



## Protocol de sospita d'insuficiència cardíaca

### 1. Introducció i justificació

La insuficiència cardíaca (IC) és una patologia crònica amb una incidència i prevalença en augment a causa de la creixent expectativa de vida de la població i l'augment de la supervivència dels pacients afectats de cardiopatia isquèmica.

El diagnòstic precoç d'IC és un element clau en l'abordatge d'aquesta patologia, però en etapes inicials pot ser complex, especialment en atenció primària, quan els pacients presenten símptomes i signes lleus.

Els pèptids natriürètics (PN) són biomarcadors cardíacs amb importants repercussions en el diagnòstic de pacients amb sospita d'IC. El seu ús correcte té implicacions per al pacient i el sistema sanitari, sobretot considerant el caràcter epidèmic de la IC.

Tot i que hi ha diferents PN i que aquests pèptids bioactius són útils en altres escenaris, el present protocol se centra en la indicació del pèptid natriürètic tipus B i concretament el metabòlit relacionat (NT-proBNP) en l'algoritme diagnòstic de la IC en l'entorn d'atenció primària (AP).

### 2. Finalitat i aplicabilitat

Aquest protocol vol ser una eina per als professionals d'AP que els permeti descartar el diagnòstic d'IC de forma eficaç i eficient, seguint les recomanacions de les guies de pràctica clínica de les diferents societats científiques.

La determinació de PN amb finalitat diagnòstica representa la principal aplicació clínica, la més extensament estudiada i amb més evidència científica.

Com a recomanacions generals s'estableixen:

- La seva mesura, afegida al judici clínic millora la precisió diagnòstica respecte al diagnòstic clínic aïllat, particularment en situacions de dubte.
- La seva utilitat en el diagnòstic ha estat estudiada en pacients on la "dispnea" és el símptoma principal de consulta.
- La seva utilitat ve principalment determinada pel seu elevat valor predictiu negatiu (96-99%) per excloure IC, especialment en pacients sense un diagnòstic previ.
- La seva sol·licitud inicial és preferible a l'ecocardiografia (per accessibilitat i cost econòmic).
- Un valor superior al de l'exclusió implica la realització d'una ecocardiografia per definir la presència de cardiopatia.

### 3. Àmbit d'aplicació

Població diana. Pacients atesos a AP amb sospita clínica d'IC de novo després d'una valoració clínica inicial que inclou anamnesi, exploració física i electrocardiograma (vegeu algoritme).

### 4. Relació de proves incloses al protocol

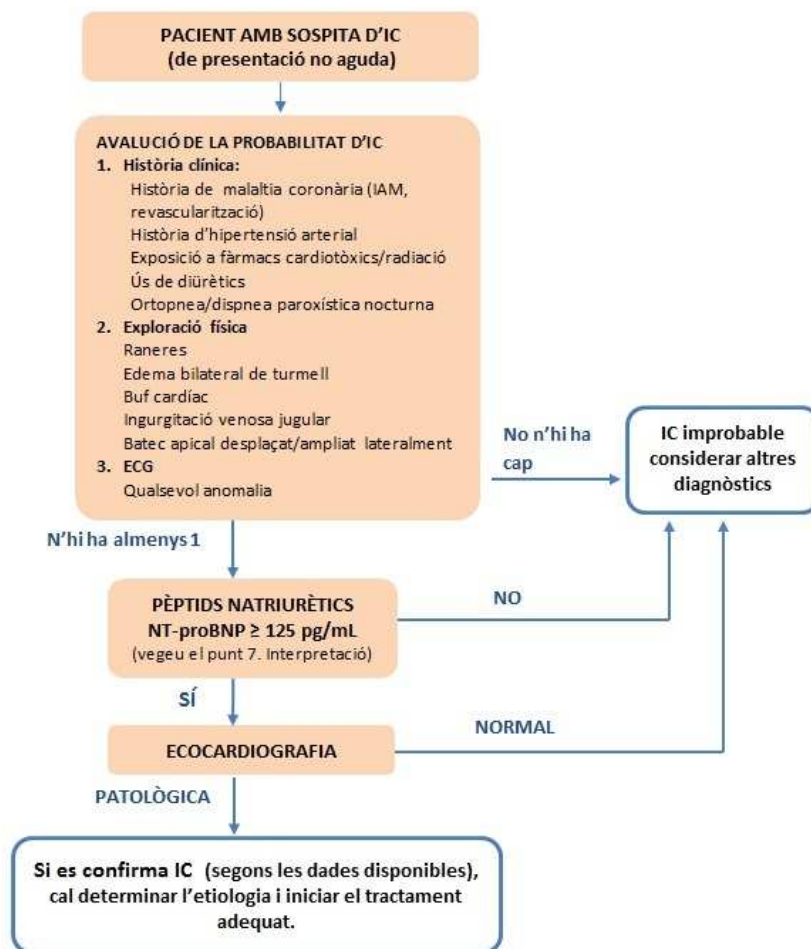
En sèrum:

- NT-proBNP
- Creatinina
- Ió sodi, ió potassi
- TSH

En sang:

- Hemograma

Per a la sol·licitud del protocol s'ha de seguir l'algoritme següent:



El protocol va dirigit a pacients amb sospita d'insuficiència cardíaca sense diagnòstic previ i no s'ha d'utilitzar com a seguiment rutinari en pacients amb un diagnòstic ja establert d'insuficiència cardíaca.

## 5. Fonaments per seleccionar les proves i consideracions analítiques i preanalítiques

**NT-proBNP.** L'ús i la interpretació adequada dels PN a la pràctica clínica només és possible si el metge disposa de coneixements sobre la seva fisiopatologia i metodologia de mesura.

S'han descrit tres famílies principals de pèptids natriurètics. La de l'ANP (*Atrial Natriuretic Peptide*), la del BNP (*Brain Natriuretic Peptide*) i la del CNP (*C-type Natriuretic Peptide*). Tant l'ANP com el BNP s'originen principalment als cardiomiòcits. El CNP, en canvi, se sintetitza de forma majoritària a l'endoteli vascular.

Tot i que l'ANP va ser la primera d'aquestes molècules utilitzada com a biomarcador, hi ha un ampli consens que especifica que el BNP i l'NT-proBNP són els pèptids natriurètics amb una utilitat més consolidada en el diagnòstic i pronòstic en insuficiència cardíaca.

El gen del BNP humà codifica un precursor de 134 aminoàcids, el preproBNP. Després d'eliminar el pèptid senyal es forma el proBNP, de 108 aminoàcids, que se secreta al torrent sanguini com a resultat de l'estrès diastòlic. A partir del proBNP, mitjançant les serinproteases corina i furina, es generen dos pèptids: la fracció carboxiterminal, de 32 aminoàcids i biològicament activa (BNP) i el fragment N-terminal, sense activitat biològica i de 76 aminoàcids (NT-proBNP).

El BNP es degrada ràpidament, principalment mitjançant un receptor específic (NPR-C) i l'endopeptidasa neprilisina, que constitueix la seva via majoritària d'eliminació en situacions patològiques. La vida mitjana plasmàtica del BNP és d'aproximadament 20 minuts. En canvi, l'NT-proBNP presenta una major estabilitat *in vivo* (vida mitjana aproximada de 120 minuts) i *in vitro*, fet que facilita la seva utilitat com a biomarcador. A causa d'aquestes diferències d'estabilitat i de pes molecular es considera que en cap cas es pot fer una conversió o equivalència entre resultats de BNP i de NT-proBNP.

Tant en BNP com en NT-proBNP s'han descrit variacions fisiològiques per diverses causes com l'edat, la realització d'exercici o la dieta. Algunes condicions com la insuficiència renal i la hipertensió pulmonar poden augmentar molt significativament els valors obtinguts. En condicions normals les concentracions plasmàtiques augmenten amb l'edat, especialment en dones.

Es considera que la variació intraindividual en individus sans és d'aproximadament un 50% pel BNP i un 33% en el cas del NT-proBNP. El coeficient de variació interindividual del BNP està entre 27,9 i 44,2%, el del NT-proBNP és d'aproximadament un 36,5 %.

Hi ha diverses immunoanàlisis automatitzades per a la mesura de BNP i d'NT-proBNP en sèrum i plasma. S'ha demostrat, però, que aquests mètodes no presenten una transferibilitat òptima entre analitzadors, en part a causa de reactivitats

creuades amb el proBNP i altres metabòlits, i en part, com a conseqüència, de les diferents capacitats de detecció de les formes glicosilades de les molècules en qüestió. Ara es considera que encara manquen esforços d'estandardització de la comunitat científica i les diferents cases comercials.

Per tal de garantir, com més estandardització millor, des d'aquest grup de treball es recomana que les anàlisis de pèptids natriurètics es realitzin en laboratoris especialitzats, amb estricta control de qualitat i sempre que sigui possible evitant la utilització de dispositius *point of care*. Tanmateix, es recomana que els resultats s'informin en pg/mL i que el temps de resposta per determinació no superi les 48 hores.

En pacients ambulatoris es recomana la utilització de l'NT-proBNP quant al BNP, ja que aquest últim necessita un processament ràpid o una congelació immediata, fet que és difícil de garantir en un àmbit d'atenció primària. En canvi, l'NT-proBNP és estable, com a mínim, 48 hores en nevera. A més, es desconeix l'efecte que pot produir la recent implementació dels nous fàrmacs inhibidors de la neprilisina sobre la vida mitjana *in vivo* i *in vitro* del BNP, fet que pot suposar un problema en la interpretació dels resultats en un context de seguiment del malalt.

**Creatinina.** La mesura de creatinina s'ha de fer per avaluar la funció renal del pacient. La disfunció renal pot elevar de forma important les concentracions de pèptids natriurètics.

**Hemograma.** L'estudi del hemograma és imprescindible, fonamentalment per descartar anèmia, ja que pot ser causa reversible o precipitant d'insuficiència cardíaca.

**Ió sodi i ió potassi.** El ionograma és útil per l'avaluació inicial del pacient.

**Tirotròpina (TSH).** Per descartar l'hipertiroidisme i l'hipotiroidisme que són causes reversibles i que poden precipitar l'aparició d'insuficiència cardíaca.

## 6. Consideracions ECAP intel·ligent

Amb l'objectiu de recordar les indicacions en la sol·licitud de l'NT-proBNP, es proposa l'aparició d'un missatge recordatori a ECAP en fer la sol·licitud al laboratori. Aquest missatge té un objectiu informatiu i mai limitador, a fi i efecte de millorar l'eficiència de les peticions.

## 7. Interpretació

Les guies de la Societat Europea de Cardiologia aconsellen utilitzar 125 pg/L com a valor discriminatori per tal d'excloure el diagnòstic d'IC en pacients ambulatoris. No obstant això, alguns estudis fets en el nostre entorn, amb pacients d'edat relativament avançada (Verdú et al, Rev Esp Cardiol. 2012;65:613-619) suggereixen utilitzar un punt de tall més alt (280 ng/L). Alguns autors aconsellen un triple punt de tall segons l'edat (Eur Heart J 2010;31:1881-1889): 50 pg/L per als menors de 50 anys, 75 pg/L per a pacients entre 50 i 75 anys i 250 pg/L per als pacients de més de 75 anys. Les tres estratègies són correctes. Tot i que el més plausible de manera generalitzada és seguir les guies europees (valor discriminatori 125 pg/mL), en pacients molt joves i en els d'edat avançada es pot considerar utilitzar el triple punt de tall.

Com que la concentració d'NT-proBNP utilitzada com a valor discriminatori és diferent segons la procedència del pacient (urgències, consulta ambulatoria) els laboratoris han de fer constar, a l'informe de resultats, els valors discriminatoris específics per a cada entorn assistencial.

## 8. Bibliografia

Ponikowski P, Voors A, Anker S, Bueno H, Cleland J, Coats A, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail. 2016 Aug; 18(8):891-975.

Pascual-Figal DA, Casademont J, Lobos JM, Piñera P, Bayés-Genis A, Ordóñez-Llanos, et al. Documento de consenso y recomendaciones sobre el uso de los péptidos natriuréticos en la práctica clínica. Rev Clin Esp. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2016.02.008>.

Verdú JM, Comín-Colet J, Domingo M, Lupón J, Gómez M, Molina L, et al. Punto de corte óptimo d'NT-proBNP para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca mediante un test de determinación rápida en atención primaria. Rev Esp Cardiol. 2012;65(7):613-619.

Hildebrandt P, Collinson P, Doughty R, Fuat A, Gaze D, Gustafsson F, et al. Age-dependent values of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide are superior to a single cutpoint for ruling out suspected systolic dysfunction in primary care. European Heart Journal 2010;31:1881-1889.

Verdú JM, Pacheco V, Amado E, Esgueva N, López N, Alemany L, et al. Insuficiència cardíaca. Barcelona. Institut Català de la Salut, 2008. Guies de Pràctica Clínica, núm 12.

Hildebrandt P, Collinson P. Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Testing to Assist the Diagnostic Evaluation of Heart Failure in Symptomatic Primary Care Patients. Am J Cardiol 2008;101[suppl]:25A-28A.

Chow SL, Maisel AS, Anand I, Bozkurt B, de Boer RA, Felker GM, et al. American Heart Association Clinical Pharmacology Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Basic Cardiovascular Sciences; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Functional Genomics and Translational Biology; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2017 May 30;135(22):e1054-e1091.

Semenov, N. N. Tamm, K. R. Seferian, A. B. Postnikov, N. S. Karpova, D. V. Serebryanaya, E. V. Koshkina, M. I. Krasnoselsky, and A. G. Katrukha. Processing of Pro-B-Type Natriuretic Peptide: Furin and Corin as Candidate Convertases. Clin. Chem. July 1, 2010; 56(7): 1166 – 1176.

Wu AH, Smith A, Wieczorek S, Mather JF, Duncan B, White CM, McGill C, Katten D, Heller G. Biological variation for N-terminal pro- and B-type natriuretic peptides and implications for therapeutic monitoring of patients with congestive heart failure. Am J Cardiol. 2003 Sep 1;92(5):628-31.

Saenger AK, Rodriguez-Fraga O, Ler R, Ordonez-Llanos J, Jaffe AS, Goetze JP, Apple FS. Specificity of B-Type Natriuretic Peptide Assays: Cross-Reactivity with Different BNP, NT-proBNP, and proBNP Peptides. Clin Chem. 2017 Jan;63(1):351-358.

Dasgupta A, Chow L, Tso G, Nazareno L. Stability of NT-proBNP in serum specimens collected in Becton Dickinson Vacutainer (SST) tubes. Clin Chem. 2003 Jun;49(6 Pt 1):958-60.

## Grup de treball

Jaume Barallat Martínez de Osaba. Facultatiu Especialista Bioquímica Clínica. Laboratori Clínic Metropolitana Nord. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

Immaculada Comas Reixach. Facultativa Especialista Bioquímica Clínica. Laboratoris Clínics. Hospital Universitari Vall d'Hebron.

Macarena Dastis Arias. Facultativa Especialista Bioquímica Clínica. Laboratori Clínic Territorial Metropolitana Sud. Hospital de Bellvitge.

Mar Domingo Teixidor. Metgessa de Família. EAP Sant Roc. SAP Barcelonès Nord i Maresme. DAP Metropolitana Nord.

Marina Fontan Colom. Facultativa Especialista Anàlisis Clíniques. Laboratori Clínic Territorial Girona.

Josep Lupón Roses. Cap Clínic de Cardiologia Clínica i de la Unitat d'Insuficiència Cardíaca. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

Josep Pedregosa Diaz. Facultatiu Especialista Anàlisis Clíniques. Laboratori Clínic Terres de l'Ebre. Hospital de Tortosa Verge de la Cinta.

Antoni Santigosa Ayala. Metge de Família. CAP Sant Salvador. ICS Camp Tarragona.

Josep M. Verdú Rotellar. Metge de Família. CAP Sant Martí. SAP Litoral. Àmbit d'Atenció Primària Barcelona Ciutat.

M<sup>a</sup> Antonia Llopis Diaz. Cap de Servei Anàlisis Clíniques-Bioquímica. Laboratori Clínic Metropolitana Nord. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Àrea Laboratoris Direcció de Suport a la Assistència. Institut Català de la Salut.

## Revisors

Margarita Fusté Ventosa. Responsable Àrea Laboratoris Clínics, Direcció de Suport a la Assistència, Institut Català de la Salut.

Ernesto Casis Saenz. Director Clínic. Laboratoris Clínics Vall d'Hebron.

Ignacio Blanco Guillermo. Director Clínic. Laboratori Clínic Metropolitana Nord. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

Francesc Xavier Queralt Moles. Cap de Servei. Laboratori Clínic Territorial Girona.

Mercedes Ibarz Escuer. Cap de servei. Laboratori Clínic Territorial ICS Lleida. Hospital Universitari Arnau de Vilanova.

Núria Llecha Cano. Cap de Servei. Laboratori Clínic Territorial Metropolitana Sud.

Teresa Sans Mateu. Directora Clínica Laboratoris ICS Camp de Tarragona-Terres de l'Ebre.