

Péptido cerebral natriurético en atención primaria: valor diagnóstico en la insuficiencia cardíaca

A.I. González-González^a, J.M. Lobos-Bejarano^b, C. Horrillo-García^c, J. Castellanos-Maroto^d, S. Díaz-Sánchez^e, A. Castellanos-Rodríguez^f, J.L. Martínez-Carrasco, M. Taboada-Tabeada y J.L. Miraflores-Carpio
(Miembros del grupo de trabajo PICAP)

<p>Objetivo. Determinar la validez y la utilidad del péptido cerebral natriurético (BNP) para el diagnóstico de la disfunción ventricular izquierda (DVI).</p> <p>Diseño. Estudio descriptivo, prospectivo, multicéntrico, de validación de prueba diagnóstica.</p> <p>Emplazamiento. Consultas de atención primaria localizadas en la Comunidad de Madrid.</p> <p>Participantes. Muestra consecutiva de pacientes con riesgo elevado de presentar DVI.</p> <p>Intervenciones. Se recogerán datos de la anamnesis, la exploración física, el electrocardiograma y la radiografía de tórax para registrar los factores de riesgo de DVI, así como la presencia o ausencia de síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva según los criterios de Framingham. La determinación del BNP se realizará en las consultas de atención primaria a todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión utilizando el Triage BNP test. Todos los pacientes incluidos en el estudio serán remitidos a un servicio de ecocardiografía para la realización de un ecocardiograma que constituirá la prueba de referencia. La valoración ecocardiográfica será realizada por dos cardiólogos independientes que desconocerán los valores de BNP.</p> <p>Mediciones principales. Las concentraciones de BNP se compararán según el tipo y el grado de DVI. Se empleará el análisis de las curvas ROC para comprobar la capacidad del BNP para diagnosticar DVI. El valor óptimo de sensibilidad y especificidad se estimará mediante la posición en la curva resultante de la mínima distancia al punto de corte de mejor sensibilidad y especificidad. Posteriormente se calcularán la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos positivo y negativo.</p> <p>Discusión. El BNP pueden complementar la información ofrecida por otras pruebas diagnósticas y puede incluirse como factor importante en la toma de decisiones clínico-terapéuticas.</p> <p>Palabras clave: Péptido cerebral natriurético. Insuficiencia cardíaca. Pruebas diagnósticas.</p>	<p>BRAIN Natriuretic Peptide in Primary Care: ITS DIAGNOSTIC VALUE IN HEART FAILURE</p> <p>Objective. To determine the validity and usefulness of brain natriuretic peptide (BNP) for diagnosing left ventricular dysfunction (LVD).</p> <p>Design. Prospective, descriptive, multi-centred study to validate the diagnostic test.</p> <p>Setting. Primary care centres in the Community of Madrid, Spain.</p> <p>Participants. Consecutive sample of patients at high risk of presenting with LVD.</p> <p>Interventions. Data will be gathered from anamnesis, physical examination, ECG, and chest x-ray to find the risk factor(s) for LVD and the presence or absence of symptoms of congestive heart failure according to the Framingham scale. BNP will be determined at PC clinics in all patients who meet the inclusion criteria, using the "triage BNP test." All patients included in the study will be referred to an echocardiography service for an echocardiogram, which will be the gold standard test. Two independent cardiologists will evaluate the echocardiograph without knowing the BNP values.</p> <p>Main measurements. BNP concentrations will be compared against the kind and degree of LVD. ROC curves analysis will test the capacity of BNP to diagnose LVD. Optimal sensitivity and specificity value will be calculated by means of the position on the curve resulting from the minimum distance at the cut-off point for best sensitivity and specificity. Then, sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values will be calculated.</p> <p>Discussion. BNP can complement the information provided by other diagnostic tests. It should be included as an important factor in the taking of clinical-therapeutic decisions.</p> <p>Key words: Brain natriuretic peptide. Congestive heart failure. Routine diagnostic tests.</p>	<p>^aGrupo de enfermedades cardiovasculares SMMFYC. Servicios Sanitarios. Gerencia de AP Área 10. Madrid. España.</p> <p>^bGrupo de enfermedades cardiovasculares semFYC. Centro de salud Villablanca. Área 1. Madrid. España.</p> <p>^cCentro de Salud Fuenllar. Área 5. Madrid. España.</p> <p>^dCentro de Salud Potes. Área 11. Madrid. España.</p> <p>^eCentro de Salud Getafe Norte. Área 10. Madrid. España.</p> <p>^fCentro de Salud Tres Cantos. Área 5. Madrid. España.</p> <p>Fuente de financiación: Astra Zeneca, S.A. y BIOMED, S.A.</p> <p>Correspondencia: A.I. González González. Grupo de enfermedades cardiovasculares smmFYC. Servicios Sanitarios. Gerencia de AP. Área 10. Madrid. Avda. Juan de la Cierva, s/n. 28902 Getafe. Madrid. España.</p> <p>Correo electrónico: agonzalez.gapm10@salud.madrid.org</p> <p>Manuscrito recibido el 10 de febrero de 2005. Manuscrito aceptado para su publicación el 21 de marzo de 2005.</p>
---	---	---

Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) es una de las enfermedades más relevantes de la medicina actual. Su morbilidad es elevada y la prevalencia e incidencia de este síndrome, a pesar de los avances en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, ha seguido en los últimos años un ascenso preocupante que la convierte en una de las más importantes fuentes de consumo de recursos sanitarios. En todos los foros se habla de esta enfermedad en términos de epidemia, y las previsiones son de un incremento mayor en los próximos años¹. La importancia del diagnóstico precoz de la IC es evidente, sobre todo en pacientes con daño estructural miocárdico asintomáticos o con escasa sintomatología, tributarios de un tratamiento farmacológico que consigue modificar el curso clínico de manera eficaz²⁻⁴.

En diferentes estudios centrados en la fisiopatología de la IC se han identificado mecanismos neurohormonales que sirven como marcadores pronóstico de esta enfermedad. Entre estos factores destaca la familia de los péptidos natriuréticos, entre los cuales el de mayor interés es el péptido cerebral natriurético (BNP), aislado del cerebro porcino e identificado con posterioridad como una hormona de síntesis y liberación cardíaca en humanos, especialmente en el ventrículo⁵.

El mecanismo de síntesis y liberación del BNP no está claramente definido, aunque se encuentran valores elevados del BNP en circunstancias que cursan con disfunción ventricular sistólica y diastólica, ya en fases muy precoces, y es el marcador neurohormonal que primero se eleva en la historia natural de la IC. Por ello, la determinación plasmática del BNP ha sido identificada en diversos trabajos como un método excelente para el cribado de la disfunción ventricular izquierda (DVI) en la población con sospecha diagnóstica⁶ o tras un infarto agudo de miocardio (IAM)⁷. De hecho, se ha llegado a señalar que un valor normal de BNP prácticamente excluye la posibilidad de disfunción ventricular sistólica en un paciente con disnea⁸ o de evolución hacia IC tras un IAM⁷. El BNP ha demostrado ser también un excelente marcador bioquímico en la IC, ya que sus valores plasmáticos se han asociado con el estado funcional del paciente y el grado de DVI⁹, y se pueden utilizar como método de control en el tratamiento de la IC (un buen tratamiento se correlacionaría con el descenso de las concentraciones de BNP)¹⁰⁻¹².

Son pocos los estudios de investigación en los que se valora la utilidad de la determinación del BNP en atención primaria (AP), y los resultados de las investigaciones disponibles poseen limitaciones de diseño y son controvertidos¹³⁻¹⁶. La importancia de reconocer la IC lo antes posible, sobre todo en la población con un mayor perfil de riesgo de presentarla, y la mala accesibilidad desde la con-

sulta de AP a las pruebas diagnósticas confirmatorias, como la ecocardiografía, obligan a la búsqueda de nuevas herramientas que faciliten la aproximación diagnóstica de los pacientes con IC.

Objetivos

General

Determinar la validez y la utilidad del BNP para diagnosticar precozmente a los pacientes con perfil de riesgo de DVI elevado.

Específicos

- Determinar el cociente de probabilidad para los diferentes valores del BNP con el fin de establecer el valor a partir del cual la prueba se considera positiva.
- Determinar la sensibilidad y especificidad del BNP para diagnosticar precozmente a los pacientes con DVI, tanto asintomática como sintomática.
- Determinar los valores predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) del BNP para diagnosticar de manera precoz a los pacientes con DVI, tanto asintomática como sintomática.

Pacientes y método

Diseño del estudio

Estudio multicéntrico prospectivo fase 4 de Feinstein de la validación de una prueba diagnóstica.

Emplazamiento

El estudio se realizará en 5 centros de salud de diferentes áreas sanitarias (1, 5, 10 y 11) de la Comunidad de Madrid.

Criterios de inclusión y exclusión

Participarán los pacientes que presentan un perfil de riesgo elevado de DVI según el estudio Framingham y se incluirán tanto a los pacientes sin clínica de IC como a los sintomáticos, siempre y cuando no haya un diagnóstico previo ecocardiográfico documentado de presencia de DVI.

Se considerará que un paciente presenta un perfil de riesgo elevado de DVI cuando se cumplan los siguientes criterios:

- Edad ≥ 50 años, hipertensión arterial (HTA) y presencia de otro factor de riesgo acompañante, como hipertrofia ventricular izquierda (HVI) en el electrocardiograma (ECG), diabetes mellitus y/o antecedentes de cardiopatía isquémica.
- Edad ≥ 70 años y presencia de alguno de los factores de riesgo previamente mencionados.

Se excluirá a los pacientes en estado terminal, con deficiencia mental, enfermedad psiquiátrica severa y usuarios de otras drogas, así como los que presenten alguna enfermedad basal crónica descompensada en el momento de su inclusión en el estudio.

Método de selección de los sujetos

Los pacientes se seleccionarán de manera consecutiva a partir de 7 consultas de AP. Se solicitará su participación en el estudio de manera voluntaria, previa firma de un consentimiento informado.

Cálculo del tamaño de la muestra necesario

Para detectar una especificidad del 70% se necesitará una muestra de 323 pacientes con un perfil de riesgo elevado de DVI y ecocardiografía negativa; para detectar una sensibilidad de un 90% se necesitará una muestra de 138 pacientes con un perfil de riesgo elevado de DVI y una ecocardiografía positiva (nivel de confianza del 95% y un error de precisión máximo del 5%)^{13,15}.

Intervenciones

Se recogerán datos de la anamnesis, la exploración física, el ECG y la radiografía de tórax para registrar los factores de riesgo de DVI, así como la presencia o ausencia de síntomas/signos de IC según los criterios de Framingham.

El estado funcional se valorará siguiendo la clasificación de la New York Heart Association (NYHA)¹⁶ y la clasificación de la AHA-ACC¹⁷. Se registrarán también los tratamientos farmacológicos que se estén realizando.

Se considerará que un paciente es hipertenso cuando haya evidencia en la historia clínica del diagnóstico de HTA, con independencia de que reciba un tratamiento antihipertensivo. El antecedente de cardiopatía isquémica incluirá el diagnóstico de IAM, angina estable o angina inestable. Los criterios que se utilizarán para identificar el resto de factores de riesgo serán: diabetes mellitus como la presencia de glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl o una glucemia al azar ≥ 200 mg/dl con síntomas, o la toma de antiidiabéticos orales y/o insulina; cardiomegalia como un índice cardiotorácico en la radiografía de tórax $> 0,5$; HVI cuando se cumplan los criterios de Sokolow-Lyon; y soplo clínicamente significativo como la presencia de un soplo sistólico de intensidad $\geq III/VI$ o cualquier grado de soplo diastólico. También se registrará la presencia de otros factores de riesgo de IC, como la obesidad (índice de masa corporal ≥ 30), las alteraciones en el ECG, en las que se incluirán, además de la HVI, la taquicardia sinusal, la fibrilación auricular, las extrasístoles ventriculares, el bloqueo auriculoventricular de distinto grado, el bloqueo completo de rama izquierda, el crecimiento de la aurícula izquierda y/o derecha, y las alteraciones del segmento ST y las ondas T y/o Q; y el consumo de tabaco expresado como presencia o ausencia del hábito.

La extracción sanguínea para la determinación del BNP se realizará en las consultas de AP y todos los pacientes incluidos en el estudio serán remitidos a un servicio de ecocardiografía para la realización de un ecocardiograma que constituirá la prueba de referencia. La determinación del BNP se realizará mediante el Triage BNP test, que permite la obtención de un resultado en la propia consulta del médico de familia previa extracción de 2 ml de sangre fresca venosa. La valoración de las concentraciones de BNP será realizada por un grupo de investigadores que desconocerán los resultados de la ecocardiografía.

La valoración ecocardiográfica será realizada por dos cardiólogos independientes que desconocerán los valores de BNP. Se calculará la fracción de eyeción del ventrículo izquierdo (FEVI) a través del método Simpson y se definirá la disfunción sistólica en valores $< 50\%$ de FEVI¹⁸. La valoración de la función diastólica del ventrículo izquierdo se realizará mediante la determinación con ecocardiografía Doppler de los siguientes parámetros¹⁸: relación onda E/A (normal > 1), tiempo de desaceleración de la on-

da E (normal 200-220 ms), tiempo de relajación isovolumétrica (normal > 100 ms), velocidad máxima de la onda AR en venas pulmonares (menor 35 cm/s), diferencia entre la duración de la onda AR de las venas pulmonares y la onda A del flujo mitral (normal < 20 ms), velocidad de la onda E por Doppler tisular (normal > 8 cm/s) y la velocidad de propagación del llenado mitral en modo M-color (normal > 45 cm/s). Se considerará que hay disfunción diastólica cuando se encuentren alterados tres o más de los anteriores parámetros. Se utilizará el equipo ecocardiográfico ACUSON SEQUOIA 512 del Hospital Gregorio Marañón.

Definiciones y métodos de medida de las variables principales

1. Variables principales:

- Concentraciones plasmáticas de BNP en pg/ml.
- FEVI conservada: $\geq 50\%$.
- Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo: sí/no.
- Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo: sí/no.

2. Variables descriptivas:

- Edad ≥ 50 años: sí/no.
- Edad ≥ 70 años: sí/no.
- Antecedente de HTA: sí/no. En caso afirmativo se especificará el año de diagnóstico.
- Presencia de HVI en el ECG: sí/no.
- Antecedente de diabetes mellitus: sí/no. En caso afirmativo se especificará el año de diagnóstico.
- Cardiomegalia en la radiografía de tórax PA: sí/no.
- Antecedentes de cardiopatía isquémica: sí/no. En caso afirmativo se especificará el año del diagnóstico.
- Estado funcional del paciente según clasificación de la NYHA: I, II, III o IV.
- Estadios de la clasificación de la AHA-ACC: A, B, C o D.
- Criterios diagnósticos de Framingham: sí/no.
- Tratamientos farmacológicos que realice el paciente en el momento de inclusión en el estudio: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), bloqueadores beta, digital y otros.

3. Variables predictoras:

- Edad en años.
- Sexo: mujer/varón.
- Antecedentes de cardiopatía isquémica: sí/no. En caso afirmativo se describirá el año de diagnóstico.
- Antecedentes de valvulopatía: sí/no. En caso afirmativo se describirán el año de diagnóstico y la válvula afectada.
- Antecedentes de diabetes mellitus: sí/no.
- Antecedente de HTA: sí/no.
- Antecedentes de tabaquismo: sí/no.
- Obesidad: sí/no.
- Alteraciones electrocardiográficas: sí/no.

Estrategia de análisis

- Exploración de las variables y creación de variables transformadas o derivadas.
- Análisis descriptivo de la muestra. Descripción mediante proporciones o media y desviación estándar de las siguientes variables: edad, antecedente de cardiopatía isquémica, valvulopatía, HTA, diabetes mellitus, tabaquismo, obesidad y ECG anormal.
- Análisis de las características de la prueba: se empleará el aná-

lisis de las curvas ROC para comprobar la capacidad del BNP para diagnosticar DVI. El valor óptimo de sensibilidad y especificidad se estimará mediante la posición en la curva resultante de la mínima distancia al punto de mejor sensibilidad y especificidad. El área bajo la curva indicarán el grado de discriminación de la variable analizada. Posteriormente se calculará la sensibilidad, la especificidad, el VPP y el VPN, y sus correspondientes intervalos de confianza.

Discusión

Limitaciones del diseño

En estudios previos se ha señalado que la administración de ciertos fármacos como los IECA¹⁹, los digitálicos²⁰ o los bloqueadores beta²¹ puede modificar los valores plasmáticos del BNP y limitar su potencial como marcador de DVI. La valoración en el presente estudio de la toma o no de dichos fármacos adquiere una mayor importancia al tratarse de pacientes con un riesgo elevado de IC que, por tanto, presentan factores de riesgo que les hacen subsidiarios de recibir dichos tratamientos.

Al tratarse de un estudio cuyo emplazamiento será la consulta de AP, con mucha probabilidad no se conseguirá incluir en la muestra a todo el espectro de pacientes con IC y es difícil que encontremos a pacientes en los estados funcionales más severos (estadio IV de la NYHA). Asimismo, también será difícil incluir a los pacientes con antecedente de cardiopatía isquémica, ya que dichos pacientes suelen tener una ecocardiografía realizada una vez diagnosticados ya desde atención especializada.

Aplicabilidad práctica

Los resultados de la presente investigación servirán para valorar el papel de la determinación del BNP en sangre venosa o plasma en las consultas de AP con los siguientes objetivos:

- Preseleccionar a los pacientes con sospecha de DVI subsidiarios de realización de ecocardiografía, prueba poco accesible para el médico de familia.
- Facilitar la realización del diagnóstico diferencial de la disnea: un valor normal de BNP puede excluir prácticamente la posibilidad de DVI en pacientes con disnea.
- Conocer de forma aproximada la severidad de la DVI mediante la asociación entre valores plasmáticos de BNP y el estado funcional del paciente y el grado de DVI.
- Una vez conocido el diagnóstico de DVI se puede utilizar el BNP para el control del tratamiento de la IC.

El BNP pueden complementar la información ofrecida por otras pruebas diagnósticas (criterios clínicos, ECG, radiografía de tórax) y puede incluirse como factor importante en la toma de decisiones clínico-terapéuticas.

Bibliografía

1. Cowie MR. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J*. 1997;18:208-25.
2. Díaz S, Lobos JM, García D. La insuficiencia cardíaca en la comunidad. Prevención, diagnóstico clínico y aproximación multidisciplinaria al paciente con insuficiencia cardíaca. *Med Clin (Barc)*. 2001;2 Supl 3:3-9.
3. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on morbidity and mortality in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the survival and left ventricular enlargement trial: the SAVE Investigators. *N Engl J Med*. 1992;327:669-77.
4. McKelvie RS, Benedict CR, Yusuf S. Evidence based cardiology. Prevention of congestive heart failure and management of asymptomatic left ventricular dysfunction. *BMJ*. 1999;318:1400-2.
5. Davidson NC, Naas AA, Hanson JK, Kennedy NS, Coutie WJ, Struthers AD. Comparison of atrial natriuretic peptide, and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic function. *Am J Cardiol*. 1996;77:828-31.
6. Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, Kazenegra R, Clopton P, Gardetto N. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point of care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am Heart J*. 2001;141:367-74.
7. Crilley JG, Farrer M. Left ventricular remodelling and brain natriuretic peptide after first myocardial infarction. *Heart*. 2001;86:638-42.
8. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazenegra 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.
9. Koglin J, Pehlivani S, Schwaiblmair M, Vogeser M, Cremer P, Von Scheidt W. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:1934-41.
10. Landray MJ, Lehman R, Arnold I. Measuring brain natriuretic peptide in suspected left ventricular systolic dysfunction in general practice: cross-sectional study. *BMJ*. 2000;320:985-6.
11. McClure SJ, Caruana L, Davie AP, Goldthorp S, McMurray JJV. Cohort study of plasma natriuretic peptides for identifying left ventricular dysfunction in primary care. *BMJ*. 1998;317:516-9.
12. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJS, Thompson SG, Poole-Wilson PA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet*. 1997;350:1349-53.
13. McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, Morton JJ, Ford I, Morrison CE, et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet*. 1998;351:9-13.
14. Kannel WB, D'Agostino RB, Silbershatz H, Belanger AJ, Wilson PWF, Levy D. Profile for estimating risk of heart failure. *Arch Intern Med*. 1999;159:1197-204.
15. Smith H, Pickering RM, Struthers A, Simpson I, Mant D. Biochemical diagnosis of ventricular dysfunction in elderly patients in general practice: observational study. *BMJ*. 2000;320:906-8.
16. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis. 9th ed. Boston: Little & Brown Co.; 1994.
17. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise

- the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). 2001. American College of Cardiology Web site. Disponible en: http://www.acc.org/clinical/guidelines/failure/hf_index.htm
18. Navarro-López F, De Teresa E, López-Sendón JL, Castro A, Anguita MP, Vázquez JA, et al. Guias de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en Insuficiencia Cardíaca y Shock Cardiogénico [monograph on the Internet]. Madrid: Sociedad Española de Cardiología, 2000 [accedido 9 Mar 05]. Disponible en: <http://www.secardiologia.es>.
19. Mizuno Y, Yasue H, Oshima S, Yoshimura M, Ogawa H, Morita E, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor on plasma B-type natriuretic peptide levels in patients with acute myocardial infarction. *J Card Failure*. 1997;3:287-93.
20. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Fukai D, Maeda Y, et al. Digitalis increases brain natriuretic peptide in patients with severe congestive heart failure. *Am Heart J*. 1997;134: 910-6.
21. Sanderson JE, Chan WW, Hung YT, Chan SK, Shun IO, Raymond K, et al. Effect of low dose beta-blockers on atrial and ventricular (B-type) natriuretic factor in heart failure: a double blind, randomised comparison of meprolol and a third generation vasodilating beta-blocker. *Br Heart J*. 1995;74: 502-7.