



Ventajas de la Implementación de los Nuevos Biomarcadores D-D, PCT, NT-proBNP y TP I en el Laboratorio de Urgencias

 15 min.



Profesionales del Hospital de Clínicas José de San Martín presentan su experiencia con biomarcadores Dímero-D ultrasensible, Péptidos natriuréticos (BNP y NT-proBNP), Procalcitonina (PCT) y Troponina en sala de emergencia.



Marcela A. Castro¹, Griselda A. Pargament²
 1. Bioquímica de planta del Laboratorio de Terapia Intensiva y Urgencias del Hospital de Clínicas José de San Martín
 2. Bioquímica, Jefa del Laboratorio de Terapia Intensiva y Urgencias del Hospital de Clínicas José de San Martín, Jefa TP Anal. Clin.I, Fac. Farmy Bioq. U.B.A
 Palabras clave: biomarcadores, D-D, PCT, NT-proBNP Y TPI, algoritmo



E-mail: lati@hospitaldeclinicas.uba.ar



Introducción

Los laboratorios de urgencia tienen por objetivo proporcionar a los médicos los resultados de los análisis solicitados con la mayor exactitud y precisión, en el menor tiempo posible.

A tal fin, han aparecido en los

últimos años en el mercado nuevos biomarcadores, que demostraron ser útiles en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes más delicados (de urgencias y emergencias), pero que aparentan ser muy caros en un primer análisis.

Para tener una apreciación real de costo-beneficio, es necesario evaluar detenidamente en el laboratorio el mejor modo de implementación: nuestra experiencia nos dicta que utilizando un muy buen criterio de selección de pacientes y métodos, se logra la máxima efectividad con un muy buen costo.

Teniendo en cuenta que entre las consultas más frecuentes en la sala de emergencia se encuentran síntomas como dolor de pecho, disnea y fiebre; y que por otra parte la sepsis constituye una de las mayores causas de mortalidad en la sala de cuidados críticos, los nuevos biomarcadores Dímero-D ultrasensible, Péptidos natriuréticos (BNP y NT-proBNP), Procalcitonina (PCT) y, la ya aceptada por todos, Troponina, proponen ser una alternativa confiable, rápida y segura para el diagnóstico médico.

Desarrollo

¿Qué son los biomarcadores?

Un biomarcador es una molécula (proteína o enzima) que puede medirse objetivamente y que puede constituir un indicador de un proceso biológico normal o

patológico, o puede ser de utilidad para el monitoreo de la respuesta al tratamiento médico.

Pueden clasificarse en:

- biomarcadores de riesgo,
- biomarcadores clínicos o diagnósticos de la enfermedad y
- biomarcadores pronósticos, si son capaces de predecir la progresión de la misma.

Un biomarcador ideal sería aquel que proporcionara información diagnóstica, pronóstica y terapéutica adicional a la que se obtiene a partir de los datos clínicos del paciente.

Nos referiremos a la implementación en el laboratorio de 4 biomarcadores de uso en nuestro Hospital:

- NT-proBNP
- Dímero D ultrasensible
- Procalcitonina
- Troponina I

Para realizar las determinaciones utilizamos un equipo miniVIDAS (bio-Mérieux) que posee las siguientes ventajas:

- Es un equipo robusto.
- Brinda una respuesta en tiempo favorable, de alrededor de 20 minutos.
- Posee reactivos listos para usar, que vienen en una dosis para cada determinación.
- Las calibraciones duran entre 14 y 28 días dependiendo del test.

-Permite procesar simultaneamente diferentes tests.

Esto hace que sea un equipo apto para adaptar al laboratorio de urgencias, ya que otorga la posibilidad de realizar métodos de mayor complejidad (elisa, inmunofluorescencia) de manera rápida y segura.

Péptidos natriuréticos

BNP es una hormona producida por los ventrículos cardíacos que se libera ante una situación de esfuerzo del miocardio. En el Laboratorio, podemos dosar en plasma BNP y el segmento NT-proBNP. La liberación de estos a la circulación es directamente proporcional a la expansión ventricular y a la sobrecarga de volumen, considerándose así un reflejo de la descompensación ventricular.

Durante la insuficiencia cardíaca, el BNP y NT-proBNP actúan como indicadores de riesgo, ya que su aumento se asocia con un mayor esfuerzo del ventrículo izquierdo. Se propone para diferenciar el origen coronario de la disnea en pacientes de guardia.

Por otra parte, durante el desarrollo de una embolia pulmonar, podrían actuar como indicadores del esfuerzo del ventrículo derecho, que es el encargado de impulsar la sangre hacia los pulmones. El desarrollo de una embolia pulmonar es una situación clínica compleja que requiere de un tratamiento adecuado, por lo que su utilidad en este caso es sumamente conveniente. Trabajos de investigación recientes sugieren que la medición del péptido natriurético tipo B o del segmento N terminal en la sangre de los pacientes con embolia pulmonar podría ayudar a tomar

decisiones durante la etapa de tratamiento. En este sentido, se considera que los niveles bajos de péptido natriurético podrían señalar a los pacientes con menor nivel de riesgo y con menor tendencia al desarrollo de complicaciones intrahospitalarias.

Se propone utilizarlo como:

- Criterio de exclusión en pacientes ingresados en urgencias por disnea.
- En el caso de sospecha insuficiencia cardíaca congestiva demostró tener buen valor predictivo negativo para excluirla con valores de corte: NT-proBNP <300 pg/mL y BNP <100µg/mL.
- Monitoreo de la efectividad terapéutica.
- Valor pronóstico.

Hay que tener en cuenta algunas patologías que podrían afectar la concentración de péptidos natriuréticos



Variant II

BIO-RAD

- ▶ Virología
- ▶ Banco de Sangre
- ▶ Autoinmunidad
- ▶ Control de Calidad
- ▶ Pesquisa Neonatal
- ▶ Hemoglobina Glicosilada
- ▶ Microbiología



Coda



G26



Microgel

INTERLAB

- ▶ Hormonas
- ▶ Marcadores Tumorales
- ▶ Virus
- ▶ Marcadores Cardíacos
- ▶ Anemia
- ▶ Infecciosas

**BECKMAN
COULTER**



Access 2



Genio

- ▶ Proteinograma Sérico
- ▶ Proteinograma Urinario
- ▶ Lipidograma
- ▶ Electroforesis de Hemoglobina
- ▶ Inmunofijación
- ▶ ALP - LDH - CPK



**INOVA
Diagnostics, Inc.**

- ▶ Enfermedades del Tejido Conectivo
- ▶ Coagulación
- ▶ Gastrointestinal
- ▶ Vasculitis
- ▶ Enfermedad Hepática Autoinmune

BIODIAGNOSTICO

Av. Ingeniero Huerfano 1437 P.B. 1º - C1107APB - Buenos Aires - Argentina
Tel./Fax: (54 11) 4300-9090 - e-mail: informacion@biodiagnostico.net

como la insuficiencia renal y la septicemia, en cuyo caso, se deberán realizar pruebas diagnósticas adicionales.

Fundamento del método: enzimoimmunoensayo por fluorescencia, tiempo de análisis y reacción 15 min. Sangre entera o plasma anticoagulado con EDTA. El informe es cuantitativo; unidades: pg/mL; linealidad de 5 a 5000 pg/mL.

Dímero-D. Se utiliza para exclusión de TEP y TVP en pacientes ambulatorios en la sala de guardia.

La determinación utilizando Dímero- D Exclusión mediante técnicas de ELISA, posee un valor predictivo negativo (VPN) mayor al 99%. Por tal razón, ha demostrado ser tan útil como un ecodoppler negativo para exclusión tanto de embolia pulmonar (EP) como de trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes ambulatorios. Constituye el método de elección para la exclusión de pacientes con sospecha de estas patologías. Ante la sospecha clínica, se calculan los puntajes de probabilidad clínica de tromboembolismo venoso y pulmonar utilizando el Puntaje de Wells et al. Y según el resultado obtenido se solicita la orden para la determinación del Vidas Dímero D.

Probabilidad Clínica de Embolia Pulmonar:

Puntaje de Wells et al.

- Embolia de pulmón o trombosis venosa profunda previas 1.5
- Frecuencia cardíaca > 100 latidos/minuto 1.5
- Inmovilización o cirugía en las últimas 4 semanas 1.5
- Síntomas y signos de trombosis venosa profunda 3.0
- Un diagnóstico alternativo mucho menos probable que TEP 3.0
- Hemoptisis 1.0
- Cáncer (en tratamiento, tratado en los

últimos 6 meses o en cuidados paliativos)..... 1.0

Puntaje obtenido:

Probabilidad clínica: alta > 6, intermedia 6-2, baja 1-0.

SE SOLICITA VIDAS DIMERO D PARA PROBABILIDAD BAJA E INTERMEDIA.

Si el resultado es < 500 ng/mL: NO TRATAMIENTO, TEP excluido.

Probabilidad Clínica de Trombosis Venosa Profunda:

Puntaje de Wells et al.

- Dolor localizado en todo el sistema venoso profundo comprometido 1.0
- Aumento de todo el miembro inferior. 1.0
- Diferencia mayor de 3 cm en la circunferencia de la pierna (medida 10 cm por debajo de la tuberosidad anterior de la tibia) 1.0
- Edema blando limitado a la pierna sintomática 1.0
- Venas superficiales colaterales (no varicosas) 1.0
- Cáncer activo (en tratamiento en los últimos 6 meses, o en cuidados paliativos). 1.0
- Parálisis, paresia o inmovilidad prolongada de los miembros inferiores 1.0
- Postración reciente por 3 días o más, o cirugía mayor dentro de las 12 semanas previas, que haya requerido anestesia general o regional 1.0
- Trombosis venosa profunda previamente documentada 1.0
- Otro diagnóstico alternativo, al menos igual de probable que la trombosis venosa profunda 2.0

Puntaje obtenido:

Probabilidad clínica: alta 2, intermedia 1-2, baja 0.

SE SOLICITA VIDAS DIMERO D PARA PROBABILIDAD CLINICA BAJA E INTERMEDIA.

Si el resultado es <500 ng/mL: NO TRATAMIENTO, TVP excluida.

Procalcitonina: es un marcador para infecciones bacterianas altamente específico y sensible. Es la prohormona de la calcitonina. Su liberación se altera en infecciones bacterianas locales, sistémicas y sepsis. Permite diferenciar infecciones bacterianas severas de infecciones virales.

Si consideramos que la sepsis constituye la causa de muerte más frecuente a nivel mundial en las unidades de cuidados intensivos, su implementación puede brindar una herramienta sumamente útil al médico terapeuta.

Es de un alto valor en clínica médica para evaluar la respuesta de los pacientes al tratamiento antibiótico.

Sirve para el diagnóstico diferencial de: infecciones en pacientes con enfermedades autoinmunes, en pancreatitis, en crisis infectiva y no infectiva.

Ha demostrado sufrir una reducción del 50% en la concentración por día, es por ello que es útil para evaluar el tratamiento antibiótico. La persistencia de valores altos o crecientes indica un proceso infeccioso no controlado que justifica la reevaluación de la estrategia terapéutica.

El aumento de PCT se produce alrededor de las 3 horas después de infección bacteriana, alcanzando valores máximos después de 6 a 12 horas.

Permite diagnosticar en forma temprana la sepsis neonatal.

En casos de meningitis bacteriana es más específica aún que el estudio citológico del LCR.

En casos de trauma permite valorar en forma temprana la infección bacteriana sobregregada, evitando el uso profiláctico inadecuado de antimicrobianos.



Valores de referencia de PCT

Grupo	PCT (ng/mL)
Individuos sanos	<0,1
Infecciones bacterianas locales (leves a moderadas)	Entre 0,25 y 0,5
Infección bacteriana, probabilidad de progresión a infección sistémica	0,5 - 2
Infecciones bacterianas severas, sepsis y síndromes de disfunción multiorgánica (MODS)	>2 (frecuentemente 10-100 ng/mL)
Neonatos (existe un aumento fisiológico durante las primeras 48 horas)	Rango de referencia específico según edad entre los 0 y 3 días de vida
	Edad (hs) PCT(ng/mL)
	0-6 2
	6-12 8

12-18	15
18-30	21
30-36	15
36-42	8
42-48	2

El valor de PCT en individuos sanos es menor a 0,1 ng/mL.

Fundamento del método: enzoinmunoensayo por fluorescencia (ELFA), tiempo de análisis y reacción 20 min. Tipo de muestra utilizado es suero o plasma. El informe es cuantitativo; unidades: pg/mL; linealidad de 0.05 a 200 ng/mL.

Se recomienda hacer una medición inicial y luego a las 6 horas, 24 horas y según los resultados, a los 3 a 4 días (si el valor de PCT va disminuyendo). De cualquier manera, se deberá evaluar y realizar el cronograma más adecuado a cada institución.

Troponina: el diagnóstico de infarto de miocardio se ha facilitado con el uso de nuevos marcadores cardíacos. Este biomarcador ya está ampliamente difundido y forma parte del diagnóstico en los pacientes con síndrome coronario agudo.

Un problema importante en la angina inestable es la sobreutilización de la hospitalización y la baja especificidad del algoritmo clásico de admisión. Se observó que el incremento de la probabilidad pre-test por el agregado de troponina en angina inestable/IAM no Q, es consistente con la observación en series recientes de aumento de riesgo en pacientes troponina (+), asociado a mejor respuesta a terapéuticas agresivas. En conclusión, en la estratificación de estos pacientes la troponina debe integrarse a los criterios clínicos, el ECG y la CPKmb.



La **solución** adaptada al laboratorio de emergencias.

- Tamaño reducido
- Resultados confiables
- Simple, rápido y seguro

- Sistema "Load & Go"
- Kits "todo incluido"
- Calibración sólo cada 28 días
- Tests unitarios

Lanzamiento ya disponible!

• **QUICKMUE+**

Nueva línea de tests rápidos para emergencias respiratorias Influenza A/B y VRS



Respiratorias



Elegido por + de 25.000 laboratorios a nivel mundial



Cardíacas



Más información: www.mividas.com/emergencias

bioMérieux Argentina S.A. • tel. (54 11) 5555 6800 • info.ar@eu.biomerieux.com

www.biomerieux.com



Cuando trabajamos en gestión en Salud, el Análisis de Costo-Efectividad es la técnica de evaluación económica más empleada. Se basa en la medición de resultado en unidades naturales, y la comparación del Costo por Unidad de Resultado entre dos o más programas o intervenciones.

Resulta importante diferenciar:

- Costo/beneficio: evalúa una intervención en el orden monetario
- Costo/efectividad: costos monetarios/pronóstico favorable. Para ello debemos considerar:
 - Valores predictivos del test
 - Prevalencia de la enfermedad
 - Costo del examen
 - Características de la muestra
 - Características del instrumental necesario
 - Recursos necesarios y recursos disponibles

Los laboratorios de urgencia deben contar con biomarcadores específicos que consideren:

- que los resultados cambien la conducta médica
- que los resultados sean pronósticos
- que se obtengan en un tiempo de respuesta favorable
- que tengan especificidad y sensibilidad adecuadas

Es parte de nuestra responsabilidad como bioquímicos administrar eficientemente los recursos. Si obtenemos mejores resultados con menor gasto o menores recursos, habremos incrementado la eficiencia.

Debemos mantenernos actualizados en las nuevas metodologías y en la medida que demuestren ser más eficientes hay que buscar el mejor modo para incorporarlas al laboratorio para brindar siempre el mejor servicio.

Conclusiones

NT-proBNP posee una alta sensibilidad para descartar, admitir y tratar pacientes con sospecha de insuficiencia cardíaca.

La determinación de Dímero- D Exclusión permite a los médicos excluir un diagnóstico de Embolia pulmonar (EP) y Trombosis venosa profunda (TVP) en menos de una hora, en forma segura y sin necesidad de pruebas adicionales.

Troponina I, diagnóstico de infarto agudo de miocardio, valor pronóstico en angina inestable.

PCT diferenciación de infecciones bacteriales de virales, seguimiento de la terapéutica antibiótica, diagnóstico y seguimiento de sepsis. Permitirá racionalizar el uso de antimicrobianos,

disminuir la resistencia bacteriana, la hospitalización y los costos hospitalarios.

La PCT parece ser uno de los mejores indicadores de sepsis bacteriana siendo un marcador útil de severidad de la infección. Es importante señalar que la PCT es un marcador que sirve como herramienta complementando la evaluación, la perspicacia y el juicio clínico conjuntamente con otros parámetros de laboratorio, no debiendo ser utilizada aisladamente al decidir conducta sobre un paciente.

Tanto en patologías cardíacas como síndrome coronario agudo e insuficiencia respiratoria se debe realizar la solicitud del test (Troponina I o NTpro-BNP) con la evaluación previa del cardiólogo.

Cada centro debe elegir la estrategia validada que más se ajuste a sus necesidades y características de la institución.

Los profesionales deben conocer los métodos diagnósticos que posee su Institución y para lo cual es indispensable un trabajo interdisciplinario y así establecer algoritmos de diagnóstico y tratamiento para el uso de cada uno de los biomarcadores que aseguren la utilización más eficiente de los recursos. De este modo se logrará un tratamiento precoz, disminuir tanto los días de internación como los de tratamiento y/o disminuir el uso de



LABORATORIO DE MEDICINA BIOQUÍMICA CLÍNICA DIAGNÓSTICA

DESDE 1979 REFERENTES NACIONALES EN CALIDAD Y SERVICIO
- Fundado por el Dr. Gutman -

antibióticos. En otras palabras: optimizar los recursos.

Referencias

-Costs of adverse events in intensive care units Critical Care Medicine. 35(11):2479-2483, November 2007.

Kaushal, Rainu MD, MPH; Bates, David W. MD, MSc; Franz, Calvin PhD; Soukup, Jane R. MSc; Rothschild, Jeffrey M. MD, MPH

-Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. Lancet. 1999; 353: 190-195. Perrier A, et al.

-Normal D-dimer levels in emergency department patients suspected of acute pulmonary embolism. J Am Coll Cardiol. 2002 Oct 16;40(8):1475-8.

-Exclusion of deep venous thrombosis with D-dimer testing--comparison of 13 D-dimer methods in 99 outpatients suspected of deep venous thrombosis using venography as reference standard. Thromb Haemost. 2000 Feb;83(2):191-8.

-N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is an independent predictor of outcome in an unselected cohort of critically ill patients Critical Care Medicine. 35(10):2268-2273, October 2007. Meyer, Brigitte MD; Huelsmann, Martin MD; Wexberg, Paul MD; Karth, Georg Delle MD; Berger, Rudolf MD; Moertl, Deddo MD; Szekeres, Thomas MD; Pacher, Richard MD; Heinz, Gottfried MD

-Rapid measurement of b-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. Alan S. M Aysel N Engl J Med, Vol. 347, No. 3 July 18, 2002

-B-Type Natriuretic Peptide (BNP) and N-Terminal proBNP in Patients with End-Stage Heart Failure Supported by a -Left Ventricular Assist Device. Hans Kemperman, Mery van den Berg, Hans Kirkels and Nicolaas de Jonge Clinical Chemistry. 2004;50:1670-1672

-The N-terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency department (PRIDE) study, James L. Januzzi, Carlos A. Camargo, Saif Anwaruddin, Aaron L. Baggish, Annabel A. Chen, Daniel G. Krauser, Roderick Tung, Renee Cameron, J. Tobias Nagurney, Claudia U. Chae, Donald M. Lloyd-Jones, David F. Brown, Stacy Foran-Melanson, Patrick M. Sluss, Elizabeth Lee-Lewandrowski, Kent B. Lewandrowski American Journal of Cardiology Vol. 95, Issue 8, Pages 948-954

-Liberación de biomarcadores en TEP Kucher N, Goldhaber SZ. Circulation 2003;108:2191-94

-IL-10 and PCT plasma concentrations reliable for outcome prediction in severe sepsis? A comparison with APACHE III and SAPS II. Wunder C, Eichelbrönnner O, Roewer N. Res. 2004; 53: 158-163.

-Procalcitonin as a marker of sepsis. Carrol ED, Thomson APJ, Hart CA. International Journal of Antimicrobial Agents 2002; 20: 1-9

-Sensitivity and specificity of a rapid whole-blood assay for D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. Ginsberg JS, Wells PS, Kearon C, Anderson D, Crowther M, Weitz JI, et al. Ann Intern Med. 1998; 129:1006-11 [PMID: 9867754]

-Comparison of 13 D-dimer methods in 99 outpatients suspected of deep venous thrombosis using venography as reference standard. Van der Graaf F, van der Borne H, van der Kolk M, de Wild PJ, Janssen GWT, van Uum SHM. Thromb Haemost 2000; 83:191-8

-Guide for the clinical use of procalcitonin in sepsis diagnosis. Pugin J, Meisner M, Leon A, Gendrel D, Fernández Lopez A. 1a. ed. BRAHMS. 2004. pp 4-23

-Marcadores humorales en la sepsis severa Dr. Alfredo Sánchez Valdivia, Dr. Alfredo Sánchez Padrón. Rev Cub Med Int Emerg 2005;4(4):217-228

-Cardiac troponin levels in heart failure. Potluri S, Ventura HO, Mulumudi M, Mehra MR. Cardiol Rev. 2004 Jan-Feb;12(1):21-5.

-Troponin I in Patients without Chest Pain. Detlef Ritter, Paul Lee, James Taylor, Leo Hsu, Jerome Cohen, Hyung Chung, and Katherine Virgo. Clinical Chemistry. 2004 ;50(1):112-119

-Impact of the Recommendations for the Redefinition of Myocardial Infarction on Diagnosis and Prognosis in an Unselected United Kindom Cohort With Suspected Cardiac Chest pain. Jasper Trevelyan, Edward W.A. Needham, Stephen C.H. Smith, and Raj K. Mattu. Am J Cardiol 2004;93:817-821



ACTIM™ FECAL BLOOD

Detección de sangre oculta en materia fecal



ETC Internacional S.A. Tel (54 11) 4639 3488
etcventa@etcint.com.ar etcinfo@etcint.com.ar
www.etcint.com.ar Autorizado por ANMAT
Certificado N° 4106/00



- No requiere dieta previa
 - Higienico y limpio
 - Sencillo
 - Rápido
- Presentación: Equipo por 20 determinaciones