



**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

**CURSO DE ESPECIALIZACIÓN MÉDICA EN PATOLOGÍA CLÍNICA**

ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA DETERMINACIÓN DE CK-MB, MIOGLOBINA Y TROPONINA I EN PACIENTES CON DOLOR TORÁCICO CON RIESGO CARDIOVASCULAR INTERMEDIO-ALTO EN DOS ANALIZADORES POINT OF CARE: TRIAGE®, ALERE Y AQT-90 FLEX®, RADIOMETER.

**TESIS DE POSGRADO**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**ESPECIALIDAD MÉDICA EN PATOLOGÍA CLÍNICA**

PRESENTA:

**DR. JESÚS EMMANUEL FERNÁNDEZ BRAVO**

DIRECTOR DE TESIS: DRA. NOEMÍ PATRICIA CASTILLO TORRES

ASESOR: DRA. MARÍA DE GUADALUPE SOUTO ROSILLO

CO-ASESOR: DR. ERICK RAMÍREZ ARIAS



**IMSS**

MÉXICO, D.F.

AGOSTO 2012



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.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA “DR. LUIS MÉNDEZ”

**AUTORIZACION DE TESIS:**

---

**DR. JESÚS SALVADOR VALENCIA SÁNCHEZ**

Dirección de Educación e Investigación en Salud UMAE Hospital de Cardiología,  
Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

---

DIRECTOR DE TESIS

**DRA. NOEMÍ PATRICIA CASTILLO TORRES**

Profesora titular del curso de especialidad médica en patología clínica

---

ASESOR DE TESIS

**DRA. MARÍA DE GUADALUPE SOUTO ROSILLO**

Laboratorio Clínico, UMAE Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

---

CO-ASESOR DE TESIS

**DR. ERICK RAMÍREZ ARIAS**

Urgencias Médico-Quirúrgicas, UMAE Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional siglo XXI, IMSS



## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar agradezco a dios por ayudarme a encontrar el camino cuando este parecía perdido. Por darme la paciencia y entereza para seguir adelante en cada etapa de mi vida en las que encontré retos que parecían no poder superarse.

A mi incondicional esposa Wendy que me ha apoyado en los peores momentos y que con su amor ha llenado mi vida de incontables alegrías. Agradezco su paciencia y comprensión por los momentos de ausencia, por las carencias vividas a mi lado, pero sobre todo por permitirme el privilegio de ser padre.

A mi hijo y razón de vivir, Santiago que con su sola existencia me motiva a ser un mejor hombre, esposo y medico.

A mis amados padres que sin su apoyo y sacrificio jamás hubiera tenido la oportunidad de cumplir mis sueños. Gracias por permitirme estar en este mundo que tanto me complace.

A mi hermanos por su amor y pos su apoyo en la difícil carrera que es la vida.

A mi compañeros de residencia que me han brindado su amistad y apoyo para terminar esta etapa de mi vida.

A todos aquellos amigos que están lejos pero que fueron un pilar en mi vida para cumplir mis sueños.

Quiero agradecer muy especialmente a mi amigo Jorge que aunque físicamente ya no esta conmigo siempre me acompaña en pensamientos.

## INDICE

### RESUMEN

### PRIMERA PARTE

<b>RESUMEN</b>	8
1.1 Antecedentes	9
1.1.1 Cardiopatía isquémica coronaria	9
1.1.2 Angina estable	10
1.1.3 Angina inestable	10
1.1.4 Infarto del miocardio	11
1.1.5 Biomarcadores de necrosis miocárdica	11
1.1.5.1 Creatinfosfocinasa	13
1.1.5.2 Mioglobina	14
1.1.5.3 Troponinas	15
1.1.6 Métodos de medición	18
1.1.6.1 Inmunoensayos	18
1.1.6.2 Radioinmunoanálisis	19
1.1.6.3 Análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas	20
1.1.6.4 Inmunoensayo fluorescente	22
1.1.7 Plataformas analíticas	24
1.1.7.1 Point-of-care triage® Meter Plus	26
1.1.7.1.1 <b>Triage® cardiac panel</b>	26
1.1.7.1.1.1 Myoglobin	27
1.1.7.1.1.2 Creatinfosfocinasa	28

1.1.7.1.1.3 Troponina I	28
<b>1.1.7.2 Point-of-care AQT-90 Flex®</b>	29
1.1.7.2.1 Myoglobin	30
1.1.7.2.2 Creatinfosfocinasa	31
1.1.7.2.1 Troponina I	31

## **SEGUNDA PARTE**

2.1 Planteamiento del problema	33
2.2 Justificación	34
2.3 Pregunta de investigación	35
2.4 Objetivos	35
2.5 Hipótesis	35
2.6 Variables	36
2.6.1 Descripción operacional	36
2.7 Material y Métodos	39
2.7.1 Tipo y diseño de estudio	39
2.7.2 Sitio de estudio	39
2.7.3 Universo de trabajo	39
2.7.4 Población	39
2.7.5 Criterios de selección	40
2.7.5.1 Selección de muestra	40
2.7.5.2 Criterios de inclusión	40
2.7.5.3 Criterios de exclusión	40
2.7.5.4 Criterios de eliminación	41

2.7.6 Métodos	41
2.7.7 Análisis estadístico	42
<b>TERCERA PARTE</b>	
3.1 Resultados	43
<b>CUARTA PARTE</b>	
4.1 Discusión	48
<b>QUINTA PARTE</b>	
5.1 Conclusiones	51
5.2 Bibliografía	52
5.3 Anexos	58
5.3.1 Anexo 1 Cedula de captura	58
5.3.2 Anexo 2 Cuadros	59
5.3.3 Anexo 3 Graficas	61

## RESUMEN

**INTRODUCCION.** Las enfermedades cardiovasculares, son la principal causa de muerte en todo el mundo. En México, en el año 2010 las enfermedades cardiovasculares ocuparon el primer lugar con 141,175 muertes. La presentación clínica típica de la cardiopatía isquémica es el dolor torácico, y este, constituye uno de los principales motivos de consulta a los servicios de urgencias hospitalarios, saturándolos. Lo anterior hace necesario una valoración y un diagnóstico adecuado lo más rápido posible de estos pacientes. Los sistemas point of care, para la medición de biomarcadores de necrosis miocárdica han demostrado gran utilidad en los servicios de urgencias al reducir los tiempos desde la toma de la muestra a la emisión de los resultados. Existe una gran cantidad de plataformas analíticas, por lo que resulta importante su comparación.

**OBJETIVO.** Determinar el grado de concordancia diagnóstica entre los analizadores point-of-care Triage<sup>®</sup>, Alere y AQT-90 Flex<sup>®</sup>, Radiometer, para la determinación de mioglobina, CK-MB y TnI en pacientes con dolor torácico de riesgo cardiovascular medio-alto, atendidos en la U.M.A.E Hospital de Cardiología.

**MATERIAL Y METODOS.** En el estudio se incluyeron 93 pacientes con dolor torácico, atendidos en la U.M.A.E Hospital de Cardiología. Se midió biomarcadores de necrosis miocárdica en ambos analizadores. Los resultados se registraron en una base de datos en los programas Excel, IBM SPSS y Medcalc. Se realizaron medidas de tendencia central. Para determinar el grado de correlación se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman, para evaluar dispersión y el grado de concordancia el análisis gráfico de Bland and Altman.

**RESULTADOS.** No hubo diferencia en la sensibilidad ni especificidad diagnóstica entre ambos sistemas de medición, independientemente del momento de medición. Se obtuvieron coeficientes de correlación rho Spearman fuertes entre cada par de variables. De acuerdo a los gráficos de Bland y Altman hubo una adecuada concordancia en la medición de cada par de variables.

**CONCLUSIONES.** Los analizadores evaluados pueden ser utilizados de manera indistinta en la medición de biomarcadores cardíacos en la práctica clínica.

## **PRIMERA PARTE**

### **1. Antecedentes**

La organización mundial de la salud, estima que las enfermedades cardiovasculares, son la principal causa de muerte en todo el mundo. Se calcula que en 2030 se producirán alrededor de 23.6 millones de muertes por enfermedad cardiovascular, sobre todo por cardiopatía coronaria y se prevé que siga siendo la principal causa de muerte. Por su parte las enfermedades cardiovasculares son responsables de una tercera parte de todas las muertes registradas en América Latina y El Caribe. La cardiopatía isquémica lidera las estadísticas de mortalidad en muchos países, incluyendo el nuestro. En México, en el año 2010 las enfermedades cardiovasculares ocuparon el primer lugar con 141,175 muertes de las cuales el 50% correspondieron a cardiopatía coronaria.<sup>1,2,3</sup>

La presentación clínica típica de la cardiopatía isquémica es el dolor torácico, y este, constituye uno de los principales motivos de consulta a los servicios de urgencias hospitalarios. En Estados Unidos se producen alrededor de 8 millones de visitas anuales por este motivo, de los cuales el 10-30% presentan un síndrome coronario agudo. Más aun, solo el 50% de los infartos agudos al miocardio sin elevación del segmento ST presentan valores anormales de troponinas incrementando los ingresos de pacientes con dolor torácico de origen no cardíaco a las unidades de cuidados coronarios generando incrementos importantes en costos por ingresos innecesarios.<sup>4,5,6</sup>

#### **1.1. Cardiopatía isquémica coronaria**

La cardiopatía isquémica coronaria es un trastorno en el cual un área del miocardio recibe una cantidad insuficiente de sangre y oxígeno; surge de manera específica cuando hay un desequilibrio entre el aporte de oxígeno y la necesidad de él por dicha capa muscular. Actualmente la enfermedad isquémica coronaria abarca dos grandes grupos. Por un lado la isquemia coronaria crónica, causada

por la disminución de la luz de las arterias coronarias de manera progresiva la cual se manifiesta por angina estable. En el otro extremo se presentan los fenómenos de oclusión aguda del flujo coronario, generalmente por la formación de un trombo en una placa ateromatosa previamente formada en una arteria coronaria. Presentando así un Síndrome Coronario Agudo (SCA) el cual dependiendo de variables electrocardiográficas y bioquímicas se clasifica en; Angina inestable, infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) e infarto agudo del miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST).<sup>7,8</sup>

## **1.2. Angina estable**

La definición de angina estable o angina de pecho, se basa principalmente en la presentación clínica. Por lo general se manifiesta como una molestia mal localizada en lo profundo del pecho, o del brazo (en raras ocasiones se describe como verdadero dolor), reproducible y precipitada por el esfuerzo físico o estrés emocional, y mejora al cabo de 5 a 15 minutos de descanso y/o con la administración de nitroglicerina sublingual.<sup>9</sup>

## **1.3. Angina inestable**

La angina inestable se define como la angina de pecho con al menos una de las tres características siguientes:

1. Ocurre en reposo (o con el mínimo esfuerzo) y por lo general dura > 20 minutos (si no es interrumpida por la administración de nitroglicerina).
2. Es un dolor verdadero y severo de reciente aparición (en el último mes),
3. Tiene un patrón creciente (es decir, más grave, prolongado o frecuente que los anteriores).

Si estos pacientes terminan por mostrar datos de necrosis miocárdica entonces se clasifica como IAMSEST.<sup>9</sup>

#### **1.4. Infarto del miocardio**

El término de infarto del miocardio se debe utilizar cuando hay evidencia de necrosis miocárdica en un entorno clínico de isquemia del miocardio. Actualmente debe cumplir con alguno de los siguientes criterios:

**1.-** Elevación o caída de los biomarcadores cardíacos (preferentemente la troponina) con un valor mínimo por arriba al percentil 99 del límite de referencia superior, junto con al menos 1 de los siguientes signos/síntomas: a) Síntomas de isquemia, b) Nuevos cambios del electrocardiograma (ECG) caracterizados por nuevos cambios del ST-T o bloqueo de rama izquierda. c) Aparición de ondas Q patológicas. d) Estudios por imágenes que detectan pérdida de tejido miocárdico viable o alteraciones de la motilidad de la pared ventricular.

**2.-** Muerte súbita e inesperada por paro cardíaco, a menudo acompañada de signos de isquemia miocárdica o cambios en el ECG, o evidencia de un trombo fresco en la arteriografía coronaria o en la autopsia, pero la muerte ocurre antes de poder detectar biomarcadores cardíacos en la sangre.

**3.-** Niveles de troponina por encima de 3 veces el percentil 99 de límite de referencia superior, como consecuencia de un procedimiento de angioplastia en pacientes con valores normales previos

**4.-** Elevación de biomarcadores por encima de 5 veces el límite superior de referencia más nuevas ondas Q patológicas o bloqueo de rama izquierda, o imagen de nueva zona de alteración de la motilidad del ventrículo, o de oclusión de una arteria coronaria o de un puente aorto-coronario por angiografía; como consecuencia de una cirugía de revascularización coronaria con valores normales previos de troponina <sup>10</sup>

#### **1.5. Biomarcadores de necrosis miocárdica**

Actualmente los biomarcadores de necrosis miocárdica juegan un papel central en el diagnóstico de las distintas afecciones cardiacas que se presentan

con dolor torácico, especialmente en aquellas que no presentan cambios electrocardiográficos.<sup>11</sup>

El término biomarcador (marcador biológico) fue estandarizado en 2001 como “una característica que es objetivamente medible y evaluada como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patológicos, o de respuesta farmacológica a la intervención terapéutica”.<sup>11</sup>

Un marcador ideal de lesión miocárdica debe tener las siguientes características:

- a)** Encontrarse en altas concentraciones en el miocardio (cardioespecificidad).
- b)** No encontrarse en otros tejidos.
- c)** Ser liberado rápida y completamente después de una lesión.
- d)** Ser liberado en proporción directa a la extensión de la lesión.
- e)** Persistir en el plasma durante varias horas (mayor de 7 días) para proporcionar un diagnóstico preciso, con un periodo de «ventana» no tan largo (de 2 a 6 horas) que permita identificar ampliamente lesión recurrente.
- f)** Bajo costo.
- g)** Poseer alta sensibilidad (detecta la enfermedad cuando verdaderamente está presente, es decir, identifica los verdaderos positivos), especificidad (reconocer la ausencia de la enfermedad cuando verdaderamente está ausente, es decir, identifica a los verdaderos negativos) y valor predictivo.<sup>11</sup>

Hasta hace una década, la medida de los marcadores biológicos de necrosis miocárdica se limitaba a la valoración de la actividad catalítica de la creatinfosfocinasa total (CK) o la de su isoenzima más cardioespecífica, la creatinfosfocinasa MB (CK-MB). Sin embargo, ninguno de estos dos marcadores clásicos satisface de manera adecuada la especificidad diagnóstica que las nuevas necesidades clínicas han ido requiriendo con el tiempo. A principio de los años noventa se desarrollaron métodos de inmunoanálisis de mioglobina y CK-MB que permitían medir de manera rápida sus concentraciones y por tanto eran

aplicables de manera inmediata al diagnóstico de Síndrome Coronario Agudo. Así mismo se inició la valoración de las troponinas T e I siendo actualmente las que mayor cardioespecificidad han mostrado.<sup>12, 13, 14</sup>

### **1.5.1. Creatinfosfocinasa**

La creatinfosfocinasa (CK) es una enzima citoplasmática que cataliza la transferencia de un fosfato de alta energía desde el fosfato de creatina, principal depósito de almacenamiento energético en el músculo en reposo, a la adenosina difosfato. De tal manera, produce trifosfato de adenosina para su empleo por los miocitos. La forma activa de la CK es un dímero, existen tres isoenzimas diferentes, de 39,000 a 42,000 Daltons, las cuales están conformadas por dos subunidades M (músculo: peso molecular 43 kD) y B (cerebro: peso molecular 44.5 kD); ambas subunidades son codificadas por genes diferentes. Las tres isoenzimas de la CK son: a) CKBB o CK-1 (CK constituida por dos subunidades B), b) CKMB o CK-2 (CK constituida por una subunidad M y una subunidad B) y c) CKMM o CK 3 (CK constituida de dos subunidades M). CKBB se encuentra mayormente en cerebro, próstata, intestino, pulmón, vejiga, útero, placenta y tiroides. CKMM y CKMB están presentes en ambos tipos de músculo, esquelético y liso. CKMB representa del 25-46% de la actividad CK total en el miocardio y se encuentra en una pequeña proporción en el músculo esquelético. Después de lesión miocárdica, la concentración de CKMB se incrementa; sin embargo, también han sido observados niveles elevados en humanos con hipertensión, enfermedad del músculo esquelético, insuficiencia renal crónica, hipertrofia ventricular izquierda, uso de cocaína e incluso después de inyecciones intramusculares en ausencia de IAM. CK es inactivada por proteólisis en la linfa, no se excreta por orina y su nivel no está influenciado por cambios en los flujos sanguíneos renal o hepático.

Aunque no son específicos del miocardio, durante varias décadas los marcadores bioquímicos empleados para la confirmación del daño miocárdico han sido la CK y su fracción MB. Éstos, aunque son útiles, no permiten identificar

adecuadamente a los pacientes con necrosis miocárdica mínima, tienen escasa especificidad en ciertos pacientes (Daño muscular concomitante, enfermedad tiroidea y/o renal, 5% de los pacientes presentan elevación de la fracción MB como consecuencia de miopatía esquelética) y poseen un limitado poder pronóstico. Pacientes con hipotiroidismo retardan la desaparición de la enzima en suero, mientras que la administración exógena de hormonas tiroideas la incrementan. Sus niveles plasmáticos incrementan entre 6-10 horas después de establecido el infarto, proporcionando una sensibilidad cercana a 90% (en ausencia de trombólisis) y sensibilidad de 36-48% cuando se determina en un periodo de tiempo más corto, alcanzando «pico» máximo a las 12-24 h, y retornando a la normalidad entre 36-72 h. Debido a su cinética, se recomiendan las mediciones de CK-MB cada 12 horas como una práctica adecuada. Obteniendo mediciones en un lapso de tiempo más frecuente, se incrementa la sensibilidad diagnóstica de esta enzima. Los niveles pico de CK-MB desaparecen de manera más rápida que la CK total. Para hacer diagnóstico específico se utiliza el índice que resulta de dividir la CK total/CKMB, tomando como nivel diagnóstico un valor > 3.0 veces. Sin embargo, el valor aislado de estas enzimas resulta poco útil y es práctica común realizar una curva enzimática de 24 horas a fin de corroborar el diagnóstico de IAM.<sup>15, 16,17</sup>

### **1.5.2. Mioglobina**

La mioglobina es el primer marcador que se eleva después del daño celular miocárdico. La descripción de que la mioglobina se eleva durante los episodios de cardiopatía isquémica se realizó desde la década de los 70. Es una proteína compuesta por una cadena polipeptídica y un grupo prostético Hemo presente en todas las fibras del músculo estriado, y cerca de 2% se encuentra en tejido de masa cardiaca y esquelética, pero está ausente en el músculo liso. Debido a que se trata de una molécula de poco peso molecular (17,800 D), es liberada rápidamente del tejido muscular cuando éste lo demanda. La función principal de la mioglobina es transportar oxígeno de la membrana celular a la mitocondria y

tiene una función de reservorio de oxígeno en el músculo. Debido a que la mioglobina «escapa» rápidamente de la célula miocárdica lesionada, ésta puede ser detectada 2 horas después de ocurrido el infarto, con nivel sérico «pico» entre 3 a 15 horas. Su sensibilidad al momento de la presentación del evento es de 49% y su especificidad de 91%. Sin embargo, este marcador presenta ciertas desventajas: a) Debido a que tanto el músculo cardíaco y esquelético contienen mioglobina, muchos factores no cardíacos, tales como: desórdenes neuromusculares o de músculo esquelético, ejercicio extremo, falla renal, inyecciones intramusculares, así como cirugía de revascularización cardíaca, pueden elevar esta proteína. b) Factores adicionales como son raza, sexo y edad (aumentan con la edad) también pueden afectar los niveles normales de mioglobina. En pacientes ingresados por dolor precordial la sensibilidad de la mioglobina demostró que ésta mejora de acuerdo a las horas de evolución de iniciado el dolor torácico, 49% en el momento de la presentación del evento, a las 3 horas la sensibilidad fue de 89%, a las 4 horas de 93% y a las 5 horas llegó a 96% (ocurren variaciones de acuerdo al valor de corte). La especificidad de la mioglobina en el diagnóstico de IAM puede incrementarse mediante el monitoreo con un marcador adicional como la anhidrasa carbónica III.<sup>18, 19, 20</sup>

### **1.5.3. Troponinas**

Las troponinas son proteínas estructurales que intervienen en el acoplamiento actina-miosina del filamento fino del miocito, regulando la fuerza y la velocidad de la contracción muscular. Recientemente, estas proteínas contráctiles cardíacas han demostrado ser buenas predictoras de efectos adversos a corto y largo plazo en pacientes con síndrome coronario agudo, en casos de IAM, angina inestable, dolor torácico agudo, miocarditis, trauma cardíaco y complicaciones cardíacas perioperatorias, así como en pacientes con enfermedad renal terminal, ya que en éstos aumenta la incidencia de enfermedades cardiovasculares (siendo el IAM la causa de muerte en 20 a 30% de los casos). El complejo troponina lo forman tres

moléculas denominadas: T, I y C, las cuales se encuentran tanto en el músculo esquelético como en el cardíaco.<sup>15, 22, 23</sup>

La troponina T (TnT) tiene un peso molecular de 37kD y su función es fijar el complejo de troponina a la tropomiosina. Ésta se encuentra presente en dos fracciones celulares: una soluble libre en el citoplasma (8% en humanos) y otra unida al sistema fibrilar. Existen tres isoformas de TnT que difieren entre sí en 6 a 11 residuos de aminoácidos que son altamente polares. La troponina C (TnC) tiene un peso molecular de 17 KD y une 2 moles de calcio por cada mol de proteína. Es responsable de la regulación del proceso de activación de los filamentos delgados durante la contracción del músculo cardíaco y esquelético. Existen dos isoformas que son codificadas por genes diferentes de copia única. No es posible desarrollar un procedimiento de detección de TnC que sea cardioespecífica, debido a que hay reactividad cruzada con la TnC del músculo esquelético, motivo por el cual esta troponina no se utiliza como marcador cardíaco. La troponina I (TnI) tiene un peso molecular de 24 kD y ejerce un efecto inhibitorio en la actividad ATPasa, estimulada por magnesio de la actinmiosina. Existen tres isoformas de la troponina I específica de tejido en humanos: a) de músculo cardíaco, b) de músculo esquelético rápido y c) de músculo esquelético lento. La isoforma cardíaca contiene 32 aminoácidos adicionales en el extremo aminoterminal, los cuales le confieren especificidad cardíaca. Esta región aminoterminal contiene dos residuos de serina (Ser23 Y Ser24) cuya fosforilación por la proteína-quinasa dependiente del 3'-5'AMPc forma parte del proceso de contracción muscular estimulado por agonistas  $\alpha$ -adrenérgicos del corazón.<sup>15, 21, 22, 23</sup>

La TnI y la TnC se asocian fuertemente y la fortaleza de esta interacción depende de la saturación de los sitios de unión de calcio de la TnC. Se han identificado múltiples sitios de unión entre ambas troponinas. Supuestamente, la TnI se enrolla alrededor de la hélice Central de TnC en presencia de calcio. La TnT facilita la fijación de TnC y TnI en los filamentos de actina-tropomiosina. La interacción de la TnT con la TnI no es tan fuerte como la del complejo TnI-TnC. Debido a que genes diferentes codifican las formas miocárdica y esquelética de las troponinas T e I, existen secuencias de aminoácidos propias que se fijan a anticuerpos

monoclonales específicos sin presentar reactividad cruzada entre unas y otras formas. Diversos estudios en pacientes con SCA han demostrado que las TnT y TnI son buenos predictores de acontecimientos adversos a corto y largo plazo y poseen una elevada sensibilidad y especificidad para la detección de daño miocárdico. Su particular liberación hace de ellas una herramienta útil para la valoración de episodios sugerentes de cardiopatía isquémica, tanto agudos como cuando ya han transcurrido varios días desde su inicio. Esto se debe a su cinética doble, con una liberación rápida (3-4 horas), con un pico máximo a las 14-18 horas y una liberación más sostenida (concentraciones elevadas hasta 5-9 días, con un máximo de 14 días). Existen trabajos que recomiendan la realización de la prueba entre 4 a 6 horas de iniciado el dolor torácico, con la finalidad de evitar los resultados falsos negativos, basados en estudios realizados sobre sensibilidad y especificidad; así a la troponina T se le ha proporcionado una sensibilidad de 100%, cuando ésta se determina entre 4-6 horas de establecido el IAM, mientras que para la troponina I se le ha conferido una sensibilidad de 100% a las 6 horas de ocurrido el IAM. Recientemente se encontró que los niveles de troponina T se elevan en pacientes con insuficiencia renal en estado terminal (interfiriendo con el valor pronóstico debido a la disminución en su depuración plasmática), rhabdomiólisis, falla cardíaca, así como en pacientes con sepsis y choque séptico, por lo que su especificidad disminuye con respecto a la troponina I. <sup>15, 18, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27</sup>

Dentro de la utilidad clínica conferida a las troponinas se encuentran:

a) Confirmación y exclusión de infarto: la determinación de éstas, permite discriminar el IAM del trauma muscular esquelético generalizado. Los niveles alterados de las troponinas permanecen durante una semana.

b) Valoración del riesgo en pacientes con angina de pecho inestable y diagnóstico de microinfartos.

c) Monitoreo de la evolución de la terapia trombolítica: se debe recordar que la liberación de la troponina es bifásica. El pico temprano contiene la forma citosólica de la troponina y es afectado por el lavado después de la reperfusión. El

pico tardío contiene la forma que se encontraba unida al aparato contráctil y no es afectada por la repercusión.

d) Diagnóstico del daño miocárdico perioperatorio: representa la mayor causa de morbi-mortalidad en los pacientes quirúrgicos. Está asociado con 30-50% de mortalidad en pacientes quirúrgicos que no padecen enfermedades cardiacas.<sup>15, 18, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27</sup>

## **1.6. Métodos de medición**

### **1.6.1 Inmunoensayos**

Los ligandos inmunológicos se basan en la afinidad entre moléculas, como la enzima y el sustrato, la hormona y su receptor, el antígeno y el anticuerpo y juegan un papel importante en los seres vivos. Las características de reconocimiento específico de los inmunoensayos (reacciones antígeno-anticuerpo) han pasado a ser ampliamente utilizadas como herramientas analíticas, a pesar de la gran diversidad de métodos disponibles para el análisis clínico en un laboratorio. Los inmunoensayos se pueden utilizar para la detección tanto de antígeno como de anticuerpos. La sensibilidad de los inmunoensayos se ha mejorado mediante el desarrollo de nuevos tipos de sistemas para la detección de la señal y la tecnología de fase sólida. Los inmunoensayos se han optimizado para detectar menos de 0.1 pg/ml de antígeno presente en la sangre. Estas herramientas se pueden aplicar para la detección de haptenos como moléculas pequeñas; proteínas y complejos proteicos como las macromoléculas. Este mismo principio se aplica para la detección de los distintos biomarcadores de necrosis miocárdica de importancia clínica. En la actualidad existe una variedad de métodos para la detección de estos biomarcadores basados en inmunoanálisis como: análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), radioinmunoanálisis, inmunoquímico luminiscencia e inmunofluorescencia.<sup>28</sup>

### 1.6.2 Radioinmunoanálisis (RIA)

Anteriormente la medida de sustancias presentes en pequeñas cantidades en la sangre y en otros líquidos corporales era extremadamente difícil, lo que llevo a intensas investigaciones para solucionar este problema. En 1959 Solomon A. Berson y Rosalyn Yalow divulgan un método para determinar la concentración de insulina en el plasma humano, al que se denominó radioinmunoensayo. Este es un método basado en la interacción antígeno-anticuerpo, en el cual se utilizan antígenos o anticuerpos marcados con radioisótopos como sonda indicadora. Existen dos tipos principales de RIAs;

1.- Competitivos. Este ensayo se basa en la unión competitiva de antígenos radiomarcados y antígenos no radiomarcados (analitos presentes en la muestra) con anticuerpos. En un primer paso una cantidad conocida de antígeno radiomarcado y el antígeno de la muestra se mezclan y reaccionan con una cantidad constante de anticuerpo unido a una fase sólida. Después de que la reacción inmune alcanza un equilibrio, la mezcla se lava para eliminar los conjugados que no han reaccionado y se separan los antígenos del complejo inmunológico que permanece atrapado en la fase sólida y entonces se mide la radiación emitida por radioisótopo. Posteriormente aplicando el principio de la competitividad, la representación del porcentaje de antígeno unido frente a la representación logarítmica del analito, produce una curva estándar, en la cual, mediante interpolación se conoce la concentración del analito.<sup>28</sup>

2.- No competitivos. También conocidos como ensayos de sándwich, que se basan en la interacción de un primer anticuerpo unido a una fase solida con especificidad del analito a medir y un anticuerpo radiomarcado con especificidad para el analito a medir pero a un sitio antigénico diferente. En un primer paso se hace reaccionar el anticuerpo unido a fase solida con su antígeno correspondiente (muestra con analito a medir), como segundo paso se adiciona el anticuerpo radiomarcado. Una vez que se lleva a cabo la reacción, se elimina el conjugado

que no reacciono, quedando así el complejo anticuerpo de fase sólida, antígeno y anticuerpo radiomarcado para entonces medir la radiación emitida por el radioisótopo la cual es directamente proporcional a la concentración del analito medido.<sup>28</sup>

En 1987 Cummins y cols. Desarrollaron por primera vez un radioinmunoanálisis (RIA) para la medición de Tnl en suero humano, el cual requería dos días de trabajo para su realización y la concentración mínima detectable era de 10 ng/mL.<sup>15</sup>

El radioinmunoensayo resulta ventajoso en comparación con otros métodos de medición por tener a) precisión y sensibilidad elevada, b) facilidad de conjugación del isótopo, c) detección de la señal sin optimización y d) estabilidad frente a la interferencia ambiental del ensayo. Sin embargo la corta vida de almacenamiento de algunos radioisótopos, la necesidad de protección contra la radiación nociva así como la necesidad de infraestructura especializada en la detección de la señal emitida hacen poco práctico este método en la mayoría de los laboratorios de análisis clínicos de la actualidad.<sup>28</sup>

### **1.6.3 Análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA)**

Inmunoensayo desarrollado en 1971 por Peter Perlmann y Eva Engvall el cual puede ser competitivo y no competitivo, difiere del radioinmunoensayo en el uso de anticuerpos o antígenos unidos a enzimas como sonda marcadora en lugar de radioisótopos. Las enzimas más utilizadas son la peroxidasa de rábano, fosfatasa alcalina, la  $\beta$ -galactosidasa, la glucosa oxidasa, la ureasa y la catalasa. Este método requiere un proceso secundario para obtener señales mediante la reacción catalítica de las enzimas. Los sustratos enzimáticos utilizados para obtener la señal de medición pueden ser colorimétricos, fluorescentes o quimioluminocentes.<sup>28, 29</sup>

1. Colorimétricos. La reacción enzimática se realiza utilizando sustratos cromogenicos para generar un color mediante la reacción catalítica principal. Por ejemplo, la peroxidasa de rábano, catalizando el ABST [sal de diamonio de 2´2-azino-di(3-etil-benzatiazolina-6-sulfonato)] con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> para dar un color verde, y la fosfatasa alcalina, específica para el *p*-nitrofenil fosfato para dar un color amarillo y posteriormente ser medida mediante espectrofotometría.<sup>30</sup>
2. Fluorescentes. Estos ensayos utilizan sustratos enzimáticos precursores de fluoroforos. El fluoroforo es generado por la reacción de la enzima acoplada en el conjugado, posteriormente este es excitado a su longitud de onda óptima y así emite luz a una longitud de onda característica la cual es captada en un fotomultiplicador, en el que dependiendo de la intensidad de la luz, se determina la concentración del analito. Pueden existir sustancias que emitan fluorescencia ya presentes en la muestra. Estas sustancias aumentarían la señal de fondo la cual puede disminuir la sensibilidad del ensayo. Comparados con los ELISAs colorimétricos, los ensayos fluorescentes generan una intensidad de señal de magnitud mayor.<sup>30</sup>
3. Quimioluminiscentes. Estos ensayos utilizan sustratos que reacciona con varias enzimas que actúan como sondas. La reacción enzimática quimioluminiscente genera luz, similar a la bioluminiscencia, e implica el uso de sustratos naturales como la luciferin-adenosina trifosfato. En estos ensayos han utilizado derivados el luminol acoplado a potenciadores para disminuir el tiempo de incubación y aumentar la cantidad de luz emitida, la cual es medida mediante fotodetectores y es directamente proporcional a la cantidad del analito medido. Los ensayos basados en quimioluminiscencia son más sensibles que los colorimétricos y fluorometricos, incluso han llegado a presentar mayor sensibilidad que la de un RIA convencional.<sup>30</sup>

En general el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas consta de los siguientes pasos:

1. La fase solida unida a los reactivos (antígeno o anticuerpo) se mezcla con la muestra (analito a medir), independientemente si es competitivo o no competitivo.
2. Se agrega el conjugado (anticuerpo o antígeno unido a la enzima) y se permite una incubación, la cual depende de cada ensayo en particular.
3. Se realizan una serie de lavados para eliminar los conjugados no unidos.
4. Se agrega el sustrato enzimático (colorimétrico, fluorescente o quimioluminiscente) y se permite una incubación a temperatura ambiente para permitir la reacción.
5. La reacción enzimática se detiene y el producto de la reacción se mide con distintos medidores dependiendo del sustrato utilizado.

Estos ensayos pueden aplicarse a todos los sistemas antígeno-anticuerpo, incluyendo aquellos que implican hormonas, drogas o proteínas séricas (biomarcadores de necrosis miocárdica). En la actualidad existen ELISAs disponibles para la determinación de biomarcadores de necrosis miocárdica. A pesar de su buena sensibilidad existen otros métodos, que si bien se basan en la interacción antígeno-anticuerpo, han eliminado pasos de reacción del ensayo, lo que los ha hecho más rápidos y sensibles que los ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas.

#### **1.6.4 Inmunoensayo fluorescente**

El uso de compuestos fluorescentes fue utilizado por primera vez en 1941 por Coons, como sondas inmunoquímicas para detectar antígenos en secreciones tisulares en los laboratorios anatomopatológicos. El ensayo inmunofluorescente tiene como fundamento al igual que el RIA y los ELISAs, la interacción antígeno-anticuerpo, difiriendo de estos, en el uso de anticuerpos o antígenos unidos a compuestos fluorescentes como sondas (radioisótopo en RIA y enzimas en ELISA). Durante los últimos años, el interés en esta técnica se extendió a otras

aplicaciones en el laboratorio clínico. Desarrollándose así gran variedad de inmunoensayos fluorescente, para detectar concentraciones de drogas, hormonas y una amplia variedad de proteínas y polipéptidos. En un principio estas técnicas tenían baja sensibilidad, debido a la luz de fondo producida por sustancias con fluorescencia propia presentes en la muestra, sin embargo, estos inconvenientes se solucionaron modificando el desarrollo del método y con la implementación de instrumentos de medición más sofisticados. El fundamento básico en el inmunoensayo fluorescente, es la excitación de un fluoróforo mediante radiación luminosa a una longitud de onda óptima, cuando esto ocurre, un electrón de la molécula sufre una transformación a un estado excitado. A medida que el electrón vuelve a su situación inicial, se libera energía física en forma de un fotón de menor energía que el de la luz excitatoria. Esta energía es medida y es directamente proporcional a la cantidad del analito en la muestra. Existe una gran variedad de métodos de los inmunoensayos fluorescentes. En la detección de proteínas como es el caso de los biomarcadores de necrosis miocárdica, algunos han mostrado mejores resultados.<sup>29, 30</sup>

1. Inmunoensayo fluorescente heterogéneo. Los protocolos de estos ensayos incluyen un paso de lavado para separar las sondas fluorescentes unidas de las libres. El procedimiento de estos ensayos es similar a los RIAs y a los ELISAs y al igual que estos pueden ser competitivos y no competitivos.<sup>29, 30</sup>
2. Método fluoroinmunométrico. El analito a investigar reacciona en solución con un exceso de anticuerpos marcados. Los anticuerpos marcados residuales se unen al exceso de antígeno unido a una fase sólida. La matriz de fase sólida se lava y la intensidad de fluorescencia se relaciona inversamente con la concentración del analito. Este método fue diseñado en un principio para la detección de anticuerpos y ha sido adaptado para el ensayo de haptenos y proteínas complejas.<sup>29,30</sup>
3. Inmunoensayo fluorescente en tiempo real. Esta metodología hace uso de instrumentación especial y de sondas fluorescentes especiales para

aumentar la sensibilidad del ensayo. Implica el uso de sondas fluorescentes con fluorescencia retardada de unos 100 ns o más entre la excitación y la emisión. Esto permite disminuir o eliminar la fluorescencia de fondo, ya que las sustancias de fondo responsable de este fenómeno poseen un tiempo de decaimiento corto. Esto se logra con un fluorímetro en tiempo real, un instrumento especial que produce pulsos rápidos de luz que excitan al fluoróforo. La fluorescencia se mide un poco después de la excitación. Así, el efecto del fondo inespecífico, que generalmente decae en 10 ns puede descartarse de la medición. Algunos fluoróforos que presentan fluorescencia retardada incluyen:

- a) Derivados pirenicos con un periodo de decaimiento de casi 100 ns.
- b) Algunos metales raros quelados que poseen un periodo de decaimiento muy largo de casi 50  $\mu$ s a 100 $\mu$ s. influyen el europio ( $\text{Eu}^{3+}$ ), samario ( $\text{Sm}^{3+}$ ) y terbio ( $\text{Tb}^{3+}$ ).<sup>29,30</sup>

Los inmunoensayos fluorescentes se han desarrollado para medir una gran variedad de analitos, incluyendo biomarcadores de necrosis miocárdica. Recientemente se ha adoptado esta tecnología en plataformas analíticas point-of-care.

## 1.7 Plataformas analíticas

Existe una gran variedad de analizadores disponibles para la medición de biomarcadores de necrosis miocárdica. Dentro de estos equipos se cuenta con aquellos diseñados para el trabajo en los laboratorios centrales de análisis clínicos como Elecsys, Roche®, AxSYM, Abbott®, Centaur, Bayer® entre otros. Estos requieren de múltiples pasos en el procesamiento de la muestra (centrifugar, separar y alicuotar), antes de su análisis, originando errores derivados de la intervención directa del personal del laboratorio en estos pasos. Por lo expuesto anteriormente dichos equipos no son los más adecuados en los servicios de urgencias donde se requiere que la medición de marcadores de necrosis

miocárdica se realice de manera rápida y confiable, en especial para el adecuado diagnóstico de los pacientes que se presentan con dolor torácico y posible síndrome coronario agudo.<sup>31, 32, 33</sup>

Para hacer frente a estos inconvenientes, se han diseñado nuevas estrategias. Una de ellas ha sido la implementación de sistemas de medición point of care (POC), definidos como sistemas de medición fabricados para utilizarse en el lugar de atención del paciente, por personal clínico sin adiestramiento especializado en el laboratorio o bien cualquier sistema capaz de realizar pruebas fuera del laboratorio clínico central. Los dos principales tipos de sistemas POC disponibles en el ámbito clínico incluyen analizadores pequeños, considerados de mano y aquellos que son versiones en miniatura de los analizadores usados en los laboratorios centrales. Difieren de estos últimos en modificaciones esenciales para evitar errores del operador, es decir limpieza de las muestras, separación, análisis y presentación de resultados rápidos y reproducibles. La gran mayoría de los sistemas POC utilizados en la determinación de biomarcadores, están basados en inmunoensayo, acoplados a un variedad de sondas marcadoras. Estos han reducido de manera importante el tiempo de espera, por parte de los médicos tratantes en la toma de decisiones en aquellos pacientes que acuden a las unidades de urgencias, sobre todo en aquellos que no manifiestan cambios electrocardiográficos y que se benefician de la pronta detección de biomarcadores de lesión miocárdica. Varios estudios han investigado la aplicación de estos dispositivos en un entorno clínico, en los cuales se ha demostrado que la implementación de los sistemas POC logran reducir de manera importante los tiempos de procesamiento y emisión de resultados, la admisión de pacientes de riesgo bajo en los servicios de urgencias, reflejándose de manera directa en el ahorro de recursos económicos para los servicios de salud.<sup>34, 35, 36</sup>

### **1.7.1 Point-of-care triage® Meter Plus (Alere)**

El analizador Triage® Meter Plus es un instrumento portátil medidor de fluorescencia, usado para medir los resultados de pruebas fabricadas por Biosite (Alere) Incorporated. Y puede utilizarse en un laboratorio o en el punto de asistencia al paciente. Es considerado point-of-care de mano por sus características físicas al medir 22.5 cm x 19 cm x 7 cm (fondo x ancho x alto), con un peso de 0.7 Kg sin pilas

Dentro de sus características el Triage® Meter Plus utiliza el láser como fuente luminosa. Dicho laser alcanza una tarjeta previamente introducida en el lector, esto hace que el tinte fluorescente de la tarjeta emita energía. Cuanta más energía emita el tinte fluorescente, más fuerte será la señal la cual es directamente proporcional a la cantidad del analito investigado. Se obtiene un resultado en aproximadamente 20 minutos según datos del proveedor.

Dentro de las pruebas que se pueden realizar se encuentran ensayos para determinar, marcadores de necrosis miocárdica (Triage® cardiac panel) solos o en conjunto con ensayos de insuficiencia cardiaca y trombosis (Tiage® profiler S.O.B), las cuales contienen todos los reactivos necesarios para dicha prueba en una placa.<sup>37</sup>

#### **1.7.1.1 Triage® cardiac panel**

El triage® cardiac panel es un inmunoensayo fluorescente heterogéneo no competitivo diseñado para ser usado en Triage® Meters Plus para la determinación cuantitativa de CkMB, mioglobina y troponina I en muestras de sangre total o plasma anticoagulada con EDTA.

El dispositivo se trata de una tarjeta que contiene todos los reactivos necesarios para la medición simultánea pero no individual de CkMB, mioglobina y Tnl. Los reactivos contenidos en la tarjeta se distribuyen de la siguiente manera:

1. Zona de carga de la muestra. Contiene anticuerpos murinos monoclonales contra Ck-MB, mioglobina y troponina I unidos a colorante fluorescente (conjugado) donde se coloca la muestra. La cual por capilaridad migra a la zona de detección.
2. Zona de detección. Contiene anticuerpos murinos policlonales contra Ck-MB y mioglobina y anticuerpos policlonales de cabra contra Tnl unidos a una fase solida, donde es capturado el complejo formado por el analito y el conjugado para posteriormente se excitado y asi leer su fluorescencia.

La tarjeta debe de ser almacenada en refrigeración entre 2°C a 8°C. Una vez retirado de refrigeración el dispositivo se mantiene estable por 14 días, siempre y cuando no se rebase la fecha de caducidad establecida por el fabricante. Antes de ser usado para análisis deben de ser atemperados por un mínimo de 15 minutos para un desempeño óptimo. Es recomendable realizar la medición dentro de las primeras 4 horas si se realiza en sangre total, de no ser posible hacerlo en este tiempo debe de separarse el plasma y almacenarse a -20°C hasta que se pueda realizar la medición.<sup>38</sup>

#### **1.7.1.1.1 Mioglobina**

El límite de detección para la mioglobina ofrecida por el proveedor es de 5 ng/ml y el rango de informe del ensayo es de 5-500 ng/ml. El valor de referencia es de  $\leq$  107 ng/ml el cual cubría el 95% de los sujetos sanos, fueron obtenidos mediante muestras de sangre total (EDTA) y plasma (EDTA) de 452 individuos aparentemente sanos (264 mujeres y 188 hombres) después de ser analizados mediante la tarjeta Triage Cardiac Panel en el medidor Triage Meter de Biosite (Alere). La imprecisión intradia y total se obtuvieron analizando pools de plasma durante 10 días, diez veces al día con 1 replicas por serie obteniéndose un CV promedio de 13% de imprecisión intraserie y un promedio de CV de 13.3 % de imprecisión total. El ensayo mostro una sensibilidad de 75% y una especificidad del 74.2% cuando se realizo la determinación a ingreso (0-6 horas) del paciente y

una sensibilidad de 75% y especificidad de 81.8% 6-12 horas después del ingreso. La interferencia en muestras de plasma con EDTA con concentraciones de más de 1000 mg/dl de hemoglobina, colesterol y triglicéridos no mostraron alteración en la recuperación del analito medido. No hubo diferencias en los valores de muestras que variaban entre 30%-60% de hematocrito.<sup>36</sup>

#### **1.7.1.1.2 Creatinfosfocinasa (Ck-MB)**

El límite de detección para CkMB ofrecida por el proveedor es de 1.0 ng/ml y el rango de informe del ensayo es de 1.0-80 ng/ml. El valor de referencia es de  $\leq 4.3$  ng/ml el cual cubría el 95% de los sujetos sanos, fueron obtenidos mediante muestras de sangre total (EDTA) y plasma (EDTA) de 452 individuos aparentemente sanos (264 mujeres y 188 hombres) después de ser analizados mediante la tarjeta Triage Cardiac Panel en el medidor Triage Meter de Biosite (Alere). La imprecisión intradia y total se obtuvieron analizando pools de plasma durante 10 días, diez veces al día con 1 replicas por serie obteniéndose un CV promedio de 10.4% de imprecisión intraserie y un promedio de CV de 12.26% de imprecisión total. El ensayo mostro una sensibilidad de 77.5% y una especificidad del 91% cuando se realizo la determinación al ingreso (0-6 horas) del paciente y una sensibilidad de 78.1% y especificidad de 86.4% 6-12 horas después del ingreso. Se encontró un 3.3% de reactividad cruzada con concentraciones de 500 ng/ml de Ck.BB. Se midió la interferencia en muestras de plasma con EDTA con concentraciones de más de 1000 mg/dl de hemoglobina, colesterol y triglicéridos sin mostrar alteración en la recuperación del analito medido. No hubo diferencias en los valores de muestras que variaban entre 30%-60% de hematocrito.<sup>37</sup>

#### **1.7.1.1.3 Troponina I (Tnl)**

El límite de detección para Tnl ofrecida por el proveedor es de 0.05 ng/ml y el rango de informe del ensayo es de 0.05-30 ng/ml. El valor de referencia es  $\leq 0.05$  ng/ml el cual cubría el 99% de los sujetos sanos, fueron obtenidos mediante

muestras de sangre total (EDTA) y plasma (EDTA) de 323 individuos aparentemente sanos (168 mujeres y 155 hombres) después de ser analizados mediante la tarjeta Triage Cardiac Panel en el medidor Triage Meter de Biosite (Alere). La imprecisión intradia y total se obtuvieron analizando pools de plasma durante 10 días, diez veces al día con 1 replicas por serie obteniéndose un CV promedio de 12.36% de imprecisión intraserie y un promedio de CV de 12% de imprecisión total. El ensayo mostro una sensibilidad de 65% y una especificidad del 100% cuando se realizo la determinación al ingreso (0-6 horas) del paciente y una sensibilidad de 71.9% y especificidad de 100% 6-12 horas después del ingreso. Se midió la interferencia en muestras de plasma con EDTA con concentraciones de mas de 1000 mg/dl de hemoglobina, colesterol y triglicéridos sin mostrar alteración en la recuperación del analito medido. No hubo diferencias en los valores de muestras que variaban entre 30%-60% de hematocrito. <sup>38</sup>

### **1.7.2 Point-of-care AQT-90 Flex® (Radiometer)**

El analizador AQT-90 Flex® es un instrumento portátil medidor de fluorescencia, usado para medir los resultados de pruebas fabricadas por Radiometer Ibérica, S.L. Y puede utilizarse en un laboratorio o en el punto de asistencia al paciente. Es considerado point-of-care de baja infraestructura o miniatura por sus características físicas al medir 45 cm x 46 cm x 48 cm (fondo x ancho x alto), con un peso de 35 Kg. Tiene la capacidad de determinar Tnl, CkMB, Mioglobina, NT-proBNP, Dímero D, Proteína C reactiva y Gonadotrofina corionica humana. La medición de los diferentes analitos se basa en un fluoroinmunoensayo en tiempo real, usando Europio como sonda. Cuenta dentro de sus características con una capacidad de 15 cartuchos con 16 pruebas cada uno lo que permite un total de 240 pruebas en su carga máxima con una estabilidad dentro del aparato de hasta 23 días. Puede realizar 30 determinaciones por hora dependiendo de las pruebas seleccionadas, homogenización automática simultánea de dos tubos, admite la mayoría de tubos estándar de 13 x 75 mm, con un sistema cerrado para la carga de la muestra es decir no hay contacto con la sangre. Cuenta con un pack de

desechos con sistema cerrado, estabilidad en uso de 25 días el cual contiene los reactivos y espacio para residuos de 200 pruebas y desechable una vez usado. Para los ensayos se requiere sangre total o plasma con EDTA, citrato o heparina de litio como anticoagulante. Las muestras de sangre total deben analizarse en un plazo no mayor de 3 horas a temperatura ambiente, si no fuera posible lo ideal es separar el plasma y conservarlo entre 2-8°C (no mas de 24 horas) o congelarlo para aumentar el tiempo de estabilidad. Se requiere un mínimo de 2 ml de sangre independientemente del número de ensayos a realizar.<sup>39</sup>

### **1.7.2.1 Mioglobina**

El límite de detección para la mioglobina ofrecida por el proveedor es de 0.1 µg/L y el rango de informe del ensayo es de 20-900 µg/L. Los valores de referencia son 23-112 µg/L los cuales cubren el 95% de los sujetos sanos, fueron obtenidos mediante muestras de sangre total (heparina de litio y EDTA) y plasma (heparina de litio y EDTA) de 213 individuos aparentemente sanos (100 mujeres y 113 hombres) después de ser analizados en el AQT- 90 Flex mediante el ensayo de mioglobina. La imprecisión intradia y total se obtuvieron analizando pools de plasma durante 20 días, dos veces al día con 4 replicas por serie obteniéndose un CV promedio de 2.1 % de imprecisión intraserie y un promedio de CV de 3.3 % de imprecisión total. El ensayo mostro una sensibilidad de 52% y una especificidad del 93% cuando se realizo la determinación a ingreso (0-2 horas) del paciente y una sensibilidad de 53% y especificidad de 90% 6-9 horas después del ingreso. No se observo efecto “Hook” al medir concentraciones de mioglobina de hasta 11,000 µg/L de mioglobina. No se reporta efecto de arrastre en muestras con mioglobina elevada (11.639 µg/L). Las muestras hemolizadas, con lipemia o ictericia no presentaron interferencia con el ensayo.<sup>40</sup>

### **1.7.2.2 Creatinfosfocinasa (Ck-MB)**

El límite de detección para Ck-MB ofrecida por el proveedor es de 0.53 µg/L y el rango de informe del ensayo es de 2-500 µg/L. El valor de referencia es de ≤ 7.2 µg/L el cual cubre el 95% de los sujetos sanos. Fue obtenidos mediante muestras de sangre total (heparina de litio y EDTA) y plasma (heparina de litio y EDTA) de 235 individuos aparentemente sanos (122 mujeres y 113 hombres) después de ser analizados en el AQT- 90 Flex mediante el ensayo de CkMB. La imprecisión intradia y total se obtuvieron analizando pools de plasma durante 20 días, dos veces al día con 4 replicas por serie obteniéndose un CV promedio de 2.9% de imprecisión intraserie y un promedio de CV de 3.5 % de imprecisión total. El ensayo mostro una sensibilidad de 44% y una especificidad del 98% cuando se realizo la determinación al ingreso (0-2 horas) del paciente y una sensibilidad de 72% y especificidad de 96% 6-9 horas después del ingreso. La especificidad analítica del ensayo de CkMB se determino estudiando la reacción cruzada con CkMM y CkBB a una concentración de 1000 µg/L. Sin detectarse reacción cruzada con CkMM o CkBB. No se observo ningún efecto “Hook” al medir concentraciones de CkMB de hasta 10,000 µg/L. No se reporta efecto de arrastre en muestras con CkMB elevada (2877 µg/L). Las muestras hemolizadas, con lipemia o ictericia no presentaron interferencia con el ensayo. <sup>41</sup>

### **1.6.2.3 Troponina I**

El límite de detección para Tnl ofrecida por el proveedor es de 0.0095 µg/L y el rango de informe del ensayo es de 0.010-50 µg/L. El valor de referencia es de ≤ 0.023 µg/L el cual cubría el 99% de los sujetos sanos. Fue obtenidos mediante muestras de sangre total (heparina de litio y EDTA) y plasma (heparina de litio y EDTA) de 231 individuos aparentemente sanos (106 mujeres y 125 hombres) después de ser analizados en el AQT- 90 Flex mediante el ensayo de Tnl. La imprecisión intradia y total se obtuvieron analizando pools de plasma durante 20 días, dos veces al día con 4 replicas por serie obteniéndose un CV promedio de

14.26% de imprecisión intraserie y un promedio de CV de 16.3 % de imprecisión total. El ensayo mostro una sensibilidad de 65% y una especificidad del 91% cuando se realizo la determinación al ingreso (0-2 horas) del paciente con un valor de corte de 0.023µg/L (percentil 99) y una sensibilidad de 91% y especificidad de 88% 6-9 horas después del ingreso con el mismo valor de corte. La especificidad analítica del ensayo de TnI se determino estudiando la reacción cruzada con troponina I de musculo esquelético, troponina T de musculo cardiaco y troponina C a una concentración de 1000 µg/L. Sin detectarse reacción cruzada con troponina I de musculo esquelético, troponina T de musculo cardiaco o troponina C. No se observo ningún efecto “Hook” al medir concentraciones de TnI de hasta 1500 µg/L. No se reporta efecto de arrastre en muestras con TnI elevada (75 µg/L). Las muestras hemolizadas, con lipemia o ictericia no presentaron interferencia con el ensayo.<sup>42</sup>

## **SEGUNDA PARTE**

### **2.1 Planteamiento del problema**

El Síndrome Coronario Agudo es una de las patologías más frecuentes atendidas en los servicios de urgencias y más aún en los hospitales especializados en patología cardíaca. A partir de la redefinición de Infarto durante la primera década del siglo XXI, es indispensable contar con analizadores que puedan determinar rápida y eficazmente los biomarcadores de necrosis miocárdica que constituyen el apoyo fundamental para establecer el diagnóstico en el paciente que acude al servicio de urgencias por dolor torácico.

En nuestro medio existen diferentes analizadores, dentro de los cuales se ubican los equipos point of care como son el Triage Biosite, Alere y el AQT-90 Flex, Radiometer; este último no ha tenido un análisis comparativo con sistemas de medición point of care. Lo anterior hace necesario realizar un estudio comparando ambos analizadores, con el fin de determinar si existe concordancia diagnóstica, en la determinación de los biomarcadores de lesión miocárdica así como las ventajas que representa la utilización de cada uno de ellos, para poder emitir las recomendaciones pertinentes en el momento de elegir un sistema de medición óptimo que responda a las necesidades de los servicios clínicos de urgencias que atienden patología cardíaca.

## 2.2 Justificación

La U.M.A.E Hospital de Cardiología es una unidad de atención especializada en afecciones cardiacas, y cuenta con una gran demanda en sus servicios médicos. La gran afluencia de personas demandantes de valoración por dolor torácico y sospecha de cardiopatía coronaria produce una saturación del servicio de urgencias. Lo anterior hace necesario una valoración y un diagnóstico adecuado lo más rápido posible de estos pacientes. Los sistemas point of care, para la medición de biomarcadores de necrosis miocárdica han demostrado su utilidad en los servicios de urgencias en relación con los equipos utilizados para el mismo fin en los laboratorios de procesamiento central, al reducir los tiempos desde la toma de la muestra a la emisión de los resultados, disminuir los errores humanos, eliminando pasos en el procesamiento de las muestras. Con sensibilidad y especificidad muy similar a las demostradas por los equipos utilizados como referencia.<sup>36, 43</sup>

El sistema POC Triage® Alere, ha demostrado en diferentes estudios adecuada concordancia, al ser comparados con sistemas de medición usados en los laboratorios centrales, así como otros sistemas POC, como Pathfast®, Laboratorios Heiga, Stratus® CS, Diagnostic System y Cardiac Reader®, Roche.<sup>35, 44</sup>

El sistema POC AQT-90 FLEX® Radiometer ha tenido pocas evaluaciones de comparación con otros analizadores. Algunos estudios que se han realizado han mostrado buena concordancia con sistemas de medición usados en los laboratorios centrales, sin embargo no existen estudios que hagan comparaciones con otros sistemas POC para la medición de biomarcadores de necrosis miocárdica.<sup>45</sup>

De lo anterior surge la necesidad de realizar la comparación entre los analizadores Triage® Alere y AQT-90 FLEX® Radiometer para determinar su concordancia diagnóstica y con esto evaluar las posibles diferencias y ventajas que existen entre ellos para así determinar que POC es el más adecuado en la medición de biomarcadores de necrosis miocárdica para los pacientes que acuden al servicio de urgencias por dolor torácico.

### **2.3 Pregunta de investigación**

¿Existe concordancia diagnóstica entre los analizadores Triage biosite y AQT-90 Flex®, para la determinación de biomarcadores cardíacos en pacientes con dolor torácico, atendidos en la U.M.A.E Hospital de Cardiología?

### **2.4 Objetivos**

#### **General.**

Determinar el grado de concordancia diagnóstica entre los analizadores point-of-care Triage®, Alere y AQT-90 Flex®, Radiometer, para la determinación de mioglobina, CK-MB y Tnl en pacientes con dolor torácico de riesgo cardiovascular medio-alto, atendidos en la U.M.A.E Hospital de Cardiología.

#### **Específicos.**

- Determinar el grado de correlación entre los analizadores point-of-care Triage®, Alere y AQT-90 Flex®, Radiometer, para la determinación de biomarcadores cardíacos
- Identificar las ventajas en el procedimiento analítico de ambos analizadores

### **2.5 Hipótesis**

Existe concordancia diagnóstica entre los analizadores point-of-care Triage®, Alere y AQT-90 Flex®, Radiometer, en la medición de mioglobina, CK-MB y Tnl en pacientes con dolor torácico de riesgo cardiovascular medio-alto, atendidos en la U.M.A.E Hospital de Cardiología.

## 2.6 Variables

### 2.6.1 Descripción operacional

Variable	Definición	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de medición
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Cuantitativa	Ordinal	Años
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina,	Cualitativa	Nominal	Femenino Masculino
Diagnostico	Determinar el carácter de una enfermedad mediante sus signos y síntomas	Cualitativa	Nominal	.....
Tabaquismo	Habito de fumar de manera crónica	Cualitativa	Nominal	Si No
Alcoholismo	Habito de consumir bebidas alcohólicas en exceso de manera crónica	Cualitativa	Nominal	Si No
Diabetes	Enfermedad metabólica producida por deficiencias en la cantidad o en la utilización de la insulina, lo que produce un exceso de glucosa en la sangre	Cualitativa	Nominal	Si NO
Hipertensión arterial	Tensión arterial sostenida por encima de los valores establecidos para una población	Cualitativa	Nominal	Si No
Dislipidemia	alteración en la concentración de los lípidos en la sangre	Cualitativa	Nominal	Si No
Enfermedad Renal	Alteración de la salud debida a un mal o insuficiente funcionamiento de los riñones	Cualitativa	Nominal	Si No
Enfermedad hepática	Alteración de la salud debida a un mal o insuficiente funcionamiento del hígado	Cualitativa	Nominal	Si No

Variable	Definición	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de medición
Enfermedad Pulmonar	Alteración en la salud debida a un mal o insuficiente funcionamiento de los pulmones	Cualitativa	Nominal	Si No
Infarto del Miocardio Previo	Síndrome coronario agudo tipo IAM anterior al cuadro clínico presentado actualmente	Cualitativa	Nominal	Si No
Riesgo Cardiovascular Framingham	Probabilidad que presenta un individuo en un tiempo determinado de presentar un acontecimiento cardiovascular, estimada mediante la escala de Framingham	Cualitativa	Ordinal	Leve Moderado Grave
Dolor torácico	Sensación molesta y aflictiva localizada en la región anterior del tórax	Cualitativa	Nominal	Si No
Diaforesis	Sudor disolutivo, continuo y copioso	Cualitativa	Nominal	Si No
Disnea	Dificultad para respirar	Cualitativa	Nominal	Si No
Nausea	Sensación urgente de vomitar	Cualitativa	Nominal	Si No
Vómito	Arrojar violentamente el contenido del estomago	Cualitativa	Nominal	Si No
Taquicardia	Frecuencia excesiva del ritmo de las contracciones cardíacas	Cualitativa	Nominal	Si No
Hipotensión	Tensión arterial sostenida por debajo de los valores establecidos para una población	Cualitativa	Nominal	Si No
Duración de los síntomas	Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el momento en que se recibe atención medica	Cuantitativa	Continua	Horas

Variable	Definición	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de medición
Ck-MB	Concentración de creatinfosfoquina obtenida en una muestra de sangre obtenida de un paciente con dolor torácico	Cuantitativa	Continua	µg/L
Mioglobina	Concentración de mioglobina obtenida en una muestra de sangre de un paciente con dolor torácico	Cuantitativa	Continua	µg/L
Tnl	Concentración de troponina I obtenida en una muestra de sangre de un paciente con dolor torácico	Cuantitativa	Continua	µg/L

## **2.7 Material y métodos**

**2.7.1 Tipo y Diseño del Estudio.** Estudio comparativo, transversal, prospectivo, no aleatorizado.

**2.7.2 Sitio del estudio.** El presente estudio se realizo en la U.M.A.E Hospital de Cardiología, Centro Medico Nacional Siglo XXI IMSS.

**2.7.3 Universo de trabajo.** Pacientes atendidos en el servicio de urgencias de la U.M.A.E Hospital de Cardiología con dolor torácico y sospecha de Síndrome Coronario Agudo

**2.7.4 Población:** Pacientes atendidos en el servicio de urgencias de la U.M.A.E Hospital de Cardiología con dolor torácico y sospecha de síndrome coronario agudo a los que se les solicito determinación de biomarcadores de necrosis miocárdica.

## 2.7.5 Criterios de selección

### 2.7.5.1 Selección de la muestra.

En base a estadística proporcionada por el servicio de urgencias correspondiente al periodo comprendido entre Enero del 2011 a Diciembre del 2011 y en el cual se atendieron en promedio 12 000 pacientes se calculo de manera no probabilística una muestra de 85 mediciones en la cual se incluye una proporción esperada de pérdidas del 15% mediante la formula:

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

### 2.7.5.2 Criterios de inclusión.

- a) Pacientes valorados en el servicio de urgencias por un medico cardiólogo
- b) Pacientes con dolor torácico y riesgo intermedio-alto por Framingham con determinación de marcadores de necrosis miocárdica
- c) Pacientes con riesgo cardiovascular medio-alto que se mantenían asintomáticos e inician nuevamente con sintomatología y a los cuales se les solicito determinación de marcadores de necrosis miocárdica.

### 2.7.5.3 Criterios de exclusión

- a) Pacientes con dolor torácico de riesgo intermedio-alto por Framingham sin determinación de marcadores de necrosis miocárdica.
- b) Pacientes con dolor torácico de riesgo intermedio-alto por Framingham con determinación de marcadores de necrosis miocárdica en sangre anticoagulada con Heparina y/o Citrato.

#### **2.7.5.4 Criterios de eliminación**

- a) Pacientes con dolor torácico de riesgo intermedio-alto por Framingham con determinación de marcadores de necrosis miocárdica en sangre anticoagulada con EDTA en los que no se haya realizado medición en alguno de los dos aparatos analizados

#### **2.7.6 Métodos**

Durante los meses de Junio y Julio del 2012 se realizó la determinación de marcadores de necrosis miocárdica a los pacientes con dolor torácico y con riesgo cardiovascular intermedio-alto por Framingham atendidos en el servicio de urgencias en la U.M.A.E Hospital de Cardiología bajo previa valoración clínica en el servicio de urgencias.

El servicio de urgencias, valora al paciente que presenta dolor torácico y si considera necesario solicita marcadores de necrosis miocárdica, el médico de patología clínica, de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión, toma una muestra de sangre venosa por punción periférica en tubo con EDTA y realiza la medición de los distintos marcadores de necrosis miocárdica, en ambos analizadores simultáneamente y de acuerdo con las especificaciones del fabricante. De igual manera recaba los datos demográficos y clínicos del paciente así como el diagnóstico final otorgado por el servicio de cardiología. Documentando todos los parámetros en la cédula de recolección de datos. (Anexo 1).

Posteriormente los datos serán capturados en una base de datos en los programas Excel 2010, IBM SPSS Statistics v20 y MedCalc v12.1.3.

Para el control de calidad del sistema AQT-90 Flex se contará con el apoyo del proveedor para realizar determinación de controles de calidad líquidos para los analitos estudiados así como para las calibraciones necesarias. Para el caso del

Sistema Triage® Meters se contara con el control de calidad incluidos en los chips que acompañan a las tarjetas de prueba, así como tarjetas de control de calidad suministradas por el proveedor. Las tarjetas de Triage® Cardiac panel serán retiradas de refrigeración y dejadas a temperatura ambiente por 15 minutos para alcanzar su temperatura optima de funcionamiento, posterior a esto se realiza la medición con muestras de sangre total o plasma con EDTA. En el caso de las pruebas para AQT-90 Flex se cargaran los cartuchos necesarios de cada analito y se colocaran los tubos primarios con EDTA en el aparato máximo 2 horas posterior a su obtención. Los reactivos se dejara dentro del aparato hasta el término de su viabilidad según lo determine en control interno del sistema AQT-90 Flex®.

### **2.7.7 Análisis estadísticos**

Se realizo estadística descriptiva de las pruebas realizadas. Los resultados de todas las variables se analizaron usando los programas Excel 2010, IBM SPSS Statistics v20 y MedCalc v12.1.3. Se realizaron medidas de tendencia central. Para determinar el grado de correlación se utilizo el coeficiente de correlación de spearman, para evaluar dispersión y el grado de concordancia el análisis grafico de Bland and Altman.

## TERCERA PARTE

### 3. Resultados

En el estudio se incluyeron 93 pacientes con dolor torácico, de los cuales 61 fueron hombres y 32 mujeres, 66% y 34% respectivamente. El promedio de edad fue de 64 +/- 12 años. La distribución por grupos de edad se muestra en el Cuadro 1

**Cuadro 1. Distribución por grupos de edad**

Grupos de edad (años)	Frecuencia	%
35-44	4	4%
45-54	19	20%
55-64	23	25%
65-74	27	29%
> 74	20	22%

El diagnóstico más común fue el de angina inestable, representando el 37%, seguido del IAMCEST con un 34%. El IAMSEST se presentó únicamente en el 3%. El resto de los diagnósticos y su frecuencia se muestran en el cuadro 2.

**Cuadro 2. Diagnósticos encontrados en los pacientes que acudieron al servicio de urgencias por dolor torácico**

Diagnostico	Frecuencia	%
Ángor hemodinámico	1	1%
BAV completo	1	1%
Cardiopatía isquémica crónica	8	9%
Cor pulmonale crónico	1	1%
Disfunción valvular tricuspidea	2	2%
Dispepsia	1	1%
Dolor torácico atípico	3	3%
Edema agudo de pulmón	1	1%
Insf. Cardiaca	4	4%
Sano	2	2%
SICA: angina inestable	34	37%
SICA:IAMCEST	31	34%
SICA:IAMSEST	3	3%
Sincope Vasovagal	1	1%

Del total de los pacientes, el 90% de las mujeres eran hipertensas, mientras que solo el 36% de los hombres cursaban con esta enfermedad, la prevalencia de diabetes fue similar en ambos sexos encontrándose en el 59% de las mujeres y el 57% de los hombres respectivamente. El 62% de las mujeres y el 43% de los hombres, habían presentado un IAM previo. En los cuadros 3 y 4 se describen las frecuencias de los antecedentes patológicos de importancia para la evaluación del paciente.

Con respecto al riesgo cardiovascular el 72% de las mujeres incluidas en el estudio, presentaba un riesgo cardiovascular alto y el 28% un riesgo cardiovascular medio. En los hombres, el 75% presentaba riesgo cardiovascular alto y el 25% un riesgo cardiovascular medio de acuerdo a la escala Framingham.

Además del dolor torácico, el síntoma más frecuente entre los pacientes incluidos en el estudio fue la disnea que se presentó en el 72% de las mujeres y el 59% de los hombres. También se presentaron otros síntomas como diaforesis, taquicardia, náuseas e hipotensión, tal como se describe en los cuadros 5 y 6.

Del total de los pacientes estudiados, el 56% se encontraba dentro de las primeras 6 horas de evolución de los síntomas, 24% tenía de 6 a 12 horas de evolución y el 24% más de 12 horas (cuadro7).

Se calculó la sensibilidad y especificidad diagnóstica de cada uno de los analizadores para cada biomarcador según el tiempo de evolución de la sintomatología encontrando lo siguiente:

El equipo Triage Alere, presentó una sensibilidad para la mioglobina de 78% en las primeras 6 horas de evolución, 100% de 6 a 12 horas y de 57% después de las 12 horas de evolución. La especificidad encontrada fue de 71%, 53% y 57% respectivamente.

La sensibilidad y especificidad de la CkMB en el equipo Triage fue de 39% y 97% respectivamente para las primeras 6 horas de evolución, de 100% y 94% de las 6 a las 12 horas y de 71% y 88% posterior a las 12 horas de evolución.

La troponina presentó una sensibilidad de 44% para las primeras 6 horas de evolución y de 100% para un tiempo de evolución mayor a las 6 horas. La especificidad fue de 97%, 94% y 100% para cada intervalo de tiempo de evolución respectivamente.

La sensibilidad y especificidad encontrada en la determinación de los biomarcadores en el equipo AQT-90 Flex fue la siguiente: para la mioglobina, la sensibilidad fue de 56%, 100% y 57% para los intervalos de 0-6 horas, de 6 a 12 horas y más de 12 horas de evolución respectivamente y la especificidad encontrada fue de 74%, 65% y 50%.

La Ck Mb presentó una sensibilidad de 33%, 100% y 79% respectivamente para cada intervalo de tiempo de evolución, y una especificidad de 88% independientemente de la duración de los síntomas en el momento de la medición

La troponina I tuvo una sensibilidad de 56% para las primeras 6 horas de evolución y de 100% a partir de las 7 horas de evolución en adelante. La especificidad encontrada fue de 91%, 94% y 88% respectivamente.

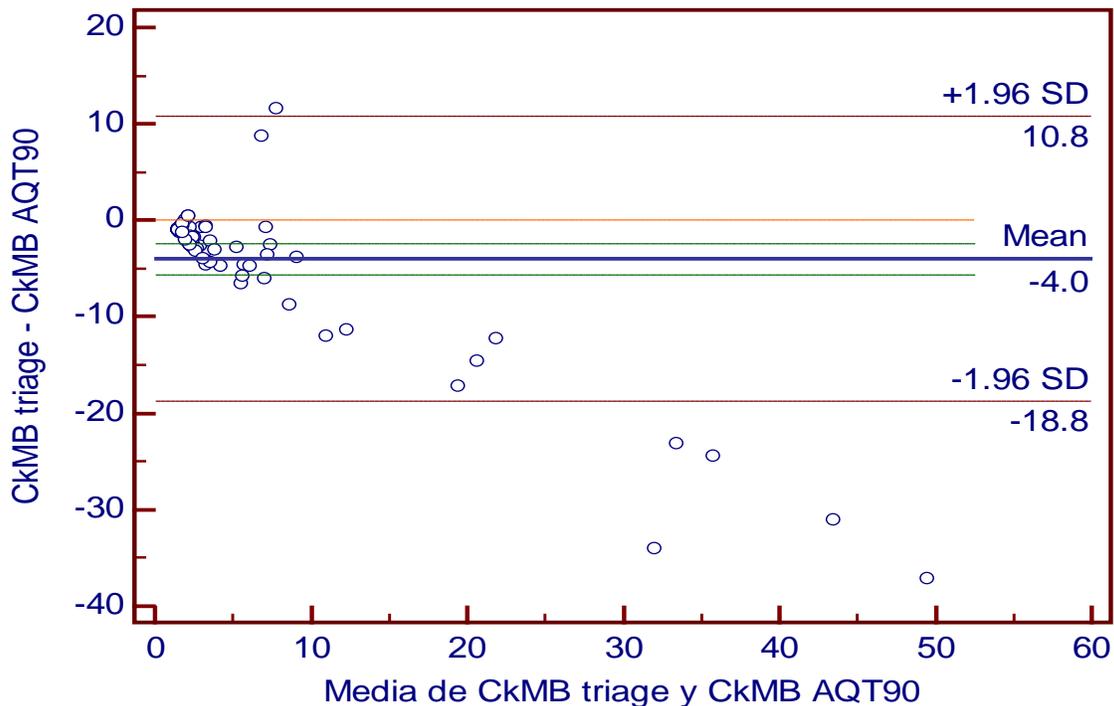
Se estableció el tipo de distribución mediante la prueba de kolmogorov smirnov. La distribución para la determinación de Ck-MB, troponina I y mioglobina en el analizador Triage meters plus fue no normal, con una significancia de  $P < 0.0001$ ,  $P < 0.0001$  y  $p < 0.0007$  respectivamente. Para el analizador AQT-90Flex la distribución fue no normal, con una significancia de  $P < 0.0001$ ,  $P < 0.0001$  y  $p < 0.0003$  para Ck-MB, troponina I y Mioglobina respectivamente

Debido a que se encontraron valores extremos en los resultados de las variables, los cuales modificaban de manera importante el grado de correlación y concordancia, se implemento la prueba de Tukey con transformación logarítmica a cada variable para identificar estos valores, excluirlos y facilitar su posterior análisis (Gráficas 1 al 6).

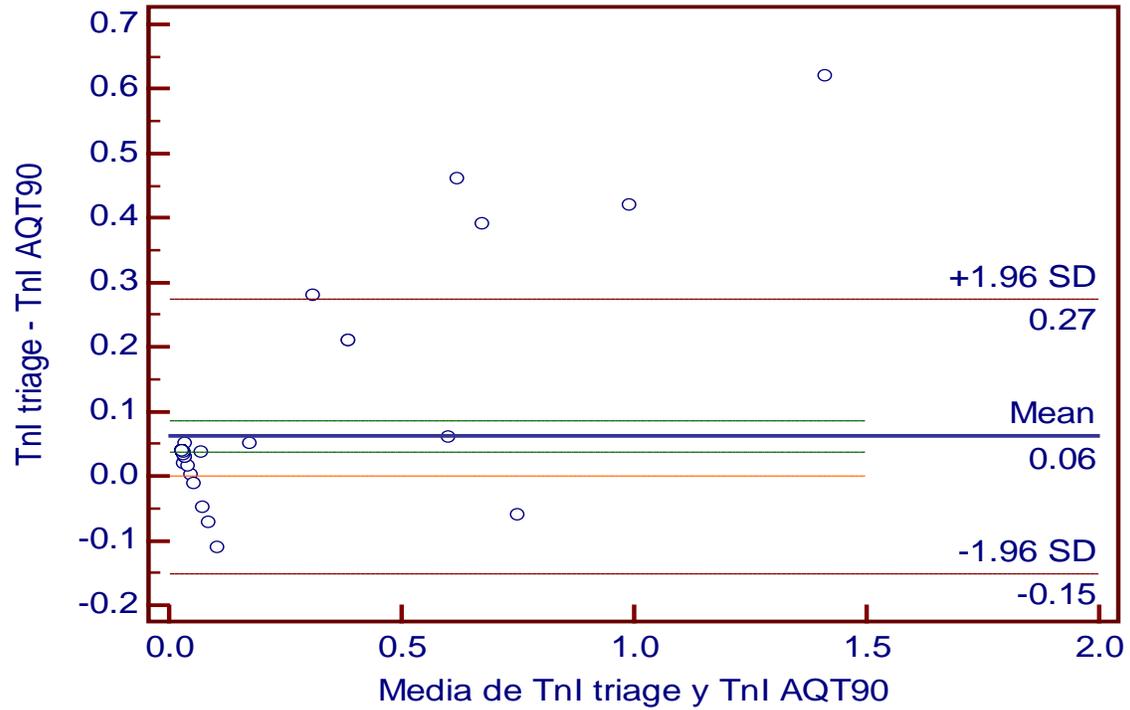
Después de eliminados los datos extremos y con base en el tipo de distribución de los datos se aplicó la prueba rho de Spearman para determinar el grado de correlación entre cada par de variables. Se obtuvo para la Ck-MB un coeficiente de correlación (rho) de 0.699, con un nivel de significancia de  $P < 0.0001$  y IC 95% de 0.573 a 0.793. Se obtuvo para Tnl un coeficiente de correlación (rho) de 0.619 con  $P < 0.0001$  y IC 95% de 0.461 a 0.739. Para Mioglobina coeficiente de correlación (rho) de 0.807,  $P < 0.0001$  y IC 95% 0.722 a 0.868 (Gráficas 7 a 10).

Para determinar la dispersión y el nivel de concordancia se aplicó el grafico de Bland y Altman.

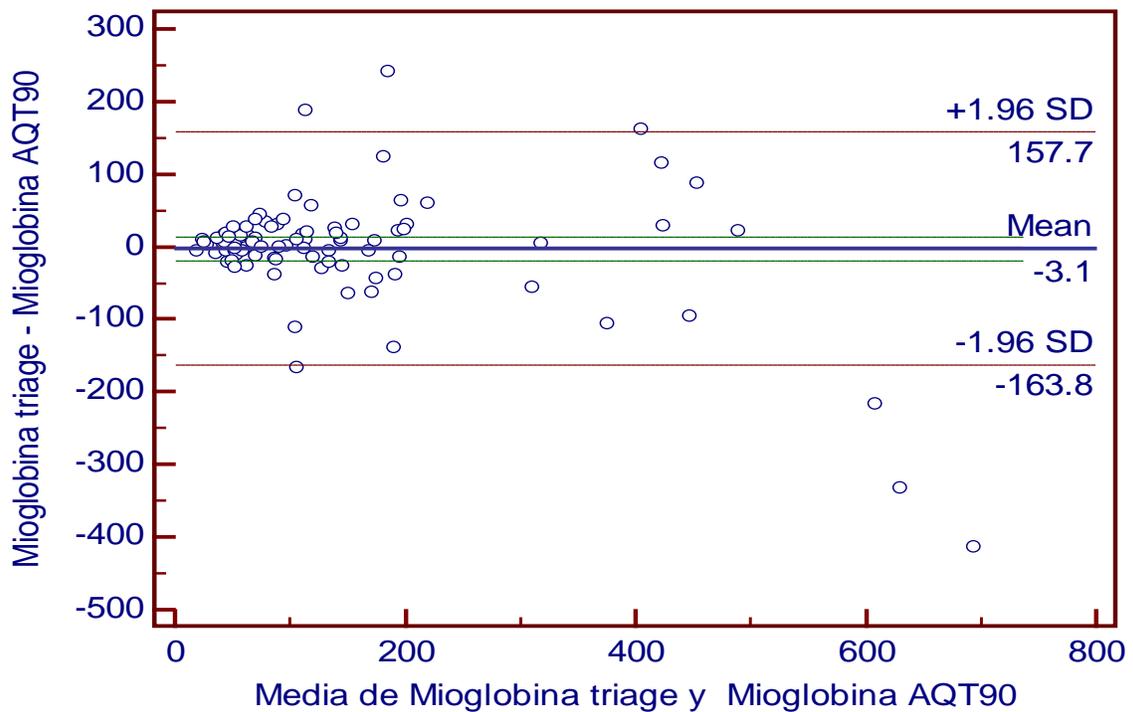
**Gráfica 11. Bland y Altman para Ck-MB**



**Grafica 12. Bland y Altman para Tnl**



**Grafica 13. Bland y Altman para Mioglobina**



## CUARTA PARTE

### 4.0 Discusión

Hoy en día las plataformas analíticas point-of-care para la determinación de biomarcadores de necrosis miocárdica son ampliamente utilizadas en los servicios de urgencias. En la práctica clínica los analizadores Triage Meters plus y AQT-90 Flex han mostrado sensibilidades y especificidades por arriba del 95% en la determinación de Ck-MB, Tnl y mioglobina dependiendo del momento de la determinación con respecto al inicio de los síntomas.<sup>35, 45</sup> En nuestro caso ambos analizadores mostraron sensibilidad y especificidad similares en todos los periodos de tiempo analizados y en todos los biomarcadores. Los valores mostrados fueron consistentes con lo reportados en la literatura para la cinética de biomarcadores de necrosis posterior a un infarto. Como se esperaba en las primeras 6 horas la mioglobina presentó especificidad cercana al 80% en ambos analizadores. Para troponina y Ck-MB a partir de las 6 horas se mostraron sensibilidades del 100% en los dos analizadores. Con lo expuesto hasta aquí cualquiera de los dos analizadores pueden ser utilizados de manera indistinta en la determinación de biomarcadores en virtud de su sensibilidad y especificidad diagnóstica.

Muchos centros de atención médica, sobre todo aquellos donde su principal población atendida son pacientes con manifestaciones consistentes con un síndrome coronario agudo, implementan la medición de biomarcadores de necrosis miocárdica en el sitio de atención al paciente como Triage meters plus. Sin embargo en nuestro medio muchos departamentos de urgencias, aun dependen de los laboratorios clínicos, como apoyo en la medición de los biomarcadores en donde por su facilidad de uso y diseño se ocupan analizadores point-of-care de baja infraestructura como AQT-90 Flex. Es evidente que los sistemas utilizados en el departamento de urgencias pueden diferir al usado en el laboratorio clínico del mismo hospital. De esto surge la necesidad de corroborar su

grado de correlación y concordancia para evidenciar sus posibles diferencias y tomar las medidas necesarias en caso de que estas existan.

En el presente estudio se investigó el grado de correlación de los biomarcadores medidos en ambos analizadores, prediciendo una fuerte correlación, debido a las similitudes en la metodología analítica al basarse ambos en inmunoensayo fluorescente. Se obtuvo un grado de correlación de moderada a fuerte para la medición de Ck-MB y troponina I ( $\rho$  0.699 y 0.619) y para mioglobina de fuerte a perfecta ( $\rho$  0.807). Como se predijo el grado de correlación es bueno sin embargo, en el ámbito clínico estos valores pudieran no tener ningún grado de concordancia. Toda vez que el grado de correlación entre dos mediciones a un mismo fenómeno, se refiere al grado en que una modifica su valor con respecto a su contraparte, sin importar la magnitud de medida. En vista de este inconveniente con la sola determinación del grado de correlación no sería suficiente por lo que se determinó el grado de concordancia entre ambos analizadores.

Bland JM y Altman DG propusieron un gráfico sencillo para evaluar la concordancia entre dos métodos de medida. Consiste en representar la diferencia entre cada pareja de valores frente a la media de cada pareja de valores. Por su relativa facilidad al realizarla y su interpretación gráfica aplicamos esta herramienta para medir el grado de concordancia. En gráfico de Bland y Altman para Ck-MB se observa poca dispersión de los resultados y una clara tendencia en las mediciones a mayores concentraciones del analito. Estadísticamente el 95% de las mediciones se encuentran dentro de  $\pm 1.96$  desviaciones estándar, que apoyaría el uso de ambos analizadores de manera indistinta. Por otro lado de acuerdo a la media de las diferencias de cada determinación, Triage meters plus mide 4.0  $\mu\text{g/L}$  menos que el analizador AQT-90 Flex en una determinación individual, situación que se ve acentuada en cuanto el valor medido es mayor. Esta diferencia de mediciones no tiene repercusión en las decisiones clínicas ya que el punto de corte de para Ck-MB de AQT-90 Flex se encuentra cerca de 3.5  $\mu\text{g/L}$  por arriba del punto de corte de Triage meters plus. En la gráfico de Bland y

Altman para troponina I se observa un 95% de las mediciones dentro de las  $\pm 1.96$  DE que estadísticamente se considerarían intercambiables. Sin embargo de acuerdo a la media de las diferencias de cada medición el analizador Triage meters plus mide  $0.05 \mu\text{g/L}$  mas que AQT-90 Flex, situación que se ve acentuada a mayor concentración del analito, punto en que esta diferencia seria irrelevante. Sin embargo en mediciones muy cercanas al punto de corte ( $0.05 \mu\text{g/L}$  Triage y  $0.023 \mu\text{g/L}$  para AQT) los valores de troponina emitidos por AQT-90 Flex serian negativos con respecto a un valor positivo emitido por Triage meter plus. Esta diferencia se pierde a niveles de TnI de  $0.73 \mu\text{g/L}$  dado por Triage. Clínicamente estas diferencias pueden ser solventadas con estrategias diagnosticas en donde se realizan mediciones seriadas de la troponina, en este contexto la diferencia en las mediciones perdería importancia. Para la mioglobina el grafico de Bland y Altman muestra un poco dispersión a valores bajos con 95% de las mediciones dentro de  $\pm 1.96$  DE lo que estadísticamente los volvería intercambiables. De acuerdo a la media de las diferencias medidas el analizador AQT-90 Flex mide  $3 \mu\text{g/L}$  mas que Triage meters plus. Desde el punto de vista clínico esta diferencia no presenta ningún inconveniente en las decisiones por parte del clínico.

Las similitudes en las determinaciones entre ambas plataformas analíticas, obedecen a las características propias de los analizadores y a que usan métodos de medición basados en el mismo principio. En nuestro estudio ninguno de los analizadores presento ventajas importantes frente al otro en el aspecto analítico. Sin embargo en la medición de los tres biomarcadores de manera simultanea en dos o mas muestras consecutivas en un mismo tiempo el, analizador Triage meters plus mostro cierta ventaja al emitir los resultados algunos minutos antes que AQT-90 Flex.

## QUINTA PARTE

### 5.1 Conclusiones

Ambos analizadores muestran sensibilidad y especificidad diagnóstica similar en la determinación de los distintos biomarcadores de necrosis miocárdica, independientemente del momento de la determinación.

Ambos analizadores muestran fuerte correlación en sus mediciones, lo que apoya su uso indistinto para la obtención de biomarcadores de necrosis miocárdica.

Ambos analizadores muestran una buena concordancia en la medición de CK-MB y mioglobina, sin cambios en la decisión clínica tomada, independientemente del analizador utilizada para la determinación de estos analitos

Se encontró diferencia en la concordancia cuando se mide troponina I a niveles muy cercanos al punto de corte de ambos analizadores, dicha diferencia puede presentar cambios en la decisión clínica tomada dependiendo del analizador. Estas diferencias pueden ser solventadas con estrategias diagnósticas en donde se realizan mediciones seriadas de la troponina I, en este contexto la diferencia en las mediciones perdería importancia.

El analizador AQT-90 Flex presenta cierto retraso en la emisión de resultados con respecto a Triage meter plus en mediciones de más de 2 muestras consecutivas.

Para un mejor análisis en el desempeño de los analizadores estudiados sería conveniente el compararlos de manera simultánea con un sistema considerado de referencia y así tratar de demostrar posibles diferencias en las sensibilidad analítica de manera más precisa.

## 5.2 Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades cardiovasculares [en línea]. China: WHO Media centre; 2011; [accesado 1 julio 2012]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/index.html>
2. Gifford RW. Estimación de la Mortalidad Mundial por todas las causas y diversas Regiones. 1999 WHO. *Med Clin North Amer* 1997; 6: 1319-33.
3. Inegi.org.mx. Conjunto de datos: Mortalidad General [en línea]. México: inegi.org.mx; 2011 [actualizado 2011; accesado 1 julio 2012]. Disponible en [http://www.inegi.org.mx/lib/olap/consulta/general\\_ver4/MDXQueryDatos.asp?#Regreso&c=11144](http://www.inegi.org.mx/lib/olap/consulta/general_ver4/MDXQueryDatos.asp?#Regreso&c=11144)
4. Bragulat E, López B, Miro O, Coll-Vinent B, Jiménez S, Aparicio MJ et al. Análisis de la actividad de una unidad estructural de dolor torácico en un servicio de urgencias hospitalario. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60(3):276-84.
5. Bassan R, Bassan F. Unidades de dolor torácico: optimización del manejo de pacientes con dolor torácico en los servicios de urgencias. *Rev FedArg Cardiol* 2011; 40(1):17-22.
6. Alvizu S, Bellolio F, Poblete R, Marchesse M, Saldias F. Evaluación del dolor torácico no traumático en el servicio de urgencias. *Rev Chil Med Inten* 2005; 20(2): 81-86.
7. MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica Infarto Agudo del Miocardio y Manejo del Dolor Torácico en Unidades de Emergencia. 1st Ed. Santiago: Minsal, 2005.
8. Antman EM, Selwyn AP, Braunwald E, Loscalzo J. Cardiopatía isquémica. En: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editores. *Harrison principios de medicina interna*. 17a ed. México: McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES; 2009: vol 2 p. 1514-1526.

- 9.** Cannon CP, Braunwald E. Unstable Angina and Non-ST Elevation Myocardial Infarction. In Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, editors. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 8a ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008: vol 1 p. 1319-1344.
- 10.** Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2007; 28(20):2525-38.
- 11.** Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease. Molecular basis and practical considerations. *Circulation.* 2006; 113: 2335-2362.
- 12.** Santaló Bel M, Soldevila JG, Ordóñez Llanos J. Marcadores biológicos de necrosis miocárdica. *Rev Esp Cardiol.* 2003; 56(7):703-20
- 13.** Menéndez Quintana L, Marcel EA. Evaluación de marcadores bioquímicos de necrosis miocárdica en el síndrome coronario agudo. *Rev Mex Patol Clin.* 2011;58(4):186-194.
- 14.** Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48:1-11
- 15.** Barbia Eva JR. Síndrome coronario agudo: Marcadores de lesión miocárdica. *Rev Mex Patol Clin.* 2007; 54(3):116-135.
- 16.** Serdar MA, Tokgoz S, Metinyurt G, Tapan S, Erinet K et al. Effect of macro-creatine kinase and increased creatine kinase BB on the rapid diagnosis of patients with suspected acute myocardial infarction in the Emergency Department. *Mil Med* 2005; 170 (8): 648-652.

- 17.** Hollander JE. The future of cardiac biomarkers. New concepts and emerging technologies for emergency physicians. Emergency Medicine Cardiac Research Education Group. 2005; 4: 1-6.
- 18.** Adams III JE, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990s?. Circulation. 1993; 88 (2): 750-763.
- 19.** Murphy MJ, Berding CB. Use of measurements of myoglobin and cardiac troponins in the diagnosis of acute myocardial infarction. Critical Care Nurse. 1999; 19 (1): 58-66.
- 20.** Vargas RA, González CO, Díaz VV. Dolor torácico agudo de origen cardíaco. Médica Sur 2002; 9 (1): 8-14.
- 21.** Adams III JE, Bodor GS, Dávila-Román VG, Delmez JA, Apple FS et al. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. Circulation 1993; 88: 101-106.
- 22.** Kennon S, Price CP, Mills PG, MacCallum PK, Cooper J et al. Cumulative risk assessment in unstable angina: clinical, electrocardiographic, autonomic, and biochemical markers. Heart. 2003; 89: 36-41.
- 23.** Mainet D, Sánchez L, Nazábal M, Echeverría M, Sorell L. Clonación, expresión y purificación de la troponina I cardíaca humana y su fragmento aminoterminal en Escherichia coli. Biotecnología Aplicada. 2000; 17: 16-22.
- 24.** Pruszozyk P, Bochowioz A, Torbicki A, Szulc M, Kurzyna M et al. Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. Chest. 2003; 123: 1947-1952.

- 25.** Masson JF, Obando L, Beudoin S, Booksh K. Sensitive and realtime fiber-optic-based surface plasmon resonance sensors for myoglobin and cardiac troponin I. *Talanta*. 2004; 62: 865-870.
- 26.** Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B, Wallentin L, Jia G et al. Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. *N Engl J Med*. 2002; 346: 2047- 2052.
- 27.** Ramos CMA, Sánchez BJJ, Basave RN, Rangel AA, Medécigo MJ et al. Prueba de troponina T cardiaca en el diagnóstico temprano de infarto agudo del miocardio. *Rev Mex Cardiol* 2003; 14(3):81-85.
- 28.** Lequin RM. Enzyme Immunoassay (EIA) / Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). *Clinical Chemistry*. 2005; 51(12): 2415–2418.
- 29.** Ashihara Y, Kasahara Y, Nakamura RM. Immunoassays and immunochemistry. In: McPherson RA, Pincus MR, editors. *HENRY'S Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 22a ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011: vol 1 p. 851-876.
- 30.** Cobb M, Gotcher S. Fluorescence immunoassay in the clinical laboratory. *Am J Med Technol*. 1982; 48(8):671-7.
- 31.** Nigam PK. Biochemical markers of myocardial injury. *Indian J Clin Biochem*. 2007; 22 (1):10-17.
- 32.** Hermsen D, Apple F, Garcia-Beltràn L, Jaffe A, Karon B, Lewandrowski E et al. Results from a Multicenter Evaluation of the 4th Generation Elecsys® Troponin T assay. *Clin. Lab*. 2007; 53(1-2):1-9.

- 33.**-Peetz D, Hafner G, Lackner KJ. Analytical Characteristics of the AxSYM Cardiac Troponin I and Creatine Kinase MB Assays. *Clinical Chemistry*. 2002; 48(7):110-111.
- 34.** Nichols JH. Laboratory medicine practice guidelines. Evidence-Based Practice for Point-of-Care. Testing. *Washington*. The National Academy of Clinical Biochemistry 2006.
- 35.** Straface AL, Myers JH, Kirchick HJ, Blick KE. A Rapid Point-of-Care Cardiac Marker Testing Strategy Facilitates the Rapid Diagnosis and Management of Chest Pain Patients in the Emergency Department. *Am J Clin Pathol*. 2008; 129:788-795.
- 36.** McDonnell B, Hearty S, Leonard P, O'Kennedy R. Cardiac biomarkers and the case for point-of-care testing. *Clin Biochem*. 2009;42: 549-561.
- 37.** Alere.com. Alere Triage<sup>®</sup> Cardiac Panel [en línea]. Waltham: Alere.com; 2010; [accesado 1 julio 2012]. Disponible en: <http://www.alere.com>.
- 38.** Alere<sup>™</sup>. Triage<sup>®</sup> Cardiac Panel product insert. Waltham: Alere<sup>®</sup>; 2011.
- 39.** Radiometer.com. AQT90 FLEX analyzer [en línea]. Brønshøj: Radiometer.com; 2011; [accesado 1 julio 2012]. Disponible en: <http://www.radiometer.com>.
- 40.** Radiometer Medical Aps. AQT-90 FLEX<sup>®</sup> MYO Test Kit insert. Finland: Radiometer Medical Aps; 2011.
- 41.** Radiometer Medical Aps. AQT-90 FLEX<sup>®</sup> CKMB Test Kit insert. Finland: Radiometer Medical Aps; 2011.
- 42.** Radiometer Medical Pas. AQT-90 FLEX<sup>®</sup> Tnl Test Kit insert. Finland: Radiometer Medical Aps; 2011.

**43.** Singer AJ, Ardise J, Gulla J, Cangro J. Point-of-care testing reduces length of stay in emergency department chest pain patients. *Ann Emerg Med.* 2005 Jun; 45(6):587-91.

**44.** Peetz D, Schweigert R, Jachmann N, Post F, Schinzel H, Lackner KJ. Method comparison of cardiac marker assays on PATHFAST, StratusCS, AxSYM, Immulite 2000, triage, elecsys and cardiac reader. *Clin Lab.* 2006; 52(11-12):605-14.

**45.** Hjortshøj S, Venge P, Ravkilde J. Clinical performance of a new point-of-care cardiac troponin I assay compared to three laboratory troponin assays. *Clin Chim Acta.* 2011; 412(3-4):370-5.

### 5.3 Anexos

## Anexo1. Cedula de captura



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
 CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
 UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE CARDIOLOGA  
 LABORATORIO CLINICO CETRAL

**ANALISIS COMPARATIVO DE LA DETERMINACION DE CK-MB, MIOGLOBINA Y TROPONINA I EN PACIENTES CON DOLOR TORACICO CON RIESGO CARDIOVASCULAR INTERMEDIO-ALTO EN DOS ANALIZADORES POINT OF CARE: TRIAGE (BIOSITE) Y AQT-90 FLEX (RADIOMETER).**

No. Paciente: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Afiliación: \_\_\_\_\_ Cama: \_\_\_\_\_  
 Fecha: \_\_\_\_\_ Nombre: \_\_\_\_\_  
 Diagnostico Inicial: \_\_\_\_\_ Diagnostico Final: \_\_\_\_\_  
 Teléfono: \_\_\_\_\_ Correo Electrónico: \_\_\_\_\_

**Antecedentes**

	Si	No
Tabaquismo		
Alcoholismo		
Diabetes		
Hipertensión		
Dislipidemia		
Enfermedad renal		
Enfermedad pulmonar		
Enfermedad hepática		
IM <sup>1</sup> previo		
Alteraciones del ritmo		
<b>Riesgo x Framingham</b>	<b>Medio</b>	<b>Alto</b>

- 1 Infarto del Miocardio
- 2 Desde el inicio de los sintomas a la toma de la muestra
- 3 Isquemia subepicardica
- 4 Bloqueo completo rama derecha haz de his
- 5 Bloqueo incompleto rama derecha haz de his
- 6 Bloqueo completo rama izquierda haz de his
- 7 Bloqueo incompleto rama izquierda haz de his

**Datos clínicos**

	Si	No
Dolor torácico		
Diaforesis		
Disnea		
Nauseas y/o vomito		
Taquicardia		
Hipotensión		
Duracion de los sintomas <sup>2</sup> (horas)		

**Datos electrocardiográficos**

	Si	No
ISEPIC <sup>3</sup>		
T. Hiperagudas		
BCRDHH <sup>4</sup> /BIRDHH <sup>5</sup>		
BCRIHH <sup>6</sup> /BIRIHH <sup>7</sup>		
BCRIHH+Desnivel ST >/= 1 mm en sentido		
BCRIHH+Desnivel ST >/= 5 mm opuesto		
Segmento ST aplanado		
Segmento ST desnivel negativo		
Segmento ST desnivel positivo		

\_\_\_\_\_ mm  
 \_\_\_\_\_ mm

**Marcadores bioquímicos**

**TRIAGE**

	Resultado	Rango de referencia
CkMB		
Mioglobina		
TnI		
BNP		
Dimero D		

**AQT-90 FLEX**

	Resultado	Rango de referencia
CkMB		
Mioglobina		
TnI		
NT-proBNP		
Dimero D		

Nombre: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

## Anexo 2. Cuadros

**Cuadro 3. Frecuencia en mujeres de los antecedentes patológicos de importancia para la evaluación del paciente.**

Mujeres	si	no	% Si	% No
Tabaquismo	7	25	21.88%	78.12%
Alcoholismo	1	31	3.12%	96.88%
Diabetes	19	13	59.38%	40.62%
Hipertensión	29	3	90.62%	9.38%
Dislipidemia	20	12	62.50%	37.50%
Enfermedad renal	4	28	12.50%	87.50%
Enfermedad pulmonar	2	30	6.25%	93.75%
Enfermedad hepática	0	32	0%	100%
Infarto agudo del miocardio previo	20	12	62.50%	37.50%
Alteraciones del ritmo cardiaco	7	25	21.88%	78.12%

**Cuadro 4. Frecuencia en hombres de los antecedentes patológicos de importancia para la evaluación del paciente.**

Hombres	si	No	% Si	% No
Tabaquismo	22	39	36%	64%
Alcoholismo	13	48	21%	79%
Diabetes	35	26	57%	43%
Hipertensión	22	39	36%	64%
Dislipidemia	42	19	69%	31%
Enfermedad renal	1	60	2%	98%
Enfermedad pulmonar	2	59	3%	97%
Enfermedad hepática	0	62	0%	102%
Infarto agudo del miocardio previo	26	35	43%	57%
Alteraciones del ritmo cardiaco	10	51	16%	84%

**Cuadro 5. Frecuencia en mujeres de manifestaciones clínicas**

<b>Mujeres</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>	<b>% Si</b>	<b>% No</b>
Dolor torácico	32	0	100%	0%
Diaforesis	11	21	34%	66%
Disnea	23	9	72%	28%
Nauseas y/o vomito	16	16	50%	50%
Taquicardia	10	22	31%	69%
Hipotensión	1	31	3%	97%

**Cuadro 6. Frecuencia en hombres de manifestaciones clínicas**

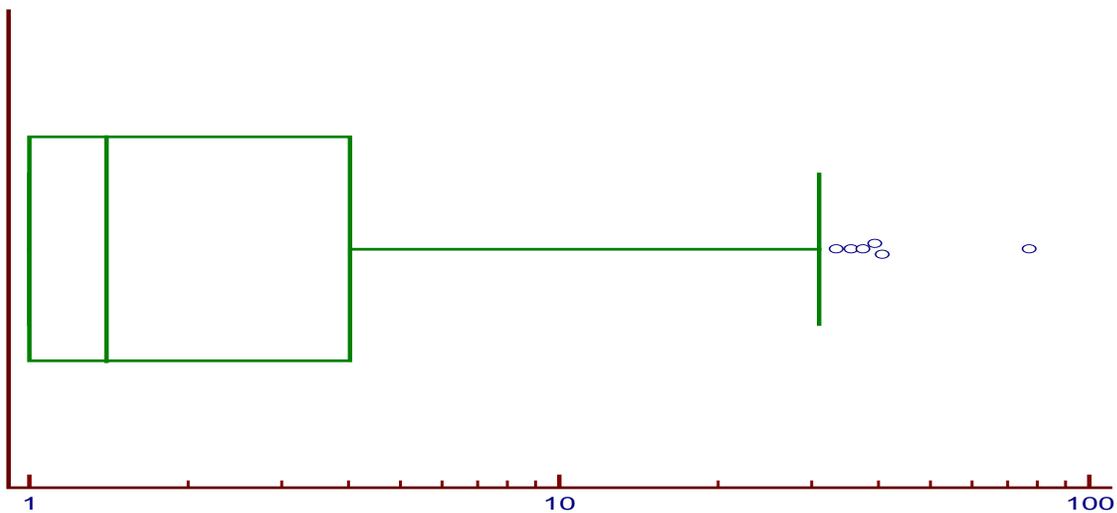
<b>Hombres</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>	<b>% Si</b>	<b>% No</b>
Dolor torácico	61	0	100%	0%
Diaforesis	21	40	34%	66%
Disnea	35	26	57%	43%
Nauseas y/o vomito	28	33	46%	54%
Taquicardia	10	51	16%	84%
Hipotensión	3	58	5%	95%

**Cuadro 7. Duración de los síntomas por grupo de horas**

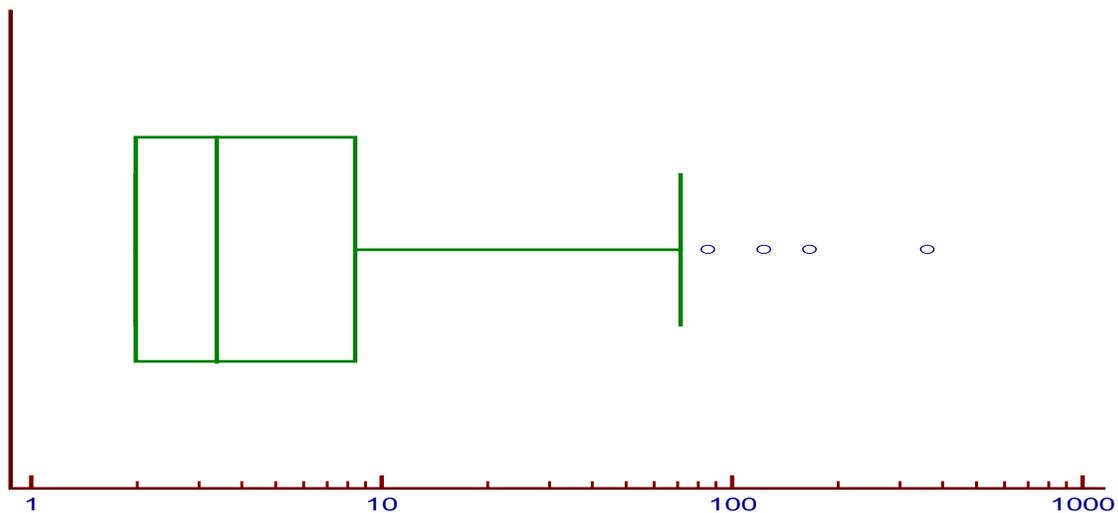
<b>Duración de los síntomas</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
0 a 6 horas	52	56%
6 a 12 horas	19	20%
> 12 horas	22	24%

### Anexo 3. Graficas

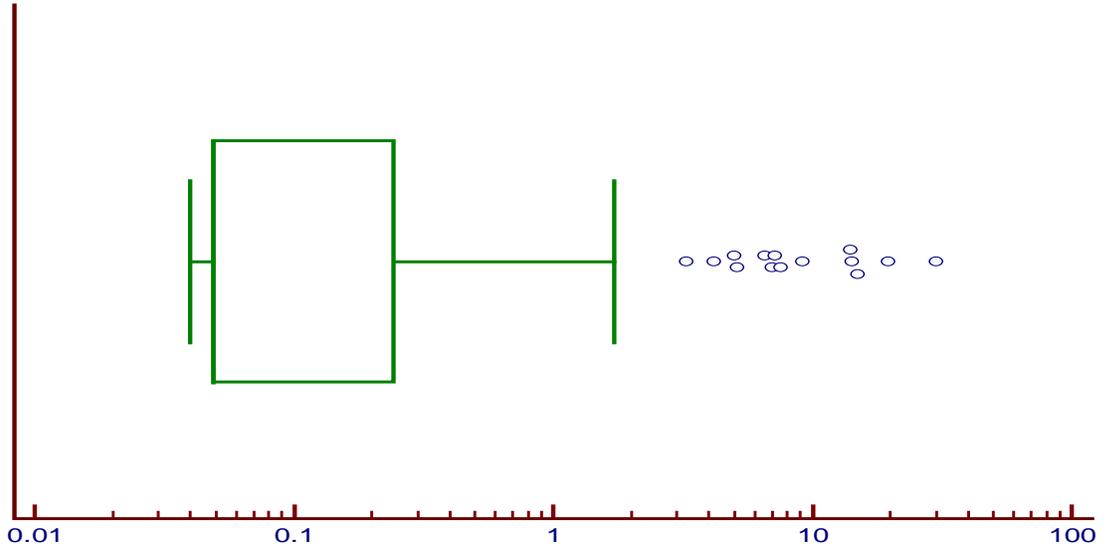
**Grafica 1. Valores extremos CK-MB Triage**



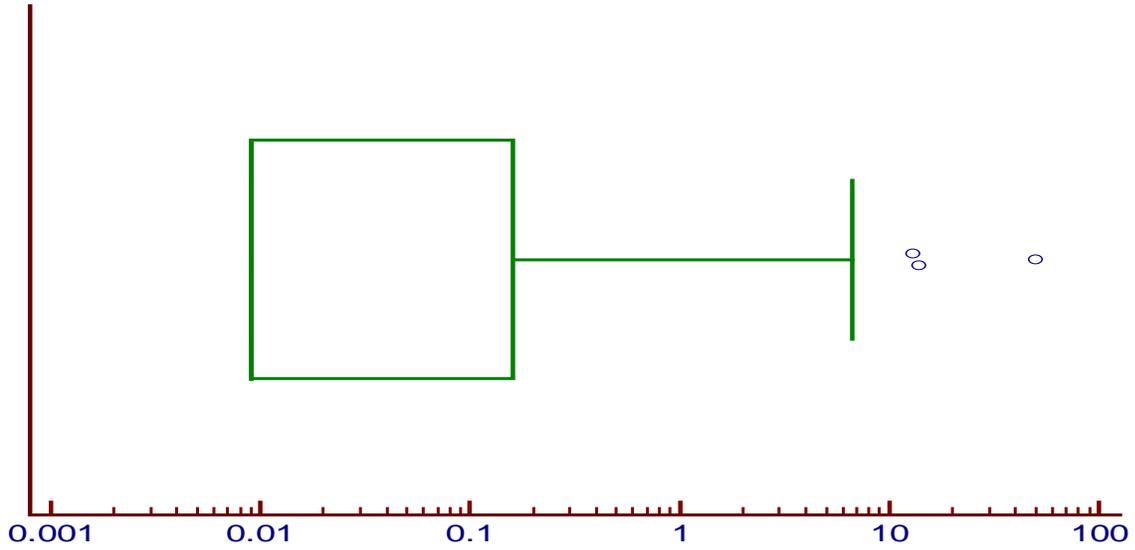
**Grafica 2. Valores extremos CK-MB AQT**



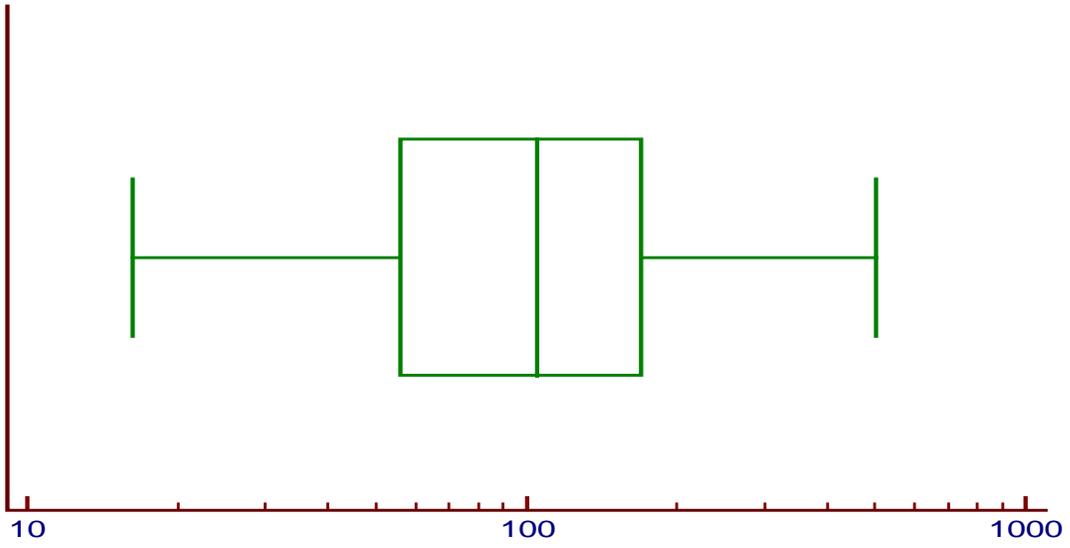
**Grafica 3. Valores extremos Tnl Triage**



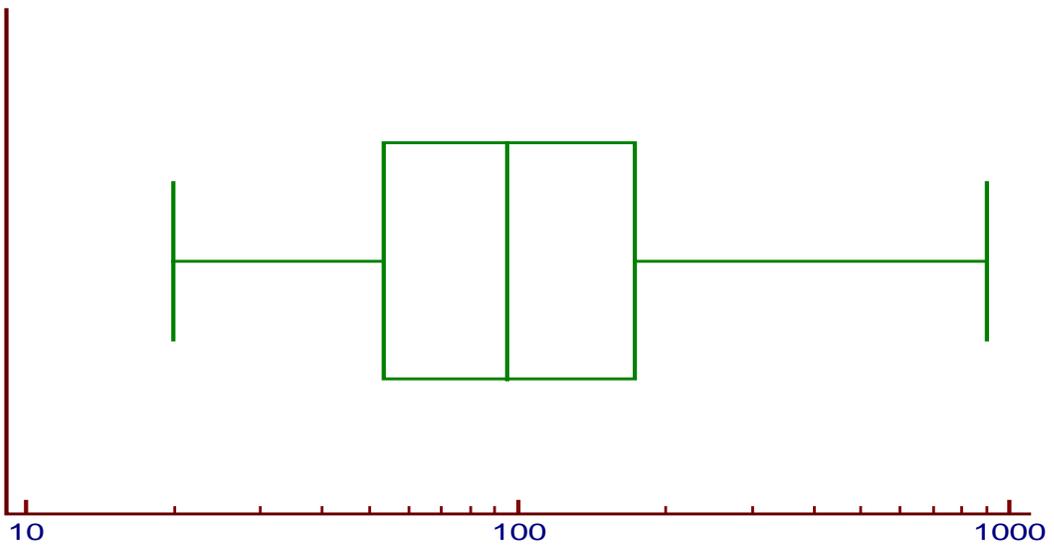
**Grafica 4. Valores extremos Tnl AQT**



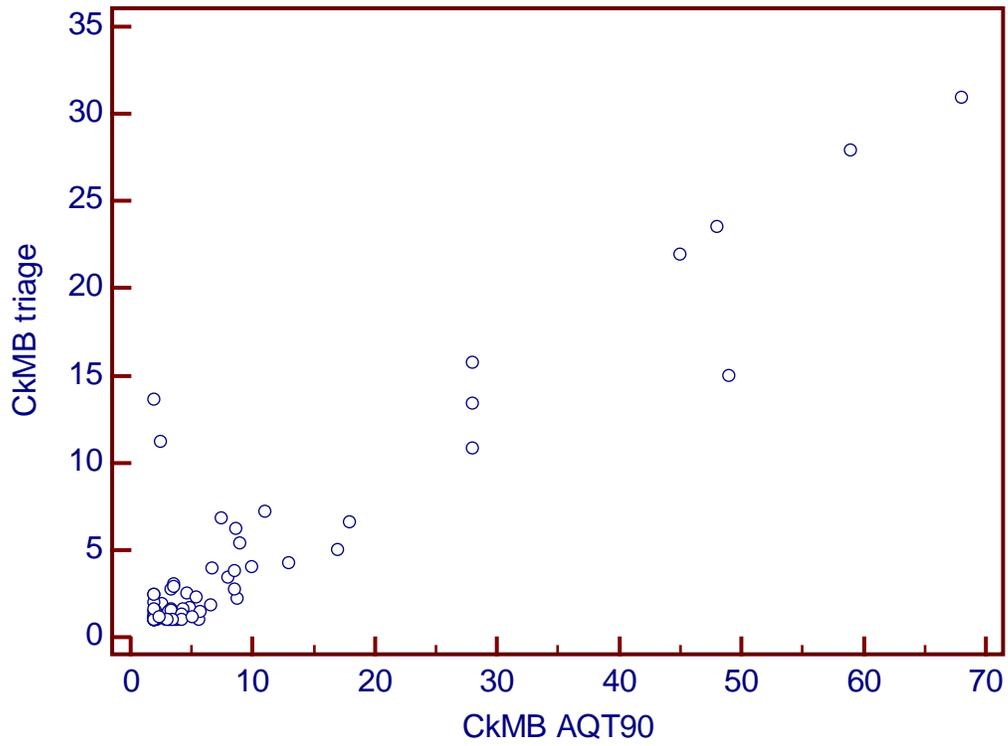
**Grafica 5. Valores extremos Tnl Triage**



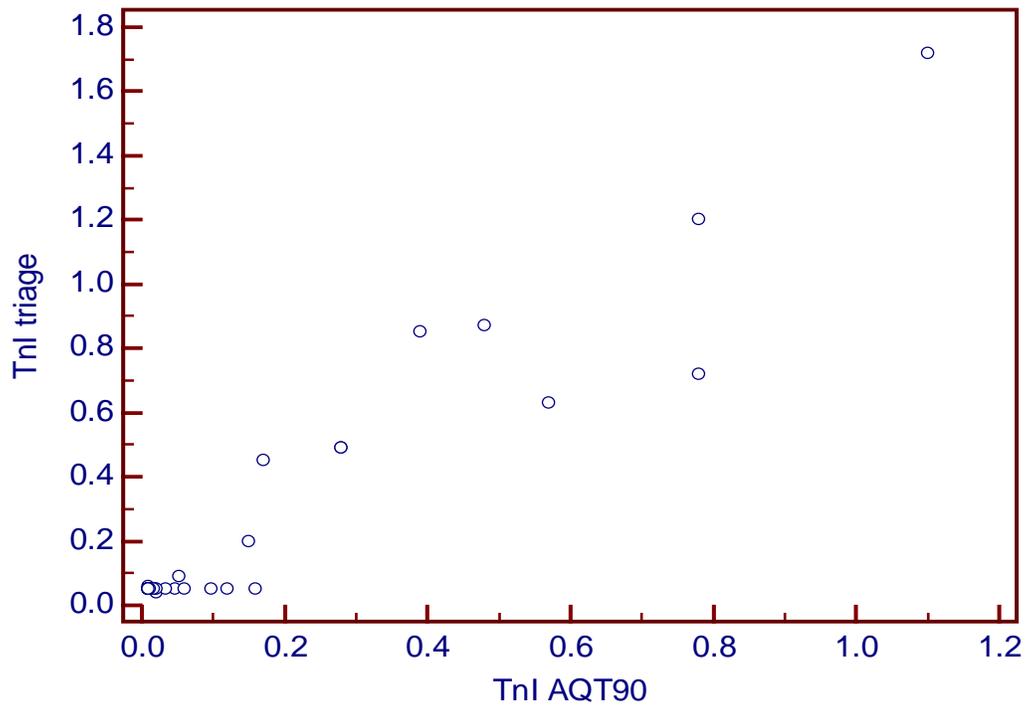
**Grafica 6. Valores extremos Tnl Triage**



**Grafica 7. Correlación rho Spearman, Ck-MB**



**Grafica 8. Correlación rho Spearman, TnI**



**Grafica 8. Correlación rho Spearman, Tnl**

