



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

---

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

UMAE HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN

PATOLOGÍA CLÍNICA

***UTILIDAD DE LA PRUEBA CK-MB MEDIDA POR MEDIO DE INMUNOENSAYO  
FLUORESCENTE DE FASE SÓLIDA (PRUEBA RÁPIDA) EN PACIENTES CON  
DOLOR TORÁCICO AGUDO.***

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTA

***Dra. María de Guadalupe Souto Rosillo***

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

PATOLOGÍA CLÍNICA

TUTORES:

DRA. NOEMI PATRICIA CASTILLO TORRES

DR. JESUS SALVADOR VALENCIA SANCHEZ

2008



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Vo. Bo.**

---

**Dr. Ricardo Jáuregui Aguilar**  
**Director General**

**Vo. Bo.**

---

**Dra. Noemí Patricia Castillo Torres**  
**Titular del Curso de la Especialidad de Patología Clínica**

**Vo Bo.**

---

**Dr. Jesús Salvador Valencia Sánchez**  
**Director de Educación e Investigación Médica**

## **Gracias**

A Dios por haberme permitido terminar una etapa más en mi vida, por regalarme la vida y sus dones diariamente.

A mis más grandes amores: a Pepe por tu amor y tu apoyo en estos 3 años, sin ti no lo habría logrado; a Karol por ser el motivo de mi lucha diaria, mi orgullo, mi pedacito de cielo.

A mis padres Chucho y Tere gracias por hacerme la mujer que soy.

A Salva y Dulce por ser como mis papas y por estar conmigo siempre.

A Dulce, Ana, Tachi, Felipe, Carmelita, Abue, Rosy, Prieta y todos los demás por su apoyo incondicional.

A Don Luis y Doña Ofe por escucharme y acompañarme

A mis compañeros y amigos Argelia y Lucio por su amistad, pero sobre todo porque somos el mejor equipo que he conocido.

A la Dra. Noemí Castillo por acogernos en los momentos difíciles y por ser nuestra profesora Titular.

Al Dr. Valencia por su paciencia, por sus enseñanzas, pero sobre todo porque siempre está dispuesto a escucharte.

A la Dra. Mendoza por las facilidades para la recolección de datos de esta tesis.

Al Dr. Infante por sus enseñanzas.

Al Dr. Pizaña porque siempre estuvo ahí dispuesto en todo momento, por sus enseñanzas y por su amistad.

Al Dr. Collazo por su apoyo, por sus enseñanzas, por su sencillez y su amistad.

A Eva Calderón gracias por abrirnos las puertas y brindarnos tu amistad.

A Bety, Angie, Pepito, Inge, Miriam Denhi y Javier por compartirnos su trabajo diario en el CNTS

A la Dra. Norma y todo su equipo por hacer tan fácil lo que parece difícil

A Fernando Armando, Beto, Angelita, Marthita, Soco, Jesús, Horacio, Israel, Gris, Luis, Lupita, Alejandro, LuzMa, Roberto, Josue, Carmelita y todos los que no están por falta de páginas pero que contribuyeron a mi formación como residente

Siempre los llevaré en mi corazón

# ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	6
PRIMERA PARTE	
1.0 Consideraciones Generales	7
1.1 Antecedentes teóricos	7
1.1.1 Aspectos generales del Síndrome Coronario Agudo	7
1.1.2 Biomarcadores	9
1.1.2.1 Características de un biomarcador de lesión miocárdica	11
1.1.2.2 Creatincinasa (CK)	13
1.1.2.3 CK-MB	15
1.1.3 Métodos de determinación de CK-MB	
1.1.3.1 Electroforesis	15
1.1.3.2 Procedimientos inmunoquímicos	17
1.1.3.2.1 Inmunoinhibición	17
1.1.3.2.2 Inmunoensayo	18
1.1.3.2.3 Inmunoensayo fluorescente	19
1.1.4 Determinación de CK-MB en equipos Point of care o de pruebas rápidas.	20
1.2 Antecedentes científicos	21
SEGUNDA PARTE	
2.0 Planteamiento del Problema	23
2.1 Planteamiento del problema	23
2.1.1 Justificación	25
2.1.2 Pregunta de investigación	26
2.2 Objetivos	27
2.3 Hipótesis	28

2.4	Variables	29
2.5	Material y Métodos	30
	2.5.1 Tipo y Diseño del estudio	31
	2.5.2 Población y Muestra	32
2.6	Criterios de selección	33
2.7	Métodos	34
2.8	Análisis estadístico	36
TERCERA PARTE		
3.0	Resultados	37
CUARTA PARTE		
4.0	Discusión	47
QUINTA PARTE		
5.0	Consideraciones finales	50
5.1	Conclusiones	50
5.2	Bibliografía	51
5.3	Anexos	53

## **INTRODUCCIÓN**

El Síndrome Coronario Agudo (SCA) representa un problema de salud pública a nivel mundial, y la dificultad que implica su diagnóstico en algunos casos con solo los datos clínicos y electrocardiográficos hace necesario contar con otro tipo de herramientas diagnósticas como es el caso de los biomarcadores que permitan establecer el diagnóstico temprano, y por otra parte establecer la estratificación y estimar el pronóstico de la calidad de vida del paciente.

Aunque la TnI es el biomarcador de lesión miocárdica por excelencia, la CK-MB por inmunoensayo de fase sólida constituye el segundo biomarcador para el escrutinio de los pacientes con dolor torácico en los que se sospecha SCA.

El presente estudio pretende valorar las ventajas que ofrece la determinación de la CK-MB por inmunoensayo de fase sólida con respecto a la metodología utilizada en el laboratorio central, además de que el sistema de medición que utiliza es un equipo de pruebas rápidas lo que facilitará y optimizará la utilización del mismo.

Los alcances del presente trabajo radican en la utilidad de este tipo de estrategia como el inicio de una serie de evaluaciones que deben implementarse sistemáticamente para que con base en los resultados se realice la elección de los mejores sistemas de medición del hospital y se pueda garantizar la calidad de los resultados.

## PRIMERA PARTE

### 1.0 CONSIDERACIONES GENERALES

#### 1.1 Antecedentes teóricos

##### 1.1.1 Aspectos Generales del SCA

El dolor torácico agudo es una de las causas más frecuentes de atención en los servicios de urgencias, tan solo en Estados Unidos representa alrededor de 7 millones de visitas por año. Este síntoma clínico constituye uno de los datos pivote en los pacientes con síndrome isquémico coronario agudo (SICA); sin embargo, solo alrededor del 15 al 25% de los pacientes que acuden por dolor torácico lo presentan.<sup>1</sup> A pesar de ello, el SICA sigue siendo por mucho la primera causa de muerte en el mundo, según las cifras de la Organización Mundial de la Salud (OMS), anualmente fallecen 15,000.000 de personas como consecuencia de cardiopatía isquémica.<sup>2</sup> En México de acuerdo con los reportes del Sistema Nacional de Información Estadística y Geográfica del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) de las 81,252 muertes reportadas por enfermedades del corazón en el año 2006, el 66% corresponde a cardiopatía isquémica, es decir 53 823 muertes.<sup>3</sup>

El SICA constituye la manifestación aguda de la cardiopatía isquémica y se refiere al proceso isquémico que involucra el miocardio. Dentro del espectro clínico de presentación de esta entidad se divide: infarto del miocardio (IM) con elevación del segmento ST (transmural u onda Q) y aquellos sin elevación del segmento que comprenden a la angina inestable y al IM no transmural o sin onda Q<sup>2</sup>

---

1 Brauwald's heart disease A textbook of cardiovascular medicine 8th Ed., 2007 Saunders.

2 Barba Evia J. Síndrome coronario agudo: Marcadores de lesión miocárdica. Rev. Mex Pat. Clin. Jul-Sep 2007; 54, 3:116-135

3 Sistema Nacional de información estadística y geográfica del INEGI 2006



La evaluación clínica y el diagnóstico oportuno del SICA, permite realizar una estratificación temprano y establecer el pronóstico del paciente. Aunque el dolor torácico es el síntoma principal, muchos pacientes presentan manifestaciones atípicas, se calcula que en aproximadamente un tercio de los pacientes con diabetes mellitas y adultos mayores presentan síntomas inespecíficos. Por otra parte, a pesar de que el electrocardiograma (ECG) es la prueba más utilizada como método diagnóstico, su sensibilidad y especificidad son bajas, cercanas al 50% y 60% respectivamente. Aproximadamente el 40% de pacientes con IM sin elevación del segmento ST tienen un ECG inespecífico y, alrededor del 10% de pacientes tienen un ECG normal.<sup>4</sup>

De acuerdo a lo reportado en el consenso de la Sociedad Europea de Cardiología y el Colegio Americano de Cardiología para la redefinición del Infarto Miocárdico, el ECG no es suficiente para el diagnóstico del mismo y se establece para la nueva definición los siguientes criterios de diagnóstico para IM en evolución o reciente: Elevación típica y caída gradual de los niveles de troponina o elevación rápida de CK-MB o de biomarcadores de necrosis miocárdica con uno de los siguientes hallazgos: a) síntomas isquémicos, b) desarrollo de onda Q patológica en el ECG, c) Cambios electrocardiográficos indicativos de isquemia (elevación o depresión del segmento ST) d) intervención de arterias coronarias (angioplastia coronaria) y finalmente e) hallazgos patológicos de infarto agudo.<sup>5</sup>

Con base en los criterios antes descritos podemos dimensionar la importancia de los biomarcadores de necrosis cardiaca, pues representan una herramienta imprescindible para el diagnóstico temprano del paciente con sospecha de SICA.

---

4 Szymanski Filip., Grabowski Marcin et all. Prognostic implications of myocardial necrosis trial markers concentration measured at admission in patients with suspected acute coronary syndrome. AJEM 2007; 25: 65-68

5 Myocardial Infarction Redefined- A Consensus Document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. JACC 2000; 36: 959-969

### 1.1.2 BIOMARCADORES

El término biomarcador (marcador biológico) fue introducido en 1989 como un parámetro biológico medible y cuantificable que sirve como un índice de salud y relacionado fisiológicamente con otros rubros de la enfermedad como riesgo de la enfermedad, desórdenes psiquiátricos, exposición ambiental y sus efectos, diagnóstico de enfermedad, procesos metabólicos, abuso de sustancias, embarazo, desarrollo de líneas celulares, estudios epidemiológicos etc. En 2001 el grupo de trabajo del Instituto Nacional del Corazón estandarizó la definición de biomarcador como: "una característica que es objetivamente medible y evaluable como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patológicos o respuestas farmacológica a la intervención terapéutica".<sup>6</sup>

<b>Tabla 1.- BIOMARCADORES GLOSARIO BASICO</b>	
<b>Biomarcador tipo 0</b>	Es un marcador de la historia natural de una enfermedad correlacionado longitudinalmente con índices clínicos conocidos.
<b>Biomarcador tipo 1</b>	Marcador que captura los efectos de una intervención terapéutica en concordancia con los mecanismos de acción
<b>Biomarcador tipo 2 (punto final sustituto)</b>	Un marcador pensado para sustituir un punto final clínico, se espera que prediga el beneficio clínico (o el daño o la carencia de ventaja o de daño) sobre la base epidemiológica, terapéutica, fisiopatológica u otra evidencia científica.
<b>Factor de riesgo</b>	Un factor de riesgo es asociado con una enfermedad porque está en el camino causal para desencadenar dicha enfermedad.

<sup>6</sup> Vasan Ramachandram S. Biomarkers of Cardio vascular Disease, Molecular Basis and Practical Considerations. Circulation 2006;113: 2335-2352

<b>Marcador de riesgo</b>	Un marcador es asociado con una enfermedad (estadísticamente) pero no necesariamente ligado a la causalidad. Puede ser en sí mismo una medida de la enfermedad.
<b>Punto clínico final</b>	Una característica o variable que refleja la manera en que el paciente siente, funciona o sobrevive
<b>Punto medio</b>	Un punto clínico final verdadero (un síntoma o una medición de la función, como los síntomas de angina durante la prueba de esfuerzo) pero no de la fase terminal de la enfermedad, sino de sobrevivencia o el índice de otros acontecimientos mórbidos irreversibles.
<b>Validación de un biomarcador</b>	Proceso para determinar las características de funcionamiento de una medida (sensibilidad, especificidad, reproducibilidad) de un biomarcador o de una técnica analítica.
<b>Calificación de un biomarcador (validación clínica)</b>	El proceso de evidencia que liga un biomarcador a la enfermedad o al resultado clínico.
<b>Evaluación de un biomarcador</b>	Proceso mediante el cual se pueden ligar los biomarcadores a los resultados con el fin de establecer un biomarcador de tipo 2 o estado sustituto.

Los biomarcadores pueden ser obtenidos de muestras biológicas (sangre, orina o tejido) de una persona, así como la medición de la presión sanguínea, toma de ECG, Holter etc.) O a través de una prueba de imagen.

Los biomarcadores pueden indicar una variedad de características de salud y enfermedad, incluyendo el nivel o el tipo de exposición a factores ambientales, susceptibilidad genética, respuesta genética a exposiciones, marcadores de enfermedad subclínica o clínica, o indicadores de respuesta a la terapia.

Un biomarcador puede ser útil como indicador de enfermedad (marcador de riesgo o factor de riesgo), para estratificar la enfermedad (subclínico o clínico) o como pronóstico de enfermedad (progresión).

Los biomarcadores pueden clasificarse como:

- a) antecedente: identifica el riesgo de desarrollar una enfermedad
- b) escrutinio : discriminan una enfermedad subclínica
- c) diagnóstico: identifican una enfermedad
- d) de estado: categorizar la severidad de una enfermedad
- e) pronóstico: predicen el curso de la enfermedad incluyendo la recurrencia y la respuesta a la terapia, y el monitoreo de la eficacia de la terapia.

### **1.1.2.1 CARACTERÍSTICAS DE UN BIOMARCADOR DE LESIÓN MIOCÁRDICA**

La expectativa final de un biomarcador de lesión miocárdica consiste en potenciar la capacidad del clínico para manejar óptimamente la enfermedad del paciente, por ejemplo una persona con dolor torácico crónico o con dolor torácico atípico de la que se sospecha síndrome isquémico coronario agudo, se espera que el biomarcador utilizado facilite la diferenciación de los pacientes con IM atípico de los que cursan con angina inestable, embolismo pulmonar primario o una disección aórtica, en el menor tiempo para que existan las condiciones de establecer la terapéutica correcta. En un paciente con un infarto miocárdico, un biomarcador debe poder determinar la probabilidad de lo siguiente: respuesta terapéutica (ej. La elevación del segmento ST en el ECG indica la necesidad de trombolisis), la extensión del daño miocárdico (ej. Troponina), la severidad del daño coronario (ej. Angiografía coronaria); el grado de disfunción ventricular (ej. Ecocardiografía), el riesgo de futuras recurrencias (ej. Prueba de esfuerzo) y la progresión a la falla cardíaca (ej. BNP).<sup>6</sup>

En resumen las propiedades que debe tener un biomarcador de lesión miocárdica son:

- a) debe elevarse rápidamente
- b) debe ser cardiospecífico
- c) debe elevarse proporcionalmente con la extensión de la enfermedad
- d) debe tener alta sensibilidad, especificidad y valor predictivo
- e) debe ser aceptable para el paciente
  
- f) fácil de interpretar por el clínico
- g) costo accesible

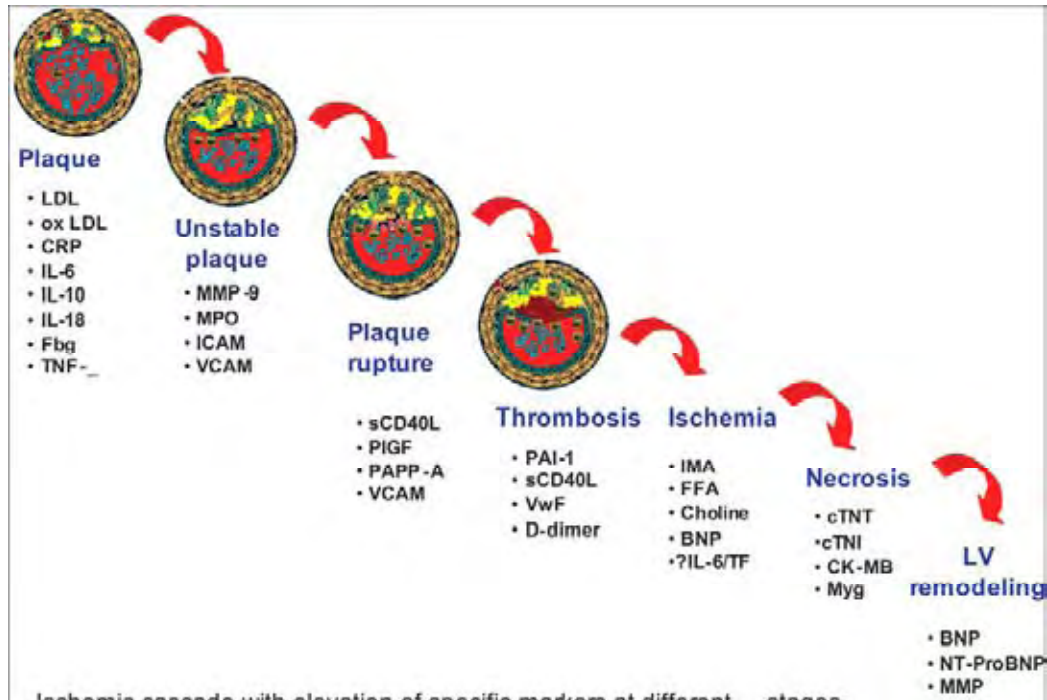
En la actualidad existen diversos biomarcadores que permiten establecer la evolución a lo largo de la cascada isquémica (Tabla 2). El biomarcador con mayor sensibilidad y especificidad cardiaca es la troponina; sin embargo, la fracción MB de la creatincinasa (CK-MB), sigue utilizándose ampliamente como un biomarcador diagnóstico cuando no se cuenta con troponina, o bien en conjunto con ella potenciando la sensibilidad diagnóstica.<sup>7,8</sup>

---

<sup>7</sup> Borrayo Sánchez Gabriela, Sosa J. Fernando, y cols. Determinación cualitativa de marcadores de necrosis miocárdica desde la fase pre hospitalaria del síndrome coronario agudo. *Cir Ciruj* 2006;74:231-235

<sup>8</sup> NACB writing group members; NACB committee members. Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical Characteristics and Utilization of Biochemical Markers in Acute Coronary Syndromes. *Chemical Chemistry* 2007; 53:4 552-574.

**Tabla-2 CASCADA ISQUEMICA CON ELEVACIÓN DE MARCADORES ESPECIFICICOS EN DIFERENTES ETAPAS.**



### 1.1.2.2. Creatincinasa (CK)

La CK se encuentra sobre todo en forma de dímero de subunidades catalíticas, cada una con un peso molecular aproximado de 40kDa, las dos subunidades se denominan CK-MM (músculo) y CK-MB (cerebro). Las tres isoenzimas resultantes son la Ck1 (BB), Ck2 (MB) y la Ck3 (MM). En la mitocondria está presente otra forma estructuralmente diferente de Ck con un peso molecular de 64kDa, aunque ésta rara vez se libera a la circulación también pueden formar oligómeros denominados macro-CK2 con pesos moleculares de hasta 250 Kda.

La CK se encuentra en pequeñas cantidades en todo el cuerpo pero está presente en concentraciones altas sólo en músculo y cerebro aunque la CK del cerebro prácticamente nunca cruza la barrera hematoencefálica. En el músculo esquelético la CK-MB supone entre el 0 al 1% de la CK total en las fibras tipo 1 y entre el 2 y el 6% en las fibras tipo 2. Durante la regeneración del músculo esquelético, se producen cantidades relativamente elevadas de CK-MB frente a

la CK-MM algo similar al patrón que se observa en el músculo fetal. En un corazón normal, entre el 15 y el 20% como media de la CK es CK-MB; su distribución no es uniforme, siendo el porcentaje de CK-MB mayor en el corazón derecho que en el izquierdo. La CK-BB es la isoenzima dominante de CK en cerebro y músculo liso.

Una vez liberadas a la circulación, las subunidades de CK (en particular las subunidades de CK-M) son escindidas rápidamente por la carboxipeptidasa N que elimina el residuo de lisina y altera tanto la inmunorreactividad como la carga de la subunidad modificada (forma plasmática), que son diferentes a las de la forma de tejido. Esto produce tres isoformas de CK-MM y dos isoformas de CK-MB; sus cantidades relativas se pueden utilizar para determinar la duración del daño que ha provocado la liberación a la circulación ya sea la CK-MM o la CK-MB. La vida media de la isoforma de tejido después de la extracción es de una hora, aunque si la liberación se mantiene debido a la existencia de daño muscular la vida media aparente es aproximadamente de tres a cuatro horas. Los rangos de referencia para CK en suero se ven afectados por la cantidad de masa muscular, la edad, el sexo, la raza y la actividad muscular. El ejercicio es la variable que más influye sobre los valores de CK, existe una relación directa en hombres entre la intensidad del ejercicio y los valores de CK. Los niveles de CK disminuyen con la inactividad, como ocurre con los pacientes hospitalizados; pero aumentan con cualquier tipo de daño muscular incluyendo el que supone una inyección intramuscular y los traumatismos romos, incluso el aumento del uso de los músculos respiratorios que se produce en los individuos con enfermedades pulmonares obstructivas.<sup>9</sup>

---

<sup>9</sup> McPherson & Pincus: Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods, 21st Ed. PART VI, Cap. 43.

### **1.1.2.3 CK-MB**

La CK-MB se encuentra en cantidades mínimas en individuos sanos (entre el 2 y 3% de la CK). La cantidad de CK-MC normalmente es menor de 5ng/ml o menor de 14U/l según los métodos utilizados para su determinación. En el IAM la CK-MB alcanza su valor máximo entre las 10 y 12 h posteriores al infarto y permanecen elevados durante 24 a 36 horas. La presencia de macro-CK1 puede ocasionar niveles elevados de CK total y puede provocar interferencia en la determinación de CK-MB.<sup>9</sup>

### **1.1.3 METODOS DE DETERMINACIÓN DE CK-MB**

Los procedimientos de medida de la CK-MB se pueden dividir en tres categorías distintas:

- a) electroforesis,
- b) cromatografía de intercambio iónico
- c) inmunoquímicos, dentro de los cuales se encuentran la inmunoinhibición, la inmunoprecipitación, el inmunoanálisis y la inmunocromatografía.
- d) pruebas rápidas o point of care las cuales pueden utilizar algún método inmunoquímico como inmunoensayo o inmunocromatografía.

Sin embargo, los procedimientos de medida más utilizados actualmente para detectar o cuantificar la CK-MB en los especímenes humanos, ya sea en concentración catalítica o de masa, son los inmunoquímicos.



### **1.1.3.1 Electroforesis**

La electroforesis es el único procedimiento de medida existente que permite visualizar la isoenzimas y las formas atípicas de masa molar elevada de la creatincinasa.

Las principales diferencias entre los procedimientos electroforético descritos radican en el tipo de soporte utilizado y en el sistema de revelado y cuantificación de las bandas. Los soportes pueden ser acetato de celulosa, poliacrilamida o agarosa. Cabe mencionar que la agarosa permite una mayor resolución. La visualización de las isoenzima, se efectúa mediante una reacción específica sobre el soporte utilizado pudiendo cuantificarse por espectrometría de fluorescencia o de absorción en fase sólida. El primero se basa en la visualización de las bandas fluorescente del NADPH. (Somer y cols, 1972) y el segundo introduce una reacción de óxido-reducción entre el NADPH y una sal de tetrazolio que en presencia de metosulfato de fenacina origina un compuesto insoluble coloreado.

Aunque el primer sistema es el recomendado por su mayor sensibilidad (Maire y cols 1986), presenta dos interferencias la primera debida a la adenilatoquinasa y la segunda debida a la albumina, por lo que es necesario utilizar un blanco de muestra mediante un revelado con un reactivo enzimático que carezca de fosfato de creatina. La electroforesis presenta varios inconvenientes: una sensibilidad analítica baja, un límite de detección que oscila entre 0.10 y 0.16  $\mu\text{kat/L}$  y una imprecisión elevada ( $\text{CV} > 10\%$ ). Es poco accesible para un laboratorio de urgencias ya que es un procedimiento largo laborioso y caro. No obstante, es el procedimiento recomendado para evidenciar las formas atípicas de masa molar elevada en los casos en los que la concentración catalítica sérica de CK es elevada y no hay patología aparente que lo justifique.

### **1.1.3.2 PROCEDIMIENTOS INMUNOQUÍMICOS**

La disponibilidad de anticuerpos monoclonales específicos contra la isoenzima CK2 y la subunidad B y M han contribuido al desarrollo de procedimientos capacitados para detectar y cuantificar, ya sea en concentración de masa o catalítica, pequeñas cantidades de CK y CK-MB.

En el complejo antígeno-anticuerpo la actividad catalítica de una enzima puede ser inhibida total o parcialmente dependiendo de las características del anticuerpo utilizado. Los procedimientos basados en la inmunoinhibición utilizan las tanto propiedades catalíticas como antigénicas de una enzima. Los procedimientos basados en la inmunoinhibición utilizan la concentración catalítica después de una preincubación con el anticuerpo. En cambio el inmunoanálisis determina la concentración de masa, ya que se basa en las propiedades antigénicas de la enzima al igual que la inmunocromatografía.

#### **1.1.3.2.1 Inmunoinhibición**

En este método de analítico se utilizan anticuerpos policlonales específicos contra la subunidad M, de manera que la isoenzima 3 y la subunidad M de la isoenzima 2 son inhibidas, determinándose la concentración catalítica de la subunidad B de la isoenzima 2 y 1. Tomando en cuenta que la isoenzima 1 raramente se encuentra presente en el suero a concentraciones significativas, la concentración de la isoenzima 2 se determina duplicando la concentración catalítica obtenida (Würzburg, 1981). El factor limitante de este procedimiento lo constituyen las características del anticuerpo utilizado, las cuales deben ser: inhibición de la actividad de la subunidad M en menos de un minuto; siendo esta inhibición superior al 99% para la CK-3 y un 45-50% para la CK-2; y que la inhibición de la subunidad B no sea superior al 5% (Gerhardt y cols; 1979). Este método puede tener interferencia con variantes de la CK de masa molar elevada y con la presencia de la adenilato ciclasa.

El límite de detección depende del fotómetro empleado y de la longitud de onda. De acuerdo con la sensibilidad requerida, en 4espectrofotómetro a 340nm (con cubetas de caras paralelas de 1 cm de espesor, reproducibilidad +/- 2nm, luz espuria  $\leq$  0.5%, semi ancho de banda  $\leq$  8nm), para un  $\Delta A/\text{min}$  de 0.001 el mínimo cambio de actividad detectable será 8U/l.<sup>10</sup> A pesar de estas limitaciones, la inmunoinhibición es un procedimiento utilizado en muchos laboratorios para medir CK-MB que es preciso (CV 2-6%), relativamente rápido (5-15 min), sencillo metodológicamente, fácilmente automatizable y con un costo relativamente bajo. (Galán 1996).

#### **1.1.3.2.2 Inmunoensayo**

Los inmunoensayos se pueden utilizar para la detección de antígenos o de anticuerpos. Para la detección del antígeno, el anticuerpo específico correspondiente se debe preparar como uno de los reactivo. El revés es verdad para la detección del anticuerpo. La sensibilidad de inmunoensayos se ha realizado con el desarrollo de nuevos tipos de sistema de detección de señal y de tecnología de fase sólida. Los inmunoensayos se han optimizado para detectar menos de 0.1 pg/mL del antígeno presente en sangre. Pueden ser aplicados a la detección de haptenos como pequeñas moléculas; proteínas y complejos de la proteína como macromoléculas; así como de cualquier anticuerpo a los alergénicos, a los agentes infecciosos, y a los antígenos autólogos.<sup>9</sup>

A partir de 1981 aparecieron procedimientos para la medición de isoenzima 2 basados en el inmunoensayos que medían concentración de masa (mg/L), en lugar de concentración catalítica (mkat/L), con el objetivo de mejorar la sensibilidad y especificidad diagnósticas (kenefusa y Shimizu, 1986).

Los inmunoanálisis son procedimientos de doble anticuerpo en los que la isoenzima CK-MB es inmovilizada en una matriz sólida mediante un anticuerpo

---

<sup>10</sup> Wiener Lab. Método UV para la determinación de la isoenzima MB de la creatina kinasa 4en suero o plasma mediante anticuerpos monoclonales anti-CK-M.86131104/01 pag.1 de 4.

específico ya sea contra la CK-MB, la subunidad M o la B y se cuantifica mediante un segundo anticuerpo específico marcado, pudiendo ser contra la CK-MB, la subunidad M o B. Los complejos formados se pueden cuantificar por espectrometría de absorción, de fluorescencia o de quimioluminiscencia.

#### **1.1.3.2.3 Inmunoensayo fluorescente**

Coons (1941) primero introdujo el uso de compuestos fluorescentes como etiquetas inmunoquímicas de detectar los antígenos en secciones del tejido. El inmunoensayo fluorescente (FIA) utiliza fluoróforos como etiquetas. Estos fluoróforos requieren la energía de la longitud de onda óptima para que su excitación produzca la luz perceptible de la emisión. La sensibilidad se puede ver afectada probablemente debido a la fluorescencia no específica del fondo presente en especímenes biológicos. La introducción de una nueva clase de compuestos fluorescentes ha dado lugar a mejoras de la FIA, tales como la eliminación del ruido de fondo. Se ha introducido la instrumentación sofisticada que puede detectar las concentraciones bajas (10-15 M) de analitos usando FIAS.

El FIA se puede clasificar como sigue: a) heterogéneo y homogéneo, b) anticuerpo o ligando etiquetado, c) competitivo o no competitivo, y d) fase sólida o no sólida.<sup>9</sup>

##### **1.1.3.2.3.1 Características de la fase sólida**

La inmovilización de antígenos o anticuerpos en una fase sólida se realiza mediante uniones covalentes o mediante adsorción física a través de interacciones no covalentes. Se han utilizado como fase sólida partículas de gel hechas de agarosa, poliacrilamida, cuentas de plástico o placas de poliestireno y partículas recubiertas de óxido de hierro que pueden separarse en un campo magnético. La forma y tamaño de la fase sólida son factores críticos que afectan la cinética de la inmunorreacción y a la capacidad de unión del

anticuerpo o antígeno de la fase sólida. En general esta metodología posee un límite bajo de detección de alrededor de 5pg/ml (Sgoutas 1989).

La determinación de CK-MB a través de inmunoensayo de fase sólida, corresponde a CK-MB masa.

#### **1.1.4 Determinación de CK-MB en equipos point of care o de pruebas rápidas.**

Las pruebas rápidas o point of care, (POCT) son las pruebas de diagnóstico de laboratorio diseñadas para disponer de las mismas al lado del paciente. Los POCT otorgan ventajas en la rapidez del resultado con el potencial de otorgar un adecuado tratamiento. Las primeras pruebas POCT utilizadas para la determinación de enzimas cardíacas fueron cualitativas y ofrecían beneficios con respecto al establecimiento de diagnóstico en la sala de urgencias o durante el primer contacto. Actualmente se dispone de equipos Point of care que realizan pruebas cuantitativas y específicamente para biomarcadores cardíacos se cuentan con equipos que utilizan la metodología de inmunoensayo fluorescente de fase sólida.<sup>11</sup>

---

<sup>11</sup> James H. Nichols, PhD, DABCC, FACB. Point of Care Testing. Clin Lab Med 27(2007) 893-908.

## 1.2 Antecedentes científicos

Las diversas fuentes de información al respecto del presente trabajo se sustentan en los estudios que se han realizado, donde el propósito principal se ha enfocado a la ventaja que ofrece en el tiempo de prueba los equipos point of care o de pruebas rápidas, ya que permiten tomar decisiones importantes sobre el manejo temprano del paciente con sospecha de SCA en menor tiempo. Por ejemplo, Fred S. Apple en su estudio sobre el panel cardiopulmonar del equipo Triage Profile S.O.B. para la detección del infarto agudo del miocardio, encontró que los datos emitidos por este equipo Triage Profile S.O.B., fueron altamente concordantes con los sistemas automatizados demostrando especificidades máximas de 91% para CK-MB y 100% para TnI respectivamente, para la mioglobina que es el marcador más temprano se reportó una sensibilidad del 91%. La estimación de la concordancia de las mediciones de CK-MB en el Triage con respecto a los sistemas de medición de los diversos laboratorios de los hospitales en los que se realizó el estudio fue >81%. Es importante destacar que en este estudio multicéntrico, se compararon las determinaciones de los biomarcadores cardiacos antes mencionados con los sistemas de medición Dade Stratus, Beckman Acces y Behrin Opus diferentes al utilizado en esta esta investigación. Por otro lado, solo se estudiaron a los pacientes con diagnóstico establecido de infarto agudo.<sup>12</sup>

En otro estudio con la misma línea de indagación, respecto a la determinación de biomarcadores cardiacos utilizando la metodología de inmunoensayo de fase sólida en el Triage Panel, mismo que realizó James McCord y cols en el cual se estudió a 817 pacientes con sospecha de SCA a los cuales se les realizó la determinación de CK-MB, troponina y mioglobina en el equipo Triage Panel a

---

<sup>12</sup> Fred S. Apple, Robert H. Christenson, Roland Valdes Jr., et al. Simultaneous rapid measurement of whole blood myoglobin, creatine kinase MB, and Cardiac troponin I by the Triage Cardiac Panel for detection of myocardial infarction. *Clinical Chemistry* 1999;45:2: 109-205.

diferentes intervalos de tiempo: a la llegada del paciente, a los 90 minutos, a las 3 y 9 horas, el mismo procedimiento se realizó para la CK-MB en el laboratorio central. James y cols reporta que la determinación de la CK-MB a las 3 horas no mejoró la sensibilidad o el valor predictivo negativo, en comparación con la combinación de mioglobina y troponina I que mostraron una sensibilidad de 96.9% y un valor predictivo negativo del 99.6%; sin embargo, la determinación de CK-MB de manera seriada durante las primeras 9 horas de evolución del paciente, ha mostrado que es suficiente para excluir el IAM de manera efectiva.<sup>13</sup>

---

<sup>13</sup> James McCord, MD; Richard M. Nowak, MD, et al. Ninety-Minute Exclusion of Acute Myocardial Infarction by use of Quantitative Point of Care Testing of Myoglobin and Troponin I. *Circulation* 2001;72:1483-1487.

## SEGUNDA PARTE

### 2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La CK-MB representa el segundo biomarcador de lesión miocárdica en orden de importancia para la estratificación y diagnóstico de los pacientes con dolor torácico sugestivo de SCA.<sup>8</sup>

Los datos clínicos del paciente poseen una sensibilidad diagnóstica del 80% pero una especificidad apenas del 49%. Los cambios electrocardiográficos tienen una sensibilidad y especificidad entre el 70 y 80%, por lo que la Sociedad Europea de Cardiología y la Asociación Americana de Cardiología y el Colegio Americano de Cardiología han establecido que los niveles de biomarcadores de lesión miocárdica son un factor determinante en el diagnóstico; en específico, la determinación de troponina y CK-MB. Se considera de acuerdo con la literatura internacional, que la troponina I y T tienen una sensibilidad del 94 y 79% respectivamente y especificidad entre el 93 y 98% (7), pero tienen la desventaja de no ser marcadores tempranos y en el caso de la TnI no hay estándares analíticos de referencia.<sup>8</sup>

Los equipos de point of care o de pruebas rápidas, son equipos diseñados para la realización de pruebas diagnósticas en el lugar donde el paciente se encuentra, de tal manera que analiza y permite al médico obtener su resultado en forma más rápida para la toma de decisiones<sup>11</sup>. Lo anterior, permite eficientar el tiempo de establecimiento del diagnóstico definitivo para otorgar una adecuada atención al paciente. Esta ventaja es muy importante para la estratificación y diagnóstico del SCA en el servicio de urgencias.

La introducción de un sistema de medición point of care, implica la evaluación sobre el método analítico que utiliza para cuantificar el analito estudiado. En este caso el equipo Triage Profile utiliza la metodología de inmunoensayo fluorescente de fase sólida que es la metodología de referencia para la determinación de este analito, mientras que por otro lado, el laboratorio



central utiliza la metodología de inmunoinhibición enzimática para la determinación de CK-MB.

En base a esto, el presente estudio pretende estimar cuales son las ventajas de ambos métodos, con respecto a la eficacia diagnóstica del método de inmunoensayo fluorescente de fase sólida para la determinación de la CK-MB y el método espectrofotométrico de inmunoinhibición en la evaluación inicial de los pacientes con dolor torácico que acuden al servicio de urgencias.

### **2.1.1 JUSTIFICACIÓN**

El dolor torácico como síntoma cardinal en el diagnóstico del Síndrome Isquémico Coronario Agudo, representa una de las causas principales de consulta en los servicios de urgencias, aproximadamente 5,000.000 de casos son vistos al año en E.U. Cabe recalcar que dentro del SCA el más frecuente es el IM el cual no siempre se manifiesta típicamente, lo cual dificulta su identificación temprana. <sup>1,2</sup>

La CK-MB es la siguiente mejor alternativa para el escrutinio de pacientes con SCA cuando no se cuenta con la TnI <sup>8</sup> y se constituye como un biomarcador temprano de SCA; y cuando se determinan en combinación TnI y CK-MB en pacientes con dolor torácico, aumenta la sensibilidad de la TnI al 98%. <sup>7</sup>

En el laboratorio central de la UMAE Hospital de Cardiología se ha utilizado por varios años la técnica de inmunoinhibición para la determinación de esta enzima y sus isoformas; sin embargo, recientemente se ha introducido en el servicio de urgencias un equipo de pruebas rápidas para la determinación de biomarcadores cardiacos entre los cuales se encuentra la determinación de CK-MB utilizando la técnica de inmunoensayo fluorescente de fase sólida, por lo cual el propósito del presente trabajo es investigar la utilidad y ventajas de esta metodología con respecto a la utilizada habitualmente con el fin de estimar la eficacia y la concordancia diagnóstica de ambas pruebas para poder proporcionar al clínico la orientación necesaria sobre los resultados obtenidos en la evaluación inicial del paciente con dolor torácico sospechoso de SCA en el servicio de urgencias.

### **2.1.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

¿Cuál es la utilidad de la determinación de CK-MB con el método de inmunoensayo de fase sólida en equipos de pruebas rápidas (point of care), respecto a la metodología de inmunoinhibición enzimática en los pacientes con dolor torácico en la sala de urgencias?

## **2.2 OBJETIVOS**

### **General**

- ✓ Cuantificar los niveles de CK-MB en la evaluación inicial de todos los pacientes que acuden al servicio de urgencias por dolor torácico por el método de inmunoensayo fluorescente de fase sólida y por el método espectrofotométrico de inmunoinhibición.

### **Específicos**

- ✓ Estimar la sensibilidad y especificidad de la prueba con cada método utilizado.
- ✓ Establecer la correlación existente entre los valores de CK-MB por ambos métodos de determinación.
- ✓ Conocer la concordancia entre el inmunoensayo fluorescente de fase sólida y el método espectrofotométrico de inmunoinhibición para la cuantificación de la CK-MB.

## **2.3 HIPÓTESIS**

### **Hipótesis nula:**

El método de determinación de CK-MB por inmunoensayo de fase sólida es similar al método espectrofotométrico de inmunoinhibición en eficacia diagnóstica en los pacientes con dolor torácico en el servicio de urgencias.

### **Hipótesis alterna:**

El método de determinación de CK-MB por inmunoensayo de fase sólida ofrece ventajas con respecto a la eficacia diagnóstica, en relación con el método espectrofotométrico de inmunoinhibición en los pacientes con dolor torácico en el servicio de urgencias.

## 2.4 VARIABLES

### 1.- Niveles de CK-MB

- Método de inmunoensayo fluorescente de fase sólida
- Método espectrofotométrico de inmunoinhibición.

#### **-Definición conceptual de variables**

**Niveles de CK-MB:** valor numérico determinado por la cuantificación de la fracción MB de la enzima CK en los pacientes con dolor torácico analizado.

**Método de inmunoensayo fluorescente de fase sólida:** método de determinación de la CK-MB en muestras de sangre entera y plasma recogidas con EDTA como anticoagulante. Después de introducir la muestra por la puerta de muestra, las células se separan del plasma por medio de un filtro incorporado en el dispositivo. A continuación, se permite que una cantidad predeterminada de plasma reaccione con los conjugados de anticuerpos fluorescentes en el interior de la cámara de reacción. Después de un período suficiente de incubación, la mezcla de la reacción se difunde hacia la zona de detección del sistema. Los complejos formados por los analitos y los conjugados de anticuerpos fluorescentes son capturados en zonas determinadas, lo que produce ensayos de unión específicos para cada analito. La concentración del analito de la muestra es directamente proporcional a la fluorescencia detectada.

**Método espectrofotométrico de inmunoinhibición:** método de determinación de la CK-MB en muestras de plasma con EDTA como anticoagulante basado en la inhibición específica de las subunidades CK-M con anticuerpos monoclonales anti CK-M. Los anticuerpos inhiben tanto la isoenzima MM como las subunidades M correspondientes a CK-MB. Las subunidades B se determinan mediante el empleo de un sistema reactivo

basado en una técnica analítica optimizada por la IFCC con N-acetilcisteína como activador, adicionado de anticuerpos monoclonales anti CK-M.

**Nivel de medición:** Intervalar

## 2.5 MATERIAL Y MÉTODOS

### 2.5.1 TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO

Observacional de tipo transversal

### 2.5.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

El universo del estudio está constituido por el promedio de pacientes que acuden al servicio de urgencias de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI por dolor torácico en el periodo comprendido del 4 de septiembre al 31 de diciembre de 2007.

El promedio de pacientes atendidos en el servicio de urgencias mensualmente es de 893 y el 60% presenta dolor torácico agudo. Con base en los datos antes mencionados se calculó un universo de 2143 pacientes.

A partir de este universo se realizó el cálculo de muestra utilizando la fórmula para determinar el tamaño de muestra para una población finita con un intervalo de confianza del 95% y una proporción admitida de error del 5% (0.05).

$$M = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2(N-1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

N = población total

$Z_{\alpha}^2 = 1.96$  (seguridad del 95%)

p = proporción esperada (5% 0.05)

q = 1-p (0.95)

d = precisión (5%)



Sustituyendo:

$$M = \frac{2143 (3.8416) (0.05)(0.95)}{(0.05)^2 (2142) + 3.8416(0.05)(0.95)}$$

$$M = \frac{5.35 + 0.182476}{391.04}$$

$$M = 5.5325$$

**M = 70.68**

Con base en los cálculos anteriores se necesitan como mínimo 71 pacientes para la realización del estudio.

De la población universo (2143) sólo a 536 pacientes se les determinó biomarcadores cardiacos con ambas metodologías, de los cuales se eliminaron a 421 por las siguientes causas: a) no se determinó CK-MB en el laboratorio central, o b) no se cuentan con registros completos de datos. Como resultado la muestra se constituyo con 115 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

## **2.6 CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **2.6.1 Criterios de inclusión**

- ✓ Todos los pacientes que ingresaron al servicio de urgencias por dolor torácico en el periodo comprendido del 4 de septiembre al 31 de diciembre de 2007.
- ✓ Pacientes a los cuales se les solicitó la determinación de CK-MB en el equipo Triage Profile S.O.B y en el equipo Konelab 60 del laboratorio central en la evaluación inicial.
- ✓ Ambos géneros
- ✓ Mayores de 18 años

### **2.6.2 Criterios de exclusión**

- ✓ Pacientes que ingresaron al servicio de urgencias por cualquier otra sintomatología diferente del dolor torácico en el periodo comprendido del 4 de septiembre al 31 de diciembre de 2007.
- ✓ Pacientes menores de 18 años
- ✓ Pacientes a los que no se les solicitó la determinación de CK-MB en el equipo Triage Profile S.O.B y en el equipo Konelab 60 del laboratorio central en la evaluación inicial.

### **2.6.3 Criterios de eliminación**

- ✓ Pacientes a los que no se le realizó la determinación de CK-MB por ambas metodologías simultáneamente
- ✓ Pacientes a los que no se reportó el valor de CK-MB por el laboratorio central
- ✓ Pacientes en los que no se registraron los valores de CK-MB

## 2.7 MÉTODOS

El estudio se realizó del 4 de septiembre al 31 de diciembre de 2007 en el servicio de urgencias del Hospital de Cardiología del CMNSXXI.

A todos los pacientes que acudieron al servicio por dolor torácico se les solicitó la determinación de biomarcadores de necrosis miocárdica que se incluyan en el perfil cardiopulmonar medido en el equipo Triage Profile, entre los cuales se encontraba la CK-MB, y a la par con el equipo Konelab 60 del laboratorio Central.

Dos muestras de sangre fueron recolectadas por el personal médico, de enfermería o del laboratorio clínico en dos tubos con EDTA como anticoagulante, posteriormente una muestra se analizaba en el equipo Triage y la otra se enviaba al laboratorio central.

El procedimiento de la determinación en el equipo Triage Profile es el siguiente: una vez homogenizada la muestra, se procede a registrar los datos del paciente en la placa de prueba. Posteriormente se toma con la pipeta desechable aproximadamente 3ml, posteriormente se vacía en la tarjeta de prueba y debe esperar 15min después de este periodo se introduce la tarjeta de prueba en el equipo Triage Profile para ser analizada. Cuando el lector del equipo había cuantificado los biomarcadores de necrosis miocárdica, los resultados aparecen en pantalla y se imprimen inmediatamente para que el médico tratante pueda emitir un diagnóstico y tomar una decisión sobre el tratamiento del paciente.

Para la determinación de CK-MB en el laboratorio central, con el equipo Konelab 60 el procedimiento es el siguiente: Una vez que la muestra ha sido entregada debe mezclarse por inversión y esperar 10 minutos. Se ajusta la absorbancia a un valor de referencia y se dispara simultáneamente el cronómetro. Se realizan registros consecutivos de la absorbancia cada minuto durante 5 minutos. Se determina la diferencia promedio de absorbancia/minuto (DA/min.) restando a cada lectura la anterior y

promediando los valores. Posteriormente se calculan los resultados utilizando el promedio obtenido de acuerdo con los factores de conversión establecidos por el fabricante.<sup>14</sup>

Los resultados emitidos por el laboratorio central se registraron cuando eran entregados al médico tratante. Durante todo el estudio se llevó un registro de los pacientes así como de los resultados de la medición de CK-MB. Una vez que se contó con los resultados de todos los pacientes, se verificaron los datos tanto en el expediente clínico como en la base de datos del laboratorio central.

La calibración del equipo Triage se realizó de acuerdo con las especificaciones del fabricante. En el laboratorio central la calibración del equipo se realizó diariamente al inicio de la jornada de acuerdo con las instrucciones del equipo.

Se eliminaron del estudio aquellos pacientes a los cuales solo se determinó CK-MB en el equipo Triage pero no en el laboratorio central y a los que se determinó CK total únicamente en el laboratorio central debido a que se encontraba dentro del rango de referencia.

---

<sup>14</sup> Anexo pago 52

## 2.8 Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se dividió a la muestra en dos grupos:

- a) Pacientes con dolor torácico y diagnóstico de SCA
  - b) Pacientes con dolor torácico pero con diagnóstico diferente de SCA
- ✓ Debido a que los resultados de las mediciones por ambas metodologías se expresan en unidades diferentes, se calculó el porcentaje de elevación de la enzima para comparar ambas proporciones.
  - ✓ Se utilizó estadística descriptiva para calcular las medidas de tendencia central y dispersión, así como de ubicación para los valores obtenidos
  - ✓ Se calculó la sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo.
  - ✓ Para evaluar el nivel de concordancia, se empleó el índice de Kappa, estimando un intervalo de confianza del 95%.
  - ✓ Prueba de U de Mann-Whitney, para comparar las mediciones entre los dos grupos.
  - ✓ Coeficiente de correlación de Pearson para la correlación entre variables con la muestra ajustada para una distribución normal.
  - ✓ Índice de Kappa para calcular la concordancia entre ambos métodos.

## TERCERA PARTE

### 3. Resultados

De los 115 pacientes estudiados, el 83% fueron hombres y el 27% mujeres. La edad promedio fue de  $65.56 \pm 12.95$  años. La distribución por grupos de edad se muestra en la tabla I y Fig. 1.

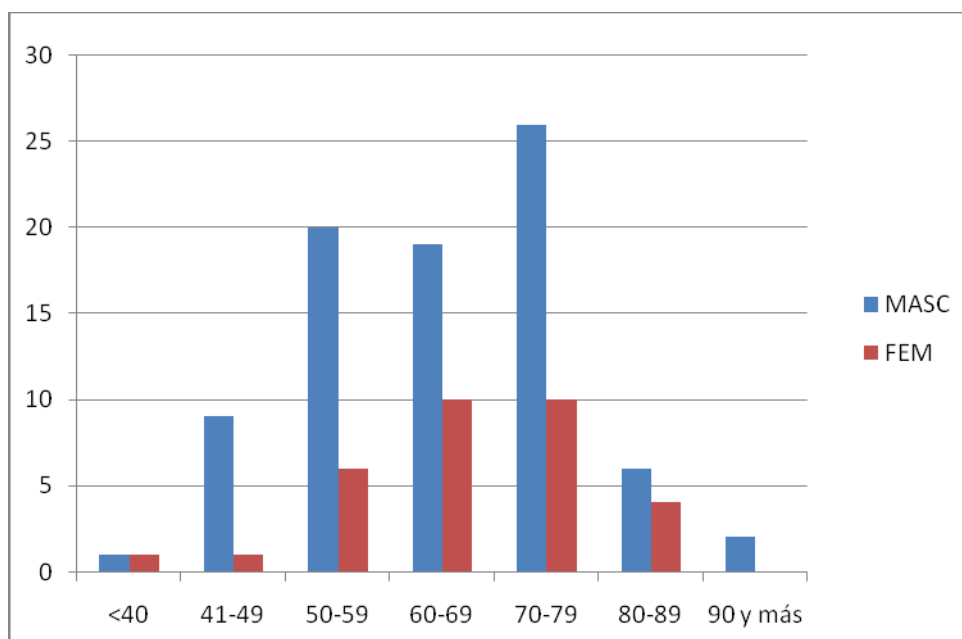
**Tabla-I**

DISTRIBUCIÓN POR EDAD Y SEXO DE LOS PACIENTES QUE POR DOLOR TORACICO SE LES REALIZÓ DETERMINACIÓN DE CK-MB EN EL SERVICIO DE URGENCIAS

EDAD	MASC	FEM	TOTAL
<40	1	1	2
41-49	9	1	10
50-59	20	6	26
60-69	19	10	29
70-79	26	10	36
80-89	6	4	10
90 y más	2	0	2
TOTAL	83	32	115

**Figura 1**

*Distribución por edad y sexo de pacientes atendidos en urgencias por dolor torácico de septiembre a diciembre de 2007*



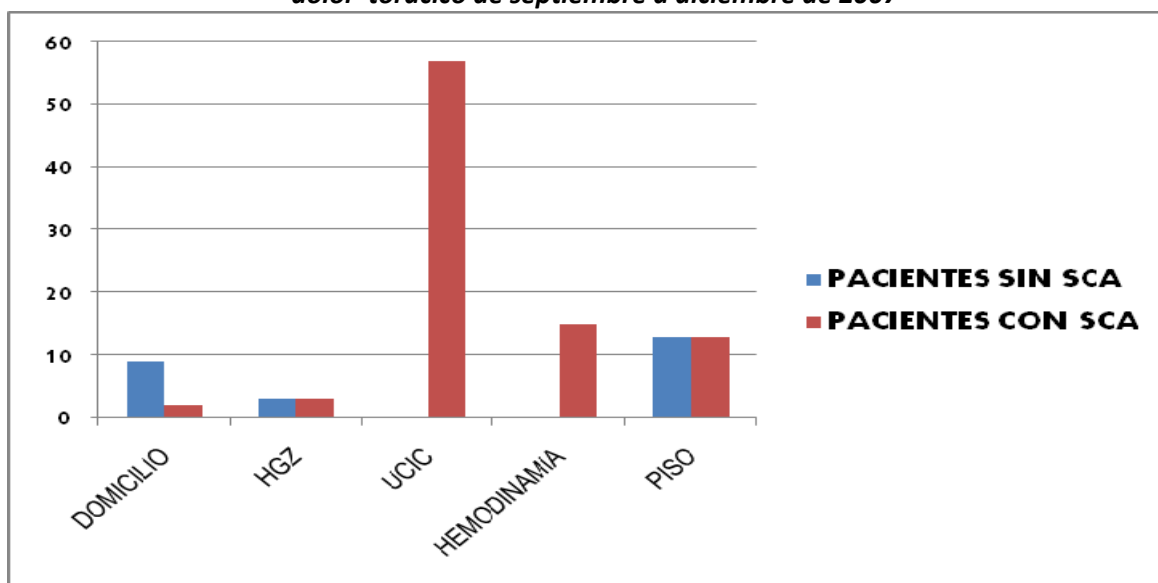
El 78% de la población estudiada fue diagnosticado con SCA. La mediana del tiempo de evolución del dolor torácico no isquémico desde el inicio hasta la atención del paciente en el servicio de urgencias fue de 31.54 horas y de 64.61 horas para los pacientes con SCA ( $p = 0.001$ ).

El 49% de los pacientes fueron ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios (UCIC), el resto de los datos son presentados en la tabla II, Fig. 2.

**Tabla II**  
**Lugar de egreso de los pacientes atendidos en el servicio de urgencias por dolor torácico agudo de septiembre a diciembre de 2007**

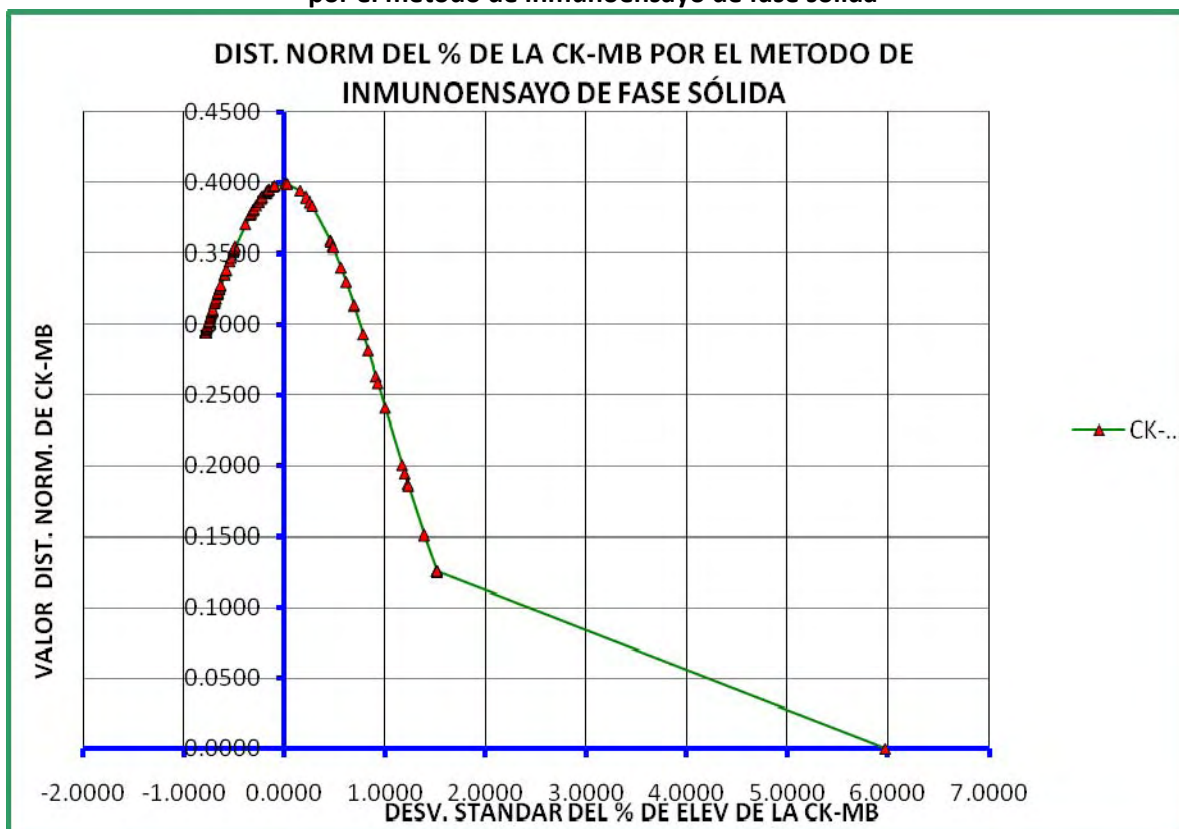
SITIO EGRESO	PACIENTES SIN SCA	PACIENTES CON SCA	TOTAL (%)
DOMICILIO	9	2	11 (9)
HGZ	3	3	6 (5)
UCIC	0	57	57 (49)
HEMODINAMIA	0	15	15 (4)
PISO	13	13	26 (22)
TOTAL	25	90	115 (100)

**Figura 2**  
**Sitios de egreso de los pacientes atendidos en urgencias por dolor torácico de septiembre a diciembre de 2007**



Al observar el comportamiento en la distribución de la elevación de la CK-MB por el método de inmunoensayo, la distribución no tiene un comportamiento normal, observado un sesgo de los datos hacia la izquierda (Fig. 3).

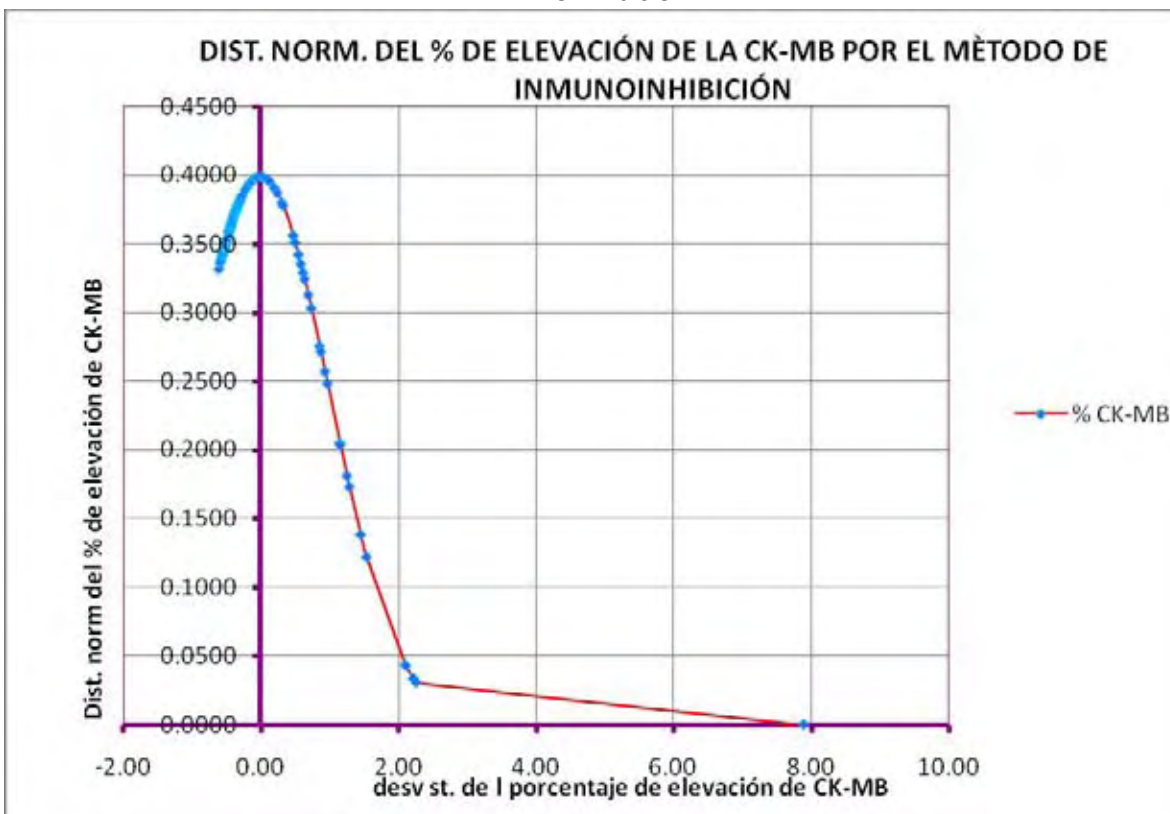
**Fig. 3**  
**Comportamiento de la distribución del porcentaje de elevación de la CK-MB por el método de inmunoensayo de fase sólida**





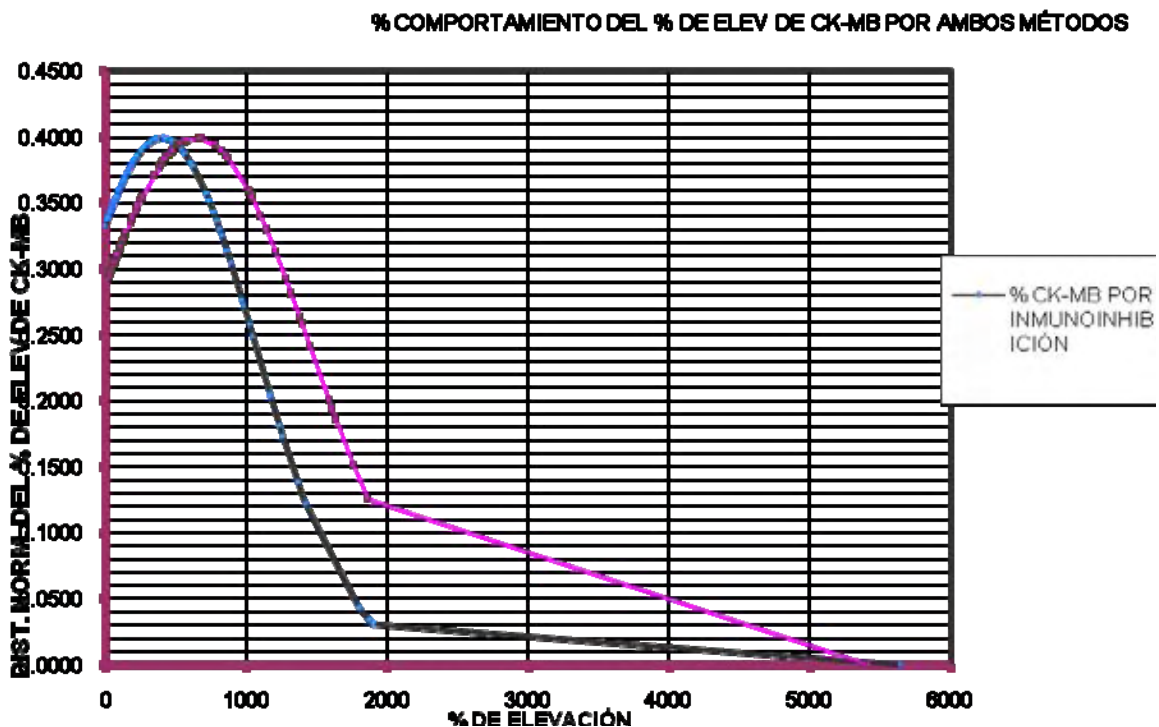
En la fig. 4 se observa un comportamiento similar en el porcentaje de distribución de los valores de CK-MB, por el método de inmunoinhibición.

**Figura 4**  
**Comportamiento de la distribución del porcentaje de elevación de la CK-MB por el método de inmnoinhibición**



Al comparar el comportamiento en el porcentaje de la distribución de los valores de CK-MB por ambos métodos se observa algo similar, fig. 5 y fig. 6.

**Figura 5**  
**Comportamiento del porcentaje de elevación de CK-MB en el grupo de pacientes con Síndrome coronario agudo**



Al analizar el comportamiento en el porcentaje de la distribución de los valores de CK-MB por ambos métodos en los dos grupos de pacientes: con dolor torácico de origen no isquémico (Fig. 6) y en pacientes con SCA (Fig. 7), su comportamiento fue diferente.

Figura 6.

Comportamiento de la distribución del porcentaje de elevación de la CK-MB determinada por ambos métodos en los pacientes que no presentaron SCA

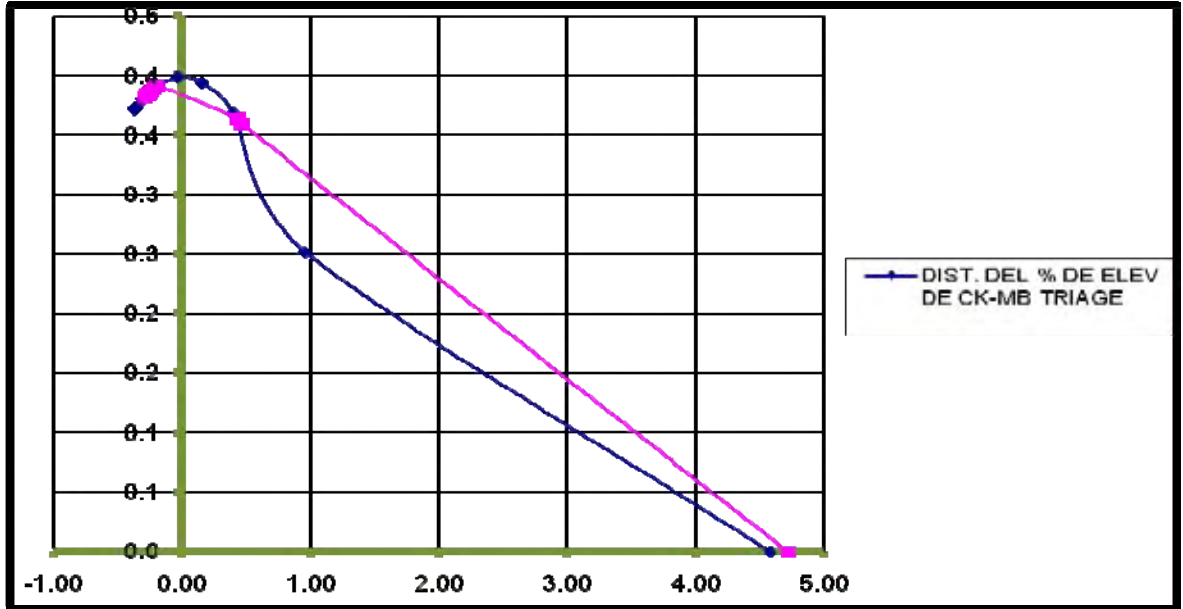
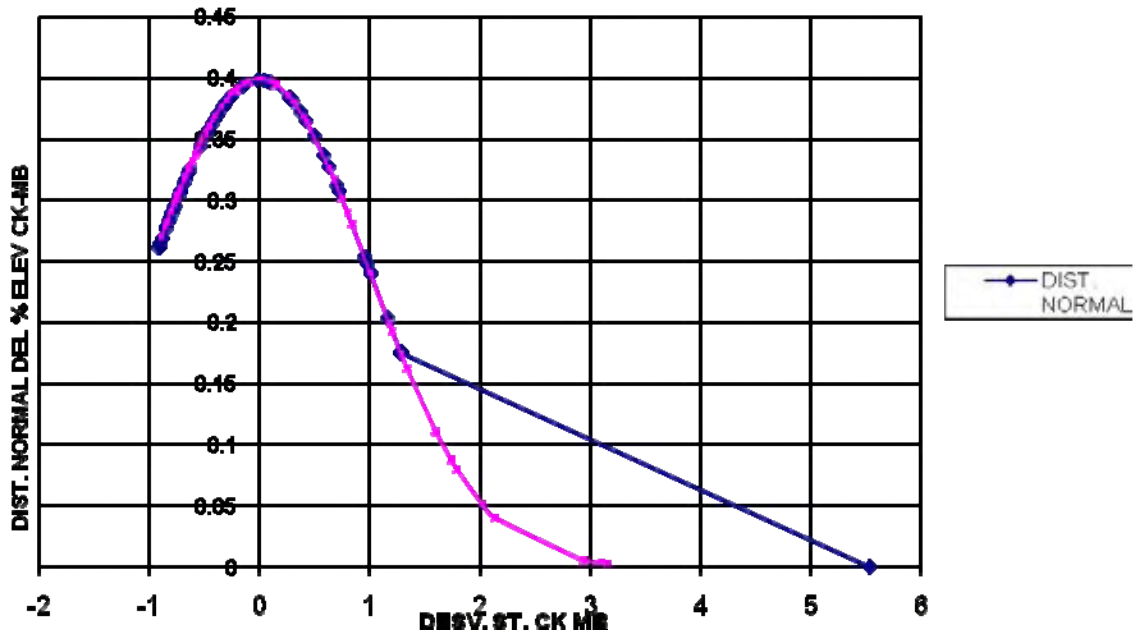


Figura 7

Comportamiento de la distribución de la elevación de la CK-MB por ambos métodos en los pacientes con SCA.

DIST. DEL % DE ELEV DE CK-MB POR INMUNOENSAYO VS CK-MB POR INMUNOINHIBICIÓN



La correlación estimada con una distribución no normal con una prueba paramétrica (coeficiente de correlación de Spearman) para los pacientes con SCA fue del  $r_s = 0.75$  ( $p = 0.001$ ) y para los pacientes con dolor torácico de origen no isquémico, fue no significativa con un coeficiente de correlación de  $r_s = 0.11$  ( $p = 0.6$ ).

Ajustando los datos para una distribución normal en los pacientes con SCA se encontró un coeficiente de correlación de Pearson de 0.88 ( $p = 0.001$ ).

Para determinar la utilidad de la prueba de determinación de la CK-MB por el método de inmunoensayo de fase sólida, se calculó la sensibilidad y especificidad, que fueron del 80% y 76% respectivamente (Tabla III), con un valor predictivo positivo (VPP) del 80%; en comparación con la determinación de la CK-MB por el método de inmunoinhibición que fueron del 79% y 76%, respectivamente, con un VPP de 76% (Tabla IV).

**Tabla III**  
**Determinación de CK-MB por el método de inmunoensayo de fase sólida**

CK-MB rápida			
	SCA	NO SCA	TOTAL
<b>POSITIVO</b>	72	6	<b>78</b>
<b>NEGATIVO</b>	18	19	<b>37</b>
<b>TOTAL</b>	<b>90</b>	<b>25</b>	<b>115</b>
<b>Especificidad</b>	<b>0.76</b>		
<b>Sensibilidad</b>	<b>0.8</b>		
% Falsos Positivos	<b>0.24</b>		
% Falsos Negativos	<b>0.2</b>		
<b>VPP:</b>	<b>80</b>		
<b>VPN:</b>	<b>24</b>		

**Tabla IV**  
**Determinación de CK-MB por el método de inmunoinhibición**

CK-MB laboratorio central

	SCA	NO SCA	TOTAL
<b>POSITIVO</b>	71	6	<b>77</b>
<b>NEGATIVO</b>	19	19	<b>38</b>
<b>TOTAL</b>	<b>90</b>	<b>25</b>	<b>115</b>
<b>Especificidad</b>	<b>0.76</b>		
<b>Sensibilidad</b>	<b>0.79</b>		
% Falsos Positivos	<b>0.24</b>		
% Falsos Negativos	<b>0.21</b>		
<b>VPP:</b>	<b>79</b>		
<b>VPN:</b>	<b>24</b>		

El cálculo del índice de concordancia entre ambos métodos fue del 0.40 en pacientes con SCA y del 0.05 en los pacientes con dolor torácico de origen no isquémico. El calculo de la concordancia en el grupo total fue del 0.51 (tabla V, VI y VII respectivamente).

**Tabla V**  
**Índice de concordancia en la determinación de CK-MB, en pacientes con SCA**

TRIAGE PROFILE	Valor CK-MB	POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
	<b>POSITIVO</b>		62	10
<b>NEGATIVO</b>		8	10	<b>18</b>
<b>TOTAL</b>		<b>70</b>	<b>20</b>	<b>90</b>

<i>Índice de Kappa</i>			
Kappa	Error	IC del 95%	
observada	Estándar	Límite inferior	Límite superior
0.4	0.1166	0.1714	0.6286

0.9333 índice máximo posible tomando en cuenta las frecuencias marginales

0.4286 proporción observada máxima posible

**Tabla VI**  
**Índice de concordancia en la determinación de CK-MB en pacientes con dolor torácico no isquémicos**

		LAB. CENTRAL			
		CK-MB	POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
TRIAGE PROFILE	POSITIVO		1	4	5
	NEGATIVO		3	17	20
	TOTAL		4	21	25

<i>Índice de Kappa</i>			
kappa observada	error estándar	Intervalo Conf. 95	
		Límite inferior	Límite Superior

0.0541      0.2175      0      0.4804

0.8649  
 0.0626

máxima kappa observada tomando en cuenta las frecuencias marginales proporción observada máxima posible

**Tabla VII**  
**Índice de concordancia en la determinación de CK-MB en el grupo total de pacientes**

		LAB. CENTRAL		
		POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
TRIAGE PROFILE	POSITIVO	63	14	77
	NEGATIVO	11	27	38
	TOTAL	74	41	115

<i>Índice de Kappa</i>			
Kappa observada	Error estándar	IC del 95%	
		Límite Inferior	Límite Superior

0.5183      0.0843      0.3532      0.6834

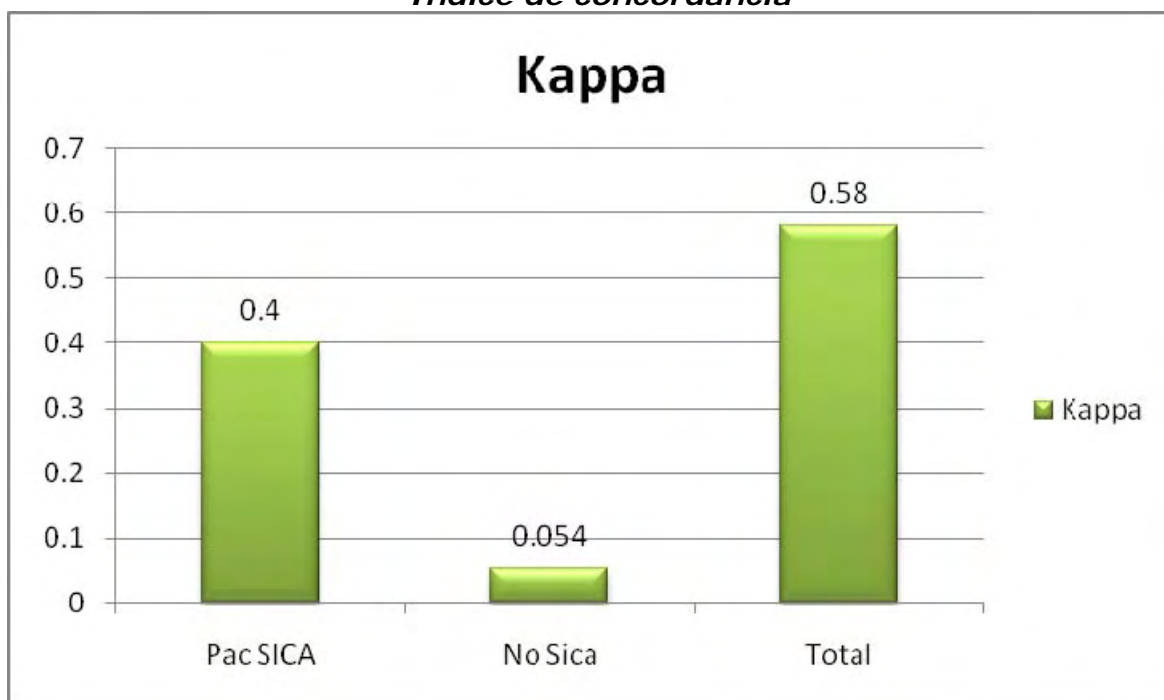
0.9422

índice máximo posible tomando en cuenta las frecuencias marginales

0.5501 proporción observada máxima posible

Al observar el índice de concordancia calculado a través del método de kappa con un intervalo de confianza del 95%, en la determinación de CK-MB entre ambas metodologías fue de 0.51 mientras que la proporción máxima esperada para esta muestra tomando en cuenta las frecuencias marginales es de 0.58, y corresponde a una concordancia moderada. Para el grupo de los pacientes con dolor torácico de origen no isquémicos el índice de concordancia fue de 0.054 con lo que podemos concluir que el nivel de concordancia puede ser explicado por efecto del azar. En contraste con el grupo con SCA que presentó un índice de 0.4 que corresponde a una concordancia baja (Fig. 3)

**Figura 3**  
**Índice de concordancia**



## CUARTA PARTE

### 4. Discusión

En la actualidad el método utilizado para la determinación de los niveles de CK-MB en el hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI, es el método espectrofotométrico de inmunoinhibición, la contratación con otra metodología como es la determinación de CK-MB con equipos point of care o de pruebas rápidas, ofrece algunas ventajas, como es el tiempo en que es reportada y la posibilidad de realizarse en el lugar donde se encuentra el paciente.

La sensibilidad y la especificidad de la CK-MB cuantificada por inmunoensayo de fase sólida, encontrada en la población de estudio está por debajo de lo reportado por Fred S. Apple<sup>12</sup> que fue del 95% y 91% respectivamente, sin embargo es importante considerar lo siguiente: dentro de los pacientes eliminados durante el estudio debido a que no se les cuantificó CK-MB en el laboratorio central, se encuentran 29 pacientes de los cuales 27 pacientes tuvieron diagnóstico de SCA. Los 29 pacientes tuvieron cifras elevadas de CK-MB en el equipo Triage; por el contrario el laboratorio central no determinó la fracción MB porque todos los resultados de la CK total se encontraron dentro del rango de referencia, por lo que esto representa una de las ventajas para el método de inmunoinhibición. Si consideramos a estos pacientes para el cálculo del índice de validez de la prueba diagnóstica tenemos que la sensibilidad del Triage Profile para CK-MB aumenta a 84% aun por debajo de lo reportado, sin embargo, la sensibilidad del laboratorio central disminuye al 61% pero conserva el 77% de especificidad. De tal manera que visto desde esta otra perspectiva el método de inmunoensayo de fase sólida tiene ventajas de diagnóstico respecto al método espectrofotométrico de inmunoinhibición.

Es importante señalar que las mediciones de la enzima fueron durante la evaluación inicial en el servicio de urgencias y, no se pudo establecer un punto de corte para los valores de CK-MB ya que para ello se tendría que haber medido en diferentes momentos de la evolución del paciente la CK-MB por



ambas metodologías para posteriormente analizarlas a través de una curva ROC; sin embargo, el costo del estudio se eleva considerablemente por lo que no fue factible llevarlo a cabo.

El coeficiente de correlación de Pearson fue de 0.65 cuando se tomaron únicamente los porcentajes de elevación de la CK-MB, pero cuando se realizó el ajuste de acuerdo a la curva de distribución normal, el coeficiente de correlación incrementó al 0.88 y al analizar la curva de distribución de todos los valores de la CK-MB de la población estudiada, se encontró un valor que sobrepasó las tres desviaciones estándar si esa coordenada no se toma en cuenta, el Coeficiente de correlación se vuelve casi perfecto, con un valor del 0.93.

A pesar de haber obtenido un coeficiente de correlación estadísticamente significativo, no implica que la concordancia se comporte de la misma manera pues el índice de concordancia respalda el resultado obtenido en el índice de validez con respecto a la sensibilidad y especificidad de una prueba como ocurre en este caso.

Otra de las desventajas importantes que podemos destacar de los equipos que utilizan el método de inmunoinhibición para la determinación de la CK-MB, es que tiene que realizarse cálculos matemáticos para estimar la proporción a partir de la CK total correspondiente a la fracción MB y esto puede tener consecuencias importantes en relación a la toma de decisiones sobre la determinación o no de la fracción MB, ya que de esta manera el valor de CK-MB se encuentra dentro del 6 al 20% del valor de la CK total y se puede omitir tomar en cuenta que una CK total dentro de parámetros de referencia no excluye la posibilidad de elevación de la fracción MB.

El inmunoensayo de masa es el método de elección para la determinación de CK-MB al ofrecer ventajas, respecto a la rapidez de la prueba, no se requiere personal especializado para realizarlo, y la interpretación de los resultados corresponde a la cantidad de fracción MB expresada en ng/ml.

La introducción de cualquier equipo a algún área hospitalaria, implica una evaluación exhaustiva sobre, la precisión, exactitud, así como eficacia diagnóstica. Por lo que esperamos el presente estudio representa las bases para estimar la utilidad de un nuevo acercamiento en la determinación y evaluación no solo de metodología sino de sistemas de medición incluyendo, exactitud, precisión, linealidad, rango dinámico y costo beneficio.

## QUINTA PARTE

### 5. CONCLUSIONES

El método de inmunoensayo de fase sólida, ofrece ventajas con respecto a la eficacia diagnóstica en la determinación de la CK-MB, al establecerse como una prueba rápida, de tipo cuantitativa, con un tiempo promedio de espera de alrededor de 15 30 minutos. Por el contrario el método de inmunoinhibición representa un tiempo de espera de 30 minutos que puede prolongarse hasta más de 2 horas en emitir su resultado, y por otro lado tiene la desventaja de que existe una mayor probabilidad de error debido a los cálculos que deben realizarse, y que finalmente el nivel de interferencias es mayor en este método de cuantificación que en el de inmunoensayo de fase sólida.

En conclusión podemos considerar que los equipos de pruebas rápidas que utilizan la metodología de inmunoensayo de fase sólida ofrecen ventajas con respecto al tiempo, facilidad de operación y que la sensibilidad y especificidad de este método es similar o incluso superior; no obstante, uno de los inconvenientes lo representa la accesibilidad debido a los costos ya que una determinación de CK-MB en el equipo Triage tiene un costo superior 12.5 veces más que el realizarla por el método de inmunoinhibición.

La introducción de una nueva metodología hace necesaria una evaluación exhaustiva de la misma y de los sistemas de medición que la ocupan con el fin de que los resultados emitidos sean exactos y precisos pero sobre todo porque la determinación de un biomarcador puede representar uno de los elementos clave para una decisión médica de diagnóstico, pronóstico y tratamiento.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Braunwald's heart disease A textbook of cardiovascular medicine 8th Ed, 2007 Saunders.
2. Barba Evia J. Síndrome coronario agudo: Marcadores de lesión miocárdica. Rev. Mex Pat. Clin. Jul-Sep 2007; 54, 3:116-135
3. Sistema Nacional de información estadística y geográfica del INEGI 2006
4. Szymanski Filip., Grabowski Marcin et all. Prognostic implications of myocardial necrosis trial markers concentration mesured at admission in patients with suspected acute coronary syndrome. AJEM 2007;25: 65-68
5. Myocardial Infarction Redefined- A Consensus Document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. JACC 2000; 36: 959-969
6. Vasan Ramachandram S. Biomarkers of Cardio vascular Disease, Molecular Basis and Practical Considerations. Circulation 2006;113: 2335-2352
7. Borrayo Sánchez Gabriela, Sosa J. Fernando, y cols. Determinación cualitativa de marcadores de necrosis miocárdica desde la fase pre hospitalaria del síndrome coronario agudo. Cir Ciruj 2006; 74:231-235
8. NACB writing group members; NACB committe members. Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical Characteristics and Utilization of Biochemical Markers in Acute Coronary Syndromes. Chemical Chemistry 2007; 53:4 552-574.
9. McPherson & Pincus: Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods, 21st Ed. PART VI, Cap 43.
10. Wiener Lab. Método UV para la determinación de la isoenzima MB de la creatina kinasa 4en suero o plasma mediante anticuerpos monoclonales anti-CK-M.86131104/01 pag.1 de 4.
11. James H. Nichols, PhD, DABCC, FACB. Point of Care Testing. Clin. Lab. Med. 27(2007) 893-908.

12. Fred S. Apple, Robert H. Christenson, Roland Valdes Jr., et al. Simultaneous rapid measurement of whole blood myoglobin, creatine kinase MB, and Cardiac troponin I by the Triage Cardiac Panel for detection of myocardial infarction. *Clinical Chemistry* 1999;45:2:109-205.
13. James McCord, MD; Richard M. Nowak, MD, et al. Ninety-Minute Exclusion of Acute Myocardial Infarction by use of Quantitative Point of Care Testing of Myoglobin and Troponin I. *Circulation* 2001;72:1483-1487.
14. Pita Fernandez, S. Pruebas diagnósticas; *Cad Aten Primaria* 2003;10:120-124. Coruña Esp
15. John B. Henry.- *El laboratorio en el Diagnóstico Clínico Traducción de la 20 edición Madrid 2005: 825-829.*
16. Amy K Saenger, PhD, Allan S. Jaffe, MD. The use of Biomarkers for the Evaluation and Treatment of Patients with Acute Coronary Syndromes. *Med Clin N Am* 2007;91:657-681.
17. Balconi, Silvia Marcela, Posse Gladys Beatriz, Hentschel Silvia. Intervalos de referencia para troponina I, creatina quinasa fracción mb masa y mioglobina. *Acta Bioquím. Clín. Latinoam.* 2006;40:657-562.
18. Vargas R Alfonso, González C. Octavio. Dolor torácico agudo de origen cardiaco. *Revista Médica Sur.* 2002;9:1 7-14.
19. Douglas R. Brandt, Robin C Gates. Quantifying the MB Isoenzyme of Creatine Kinase with the Abbott IMx Immunoassay Analyzer. *Clin Chem.* 1990;36-2:375-378.

## ANEXO 1

Tabla 1. Porcentaje de elevación de la CK-MB y CK Total

% elev. con respecto al rango de referencia	CK-MB triage	CKT lab. central	Total
0-109	0	28	28
109-762	13	1	14
763-1416	8	0	8
1417-2070	5	0	5
2071-2724	0	0	0
2725-3378	1	0	1
3379-4032	0	0	0
4033-4686	0	0	0
4687-5340	0	0	0
5341 y mas	2	0	2
<b>Total</b>	<b>29</b>	<b>29</b>	<b>48</b>

Grupo de pacientes que fueron eliminados debido a que no se les determinó CK-MB en el laboratorio central pero presentaron niveles de CK-MB elevados en el equipo Triage, en urgencias.

El 93% de estos pacientes tuvieron diagnóstico de Síndrome Coronario Agudo.

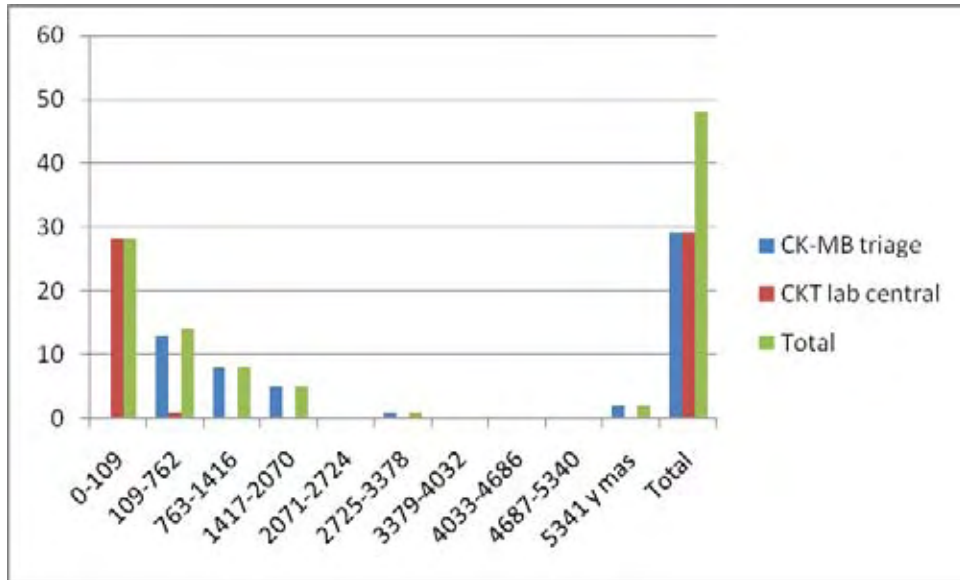


Grafico-1. Comparación del %de elevación de la CK-MB determinada en el equipo triage en urgencias con los valores emitidos de CKT en el laboratorio central.