Elecsys proBNP II

cobas®

REF		Σ	SYSTEM
09315268190	09315268500	100	**cobas e** 411 **cobas e** 601 **cobas e** 602

Español

Información del sistema

Analizador **cobas e** 411: número de test 2570
Analizadores **cobas e** 601 y **cobas e** 602: código de aplicación 574

Indicaciones de uso

Test inmunológico *in vitro* para la determinación cuantitativa del fragmento N-terminal del propéptido natriurético tipo B (NT-proBNP) en suero y plasma humanos. El presente test está indicado como ayuda en el diagnóstico de individuos bajo sospecha de sufrir una insuficiencia cardíaca (IC) congestiva y en la detección de formas leves de disfunción cardíaca.[1,2,3,4,5,6,7,8]

Además, este test ayuda en la evaluación de la severidad de la insuficiencia cardíaca en los pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca congestiva.[9,10]

Está indicado asimismo para estratificar el riesgo de los pacientes con síndrome coronario agudo[11,12,13,14,15] e insuficiencia cardíaca congestiva, así como para monitorizar el tratamiento de los pacientes con disfunción ventricular izquierda.[1,2,16,17,18,19,20]

Contribuye a evaluar el riesgo cardiovascular en los pacientes con diabetes mellitus de tipo 2.[21,22,23,24,25,26,27,28,29] Además, puede ayudar en la identificación de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, sin antecedentes conocidos de enfermedad cardiovascular, para optimizar el tratamiento cardioprotector.[30]

Este test puede usarse para identificar a los individuos de mayor edad con alto riesgo de fibrilación auricular.[31]

Este inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (**e**lectro**c**hemi**l**uminescence **i**mmuno**a**ssay) "ECLIA" está previsto para el uso en inmunoanalizadores **cobas e**.

Características

Biología de los péptidos natriuréticos

Se ha demostrado la importancia de los péptidos natriuréticos en el control de la función del sistema cardiovascular. Hasta la actualidad se conocen los siguientes péptidos natriuréticos: el péptido natriurético atrial (ANP), el péptido natriurético de tipo B (BNP) y el péptido natriurético de tipo C (CNP).[32,33]

Los ANP y BNP, como antagonistas del sistema de la renina-angiotensina-aldosterona, influyen en el metabolismo hidroelectrolítico del organismo.[34,35,36]

Definición de insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca (IC) constituye un síndrome clínico caracterizado por una perfusión sistémica que resulta inadecuada para responder a las exigencias metabólicas del organismo. Se debe a una anormalidad cardíaca estructural y/o funcional que provoca una disminución del gasto cardíaco y/o presiones intracardíacas elevadas en reposo o durante el estrés.[1,2,3] Uno de los precursores funcionales de la IC puede ser la disfunción ventricular izquierda.[1,2]

Siendo la IC una enfermedad progresiva, la mayoría de las muertes por IC se deben a complicaciones cardíacas tanto en los pacientes hospitalizados como en los pacientes ambulatorios, como pueden ser la muerte súbita y el agravamiento de la IC.[1,2]

La terminología adecuada para describir una IC está basada en la medición de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Según las guías más actuales de la ESC (Sociedad Europea de Cardiología), la IC afecta a una amplia gama de pacientes, desde aquellos con una FEVI normal [considerada típicamente como ≥ 50 %; IC con fracción de eyección (FE) conservada (ICFEc)] hasta aquellos con una FEVI deprimida [considerada típicamente como < 40 %, IC con FE deprimida (ICFEd)]. Los pacientes con una FEVI en el intervalo de 40-49 % representaban una zona gris que actualmente se clasifica como IC con FE intermedia (ICFEi).[1,2,3] El diagnóstico de una IC se confirma mediante la información clínica y el diagnóstico por imagen.[1,2,3]

A partir de los síntomas, la gravedad de la IC se clasifica por estadios (según la clasificación de la New York Heart Association [NYHA], de I-IV).[1,2]

Frecuentemente, los síntomas de IC son inespecíficas y no ayudan a diferenciar entre la IC y otras enfermedades tales como el edema pulmonar (no cardiogénico), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), neumonía o sepsis.[1,2]

Relevancia clínica del NT-proBNP en la IC

En los sujetos con disfunción ventricular izquierda, las concentraciones séricas y plasmáticas de BNP aumentan, al igual que la concentración del fragmento aminoterminal supuestamente inactivo, NT-proBNP. El proBNP, compuesto por 108 aminoácidos, es secretado principalmente por el ventrículo cardíaco desdoblándose al BNP biológicamente activo (77-108) y al fragmento N-terminal NT-proBNP (1-76).[33,34]

Diferentes estudios han mostrado el papel significativo de la determinación de los péptidos natriuréticos incluido el NT-proBNP en el manejo de la IC, desde el diagnóstico hasta la monitorización. Por este motivo, las principales guías internacionales recomiendan su uso en la práctica clínica, a menudo con el máximo grado de evidencia y recomendación.[1,2,3]

NT-proBNP en el diagnóstico de la IC

En sus guías sobre la IC, la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) recomienda la determinación de los péptidos natriuréticos, incluido el NT-proBNP como test diagnóstico inicial.[1]

Los pacientes con valores de NT-proBNP inferiores a los puntos de corte recomendados para enfermedades agudas y crónicas probablemente no presentan una IC por lo que no se requiere una ecocardiografía y los valores elevados de NT-proBNP contribuyen a identificar a aquellos pacientes que requieren exámenes cardíacos adicionales.[1]

Si los pacientes se agrupan según la clasificación de la NYHA, cuanto más alta sea la clase NYHA, mayor será el nivel de NT-proBNP, correspondiéndose éste con la severidad de la insuficiencia cardíaca.[10]

Además, el test es útil en los estadios iniciales de la IC cuando los síntomas son más bien transitorios y no duraderos.[3] La alta sensibilidad del marcador NT-proBNP permite además detectar trastornos cardíacos leves en los pacientes asintomáticos con cardiopatía estructural.[4,5,6,7,8]

NT-proBNP en el manejo de la IC en entornos hospitalarios

En los pacientes hospitalizados por IC aguda descompensada, la medición de los péptidos natriuréticos en el momento del alta hospitalaria es útil para clasificar el grado de riesgo del paciente.[1,16] Los cambios de las concentraciones de NT-proBNP durante la hospitalización han demostrado ser un fuerte predictor del desenlace del paciente.[16,37,38,39,40] Se ha mostrado que los valores disminuidos de NT-proBNP del ≥ 30 % se correlacionan con un desenlace favorable mientras que los valores aumentados de NT-proBNP del > 30 % se correlacionan con un riesgo 6.6 veces mayor de reingreso al hospital o muerte en 6 meses.[16]

NT-proBNP en el manejo de la IC en entornos ambulatorios

En la insuficiencia cardíaca crónica (ICC), la medición seriada de la concentración del NT-proBNP puede contribuir a seguir la progresión de la enfermedad, predecir el desenlace y evaluar el éxito del tratamiento.[1,2,17,18,20,41,42]

Los valores elevados de NT-proBNP indican claramente desenlaces adversos y los valores en aumento identifican un riesgo mientras que los valores disminuidos de manera significativa suponen desenlaces más favorables y un mejor pronóstico.[1,2,17,43] La disminución de la concentración de NT-proBNP durante el tratamiento de la IC crónica significa un desenlace clínico más favorable.[1,2,18,20] Esta interpretación de los resultados de NT-proBNP no cambia si se utiliza la nueva clase de fármacos de inhibición dual de la neprilisina y del receptor de la angiotensina[1,2] (ARNI, p. ej. Sacubitril-valsartán): a diferencia del BNP, la degradación de NT-proBNP no está inhibida por el fármaco de modo que los resultados de NT-proBNP no aumentan a causa del mecanismo de acción de este fármaco.[19,44,45] En los pacientes tratados con sacubitril-valsartán se ha observado una reducción rápida y sostenida de las concentraciones de NT-proBNP reflejando una tensión parietal

disminuida.[34] Los beneficios del fármaco están correlacionados con una tasa reducida de muerte cardiovascular y de ingresos por IC.[20]

NT-proBNP en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2

Varios estudios clínicos han demostrado de manera sistemática una relación probada entre la concentración de NT-proBNP circulante y el riesgo cardiovascular: ambas mediciones individuales y los cambios a lo largo del tiempo permiten predecir la incidencia de episodios cardiovasculares posteriores.[21,22,23,24,25,26,27,28,29,46,47]

El estudio PONTIAC[30] identificó pacientes con un alto riesgo de diabetes de tipo 2 pero sin historial conocido de enfermedad cardiovascular mediante una concentración de NT-proBNP > 125 pg/mL. Estos pacientes fueron sometidos a una estrategia terapéutica intensificada en insuficiencia cardíaca mediante titulación ascendente de los antagonistas del sistema renina-angiotensina y betabloqueantes de las dosis máximas toleradas. Tras un seguimiento de más de 2 años, esta estrategia ha demostrado una reducción del 65 % de la tasa de hospitalización o muerte por enfermedad cardíaca.

NT-proBNP en pacientes con fibrilación auricular

Los valores de NT-proBNP permiten predecir de forma independiente episodios cardiovasculares, incluyendo la aparición y recurrencia de la fibrilación auricular (AF).[48]

Las concentraciones de NT-proBNP se asocian con fibrilación auricular frecuente en la población a partir de 65 años de edad.[49,50]

En el estudio STROKESTOP II[31] todos los sujetos de 75/76 años de edad residentes en la región de Estocolmo (n = 28712) se aleatorizaron según un patrón 1:1 para ser invitados a un programa de cribado para fibrilación auricular o para servir como grupo de control. De los 6868 sujetos que aceptaron la invitación para el cribado, se registró un índice ECG (30-s ECG) mediante un dispositivo portátil de un solo cable y se analizó la concentración de NT-proBNP en los 6315 participantes sin fibrilación auricular conocida. Se estratificaron los participantes en un grupo de bajo riesgo con concentraciones de NT-proBNP < 125 pg/mL y un grupo de alto riesgo con concentraciones de NT-proBNP ≥ 125 pg/mL. A los participantes del grupo de alto riesgo (n = 3766) con un índice ECG con presencia de ritmo sinusal se les ofreció un cribado ECG ampliado (mediciones ECG intermitentes durante 2 semanas con dispositivos de mano ambulatorios, cuatro veces al día). Este cribado masivo gradual permitió identificar un 4.4 % de los participantes de alto riesgo con fibrilación auricular desconocida.

Además, se ha incluido el NT-proBNP en el "esquema de evaluación de riesgo de accidente cerebrovascular ABC" teniendo en cuenta la edad, los biomarcadores (el cTnT hs y el NT-proBNP) y el historial de ataque cerebrovascular/ataque isquémico transitorio previo. El esquema de evaluación de riesgo de accidente cerebrovascular ABC mejora significativamente la predicción de ataque cardiovascular en pacientes con FA en comparación con la escala CHA2DS2-VASc de amplia difusión.[51] Los resultados del estudio ENGAGE AF TIMI 48 que evalúa el esquema ABC de ataque cerebrovascular o el esquema ABC de sangrado (teniendo en cuenta la edad, los biomarcadores GDF-15, cTnT-hs, la hemoglobina y el historial de sangrado) confirmaron que estos esquemas pueden contribuir a identificar a los pacientes con FA que más se van a beneficiar de un tratamiento con anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K (NOAC).[52]

NT-proBNP en otras poblaciones con riesgo de MCV/IC

Asimismo, el NT-proBNP se utiliza para el pronóstico de pacientes con síndrome coronario agudo. El estudio GUSTO IV, que incluyó a más de 6800 pacientes, mostró que NT-proBNP era el marcador independiente más fuerte para pronosticar la mortalidad a un año en los pacientes con síndrome coronario agudo.[15]

NT-proBNP puede utilizarse para identificar pacientes con un riesgo cardiovascular más alto sometidos a tratamientos no cardiovasculares. Puede resultar útil para supervisar la utilización y dosificación de fármacos contra el cáncer[53] o de fármacos que provocan la retención de líquidos o la sobrecarga de volumen (p.ej. inhibidores de COX-2, drogas anti-inflamatorias no esteroideas).[54,55,56,57,58] El NT-proBNP puede determinarse antes de la cirugía no cardíaca para evaluar el riesgo cardíaco perioperatorio del paciente.[59]

En un metaanálisis que incluyó a 95617 pacientes sin antecedentes de IC, la concentración de NT-proBNP predijo de manera acertada las primeras manifestaciones de una IC, la enfermedad cardíaca crónica o el ataque cardiovascular. Por esto, la NT-proBNP podría constituir un biomarcador en el marco de nuevos avances terapéuticos que integran la IC en la intervención primaria para prevenir enfermedades cardiovasculares.[60]

El ensayo Elecsys proBNP II contiene dos anticuerpos monoclonales que reconocen los epítopos situados en la parte N-terminal (1-76) del proBNP (1-108).

Principio del test

Técnica sándwich. Duración total del test: 18 minutos.

- 1.ª incubación: el antígeno de la muestra (15 µL), un anticuerpo biotinilado monoclonal anti-NT-proBNP y un anticuerpo monoclonal anti-NT-proBNP marcado con quelato de rutenio[a)] forman un complejo sándwich.
- 2.ª incubación: después de incorporar las micropartículas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina.
- La mezcla de reacción es trasladada a la célula de medida donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con ProCell/ProCell M. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.
- Los resultados se determinan mediante una curva de calibración generada específicamente para el instrumento a partir de una calibración a 2 puntos y una curva máster proporcionada por el código de barras del reactivo o el código de barras electrónico.

a) Quelato Tris (2,2'-bipiridina) rutenio (II) ($Ru(bpy)_3^{2+}$)

Reactivos - Soluciones de trabajo

El pack de reactivos está etiquetado como PBNPX.

M Micropartículas recubiertas de estreptavidina (tapa transparente), 1 frasco, 6.5 mL:
Micropartículas recubiertas de estreptavidina: 0.72 mg/mL; conservante.

R1 Anticuerpo anti-NT-proBNP~biotina (tapa gris), 1 frasco, 9 mL:
Anticuerpo monoclonal biotinilado anti-NT-proBNP (ratón) 1.1 µg/mL; tampón fosfato 40 mmol/L, pH 5.8; conservante.

R2 Anticuerpo anti-NT-proBNP~$Ru(bpy)_3^{2+}$ (tapa negra), 1 frasco, 9 mL:
Anticuerpo monoclonal anti-NT-proBNP (oveja) marcado con quelato de rutenio 1.1 µg/mL; tampón fosfato 40 mmol/L, pH 5.8; conservante.

Medidas de precaución y advertencias

Para el uso diagnóstico *in vitro* por los profesionales de la salud. Observe las medidas de precaución usuales para la manipulación de reactivos de laboratorio.

Residuos infecciosos o microbiológicos:
Advertencia: manipule los residuos como material biológico potencialmente peligroso. Deseche los residuos de acuerdo con las instrucciones y procedimientos de laboratorio aceptados.

Peligros ambientales:
Aplique todas las normas locales de eliminación pertinentes para asegurar una eliminación segura.

Existe una ficha de datos de seguridad a disposición del usuario profesional que la solicite.

El presente estuche contiene componentes que han sido clasificados por la directiva CE No. 1272/2008 de la siguiente manera:

Atención

H317 Puede provocar una reacción alérgica en la piel.

Prevención:

P261 Evitar respirar la niebla o el vapor.

P272 Las prendas de trabajo contaminadas no podrán sacarse del lugar de trabajo.

P280 Llevar guantes de protección.

Respuesta:

P333 + P313 En caso de irritación o erupción cutánea: Consultar a un médico.

P362 + P364 Quitar las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas.

Eliminación:

P501 Eliminar el contenido/el recipiente en una planta de eliminación de residuos aprobada.

Las indicaciones de seguridad del producto corresponden a los criterios del sistema globalmente armonizado de clasificación y etiquetado de productos químicos (GHS por sus siglas en inglés) válidas en la UE.

Contacto telefónico internacional: +49-621-7590

Evite la formación de espuma en reactivos y muestras de todo tipo (especímenes, calibradores y controles).

Preparación de los reactivos

Los reactivos incluidos en el kit están listos para el uso y forman una unidad inseparable.

La información necesaria para el correcto funcionamiento se introduce en el analizador a través de los códigos de barras de los reactivos.

Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

No congelar.

Conservar el kit de reactivos Elecsys **en posición vertical** para garantizar la disponibilidad total de las micropartículas durante la mezcla automática antes del uso.

Estabilidad:	
sin abrir, a 2-8 °C	hasta la fecha de caducidad indicada
una vez abierto, a 2-8 °C	12 semanas
en los analizadores	8 semanas

Obtención y preparación de las muestras

Sólo se ha analizado y considerado apto el tipo de muestras aquí indicado.

Suero recogido en tubos estándar de muestra o en tubos que contienen gel de separación.

Plasma tratado con heparina de litio o con EDTA di y tripotásico.

Pueden emplearse tubos para plasma que contengan gel de separación.

Criterio: pendiente 0.9-1.1 + intersección dentro de ≤ ± 10 pg/mL + coeficiente de correlación ≥ 0.95.

Estable durante 3 días a 20-25 °C, 6 días a 2-8 °C, 24 meses a -20 °C (± 5 °C). Congelar sólo una vez.

Los tipos de muestra aquí indicados fueron analizados con tubos de recogida de muestras seleccionados, comercializados en el momento de efectuar el análisis, lo cual significa que no fueron analizados todos los tubos de todos los fabricantes. Los sistemas de recogida de muestras de diversos fabricantes pueden contener diferentes materiales que, en ciertos casos, pueden llegar a afectar los resultados de los análisis. Si las muestras se procesan en tubos primarios (sistemas de recogida de muestras), seguir las instrucciones del fabricante de tubos.

Centrifugar las muestras que contienen precipitado antes de realizar el ensayo.

No utilizar muestras ni controles estabilizados con azida.

Se debe garantizar una temperatura de 20-25 °C para la medición de muestras, calibradores y controles.

Para evitar posibles efectos de evaporación, determinar las muestras, los calibradores y los controles que se sitúan en los analizadores dentro de un lapso de 2 horas.

Material suministrado

Consultar la sección "Reactivos - Soluciones de trabajo" en cuanto a los reactivos suministrados.

Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- REF 09315292190, proBNP II CalSet para 4 x 1.0 mL
- REF 04917049190, PreciControl Cardiac II para 4 x 2.0 mL
- REF 05192943190, Diluent Universal 2, 2 x 36 mL de diluyente para muestras
- Equipo usual de laboratorio
- Analizador **cobas e**

Material adicional para el analizador **cobas e** 411:

- REF 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL de tampón del sistema
- REF 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL de solución de limpieza para la célula de medida
- REF 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL de aditivo para el agua del depósito de lavado
- REF 11933159001, Adaptador para SysClean
- REF 11706802001, AssayCup, 60 x 60 cubetas de reacción
- REF 11706799001, AssayTip, 30 x 120 puntas de pipeta
- REF 11800507001, Clean-Liner

Material adicional para los analizadores **cobas e** 601 y **cobas e** 602:

- REF 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L de tampón del sistema
- REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L de solución de limpieza para la célula de medida
- REF 03023141001, PC/CC-Cups, 12 recipientes para atemperar las soluciones ProCell M y CleanCell M antes de usar
- REF 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL de solución de limpieza al finalizar un ciclo y enjuagar tras cambio de reactivos
- REF 03004899190, PreClean M, 5 x 600 mL de solución detergente de detección
- REF 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 bandejas con 84 cubetas de reacción y puntas de pipeta, bolsas de residuos
- REF 03023150001, WasteLiner, bolsas de residuos
- REF 03027651001, SysClean Adapter M

Materiales adicionales para todos los analizadores:

- REF 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL de solución de limpieza para el sistema

Realización del test

Para garantizar el funcionamiento óptimo del test, observe las instrucciones de la presente metódica referentes al analizador empleado. Consulte el manual del operador apropiado para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.

Las micropartículas se mezclan automáticamente antes del uso. Los parámetros de test se introducen a través de los códigos de barras impresos en el reactivo. Pero si, excepcionalmente, el analizador no pudiera leer el código de barras, el código numérico de 15 cifras deberá introducirse manualmente.

Analizadores **cobas e** 601 y **cobas e** 602: Se necesita la solución PreClean M.

Antes del uso, atemperar los reactivos refrigerados a aproximadamente 20 °C y colocarlos en el rotor de reactivos (20 °C) del analizador. Evitar la formación de espuma. El analizador realiza automáticamente los procesos de atemperar, abrir y tapar los reactivos.

Calibración

Trazabilidad: el presente método ha sido estandarizado frente al test Elecsys proBNP (REF 03121640122). Este, a su vez, ha sido trazado frente a NT-proBNP puro y sintético (1-76) por pesaje.

Cada reactivo Elecsys contiene un código de barras que incluye información específica para la calibración del lote de reactivos. La curva máster predefinida es adaptada al analizador a través del CalSet correspondiente.

Intervalo de calibraciones: efectuar la calibración una vez por lote con reactivos frescos de un kit de reactivos registrado como máximo 24 horas antes en el analizador.

El intervalo de calibración puede ampliarse si el laboratorio asegura una verificación aceptable de la calibración.

Se recomienda repetir la calibración:

- después de 12 semanas si se trata del mismo lote de reactivos
- después de 7 días (si se emplea el mismo kit de reactivos en el analizador)
- en caso necesario: por ejemplo, si los valores del control de calidad están fuera del intervalo definido

Control de calidad

Efectuar el control de calidad con PreciControl Cardiac II.

Adicionalmente pueden emplearse otros controles apropiados.

Los controles de los diferentes intervalos de concentración deberían efectuarse junto con el test en determinaciones simples por lo menos 1 vez cada 24 horas, con cada estuche de reactivos y después de cada calibración.

Adaptar los intervalos y límites de control a los requisitos individuales del laboratorio. Los resultados obtenidos deben hallarse dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de obtener valores fuera del intervalo definido.

Si fuera necesario, repetir la medición de las muestras en cuestión.

Cumplir con las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad pertinentes.

Cálculo

El analizador calcula automáticamente la concentración de analito de cada muestra (en pmol/L o pg/mL).

Factores de conversión: pmol/L x 8.457 = pg/mL

pg/mL x 0.118 = pmol/L

Limitaciones del análisis - interferencias

Se analizaron los efectos de las siguientes sustancias endógenas y los siguientes compuestos farmacéuticos sobre el funcionamiento del test sin que se hayan observado interferencias.

Sustancias endógenas

Compuesto	Concentración analizada
Bilirrubina	≤ 428 µmol/L o ≤ 25 mg/dL
Hemoglobina	≤ 0.621 mmol/L o ≤ 1000 mg/dL
Intralipid	≤ 1500 mg/dL
Biotina	≤ 14326 nmol/L o ≤ 3500 ng/mL
Factores reumatoides	≤ 1500 UI/mL
IgG	≤ 6.0 g/dL
IgA	≤ 1.6 g/dL
IgM	≤ 1.0 g/dL

Criterio: recuperación de ± 10 pg/mL del valor inicial ≤ 100 pg/mL y del ± 10 % del valor inicial > 100 pg/mL.

No se ha registrado el efecto prozona (high-dose hook) a concentraciones de NT-proBNP de hasta 35400 pmol/L (300000 pg/mL).

Se analizaron *in vitro* 51 fármacos de uso extendido. No se encontraron interferencias con el presente ensayo.

En casos aislados pueden presentarse interferencias por títulos extremadamente altos de anticuerpos dirigidos contra anticuerpos específicos del analito, la estreptavidina o el rutenio. Estos efectos se han minimizado gracias a un adecuado diseño del test.

En casos extremadamente raros (incidencia global: < 1 de 10 millones), los pacientes pueden presentar resultados de test divergentes con el kit de ensayo (valores < límite de detección inferior) debido a una variante genética de NT-proBNP.

Para el diagnóstico, los resultados del test siempre deben interpretarse teniendo en cuenta la anamnesis del paciente, la exploración clínica así como los resultados de otros exámenes.

Límites e intervalos

Intervalo de medición

10-35000 pg/mL o 1.18-4130 pmol/L (definido por el Límite de Detección y el máximo de la curva máster). Los valores inferiores al Límite de Detección se indican como < 10 pg/mL (< 1.18 pmol/L). Los valores superiores al intervalo de medición se indican como > 35000 pg/mL (> 4130 pmol/L) o, en muestras diluidas al 1/2, hasta 70000 pg/mL (8260 pmol/L).

Límites inferiores de medición

Límite de Blanco, Límite de Detección y Límite de Cuantificación

Límite de Blanco = 8 pg/mL (0.944 pmol/L)

Límite de Detección = 10 pg/mL (1.18 pmol/L)

Límite de Cuantificación = 50 pg/mL (5.9 pmol/L)

El Límite de Blanco, el Límite de Detección y el Límite de Cuantificación fueron determinados cumpliendo con los requerimientos EP17-A2 del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute).

El Límite de Detección se determina basándose en el Límite de Blanco y en la desviación estándar de muestras de baja concentración. El Límite de Detección corresponde a la menor concentración de analito detectable (valor superior al Límite de Blanco con una probabilidad del 95 %).

El Límite de Blanco es el valor del percentil 95 obtenido a partir de n ≥ 60 mediciones de muestras libres de analito en varias series independientes. El Límite de Blanco corresponde a la concentración por debajo de la cual se encuentran, con una probabilidad del 95 %, las muestras sin analito.

El Límite de Cuantificación es la menor concentración de analito cuya medición puede reproducirse con un coeficiente de variación para la precisión intermedia de ≤ 20 %.

Dilución

Las muestras con concentraciones de NT-proBNP superiores al intervalo de medición pueden diluirse con Diluent Universal 2. Se recomienda una dilución a 1:2 (automáticamente por los analizadores o de forma manual). La concentración de las muestras diluidas debe ser > 1770 pmol/L o bien > 15000 pg/mL.

Multiplicar los resultados obtenidos tras dilución manual por el factor de dilución.

El software de los analizadores tiene en cuenta la dilución automática al calcular la concentración de las muestras.

Las diluciones de hasta 1:10 pueden implicar desviaciones máximas del 25 % del valor teórico.

Datos clínicos

Interpretación de los resultados de NT-proBNP

La edad avanzada, la arteriosclerosis y el envejecimiento del corazón (como p.ej. la fibrosis) producen disfunción cardíaca. La insuficiencia cardiaca se desarrolla de forma individual y es clínicamente asintomática en estadio precoz.[61,62] La concentración de NT-proBNP refleja la función o respectivamente la disfunción cardíaca. Una concentración elevada de NT-proBNP se encuentra más frecuentemente en individuos de edad avanzada aparentemente sanos, correspondiendo a la aparición más frecuente de trastornos cardíacos.

Para el diagnóstico, los valores de NT-proBNP deben interpretarse teniendo en cuenta la anamnesis del paciente, el análisis clínico así como los resultados de otros exámenes (p. ej. de diagnósticos por imagen y de laboratorio) y otras informaciones como las enfermedades concomitantes y los efectos del tratamiento.

Valores teóricos

En las siguientes tablas pueden apreciarse las concentraciones de NT-proBNP del grupo de referencia. Reflejan las concentraciones de NT-proBNP en individuos sin enfermedades cardiovasculares conocidas y no deben utilizarse para el diagnóstico diferencial de la IC.

Cada laboratorio debería comprobar si los intervalos de referencia pueden aplicarse a su grupo de pacientes y, en caso necesario, establecer sus propios valores.

Grupo de referencia

La concentración de NT-proBNP circulante se determinó en las muestras de 4266 sujetos de entre 35 y 74 años que participaron en el Estudio de Salud de Gutenberg efectuado en Alemania.[63] Estos individuos no presentaban enfermedades cardiovasculares prevalentes tales como antecedentes de un ataque cerebrovascular, infarto de miocardio, arteriopatía coronaria, arteriopatía periférica, insuficiencia cardíaca crónica o fibrilación auricular. En la siguiente tabla se indican las estadísticas descriptivas para NT-proBNP (pg/mL) en el grupo de referencia:

Edad (años)	**Hombres**				**Mujeres**			
	Mediana	Percentil 95	Percentil 97.5	Percentil 99	Mediana	Percentil 95	Percentil 97.5	Percentil 99
35-44	18.9	90.8	115	137	59.9	202	237	311
45-54	23.5	121	173	273	63.8	226	284	395
55-64	47.4	262	386	920	81.8	284	352	417
65-74	89.3	486	879	2346	133	470	623	784
Todos	35.6	238	344	703	78.6	304	389	509

La concentración de NT-proBNP circulante se determinó también en las muestras de 2812 sujetos de entre 20 y > 70 años que participaron en un programa de cribado de salud cardiovascular efectuado en un centro médico terciario ubicado en Taipéi, Taiwán.[64] Estos individuos no presentaban enfermedades cardiovasculares o enfermedades sistémicas concomitantes y tampoco cardiopatías estructurales. En la siguiente tabla se indican las estadísticas descriptivas para NT-proBNP (pg/mL) en el grupo de referencia:

Edad (años)	**Hombres (n = 1836)**				**Mujeres (n = 976)**			
	N	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	N	Mediana	Percentil 25	Percentil 75
20-29	48	9	5.0	19.7	33	30.1	10.3	41.9
30-39	369	13.5	5.0	29.7	153	34.9	20.8	60.4
40-49	708	17	7.8	32.4	346	40.1	18.9	62.5
50-59	558	22.8	11.6	42.6	310	44.4	27.3	64.7
60-69	130	31.5	16.6	59.1	112	61.7	30.8	85.2
≥ 70	23	66.1	34.2	106.6	22	77.5	46.3	123.0

En la población pediátrica de 1 a 18 años de edad fueron obtenidos los siguientes valores de NT-proBNP con el test Elecsys proBNP, REF 03121640122:[65]

Edad (años)	**N**	**NT-proBNP (ng/L)**	
		Percentil 75	Percentil 97.5
1-3	13	231	320
4-6	21	113	190
7-9	32	94	145
10	11	73	112
11	69	93	317
12	21	95	186
13	23	114	370
14	18	68	363
15	24	74	217
16	24	85	206
17	24	71	135
18	12	53	115

Puntos de corte recomendados para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca crónica con inicio no agudo

Para el diagnóstico de IC con inicio no agudo, una serie de estudios y las guías de la ESC respectivas proponen un límite de decisión de 125 pg/mL para el NT-proBNP.[1,3,66,67,68,69,70] Los valores de NT-proBNP < 125 pg/mL excluyen la disfunción cardíaca con un alto nivel de certeza en los pacientes con síntomas que sugieren la existencia de IC, como por ejemplo la disnea. Los valores de NT-proBNP ≥ 125 pg/mL pueden indicar una disfunción cardíaca y están relacionados con un riesgo aumentado de complicaciones cardíacas (infarto de miocardio, IC, muerte). Las guías de la ESC indican que, en el punto de corte, los péptidos natriuréticos tienen un valor predictivo negativo (VPN) muy elevado que oscila entre el 94 % y el 98 % y un valor predictivo positivo (VPP) que oscila entre el 44 % y el 57 %.[1]

Se compararon los valores obtenidos para pacientes con IC estable (n = 721), entre ellos los pacientes con una insuficiencia ventricular izquierda asintomática (n = 176) y los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (n = 545) con un grupo de referencia (n = 2264).

El análisis ROC, efectuado a un punto de corte de 125 pg/mL, mostró una sensibilidad del 90 % y una especificidad del 93 %.

Correlación de NT-proBNP según la clasificación de NYHA en los pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca crónica

Los valores de NT-proBNP (pg/mL) para los pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo restringida (en su mayoría en tratamiento):

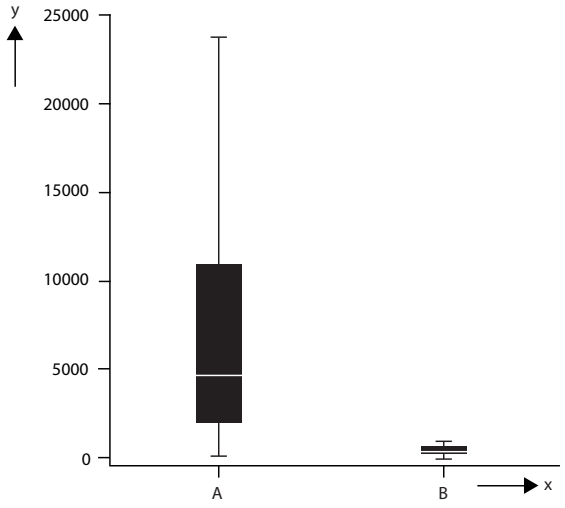
Clase funcional de la NYHA				
	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
N	182	250	234	35
Medio	1016	1666	3029	3465
DE	1951	2035	4600	4453
Mediana	342	951	1571	1707
Percentil 5	32.9	103	126	148
Percentil 95	3410	6567	10449	12188
> 125 pg/mL (%)	78.6	94.0	95.3	97.1

Puntos de corte recomendados para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca crónica con inicio agudo

Estudio ICON (International Collaborative of NT-proBNP)[10]

Las concentraciones de NT-proBNP se determinaron en las muestras de 1256 pacientes atendidos en Urgencias de cuatro hospitales por dificultad respiratoria aguda. Los pacientes incluidos en esta población presentaban antecedentes de hipertensión, arteriopatía coronaria, infarto de miocardio, IC o neumopatía. 720 sujetos sufrían una exacerbación aguda de la IC mientras que los demás pacientes presentaban disnea por otras causas. La figura siguiente muestra las estadísticas descriptivas para las concentraciones de NT-proBNP (pg/mL), adaptadas del estudio ICON, en ambos grupos:[10]

Elecsys proBNP II



X --> A: IC aguda (n = 720); B: IC no aguda (n = 536)
Y --> NT-proBNP (pg/mL)

Categoría diagnóstica	**Mediana (RIC) NT-proBNP, pg/mL**
IC aguda	4639 (1882-10818)
IC no aguda	108 (37-381)

Los puntos de corte óptimos establecidos por el grupo de estudio ICON indicados a continuación permiten al médico incrementar la especificidad y exactitud del diagnóstico de IC en los pacientes con una disnea aguda en una fase inicial.

Categoría	Punto de corte óptimo pg/mL	Sensibilidad %	Especificidad %	VPP %	VPN %	Exactitud %
Punto de corte de inclusión						
< 50 años de edad (n = 184)	450	97	93	76	99	94
50-75 años de edad (n = 537)	900	90	82	83	88	85
> 75 años de edad (n = 535)	1800	85	73	92	55	83
Punto de corte de exclusión						
Todos los pacientes (n = 1256)	300	99	60	77	98	83

Rendimiento de la prueba NT-proBNP en el diagnóstico de la insuficiencia cardíaca aguda en países asiáticos en comparación con países occidentales[71]

Las concentraciones de NT-proBNP se determinaron en las muestras de pacientes atendidos por dificultad respiratoria aguda en Urgencias de Singapur (n = 606) y Nueva Zelanda (n = 500). Los pacientes incluidos en esta población presentaban antecedentes de hipertensión, hiperlipidemia, arteriopatía coronaria, infarto de miocardio, IC o neumopatía. En Singapur, la concentración de NT-proBNP en los pacientes con el diagnóstico final de insuficiencia cardíaca aguda fue de 4234 [2008-9799] pg/mL (mediana [percentil 25-75], n = 148) y, en Nueva Zelanda, de 4429 [2123-9479] pg/mL (n = 180).

El rendimiento diagnóstico de NT-proBNP en los puntos de corte establecidos por el estudio ICON[10] se indican para ambas poblaciones en la tabla siguiente:

Categoría	Punto de corte óptimo pg/mL	Sensibilidad %	Especificidad %	VPP %	VPN %	Exactitud %
Punto de corte de inclusión						
< 50 años de edad						
Singapur (n = 196)	450	100	91	58	100	92
Nueva Zelanda (n = 41)		86	76	43	96	78
50-75 años de edad						
Singapur (n = 350)	900	88	83	68	95	85
Nueva Zelanda (n = 236)		91	75	58	96	80
> 75 años de edad						
Singapur (n = 60)	1800	79	81	73	85	80
Nueva Zelanda (n = 223)		87	63	69	84	75
Punto de corte de exclusión						
Todos los pacientes						
Singapur (n = 606)	300	97	73	54	99	79
Nueva Zelanda (n = 500)		97	42	49	96	62

Datos específicos de funcionamiento del test

A continuación, se indican los datos representativos del funcionamiento de los analizadores. Los resultados de cada laboratorio en particular pueden diferir de estos valores.

Precisión

La precisión ha sido determinada mediante reactivos Elecsys, una mezcla de sueros humanos y controles según un protocolo (EP05-A3) del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 2 ciclos diarios por duplicado, cada uno durante 21 días (n = 84). Se obtuvieron los siguientes resultados:

Analizador **cobas e** 411					
	Repetibilidad				
Muestra	Media		DE		CV
	pg/mL	pmol/L	pg/mL	pmol/L	%
Suero humano 1	12.3	1.45	1.70	0.201	13.9
Suero humano 2	55.9	6.60	2.62	0.309	4.7
Suero humano 3	129	15.2	3.07	0.362	2.4
Suero humano 4	423	49.9	8.91	1.05	2.1

Analizador **cobas e** 411					
	Repetibilidad				
Muestra	Media		DE		CV
	pg/mL	pmol/L	pg/mL	pmol/L	%
Suero humano 5	925	109	23.0	2.71	2.5
Suero humano 6	1924	227	43.8	5.17	2.3
Suero humano 7	15620	1843	248	29.3	1.6
Suero humano 8	33526	3956	778	91.8	2.3
PC CARDII[b)]1	132	15.6	3.29	0.388	2.5
PC CARDII2	4477	528	135	15.9	3.0

b) PC CARDII = PreciControl Cardiac II

Analizador **cobas e** 411					
	Precisión intermedia				
Muestra	Media		DE		CV
	pg/mL	pmol/L	pg/mL	pmol/L	%
Suero humano 1	12.3	1.45	2.95	0.348	24.0
Suero humano 2	55.9	6.60	4.35	0.513	7.8
Suero humano 3	129	15.2	7.40	0.873	5.7
Suero humano 4	423	49.9	18.0	2.12	4.3
Suero humano 5	925	109	44.3	5.23	4.8
Suero humano 6	1924	227	88.8	10.5	4.6
Suero humano 7	15620	1843	662	78.1	4.2
Suero humano 8	33526	3956	1591	188	4.7
PC CARDII1	132	15.6	5.97	0.704	4.5
PC CARDII2	4477	528	216	25.5	4.8

Analizadores **cobas e** 601 y **cobas e** 602					
	Repetibilidad				
Muestra	Media		DE		CV
	pg/mL	pmol/L	pg/mL	pmol/L	%
Suero humano 1	21.6	2.55	1.63	0.192	7.6
Suero humano 2	68.3	8.06	1.96	0.231	2.9
Suero humano 3	145	17.1	3.24	0.382	2.2
Suero humano 4	467	55.1	12.8	1.51	2.7
Suero humano 5	1004	118	20.0	2.36	2.0
Suero humano 6	2075	245	38.9	4.59	1.9
Suero humano 7	15985	1886	371	43.8	2.3
Suero humano 8	34624	4086	609	71.9	1.8
PC CARDII1	140	16.5	2.48	0.293	1.8
PC CARDII2	4721	557	70.2	8.3	1.5

Analizadores **cobas e** 601 y **cobas e** 602					
	Precisión intermedia				
Muestra	Media		DE		CV
	pg/mL	pmol/L	pg/mL	pmol/L	%
Suero humano 1	21.6	2.55	2.40	0.283	11.2
Suero humano 2	68.3	8.06	3.26	0.385	4.8
Suero humano 3	145	17.1	5.95	0.702	4.1
Suero humano 4	467	55.1	17.6	2.08	3.8
Suero humano 5	1004	118	34.6	4.08	3.5

Analizadores **cobas e** 601 y **cobas e** 602					
	Precisión intermedia				
Muestra	Media		DE		CV
	pg/mL	pmol/L	pg/mL	pmol/L	%
Suero humano 6	2075	245	68.6	8.09	3.3
Suero humano 7	15985	1886	579	68.3	3.6
Suero humano 8	34624	4086	1367	161	3.9
PC CARDII1	140	16.5	4.94	0.583	3.5
PC CARDII2	4721	557	156	18.4	3.3

Comparación de métodos

Una comparación entre el test Elecsys proBNP II, REF 08836736190 / 09315268190 (analizador **cobas e** 411; y) y el test Elecsys proBNP II, REF 04842464190 (analizador **cobas e** 411; x) generó las siguientes correlaciones (en pg/mL):

Número de muestras medidas: 161

Passing/Bablok[72]	Regresión lineal
y = 0.974x + 0.121	y = 0.956x + 90.2
τ = 0.992	r = 1.00

Las concentraciones de las muestras se situaron entre 26.6 y 32852 pg/mL (3.14-3877 pmol/L).

Especificidad analítica

El test Elecsys proBNP II no presenta reacciones cruzadas significativas con las siguientes sustancias, analizadas a concentraciones de NT-proBNP de aproximadamente 230 pg/mL y 2300 pg/mL (concentración máxima analizada):

Sustancia interferente	**Concentración analizada**
Adrenomedulina	1.0 ng/mL
Aldosterona	0.6 ng/mL
Angiotensina I	0.6 ng/mL
Angiotensina II	0.6 ng/mL
Angiotensina III	1.0 ng/mL
ANP_{28}	3.1 µg/mL
Arginina vasopresina	1.0 ng/mL
BNP_{32}	3.5 µg/mL
CNP_{22}	2.2 µg/mL
Endotelina	20 pg/mL
NT-proANP$_{1-30}$ (preproANP$_{26-55}$)	3.5 µg/mL
NT-proANP$_{31-67}$ (preproANP$_{56-92}$)	1.0 ng/mL
NT-proANP$_{79-98}$ (preproANP$_{104-123}$)	1.0 ng/mL
Renina	50 ng/mL
Urodilatina	3.5 µg/mL

Referencias bibliográficas

1 Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure.Eur J Heart Fail 2016;18(8):891-975.

2 Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology. Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. Circulation 2013 15;128(16):1810-1852.

3 Taylor CJ, Rutten FH, Brouwer JR, et al. Practical guidance on heart failure diagnosis and management in primary care: recent EPCCS recommendations. Br J Gen Pract. 2017;67(660):326-327.

4 Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, et al. Head-to-head comparison of the diagnostic utility of BNP and NT-proBNP in symptomatic and asymptomatic structural heart disease. Clin Chim Acta 2004;341:41-48.

5 McGrady M, Reid CM, Shiel L, et al. NT-proB natriuretic peptide, risk factors and asymptomatic left ventricular dysfunction: results of the SCReening Evaluation of the Evolution of New Heart Failure study (SCREEN-HF). Int J of Card 2013;169(2):133-138.

6 Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Redfield MM, et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 2006;47(2):345-353.

7 O'Donoghue M, Chen A, Baggish AL, et al. The effects of ejection fraction on N-terminal ProBNP and BNP levels in patients with acute CHF: analysis from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. Journ of Card Fail 2005;11(5):9-14.

8 Mureddu GF, Tarantini L, Agabiti N, et al. Evaluation of different strategies for identifying asymptomatic left ventricular dysfunction and pre-clinical (stage B) heart failure in the elderly. Results from 'PREDICTOR', a population based-study in central Italy European Journal of Heart Failure 2013;15:1102-1112.

9 Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, et al. Immunoreactive amino terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment. Clin Endocrinol 1997;47(3):287-296.

10 Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients The International Collaborative of NT-proBNP Study Euro Heart Journ 2006;27(3):330-337.

11 Richards AM, Nicholls GM, Yandle TG, et al. Plasma N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Adrenomedullin: New Neurohormonal Predictors of Left Ventricular Function and Prognosis After Myocardial Infarction. Circulation 1998;97:1921-1929.

12 Galvani M, Ferrini D, Ottani F. Natriuretic peptides for risk stratification of patients with acute coronary sydromes. Eur J Heart Fail 2004;6:327-333.

13 Nørgaard BL, Terkelsen CJ, Riiskjaer M, et al. Risk prediction in acute coronary syndrome from serial inhospital measurements of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide. Acute Card Care 2008;10:159-166.

14 Dallmeier D, Pencina MJ, Rajman I, et al. Serial measurements of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with coronary heart disease. PLoS One 2015;28;10(1):e0117143.

15 James SK, Lindahl B, Siegbahn A, et al. NT proBNP and other Risk Markers for the Separate Prediction of Mortality and Subsequent Myocardial Infarction in Patients with Unstable Coronary Artery Disease. GUSTO IV Substudy. Circulation 2003;108:275-281.

16 Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, et al. N-Terminal-Pro-Brain Natriuretic Peptide Predicts Outcome After Hospital Discharge in. Circulation 2004;110(15):2168-2174.

17 Masson S, Latini R, Anand IS, et al. Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). J Am Coll Cardiol 2008;16;52(12):997-1003.

18 Januzzi JL, Throughton R. Are Serial BNP Measurements Useful in Heart Failure Management? Serial Natriuretic Peptide Measurements Are Useful in Heart Failure Management. Circulation 2013;127:500-508.

19 Mair J, Lindahl B, Giannitsis E, et al. Will sacubitril-valsartan diminish the clinical utility of B-type natriuretic peptide testing in acute cardiac care? 2016 12. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2017;6(4):321-328.

20 Zile MR, Claggett BL, Prescott MF, et al. Prognostic Implications of changes in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure. J Am Coll Cardiol 2016;68:2425-2436.

21 Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. Circulation. 2014;130:1579-88.

22 Bergmark BA, Morrow DA, Bhatt DL, et al. Natriuretic peptides versus a clinical history of heart failure for risk prediction in patients with diabetes. J Am Coll Cardiol. 2019; 73(19):681.

23 Bidadkosh A, Lambooy SPH, Heerspink HJ, et al. Predictive Properties of Biomarkers GDF-15, NTproBNP, and hs-TnT for Morbidity and Mortality in Patients With Type 2 Diabetes With Nephropathy. Diabetes Care. 2017;40(6):784-792.

24 Hamano K, Nakadaira I, Suzuki J, et al. N-terminal fragment of probrain natriuretic peptide is associated with diabetes microvascular complications in type 2 diabetes. Vasc Health Risk Manag. 2014;10:585-589.

25 Hillis GS, Welsh P, Chalmers J, et al. The relative and combined ability of high-sensitivity cardiac troponin T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide to predict cardiovascular events and death in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2014;37(1):295-303.

26 Bruno G, Landi A, Barutta F, et al. N-terminal probrain natriuretic peptide is a stronger predictor of cardiovascular mortality than C-reactive protein and albumin excretion rate in elderly patients with type 2 diabetes: The Casale Monferrato population-based study. Diabetes Care. 2013;36(9):2677-2682.

27 Neuhold S, Resl M, Huelsmann M, et al. Repeat measurements of glycated haemoglobin A(1c) and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: divergent behaviour in diabetes mellitus. Eur J Clin Invest. 2011;41(12):1292-8.

28 Wolsk E, Claggett B, Diaz R, et al. Increases in Natriuretic Peptides Precede Heart Failure Hospitalization in Patients With a Recent Coronary Event and Type 2 Diabetes Mellitus. Circulation. 2017;136(16):1560-1562.

29 Jarolim P, White WB, Cannon CP, et al. Serial measurement of natriuretic peptides and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes in the EXAMINE trial. Diabetes Care. 2018; 41(7): 1510-1515.

30 Huelsmann M, Neuhold S, Resl M, et al. PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease): a prospective randomized controlled trial. J Am Coll Cardiol. 2013;62(15):1365-72.

31 Kemp Gudmundsdottir K, Fredriksson T, Svennberg E, et al. Stepwise mass screening for atrial fibrillation using N-terminal B-type natriuretic peptide: the STROKESTOP II study. Europace 2020;22(1):24-32.

32 De Bold AJ. Atrial Natriuretic Factor: A Hormone Produced by the Heart. Science 1985;230:767-770.

33 Valli N, Gobinet A, Bordenave L. Review of 10 years of the clinical use of brain natriuretic peptide in cardiology. J Lab Clin Med 1999;134:437-444.

34 Clerico A, Passino C, Franzini M, et al. Cardiac biomarker testing in the clinical labratory: Where do we stand? General overview of the methodology with special emphasis on natriuretic peptides. Clin Chimica Acta 2015;443:17-24.

35 De Bold AJ, Boerenstein HB, Veress AT, et al. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial extracts in rats. Life Sci 1981;28:89-94.

36 Epstein M, Loutzenhiser R, Friedland E, et al. Relationship of Increased Plasma Atrial Natriuretic Factor and Renal Sodium Handling During Immersion-induced Central Hypervolemia in Normal Humans. J Clin Invest 1987;79:738-745.

37 Eurlings Lw, Sanders-van Wijk S, van Kraaij DJ, et al. Risk stratification with the use of serial N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurements during admission and early after discharge in heart failure patients: post hoc analysis of the PRIMA study. J Card Fail 2014;20(12):881-890.

38 Salah K, Kok WE, Eurlings LW, et al. A novel discharge risk model for patients hospitalised for acute decompensated heart failure incorporating N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels: a European coLlaboration on Acute decompeNsated Heart Failure: ELAN-HF Score. Heart 2014;100(2):115-125.

39 Stienen S, Salah K, Dickhoff C, et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide (NT-proBNP) Measurements Until a 30% Reduction Is Attained During Acute Decompensated Heart Failure Admissions and Comparison With Discharge NT-proBNP Levels: Implications for In-Hospital Guidance of Treatment. J Card Fail 2015;21(11):930-934.

40 Stienen S, Salah K, Eurlings LW, et al. Challenging the two concepts in determining the appropriate pre-discharge N-terminal pro-brain natriuretic peptide treatment target in acute decompensated heart failure patients: absolute or relative discharge levels? Eur J Heart Fail 2015;17(9):936-944.

41 Savarese G, Musella F, D'Amore C, et al. Changes of natriuretic peptides predict hospital admissions in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. JACC Heart Fail 2014;2(2):148-158.

42 Sargento L, Satendra M, Longo S, et al. Early NT-proBNP decrease with ivabradine in ambulatory patients with systolic heart failure. Clin Cardiol. 2013;36(11):677-682.

43 Masson S, Latini R, Anand IS, et al. Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data. Clin Chem 2006;52:1528–1538.

44 Packer M, McMurray JJV, Desai Akshay S. et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition Compared With Enalapril on the Risk of Clinical Progression in Surviving Patients With Heart Failure. Circulation 2015;6;131(1):54-61.

45 Solomon SD, Zile M, Pieske B. et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. Lancet 2012;380:1387-1395.

46 Huelsmann M, Neuhold S, Strunk G, et al. NT-proBNP has a high negative predictive value to rule-out short-term cardiovascular events in patients with diabetes mellitus. Eur Heart J 2008;29:2259-2264.

47 Prausmüller S, Resl M, Arfsten H, et al. Performance of the recommended ESC/EASD cardiovascular risk stratification model in comparison to SCORE and NT-proBNP as a single biomarker for risk prediction in type 2 diabetes mellitus. Cardiovasc Diabetol 2021;20(1):34.

48 Latini R, Masson S, Pirelli S, et al. Circulating cardiovascular biomarkers in recurrent atrial fibrillation: data from the GISSI-Atrial fibrillation trial. J Intern Med 2011;269(2):160-171.

49 Patton KK, Ellinor PT, Heckbert SR, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is a major predictor of the development of atrial fibrillation: The Cardiovascular Health Study. Circulation 2009;120:1768-1774.

50 Seegers J, Zabel M, Gruter T, et al. Natriuretic peptides for the detection of paroxysmal atrial fibrillation. Open Heart 2015;2:e000182.

51 Hijazi Z, Lindbäck J, Alexander JH et al.The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. Eur Heart J. 2016;37(20):1582-90.

52 Berg DD, Ruff CT, Jarolim P, et al. Performance of the ABC scores for Assessing the Risk of Stroke or Systemic Embolism and Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48. Circulation. 2019;139(6):760-771.

53 Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016;37(36):2768-2801.

54 Brune K, Katus HA, Moecks J, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations predict the risk of cardiovascular adverse events from antiinflammatory drugs: apilot trial. Clin Chem 2008;54(7):1149-1157.

55 Bojunga J, Sarrazin C, Hess G, et al. Elevated plasma levels of Nterminal pro-brain natriuretic peptide in patients with chronic hepatitis C during interferon-based antiviral therapy. World J Gastroenterol 2006;12(36):5875-5877.

56 Slordal L, Spigset O. Heart failure induced by non-cardiac drugs. Drug safety 2006;29(7):567-586.

57 Giannitsis E. Rationale for testing the cardiovascular risk for patients with COX-2 inhibitors on the basis of biomarker NT-proBNP. Clin Lab 2005;51(1-2):63-83.

58 Häupl T, Burmester GR, Giannitsis E, et al. N-terminal prohormone brain natriuretic peptide: a biomarker for detecting cardiovascular risks in patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis? Ann Rheum Dis 2007;66(6):838-839.

59 Duceppe E, Parlow J, MacDonald P, et al. Canadian cardiovascular society guidelines on perioperative cardiac risk assessment and management for patients undergoing noncardiac surgery. Can J Cardiol. 2017;33(1):17-32.

60 Natriuretic Peptides Studies Collaboration. Natriuretic peptides and integrated risk assessment for cardiovascular disease: an individual-participant-data meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016;4(10):840-849.

61 Cowie MR, Jourdain P, Maisel A, et al. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. Eur Heart J 2003;24,1710-1718.

62 Nielsen LS, Svanegaard J, Klitgaard NA, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide for discriminating between cardiac and non-cardiac dyspnea. Eur J Heart Fail 2004;6:63-70.

63 Tzikas S, Keller T, Wild PS, et al. Midregional pro-atrial natriuretic peptide in the general population/insighs from the Gutenberg Health Study. Clin Chem Lab Med. 2013;51(5):1125-33.

64 Liao JN, Chao TF, Kuo JY, et al. Age, sex and blood pressure-related influences on reference values of left atrial deformation and mechanics from a large-scale Asian population. Circ Cardiovasc Imaging. 2017;10(10):e006077.

65 Albers S, Mir TS, Haddad M, et al. N-Terminal pro-brain natriuretic peptide: normal ranges in the pediatric population including method comparison and interlaboratory variability. Clin Chem Lab Med 2006;44(1):80-85.

66 Al-Barjas M, Nair D, Morris R, et al. How can the role of N terminal pro B Natriuretic Peptide (NT-proBNP) be optimised in heart failure screening? A prospective observational comparative study. Eur J Heart Fail 2004;3:51 Supplement 1.

67 Gustafsson F, Badskjær J, Hansen F, et al. Value of N-Terminal proBNP in the Diagnosis of Left Ventricular Systolic Dysfunction in Primary Care Patients Referred for Echocardiography. Heart Drug 2003,3:141-146.

68 Zaphiriou A, et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NT-proBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study.

69 Gustafsson F, et al. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal ProBNP in primary care patients with suspected heart failure. J Card Fail. 2005 Jun;11(5 Suppl):S15-20.

70 Taylor CJ, et al. Primary care REFerral for EchocaRdiogram (REFER) in heart failure: a diagnostic accuracy study. Br J Gen Pract. 2017 Feb;67(655):e94-e102.

71 Ibrahim I, Kuan WS, Frampton C, et al. Superior performance of N-terminal pro brain natriuretic peptide for diagnosis of acute decompensated heart failure in an Asian compared with a Western setting. Eur J Heart Fail. 2017 feb;19(2):209-217.

72 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. J Clin Chem Clin Biochem 1988 Nov;26(11):783-790.

Para más información acerca de los componentes, consultar el manual del operador del analizador, las hojas de aplicación y las metódicas correspondientes (disponibles en su país).

En la presente metódica se emplea como separador decimal un punto para distinguir la parte entera de la parte fraccionaria de un número decimal. No se utilizan separadores de millares.

Todo incidente grave que se haya producido en relación con el producto se comunicará al fabricante y a la autoridad competente del Estado Miembro en el que se encuentre el usuario y/o el paciente.

Para el resumen del informe de seguridad y funcionamiento, consulte: https://ec.europa.eu/tools/eudamed

Elecsys proBNP II

cobas®

Símbolos

Roche Diagnostics utiliza los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1 (para los EE.UU.: consulte dialog.roche.com para la definición de los símbolos usados):

CONTENT	Contenido del kit
SYSTEM	Analizadores/instrumentos adecuados para los reactivos
REAGENT	Reactivo
CALIBRATOR	Calibrador
→	Volumen para la reconstitución
GTIN	Número Global de Artículo Comercial

La barra del margen indica suplementos, eliminaciones o cambios.

© 2023, Roche Diagnostics

CE 0123

Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com
+800 5505 6606

Roche