

PEPTIDUL NATRIURETIC DE TIP B/(BNP)

Utilizare preconizată

Testul pentru BNP efectuat cu ajutorul sistemului i-STAT este un test de diagnosticare *in vitro* pentru măsurarea cantitativă a peptidului natriuretic de tip B (BNP) în probe de sânge integral sau plasmă folosind EDTA ca anticoagulant. Măsurătorile BNP pot fi utilizate ca ghid în diagnosticarea și evaluarea severității insuficienței cardiace congestive.

Descrierea metodei

Cartușul de testare i-STAT BNP utilizează o metodă de analiză de imunoabsorbție legată de enzimă (ELISA) în două locuri. Anticorpi specifici BNP sunt amplasați pe un senzor electrochimic fabricat pe un cip de silicon. De asemenea, într-un alt loc de pe cipul de silicon cu senzor este depus un conjugat enzimatic de anticorp/fosfatază alcalină specific unei porțiuni separate a moleculei BNP. Proba de sânge integral sau plasmă este adusă în contact cu senzorii, permițând dizolvarea conjugatului enzimatic în probă. BNP din probă este etichetată c fosfatază alcalină și este captată la suprafața senzorului electrochimic pe o perioadă de incubare de aproximativ șapte minute. Proba este spălată de pe senzori, la fel și excesul de conjugat enzimatic. Lichidul de spălare conține un substrat pentru enzima fosfatază alcalină. Enzima legată de anticorp/antigen/anticorp clivează substratul, eliberând un produs detectabil electrochimic. Senzorul electrochimic (amperometric) măsoară acest produs enzimatic, care este proporțional cu concentrația de BNP din probă.

Conținut

Fiecare cartuș i-STAT BNP conține un orificiu de admisie pentru probă, senzori pentru detectarea BNP așa cum este descris mai sus și toți reactivii necesari pentru efectuarea testului. Cartușul conține o soluție tampon și conservanți. Mai jos este prezentată o listă a ingredientelor reactive:

Ingredient reactiv	Sursă biologică	Cantitate minimă
Conjugat de anticorp/fosfatază alcalină	IgG murină : Intestin de bovină	0,009 µg
IgG	IgG caprină : IgG murină	8,5 µg : 8 µg
Fosfat de sodiu-aminofenil	Nu este cazul	0,9 mg
Heparină	Intestin de porcină	0,45 IU
IgM	IgM murină	0,3 µg

Trasabilitate metrologică

Analiza pentru peptidul natriuretic de tip B (BNP) efectuată cu ajutorul sistemului i-STAT măsoară concentrația (cantitatea de substanță) de BNP din plasmă sau din fracțiunea de plasmă din sângele integral anticoagulat cu EDTA (unități de măsură: pg/mL sau ng/L) pentru utilizare în diagnosticarea *in vitro*. Valorile BNP atribuite controalelor și materialelor de verificare a calibrării ale sistemului i-STAT sunt trasabile la calibratorul funcțional al i-STAT pregătit din BNP sintetic (Peptide International, Louisville, KY, număr de catalog 4212v). Controalele și materialele de verificare a calibrării ale sistemului i-STAT sunt validate pentru utilizare numai împreună cu sistemul i-STAT și se poate ca valorile atribuite să nu fie comutabile la alte metode. Informații suplimentare despre trasabilitatea metrologică sunt puse la dispoziție de i-STAT Corporation.

Interval raportabil

Testul i-STAT BNP va raporta între 15 și 5000 pg/mL (ng/L). Probele situate sub intervalul raportabil vor afișa „<15 pg/mL” pe afișajul analizorului. Probele care depășesc intervalul raportabil vor afișa „>5000 pg/mL”.

Interval de referință

Au fost analizate probe de sânge integral și plasmă de la 165 de donatori aparent sănătoși. S-a stabilit că intervalul de referință superior de 95% este 50 pg/mL (ng/L).

Observație: Fiecare centru trebuie să își stabilească propriul interval de referință folosind analiza i-STAT BNP.

Semnificația clinică

Insuficiența cardiacă congestivă (ICC) este un sindrom clinic complex ce determină un debit cardiac scăzut, care este insuficient pentru a îndeplini nevoile metabolice ale organismului.¹ Aceasta poate fi cauzată de disfuncția unuia dintre ventricule în sistolă (constricție), diastolă (relaxare) sau ambele.² Cel mai frecvent întâlnită cauză subiacentă a ICC este boala coronariană. Printre alte cauze se numără: hipertensiune, miocardită, boală valvulară și cauze idiopatice (necunoscute).³

Printre simptomele comune se numără: dispnee paroxistică nocturnă, ortopnee, dispnee de efort, tuse nocturnă și edem periferic.² Printre semnele clinice se numără presiunea venoasă jugulară ridicată, raluri la auscultația pulmonară, prezența uni a treia și edem periferic.² Din păcate, aceste semne și simptome sunt variabile, iar atunci când sunt prezente, sunt nespecifice deoarece alte entități clinice precum boala pulmonară obstructivă cronică poate prezenta un tablou clinic similar.⁴

Peptidul natriuretic de tip B (BNP) face parte dintr-o familie de neurohormoni peptidici cu structură similară care include, de asemenea, peptidul natriuretic atrial (ANP) și peptidul natriuretic de tip C (CNP), a căror funcție este să regleze tensiunea arterială, echilibrul electrolitic și volumul de lichide. ANP este stocat în granule în atri și este eliberat rapid ca răspuns la întinderea atriului. În schimb, BNP este sintetizat, stocat și eliberat în principal de miocardul ventricular ca răspuns la creșterea de volum și supraîncărcarea de presiune.¹ Pre-pro-BNP (134 aminoacizi) este sintetizat în miocite cardiace și este procesat o moleculă precursor pro-BNP (108 aminoacizi). Pro-BNP este apoi clivat în BNP fiziologic activ (32 aminoacizi) și un fragment N-terminal numit N-Terminal pro-BNP (76 aminoacizi).³

Numeroase studii clinice sugerează potențiala utilitate clinică a BNP-ului din plasmă în:

1. diagnosticarea dispneei și ICC^{4,5}
2. detectarea disfuncției sistolice și diastolice a ventriculului stâng^{6,7}
3. prognosticul pacienților cu ICC și sindroame coronariene acute^{8,9} și
4. monitorizarea terapiei pacienților cu ICC^{10,11}

Mai multe studii determină valoarea BNP pentru a facilita diagnosticarea ICC la pacienții care prezintă dispnee.¹² Davis et al. au măsurat nivelurile de ANP și BNP la 52 de pacienți cu dispnee acută.^{12,13} Aceștia au descoperit că concentrațiile BNP în plasmă la internare reflectau mai precis diagnosticul final decât valorile fracției de ejeție (FE) sau concentrațiile de ANP din plasmă. Morrison et al. au demonstrat, de asemenea, că testarea rapidă a BNP ar putea ajuta la diferențierea între etiologiile pulmonare ale dispneei și cele cardiace.⁴ În plus, Grupul operativ al „Task Force of the European Society of Cardiology for the Diagnosis and Treatment of Chronic HF”, „Societății Europene de Cardiologie pentru Diagnosticarea și Tratatamentul IC” cronice a inclus utilizarea testului pentru peptidul natriuretic (de exemplu, BNP) împreună cu electrocardiografia și radiografiile toracice în orientările sale privind diagnosticarea sau excluderea IC.¹⁴

Studiul Breathing Not Properly, un studiu prospectiv internațional cu 1586 de pacienți, a validat utilitatea clinică a măsurătorii rapide a BNP, folosite împreună cu alte informații clinice, pentru diagnosticarea sau excluderea ICC în departamentul de urgență¹⁵. Nivelurile BNP erau mult mai crescute la pacienții cu ICC ulterioară decât la cei cu dispnee extracardiacă (675 pg/mL vs. 110 pg/mL). O valoare de cut-off a BNP de 110 pg/mL a relevat o sensibilitate de 90% și o specificitate de 76% pentru diferențierea ICC de alte cauze ale dispneei, și o valoare de cut-off de 50 pg/mL a avut o valoare predictivă negativă de 96%. Rata de indecizie a medicilor din departamentul de urgență în încercarea obținerii unui diagnostic la pacienții cu dispnee a fost de 43%. Dacă medicii ar fi avut la dispoziție nivelurile BNP, rata de indecizie ar fi scăzut la 11%. În analiza multivariată, nivelurile BNP au contribuit întotdeauna la diagnostic, chiar și după luarea în calcul a antecedentelor și a examenului fizic.

Nivelurile BNP sunt, de asemenea, crescute la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă, iar valorile pot fi folosite pentru a evalua severitatea ICC, deoarece sunt corelate atât cu clasa funcțională New York Heart Association (NYHA), cât și cu prognosticul pacientului.¹⁶

Steg et al. au indicat în 2005 că valoarea BNP este în mod consecvent superioară determinării ecocardiografice izolate a FE a ventriculului stâng în vederea identificării pacienților cu ICC, indiferent de valoarea de prag.¹⁶ Ecocardiografia bidimensională a fost mai puțin sensibilă decât o simplă determinare a BNP în diagnosticarea ICC. Cu toate acestea, cele două variabile au valoare adăugată marcată în diagnostic și atunci când sunt combinate au o acuratețe mult îmbunătățită comparativ cu oricare dintre aceste metode folosită izolat. Acest lucru arată în mod clar că, atunci când este cazul, ele trebuie folosite împreună.¹⁶

Studiile indică, de asemenea, că BNP are un rol în evaluarea prognosticului la pacienții cu insuficiență cardiacă.¹⁷ BNP este un indicator de prognostic puternic pentru pacienții cu ICC în orice stadiu al bolii și pare să fie un predictor mai bun al supraviețuirii față de indicatori de prognostic, cum ar fi clasa New York Heart Association, valorile creatininei serice și, posibil, fracția de ejeție a ventriculului stâng.¹⁸ Riscul relativ de deces crește cu aproximativ 35% pentru fiecare creștere de 100 pg/mL a BNP la pacienții cu ICC.¹⁸ Valorile BNP crescute prezic, de asemenea, supraviețuirea la pacienții despre care nu se știe că suferă de ICC, riscul fiind de două ori mai mare la pacienții cu o valoare BNP >20 pg/mL.¹⁸

S-a demonstrat că BNP prezice de asemenea morbiditatea și mortalitatea în alte afecțiuni cardiovasculare, precum sindroamele coronariene acute și infarctul miocardic acut.¹⁹ Pacienții cu SCA și niveluri BNP crescute au o rată mai mare a complicațiilor cardiace și o mortalitate mai mare după infarct miocardic.

La măsurarea unei serii de hormoni (printre care BNP și catecolamine) într-un interval de una la patru zile după infarctul acut, BNP a fost singurul predictor independent pentru fracțiunea de ejeție ventriculară stângă (LVEF < 40 %) și a fost cel mai puternic predictor al decesului pe un interval de patru luni după infarct.²⁰ La 2 525 pacienți AMI, creșterea BNP s-a corelat cu mortalitatea, insuficiența cardiacă, și infarctul recurent atât la 30 de zile cât și la 10 luni.⁸ Strategia de a combina EF și BNP a îmbunătățit stratificarea riscului mai mult decât folosirea unuia sau altuia singur.²¹

VALORI PRECONIZATE

Populația fără insuficiență cardiacă

Probe de plasmă de la 890 de persoane (465 de femei, 425 de bărbați) care nu au fost diagnosticate cu insuficiență cardiacă au fost testate folosind analiza AxSYM® BNP. Această populație a inclus pacienți neinternăți cu boli renale (fără dializă), diabet, hipertensiune și boală pulmonară obstructivă cronică. Nivelurile BNP la pacienții cu boli renale, diabet, hipertensiune și boală pulmonară obstructivă cronică nu au fost diferite din punct de vedere statistic de cele ale populației de persoane aparent sănătoase. Datele din acest studiu sunt rezumate în tabelul de mai jos.*

Populația fără insuficiență cardiacă - Totală (grup de vârstă)						
	Totală	<45 ani	45-54 ani	55-64 ani	65-74 ani	75+ ani
Mărimea eșantionului (N=)	890	205	146	171	248	120
Mediană (pg/mL)	21	17	9	24	23	31
Medie (pg/mL)	39	28	21	37	47	63
SD (DS) (pg/mL)	66	36	30	48	80	109
Percentila 95	135	85	87	119	160	254
Procent < 100 pg/mL	91,5%	96,6%	95,2%	94,2%	87,1%	83,3%
Minimum (pg/mL)	0	0	0	0	0	0
Maximum (pg/mL)	907	263	142	380	907	837

Populația fără insuficiență cardiacă - Bărbați (grup de vârstă)						
	Totală	<45 ani	45-54 ani	55-64 ani	65-74 ani	75+ ani
Mărimea eșantionului (N=)	425	107	71	94	115	38
Mediană (pg/mL)	14	12	1	17	21	37
Medie (pg/mL)	30	23	9	26	47	49
SD (DS) (pg/mL)	61	34	14	45	96	51
Percentila 95	104	73	40	80	150	121
Procent < 100 pg/mL	94,8%	97,2%	100,0%	97,9%	88,7%	89,5%
Minimum (pg/mL)	0	0	0	0	0	0
Maximum (pg/mL)	907	200	57	380	907	254

Populația fără insuficiență cardiacă - Femei (grup de vârstă)						
	Totală	<45 ani	45-54 ani	55-64 ani	65-74 ani	75+ ani
Mărima eșantionului (N=)	465	98	75	77	133	82
Mediană (pg/mL)	26	23	23	37	23	25
Medie (pg/mL)	46	34	34	51	46	69
SD (DS) (pg/mL)	70	37	36	48	63	126
Percentila 95	150	89	111	155	159	266
Procent < 100 pg/mL	88,4%	95,9%	90,7%	89,6%	85,7%	80,5%
Minimum (pg/mL)	0	0	0	0	0	0
Maximum (pg/mL)	837	263	142	230	374	837

*Date reprezentative, rezultatele laboratoarelor individuale pot fi diferite de aceste date.

Datorită diferențelor demografice între populații, intervalul de referință trebuie stabilit de fiecare laborator.

Populația cu insuficiență cardiacă

Probe de plasmă de la 693 de pacienți cu insuficiență cardiacă diagnosticată (231 de femei, 462 de bărbați) au fost testate folosind analiza AxSYM BNP. Toți pacienții din această populație au fost clasificați conform sistemului de clasificare funcțională publicat de New York Heart Association (NYHA).²² Acest sistem împarte pacienții cu insuficiență cardiacă în patru categorii cu progresie crescătoare a bolii (clasele I-IV) pe baza unei evaluări subiective a semnelor și simptomelor clinice ale pacientului. Datele din acest studiu sunt rezumate în tabelul de mai jos.*

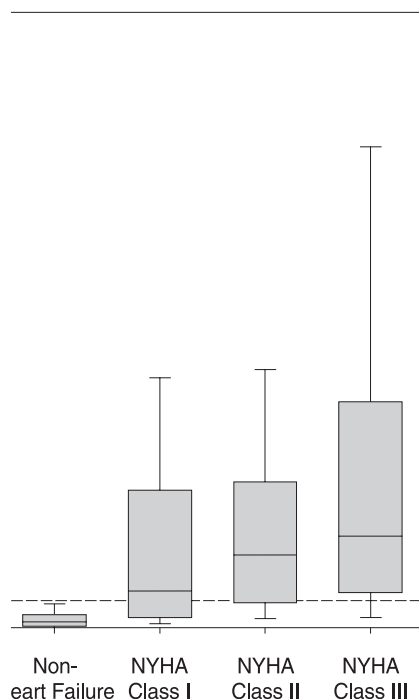
Populația cu insuficiență cardiacă - Totală					
Clasa funcțională NYHA					
	Total	I	II	III	IV
Mărima eșantionului (N=)	693	124	319	190	60
Mediană (pg/mL)	298	133	266	335	1531
Medie (pg/mL)	578	320	432	656	1635
SD (DS) (pg/mL)	771	388	574	841	1097
Percentila 5	14	9	15	12	188
Percentila 95	2154	1257	1534	2516	>4000
Procent ≥ 100 pg/mL	74,2%	58,1%	73,0%	79,0%	98,3%
Minimum (pg/mL)	0	3	0	0	14
Maximum (pg/mL)	>4000	1651	>4000	>4000	>4000

Populația cu insuficiență cardiacă - Bărbați					
Clasa funcțională NYHA					
	Total	I	II	III	IV
Mărimea eșantionului (N=)	462	94	215	121	32
Mediană (pg/mL)	268	122	258	293	1645
Medie (pg/mL)	524	314	409	597	1646
SD (DS) (pg/mL)	719	390	539	821	1032
Percentila 5	12	9	14	22	265
Percentila 95	1976	1281	1356	2288	3654
Procent ≥ 100 pg/mL	71,0%	56,4%	70,7%	76,0%	96,9%
Minimum (pg/mL)	0	3	0	0	14
Maximum (pg/mL)	>4000	1408	3782	>4000	>4000

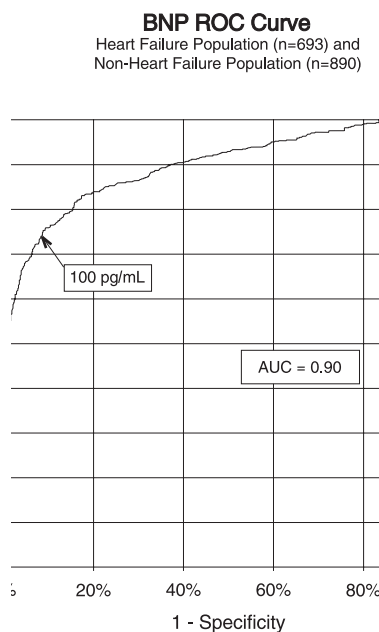
Populația cu insuficiență cardiacă - Femei					
Clasa funcțională NYHA					
	Total	I	II	III	IV
Mărimea eșantionului (N=)	231	30	104	69	28
Mediană (pg/mL)	385	174	298	466	1408
Medie (pg/mL)	685	341	481	760	1623
SD (DS) (pg/mL)	858	388	641	870	1186
Percentila 5	16	14	21	12	244
Percentila 95	2593	1022	2031	2718	>4000
Procent ≥ 100 pg/mL	80,5%	63,3%	77,9%	84,1%	100,0%
Minimum (pg/mL)	0	10	0	0	173
Maximum (pg/mL)	>4000	1651	>4000	>4000	>4000

*Date reprezentative, rezultatele laboratoarelor individuale pot fi diferite de aceste date.

O diagramă cu dreptunghiuri și linii a populației studiului clinic, împărțită conform clasificării NYHA, este prezentată în figura de mai jos. Linia punctată reprezintă 100 pg/mL, pragul de decizie sugerat pentru analiza AxSYM BNP. Venind în sprijinul rapoartelor de specialitate existente,²³ aceste date indică o creștere progresivă a concentrațiilor BNP odată cu creșterea clasei NYHA. Această analiză arată că măsurătorile BNP oferă informații obiective care pot fi folosite în evaluarea severității insuficienței cardiace.



Datele din studiul clinic de mai sus au fost folosite pentru a genera curba caracteristicilor de operare a receptorului (ROC) pentru pragurile de decizie BNP comparativ cu sensibilitatea clinică și specificitatea clinică ilustrate în graficul de mai jos. La un prag de decizie de 100 pg/mL, analiza BNP a demonstrat o sensibilitate și o specificitate clinică de 74,2% și, respectiv, 91,5% în acest studiu. Aria de sub curbă ASC (AUC) este de 0,90 (0,86 - 0,92, Î 95%).



Calibratorii i-STAT BNP sunt trasabili la un standard de referință intern care a fost pregătit prin metoda gravimetrică cu BNP sintetic. Standardului de referință intern i s-a atribuit o valoare unică pentru alinierea la analiza ARCHITECT pentru BNP, cu un prag de decizie de 100 pg/mL.

O analiză pe grupe de vârstă asupra populațiilor cu și fără insuficiență cardiacă s-a efectuat pe baza datelor publicate de American Heart Association în 2000 Heart and Stroke Statistical Update²⁴ și conform structurii pe vârste a populației Statelor Unite.²⁵ Distribuția pe grupe de vârstă a populației vizate este aproximativ următoarea: persoanele cu vârsta sub 45 de ani reprezintă 9%, persoanele cu vârste de 45-54 de ani reprezintă 11%, persoanele cu vârste de 55-64 de ani reprezintă 22%, persoanele cu vârste de 65-74 de ani reprezintă 26%, iar persoanele în vârstă de cel puțin 75 de ani reprezintă 32%. ASC (AUC) combinată rezultată este de 0,87 (0,85 - 0,90, ÎI 95%).

Sensibilitatea și specificitatea clinică pentru un prag de decizie de 100 pg/mL sunt prezentate în tabelul de mai jos.*

Bărbați (grup de vârstă)						
	Total	<45 ani	45-54 ani	55-64 ani	65-74 ani	75+ ani
Sensibilitate	71,0% (328/462)	47,1% (8/17)	57,1% (24/42)	57,3% (51/89)	70,6% (115/163)	86,1% (130/151)
Interval de încredere 95%	66,6 - 75,1%	23,0 - 72,2%	41,0 - 72,3%	46,4 - 67,7%	62,9 - 77,4%	79,5 - 91,2%
Specificitate	94,8% (403/425)	97,2% (104/107)	100,0% (71/71)	97,9% (92/94)	88,7% (102/115)	89,5% (34/38)
Interval de încredere 95%	92,3 - 96,7%	92,0 - 99,4%	94,9 - 100,0%	92,5 - 99,7%	81,5 - 93,8%	75,2 - 97,1%

Femei (grup de vârstă)						
	Total	<45 ani	45-54 ani	55-64 ani	65-74 ani	75+ ani
Sensibilitate	80,5% (186/231)	44,4% (4/9)	73,3% (11/15)	50,0% (13/26)	80,6% (58/72)	91,7% (100/109)
Interval de încredere 95%	74,8 - 85,4%	13,7 - 78,8%	44,9 - 92,2%	29,9 - 70,1%	69,5 - 88,9%	84,9 - 96,2%
Specificitate	88,4% (411/465)	95,9% (94/98)	90,7% (68/75)	89,6% (69/77)	85,7% (114/133)	80,5% (66/82)
Interval de încredere 95%	85,1 - 91,2%	89,9 - 98,9%	81,7 - 96,2%	80,6 - 95,4%	78,6 - 91,2%	70,3 - 88,4%

*Date reprezentative, rezultatele laboratoarelor individuale pot fi diferite de aceste date.

Caracteristici de performanță

Datele de precizie au fost colectate după cum urmează: Duplicat ale fiecărui control au fost testate zilnic timp de 20 de zile pentru fiecare dintre cele 3 loturi de cartușe, ceea ce a condus la un total de 434 de duplicate. Mediile conform statisticii sunt prezentate mai jos.

Datele de imprecizie despre sângele integral au fost colectate după cum urmează: probe de sânge integral de la 5 donatori sănătoși au fost îmbogățite cu concentrații de BNP mici, medii și mari, obținându-se 15 probe,

fiecare dintre acestea fiind măsurată în 10 cartușe i-STAT BNP dintr-un singur lot de cartușe; s-au utilizat trei loturi de cartușe. Concentrația BNP medie dintr-o probă a variat între 84 și 3925 pg/mL și imprecizia dintr-o probă (%CV) a variat între 3,4 și 9,4%; concentrația BNP medie și imprecizia medie au fost de 1464 pg/mL și, respectiv, 6,5%.

Datele pentru comparația metodelor au fost colectate conform orientării CLSI EP9-A2.²⁶ Probele de sânge venos au fost recoltate în eprubete cu vacuum și EDTA și analizate în duplicat cu ajutorul sistemului i-STAT. O parte a probei a fost centrifugată și plasma separată a fost analizată în duplicat în sistemul i-STAT și prin metoda comparativă în decurs de 1 oră de la recoltare. Analiza de regresie Deming²⁷ a fost efectuată pe primul duplicat al fiecărei probe. În tabelul de comparație a metodelor, n este numărul de probe din primul set de date, Sxx și Syy se referă la estimări privind imprecizia bazate pe duplicatele pentru metodele comparative și, respectiv, metodele i-STAT. Sy.x este eroarea standard a estimării, iar r este coeficientul de corelație.* Comparațiile metodelor pot varia de la un centru la altul datorită diferențelor de manipulare a probelor, de calibrare a metodelor comparative și altor variabile specifice centrelor.

Analiza i-STAT BNP este concepută pentru cuantificarea BNP în probe de sânge integral sau de plasmă. O serie de probe pentru compararea rezultatelor pentru sânge integral și pentru plasmă au fost preparate din sânge recoltat de la 25 de donatori nominal sănătoși. Pentru fiecare donator, sângele integral (neîmbogățit) și plasma obținută prin centrifugare au fost analizate mai întâi simultan în duplicat, în cartușe de testare i-STAT BNP. Apoi, o probă de sânge integral a fost îmbogățită cu BNP și, după o scurtă perioadă de echilibrare, o probă de plasmă a fost pregătită prin centrifugare și probele de sânge integral și de plasmă au fost analizate simultan în duplicat. Trei loturi de cartușe de testare i-STAT BNP au fost utilizate, folosindu-se un singur lot pentru fiecare donator. Rezultatele analizei de regresie Deming a datelor de corelație pentru sângele integral comparativ cu plasma (axa x) sunt rezumate mai jos pentru toate probele ([BNP] < 5000 pg/mL) și separat pentru probele cu [BNP] < 1000 pg/mL.

*Avertismentul uzual privind folosirea analizei de regresie este rezumat aici ca reamintire. Pentru orice analit, „dacă datele au un interval restrâns, estimarea parametrilor de regresie este relativ imprecisă și poate fi influențată. Prin urmare, predicțiile făcute pe baza acestor estimări pot fi nevalide.”²⁶ Coeficientul de corelație, r, poate fi folosit ca ghid pentru evaluarea caracterului adecvat al intervalului metodelor comparative pentru combaterea acestei probleme. În scop orientativ, intervalul de date poate fi considerat adecvat pentru $r > 0,975$.

Date de precizie (pg/mL)

Soluție apoasă de control	Medie	%CV (în cadrul analizei)	%CV (total)
Nivelul 1	126	9,0	11,1
Nivelul 2	1551	6,6	8,1
Nivelul 3	3337	8,0	9,8

Comparația metodelor

Abbott ARCHITECT	
N	433
Medie (pg/mL)	482,1
Sxx (pg/mL)	38,1
Syy (pg/mL)	97,6
Pantă	0,971
Intercept	-14,4
Sy.x	198,0
Xmin	5
Xmax	4797,7
Corelație, r	0,972

Echivalența sângelui integral și plasmei (axa x)

	Plasmă([BNP]<5000pg/mL)	Plasmă([BNP]<1000pg/mL)
N	49	36
Medie (pg/mL)	776	146
Sxx (pg/mL)	122,0	18,5
Syy (pg/mL)	98,1	16,5
Pantă	0,946	1,01
Intercept	50,2	-0,2
Sy.x	107,3	28,3
Xmin	0	0
Xmax	4173	922
Corelație, r	0,997	0,996

Sensibilitatea analitică

Limita de blank (numită de obicei sensibilitate analitică) a fost estimată ca fiind de 14 pg/mL prin înmulțirea cu 2 a impreciziei totale, determinate folosind un material cu plasmă cu BNP îndepărtat (măsurată ca având <5 pg/mL BNP) în cadrul unui studiu de imprecizie cu durata de 20 de zile care a utilizat trei loturi separate de cartușe pentru BNP și 6 analizoare i-STAT 1.

Specificitatea analitică

Metoda BNP este specifică peptidului natriuretic de tip B. Următoarele proteine din masa musculară au fost testate în concentrații de 1000 pg/mL și de 20000 pg/mL și s-a constatat că nu au o reactivitate încrucișată detectabilă pentru BNP: ANP, CNP și N-terminal pro-BNP.

Recuperarea

Liniaritatea diluției pentru testul i-STAT BNP a fost analizată folosind probe de sânge integral și de plasmă cu EDTA provenite de la 3 donatori diferiți. Pentru fiecare donator, au fost preparate o probă negativ și o probă îmbogățită cu BNP. În urma acestui proces s-au obținut trei probe de sânge integral cu BNP pozitiv care au fost apoi analizate în duplicat pentru fiecare din cele 3 loturi de cartușe i-STAT BNP diferite. Aceste probe de sânge integral au fost apoi diluate folosind o cantitate egală de sânge integral neîmbogățit original și analizate în duplicat. Pe baza acestor date despre sângele integral, s-a calculat recuperarea BNP.

Probă de sânge integral	Concentrație (pg/mL)	Concentrație diluată (pg/mL)	Recuperare %
A	590	312	106%
B	2765	1429	103%
C	5123	2803	109%

Plasma provenită de la acești trei donatori a fost combinată în cantități egale în toate combinațiile de perechi. Aceste combinații au fost apoi analizate în duplicat pentru fiecare din cele 3 loturi de cartușe i-STAT BNP diferite. Recuperarea BNP pentru fiecare pereche a fost calculată folosind media celor 6 rezultate.

Probă de sânge cu plasmă	Concentrație (pg/mL)	Concentrație diluată (pg/mL)	Recuperare %
A	590	—	—
B	2764	—	—
C	5123	—	—
A+B	—	1570	94%
B+C	—	3992	101%
A+C	—	2734	96%

O probă de plasmă a fost îmbogățită cu BNP pentru a obține o valoare de aproximativ 5000 pg/mL și concentrația a fost determinată prin măsurători pe duplicate, efectuate cu ajutorul cartușelor de testare i-STAT BNP; s-a constatat că rezultatul diferă cu 200 pg/mL de cel vizat. Această probă a fost supusă unei serii de diluții cu plasmă proaspătă, neîmbogățită, pentru a obține o varietate de concentrații. Concentrația fiecărei probe/diluții a fost calculată pe baza concentrației măsurate a soluției inițiale și a diluțiilor efectuate. Probele diluate au fost apoi măsurate folosind cartușe de testare i-STAT BNP (N = 6-10). Procedura a fost repetată cu o probă de sânge integral. Rezultatele acestor experimente sunt rezumate în tabelul de mai jos.

Probă	Diluție	[BNP] calculat (pg/mL)	[BNP] măsurat (pg/mL)	Recuperare %
Plasmă	1	52	57	110%
Plasmă	2	104	114	110%
Plasmă	3	259	265	103%
Plasmă	4	518	560	108%
Plasmă	5	1036	1002	97%
Plasmă	6	2072	2277	110%
Plasmă	7	3107	3384	109%
Plasmă	8	4143	4222	102%
Sânge integral	1	44	41	93%
Sânge integral	2	88	88	100%
Sânge integral	3	269	287	107%
Sânge integral	4	537	554	103%
Sânge integral	5	725	720	99%
Sânge integral	6	1450	1367	94%
Sânge integral	7	3042	2826	93%
Sânge integral	8	4056	3856	95%

Limitările testului

Frecvența rezultatelor suprimate este influențată de presiunea atmosferică. Ratele rezultatelor suprimate pot crește odată cu altitudinea (presiune barometrică scăzută) și pot deveni persistente dacă testarea se efectuează la peste 2286 de metri (7500 de picioare) peste nivelul mării. Dacă indisponibilitatea rezultatelor este inacceptabilă, Abbott Point of Care recomandă punerea la dispoziție a unei metode de testare alternative.

Probele de la pacienți care au intrat în contact cu animale sau cărora li s-au administrat proceduri terapeutice sau diagnostice care folosesc imunoglobuline sau reactivi derivați din imunoglobuline pot conține anticorpi, de exemplu HAMA sau alți anticorpi heterofili, care pot interfera cu imunoanalizele și pot determina rezultate eronate.²⁸⁻³⁴ S-a raportat producerea de anticorpi potențial interferenți ca răspuns la infecții bacteriene.²⁸ Deși acest produs conține reactivi care diminuează efectul acestor interferenți și algoritmi pentru controlul calității

concepuți să detecteze efectele lor, posibilitatea unei interferențe care determină rezultate eronate trebuie evaluată cu atenție în cazurile în care există neconcordanțe între informațiile clinice.

Probele parțial coagulate pot determina rezultate ale BNP crescute peste intervalul de referință, precum și coduri de verificare a calității. Pentru a preveni acest lucru, la recoltarea probei de sânge integral într-o eprubetă de recoltare cu EDTA, proba trebuie răsturnată ușor de cel puțin 10 ori pentru a asigura dizolvarea uniformă a anticoagulantului.

Probele intens hemolizate pot determina o activitate redusă a fosfatazei alcaline, ducând la detecția scăzută a BNP, fundaluri de analiză crescute și/sau coduri de verificare a calității.

S-a demonstrat că valorile hematocritului cuprinse între 0-60% PCV nu afectează rezultatele. Probele cu niveluri ale hematocritului care depășesc acest interval au determinat creșteri ale impreciziei testului și coduri de verificare a calității.

Analizorul trebuie amplasat pe o suprafață orizontală cu afișajul orientat în sus în timpul testării. Mișcarea analizorului în timpul testării poate crește frecvența rezultatelor suprimate sau a codurilor de verificare a calității. Și pentru utilizarea dispozitivului mobil în descărcător/încărcător este necesară o suprafață orizontală.

Măsurătorile BNP trebuie efectuate înainte de tratamentul cu BNP recombinant (nesiritidă, Natrecor) sau la 2 ore după administrarea tratamentului.³⁵

Testarea interferențelor

S-a constatat că următoarele substanțe nu au un efect semnificativ (sub 10%) asupra metodei BNP atunci când sunt adăugate într-o bancă de plasmă care conține aproximativ 1000 pg/mL de peptid natriuretic de tip B în concentrațiile indicate:

Studiile privind interferențele au avut la bază orientarea CLSI EP7-A.³⁶

Compus	Nivel de testare ($\mu\text{mol/L}$ dacă nu s-a indicat altfel)
Acetaminofen	1660
Alopurinol	294
Ampicilină	152
Acid ascorbic	227
Acid acetilsalicilic	3330
Atenolol	37,6
Cafeină	308
Captopril	23
Cloramfenicol	155
Diclofenac	169
Digoxină	6,15
Dopamină	5,87
Enalaprilat	0,86
Eritromicină	81,6
Furosemid	181
Sodiu-heparină	90 U/mL
Ibuprofen	2425
Isosorbid dinitrat	636
Metildopa	71
Nicotină	6,2
Nifedipină	1156
Fenitoină	198
Propranolol	7,71
Acid salicilic	4340
Teofilină	222
Verapamil	4,4
Warfarină	64,9

Referințe

1. Maisel A, Mehra MR. Understanding B-Type Natriuretic Peptide and Its Role in Diagnosing and Monitoring Congestive Heart Failure, *Clin Cornerstone* 2005; 7 Suppl 1: S7-17.
2. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, et al. Congestive Heart Failure in the Community. A Study of All Incident Cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation* 1998; 98: 2282-2289.
3. Wu AH. B-Type Natriuretic Peptide and Its Clinical Utility in Patients with Heart Failure, *MLO Med Lab Obs.* 2001 Oct; 33(10): 10-4.
4. 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; 39: 202-209.
5. Cabanes L, Richaoud-Thiriez B, Fulla Y, Heloïre F, Vuilleumard C, Weber S, et al. Brain Natriuretic Peptide Blood Levels in the Differential Diagnosis of Dyspnea. *Chest* 2001; 120: 2047-2050.
6. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, et al. Utility of B-natriuretic Peptide in Detecting Diastolic Dysfunction: Comparison With Doppler Velocity Recording. *Circulation* 2002; 105: 595-601.
7. Murdoch DR, Byrne J, Morton JJ, McDonagh TA, Robb SD, Clements S, 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: 594-597.
8. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, et al. The Prognostic Value of B-Type Natriuretic Peptide in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2001 Oct 4; 345(14): 1014-21.
9. Koglin J, Pehlivanli 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 Dec; 38(7): 1934-41.
10. Richards AM, Lainchbury JG, Nicholls MG, Troughton RW, Yandle TG. BNP in hormone-guided treatment of heart failure. *Trends Endocrinol Metab.* 2002 May-Jun; 13(4):151-5.
11. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of Heart Failure Guided by Plasma Aminoterminal Brain Natriuretic Peptide (N-BNP) Concentrations. *Lancet.* 2000 Apr 1; 355(9210): 1126-30.
12. Silver MA, Maisel A, Yancy CW, McCullough PA, Burnett JC Jr, Francis GS, Mehra MR, Peacock WF 4th, Fonarow G, Gibler WB, Morrow DA, Hollander J; BNP Consensus Panel. BNP Consensus Panel 2004: A clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *Congest Heart Fail.* 2004 Sep-Oct; 10 (5 Suppl 3): 1-30.
13. Davis M, Espiner E, Richards G, Billings J, Town I, Drennan NA, et al. Plasma Brain Natriuretic Peptide in Assessment of Acute Dyspnea. *Lancet* 1994; 343: 440-444.
14. Remme WJ, Swedberg K, Task Force Report. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527-1560.
15. Maisel A, 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 18; 347(3): 161-7.
16. 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.

17. Rodeheffer RJ. Measuring Plasma B-Type Natriuretic Peptide in Heart Failure: Good to Go in 2004? *J Am Coll Cardiol*. 2004 Aug 18; 44(4): 740-9.
18. Doust JA, Petrzak E, Dobson A, Glasziou P. How Well Does B-Type Natriuretic Peptide Predict Death and Cardiac Events in Patients With Heart Failure: Systematic Review. *BMJ*. 2005 Mar 19; 330(7492): 625.
19. Anand IS, Fisher LD, Chiang Y-T, Latini R, Masson S, Maggioni AP, et al. Changes in Brain Natriuretic Peptide and Norepinephrine Over Time and Mortality and Morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation*. 2003 Mar 11; 107(9): 1278-83.
20. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Ikram H, Espiner EA, Turner JG, et al. Neuroendocrine Prediction of Left Ventricular Function and Heart Failure After Acute Myocardial Infarction. *Heart*. 1999 Feb; 81(2): 114-20.
21. Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, et al. B-Type Natriuretic Peptides and Ejection Fraction For Prognosis After Myocardial Infarction. *Circulation*. 2003 Jun 10; 107(22): 2786-92.
22. The Criteria Committee of the New York Heart Association. *Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels*. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown & Co; 1994: 253-6.
23. Wieczorek SJ, Wu AHB, Christenson R, et al. A rapid B-type natriuretic peptide assay accurately diagnoses left ventricular dysfunction and heart failure: a multicenter evaluation. *Am Heart J* 2002, 144(5): 834-9.
24. American Heart Association. *2000 Heart and Stroke Statistical Update*. Dallas, TX: American Heart Association; 1999: 18-19.
25. MacKay AP, Fingerhut LA, Duran CR. *Adolescent Health Chartbook*. Health, United States, 2000. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2000: 123.
26. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline – Second Edition*. CLSI document EP9-A2 [ISBN 1-56238-472-4]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA 2002.
27. P.J. Cornbleet and N. Gochman, „Incorrect Least-Squares Regression Coefficients in Method-Comparison Analysis”, *Clinical Chemistry* 25:3, 432 (1979).
28. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Immunoassay Interference by Endogenous Antibodies; Proposed Guidelines*. CLSI document I/LA30-P (ISBN 1-56238-633-6) Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2007.
29. Bjerner et al. Immunometric Assay Interference: Incidence and Prevention. *Clin. Chem*. 2002; 48:613.
30. Kricka, Interferences in Immunoassays - Still a Threat. *Clin. Chem*. 2000; 46:1037.
31. Schroff et al. Human anti-murine immunoglobulin responses in patients receiving monoclonal antibody therapy. *Cancer Res*. 1985; 45:879.
32. Primus et al. "Sandwich"-type immunoassay of carcinoembryonic antigen in patients receiving murine monoclonal antibodies for diagnosis and therapy. *Clin. Chem*. 1988; 34:261.
33. Nahm et al. Heteroantibody: phantom of the immunoassay. *Clin. Chem*. 1990; 36:829.
34. Boscato et al. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem*. 1988; 34:27.
35. Maisel AS, Cremo R, Gardetto N, et al. [The effects of nesiritide on serum levels of B-type natriuretic peptide (BNP) in patients admitted for decompensated congestive heart failure [Abstr.].] *Circulation (suppl II)*, 106:19, 565 (2002).

36. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline*. CLSI document EP7-A [ISBN 1-56238-480-5]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA 2002.

i-STAT este o marcă comercială a Abbott group of companies.



Abbott Point of Care Inc.
100 and 200 Abbott Park Road
Abbott Park, IL 60064 • USA



Emergo Europe
Prinsessegracht 20
2514 AP The Hague
The Netherlands



©2019 Abbott Point of Care Inc. Toate drepturile rezervate. Tipărit în USA.