

# PÉPTIDO NATRIURÉTICO DEL TIPO B/(BNP)

## Uso previsto

El análisis i-STAT BNP es una prueba de diagnóstico *in vitro* para la medición cuantitativa de péptido natriurético del tipo B (BNP) en sangre entera o muestras de plasma usando EDTA como anticoagulante. Las mediciones de BNP pueden emplearse para facilitar el diagnóstico y la evaluación de la gravedad de la insuficiencia cardíaca congestiva.

## Explicación del método

El cartucho de análisis i-STAT BNP utiliza el método ELISA (Análisis inmunoenzimático por absorción, Enzyme-linked Immunosorbant Assay) de tipo doble. Un sensor electroquímico fabricado sobre un chip de silicio contiene anticuerpos específicos del BNP. En otra ubicación del chip de silicio del sensor también se ha depositado un conjugado enzimático de fosfatasa alcalina/anticuerpos específico de una parte determinada de la molécula BNP. La muestra de plasma o sangre entera se pone en contacto con los sensores, lo que permite que el conjugado enzimático se disuelva en la muestra. El BNP de la muestra queda marcado con la fosfatasa alcalina y capturado en la superficie del sensor electroquímico durante un período de incubación de aproximadamente siete minutos. Los sensores se limpian para eliminar la muestra y el exceso de conjugado enzimático. El fluido de lavado contiene un sustrato para la enzima de fosfatasa alcalina. La enzima, unida al sándwich anticuerpo/antígeno/anticuerpo, penetra en el sustrato liberando un producto electroquímicamente detectable. El sensor electroquímico (amperométrico) mide este producto enzimático, cuya cantidad es proporcional a la concentración de BNP en la muestra.

## Contenido

Cada cartucho i-STAT BNP proporciona una entrada de muestras, sensores para detectar el BNP como se ha descrito anteriormente y todos los reactivos necesarios para realizar el análisis. El cartucho contiene un amortiguador y conservantes. A continuación se incluye una lista de los ingredientes reactivos:

Ingrediente Reactivo	Origen Biológico	Cantidad Mínima
Conjugado de fosfatasa alcalina/anticuerpos	IgG murina : intestino bovino	0,009 µg
IgG	IgG caprina : IgG murina	8,5 µg : 8 µg
Fosfato de sodio aminofenil	No Aplicable	0,9 mg
Heparina	Intestino porcino	0,45 IU
IgM	IgM murina	0,3 µg

## Trazabilidad metrológica

El análisis de Péptido natriurético del tipo B (BNP) del Sistema i-STAT mide la concentración de cantidad de sustancia de BNP en el plasma o en la fracción plasmática de la sangre entera anticoagulada con EDTA (unidades de medida: pg/mL o ng/L) para uso de diagnóstico *in vitro*. Los valores de BNP asignados a los controles y materiales de verificación del calibrado de i-STAT están referidos al calibrador en funcionamiento de i-STAT preparado a partir de BNP sintético (Peptide International, Louisville, KY, Cat# 4212v). Los controles y materiales de verificación del calibrado del Sistema i-STAT sólo están validados para su uso con el Sistema i-STAT, y los valores asignados pueden no ser conmutables con otros métodos. Puede solicitar más información sobre la trazabilidad metrológica a Abbott Point of Care Inc.



## Rango de informe

El análisis de BNP de i-STAT proporcionará rangos de informe de 15 a 5000 pg/mL (ng/L). Las muestras que se encuentren por debajo del rango de informe generarán resultados “<15 pg/mL” en la pantalla de visualización del analizador. Las muestras que se encuentren por encima del rango de informe generarán resultados “>5000 pg/mL”.

## Rango de referencia

Se analizaron las muestras de sangre entera y plasma de 165 donantes aparentemente sanos. El rango de referencia superior del 95% se determinó en 50 pg/mL (ng/L).

Nota: cada instalación sanitaria debe establecer su propio rango de referencia utilizando el análisis i-STAT BNP.

## Importancia clínica

La insuficiencia cardíaca congestiva (CHF) es un síndrome clínico que se traduce en una reducción del gasto cardíaco, de forma que es incapaz de satisfacer las necesidades metabólicas del cuerpo.<sup>1</sup> Puede ser consecuencia de la disfunción del ventrículo en sístole (contracción), diástole (relajación) o en ambas.<sup>2</sup> La causa subyacente más probable de la CHF es una arteriopatía coronaria. Otras causas incluyen: hipertensión, miocarditis, valvulopatía e idiopática (de origen desconocido).<sup>3</sup>

Entre los síntomas comunes se encuentran: disnea paroxística nocturna (PND), ortopnea, disnea en esfuerzo (DOE), tos nocturna y edema periférico.<sup>2</sup> Los signos clínicos incluyen presión venosa yugular elevada, estertores en la auscultación pulmonar, presencia de un tercer sonido cardíaco y edema periférico.<sup>2</sup> Por desgracia, estos signos y síntomas son variables y, cuando aparecen, no son específicos, debido a que otras entidades clínicas como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica pueden producir un cuadro clínico parecido.<sup>4</sup>

El péptido natriurético del tipo P (BNP) pertenece a una familia de neurohormonas de estructura similar que incluye también el péptido natriurético auricular (ANP) y el péptido natriurético de tipo C (CNP), cuya función es regular la tensión arterial, el equilibrio hidroelectrolítico y el volumen de fluido. El ANP se almacena en gránulos en el interior de la aurícula y se libera rápidamente en respuesta al estiramiento auricular. Por su parte, el BNP es sintetizado, almacenado y liberado principalmente por el miocardio ventricular en respuesta a la expansión de volumen y a la sobrecarga de presión.<sup>1</sup> El pre-pro-BNP (134 aminoácidos) se sintetiza en los miocitos cardíacos y se procesa para dar una molécula precursora pro-BNP (108 aminoácidos). A continuación el pro-BNP se descompone en el fisiológicamente activo BNP (32 aminoácidos) y un fragmento N-terminal denominado pro-BNP N-terminal (76 aminoácidos).<sup>3</sup>

Numerosos estudios clínicos sugieren la posible utilidad clínica del nivel de BNP en plasma en:

1. el diagnóstico de la disnea y de la CHF<sup>4,5</sup>
2. la detección de disfunción sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo<sup>6,7</sup>
3. el pronóstico de pacientes con CHF y síndromes coronarios agudos<sup>8,9</sup> y
4. la monitorización de la terapia de pacientes con CHF<sup>10,11</sup>

Diversos estudios establecen el valor del BNP como contribución al diagnóstico de la CHF en pacientes que presentan disnea.<sup>12</sup> Davis y col. midieron los niveles de ANP y BNP en 52 pacientes que presentaban disnea aguda.<sup>12,13</sup> Hallaron que las concentraciones de admisión de BNP en plasma reflejaban con mayor precisión el diagnóstico final que los niveles de fracción de eyección (EF) o las concentraciones de ANP en plasma. Morrison y col. también mostraron que un rápido análisis del BNP podía ayudar a diferenciar las etiologías pulmonares de la disnea de las cardíacas.<sup>4</sup> Además, la Task Force of the European Society of Cardiology for the Diagnosis and Treatment of Chronic HF ha incluido el uso del análisis del péptido natriurético (p.ej. BNP) junto con los electrocardiogramas y las radiografías de tórax en sus normativas para el diagnóstico o la exclusión de la insuficiencia cardíaca.<sup>14</sup>

El estudio Breathing Not Properly, un estudio prospectivo multinacional con 1586 pacientes, validó la utilidad clínica de una rápida medición del BNP, usada en conjunción con otra información clínica, para el diagnóstico o exclusión de la CHF en el departamento de urgencias<sup>15</sup>. Los niveles de BNP fueron mucho más altos en los pacientes que presentaron CHF posteriormente que en aquellos con una disnea no cardíaca (675 pg/mL frente a 110 pg/mL). Un valor discriminatorio de BNP de 110 pg/mL consiguió una sensibilidad del 90% y una especificidad del 76% para diferenciar la CHF de otras causas de disnea, y un valor discriminatorio de 50 pg/mL mostró un valor pronóstico de un resultado negativo del 96%. Se observó un 43% de tasa de indecisión entre los médicos de urgencias al intentar diagnosticar a pacientes con disnea. Si esos médicos hubiesen conocido los niveles de BNP, la tasa de indecisión se habría reducido al 11%. En análisis multivariante, los niveles de BNP siempre contribuyeron al diagnóstico, incluso tras considerar la anamnesis y la exploración física.

Los niveles de BNP también son elevados en pacientes con disfunción ventricular izquierda y los valores se pueden emplear para valorar la gravedad de la CHF, correlacionándolos con la clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) y con el pronóstico del paciente.<sup>16</sup>

Steg y col. indicaron en 2005 que la medición de BNP es siempre superior a una única determinación ecocardiográfica del EF del ventrículo izquierdo para identificar a pacientes con CHF, con independencia del valor umbral.<sup>16</sup> La ecocardiografía bidimensional resultó menos sensible que la determinación única del BNP en el diagnóstico de la CHF. No obstante, las dos variables tienen un marcado valor diagnóstico añadido y, cuando se combinan, ofrecen una precisión mucho mayor en comparación con los métodos por separado. Esto sugiere claramente que, cuando proceda, deberían usarse conjuntamente.<sup>16</sup>

Ciertos estudios también indican que el BNP tiene también un papel creciente en el pronóstico de pacientes con insuficiencia cardíaca.<sup>17</sup> El BNP es un potente indicador pronóstico en pacientes con CHF en todas las fases de la enfermedad, y parece ser un mejor factor pronóstico de supervivencia que muchos indicadores tradicionales, como la clase de la New York Heart Association, los valores de creatinina en suero, y posiblemente que la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.<sup>18</sup> El riesgo relativo de muerte se incrementa en un 35% por cada aumento de 100 pg/mL en el BNP en pacientes con CHF.<sup>18</sup> Los valores de BNP elevados también predicen la supervivencia de los pacientes sin CHF declarada, doblándose el riesgo en pacientes con un valor de BNP de >20 pg/mL.<sup>18</sup>

El BNP también ha mostrado predecir la morbimortalidad en otras afecciones cardiovasculares, como los síndromes coronarios agudos y el infarto de miocardio agudo.<sup>19</sup> Los pacientes con síndrome coronario agudo con niveles de BNP aumentados presentan una tasa de complicaciones cardíacas mayor y una mayor mortalidad tras el infarto de miocardio.

Al medir un grupo de neurohormonas (incluidos el péptido natriurético de tipo B –BNP– y las catecolaminas) de uno a cuatro días después de un infarto agudo, el BNP fue el único indicador independiente de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF <40 %) y fue el indicador más fuerte de muerte en los cuatro meses posteriores al infarto.<sup>20</sup> En 2525 pacientes con infarto agudo de miocardio, la importancia del aumento del BNP estuvo relacionada con el índice de mortalidad, la insuficiencia cardíaca y los infartos recurrentes a los 30 días y a los 10 meses.<sup>8</sup> La estrategia de combinación de la fracción de eyección (EF) y el péptido natriurético de tipo B (BNP) aumentaron la estratificación del riesgo más allá del uso de uno u otro por separado.<sup>21</sup>

## VALORES PREVISTOS

### **Población sin insuficiencia cardíaca**

Se analizaron muestras de plasma de 890 individuos (465 mujeres, 425 hombres) sin insuficiencia cardíaca diagnosticada mediante la prueba de BNP AxSYM®. Esta población incluyó a pacientes no hospitalizados con nefropatía (sin necesidad de diálisis), diabetes, hipertensión y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Los niveles de BNP de los pacientes con nefropatía, diabetes, hipertensión y enfermedad pulmonar obstructiva crónica no fueron estadísticamente diferentes de los de poblaciones aparentemente sanas. En la tabla siguiente se resumen los datos de este estudio.\*

<b>Población sin insuficiencia cardíaca. Todos (grupo de edades)</b>						
	<b>Todos</b>	<b>&lt;45 Años</b>	<b>45-54 Años</b>	<b>55-64 Años</b>	<b>65-74 Años</b>	<b>75+ Años</b>
Tamaño de la muestra (N=)	890	205	146	171	248	120
Mediana (pg/mL)	21	17	9	24	23	31
Media (pg/mL)	39	28	21	37	47	63
SD (pg/mL)	66	36	30	48	80	109
Percentil 95	135	85	87	119	160	254
Porcentaje < 100 pg/mL	91,5%	96,6%	95,2%	94,2%	87,1%	83,3%
Mínimo (pg/mL)	0	0	0	0	0	0
Máximo (pg/mL)	907	263	142	380	907	837

<b>Población sin insuficiencia cardíaca - Hombres (grupo de edades)</b>						
	<b>Todos</b>	<b>&lt;45 Años</b>	<b>45-54 Años</b>	<b>55-64 Años</b>	<b>65-74 Años</b>	<b>75+ Años</b>
Tamaño de la muestra (N=)	425	107	71	94	115	38
Mediana (pg/mL)	14	12	1	17	21	37
Media (pg/mL)	30	23	9	26	47	49
SD (pg/mL)	61	34	14	45	96	51
Percentil 95	104	73	40	80	150	121
Porcentaje < 100 pg/mL	94,8%	97,2%	100,0%	97,9%	88,7%	89,5%
Mínimo (pg/mL)	0	0	0	0	0	0
Máximo (pg/mL)	907	200	57	380	907	254

<b>Población sin insuficiencia cardíaca - Mujeres (grupo de edades)</b>						
	<b>Todos</b>	<b>&lt;45 Años</b>	<b>45-54 Años</b>	<b>55-64 Años</b>	<b>65-74 Años</b>	<b>75+ Años</b>
Tamaño de la muestra (N=)	465	98	75	77	133	82
Mediana (pg/mL)	26	23	23	37	23	25
Media (pg/mL)	46	34	34	51	46	69
SD (pg/mL)	70	37	36	48	63	126
Percentil 95	150	89	111	155	159	266
Porcentaje < 100 pg/mL	88,4%	95,9%	90,7%	89,6%	85,7%	80,5%
Mínimo (pg/mL)	0	0	0	0	0	0
Máximo (pg/mL)	837	263	142	230	374	837

\* Datos representativos, los resultados de los laboratorios individuales pueden variar con respecto a estos datos.  
Debido a diferencias demográficas de población, el rango de referencia debe establecerse en cada laboratorio.

### **Población con insuficiencia cardíaca**

Se analizaron muestras de plasma de 693 pacientes con insuficiencia cardíaca diagnosticada (231 mujeres, 462 hombres) mediante la prueba de BNP AxSYM. Todos los pacientes de esta población fueron divididos en categorías según el sistema de clasificación funcional publicado por la New York Heart Association (NYHA).<sup>22</sup> Este sistema divide a los pacientes con insuficiencia cardíaca en una de cuatro categorías de aumento del avance de la enfermedad (clases I a IV) en función de la evaluación subjetiva de los síntomas y signos clínicos del paciente. En la tabla siguiente se resumen los datos de este estudio.\*

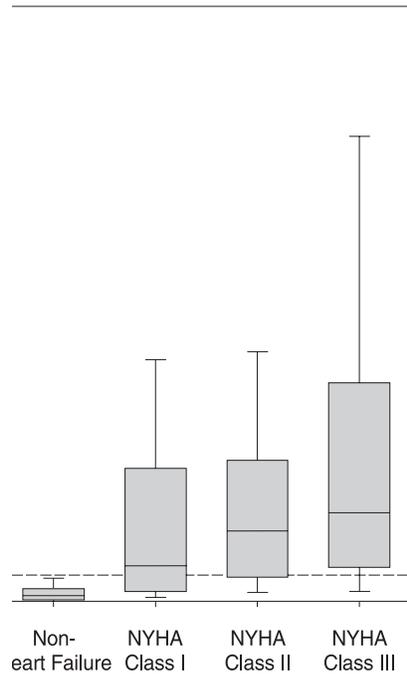
<b>Población con insuficiencia cardíaca. Todos</b>					
	<b>Clase funcional NYHA</b>				
	<b>Todos</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>
Tamaño de la muestra (N=)	693	124	319	190	60
Mediana (pg/mL)	298	133	266	335	1531
Media (pg/mL)	578	320	432	656	1635
SD (pg/mL)	771	388	574	841	1097
Percentil 5	14	9	15	12	188
Percentil 95	2154	1257	1534	2516	>4000
Porcentaje ≥ 100 pg/mL	74,2%	58,1%	73,0%	79,0%	98,3%
Mínimo (pg/mL)	0	3	0	0	14
Máximo (pg/mL)	>4000	1651	>4000	>4000	>4000

<b>Población con insuficiencia cardíaca. Hombres</b>					
<b>Clase funcional NYHA</b>					
	<b>Todos</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>
Tamaño de la muestra (N=)	462	94	215	121	32
Mediana (pg/mL)	268	122	258	293	1645
Media (pg/mL)	524	314	409	597	1646
SD (pg/mL)	719	390	539	821	1032
Percentil 5	12	9	14	22	265
Percentil 95	1976	1281	1356	2288	3654
Porcentaje $\geq$ 100 pg/mL	71,0%	56,4%	70,7%	76,0%	96,9%
Mínimo (pg/mL)	0	3	0	0	14
Máximo (pg/mL)	>4000	1408	3782	>4000	>4000

<b>Población con insuficiencia cardíaca. Mujeres</b>					
<b>Clase funcional NYHA</b>					
	<b>Todos</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>
Tamaño de la muestra (N=)	231	30	104	69	28
Mediana (pg/mL)	385	174	298	466	1408
Media (pg/mL)	685	341	481	760	1623
SD (pg/mL)	858	388	641	870	1186
Percentil 5	16	14	21	12	244
Percentil 95	2593	1022	2031	2718	>4000
Porcentaje $\geq$ 100 pg/mL	80,5%	63,3%	77,9%	84,1%	100,0%
Mínimo (pg/mL)	0	10	0	0	173
Máximo (pg/mL)	>4000	1651	>4000	>4000	>4000

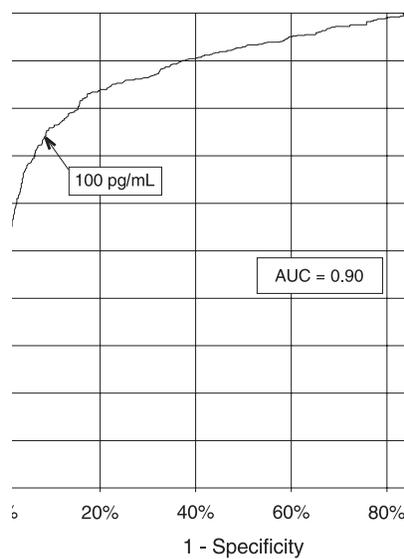
\* Datos representativos, los resultados de los laboratorios individuales pueden variar con respecto a estos datos.

A continuación se muestra un gráfico de distribución de datos de la población del estudio clínico dividida según la clasificación de NYHA. La línea de rayas representa 100 pg/mL, el umbral de decisión sugerido por el ensayo BNP AxSYM BNP. Apoyando a informes anteriores de la literatura médica,<sup>23</sup> estos datos muestran un aumento progresivo de las concentraciones de BNP al incrementarse la clasificación NYHA. Este análisis indica que las mediciones de BNP proporcionan información objetiva para su uso en la valoración de la gravedad de la insuficiencia cardíaca.



Los datos del estudio clínico anterior se usaron para generar una curva de eficacia diagnóstica (ROC) de los umbrales de decisión del BNP frente a la sensibilidad y especificidad clínicas, como se muestra en el gráfico siguiente. Con un umbral de decisión de 100 pg/mL, el ensayo de BNP demostró una sensibilidad y especificidad clínicas del 74,2% y del 91,5% respectivamente en este estudio. El área bajo de la curva (AUC) es de 0,90 (0,86 a 0,92, 95% IC).

**BNP ROC Curve**  
Heart Failure Population (n=693) and  
Non-Heart Failure Population (n=890)



Los i-STAT BNP Calibrators están referidos a un estándar de referencia interna que ha sido preparado gravimétricamente con BNP sintético. El estándar de referencia interna fue sometido a una asignación de valor única para alinearse con el ensayo ARCHITECT BNP con un umbral de decisión de 100 pg/mL.

Se realizó un análisis por edades en poblaciones con y sin deficiencia cardíaca a partir de los datos publicados por la American Heart Association en 2000 Heart and Stroke Statistical Update<sup>24</sup> y según la estructura de edades de la población estadounidense.<sup>25</sup> Las distribuciones por edades en la población objetivo es aproximadamente la siguiente: 9% de personas menores de 45 años, 11% de personas entre 45-54 años, 22% de personas entre 55-64 años, 26% de personas entre 65-74 años y 32% de personas de 75 años o mayores. El AUC combinado resultante es de 0,87 (0,85 a 0,90, 95% IC).

La sensibilidad y la especificidad clínicas usando un umbral de decisión de 100 pg/mL se muestra en la tabla siguiente.\*

<b>Hombres (grupo de edades)</b>						
	<b>Todos</b>	<b>&lt;45 Años</b>	<b>45-54 Años</b>	<b>55-64 Años</b>	<b>65-74 Años</b>	<b>75+ Años</b>
Sensibilidad	71,0% (328/462)	47,1% (8/17)	57,1% (24/42)	57,3% (51/89)	70,6% (115/163)	86,1% (130/151)
Intervalo de confianza del 95%	66,6 a 75,1%	23,0 a 72,2%	41,0 a 72,3%	46,4 a 67,7%	62,9 a 77,4%	79,5 a 91,2%
Especificidad	94,8% (403/425)	97,2% (104/107)	100,0% (71/71)	97,9% (92/94)	88,7% (102/115)	89,5% (34/38)
Intervalo de confianza del 95%	92,3 a 96,7%	92,0 a 99,4%	94,9 a 100,0%	92,5 a 99,7%	81,5 a 93,8%	75,2 a 97,1%

<b>Mujeres (grupo de edades)</b>						
	<b>Todos</b>	<b>&lt;45 Años</b>	<b>45-54 Años</b>	<b>55-64 Años</b>	<b>65-74 Años</b>	<b>75+ Años</b>
Sensibilidad	80,5% (186/231)	44,4% (4/9)	73,3% (11/15)	50,0% (13/26)	80,6% (58/72)	91,7% (100/109)
Intervalo de confianza del 95%	74,8 a 85,4%	13,7 a 78,8%	44,9 a 92,2%	29,9 a 70,1%	69,5 a 88,9%	84,9 a 96,2%
Especificidad	88,4% (411/465)	95,9% (94/98)	90,7% (68/75)	89,6% (69/77)	85,7% (114/133)	80,5% (66/82)
Intervalo de confianza del 95%	85,1 a 91,2%	89,9 a 98,9%	81,7 a 96,2%	80,6 a 95,4%	78,6 a 91,2%	70,3 a 88,4%

\* Datos representativos, los resultados de los laboratorios individuales pueden variar con respecto a estos datos.

### **Características de rendimiento**

Los datos de precisión se han recopilado como sigue: los duplicados de cada nivel de control se analizaron diariamente durante un periodo de 20 días para cada uno de los 3 lotes de cartuchos, con un total de 434 repeticiones. Las estadísticas promediadas se presentan a continuación.

Los datos de imprecisión de sangre entera se han recopilado como sigue: las muestras de sangre entera de 5 donantes sanos se marcaron a concentraciones de BNP baja, intermedia y alta en 15 muestras, cada una de las cuales se midió en 10 cartuchos de i-STAT BNP procedentes de un mismo lote; se usaron tres lotes de cartuchos. La concentración media intramuestra de BNP varió entre 84 y 3925 pg/mL y la imprecisión intramuestra (%CV) varió entre 3,4 y 9,4%; la concentración y la imprecisión promedio de BNP fue de 1464 pg/mL y de 6,5%, respectivamente.

Los datos de comparación metodológica se obtuvieron utilizando la directriz CLSI EP9-A2.<sup>26</sup> Las muestras de sangre venosa se recogieron en tubos de vacío EDTA y se analizaron por duplicado en el Sistema i-STAT. Se centrifugó una parte del espécimen y el plasma separado se analizó por duplicado en el Sistema i-STAT y con métodos comparativos en un plazo de 1 hora desde la recogida. El análisis de la regresión Deming<sup>27</sup> se realizó en la primera repetición de cada muestra. En la tabla de comparación de métodos, n es el número de especímenes en el primer conjunto de datos, Sxx y Syy se refieren a los cálculos de imprecisión basados en los duplicados del método comparativo y en los métodos i-STAT, respectivamente. Sy.x es el error estándar de la estimación, y r es el coeficiente de correlación.\* Las comparaciones metodológicas pueden variar de una ubicación a otra en función de las diferencias en el manejo de las muestras, calibrado del método comparativo y otras variables específicas de cada ubicación.

El análisis i-STAT BNP se ha diseñado para la valoración cuantitativa de BNP en muestras de sangre entera o plasma. Se prepararon una serie de muestras para la comparación de los resultados de sangre entera y plasma a partir de sangre extraída a 25 donantes aparentemente sanos. Para cada donante, la sangre entera (sin marcar) y el plasma obtenidos mediante centrifugación se analizaron primero simultáneamente en cartuchos de análisis i-STAT BNP duplicados. A continuación, se marcó una muestra de sangre entera con BNP y, tras un corto periodo de equilibrado, se preparó una muestra de plasma por centrifugación, y las muestras de sangre entera y plasma se analizaron simultáneamente por duplicado. Se usaron tres lotes de cartuchos de i-STAT BNP, empleando un único lote para cada donante. Los resultados de correlación de datos de la regresión Deming de sangre entera frente a plasma (eje x) para todas las muestras se resume abajo ( [BNP] < 5000 pg/mL) y por separado para las muestras con [BNP] < 1000 pg/mL.

\*El aviso habitual relacionado con la utilización del análisis de regresión se resume aquí para que sirva de recordatorio. Para todas las sustancias de análisis, "si los datos corresponden a un rango reducido, el cálculo de los parámetros de regresión es relativamente impreciso y puede ser parcial. En consecuencia, las predicciones realizadas a partir de las estimaciones pueden no ser válidas".<sup>26</sup> Puede utilizarse el coeficiente de correlación, r, como guía para evaluar la idoneidad de los límites del método comparativo para solucionar el problema. Como guía, puede considerarse adecuado el rango de datos si  $r > 0,975$ .

### Datos de precisión (pg/mL)

Control acuoso	Media	%CV (durante la prueba)	%CV (total)
Nivel 1	126	9,0	11,1
Nivel 2	1551	6,6	8,1
Nivel 3	3337	8,0	9,8

### Comparación de métodos

Abbott ARCHITECT	
N	433
Media (pg/mL)	482,1
Sxx (pg/mL)	38,1
Syy (pg/mL)	97,6
Pendiente	0,971
Ordenada en el origen	-14,4
Sy.x	198,0
Xmín	5
Xmáx	4797,7
Correlación, r	0,972

## Equivalencia de sangre entera y plasma (eje x)

	Plasma ([BNP]<5000pg/mL)	Plasma ([BNP]<1000pg/mL)
N	49	36
Media (pg/mL)	776	146
Sxx (pg/mL)	122,0	18,5
Syy (pg/mL)	98,1	16,5
Pendiente	0,946	1,01
Ordenada en el origen	50,2	-0,2
Sy.x	107,3	28,3
Xmín	0	0
Xmáx	4173	922
Correlación,r	0,997	0,996

### Sensibilidad analítica

El límite de blanco (normalmente denominado sensibilidad analítica) se estimó en 14 pg/mL calculando dos veces la imprecisión total determinada usando un material plasmático con el BNP agotado (medido para ser <5 pg/mL BNP) durante un estudio de la imprecisión de 20 días de duración empleando tres lotes distintos de cartuchos BNP y 6 i-STAT 1 Analyzers.

### Especificidad analítica

El método BNP es específico para el péptido natriurético de tipo B. Se analizaron las siguientes proteínas musculares a concentraciones de 1000 pg/mL y 20000 pg/mL, y no se encontró reactividad cruzada detectable para el BNP: ANP, CNP, y pro-BNP N-terminal.

### Recuperación

La linealidad de dilución del análisis de i-STAT BNP se investigó mediante muestras de plasma y sangre entera EDTA obtenidas de tres donantes distintos. Para cada donante se preparó la muestra negativa de BNP original y una muestra marcada de BNP. Como resultado se obtuvieron tres muestras positivas de BNP en sangre entera que, a continuación, se analizaron por duplicado en cada uno de los 3 lotes de cartuchos i-STAT BNP. Estas muestras de sangre entera se diluyeron mediante una masa equivalente de la sangre entera original sin marcar y se analizaron por duplicado. La recuperación de BNP se calculó a partir de estos datos de sangre entera.

Muestra de sangre entera	Concentración (pg/mL)	Concentración diluida (pg/mL)	% de recuperación
A	590	312	106%
B	2765	1429	103%
C	5123	2803	109%

El plasma derivado de dichos donantes se combinó en volúmenes iguales y en todas las combinaciones de pareja posibles. Dichas combinaciones se analizaron por duplicado en cada uno de los 3 lotes separados de cartuchos i-STAT BNP. La recuperación de BNP de cada par se calculó mediante el promedio de los seis resultados.

Muestra de sangre en plasma	Concentración pg/mL	Concentración diluida (pg/mL)	% de recuperación
A	590	–	–
B	2764	–	–
C	5123	–	–
A+B	–	1570	94%
B+C	–	3992	101%
A+C	–	2734	96%

Se marcó una muestra de plasma con BNP a un valor de aproximadamente 5000 pg/mL y la concentración se determinó mediante mediciones por duplicado con los cartuchos de análisis i-STAT BNP; el resultado se encontró dentro de los 200 pg/mL del objetivo previsto. Esta muestra fue sometida a una serie de diluciones con plasma fresco sin marcar para preparar una serie de concentraciones. La concentración de cada muestra/dilución se calculó en función de la concentración medida de la solución inicial y las diluciones realizadas. Las muestras diluidas se midieron entonces en los cartuchos de análisis i-STAT BNP (N = 6-10). El procedimiento se repitió con una muestra de sangre entera. Los resultados de estos experimentos se resumen en la siguiente tabla.

Muestra	Dilución	Calculada [BNP] (pg/mL)	Medida [BNP] (pg/mL)	% de recuperación
Plasma	1	52	57	110%
Plasma	2	104	114	110%
Plasma	3	259	265	103%
Plasma	4	518	560	108%
Plasma	5	1036	1002	97%
Plasma	6	2072	2277	110%
Plasma	7	3107	3384	109%
Plasma	8	4143	4222	102%
Sangre entera	1	44	41	93%
Sangre entera	2	88	88	100%
Sangre entera	3	269	287	107%
Sangre entera	4	537	554	103%
Sangre entera	5	725	720	99%
Sangre entera	6	1450	1367	94%
Sangre entera	7	3042	2826	93%
Sangre entera	8	4056	3856	95%

### Limitaciones del análisis

La frecuencia de la obtención de resultados suprimidos se ve afectada por la presión atmosférica. Es posible observar un aumento de las tasas de resultados suprimidos en altitudes elevadas (disminución de la presión barométrica) y estas tasas pueden ser persistentes si los análisis se realizan a más de 2286 metros por encima del nivel del mar. Cuando no sea aceptable la obtención de resultados suprimidos, Abbott Point of Care recomienda el uso de un método analítico alternativo.

Las muestras de pacientes que han estado expuestos a animales o que han recibido procedimientos terapéuticos o de diagnóstico en los que se han utilizado inmunoglobinas o reactivos derivados de inmunoglobulinas pueden contener anticuerpos, por ejemplo, HAMA u otros anticuerpos heterófilos, que pueden interferir en los inmunoensayos y producir resultados erróneos.<sup>28-34</sup> Se ha notificado la generación de anticuerpos potencialmente interferentes en respuesta a infecciones bacterianas.<sup>28</sup> Mientras que este

producto contiene reactivos que reducen al mínimo el efecto de estos interferentes y algoritmos de CC diseñados para detectar sus efectos, la posibilidad de interferencias que produzcan resultados erróneos debe evaluarse cuidadosamente en los casos en los que existan incoherencias en la información clínica.

Las muestras parcialmente coaguladas pueden dar lugar a lecturas de BNP por encima del rango de referencia, así como códigos de control de calidad. A fin de impedir que esto ocurra, después de extraer la muestra de sangre en un tubo de recogida EDTA, ésta deberá invertirse suavemente 10 veces como mínimo para garantizar una disolución uniforme del anticoagulante.

Las muestras muy hemolizadas pueden disminuir la actividad de la fosfatasa alcalina, lo que provocará a su vez una disminución de la detección de BNP y un aumento de los fondos de análisis y/o de los códigos de control de calidad.

Se ha demostrado que los valores de hematocrito comprendidos entre el 0 y el 60% de PCV no afectan a los resultados. Las muestras con niveles de hematocrito por encima de este rango han demostrado aumentar la imprecisión del análisis y los códigos de control de calidad.

El analizador debe permanecer sobre una superficie plana con la pantalla hacia arriba durante la prueba. Si el analizador se mueve durante el análisis, la frecuencia de códigos de control de calidad o resultados suprimidos podría aumentar. También se considera válido el uso del dispositivo portátil cuando se encuentra en el downloader/recharger (descargador/cargador).

Las mediciones de BNP deben realizarse antes del tratamiento con nesiritida (Natrecor) BNP recombinante, o 2 horas después del tratamiento.<sup>35</sup>

### **Análisis de interferencia**

Las siguientes sustancias no tienen efectos significativos (menos del 10%) en el método de BNP si se agregan a un contenedor de plasma con aproximadamente 1000 pg/mL de péptido natriurético de tipo B a las concentraciones indicadas:

Los estudios de interferencias se basaron en la directriz CLSI EP7-A.<sup>36</sup>

<b>Compuesto</b>	<b>Nivel de análisis (<math>\mu\text{mol/L}</math> a menos que se indique lo contrario)</b>
Acetaminofen	1660
Alopurinol	294
Ampicilina	152
Ácido ascórbico	227
Ácido acetilsalicílico	3330
Atenolol	37,6
Cafeína	308
Captopril	23
Cloramfenicol	155
Diclofenac	169
Digoxin	6,15
Dopamina	5,87
Enalaprilat	0,86
Eritromicina	81,6
Furosemida	181
Heparina sódica	90 U/mL
Ibuprofeno	2425
Isosorbide dinitrato	636
Metildopa	71
Nicotina	6,2
Nifedipina	1156
Fenitoína	198
Propranolol	7,71
Ácido salicílico	4340
Teofilina	222
Verapamil	4,4
Warfarina	64,9

## Referencias

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 Guideline.* CLSI document I/LA30-P (ISBN 1-56238-633-6) Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-4898 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. Boscata 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 es una marca comercial de Abbott group of companies.



Abbott Point of Care Inc.  
Abbott Park, IL 60064 • USA



Emergo Europe  
Prinsessegracht 20  
2514 AP The Hague  
The Netherlands



©2019 Abbott Point of Care Inc. All rights reserved. Printed in USA