

PERCEPCIÓN Y USO DE PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO IN VITRO POR EL CARDIÓLOGO PERUANO

Germán Valenzuela Rodríguez¹; Marcos Pariona Javier².

INTRODUCCIÓN

El empleo de pruebas de diagnóstico In Vitro en Cardiología está incrementándose. Se conoce que la Troponina T está estandarizada a diferencia de la Troponina I. Asimismo, se sabe que el NT-pro BNP es una molécula mejor estudiada y con mayor estabilidad analítica que su molécula antecesora, el BNP.

Por otro lado, en los últimos años se han generalizado dispositivos Point of Care (POC), que miden estos analitos, ofreciendo resultados en menos de 15 minutos.

Objetivos: Conocer el uso de algunas pruebas de diagnóstico In Vitro por el cardiólogo peruano, tanto centralizadas como POC. Asimismo conocer si dicho especialista puede establecer diferencias correctas entre ambas pruebas y si le gustaría contar con pruebas POC, en caso de no tenerlas.

Material y métodos: Se aplicó una encuesta anónima prediseñada a cardiólogos de Lima y Provincias entre Noviembre y Diciembre del 2012. Los datos se procesaron con el programa SPSS versión 21,00. Se consideró un nivel menor de 5% para las diferencias estadísticas entre frecuencias.

Resultados: Se encuestaron 60 médicos cardiólogos procedentes de Lima y de los otros departamentos del Perú (Provincias).

El uso de pruebas de diagnóstico In Vitro por el médico

cardiólogo peruano es 93.3% para la Troponina y 55% para los Péptidos Natriuréticos, con marcadas diferencias entre Lima y Provincias. Sin embargo, el conocimiento de las diferencias analíticas entre ellas es bastante pobre. Por otro lado, el uso de pruebas POC es bajo, siendo de 48,3% en Lima y 33,3% en Provincias.

Conclusiones: El uso de pruebas de diagnóstico In Vitro por el cardiólogo peruano es moderado, con marcadas diferencias entre Lima y Provincias. Sin embargo el conocimiento de sus diferencias es precario. Desafortunadamente, no existen estudios publicados a nivel mundial ni regional sobre este tema.

INTRODUCCION

El empleo de biomarcadores basados en los resultados de la medición de analitos de diagnóstico in-vitro se ha incrementado en los últimos años.¹

Morrow y de Lemos establecieron tres criterios para evaluar la utilidad de un biomarcador en Cardiología:¹ Que sea medible, a un costo razonable y que su resultado se obtenga en un tiempo corto

Que añada información al algoritmo clínico convencional Que ayude en el manejo del paciente con una enfermedad cardiovascular.

Las publicaciones que evalúen el uso de estos biomarcadores son escasas, y aquellas que están referidas al conocimiento de los médicos de estos biomarcadores son casi inexistentes, más aún en América Latina. Con el objetivo de mejorar la atención de salud en el Perú, a través de la selección de analitos bien estandarizados, se planteó el presente trabajo de investigación, de tipo descriptivo.

(1): Médico Especialista en Medicina Interna y Cardiología. Fellow of the American College of Physicians. Fellow de la Sociedad Interamericana de Cardiología. Cardiólogo de la Clínica Médica Cayetano Heredia. Medical and Health Technology Assessment Manager from Roche Diagnostics-Perú.

(2): Médico Especialista en Cardiología. Jefe del Servicio de Cardiología Clínica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Profesor de la Escuela de Medicina de la USMP

MATERIAL Y METODOS

Una encuesta de preguntas cerradas, elaborada para explorar el conocimiento y el uso de pruebas de diagnóstico in-vitro por el cardiólogo peruano fue elaborada; la cual fue enviada por vía electrónica a un grupo de cardiólogos de Lima y Provincias seleccionados por conveniencia. Con la intención de establecer diferencias entre ambas pruebas se emplearon preguntas con respuestas abiertas.

La tasa de respuesta de los cardiólogos encuestados en Lima fue del 20% y en Provincias del 40%.

El análisis de la encuesta fue descriptivo, estableciéndose diferencias entre las respuestas de los cardiólogos de Lima y Provincias. El paquete estadístico utilizado fue SPSS versión 21,00

RESULTADOS

Sesenta cardiólogos de Lima (38) y Provincias (22) respondieron a la encuesta. Sus datos demográficos se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1.-Datos demográficos

Edad promedio	44,2 años (DS 7,65)
Género	
Masculino	56 (93,3%)
Femenino	4 (6,7%)
Lugar de trabajo	
Lima	38 (63,4%)
Provincias	22 (36,6%)
Sector de trabajo	
Público	29 (48,4%)
Privado	31 (51,6%)

El empleo de Troponinas por los cardiólogos encuestados fue de 93,3%. De ellos, 29,9% usa Troponina T, 33,26% usa Troponina I y 29,9% usa ambas. Sólo 6,66% no utiliza Troponinas, estableciéndose diferencias entre el porcentaje de las mismas entre Lima y Provincias. Al preguntarse a los médicos que establecieran las diferencias más notables entre ambas Troponinas (estandarización, variabilidad analítica, posición en las guías, uso en pacientes con enfermedad renal) sólo 2 médicos (3,33%) reportaron diferencias científicamente válidas. Ver Tabla 2

Asimismo, se exploró el empleo de Péptidos Natriuréticos como pruebas útiles en el contexto de Insuficiencia Cardíaca. El empleo de Péptidos Natriuréticos se realiza con una frecuencia menor que el empleo de las Troponinas, dado que el 44,9% no emplean esta prueba. Del total de cardiólogos, el 51,63% usa NT-

proBNP mientras que sólo el 1,66% usa BNP. El 1,66% usa ambas pruebas. Como en el caso del empleo de las Troponinas, se establecen marcadas diferencias entre Lima y Provincias. Adicionalmente, sólo 2 médicos (3,33%) reportaron diferencias válidas (número de estudios clínicos, estabilidad analítica) entre el NT-proBNP y el BNP.

El empleo de pruebas point-of-care (en el punto de atención) es escaso, pero muchos cardiólogos desearían contar con estas pruebas, en los centros médicos donde laboran: 93,1% en Lima y 90,0% en Provincias.

Tabla 2.-Uso y percepción de diferencias entre pruebas

	Lima	Provincias
Pruebas centralizadas para el diagnóstico de Síndromes Coronarios Agudos**		
Usa Troponina T	11 (18,3%)	7 (11,6%)
Usa Troponina I	16 (26,6%)	4 (6,66%)
Usa ambas	11 (18,3%)	7 (11,6%)
No usa ninguna	0 (0%)	4 (6,66%)
Reporta diferencias*	2 (3,33%)	0 (0%)
Pruebas centralizadas para el diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca***		
Usa NT-ProBNP	29 (48,3%)	2 (3,33%)
Usa BNP	0 (0%)	1 (1,66%)
Usa ambos	1 (1,66%)	0 (0%)
No uso ninguno	8 (13,3%)	19 (31,6%)
Reporta diferencias*	2 (3,33%)	0 (0%)
Pruebas point-of-care para Síndromes Coronarios Agudos e Insuficiencia Cardíaca*		
SI	9 (15%)	2 (3,3%)
NO	29 (48,3%)	20 (33,3%)
Deseo de uso*	27 (93,1%)	18 (90,0%)

*p NS ** p <0.05 ***p<0.005

DISCUSIÓN

Los biomarcadores son útiles en Cardiología. Algunos de ellos, como la Troponina, se comportan como biomarcadores ideales. Por otro lado, para el caso de Insuficiencia Cardíaca, los Péptidos Natriuréticos son útiles en el proceso diagnóstico, en el seguimiento y en el establecimiento del pronóstico de los pacientes afectados por esta patología.¹⁻¹⁰

La Troponina es el estándar de oro como biomarcador para el diagnóstico de infarto de miocardio, debido a su elevada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico y también para la modificación de la terapia con base en sus resultados.^{2,3}

La fracción MB de la creatinquinasa (CK-MB) es un

marcador de segunda línea, no tan sensible ni específico como la troponina, y que no tiene la capacidad de predecir eventos futuros. Su uso estaría reservado para el caso de re infartos cardíacos donde los niveles de Troponina pudieran encontrarse elevados.^{2,4}

Asimismo, la mioglobina no tiene una buena especificidad y no sirve como guía de tratamiento, reservándose para los pacientes que ingresan a los centros médicos con muy pocas horas de dolor torácico.^{2,4}

Vale la pena hacer referencia que las troponinas T e I son distintas. La Troponina I tiene la particularidad de no tener resultados reproducibles, dado que éstos tienen una variación significativa que depende del método utilizado.^{2,3}

Una de las razones más importantes de la discrepancia de sus mediciones, sería la diferencia en la especificidad por epítopes de los anticuerpos usados en diferentes ensayos. Además, sus resultados podrían variar por modificaciones post-traslacionales, degradación proteolítica, fosforilación y formación de complejos con otras moléculas como la heparina.^{2,3} Por este motivo, debería considerarse preferencialmente, a la Troponina T, como un biomarcador cardíaco de uso individual para el diagnóstico de los pacientes con síndromes coronarios agudos.^{2,4}

Además, los avances tecnológicos han generado una prueba de Troponina T de alta sensibilidad, cuyos resultados optimizan el diagnóstico de los pacientes con síndromes coronarios agudos, dado que incrementan el porcentaje de verdaderos positivos, disminuyendo el número de falsos negativos (15% versus 3%). La posibilidad de contar con una prueba de alta sensibilidad o con una buena correlación con ésta, sería un gran aporte al diagnóstico de los pacientes.^{2,4}

Con respecto a la estrategia que incluya la asociación de troponina y otros marcadores de necrosis miocárdica en paneles (por ejemplo troponina, mioglobina y CK-MB medidas al mismo tiempo), la evidencia señala de manera contundente que esta estrategia no es eficaz para el diagnóstico o pronóstico de los pacientes con síndromes coronarios agudos.⁵

Para el caso de biomarcadores de daño miocárdico, reconocemos que la Troponina T está estandarizada y la Troponina I no lo está. Ello se debe a que probablemente un sólo laboratorio de diagnóstico IV posee un solo método de medición para el caso de Troponina T mientras que para el caso de la Troponina I, cada laboratorio de diagnóstico IV diferente, presenta una prueba diferente. Además, es importante precisar que no existe ningún ensayo que compare la validez de ambas pruebas (Troponina T versus Troponina I), y que ambas son mencionadas indistintamente en las guías.

Por otro lado, la evaluación de un paciente con sospecha de Insuficiencia Cardíaca (IC) fue tradicionalmente

basada en la combinación de los datos obtenidos en la historia clínica, los datos en el examen físico y los hallazgos en la radiografía de tórax. Sin embargo, el valor diagnóstico de estos tres criterios es escaso, pues los signos y síntomas se correlacionan poco con el grado de mala función cardíaca.⁷

Algunos trabajos evaluaron la capacidad predictiva de estos tres métodos en algunos estudios como el de Framingham y otros que emplearon los criterios de Duke y de Boston. Estos trabajos mostraron una sensibilidad de 50-73% y una especificidad de 54-78% empleando los tres elementos juntos.⁷

Además de estas variables clínicas, algunos estudios no invasivos como la ecocardiografía y la angiografía con radionúclidos pueden ser útiles para incluir o excluir IC, considerando variables como la fracción de eyección ventricular, confirmando la presencia de disfunción diastólica y estimando las presiones de las cavidades, pudiendo aproximarse inclusive a la etiología de la IC en algunos casos.⁷

El rol de los péptidos natriuréticos en IC está bien establecido y ha sido extensamente revisado. Además, se han realizado observaciones recientes sobre la biología del BNP, del NT-proBNP y las aplicaciones clínicas del péptido natriurético proatrial (MR-proANP)⁸⁻¹⁰ Los biomarcadores pueden estar relacionados con otros mecanismos fisiopatológicos o elevarse en relación con el compromiso de otros grupos celulares intracardiacos o extracardiacos.

El BNP se descubrió originalmente en el cerebro porcino, donde se pensó que actuaba como neurotransmisor. Posteriormente se supo que sus concentraciones eran 10 veces más abundantes en el corazón que en el cerebro. Sin embargo, se mantuvo su nombre original.⁸⁻¹⁰

Existe poco almacenamiento del BNP por lo cual se procesa pro-BNP dentro del corazón humano para formar BNP (que consta de 32 aminoácidos) con los aminoácidos 77-108 de su pro hormona de 108 aminoácidos y un péptido pro BNP-N terminal con los aminoácidos 1-76. Ambas moléculas circulan en los humanos.⁸⁻¹⁰ El BNP se produce por síntesis directa en respuesta al grado de distensión ventricular y su producción es también estimulada por un miocardio ventricular insuficiente. El ARN mensajero del pro-BNP es inestable, por lo cual, hay una regulación activa de los niveles de BNP de acuerdo a la tensión de las paredes ventriculares, lo cual lo convierte en un marcador confiable de dilatación ventricular.⁸⁻¹⁰

El rol de los péptidos natriuréticos en IC está bien establecido. Además se han realizado observaciones importantes sobre la biología del BNP y del NT-proBNP, y las aplicaciones clínicas de un nuevo péptido natriurético: la porción regional, media, del péptido natriurético proatrial (MR-proANP).⁸⁻¹⁰

Tanto el BNP como el NT-proBNP, son generalmente aceptados como útiles en la evaluación diagnóstica de los pacientes con disnea aguda. Aún más, los péptidos natriuréticos, son ayudas satisfactorias no sólo para el diagnóstico y/o exclusión de la IC sino también para predecir el desenlace pronóstico, en una manera similar o más potente, que las variables clínicas convencionales.¹⁰

El NT-proBNP puede ser medido en especímenes diferentes: suero o plasma heparinizado, los que producen resultados intercambiables y son recomendados. Sin embargo, el plasma con EDTA (ethylen diamine tetracetic acid) entrega valores menores de NT-proBNP: 10-13% menores dependiendo del método. Asimismo se ha descrito fragmentación del NT-proBNP en el suero más intensamente que en la sangre. No se recomienda el plasma citratado o con oxalato. Por otro lado, la sangre heparinizada puede usarse en los sistemas POC de medición del NT-proBNP.¹⁰

Por el contrario, la medición del BNP requiere EDTA como anticoagulante. Además las muestras deben ser recogidas en tubos de vidrio no siliconizados, dado que las calicreínas sanguíneas podrían activarse al contacto con el vidrio, degradando rápidamente el BNP.^{10,11}

En términos de almacenamiento, las concentraciones de NT-proBNP en suero o sangre son estables a una variedad de condiciones que van desde 7 días a temperatura ambiente, 10 días a 4°C o muchos meses a -20°C. Muy por el contrario, la estabilidad del BNP depende de la prueba específica. Además esta molécula es inestable a temperatura ambiente.¹¹

La mayoría de las pruebas para NT-proBNP están totalmente automatizadas, siendo la imprecisión total en los estudios multicéntricos menor a 6,5%.¹¹ Un aspecto relacionado con la imprecisión estaría relacionado con los valores detectados en la población no enferma.^{11,12}

Las pruebas para medir el NT-proBNP utilizan un par de anticuerpos monoclonales: un anticuerpo de captura contra la parte terminal de la molécula y otro contra la parte central de la molécula.^{11,12} Ello es diferente para el caso del BNP, las pruebas lisan diferentes anticuerpos, los cuales se dirigen contra diferentes partes de la molécula del BNP, existiendo también diferentes calibradores.^{10,13} Por esta razón, los resultados del BNP podrían variar más del 40% con diferentes métodos.¹¹⁻¹³ Además la vida media del BNP es de 20 minutos y la del NT-proBNP 120 minutos con lo cual sus resultados no pueden ser intercambiados.¹¹

Existe un intervalo de resultados intermedios, conocido como zona gris para ambos péptidos natriuréticos. Dentro de estos valores, desde el punto de vista estadístico, es más difícil establecer una conducta clínica. Por ello se deben utilizar otros parámetros demográficos o clínicos, para que nuestra decisión sea la correcta.¹¹⁻¹³

Para el caso del NT-proBNP podemos excluir la IC con valores inferiores a 300 pg/mL con un valor predictivo negativo de 99%. Si existieran valores > 450 pg/mL en pacientes con menos de 50 años de edad, y valores > 900 pg/mL en pacientes con una edad mayor o igual a 50 años, el NT-proBNP se convierte en un marcador sensible y específico para el diagnóstico de IC aguda.¹¹⁻¹³ El BNP tiene un punto de corte de 100 pg/mL para identificar disnea aguda como causa de IC. Considerando este rango, el valor predictivo negativo es de 89%. La zona gris se encuentra entre los 100 y 500 pg/mL, y si bien es cierto genera dificultades para establecer el diagnóstico, confiere a los pacientes que se encuentran en este rango de medición, un riesgo inferior al de aquellos que tienen valores realmente altos.¹¹⁻¹³

Con respecto a los péptidos natriuréticos se reconoce que el BNP tiene más tiempo de uso que la molécula nueva, el NT-proBNP. Ambas pruebas tienen "zonas grises", existiendo una mayor estabilidad dentro del laboratorio para el caso del NT-proBNP y una tendencia a ser considerado con mayor frecuencia en los recientes trabajos de investigación en la especialidad de Cardiología. Vale la pena precisar que no existe ninguna publicación que compare la validez de ambas pruebas y que ambas son mencionadas indistintamente en las guías.

Las pruebas point-of-care son útiles en el ámbito pre hospitalario y de emergencia, puesto que entregan resultados rápidos (en menos de 12 minutos), de los cuales deberían desprenderse también decisiones clínicas rápidas.

Se han publicado muchos estudios que demuestran un ahorro de costos con su utilización, siendo probablemente el más importante, el publicado por Bailey en el Methodist Health Group entre los años 1992 y 1996, donde se estableció una reducción de costos de 400,000 USD para pruebas rápidas (Point of Care), en comparación con los análisis en el laboratorio central, debido fundamentalmente a la reducción de costos por prueba y a la reducción del personal de laboratorio. Asimismo, los costos de los equipos de Point of Care son menores que los grandes analizadores de los laboratorios centrales.

Es nuestra recomendación más importante, el enfatizar que la sospecha clínica, debería anteponerse al pedido de cualquier examen auxiliar, sea o no éste de diagnóstico in-vitro.

Un acápite adicional de este trabajo de investigación está relacionado con la tasa de respuestas de esta encuesta on-line. Esto ha sido estudiado en otras latitudes; sin embargo, sería importante que el médico peruano sea más receptivo y participe con mayor frecuencia en las mismas. Ello contribuirá con una mejor aproximación de su realidad, realidad que debería cambiar con el

único objetivo de mejorar la calidad de atención de los pacientes a su cargo, pudiendo incorporarse nuevas pruebas de diagnóstico in-vitro cuando exista un mejor acceso a la información relacionada con dichas pruebas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- Halim Shaif A, Kristini Lewby L, Ohman E. Magnus. Biomarkers in Cardiovascular Clinical Trials. Past, present, future. *Clinical Chemistry* 2012;58(1):45-53
- Kontos MC; Diercks DB, Kirk D. Emergency Department and Office-Based Evaluation of Patients with Chest Pain. *Mayo Clin Proc* 2010;85(3):284-299
- Apple FS, Collinson PO. Analytical Characteristics of High-Sensitivity Cardiac Troponin Assays. *Clinical Chemistry* 2012;58(1):54-61
- Apple FS. Standardization of Cardiac Troponin I Assays Will Not Occur in My Lifetime. *Clinical Chemistry* 2012;58(1):169-171
- Eggers KM, Oldgren J, Nordenskjold A, Lindahl B. Diagnostic value of serial measurement of cardiac markers in patients with chest pain: Limited value of adding myoglobin to troponin for exclusion of myocardial infarction. *Am Heart J* 2004;148:574-81
- Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(16):1581-98
- Gaggin Hanna K, Januzzi Jr James L. Biomarkers in diagnostics in heart failure. *Biochimica et Biophysica Acta* xxx(2013) xxx-xxx
- Van Kimmenade Roland R.J, Januzzi James L. Emergency Biomarkers in Heart Failure. *Clinical Chemistry* 2012;58(1):127-138
- Lainscak M, Van Heahling S, Anker S.D. Natriuretic peptides and other biomarkers in chronic heart failure: from BNP, NT-proBNP and MR-proANP to routine biochemical markers. *Int J Cardiol* 2009;132:303-311
- Januzzi James L. The role of natriuretic peptide testing in guiding chronic heart failure management: Review for available data and recommendations for use. *Archives of Cardiovascular Disease* 2012;105:40-50
- Ordóñez-Llanos J, Collinson Paul D, Cristenson Robert H. Amino-terminal Pro-B type Natriuretic Peptide: Analytical considerations. *Am J Cardiol* 2008;101 (Suppl): 9A-15A
- Braunwald Eugene. Heart Failure. State-of-the-art-paper. *J Am Coll Cardiol* 2013; 1(1):1-20
- Semenov Alexander G, Seferian Karina R. Biochemistry of the human B-type natriuretic peptide precursors and molecular aspects of its processing. *Clinical Chimica Acta* 2011;412:850-860
- Fermann Gregory J, Suyana J. Point of care testing in the Emergency Department. *The Journal of Emergency Medicine* 2002;22(4):393-404
- Mc Kinley T, Rogers R, Mc Lean R. Collecting Data from Physicians via Web Based Surveys. *The Internet Journal of Medical Informatics* 2003;1(1)

Correspondencia:

Germán Valenzuela Rodríguez
german.v.valenzuela@gmail.com