 45 casi (54%) (gruppo A), escludendola nei restanti 38 (46%) (gruppo B). I gruppi erano confrontabili per età, peso, statura, frequenza cardiaca, pressione arteriosa. Sono risultate differenze significative per frazione di eiezione (44 ± 10% gruppo A vs 60 ± 7% gruppo B, $p < 0.01$) e concentrazione ematica del BNP (162 ± 226 pg/ml gruppo A vs 73 ± 23 pg/ml gruppo B, $p < 0.05$). Quarantadue pazienti del gruppo A (93%) e 25 del gruppo B (65%) avevano un valore di BNP > 20 pg/ml ($p < 0.05$); utilizzando questo valore di cut-off si otteneva una sensibilità per la diagnosi di insufficienza cardiaca del 93%, specificità del 34%, valore predittivo negativo dell'81%, valore predittivo positivo del 62%. Un referto elettrocardiografico "anormale" veniva riportato in 42 pazienti (93%) del gruppo A ed in 14 (36%) del gruppo B ($p < 0.01$); la presenza di anomalie elettrocardiografiche mostrava una sensibilità per la diagnosi di insufficienza cardiaca del 93%, specificità del 63%, valore predittivo negativo dell'89%, valore predittivo positivo del 77%.

Conclusioni. Nella popolazione da noi esaminata il BNP ha confermato l'elevato valore predittivo negativo riportato in letteratura, e pertanto può essere utile nell'iter diagnostico dello scompenso cardiaco per escludere la diagnosi in pazienti con sintomi e/o segni sospetti per insufficienza cardiaca e per selezionare i pazienti da sottoporre a esami di secondo livello.

Parole chiave: Peptidi natriuretici; Scompenso cardiaco.

Bibliografia

1. Remme WJ, Swedberg K, for the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Eur Heart J 2001; 22: 1527-60.
2. Murdoch DR, Byrne J, Morton JJ, et al. Brain natriuretic peptide is stable in whole blood and can be measured using a simple rapid assay: implications for clinical practice. Heart 1997; 78: 594-7.
3. Masson S, Gorini M, Salio M, Lucci D, Latini R, Maggioni AP. Clinical correlates of elevated plasma natriuretic peptides and Big endothelin-1 in a population of ambulatory patients with heart failure. A substudy of the Italian Network on Congestive Heart Failure (IN-CHF) registry. IN-CHF Investigators. Ital Heart J 2000; 1: 282-8.
4. Gobinet GA, Valli N, Filliatre H, Dubernet MF, Dedeystere O, Bordenave L. Stability of brain natriuretic peptide (BNP) in human whole blood and plasma. Clin Chem Lab Med 2000; 38: 519-23.
5. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. Lancet 1997; 350: 1349-53.
6. McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. Lancet 1998; 351: 9-13.
7. Nielsen OW, McDonagh TA, Robb S, et al. How to use brain natriuretic peptide to diagnose left ventricular systolic dysfunction in the community. Eur J Heart Fail 2001; 3 (Suppl 1): S5-S6.
8. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, 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; 37: 379-85.
9. Morrison LK, Harrison A, Kryshnaswamy 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; 39: 202-9.
10. How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure. Eur Heart J 1998; 19: 990-1003.
11. Clerico A, Iervasi G, Del Chicca MG, et al. Analytical performance and clinical usefulness of a commercially available IRMA kit for measuring atrial natriuretic peptide in patients with heart failure. Clin Chem 1996; 42: 1627-33.
12. Remes J, Miettinen H, Reunanen A, Pyorala K. Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care. Eur Heart J 1991; 12: 315-21.
13. Marantz PR, Tobin JN, Wassertheil-Smoller S, et al. The relationship between left ventricular systolic function and

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:26:01

congestive heart failure diagnosed by clinical criteria. Circulation 1998; 77: 607-12.
14. Misuraca G, Serafini O, Caporale R, et al. Prevalenza e caratteristiche cliniche dell'insufficienza cardiaca in un campione di popolazione della Calabria. G Ital Cardiol 1998; 28: 1385-90.
15. Wheeldon NM, MacDonald TM, Flucker CJ, McKendrick AD, McDevitt DG, Struthers AD. Echocardiography in chronic heart failure in the community. QJM 1993; 86: 17-23.
16. Francis CM, Caruana L, Kearney P, et al. Open access echocardiography in management of heart failure in the community. BMJ 1995; 310: 634-6.
17. Davie AP, Francis CM, Love MP, et al. Value of the electrocardiogram in identifying heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. BMJ 1996; 312: 222.
18. Fox KF, Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Poole-Wilson PA, Sutton GC. A Rapid Access Heart Failure Clinic provides a prompt diagnosis and appropriate management of new heart failure presenting in the community. Eur J Heart Fail 2000; 2: 423-9.