



Diagnostico en Insuficiencia Cardiaca

2.- Uso de los Peptidos Natriuréticos

ICC - Insuficiencia cardiaca congestiva

Incidencia, prevalencia y severidad

Un **2 %** de la población occidental padece ICC (aproximadamente 10 millones de personas del mundo occidental), en pacientes de edad > 70 años, la prevalencia es > 10 %. Solamente en **España causa 50.000 ingresos anuales y 700.000 estancias.**

Tan sólo el 50 % de dichos pacientes tiene una supervivencia de 5 años, el resto la tiene inferior.

En pacientes con Insuficiencia cardiaca severa sólo un **50 % tiene una supervivencia de 1 año.**

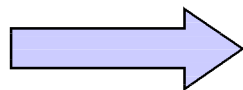
En más del **80 % de los casos**, la etiología responsable de este síndrome clínico es la cardiopatía isquémica y la hipertertensión.

Aproximadamente, la mitad de los pacientes no han sido bien diagnosticados generándose costes innecesarios en muchas ocasiones.

Insuficiencia cardiaca

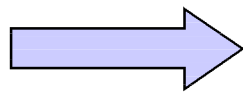
Se necesita algo diferente en el diagnóstico de ICC

- ICC es el único desorden cardio-vascular con prevalencia e incidencia crecientes
- Pronóstico malo y tremendos costes asociados a la enfermedad



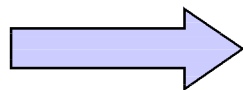
Gran necesidad médica y económica

- Sólo se diagnostican la mitad de los pacientes, gran proporción de no tratados



Más de 10 millones de pacientes no identificados

- Sólo la mitad de los diagnosticados, se tratan correctamente



Objetivo: "state-of-the art" en cuanto a diagnóstico y tratamiento

La necesidad diagnóstica en ICC

Actual algoritmo

Paciente con sospecha de disfunción ventricular izquierda/ICC



ECG

Radiografía de tórax
Tests de función pulmonar
Hemograma completo
Tests función tiroidea
Bioquímica



Ecocardiografía

Situación y características

- ***Estandarización de métodos***
- ***Comparabilidad entre centros***
- ***Disponibilidad***
- ***Interpretación de resultados***



Existe una necesidad médica de mejora del diagnóstico de ICC

- ***Pronóstico y situación clínica***
- ***Monitorización /guías terapéuticas***

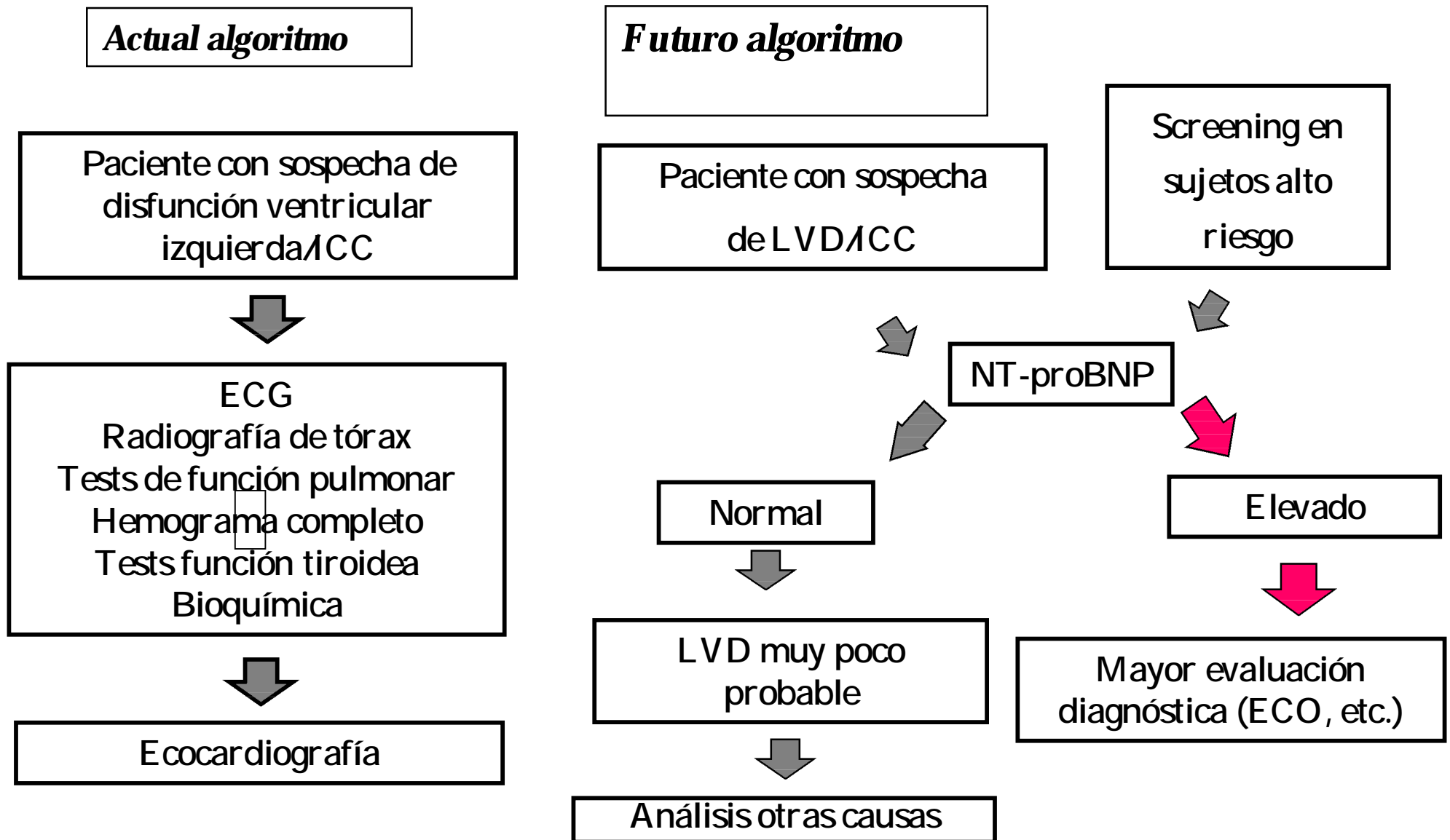
Test ideal para ICC

- * Altas especificidad y sensibilidad
- * Objetivo (reproducible)
- * Registrable
- * Práctico
- * Relacionable con el estado de la enfermedad
- * Util para establecer pronóstico
- * Util para conocer la etiología

NO HAY NINGUNO (hoy por hoy)

- ECOcardiografía es lo mejor.
- Asistencia primaria y especialistas tendrían que poder filtrar los pacientes que necesitan una ECO.

Situación actual & futura en el manejo de ICC



¿Qué son los péptidos natriuréticos?

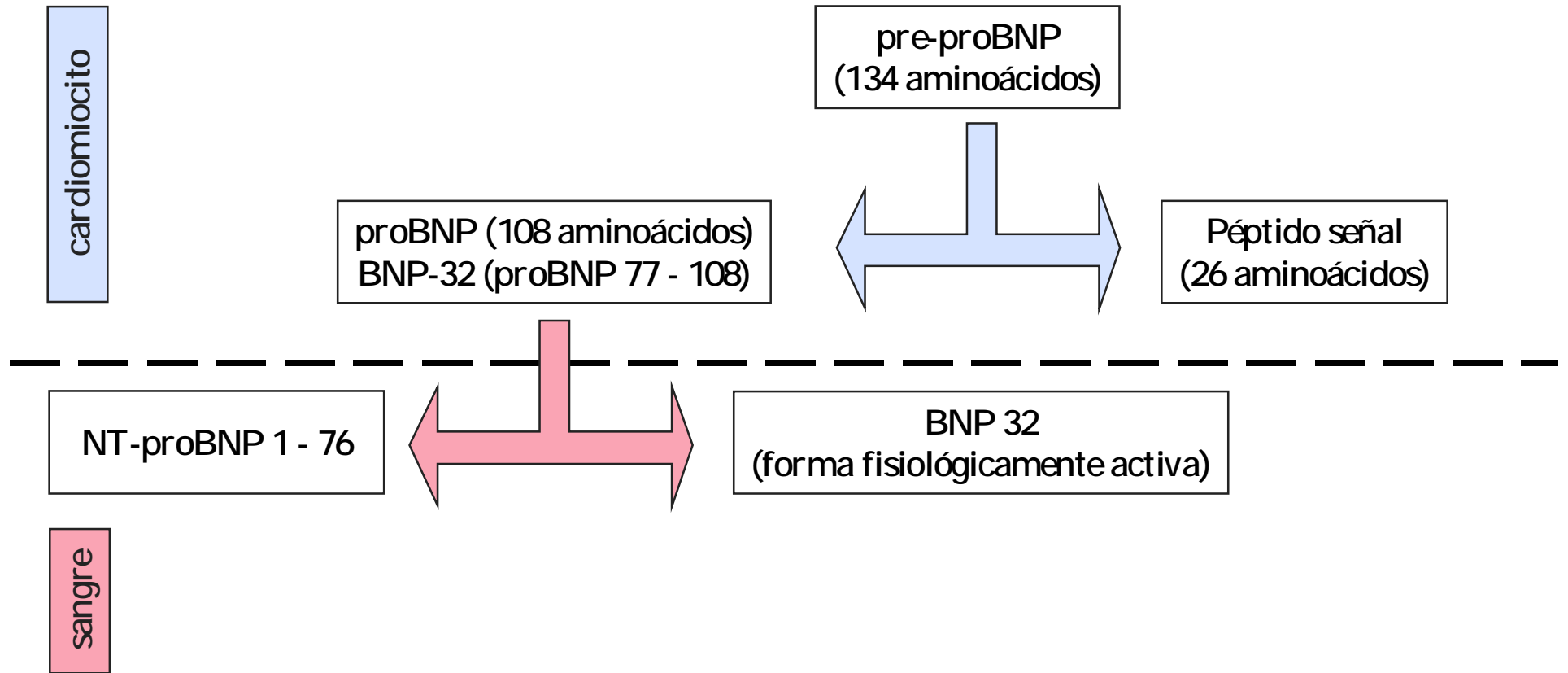
Los Péptidos Natriuréticos son pequeños péptidos que intervienen en la excreción de sodio y agua, via orina.

ANP o ANF: Presente en la aurícula (también en otros tejidos), secreción relacionada con la presión arterial, se eliminan mediante endopeptidasa o receptores de aclaramiento

BNP: Básicamente en el ventrículo, aunque también en el cerebro; vida media en plasma mayor (30 min) que ANP

CNP: Básicamente presente en tejido vascular. La función exacta no está clara todavía, pero se han descrito propiedades vasodilatadoras

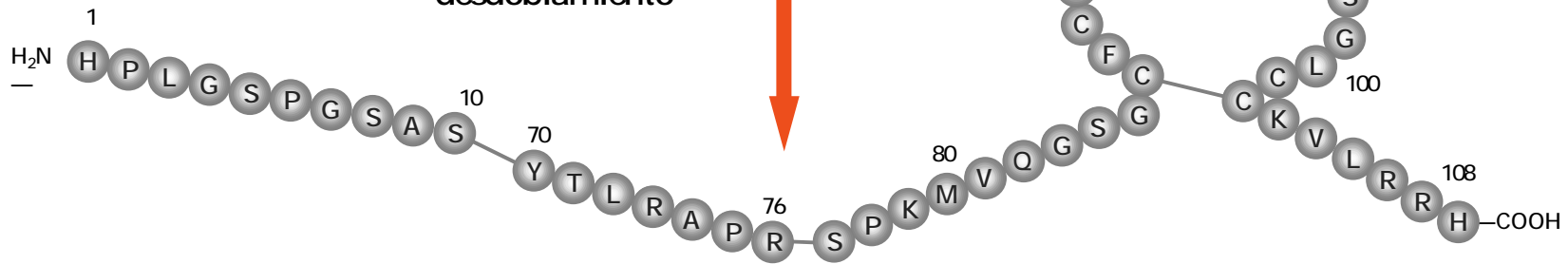
Síntesis y Secreción de BNP



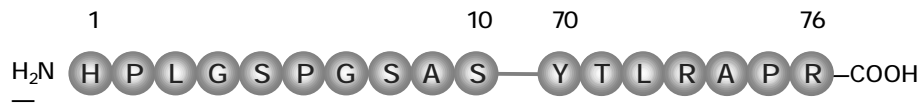
Desdoblamiento enzimático del pro-BNP

pro-BNP (aa1 - aa108)

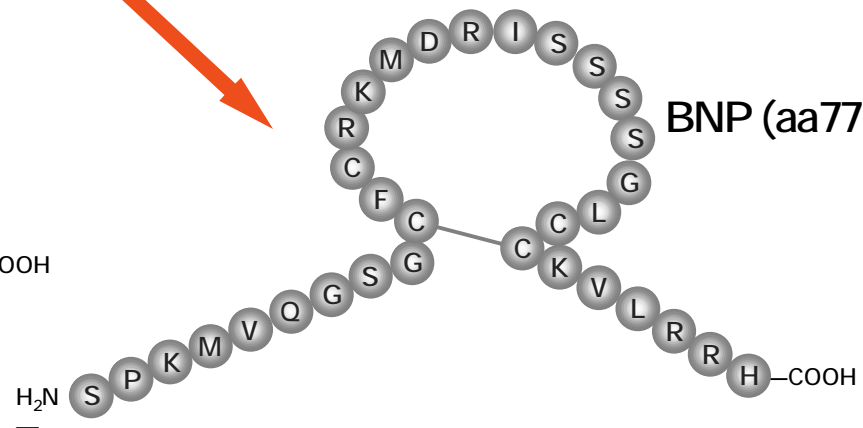
desdoblamiento



NT-proBNP (aa1 - aa76)



BNP (aa77 - aa108)



Uso clínico potencial de NT-proBNT

Marcador bioquímico en ICC

DIAGNOSTICO de ICC/VI

CONFIRMACION O NO, del diagnóstico inicial de ICC en pacientes con sintomatología leve

ESTRATIFICACION DE RIESGO en asistencia primaria y en pacientes.

MONITORIZACION de los diversos tratamientos

NT-proBNP

Estudios en marcha

Dargie <i>Monica</i> n = 1400	Cosin <i>Spain</i> n = 700
Hobbs <i>Echoes</i> n = 600	Aldershvile <i>Amager</i> n = 2800
Cleland <i>Critical pathway</i> n = 4500	
Confirmación/Exclusión	

Dargie <i>Monica</i> n = 1400	Cowie <i>Bromley</i> n = 320
Riegger <i>post AMI</i> n = 1300	Haass <i>HF patients</i> n = 500
Hildebrandt <i>Copenhagen</i> n = 800	Cosin <i>Spain</i> n = 700
Identificación temprana/ estratificación riesgo	

Christmas n = 341	Comet n = 2053
Capricorn n = 3000	Copernicus n > 3000
Carmen n = 579	Eficat n = 534
SB267 n = 195	Lahiri <i>MF 4393</i> n = 320
Monitorización terapia	

n = numero muestras

> 8000 evaluadas para NT -ProBNP



en marcha

> 12000 planeadas

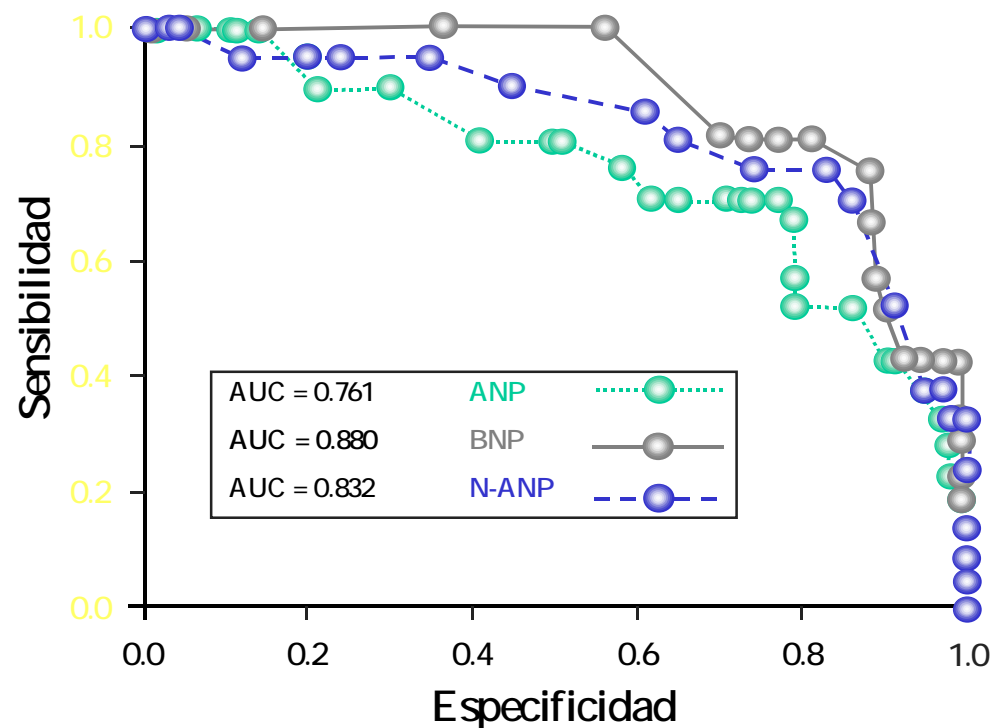
Péptidos natriuréticos en la identificación de ICC \wedge VD

- Resultados obtenidos con población general

Variable	Odds ratio (95 % CI)	p
Sexo (masculino)	4.0 (1.6 - 9.4)	0.002
Hipertensión	2.3 (1.1 - 5.2)	0.03
IHD	6.0 (2.3 - 16)	0.0003
NT-proBNP ² o BNP ³	14.5 (6.3 - 33) 13 (4.2 - 30.7)	< 0.0001 < 0.0001
NT-proBNP ² y BNP ³	7.2 (3 - 18) 5.6 (1.8 - 16.8)	< 0.00001 0.002

^{2,3} Odd ratios para un valor > 86 pg/mL y > 13 pg/mL

- Curvas ROC para péptidos natriuréticos en la detección de pacientes con LVEF < 35 %



PSA para Cáncer de Próstata AUC = 0.94

Mamografía para Cáncer de mama AUC = 0.85

Frotis para Cáncer Cuello de cérvix AUC = 0.70

Péptidos Natriuréticos

Diagnóstico primario de la insuficiencia cardíaca

El resultado de BNP es útil para verificar o no, el diagnóstico inicial de la insuficiencia cardíaca

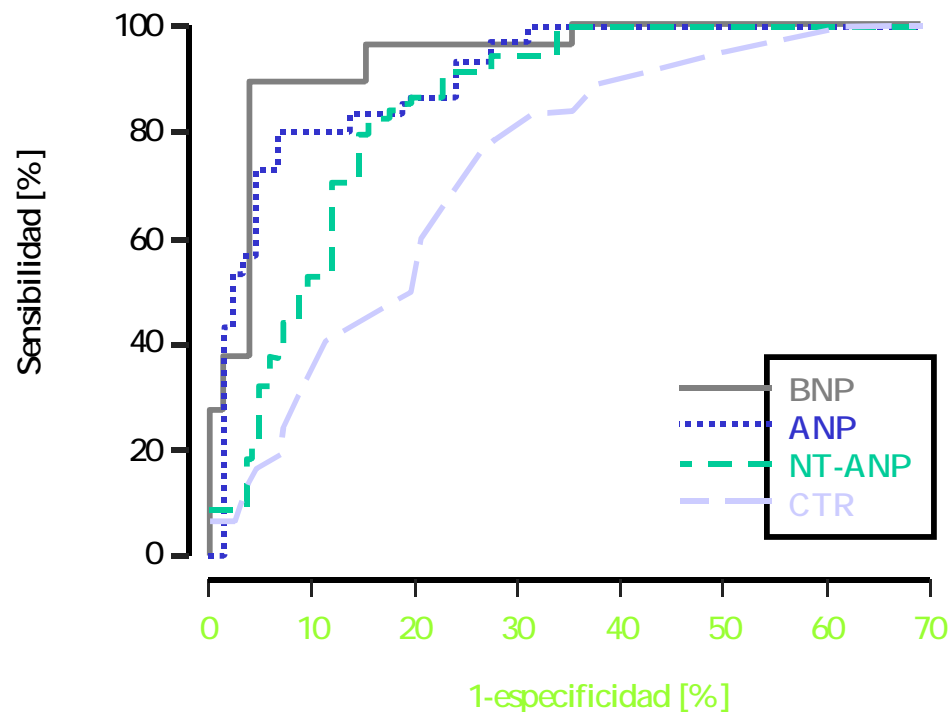
BNP es mejor que ANP, NT-ANP y CTR

(Cowie et al., THE LANCET, 1997)

Población estudiada

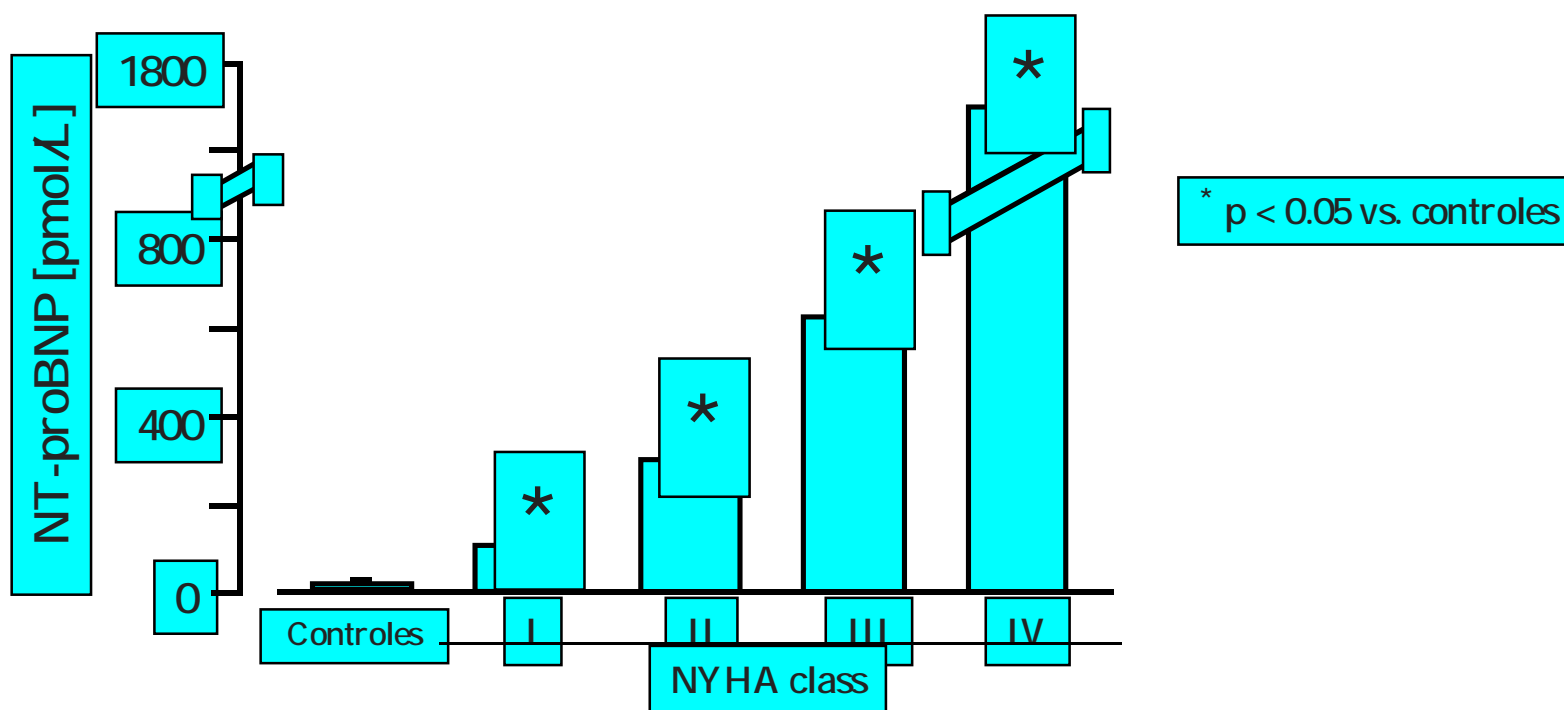
- 122 individuos que provienen de asistencia primaria con previo diagnóstico de ICC.
- Se les realiza luego una radiografía de tórax y una ECO.
- Se les somete a una determinación de BNP, obteniéndose los siguientes resultados
BNP > 22 pmol/L,
97% Sens - 84% Esp
VPN 97% - VPP 70%

Curvas ROC para péptidos natriuréticos y ratio cardiotorácico (CTR) en radiografía posteroanterior



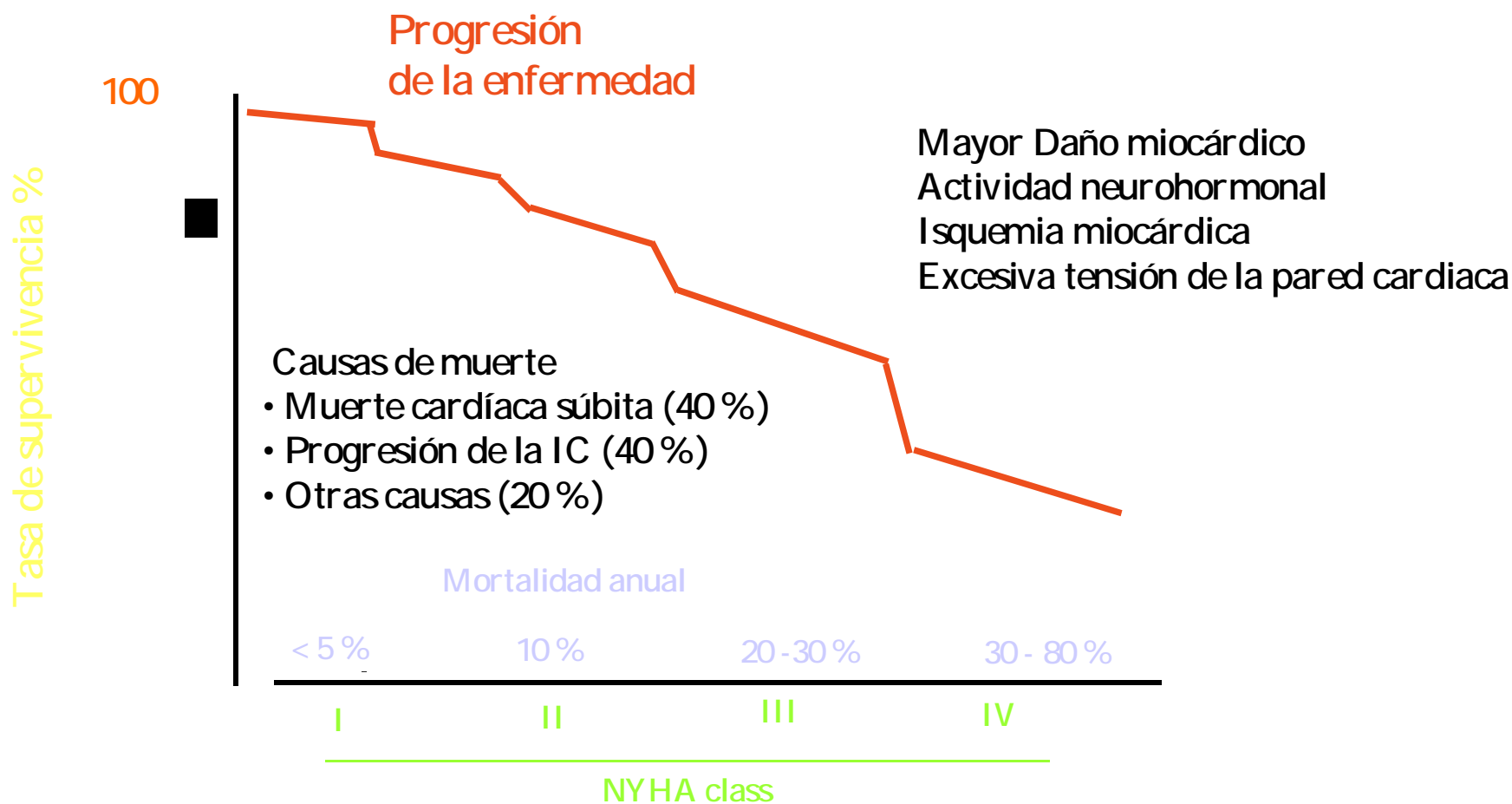
2 - NT-proBNP en el diagnóstico de la ICC „NYHA functional classification“

Marcador diagnóstico en individuos sintomáticos (clases II, III y IV) y lo que es más necesario, en individuos asintomáticos (clase I)

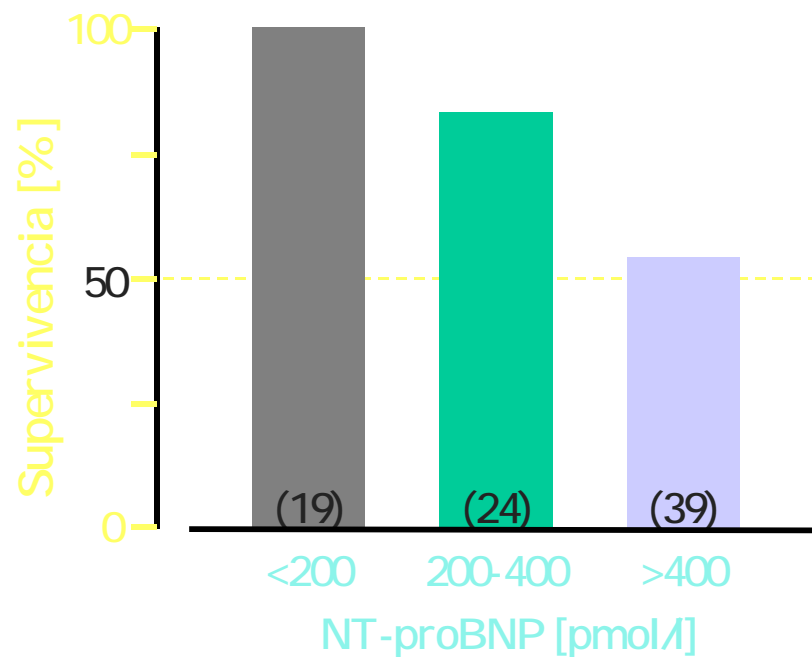
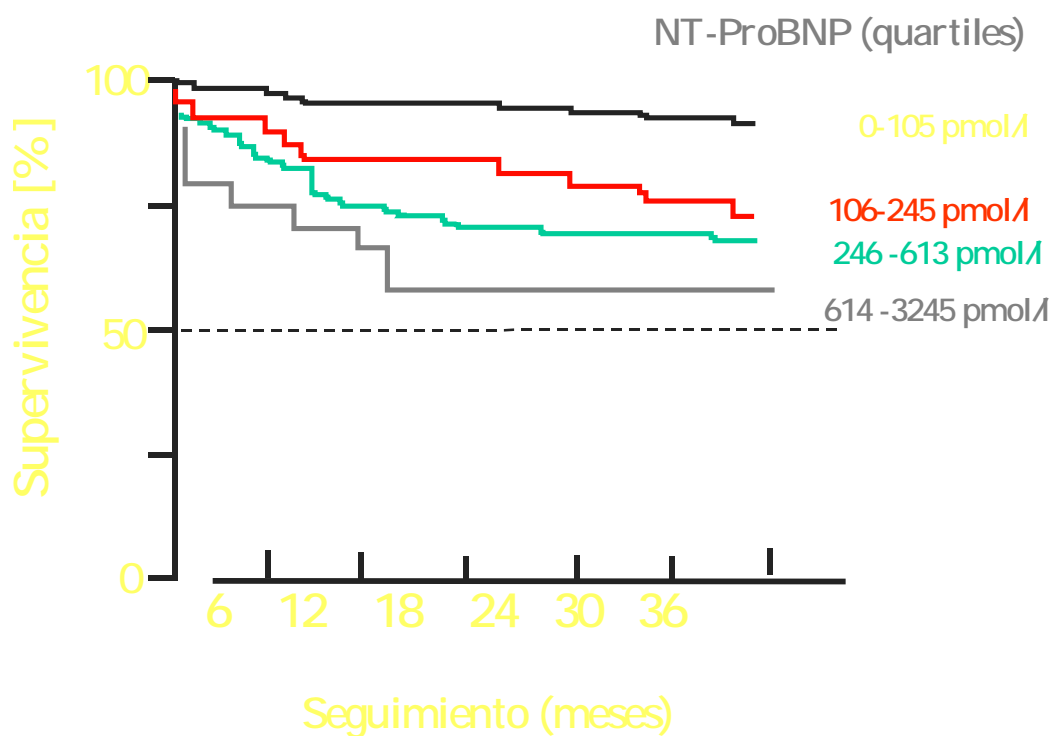


Curso de una disfunción ventricular izquierda

„clases funcionales de la NYHA (New York Heart Association)“



3 - NT-proBNP en la estratificación de riesgo de pacientes con ICC - *Relevancia pronóstica*

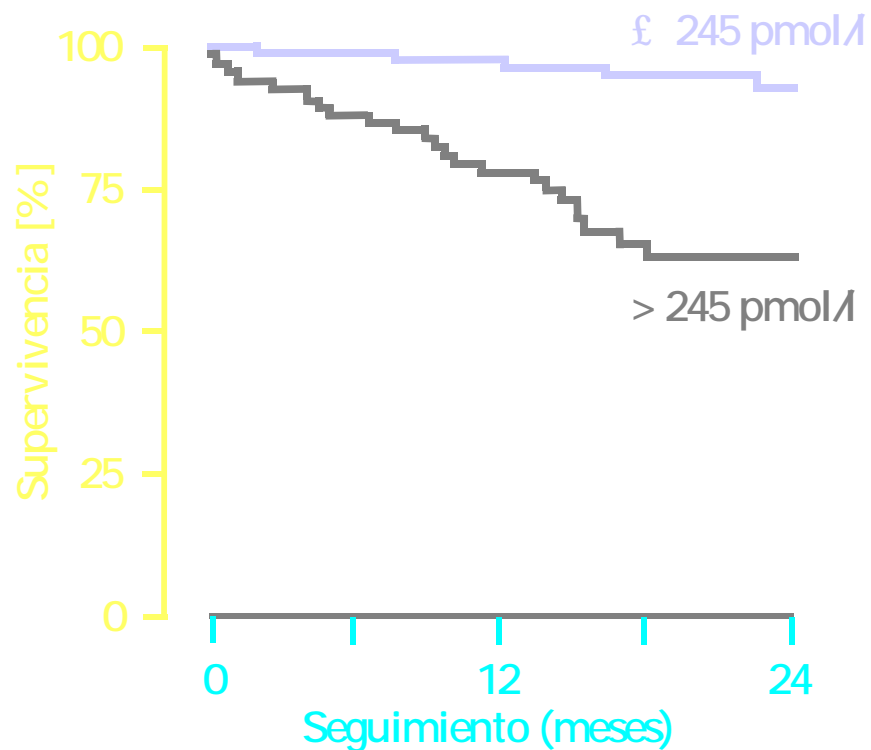


Todos clase funcional III NYHA , FEVI < 45,
Seguimiento 653 ± 273 días.

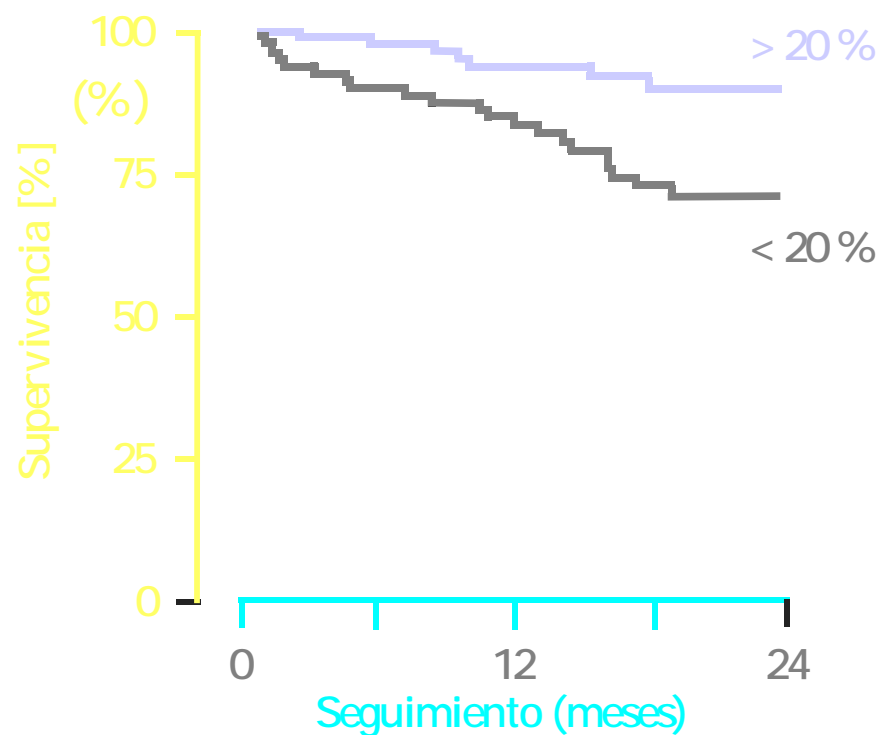
NT-proBNP como marcador pronóstico en ICC

Comparación con LVEF

NT-proBNP



FEVI



Significado clínico de BNP y NT-proBNP

Estudios internacionales

- Identificación de pacientes con insuficiencia coronaria (screening)
 - Matsumoto, A. et al., 41 (5), 459 (1993) Clinical Endocrinology
 - McDonagh, T.A. et al., 351:9 - 13 (1998) THE LANCET
- Objetivización de la severidad de la insuficiencia coronaria
 - Yasue, H. et al., 41 (4) 397 (1993) Clinical Endocrinology
- Tendencias en la monitorización de pacientes con insuficiencia coronaria
 - Motwani J.G. et al., 341:1109 (1993) THE LANCET
- Monitorización de terapias y optimización
 - Troughton, R.W. et al., 355:1126-1130 (2000) THE LANCET

Elecsys® proBNP

Características del test

- **Anticuerpos policlonales frente a NT-pro-BNP 1-21 (bi) y 39 -50 (ru)**
- **Principio test** Sandwich
- **Calibradores** Péptido sintético
- **Sensibilidad** 20 pg/mL = 2.5 pmol/L
- **Intervalo de medida** 0 -25.000 pg/mL
(2.960 pmol/L)
- **Precisión intra-ensayo** 1.3 - 3.4 % CV
- **Precisión inter-ensayo** 4.8 - 10.5 % CV

Razones para el desarrollo del IN I proBNP

CLINICAS

- Mayor proporción de secreción (vs. ANP) dada su liberación ventricular
- Concentración en sangre directamente proporcional al “NYHA state”

TECNICAS-analíticas

- Mayor estabilidad de las muestras y mayor vida media comparando ANP frente BNP
- Pocas exigencias en cuanto a las condiciones de extracción de la muestra.
- Posible utilización de diversos tipos de muestras (suero y plasma)
- Magnitud sin ritmo circadiano

similar que BNP en el diagnóstico de ICC

Hobbs et al Amsterdam, Agosto 2000 European Society of Cardiology

Un estudio con 591 pacientes demostró que:

- Curva ROC Area bajo la curva **NT-ProBNP**
86 %

Area bajo la curva **BNP 83 %**

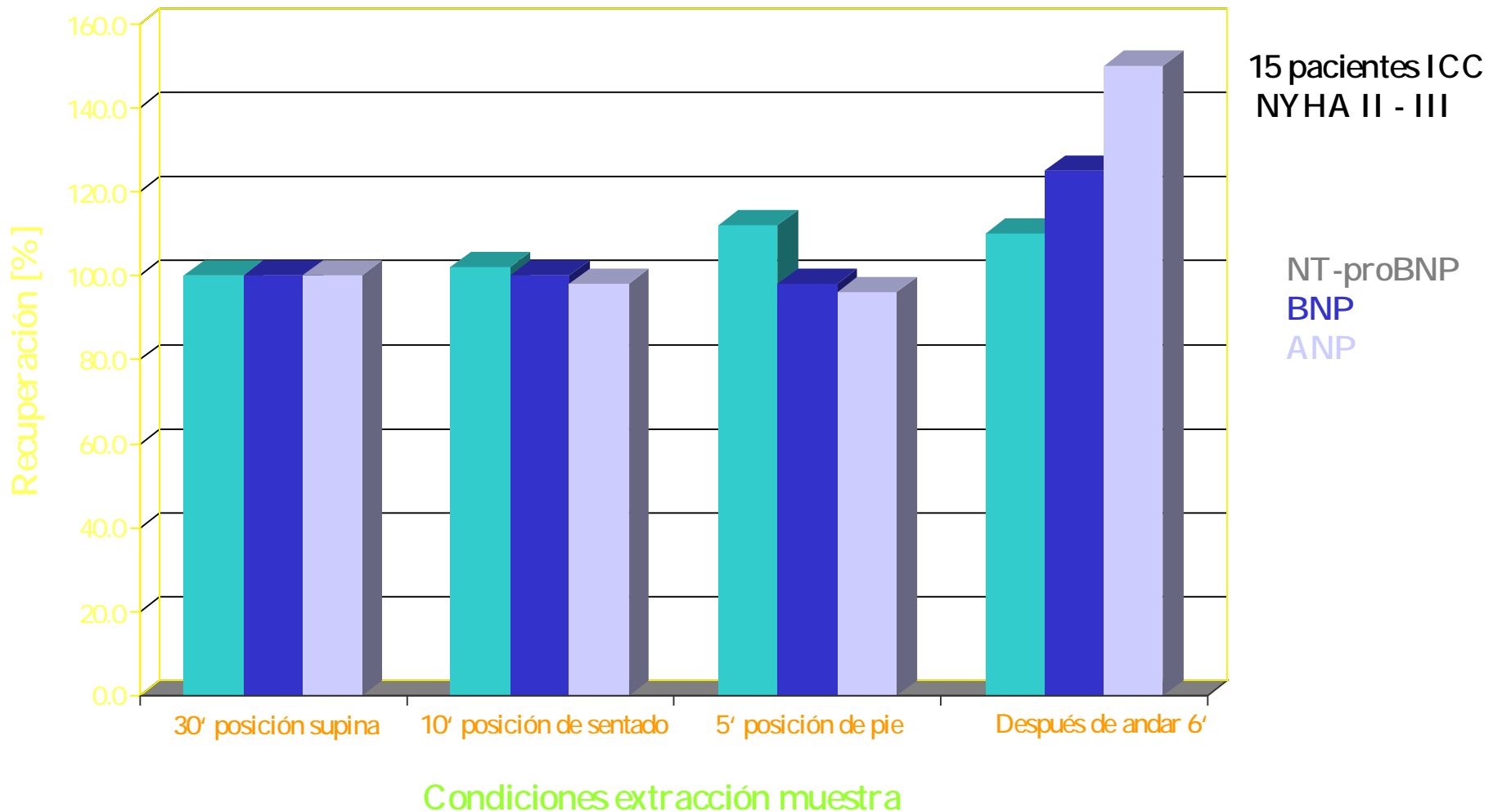
- BNP y NT-proBNP: Similar sens. y esp. para el diagnóstico de ICC

Ventajas (practicabilidad) del pro-BNP

- **Es muy estable en condiciones de rutina clínica**
 - sangre total hasta 72 h. a temperatura ambiente
 - suero/plasma > 5 días en el refrigerador (4 - 8 °C)
- **Independiente del tipo de muestra utilizado (suero, plasma)**
- **Independiente del condiciones de la extracción (paciente tumbado, sentado, después de hacer**

Péptidos Natriuréticos

Influencia de las condiciones de extracción

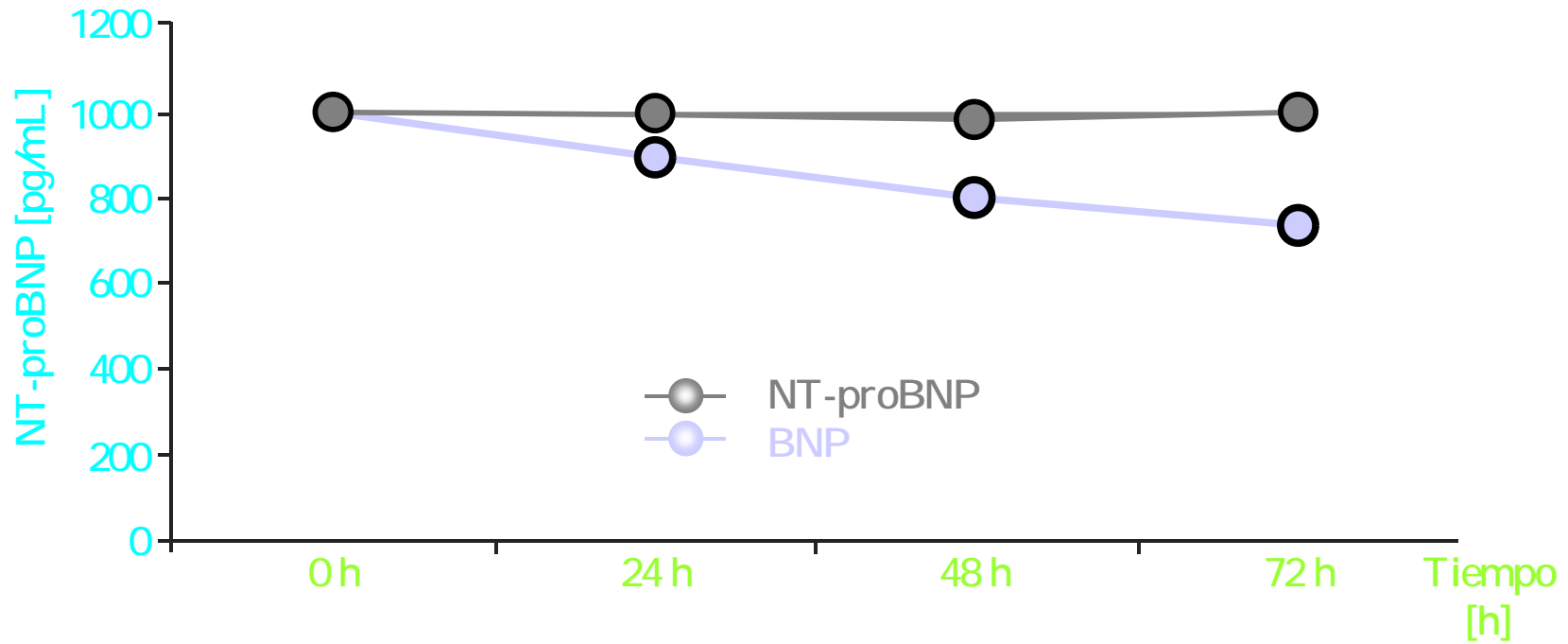


NT-proBNP

Estabilidad de la muestra

Estabilidad sangre total a temperatura ambiente

pacientes, NYHA II - III



ICC

Ventajas generales de Elecsys[®] NT-proBNP

Marcador cuantitativo objetivo

Alto valor predictivo negativo

De gran ayuda en el diagnóstico (mayor capacidad diferenciadora que BNP)

Resultados rápidos (18 minutos)

Fácil realización (Completamente automatizado en plataforma Elecsys)

Económico



Comparación de métodos

	Clínica + historia pac.	Radiografía tórax	ECOcario- grafía	Ventriculo- grafía	M.Bioquímicos (NT-proBNP)
Sensibilidad	no	Aceptable	si	si	si
Especificidad	50 %	buena	buena	buena	buena
Proc. invasivo	no	no	no	si	no
Sistema grande/caro	no	si	si	si	no
Requerimiento personal experto	si	si	si	si	no
Posible en todos los pacientes	si	si	no	si	si
TAT (min.)	15 - 30	10	30	30 - 60	9 - 18
Coste del método	bajo	bajo - medio	medio - alto	alto	bajo

Situación actual & futura en el manejo de ICC

