



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL**

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

**“EVALUACIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE CREATINA QUINASA FRACCIÓN BB COMO  
MÉTODO DIAGNÓSTICO DE EVENTO VASCULAR CEREBRAL TIPO ISQUÉMICO”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTA

**DRA. CINDY GRACIA REYES**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

**MEDICINA INTERNA**

DIRECTORES DE TESIS:

DR. ALBERTO MELCHOR LÓPEZ

DR. DAVID CASTRO SERNA

2015



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

**EVALUACIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE CREATINA QUINASA FRACCIÓN BB  
COMO MÉTODO DIAGNÓSTICO DE EVENTO VASCULAR CEREBRAL TIPO  
ISQUÉMICO**

DRA. CINDY GRACIA REYES

Vo. Bo.

DR. JOSÉ JUAN LOZANO NUEVO

---

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN  
EN MEDICINA INTERNA

Vo. Bo.

DR. ANTONIO FRAGA MOURET

---

DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

**EVALUACIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE CREATINA QUINASA FRACCIÓN BB  
COMO MÉTODO DIAGNÓSTICO DE EVENTO VASCULAR CEREBRAL TIPO  
ISQUÉMICO**

DRA. CINDY GRACIA REYES

Vo. Bo.

DR. ALBERTO MELCHOR LÓPEZ

---

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA  
PROFESOR ADJUNTO  
HOSPITAL GENERAL XOCO

Vo. Bo.

DR. DAVID CASTRO SERNA

---

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA  
HOSPITAL GENERAL TICOMÁN

## **DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS**

A mi familia, mi pilar y mi fuerza, quienes me demostraron que no hay distancias, ni dificultades que no se puedan resolver. Gran equipo que me formó y acompañó a lo largo de este camino.

A mi padre, por estar ahí, siempre presente, con su gran guía y protección.

A mi madre, el primer médico que conocí, quien me ha dado el mejor ejemplo de la calidez y dedicación, necesarios tanto en la vida, como en esta profesión.

A mi hermano, mi mejor amigo, por su cariño, cuidado y alegría invaluable.

A mis amigos, que hice en este camino, quienes con su apoyo, me ayudaron a sobrellevar dificultades.

A mis maestros, grandes modelos a seguir, por enseñarme que no hay límites para el conocimiento.

PORTADA

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

INDICE

Resumen.....	1
Abstract.....	2
Introducción.....	3
Marco teórico.....	3
Planteamiento del problema.....	14
Pregunta de investigación.....	16
Justificación.....	16
Hipótesis.....	17
Objetivos.....	17
Material y métodos.....	18
Diseño del estudio.....	18
Definición de variables.....	20
Tipo de muestreo.....	21
Procedimientos.....	21
Análisis estadístico.....	22
Cálculo del tamaño de muestra.....	23
Resultados.....	24
Conclusiones.....	29
Discusión.....	30
Referencias bibliográficas.....	31
Anexos	
Cronograma de actividades.....	35
Consentimiento informado.....	36
Hoja de recolección de datos.....	37

## RESUMEN

La creatina quinasa (CK) es una enzima intracelular que se encuentra en el citoplasma y en las mitocondrias. La isoenzima cerebral de la creatina quinasa (CKBB) ha sido medida por radioinmunoensayo en sangre y líquido cefalorraquídeo en pacientes con trastornos neurológicos y encontraron un incremento significativo en aquellos pacientes con accidentes cerebrovasculares, así como aquellos con alteraciones del estado de consciencia prolongados, y trauma cerebral. Las concentraciones séricas de CKBB aparentemente se incrementan rápidamente posteriores al daño cerebral y pueden llegar a alcanzar 30-40 veces por arriba del valor control. Los niveles de CKBB se han correlacionado con mejoría clínica y valores altos con severidad. Se ha llegado a considerar como factor diagnóstico y pronóstico en pacientes con mediciones 6 horas posteriores a la lesión y posteriormente a los 6 días. Ante la ausencia de métodos diagnósticos tempranos para la enfermedad vascular cerebral (EVC) tipo isquémica en la actualidad, condicionando una limitante para el inicio del tratamiento específico temprano, se propone el contar con un marcador enzimático que nos oriente de manera temprana al diagnóstico y tratamiento definitivo de ésta patología.

**Objetivo:** Determinar si los niveles séricos de CK BB > a 22 UI/L permiten establecer el diagnóstico de la enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico.

**Hipótesis:** Una prueba positiva (>22 UI/L) de niveles de CKBB es de utilidad para el diagnóstico de enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico.

**Diseño del estudio:** Observacional, Transversal, Analítico.

**Material y métodos.** Se determinó una muestra de 43 pacientes (hombres y mujeres) con diagnóstico de EVC isquémico de menos de 12 horas de evolución, a los cuales se les realizó una determinación de niveles séricos de CKBB y tomografía computarizada de cráneo a su ingreso y a las 72 horas, Los pacientes con presencia de isquemia cerebral corroborada a las 72 horas se derivaron al grupo de casos y aquellos con ausencia de la misma se derivaron al grupo de controles.

**Análisis estadístico.** Se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión, así como tabulación con tablas 2 x 2. Se realizó Cálculo de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. También curvas ROC para determinar el punto de corte de CKBB y realización de riesgo relativo. Considerando como estadísticamente significativa una p menor de 0.05.

**Resultados.** De los pacientes incluidos 53.4 % fueron del género masculino, con una media de edad de  $59.4 \pm 19$  años, el 34.8% de los pacientes no presentaban comorbilidades. En la comparación de la prueba evaluada con la prueba de referencia (TC de cráneo) se obtuvo una sensibilidad de 38%, especificidad 89%, VPP 80%, VPN 60%. Con el área bajo la curva de 93% y OR en 6.1

**Conclusiones.** Se concluye que una prueba negativa de CKBB (<22 UI/L) es de utilidad para descartar el diagnóstico de EVC de tipo isquémico.

**Palabras clave:** Creatina quinasa, Enfermedad vascular cerebral tipo isquémica.

## SUMMARY

Creatine kinase (CK) is an intracellular enzyme found in the cytoplasm and mitochondria. The brain isoenzyme of creatine kinase (CKBB) was measured by radioimmunoassay in blood and cerebrospinal fluid in patients with neurological disorders and found a significant increase in patients with stroke and those with altered state of consciousness extended, and trauma cerebral. Serum CKBB apparently increase rapidly after the brain damage and can reach 30-40 times above the control value. CKBB levels have been correlated with clinical improvement and high values with severity. It has come to regard as a diagnostic and prognostic factor in patients with measurements 6 hours after the injury and then at 6 days. In the absence of early diagnosis methods for cerebral vascular disease (CVD) today ischemic type, determining a limiting factor for the initiation of specific treatment early, have proposed an enzymatic marker to guide us so early diagnosis and treatment final of this pathology.

Objective: To determine whether serum levels of CK BB > 22 IU / L allow the diagnosis of cerebral ischemic vascular disease.

Hypothesis: A positive test (> 22 IU / L) levels CKBB is useful for the diagnosis of cerebral ischemic vascular disease.

Study Design: Observational, Cross, Analytical.

Material and methods. A sample of 43 patients (men and women) with a diagnosis of ischemic stroke less than 12 hours old, whom they made a determination of serum CKBB and cranial computed tomography scans on admission and at 72 hours was determined, patients with confirmed presence of cerebral ischemia at 72 hours were derived group and those cases lack thereof derived control group.

Statistical Analysis. Descriptive statistics tab with 2 x 2 tables was used with measures of central tendency and dispersion, as well. Calculation of sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value was performed. ROC curves also for determining cutoff CKBB and performing relative risk. Whereas statistically significant when P 0.05.

Results. Of the patients included 53.4% were males, with a mean age of  $59.4 \pm 19$  years, 34.8% of patients had not comorbidities. In the comparison of the evaluated test with the reference test (cranial CT) sensitivity 38%, specificity 89%, PPV 80%, NPV 60% was obtained. With the area under the curve of 93% and OR 6.1

Conclusions. We conclude that a negative test of CK BB (<22 IU / L) is useful to exclude the diagnosis of ischemic CVD.

Keywords: Creatine kinase, Ischemic cerebral vascular disease type.



## INTRODUCCIÓN

### Marco teórico

La enfermedad vascular cerebral (EVC) es un síndrome clínico caracterizado por el rápido desarrollo de signos neurológicos focales, que persisten por más de 24 horas, sin otra causa aparente que el origen vascular. Se clasifica en 2 subtipos: isquemia y hemorragia.

La isquemia cerebral es la consecuencia de la oclusión de un vaso y puede tener manifestaciones transitorias (ataque isquémico transitorio) o permanentes, lo que implica un daño neuronal irreversible.

En la hemorragia cerebral la rotura de un vaso da lugar a una colección hemática en el parénquima cerebral o en el espacio subaracnoideo. (1)

Epidemiología: La enfermedad vascular cerebral es uno de los principales problemas de salud pública en todos los países industrializados ya que de acuerdo con la organización mundial de salud (OMS), ésta representa la tercera causa de muerte y la primera de invalidez en los adultos, sólo precedida por las enfermedades cardíacas y por tumores malignos.

Tiene una incidencia mundial de 1.5 a 4 casos por cada 1000 habitantes, y una prevalencia de 8-30 por cada 1000 habitantes.

En México, la EVC ocupa el sexto lugar como causa de muerte entre la población general, cuarto lugar entre el género femenino y sexto en el masculino. Sus elevadas incidencia y prevalencia suponen notables costes humano y económico.

En nuestro país, durante el decenio de 1970, la enfermedad vascular cerebral se reportó como la séptima causa de muerte, con tasa de 24.7 defunciones por cada 100 000 habitantes. En el transcurso de los años 1990-2000 la enfermedad vascular cerebral estuvo entre las primeras ocho causas de muerte en el país y entre las primeras cinco causas de muerte en la ciudad de México. La tasa de mortalidad por EVC en mujeres en 2003 fue de 27.2 mientras que para los hombres esta tasa fue de 24.2 del total de muertes por EVC 53.1 correspondió a mujeres y 46.9% a hombres en 2003. La edad promedio para los hombres fue de 71.9 años y para las mujeres de 74.6 años.

Se estima que aproximadamente 20% de los supervivientes requieren cuidados especiales durante tres meses después del evento y casi 30% quedan con una discapacidad grave permanente. (4,5)

Datos de la secretaría de salud de México muestran que en nuestro país la tasa de mortalidad por EVC se ha incrementado a partir del año 2000, particularmente en menores de 65 años. Durante el 2007 del total de egresos en hospitales públicos el 1% fue atribuido a EVC mientras que en el 2008 la tasa de mortalidad fue de 28.3/100 000 habitantes. (3)

En los países occidentales la isquemia y el infarto constituyen el 85 a 90% de todo el grupo de enfermedades vasculares cerebrales. (1)

En estados unidos se registran cada año 700 000 casos de enfermedad vascular cerebral. Se considera que el accidente cerebrovascular es la tercera causa de muerte en ese país, donde aproximadamente 200 000 personas fallecen al año como consecuencia de este padecimiento.

Esta enfermedad implica gastos monetarios cuantiosos. Durante el año 2004 el costo por atención directa e indirecta de los 4.8 millones de pacientes estadounidenses con esta enfermedad fue de 53, 600 millones de dólares.

En España la enfermedad vascular cerebral, junto con la enfermedad de Parkinson y la demencia constituyen 50% de las discapacidades en personas ancianas.

La incidencia en España es parecida a la de los países vecinos; es decir, 176 casos por cada 100 000 habitantes; sin embargo, esta tendencia va con aumento, quizá debido a la mayor esperanza de vida de los habitantes de ese territorio.

Por lo que se refiere al tipo de accidente cerebrovascular en España se reporta que aproximadamente 80% de los eventos son isquémicos, 10% hemorragia parenquimatosa y el 10% restante incluye hemorragia subaracnoidea y accidente cerebrovascular en pacientes en quienes no se determinó si fueron isquémicos o hemorrágicos por falta de información en el expediente clínico. (4)

Etiología y factores de riesgo: las causas más frecuentes de enfermedad vascular son: trombosis aterosclerótica, hemorragia cerebral hipertensiva, crisis isquémica transitoria, embolismo, rotura de aneurismas o malformación arteriovenosa, vasculitis, tromboflebitis, alteraciones hematológicas, etc.

Los factores de riesgo más frecuentes son: Hipertensión arterial, diabetes, obesidad, adicción a drogas, hiperhomocistinemia, raza, factores hereditarios, tabaquismo, etc.

En un estudio retrospectivo y observacional de los ingresos en el servicio de medicina interna en el Hospital General La Perla durante el periodo de enero de 2009 a marzo del 2011 mediante la revisión de expedientes clínicos se revisaron un total de 147 pacientes quedando un total de 80 para el estudio por criterios de inclusión.

Se analizaron los principales factores de riesgo para cada tipo de EVC encontrándose 87.5% para la hipertensión arterial, principal factor de riesgo, sucedido por diabetes mellitus, dislipidemia, tabaquismo y cardiopatía en ese orden. Se identificó que el EVC fue de origen isquémico con 51 casos (63.75%), se registraron 17 defunciones: 21.25% del total de los casos estudiados de dichas defunciones 70.5% correspondió a EVC hemorrágico y 19.4% correspondió a EVC isquémico; edad promedio de 64 años y estancia intrahospitalaria de 6.8 días. (5)

En otro estudio realizado en cinco hospitales de la ciudad de México se reportaron 488 casos de tipo EVC isquémico (72.9%), 135 hemorragias parenquimatosas (20.17%) y 46 hemorragias subaracnoideas (6.8%).

El territorio más afectado fue el de la arteria cerebral media (84.3%) y la hipertensión arterial sistémica fue el factor de riesgo más frecuente en este grupo de pacientes. La media en días de estancia hospitalaria fue de 9.87 (desviación estándar 9.57%) y la mortalidad se reportó en 26% (174 pacientes). (4)

En estudios previos se demuestra que la incidencia de enfermedad vascular cerebral se relaciona estrechamente con la edad. Está reportado que la incidencia es de 22 por cada 10,000 en individuos de 45 a 54 años de edad y aumenta a 83 por cada 10 000 de 65 a 74 años de edad. Otras publicaciones reportan que, aproximadamente 30 % de estos eventos suceden en personas menores de 65 años de edad. (4)

Los infartos cerebrales pueden subdividirse con base en diferentes parámetros 1) anatómico; circulación anterior o carotidea y circulación posterior o vertebrobasilar, y 2) de acuerdo con el mecanismo que lo produce, lo que permite establecer medidas de prevención secundaria.

La clasificación TOAST, es la más utilizada, y define 5 grupos que a continuación se detallan:

a) Aterosclerosis de grandes vasos. Es el mecanismo más frecuente. La aterosclerosis extracraneal afecta principalmente la bifurcación carotídea, la porción proximal de la carótida interna y el origen de las arterias vertebrales.

El infarto cerebral secundario a aterosclerosis es el resultado de la oclusión robótica o tromboembólica de los vasos.

Debe sospecharse en pacientes con factores de riesgo vascular y puede confirmarse a través de doppler carotídeo, angioresonancia o angiotomografía y en algunos casos con angiografía cerebral. Los siguientes hallazgos apoyan aterosclerosis: a) estenosis sintomática mayor al 50% en una de las principales arterias cerebrales, b) infarto cerebral mayor de 1.5 cm y c) exclusión de otras etiologías probables.

b) Cardioembolismo. Se debe a la oclusión de una arteria cerebral por un embolo originado a partir del corazón. Se caracteriza por a) signos neurológicos de aparición súbita con déficit máximo al inicio (sin progresión de síntomas y mejoría espontánea), b) infartos cerebrales múltiples en diferentes territorios arteriales, c) infartos cerebrales superficiales, corticales o con transformación hemorrágica por recanalización, d) fuente cardioembólica y e) ausencia de otras causas posibles. Las enfermedades cardíacas embolígenas se catalogan como de alto (embolismo mayor a 6% por año) y bajo riesgo (menor a 1% anual).

Es de especial importancia la fibrilación auricular no valvular debido a su alta frecuencia. Es un fuerte predictor de infarto cerebral y de recurrencia,

algunos estudios muestran que es la principal causa de embolismo cardiaco, lo que explica más de 75,000 casos de infartos cerebrales por año con alto riesgo de recurrencia temprana.

c) Enfermedad de pequeño vaso cerebral. El infarto lacunar es un infarto cerebral menor de 15 mm de diámetro, localizado en el territorio irrigado por una arteriola. Explica alrededor del 25% de los infartos cerebrales, son más frecuentes en hispanoamericanos y puede asociarse con demencia vascular. Ocurren principalmente en las arterias lenticuloestriadas y talamoperforantes.

Aunque se han descrito por lo menos 20 síndromes lacunares, los 5 más frecuentes son: hemiparesia motora pura, síndrome sensitivo puro, síndrome sensitivo-motor, disartria-mano torpe y hemiparesia atáxica. Los principales factores de riesgo asociados son hipertensión arterial y diabetes mellitus. Los hallazgos que apoyan la enfermedad de pequeño vaso son a) síndrome lacunar, b) historia de diabetes o hipertensión arterial, c) infarto cerebral menor de 1.5 cm localizado en estructuras profundas y c) exclusión de otras causas.

d) Otras causas. Se presentan principalmente en menores de 45 años, aunque no son exclusivas de este grupo. Las más frecuentes son vasculopatías no aterosclerosas como: disección arterial cérvico-cerebral, fibrodisplasia muscular, enfermedad de Takayasu, vasculitis del sistema nervioso central y enfermedad de Moya-Moya. De ellas la más frecuente en

nuestro medio es la disección arterial que representa hasta 25% de los infartos cerebrales en menores de 45 años.

Se produce por desgarro de la pared arterial, dando lugar a la formación de un hematoma intramural. Puede manifestarse con síntomas locales, infartos cerebrales o ser asintomática. La displasia fibromuscular, la vasculitis del sistema nervioso central, las trombofilias el síndrome antifosfolípidos son menos frecuentes, pero deben investigarse en sujetos jóvenes sin causa evidente del infarto cerebral.

e) Etiología no determinada. Incluye infartos cerebrales con más de una etiología posible o aquellos en los que a pesar de una evaluación completa no se determina la causa, o que tienen una evaluación incompleta. (1)

Fisiopatología: Una vez que existe oclusión de un vaso cerebral, se desencadena una cascada de eventos bioquímicos que inicia con la pérdida de la energía y que termina en muerte neuronal.

Otros eventos incluyen el exceso de aminoácidos excitatorios extracelulares, formación de radicales libres, inflamación y entrada de calcio a la neurona.

Después de la oclusión el núcleo central se rodea por un área de disfunción causada por alteraciones metabólicas e iónicas, con integridad estructural conservada, a lo que se denomina “penumbra isquémica”.



Farmacológicamente esta cascada isquémica puede ser modificada y disminuir sus efectos deletéreos, lo que representa en la actualidad una de las áreas de investigación más activa. (1,2)

Manifestaciones clínicas: La principal característica clínica es la aparición súbita del déficit neurológico focal, aunque ocasionalmente puede presentarse con progresión escalonada o gradual.

Las manifestaciones dependen del sitio de afección cerebral, frecuentemente son unilaterales e incluyen alteraciones del lenguaje, campo visual, debilidad hemicorporal y pérdida de la sensibilidad. (1)

Diagnóstico: La evaluación inicial de un paciente con sospecha de enfermedad cerebrovascular debe incluir un examen clínico neurológico completo y además debe incluir biometría hemática, cuenta plaquetaria, tiempos de coagulación, fibrinógeno, electrolitos séricos, glucosa, pruebas de funcionamiento renal y hepático, gasometría arterial, electrocardiograma, radiografía de tórax y tomografía computarizada de cráneo.

Algunos de estos recursos no están disponibles en algunas unidades, teniendo disponible tomografía computarizada la cual presenta como limitantes que solo puede demostrar hipodensidades en el 20% de los casos iniciales de isquemia cerebral, y que requiere esperar para su realización un mínimo de 48 horas de evolución cuando el infarto ya está establecido para poder hacer la diferenciación entre evento isquémico o hemorrágico. (4)

Es importante definir lo más tempranamente posible el diagnóstico del evento isquémico que en este caso nos compete a fin de evitar la progresión del daño neuronal y tratar de establecer medidas tendientes a restablecer el aporte metabólico a la región afectada y áreas circunvecinas.

Actualmente es posible la determinación de enzimas que se encuentran elevadas ante eventos morbosos que favorecen la elevación de éstas. Con ello se facilita el diagnóstico en forma temprana y no invasiva de algunas enfermedades.

Como ejemplos de ello la determinación de la isoenzima creatina quinasa MB en el infarto agudo de miocardio; la evaluación de transaminasas en el daño hepático; y la determinación de amilasa en la pancreatitis.

Se han descrito en líquido cefalorraquídeo la detección de lactato deshidrogenasa, aspartato aminotransferasa, alanino aminotransferasa, y creatina quinasa en pacientes con hipoxia cerebral (7). La creatina quinasa (CK) es una enzima intracelular que se encuentra en el citoplasma y en las mitocondrias.

Está formada por dos subunidades. Cada una de estas subunidades tiene un peso molecular aproximado de 40 000 Daltons. Estas subunidades (B para cerebro, M para músculo) se combinan para producir las isoenzimas de CK. Solamente existen 3 pares de estas subunidades conocidas como M, B y Mí, las cuales se denominan CK MM (muscular), CK BB (cerebral) y CK MB (en tejido miocárdico). (8, 9,10)

Diversas proteínas han sido medidas en sangre y líquido cefalorraquídeo posterior a trauma, incluyendo la lactato deshidrogenasa, creatina quinasa, y proteínas de mielina. En dichos estudios generalmente se muestra una correlación entre la concentración sérica de estos marcadores y la amplitud de la lesión cerebral sin embargo estos métodos no tienen la sensibilidad suficiente para monitorizar menores grados de daño cerebral y no se ha establecido ninguno de estos marcadores en el diagnóstico y manejo del paciente.

La isoenzima cerebral de la creatina quinasa (CKBB) ha sido medida en daños cerebrales por fluorescencia y por espectrofotometría. Bell et al midieron la CKBB por radioinmunoensayo en sangre y líquido cefalorraquídeo en pacientes con trastornos neurológicos y encontraron un incremento significativo en aquellos pacientes con accidentes cerebrovasculares, así como aquellos con alteraciones del estado de consciencia prolongados, y trauma cerebral. Otros estudios han encontrado un aumento significativo en las concentraciones séricas de esta en pacientes con epilepsia, miopatía cervical y degeneración cerebelar. Aparte de los trastornos neurológicos detectados por radioinmunoensayo también se ha demostrado un aumento de CKBB en patologías malignas. (21)

Para determinar la CK BB el principio de esta técnica está fundamentado en la incorporación de un anticuerpo dentro del reactivo CK. Este anticuerpo se unirá e inhibirá la actividad de la subunidad M de la CK-MB.

Por lo que solo se va a medir la actividad en suero de la subunidad B. por ello un aumento en la actividad sérica de estas enzimas es índice de lesión celular.

El radioinmunoensayo para creatina quinasa ha estimado aproximadamente 1000 veces mayor sensibilidad que la espectrofotometría convencional. (21)

Las concentraciones séricas de CKBB aparentemente se incrementan rápidamente posteriores al daño cerebral y pueden llegar a alcanzar 30-40 veces por arriba del valor control. En pacientes con daño severo se han encontrado concentraciones elevadas hasta 10 veces el valor de lo normal tres a seis días posterior a la lesión. En lesiones menos severas se han encontrado elevadas 2 a 3 días.

Los niveles de CKBB se han correlacionado con mejoría clínica y valores altos con severidad. Se ha llegado a considerar como factor diagnóstico y pronóstico en pacientes con mediciones 6 horas posteriores a la lesión y posteriormente a los 6 días. (21)

La extensión y gravedad de la lesión y tejido involucrado, determinarán la magnitud de la elevación de la CK y la isoenzima específica.

Se cuenta con un estudio previo en Corea el cual documenta que los valores séricos de CK BB en sujetos sanos son de  $0.39 \pm 0.2$  u/l (16,17) posterior a estudio tomográfico. (15)

Pfeiffer demostró que los niveles séricos de CK BB pueden elevarse por la aplicación de medios de contraste que son empleados en diversos estudios tomográficos.

El nivel máximo de CK BB asociado a dichos procedimientos se encuentra en las primeras 4 horas de iniciado el estudio radiológico. (15)

Otros estudios como el realizado por Nussinovith y colaboradores en 1996 documentan que los cambios en CK BB pueden ser indicadores tempranos de estrés oxidativo en la neurona, condición presente en los eventos isquémicos. (10)

Igualmente se ha correlacionado como indicador de severidad en eventos vasculares cerebrales de tipo hemorrágico, con una especificidad y valor predictivo positivo de un 100% como marcador de severidad. Con una sensibilidad de un 70% como predictor de mejoría clínica. (20)

En un estudio realizado en pacientes con evento vascular cerebral y traumatismos se encontró una elevación de la isoenzima en pocas horas en 16 de 62 pacientes (26%), así mismo la elevación fue encontrada en sangre periférica en 13 de 23 pacientes con daño cerebral difuso comparado con 3 de 39 (7.6%) pacientes con evento vascular cerebral ( $P < 0.0005$ ).  $d = 0.19$ , la mortalidad de estos pacientes con elevación de CKBB sérica fue del 63% comparado con el 39% sin elevación de CKBB sérica.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es el valor diagnóstico de las concentraciones séricas de creatina quinasa (CKBB) en la enfermedad cerebral vascular de tipo isquémico?

## **JUSTIFICACIÓN**

La ausencia de métodos diagnósticos tempranos para el diagnóstico de enfermedad vascular cerebral tipo isquémica en la actualidad condiciona una limitante para el inicio del tratamiento específico temprano con un consecuente aumento en la mortalidad por ésta entidad.

Una identificación temprana permitiría instituir un tratamiento adecuado.

Si se llegara a contar con un marcador enzimático que nos orientara de manera temprana al diagnóstico y tratamiento definitivo de la misma se disminuiría la mortalidad, secuelas neurológicas por esta entidad patológica, así como costos en el sistema de salud.

## HIPÓTESIS

### ⊙ Hipótesis Nula

- Una prueba positiva (>22 UI/L) de niveles séricos de CKBB no es de utilidad para el diagnóstico de EVC isquémico

### ⊙ Hipótesis Alterna

- Una prueba positiva (>22 UI/L) de niveles de CKBB es de utilidad para el diagnóstico de EVC isquémico

## OBJETIVOS

### ⊙ General

- Determinar si los niveles séricos de CKBB > a 22 UI/L permiten establecer diagnóstico de la enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico

### ⊙ Específico

- Determinar el tipo de EVC mediante tomografía computarizada de cráneo.
- Determinar los niveles de CKBB en cada paciente con enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico para establecer su elevación

- Determinar la proporción de eventos vasculares cerebrales de tipo isquémico cuando se tienen niveles séricos de CKBB > 22 UI/L
- Determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la determinación de CKBB para el diagnóstico de EVC isquémico.
- Determinar cuál es el riesgo de desarrollar infarto cerebral en pacientes con datos clínicos enfermedad cerebrovascular y concentraciones >22 UI/L de CKBB

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Diseño del estudio**

Se diseñó un estudio transversal analítico

El estudio se llevó a cabo de Agosto de 2011 a Marzo del 2014, en pacientes ingresados al servicio de medicina interna en el Hospital General de Ticomán y Hospital General Xoco, pertenecientes a la Secretaría de Salud del Distrito Federal.

Criterios de inclusión:

- Todo paciente con diagnóstico clínico de enfermedad vascular cerebral con menos de 12 horas de evolución que acudió al servicio de urgencias.



- Que haya sido internado al servicio de medicina interna de los hospitales especificados

Criterios de exclusión:

- No aceptación de familiares para inclusión del paciente en el estudio.
- Acudir al servicio de urgencias después de 12 horas de iniciado con datos clínicos de enfermedad vascular cerebral.
- Presencia de EVC hemorrágico corroborado por TC inicial.
- Antecedente de demencia, epilepsia.
- Cuadro clínico de traumatismo craneoencefálico.
- Fallecimiento a las 72 hrs antes de la determinación de CKBB y/o la evaluación del caso mediante tomografía computarizada de cráneo.

Criterios de eliminación:

- Documentación mediante tomografía computarizada de cráneo de otra enfermedad neurológica diferente del EVC isquémico como causa de hospitalización.
- Presencia de EVC con transformación hemorrágica corroborado por TAC a las 72 hrs.
- Presencia de crisis convulsivas durante su estancia hospitalaria
- En los que no se pudo realizar el diagnóstico definitivo con tomografía computarizada de cráneo.

## Definición de variables

Variable	Tipo	Definición operacional	Escala de medición	Calificación
CKBB	Independiente	<p>Isoforma cerebral de la creatinina quinasa. Es un dímero de las subunidades cerebrales.</p> <p>Definición operativa: Niveles elevados de CKBB mayor o igual a 22 UI/L</p> <p>Niveles no elevados de CKBB menores a 22 UI/L</p>	<p>UI /L</p> <p>Cualitativa</p> <p>Dicotómica</p>	<p>&gt;22 UI /L Positivo</p> <p>&lt;22 UI / L Negativo</p>
Enfermedad vascular cerebral isquémica	Dependiente	<p>Definición conceptual: es un síndrome clínico caracterizado por el rápido desarrollo de signos neurológicos focales, que persisten por más de 24 horas, sin otra causa aparente que el origen vascular</p>	<p>Cualitativa</p> <p>Dicotómica</p>	<p>Presente</p> <p>o</p> <p>ausente</p>

		Definición operativa: Observación en tomografía de cráneo simple de hipodensidad		
--	--	---	--	--

### **Tipo de muestreo**

En función del universo para la obtención de la muestra y para satisfacer las características requeridas para el ingreso al estudio, se realizó un muestreo por cuota.

### **Procedimientos**

Pacientes que ingresan al servicio de medicina interna en los hospitales de Ticomán y Xoco pertenecientes a la secretaría de salud del distrito federal, con diagnóstico de enfermedad vascular cerebral de menos de 12 horas de evolución que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión

1. Se solicitó consentimiento informado al familiar responsable del paciente con diagnóstico de enfermedad vascular cerebral que cumplió con los criterios de selección.
2. Llenado de formato de recolección de datos
3. Toma sanguínea a el ingreso y a las 72 horas para determinación de niveles séricos de CKBB

4. Almacenamiento de muestras para posterior procesamiento en laboratorio clínico
5. Realización de tomografía computarizada de cráneo al ingreso y a las 72 horas de ocurrido el evento.
6. Pacientes con presencia de isquemia cerebral corroborada a las 72 horas se derivaron a grupo de casos.
7. Aquellos con ausencia de isquemia cerebral corroborada por tomografía computarizada de cráneo a las 72 horas se derivaron a grupo de controles.

### **Análisis estadístico**

Se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y medidas de dispersión para la descripción de las características demográficas de base y las variables en estudio, así como tabulación con tablas 2 x 2.

Se realizó Cálculo de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. Se realizaron curvas ROC para determinar el punto de corte de CKBB, así como realización de riesgo relativo.

Todos los cálculos se realizaron manualmente y también por medio del paquete estadístico SPSS edición 20. Se consideró como estadísticamente significativa una p menor de 0.05.

## Cálculo del tamaño de la muestra

El cálculo del tamaño de la muestra se realizó estimando una población finita de acuerdo a la prevalencia obtenida de EVC de tipo isquémico en México de un 30%. Con lo anterior se desarrolló el cálculo mediante la siguiente fórmula:

$$n = \frac{z_{\alpha}^2 s^2}{d^2}$$

$$n = \frac{(1.96) (1.96) ((0.3) (1-0.3))}{(0.19) (0.19)}$$

$$n = \frac{3.84 ( 0.21 )}{0.0361}$$

$$n = 0.8064$$

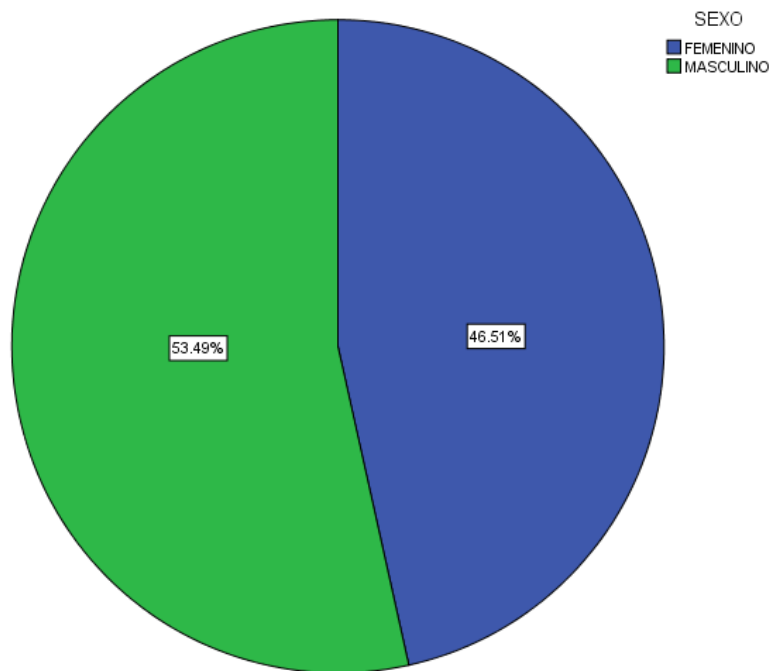
$$0.0361$$

$$n = 22.3 \quad n = 22.3 \quad \text{Prevalencia: 30\%} \quad d = 0.19$$

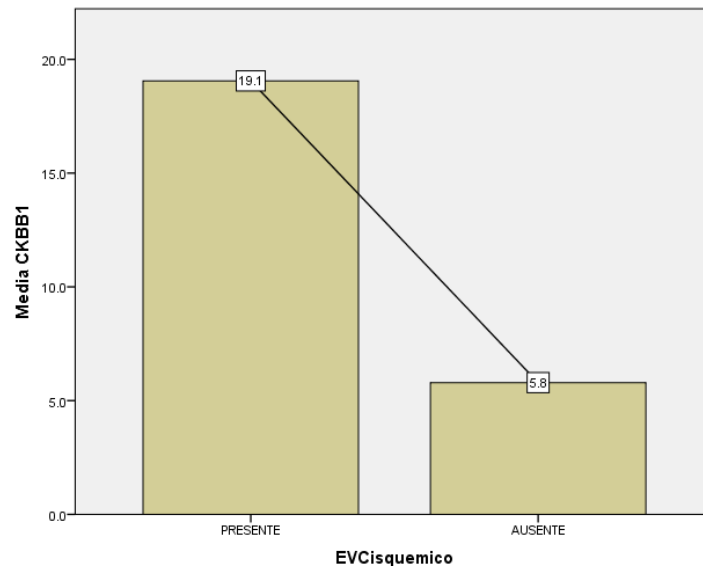
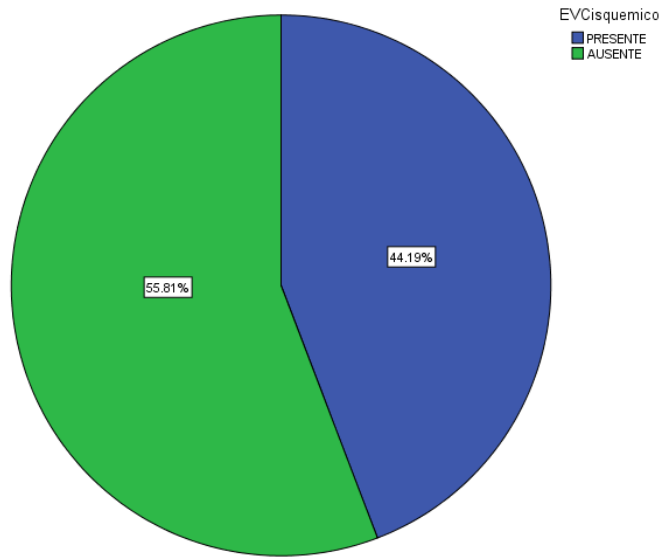
Como resultado se concluyó un total de 22 pacientes por grupo como muestra para el estudio

## RESULTADOS

En el estudio se incluyeron 43 pacientes de los cuales el 53.4% fueron del género masculino, con una media de edad de  $59.4 \pm 19$  años.

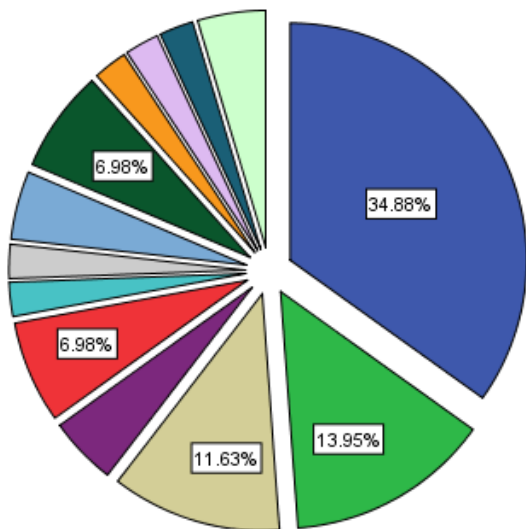


Se evaluó la escala de coma de Glasgow el cual mostró una media total de  $12.6 \pm 3.4$  puntos y a todos se les midió el nivel sérico de CKBB con una media de  $11.6 \pm 8.7$ .



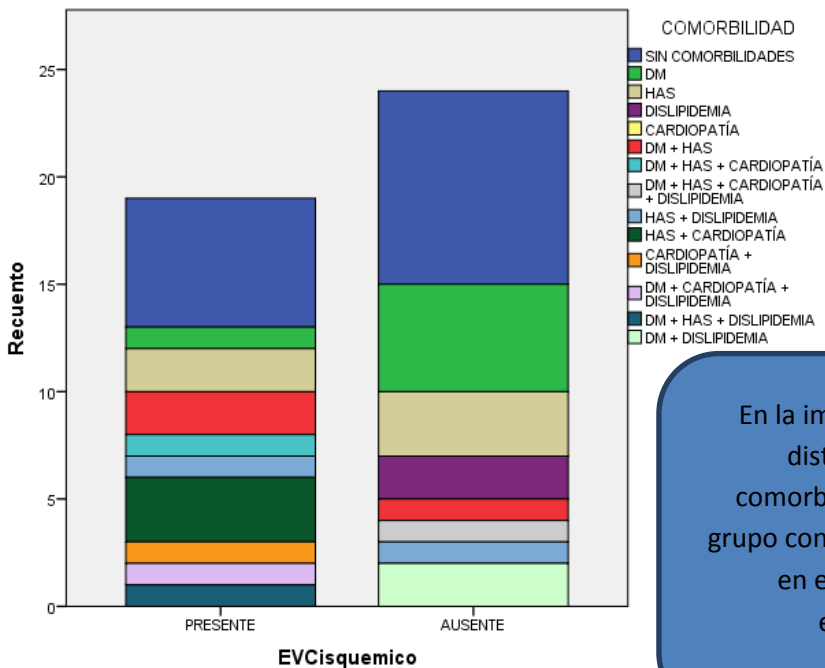
COMORBILIDAD

- SIN COMORBILIDADES
- DM
- HAS
- DISLIPIDEMIA
- CARDIOPATÍA
- DM + HAS
- DM + HAS + CARDIOPATÍA
- DM + HAS + CARDIOPATÍA + DISLIPIDEMIA
- HAS + DISLIPIDEMIA
- HAS + CARDIOPATÍA
- CARDIOPATÍA + DISLIPIDEMIA
- DM + CARDIOPATÍA + DISLIPIDEMIA
- DM + HAS + DISLIPIDEMIA
- DM + DISLIPIDEMIA



La mayoría de los pacientes (34.8%) no presentaban comorbilidades.

De las comorbilidades la más frecuente fue la DM con el 13.9%, seguido por la HAS con el 11.6% y la combinación de ambas con el 6.9%.



En la imagen se observa la distribución de las comorbilidades tanto en el grupo con EVC isquémico como en el que no tuvo la enfermedad.

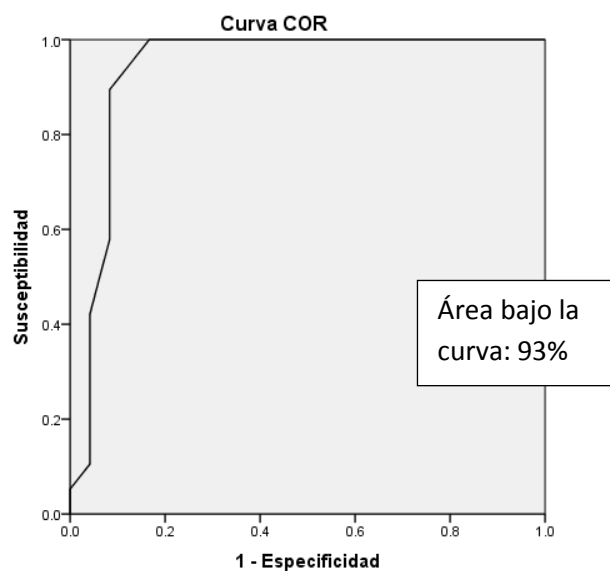


Se observa la tabla de contingencia 2x2 de pruebas diagnósticas. Como lo dicta la metodología la prueba fue comparada con la prueba de referencia (TC de cráneo). Se obtuvieron los siguientes resultados de Sensibilidad, Especificidad, VPP y VPN.

**Tabla de contingencia CKBB \* EVC isquémico**

Recuento		EVC isquémico		Total
		PRESENTE	AUSENTE	
CKBB	POSITIVO	8	2	10
	NEGATIVO	13	20	33
Total		21	22	43


Prueba positiva (CKBB > 22) para Diagnóstico de EVC isquémico	
<b>SENSIBILIDAD</b>	38%
<b>ESPECIFICIDAD</b>	89%
<b>VPP</b>	80%
<b>VPN</b>	60%



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Utilizando la tabla de contingencia, se realizó un cálculo de OR para la predicción de que un valor positivo de CKBB (>22 UI / L) le otorga a la presencia de EVC isquémico:

**Estimación de riesgo**

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para CKBB (POSITIVO / NEGATIVO) 	6.154	1.125	33.671
Para la cohorte EVC isquémico = PRESENTE	2.031	1.202	3.431
Para la cohorte EVC isquémico = AUSENTE	.330	.093	1.175
N de casos válidos	43		

## CONCLUSIONES

Como lo indica la literatura acerca de pruebas diagnósticas, la actual prueba a evaluar fue comparada con la prueba de referencia, que en el caso del EVC isquémico es la TC de cráneo. La media del valor de CKBB fue mayor en el grupo con EVC isquémico comparado con el grupo sin este diagnóstico.

Al realizar la tabla de contingencia se encontró una baja sensibilidad (38%) pero muy alta especificidad (89%), lo cual indica que la prueba es de utilidad para descartar el diagnóstico de EVC isquémico, es decir, si la prueba resulta negativa indica que podemos desechar la posibilidad diagnóstica

Se obtuvo un valor del VPP de un 80% y un VPN de 60%. El área bajo la curva fue alta siendo del 93%, lo que corrobora la especificidad de la prueba.

Con el cálculo de la OR el cual se reporta en 6.1, indica que una prueba positiva confiere un riesgo 6.1 veces mayor de presentar EVC isquémico comparado con los que tiene una prueba negativa ( $CKBB < 22 \text{ UI / L}$ ). Este valor de OR es significativo dado que el IC al 95% está por arriba de la unidad.

## DISCUSIÓN

El actual es un estudio de pruebas diagnósticas, para la detección de EVC isquémico, dado que en ocasiones en nuestra red hospitalaria no se tiene disponible la prueba de referencia que es la TC de cráneo o se realiza de manera tardía, por este motivo resulta importante encontrar alternativas que sirvan como herramientas diagnósticas cuando no esté disponible el estudio de imagen.

Con los resultados encontrados podemos decir que una prueba negativa de CKBB ( $<22$  UI / L) es de utilidad para descartar la presencia de EVC isquémico por su alta especificidad.

Por otra parte el hecho de encontrar una prueba positiva confiere un riesgo (OR) 6 veces mayor de presentar EVC isquémico comparado con aquellos con una prueba negativa.

Probablemente existen variables independientes que pudieran ser confusoras, como serían las comorbilidades o el género, las cuales no fueron incluidas en el análisis matemático y estadístico.

Como perspectiva es importante mencionar que el actual estudio marca el inicio de una línea de investigación, con el objetivo de proyectar nuevos protocolos de investigación los cuales contemplen variables confusoras mencionadas previamente utilizando análisis multivariado.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Antonio Arauz, Angelica Ruiz-Franco. Enfermedad Vascolar Cerebral. Revista de la facultad de medicina UNAM. Vol. 55, No.3 mayo-junio 2012
- 2.-Young LT, Joffe R. Cerebrovascular diseases. Principles of neurology. McGraw-Hill 1998; 1-5
- 3.-Chiquete E, Ruíz J, Murillo B, et al. Mortalidad por enfermedad vascular cerebral en México, 2000-2008: Una exhortación a la acción. Rev. Mex Neuroci. 2011;12:235-41
- 4.-Alfredo Cabrera Rayo, Oscar Martínez Olazo, Guadalupe Laguna Hernández. Epidemiología de la enfermedad cerebral en hospitales de la ciudad de México. Estudio Metacéntrico. Medicina interna de México 2006; 24(2):98-103
- 5.-Maria Nelly Ávila Saldivar, Angélica Elizabeth Ordoñez Cruz. Enfermedad vascular cerebral: Incidencia y factores de riesgo en el Hospital General La Perla. Med Int Mex 2012;28(4):342-344
- 6.-U KothariR, Barsan W. Tratamiento de accidente apopléjico. Medicina de urgencias. México DF. McGraw-hill 1998;1-5

7.-Fauci A; Braunwald E; Isselbacher K; et al. Enfermedades cerebrovasculares. Harrison Principios de medicina interna. México DF; Mc Graw Hill Interamericana Vol. II: 2644-2680

8.-Ramiro HM, Santiago ADI. Enfermedad vascular cerebral. El internista. México DF; McGraw HILL Interamericana, 1999; 733-756

9.-Rooze MI, Kaasik AE. Enzymatic activity of the cerebrospinal fluid in patients with cerebral infarct. Zh Nevropatol Psikhiatr Im Ss Korsakova 1998;88 (12): 18-21

10.-Coplin WM, Longstreth WT, Lam Am, Chandler WL, Maybert TS, Fine JS, Winn HR. Cerebrospinal fluid creatin kinase-BB isoenzyme activity and outcome after subarachnoid hemorrhage. Arch Neurol 1999;56 (11): 1348-52

11.-Zarghami N, Giai M, Yu H, Roagna R, Ponzzone R, Katsaros D, Sismondi P, Diamandis EP, Creatine kinasa BB isoenzyme levels in tumour cytosals and survival of breast cancer patients, Br.J cancer 1996; 73(3): 386-90

12.-Nussinovith M, Klinger G, Soen G, Magazanik A, Volovitz B, Varsano I, Nussinovith A. Increased creatine kinasa isoenzyme concentration in cerebrospinal fluid with meningitis. Clin pediater 1996;35 (7): 349-51

13.- Aksenova MV, Aksenov My, Payne RM, Trojanowski JQ, Schmidt ML, Carney MJ et al. Oxidation of cytosolic proteins and expression of creatine

kinase BB in frontal lobe different neurodegenerative disorders. Dement Geriatr Cogn Disord 1999; 10(2): 158-65.

14. Hulley Stephen B., Cummings Steven R. Diseño de la investigación clínica. Un enfoque epidemiológico. Madrid España: Hacourt Brace de España, S.A; 1997; apéndice 13.B; 232-233

15.- Alwan A. Global status report noncommunicable diseases 2010. Geneva. World Health Organization 2011.

16.-Garcia S, Villagómez AJ. Enfermedad vascular cerebral. Actualidades en medicina interna. 1998; 5:2-16

17.-Pfeiffer FE; Hamburger HA; Yanagihara T. Creatine kinase BB Isoenzyme in CSF in neurologic diseases. Measurement by radioimmunoassay. Arch Neurol 1983; 40(3): 169-72

18.-Corca M, Kloss R, Stober T, Schimrigk K, Keller HE. Elevated serum CK-BB levels in patients with cerebral transtentorial herniation after ischemic stroke. Clin Biochem 1989; 22(2): 13 1-4

19.-Kloss R; Keller HE; Stober T; Emde H; Schimrighk. Creatine kinase BB activity in the serum of patients with cerebrovascular diseases. Nervenarzt 1985; 23 (1):16-18

20.-William M Coplin, MD, W.T Longstreth, Jr. MD. Cerebrospinal fluid creatine kinase-BB isoenzyme activity and outcome after subarachnoid hemorrhage. Arch Neurol 1999; 36(2): 1348-1352

21.-J P Phillips, Hillary M Jones, Rowena Hitchcock. Radioimmunoassay of serum creatine kinase BB as index of brain damage after head injury. British Medical Journal 1980; 281:777-779

22.-Markku Kaste, MD; Hannu Sommer. Brain-Type Creatine Kinase isoenzyme occurrence in serum in acute cerebral disorders. Arch Neurol 1977; 34(3):142-144



<b>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES</b>	<b>Noviembre 2013</b>	<b>01.12.13 a 01.05.14</b>	<b>Junio 2014</b>
Elaboración de protocolo de investigación	<b>X</b>		
Inclusión de pacientes.		<b>X</b>	
Obtención de muestras		<b>X</b>	
Evaluación de los datos y análisis.			<b>X</b>
Preparación del manuscrito / publicación			<b>X</b>

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo

\_\_\_\_\_ (Nombre y apellidos del paciente)

De \_\_\_\_\_ años de edad, una vez informado sobre los tratamientos que se llevaran a cabo, de la importancia de los mismos para la investigación médica, y en pleno conocimiento de sus beneficios y riesgos hacia mi persona, otorgo en forma libre mi consentimiento.

Nombre del representante legal:

Parentesco: \_\_\_\_\_, Fecha de  
autorización: \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

Nombre del informante:

\_\_\_\_\_

Firma:

\_\_\_\_\_

Testigo.

Testigo.

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Nombre y firma.

Nombre y firma.

FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN “EVALUACIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE CREATINA QUINASA FRACCIÓN BB COMO MÉTODO DIAGNÓSTICO DE EVENTO VASCULAR CEREBRAL DE TIPO ISQUÉMICO”

FICHA DE IDENTIFICACIÓN

NOMBRE:
EDAD:
SEXO:
No. DE GRATUIDAD O SEGURO POPULAR:
DOMICILIO:
COLONIA:
MUNICIPIO:
TELÉFONO:

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

TABAQUISMO	SI/NO	ALCOHOLISMO	SI/NO
HIPERTENSION ARTERIAL	SI/NO	DIABETES MELLITUS	SI/NO
DISLIPIDEMIAS	SI/NO	CARDIOATIAS	SI/NO

FECHA Y HORA DE INICIO \_\_\_\_\_ FECHA ACTUAL Y HORA \_\_\_\_\_

PESO \_\_\_\_\_ TALLA \_\_\_\_\_ IMC \_\_\_\_\_ GLASGOW \_\_\_\_\_

RESULTADOS DE LABORATORIO

CKBB INICIAL \_\_\_\_\_

CKBB 12 HRS \_\_\_\_\_

HALLAZGOS TOMOGRAFIA INICIAL \_\_\_\_\_

HALLAZGOS TOMOGRAFIA 48 HRS \_\_\_\_\_