



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE QUÍMICA**  
**ESPECIALIZACIÓN EN BIOQUÍMICA CLÍNICA**

**Obtención de valores de referencia de los biomarcadores CK, CK-MB, cTnl y NT-proBNP en pacientes pediátricos ingresados en el Instituto Nacional de Pediatría.**

**Tesina**

QUE PARA OBTENER EL:  
**GRADO DE ESPECIALISTA**

EN:  
**BIOQUÍMICA CLÍNICA**

PRESENTA:  
**QBP. Domingo Díaz Cruz**

TUTOR-DIRECTOR DE TESINA:  
**EBC. Virginia Martínez Bezies**



CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX, 2024



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.

## **Jurado asignado**

<b>Presidente:</b>	<b>Dra. Marta Alicia Menjivar Iraheta (Facultad de Química-UNAM)</b>
<b>Vocal:</b>	<b>Dra. Paola Viridiana León Mimila (Facultad de Química-UNAM)</b>
<b>Secretario:</b>	<b>Dra. Barbara Itzel Peña Espinoza (Facultad de Química-UNAM)</b>
<b>Vocal:</b>	<b>Dr. Jesús Norberto Lozano Ruiz Esparza (Facultad de Química-UNAM)</b>
<b>Vocal:</b>	<b>M.A.S.S. Miriam Susana Cruz Gomez (IMSS-U.M.F. No. 1)</b>

**Trabajo realizado en Instituto Nacional de Pediatría. Dentro del laboratorio de Química Clínica de Urgencias en el área de pruebas especiales.**

<b>Tutor:</b>	<b>EBC. Virginia Martínez Bezies</b>
<b>Sustentante:</b>	<b>QBP. Domingo Díaz Cruz</b>

## **Agradecimientos**

Quiero expresar mi sincero agradecimiento al **Instituto Nacional de Pediatría** por brindarme la oportunidad de llevar a cabo mi proyecto de investigación en sus instalaciones. Su generosa colaboración y acceso a recursos fueron fundamentales para el desarrollo exitoso de este trabajo.

Asimismo, mi profundo agradecimiento a la **EBC. Virginia Martínez Beziez** por su invaluable orientación y asesoramiento a lo largo de todo el proceso del proyecto. Su experiencia y dedicación han sido fundamentales en mi desarrollo académico.

Quiero extender mi reconocimiento especial a los integrantes del equipo de laboratorio de Química Clínica y Urgencias. Su apoyo incondicional y disposición para compartir su conocimiento fueron pilares fundamentales en la realización de este proyecto. Sin su colaboración, este trabajo no habría alcanzado el nivel de profundidad y precisión que logramos.

A todos los mencionados, les estoy sinceramente agradecido por su contribución significativa a mi desarrollo académico y a la culminación exitosa de esta tesina.

# Índice

1. Introducción.....	8
2. Antecedentes.....	10
3. Justificación .....	20
4. Pregunta de investigación .....	21
5. Hipótesis.....	21
6. Objetivos.....	22
6.1. Objetivo general.....	22
6.2. Objetivos específicos.....	22
7. Materiales y métodos .....	23
7.1. Tipo de estudio.....	23
7.2. Criterios de inclusión y exclusión .....	28
7.3. Metodología .....	29
7.4. Métodos estadísticos .....	30
8. Resultados .....	34
8.1. CK y CK-MB .....	35
8.2. cTnl.....	37
8.3. NT-proBNP.....	38
9. Discusión de resultados.....	40
9.1. CK y CK-MB .....	46
9.2. cTnl.....	47
9.3. NT-proBNP.....	49
10. Conclusiones.....	52
11. Bibliografía.....	54

## **Índice de abreviaturas**

**CK:** Creatina cinasa

**CK-MB:** isoforma MB de creatina cinasa

**cTnI:** Troponina I

**cTnT:** Troponina T

**cTnC:** Troponina C

**NT-proBNP:** Fragmento N-terminal del propéptido natriurético tipo B

**CLSI:** Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio

**ATP:** Trifosfato de adenosina

**ADP:** Difosfato de adenosina

**IAM:** Infarto Agudo al Miocardio

**G6P-DH:** Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

**NADP:** Nicotinamida-adenina-dinucleótido-fosfato

**HK:** Hexocinasa

**UV:** Ultravioleta

**INEGI:** Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática

## Resumen

**Antecedentes:** La evaluación de biomarcadores cardiacos, como CK, CK-MB, cTnI y NT-proBNP, es fundamental para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de enfermedades cardiacas en pacientes pediátricos (Wang, et al., 2020). Estos biomarcadores son cruciales para detectar y caracterizar el daño cardiaco, brindando información sobre eventos agudos y la extensión del daño. Es esencial establecer valores de referencia específicos para la población pediátrica debido a las variaciones en salud, desarrollo y otros factores, lo que permitirá una interpretación más precisa de los resultados y una atención médica más efectiva. **Objetivos:** Generar los valores de referencia para los marcadores cardiacos CK, CK-MB, cTnI y NT-proBNP en pacientes pediátricos, con el fin de establecer rangos de normalidad para su adecuada interpretación clínica. **Metodología:** Se llevó a cabo un estudio retrospectivo-prospectivo con pacientes ingresados en el Instituto Nacional de Pediatría para recopilar los valores séricos de los biomarcadores CK, CK-MB, cTnI y NT-proBNP. Siguiendo las pautas de la guía EP28 de la CLSI (2010) para la determinación de valores de referencia, se establecieron los límites inferior y superior de cada biomarcador utilizando los percentiles 2.5 y 97.5, respectivamente. **Resultados:** Se observó una notable disparidad en los valores de referencia según la edad y el sexo en biomarcadores como cTnI y NT-proBNP, según lo descrito en la literatura. Sin embargo, en el caso de los biomarcadores CK y su isoforma CK-MB, los datos mostraron inconsistencias con lo reportado anteriormente, posiblemente debido a las condiciones patológicas presentes en los pacientes al momento de su ingreso al

instituto. **Conclusiones:** Los valores de referencia obtenidos revelan notables disparidades según el sexo y la edad, subrayando la importancia de establecer valores específicos para cada laboratorio.



## 1. Introducción

La detección temprana y precisa de patologías cardíacas en pacientes pediátricos constituye un imperativo para salvaguardar su salud y bienestar. En este sentido, la identificación y evaluación de biomarcadores cardíacos se ha convertido en una parte importante de la atención médica infantil (Salzano, et al., 2019).

Los biomarcadores cardíacos son generalmente proteínas o moléculas circulantes considerados como marcadores de cardiotoxicidad y que pueden detectarse en muestras de sangre (Ananthan, et al., 2020). Tradicionalmente, los biomarcadores relacionados con los síndromes coronarios agudos y la insuficiencia cardíaca juegan un papel importante en la práctica clínica pediátrica. Un biomarcador ideal para la detección de daño miocárdico debe de expresarse en niveles relativamente altos en el tejido cardíaco, tener una alta sensibilidad y especificidad clínica y ser detectable en sangre poco después de la aparición de los síntomas (Wang, et al., 2020). La definición de límites de referencia en biomarcadores cardíacos es de vital importancia, ya que estos se ven moldeados por las particularidades del ensayo clínico y del grupo de pacientes analizados para su establecimiento. La determinación de límites de discriminación tiene la capacidad de distinguir de manera efectiva entre los niveles anormales y normales de un biomarcador, adaptándose a las especificidades de la enfermedad bajo investigación. Además, permite discernir con precisión entre los niveles que no cumplen con los criterios clínicos deseados y aquellos que requieren intervención o tratamiento (Dhingra, et al., 2017).

Este trabajo de investigación se centra en la determinación de valores de referencia para cuatro biomarcadores cardiacos fundamentales en una población pediátrica mexicana, los cuales son la creatina cinasa (CK), su isoforma MB (CK-MB), troponina I (cTnI) y el fragmento N-terminal del propéptido natriurético tipo B (NT-proBNP). Estos biomarcadores desempeñan un papel crítico en la detección, diagnóstico y pronóstico de enfermedades cardiacas en niños y su análisis detallado proporciona información valiosa sobre la salud del sistema cardiovascular (Kurapati y Soos, 2023; Cao, et al., 2019).

## 2. Antecedentes

El sistema cardiovascular juega un papel clave en el mantenimiento de la salud y el equilibrio fisiológico en el cuerpo (Li, Y., et al., 2023). Aunque las enfermedades cardiovasculares suelen manifestarse en adultos, es importante destacar que los problemas en el sistema cardiovascular, como el endurecimiento de las arterias principales, pueden comenzar en etapas tempranas de la vida. Incluso durante la primera década de vida, pueden identificarse cambios que eventualmente desencadenarán la formación de placas ateroscleróticas (Genovesi y Parati., 2020). La obesidad emerge como un factor central en esta problemática, dado su estrecho vínculo con las enfermedades cardiovasculares en niños, mediado por mecanismos como la disfunción endotelial y la inflamación subclínica, que desempeñan un papel crucial en el desarrollo de la resistencia a la insulina y el avance de las lesiones ateroscleróticas (Drozdz, et al., 2021; Genovesi y Parati., 2020). Sin embargo, también es importante mencionar que la predisposición genética desempeña un papel esencial en la evaluación del riesgo de padecer enfermedades cardíacas como las que se presentan en la tabla 1. La influencia de los antecedentes familiares en el historial de enfermedades cardiovasculares está estrechamente vinculada al número y la edad de los familiares de primer grado que han experimentado estas afecciones. Un ejemplo ilustrativo de este fenómeno es el de la variante *rs2073618* del gen OPG, que se asocia con un mayor riesgo de desarrollar enfermedad coronaria prematura (Hajar, 2020; Pérez, et al., 2020). Esto enfatiza la necesidad de contar con métodos de diagnóstico precisos y tempranos. En este contexto, la evaluación de biomarcadores cardíacos se

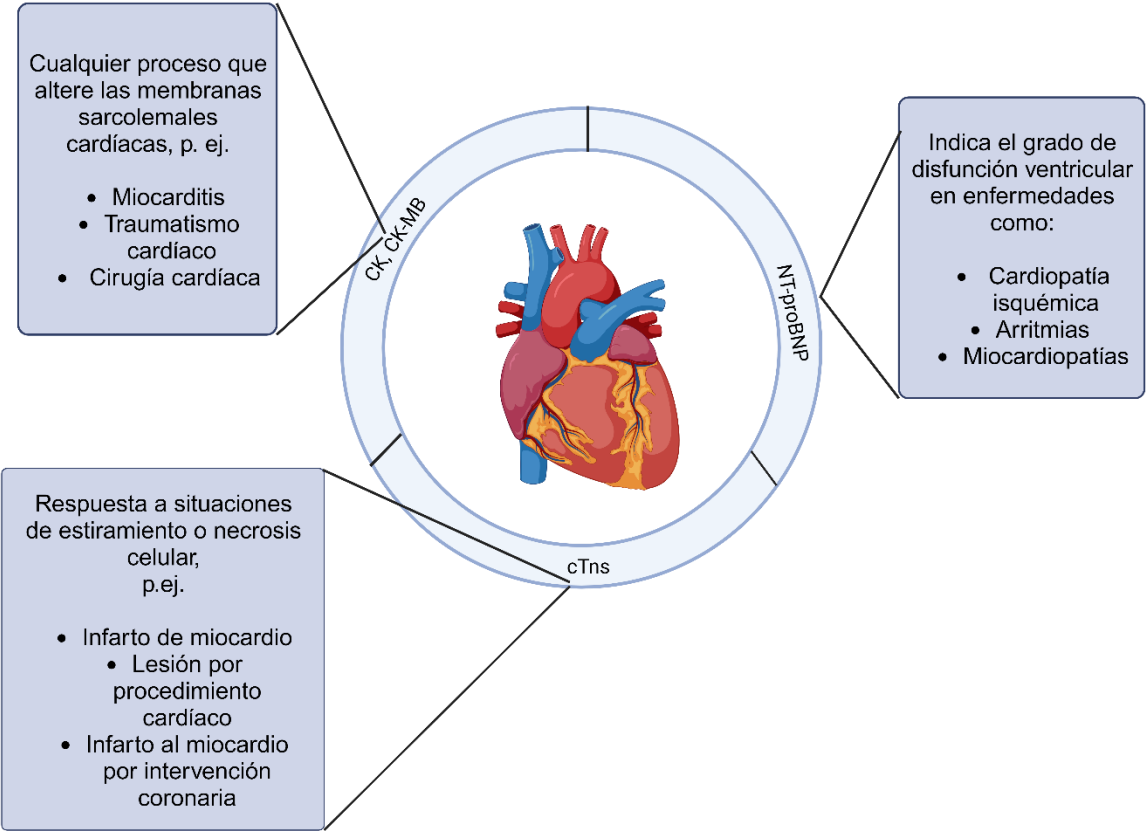
ha convertido en una importante herramienta para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de las enfermedades cardíacas en los pacientes pediátricos (Wang, et al., 2020).

**Tabla 1.** Enfermedades cardíacas más comunes en niños (García y Peddy, 2018; Musa, et al., 2017).

Enfermedad cardíaca	Edad habitual de presentación	Curso de la enfermedad
Estenosis pulmonar periférica	Neonato.	Desaparece entre los 3 y 6 meses de edad.
Murmullos de imágenes fijas	Desde niños pequeños hasta la adolescencia.	Desaparece por la edad adolescente.
Zumbido venoso cervical	Niños pequeños de 8 a 10 años.	Desaparece en los primeros años de la adolescencia.
Enfermedad de Kawasaki	Niños de entre 6 meses y 5 años.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inyección bilateral de conjuntiva (generalmente sin secreción ocular)</li> <li>• Cambios en las membranas mucosas: faringe inyectada, labios fisurados y lengua de fresa.</li> <li>• Erupción polimorfa</li> <li>• Cambios periféricos en las extremidades: edema, eritema y descamación periungueal.</li> <li>• Adenopatía cervical; generalmente unilateral.</li> </ul>
Enfermedad coronaria crítica	Neonato	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La saturación de oxígeno es inferior al 90% en la mano derecha o en los pies durante 3 mediciones consecutivas separadas por 1 hora.</li> <li>• La saturación de oxígeno está por debajo del 95% y por encima del 90% en la mano derecha y en los pies o hay más del 3% de diferencia entre la saturación de la mano derecha y los pies durante 3 mediciones consecutivas separadas por 1 hora.</li> </ul>



Entre estos biomarcadores, la CK, su isoforma CK-MB, cTnI y el NT-proBNP son importantes para la detección y caracterización de daño cardíaco (Figura 1). Estos biomarcadores no solo identifican eventos cardíacos agudos, sino que también brindan información valiosa sobre la extensión del daño y el estado funcional (Kurapati y Soos, 2023; Cao, et al., 2019).



**Figura 1. Biomarcadores y su asociación a patologías cardíacas.** (Kurapati, y Soos, 2023; Stark, et al., 2023; Stătescu, et al., 2022). Creado con BioRender.com.

La CK es una enzima dimérica que desencadena la fosforilación reversible de la creatina utilizando trifosfato de adenosina (ATP) como su sustrato. Esta enzima, con un peso molecular de alrededor de 82 kDa, se encuentra en forma compacta y está presente tanto en el citosol como en las mitocondrias de los tejidos que tienen una elevada demanda de energía (Kurapati y Soos, 2023; Aujla y Patel, 2022). Además de su forma convencional, la CK también se presenta en diferentes isoenzimas específicas, entre las que destaca la variante CK-MB, que tiene una proporción de 20 a 30% en el músculo cardíaco (Aujla y Patel, 2022). Estas enzimas son relevantes como indicadores de infarto agudo al miocardio (IAM), conocido también como evento coronario agudo (Stătescu, et al., 2022). La CK durante el IAM puede aumentar dentro de las 12 horas posteriores a los síntomas, alcanza su punto máximo entre las 24 y 36 horas y se normaliza después de 48 a 72 horas. También puede aumentar en varias afecciones, como rabdomiolisis, enfermedades musculares crónicas, quemaduras e incluso después de un ejercicio extenuante (Aujla y Patel, 2022). Por su parte, la CK-MB se eleva por primera vez entre 4 y 6 horas después de la aparición de los síntomas del IAM, alcanza su punto máximo a las 24 horas y vuelve a la normalidad en 48 a 72 horas. También puede elevarse en la circulación en ausencia IAM, y esto se debe al aumento de la producción de subunidad B en el músculo esquelético lesionado, lo que también ocurre durante el desarrollo fetal (Kurapati y Soos, 2023).

El IAM implica la oclusión de una arteria coronaria, responsable del aporte sanguíneo al tejido miocárdico. Durante este evento, las células cardíacas inician un proceso de

necrosis como consecuencia de la hipoxia y la privación nutricional (Mechanic, et al., 2020). En pacientes pediátricos, las causas más comunes de IAM incluyen la anomalía de la arteria coronaria izquierda que se origina en la arteria pulmonar, la enfermedad de Kawasaki y, además, aquellos pacientes que han sido sometidos a procedimientos de cambio arterial (Bilici, et al., 2019). Este deterioro celular induce una liberación pronunciada y veloz de las isoformas CK y CK-MB al flujo sanguíneo. La cuantificación de los niveles elevados de CK y CK-MB en individuos con un cuadro clínico que se asemeja a un IAM es una herramienta importante para la discriminación diagnóstica y la evaluación de la gravedad de los trastornos cardiacos (Stătescu, et al., 2022; Aydin, et al., 2019). La CK-MB generalmente se encuentra en niveles indetectables en la sangre por lo tanto los niveles de CK-MB se informan como positivos si están por encima de los valores normales, de 5 a 25 UI/L (Kurapati y Soos, 2023). Para CK los valores de referencia normales en hombres son hasta 174 UI/L y en mujeres 140 UI/L (Saad, et al., 2022). Sin embargo, se ha encontrado que en recién nacidos los niveles de CK y CK-MB están elevados durante las primeras 24 horas después del parto, con una media de 556 y 25 UI/L respectivamente, luego declinan a rango normal para adultos entre las 6 y 10 semanas después (Bellieni, et al., 2023). Además, varios estudios han demostrado que los niveles de CK-MB en recién nacidos con asfixia perinatal son significativamente más altos teniendo una correlación directa con la gravedad de asfixia, siendo significativamente más altos en los grados II y III que en los grados I (Rita P, et al., 2017)

Cuando los niños experimentan síntomas cardiovasculares agudos, los profesionales médicos se centran con gran atención en detectar cualquier posible lesión o disfunción miocárdica aguda, lo que puede llevar a la realización de pruebas específicas como la troponina sérica, para evaluar con precisión su estado cardiovascular (McGovern, et al, 2020). Las troponinas I, T y C (cTnI, cTnT, cTnC), son proteínas estructurales esenciales en la interacción entre la actina y la miosina en el músculo cardíaco. Estas proteínas se sintetizan y liberan por los cardiomiocitos en respuesta a situaciones de estiramiento o necrosis celular (Stătescu, et al., 2022). En particular, la cTnI desempeña un papel de notable importancia en pacientes asintomáticos, especialmente cuando se combina con otros biomarcadores, debido a su alta sensibilidad y especificidad para la detección temprana de posibles daños en el miocardio ya que tiene mayor disparidad entre su isoforma cardíaca y la cTnI presente en otros tejidos (Duque, et al., 2023; Wang, et al., 2020). Tras el inicio de un evento cardíaco, los niveles de cTnI experimentarán un aumento en un intervalo de 2 a 4 horas, alcanzan su punto máximo a las 24 horas y mantienen una elevación significativa durante un período de 2 a 3 semanas (Stătescu, et al., 2022; Wang, et al., 2020). En individuos sanos, la concentración de cTnI es extremadamente baja, aproximadamente de 0,001 µg/L, lo que la hace indetectable mediante ensayos convencionales. Sin embargo, en pacientes que han sufrido un IAM, esta concentración se eleva significativamente, llegando a alcanzar los 100 µg/L. Los valores de referencia para diagnosticar un IAM varían entre 0.01 y 0.1 ng/mL (Duque, et al., 2023). La troponina se mide comúnmente en pacientes pediátricos sintomáticos que están siendo evaluados por lesiones miocárdicas atribuibles a causas diferentes



a un IAM como las que se mencionan en la tabla 2. Además, su medición también se realiza en el contexto del uso de agentes quimioterapéuticos e inmunoterapéuticos en el tratamiento oncológico pediátrico (McEvoy, et al, 2023).

**Tabla 2.** Clasificación de las principales causas de elevación de troponinas cardíacas (Chauin, 2021).

Daño miocárdico en patologías cardíacas	Daño miocárdico en patologías sistémicas
Enfermedades inflamatorias del corazón (endocarditis, miocarditis, pericarditis)	Actividad física intensa
Arritmias cardíacas (filtración auricular, supraventricular y taquicardias)	Reacción inflamatoria sistémica (sepsis)
Miocardiopatías (todos los tipos) e insuficiencia cardíaca	Enfermedades crónicas (insuficiencia renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes mellitus, enfermedades oncológicas, etc.
Cirugía del corazón (arteria coronaria, baipás, angioplastias coronarias, ablación con catéter, etc.	Embolia pulmonar
Síndrome de Takotsubo	Enfermedades del sistema nervioso central (accidentes cerebrovasculares, hemorragia subaracnoidea)
	Hipoxia sistémica en una serie de condiciones patológicas críticas (anemia grave, trastornos respiratorios, etc.)
	COVID-19

Armonizando con estas observaciones, un estudio respalda la sugerencia de que los niveles elevados de cTnI en niños con hipotensión y taquicardia podrían ser indicativos de afectación cardíaca, guiando así la necesidad de una evaluación adicional por parte de un cardiólogo pediátrico (Guner, et al, 2023). Se ha confirmado que los niveles de cTnI exhiben una marcada elevación durante el primer mes de vida, seguida de una

rápida disminución en los seis meses posteriores. A continuación, se observa una disminución más gradual a lo largo de la infancia, culminando en la consolidación de una meseta durante la etapa de la adolescencia (Clerico, et al., 2021). Esto concuerda con el estudio llevado a cabo por Bohn, et al., 2023, quienes identificaron que, en el intervalo de edad de seis meses, los valores presentaron en un percentil 99 de 55.8 ng/L. En fases posteriores del desarrollo pediátrico, las concentraciones de cTnI demostraron una notable estabilidad, manteniendo un marcado descenso en el percentil 99, establecido en 5.5 ng/L. Al enfocarse en el grupo de adolescentes, específicamente aquellos con edades comprendidas entre 12 a <19 años, observaron que, del total de 33 participantes, solamente el 27% de los hombres y el 21% de las mujeres presentaban niveles detectables de cTnI, con una mediana de 0.9 ng/L para ambos casos.

Por otro lado, al explorar el panorama de biomarcadores en el ámbito cardiovascular, es fundamental destacar la relevancia del NT-proBNP el cual es un biomarcador clave en la evaluación de insuficiencia cardíaca (IC) y disfunción cardíaca, y ha demostrado ser un indicador sensible en diversas condiciones cardíacas pediátricas (Cao, et al., 2019; Koura, et al, 2016). El BNP es sintetizado y liberado por las células ventriculares cardíacas en respuesta a una sobrecarga de volumen o presión. Tanto el BNP activo como el NT-proBNP inactivo se generan a partir de la escisión de proBNP y, por lo tanto, se secretan en el torrente sanguíneo en concentraciones iguales (Wang, et al., 2020). En niños con cardiopatía congénita con derivación de izquierda a derecha, los niveles elevados de BNP están correlacionados con el volumen de la derivación,

ofreciendo información crucial sobre la carga hemodinámica. Asimismo, en casos de miocardiopatía dilatada, se ha observado un aumento significativo en los niveles de BNP, destacando su utilidad como indicador pronóstico en la disfunción ventricular (Koura, et al, 2016). A diferencia de la troponina cardíaca, la principal relevancia de la liberación de BNP en determinadas situaciones de estrés cardíaco es su fiabilidad antes de la manifestación de isquemia o infarto de miocardio (Dionne y Dahdah, 2018).

El BNP puede dilatar los vasos sanguíneos, inhibir el músculo liso vascular y la fibrosis miocárdica, regular la presión arterial, promover la natriuresis, inhibir la actividad del sistema nervioso simpático y antagonizar el sistema renina-angiotensina-aldosterona (Liu, et al, 2021). No obstante, NT-proBNP emerge como el biomarcador predilecto por su vida media prolongada de 120 minutos frente a los 22 minutos de BNP y una capacidad diagnóstica más robusta (Koura, et al., 2016). La rápida escalada de los niveles de NT-proBNP se atribuye a la reacción de los miocitos ventriculares frente al incremento del estrés en la pared, así como a situaciones de sobrecarga de volumen/presión y periodos de estrés hemodinámico (Zhao, et al., 2020). El límite superior normal en el entorno de la IC crónica para NT-proBNP es de 125 pg/mL, mientras que, en la IC aguda el valor de corte es de 300 pg/mL en adultos (McDonagh, et al., 2021). El estudio de Li, et al, 2018 encontró que en neonatos sanos los niveles séricos de NT-proBNP son más altos que en otros grupos de edad debido a la redistribución del volumen sanguíneo del corazón al nacer, disminuyendo gradualmente con los días, además, sugieren que la inmadurez renal podría contribuir a la disminución del aclaramiento de NT-proBNP durante la primera semana de vida

manteniendo elevado este biomarcador hasta por dos semanas. Este hallazgo es respaldado por un análisis detallado en una población sana el cual reveló que los niveles de NT-proBNP experimentan una marcada disminución a lo largo de la infancia, partiendo de valores iniciales que superan los 400 pg/mL a los 3 meses de edad, para alcanzar cifras de 76.2 pg/mL en mujeres y 135.9 pg/mL en hombres al llegar a los 18 años (Kiess, et al., 2022).

### 3. Justificación

Según las estadísticas del INEGI de 2023, durante el periodo de enero a junio de 2022, las defunciones por enfermedades del corazón fueron la principal causa de muerte a nivel nacional, con tasas de 0.37 por cada mil habitantes en menores de 15 años y de 0.55 por cada mil habitantes entre los 15 y 24 años, de un total de 105,864 casos. Esta información destaca la importancia de determinar con precisión los valores de referencia en la evaluación de biomarcadores cardíacos en la atención médica pediátrica, los cuales son esenciales para evaluar el daño cardíaco y muscular en niños, según diversos estudios recientes (Bohn, et al., 2021). Sin embargo, las variaciones en función de la edad, etnia y condiciones de salud de los niños generan una complejidad única en el panorama pediátrico, destacando la necesidad de valores de referencia específicos y confiables. Aunque se han realizado estudios en la población pediátrica para establecer estos valores (Bohn y Adeli, 2023; Lam, et al, 2021; Palm, et al, 2020; Guo, et al, 2019), es importante reconocer que cada grupo de edad y población puede tener diferencias notables en los niveles normales de estos biomarcadores, lo que hace que la adopción de valores de referencia sea inadecuada. La falta de valores de referencia específicos podría conducir a una interpretación diagnóstica incorrecta, comprometiendo la atención y el tratamiento adecuados de los pacientes. Por lo tanto, esta tesina resalta la importancia crucial de determinar y utilizar valores de referencia específicos para la población pediátrica en la práctica clínica, lo que no solo garantiza la precisión en la interpretación de resultados, sino que también mejora la atención y el tratamiento en pacientes pediátricos con afecciones cardíacas.

Además, la guía del Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI) EP28 enfatiza la importancia de que cada laboratorio tenga sus propios valores de referencia adaptados a su población local, lo que proporciona una mayor precisión y relevancia clínica en la toma de decisiones médicas para los pacientes pediátricos atendidos en cada institución.

#### **4. Pregunta de investigación**

¿Existen diferencias significativas entre los valores de referencia de los marcadores cardiacos CK, CK-MB, cTnI y NT-proBNP en pacientes pediátricos ingresados en el Instituto Nacional de Pediatría en comparación con los valores de referencia establecidos en la literatura médica?

#### **5. Hipótesis**

Los valores de referencia de los marcadores cardiacos CK, CK-MB, cTnI y NT-proBNP en pacientes pediátricos ingresados en el Instituto Nacional de Pediatría muestran diferencias significativas en comparación con los valores de referencia de la literatura médica debido a las diversas patologías que se presentan en la población pediátrica y adulta.

## **6. Objetivos**

### **6.1. Objetivo general**

Generar los valores de referencia para los marcadores cardiacos CK, CK-MB, cTnl y NT-proBNP en pacientes pediátricos, con el fin de establecer rangos de normalidad para su adecuada interpretación clínica.

### **6.2. Objetivos específicos**

- Recopilar datos clínicos y muestras de pacientes pediátricos ingresados en el Instituto Nacional de Pediatría en diferentes grupos de edad.
- Realizar análisis y pruebas de laboratorio en las muestras recopiladas para medir los niveles de CK, CK-MB, cTnl y NT-proBNP, y registrar los resultados con precisión.
- Analizar y comparar los datos recopilados con la literatura médica existente y con pautas de referencia de otros grupos de población, para establecer rangos de normalidad específicos y confiables para la interpretación clínica de los marcadores cardiacos en pacientes pediátricos.

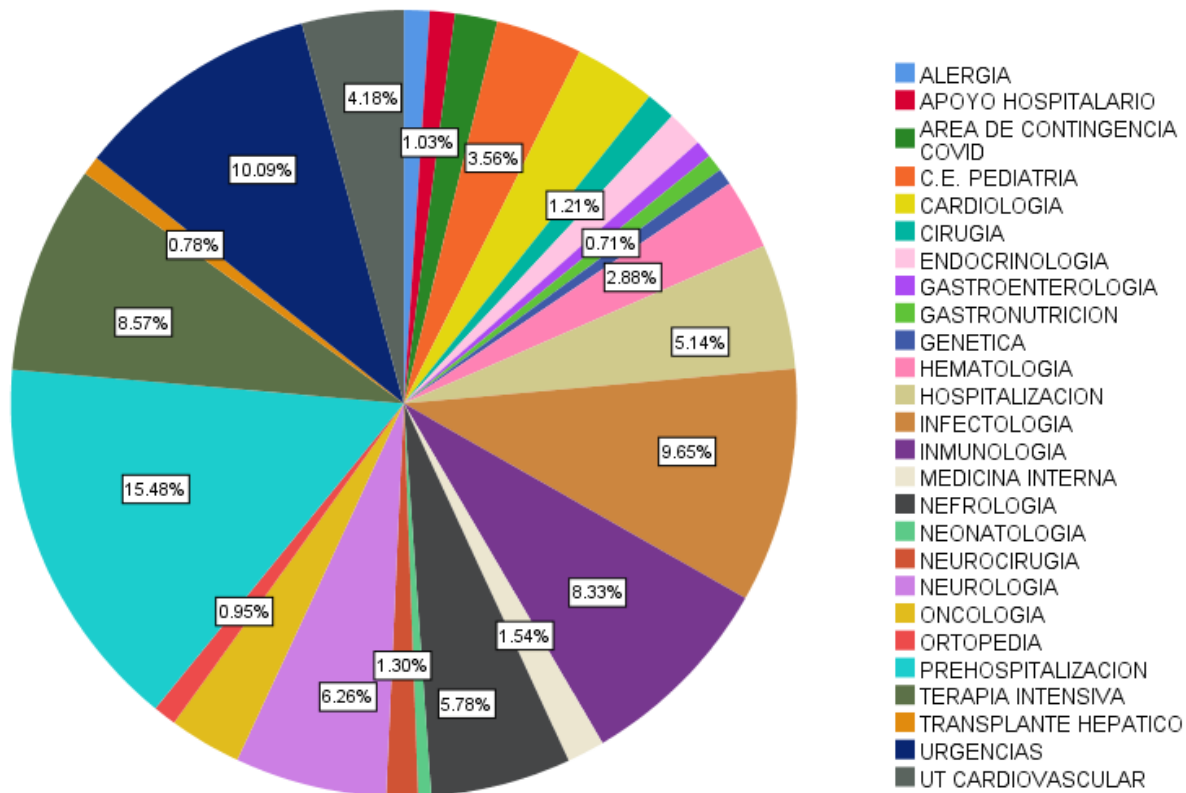
## 7. Materiales y métodos

### 7.1. Tipo de estudio

La metodología utilizada en este trabajo se fundamenta en un enfoque retrospectivo-prospectivo. El estudio prospectivo se caracteriza por la ejecución de la investigación en todos los sujetos antes de que se generen los resultados, mientras que, en el estudio retrospectivo, los investigadores retroceden en el tiempo para analizar el historial de aquellos sujetos que ya han proporcionado al menos algunos de los resultados en cuestión (Mohammed, et al., 2021). Para llevar a cabo este análisis, se utilizó la información de la base de datos del Instituto Nacional de Pediatría. No fue necesario obtener un consentimiento informado firmado por los participantes, ni someter a comité de ética ya que se recopilaban datos de forma anónima y solo se registró información básica como el sexo y la edad. Se realizó un muestreo por conveniencia incluyendo pacientes de ambos sexos ingresados a los distintos servicios que ofrece este instituto los cuales están graficados en la figura 2, con edades que van de los 0 hasta los 18 años, cuyas admisiones tuvieron lugar desde abril de 2022 hasta septiembre de 2023 para el caso de las pruebas de cTnI (n= 915) y NT-proBNP (n= 1424), y desde enero de 2018 hasta septiembre de 2023 para CK (n= 5968). Además, se consideraron datos a partir de enero de 2020 hasta septiembre de 2023 para el biomarcador CK-MB (n= 354). Ya que este estudio tiene como objetivo establecer valores de referencia para una determinada población también es clasificado como de tipo epidemiológico descriptivo (Camargo, et al., 2019). Las variables consideradas se pueden apreciar en la tabla 2.



**Figura 2.** Gráfica de porcentajes de solicitudes de pruebas de biomarcadores cardiacos CK, CK-MB, cTnl y NT-proBNP por servicio médico del Instituto Nacional de Pediatría.



**Tabla 2.** Operacionalización de las variables

<b>Variables</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>de Escala</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Unidad de medida</b>
<b>Edad</b>	Cuantitativa	Continua	Tiempo en que ha vivido un paciente desde su nacimiento hasta la fecha del estudio.	Se calculó la edad contemplando la fecha de nacimiento y la fecha de la toma de muestra del paciente establecidos en la base de datos del Instituto Nacional de Pediatría.	Meses y años
<b>Sexo</b>	Cualitativa	Nominal	Conjunto de las características biológicas, tanto anatómicas como fisiológicas y genéticas, utilizadas generalmente para asignar un sexo, masculino o femenino.	Se tomó de la base de datos del Instituto Nacional de Pediatría.	Femenino y Masculino
<b>CK</b>	Cuantitativa	Continua	Determinación de las concentraciones	Resultado reportado de la cuantificación por	UI/L

			de CK en sangre.	método UV cinética, validado y estandarizado, realizado en: Beckman Coulter DxC 700 AU.	
<b>CK-MB</b>	Cuantitativa	Continua	Determinación de las concentraciones de CK-MB en sangre.	Resultado reportado de la cuantificación por método de inmunoinhibición enzimática, validado y estandarizado, realizado en: Beckman Coulter DxC 700 AU.	UI/L
<b>cTnI</b>	Cuantitativa	Continua	Determinación de las concentraciones de cTnI en sangre.	Resultado reportado de la cuantificación por método de inmunoensayo y detección mediante fluorimetría de resolución temporal, validado y estandarizado,	ng/L

				realizado en: AQT90 FLEX.	
<b>NT-proBNP</b>	Cuantitativa	Continua	Determinación de las concentraciones de NT-proBNP en sangre.	Resultado reportado de la cuantificación por método de inmunoensayo y detección mediante fluorimetría de resolución temporal, validado y estandarizado, realizado en: AQT90 FLEX.	pg/L
<b>Diagnóstico de base</b>	Categoría	Nominal	Diagnóstico presuntivo por parte del médico hacia el paciente.	Obtenida del historial médico del paciente.	Diagnóstico presuntivo.  Sin diagnóstico

## 7.2. Criterios de inclusión y exclusión

Se establecieron criterios de inclusión y exclusión de acuerdo con las recomendaciones de la guía CLSI EP28 para ajustar los valores de referencia a la población que se analiza diariamente en el Instituto Nacional de Pediatría (Tabla 3).

**Tabla 3.** Criterios de inclusión y exclusión para una población pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría

<b>Criterios de inclusión</b>	<b>Criterios de exclusión</b>
Pacientes ingresados en el Instituto Nacional de Pediatría de distintos servicios (Figura 2).	Historiales médicos incompletos.
Edad: de 0 a 18 años.	Edad: mayores de 18 años.
Historiales médicos completos.	Valores aberrantes en los resultados obtenidos.
Pacientes con diagnóstico de base establecido.	Pacientes con antecedentes de enfermedades crónicas no relacionadas con el sistema cardiovascular.
Pacientes que hayan sido admitidos en el Instituto Nacional de Pediatría dentro del período de tiempo especificado para el estudio.	Resultados no validados por inconsistencias con la muestra de sangre.
Pacientes que hayan sido sometidos a pruebas específicas de biomarcadores cardiacos (CK, CK-MB, cTnI y NT-proBNP) durante su estadía en el instituto.	Muestra de sangre contaminada.

### 7.3. Metodología

El análisis de los biomarcadores cardiacos CK y CK-MB se realizó con el equipo Beckman Coulter DxC 700 AU. La CK se cuantificó mediante el método de UV cinética. Esta enzima cataliza reversiblemente la transferencia de un grupo fosfato entre el fosfato de creatina y el difosfato de adenosina (ADP), para obtener ATP. Este último así formado sirve para producir Glucosa-6-fosfato y ADP a partir de la glucosa. Esta reacción se cataliza mediante la hexocinasa (HK). La Glucosa-6-fosfato se oxida por efecto de la enzima Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6P-DH), con reducción simultánea de la coenzima nicotinamida-adenina-dinucleótido-fosfato (NADP) para obtener NADPH y 6-fosfogluconato. La tasa de aumento de la absorbancia, situada en 340/660 nm por causa de la formación de NADPH, es directamente proporcional a la actividad de la CK de la muestra (Beckman Coulter, Inc., 2022). Por otro lado, para cuantificar la isoenzima CK-MB en suero se utilizó la técnica de inmunoinhibición enzimática en la que se dirige un anticuerpo contra la subunidad M de CK-MB, posteriormente sólo se midió la actividad de la subunidad B con ayuda de la producción de NADPH ya que de igual forma que el método anterior, el ritmo de aumento de la absorbancia a 340 nm debido a la formación de NADPH es directamente proporcional a la actividad de CK-MB en la muestra (Beckman Coulter, Inc., 2021; Gulia y Goswami., 2020). El tipo de muestra empleado en este estudio consistió en suero sanguíneo obtenido en tubo de sistema al vacío sin aditivo con técnica de venopunción estándar y llevado a centrifugación a 3500 rpm por 6 min.

Para el caso de cTnI y NTpro-BNP se utilizó el equipo automatizado AQT90 FLEX el cual es un analizador de carga continua que utiliza el método de inmunoensayo tipo sándwich y detección mediante fluorimetría de resolución temporal. El principio de todos los análisis se basa en un concepto de reactivo seco todo en uno. En un cartucho de prueba existen 16 copas de reacción y es estable a bordo del analizador durante 20 días. Todos los reactivos específicos del ensayo necesarios, incluidos los anticuerpos marcados con quelato de europio, los anticuerpos de captura biotinilados y los reactivos estabilizantes, se recubrieron en seco en los recipientes de reacción. El analizador dispensa una muestra y un tampón de ensayo en un recipiente de reacción. A esto le sigue un paso de incubación automatizado, lavado y secado de la copa y medición de una señal emitida a 616 nm. La intensidad de la señal emitida es directamente proporcional a la concentración del analito medido en la muestra (Brun, et al., 2019). Para medir estos biomarcadores se utilizó sangre total o plasma, la cual se recolectó en tubo con sistema al vacío con anticoagulante EDTA-K2.

Todos los análisis de los biomarcadores se realizaron antes de los 120 minutos de haber recibido la muestra en el laboratorio.

#### **7.4. Métodos estadísticos**

Conforme a las pautas establecidas en la guía EP28 de la CLSI (2010), se realizó una prueba de normalidad para evaluar la distribución de nuestros datos. Posteriormente, se utilizó métodos no paramétricos, como se detalla en la Tabla 4, para analizar los datos recolectados. Esto incluyó la aplicación de la prueba de Dixon para detectar valores atípicos en el conjunto de datos, resultando en la identificación de dos valores

atípicos en los resultados de cTnI y CK, los cuales fueron excluidos del análisis. Posteriormente, se procedió a ajustar los datos según la edad y sexo de los pacientes. Este ajuste se llevó a cabo con el objetivo de obtener una muestra representativa que no fuera menor a 120 participantes por grupo, ya que conforme a los criterios estipulados en la guía EP28 de la CLSI, se establece que se necesita un mínimo de 120 pacientes para obtener un nivel de confianza del 90% al determinar los valores de referencia. En caso de desear aumentar este nivel de confianza al 95% o al 99%, se requieren como mínimo 146 y 210 pacientes, respectivamente. Tras este ajuste, se procedió a realizar una comparación entre los participantes del sexo masculino y femenino en cada grupo etario aplicando la prueba de U de Mann-Whitney, con el propósito de determinar si era adecuado determinar los valores de referencia de manera conjunta o por separado. En concordancia con las directrices establecidas por la EP28 para la determinación de valores de referencia, se optó por calcular el percentil 2.5 como límite inferior y el percentil 97.5 como límite superior. Esta elección se basa en el hecho de que estos rangos cubren el 95% de la población bajo estudio, asegurando una cobertura representativa de la mayoría de los casos.



**Tabla 4.** Métodos estadísticos empleados para el análisis de datos y determinación de valores de referencia (Rivas, et al., 2013; CLSI., 2010).

<b>MÉTODO</b>	<b>CARACTERÍSTICAS</b>	<b>APLICACIÓN</b>
<b>KOLMOGOROV-SMIRNOV</b>	Prueba de distribución para más de 30 pacientes.	Comprobación de la distribución de la muestra de los valores obtenidos para cada uno de los biomarcadores cardíacos.
<b>U DE MANN-WHITNEY</b>	Contrasta las medianas de dos grupos independientes con una distribución no paramétricas.	Búsqueda de diferencias estadísticamente significativas entre el sexo masculino y femenino para cada rango de edad de los valores obtenidos para los biomarcadores cardíacos.
<b>PRUEBA DE DIXON</b>	Relación D/R, donde D es la diferencia absoluta entre una observación extrema (grande o pequeña) y la siguiente observación más grande (o más pequeña), y R es el rango de todas las observaciones, incluidos los extremos.	Detección de valores aberrantes para el conjunto de valores de cada uno de los biomarcadores cardíacos.

## PERCENTILES

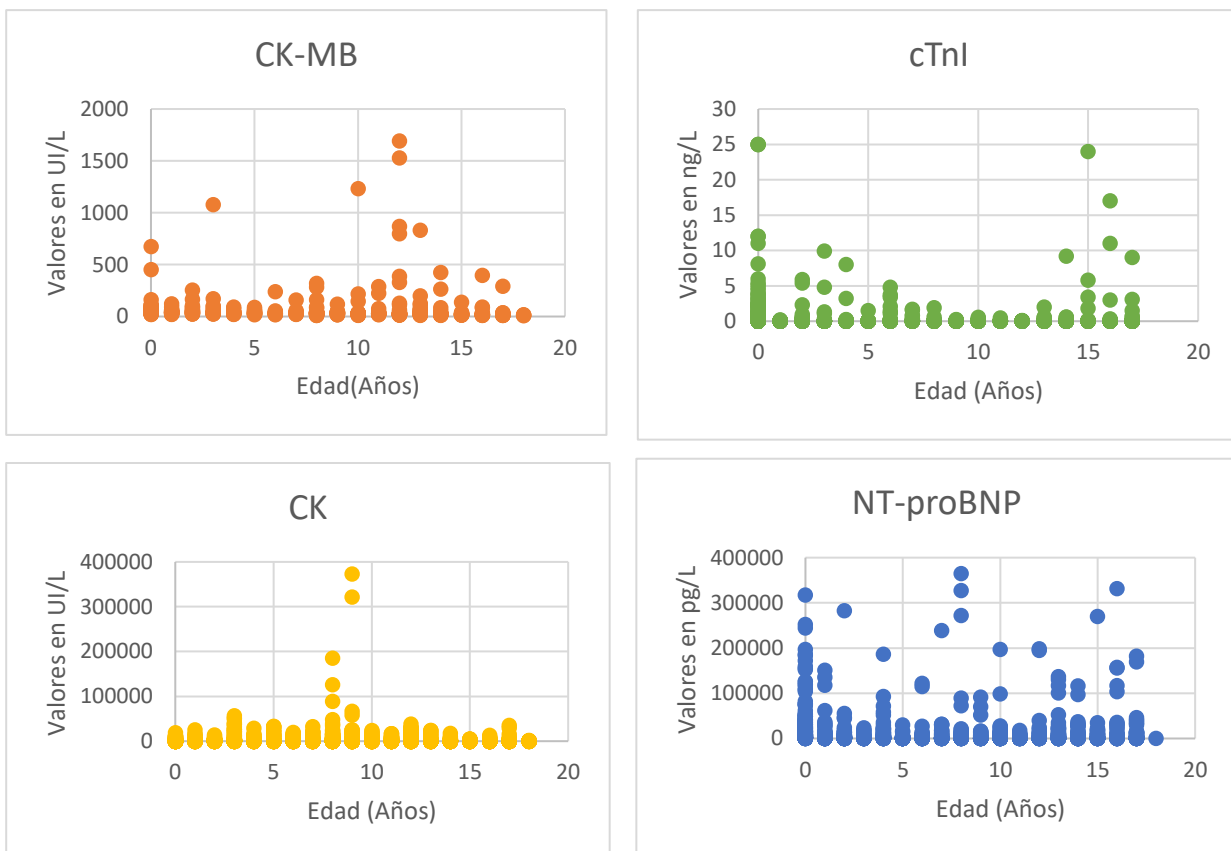
Permite saber cómo está situado un valor en función de una muestra.

Establecimiento de los valores de referencia. Se toma percentil 2.5 como límite inferior y percentil 97.5 como límite superior.

Los análisis estadísticos se realizaron con hojas de Excel versión 2308, y el programa estadístico SPSS Statistics versión 26.

## 8. Resultados

La distribución de los datos se analizó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov para cada analito. En consecuencia, los datos para cada biomarcador se trataron como no paramétricos. Las distribuciones de valores analíticos obtenidos para cada biomarcador cardiaco especificadas por edad después de eliminar los valores aberrantes se proporcionan en la Figura 3.



**Figura 3.** Distribución de los valores analíticos de los biomarcadores CK (n= 5968), CK-MB (n= 354), cTnI (n= 915) y NT-proBNP (n= 1424) en pacientes ingresados en el Instituto Nacional de Pediatría, incluyendo tanto a pacientes de sexo masculino como femenino con edades comprendidas entre 0 y 18 años. Se empleó el método de Kolmogorov-Smirnov para analizar la distribución de estos biomarcadores, confirmando una distribución no paramétrica en cada uno de ellos.

Los límites de referencia pediátricos determinados para CK, CK-MB, cTnI y NT-proBNP se presentan en las Tablas 5, 6, 7 y 8 respectivamente.

### **8.1. CK y CK-MB**

La muestra compuesta por una población pediátrica se estratificó por grupos de edad y sexo cuidadosamente para asegurar que se tuviera un número suficiente de participantes en cada muestra y lograr así un nivel de confianza del 99%. Posteriormente, se calculó los percentiles 2.5 y 97.5. Se observó que, en el grupo de edades de 0 a 6 meses, el límite superior determinado fue notablemente elevado, alcanzando un valor de 8073.02 UI/L. En este grupo de edad, no se realizó una estratificación por sexo, ya que no se observó una diferencia significativa entre los datos.

Al analizar los estratos subsiguientes, se realizaron cálculos de percentiles considerando tanto el sexo como la edad. En los grupos de 7 meses a menos de 2 años y de 2 a 11 años, se identificó que los participantes masculinos exhibían límites superiores e inferiores significativamente más elevados en comparación con sus contrapartes femeninas. Sin embargo, al llegar al grupo de 12 a 18 años, no se observaron diferencias significativas entre ambos sexos. Estos hallazgos reflejan la variabilidad en los niveles de los biomarcadores cardíacos a lo largo de diferentes etapas del desarrollo en la población pediátrica estudiada.

**Tabla 5.** Valores de referencia por edad y sexo para CK

Marcador	Edad	n		Percentil 2.5 (UI/L)		Percentil 97.5 (UI/L)	
		Masculino (M)	Femenino (F)	M	F	M	F
CK	0 a 6 meses	212		16.00		8073.02	
	7 meses a < 2 años	302	179	19.57	13.500	6760.63	3453.00
	2 a 11 años	1772	1413	21.00	16.35	13 791.60	11 151.33
	12 a 18 años	1031	1054	16.00	16.07	5785.60	5273.25

Por su parte, los percentiles de CK-MB se dividieron en dos grupos, sin tener en cuenta el sexo, debido a la falta de diferencias estadísticas entre los resultados. La estratificación de la muestra se basó exclusivamente en la edad. Durante este análisis, se observó que el percentil 2.5 era más alto en niños de 0 a 5 años (20.02 UI/L) en comparación con los niños de 6 a 18 años (11.00 UI/L). Sin embargo, el escenario cambió para el percentil 97.5, que se mostró más elevado en niños de 6 a 18 años (802.25 UI/L).

**Tabla 6.** Valores de referencia por edad para CK-MB

Marcador	Edad	n	Percentil 2.5 (UI/L)	Percentil 97.5 (UI/L)
CK-MB	0 a 5 años	120	20.02	447.07
	6 a 18 años	234	11.00	802.25

## 8.2. CTnI

En un primer paso, los datos se ajustaron en función de la edad y el sexo. En los grupos de edad de 0 a 6 meses y de 7 meses a menores de 2 años, se llevó a cabo un análisis sin tener en cuenta este último, debido a la falta de diferencias significativas entre el sexo masculino y femenino. El objetivo principal en estos casos fue obtener muestras representativas para lograr niveles de confianza del 95% y del 90%, respectivamente en los grupos.

Al examinar detenidamente los resultados, se evidencia que, en todos los grupos de edad, incluyendo los grupos de 2 a 11 años y 12 a 18 años, el límite inferior se encuentra por debajo de los niveles de detección. No obstante, al observar el límite superior, se apreció que, en el grupo de edades de 0 a 6 meses, los datos (14.92 ng/mL) son notablemente superiores en comparación con los otros grupos.

Por otro lado, al analizar el comportamiento del límite superior en el grupo de edades de 2 a 11 años, se observó que los valores en el sexo masculino son superiores a los del sexo femenino. Sin embargo, esta dinámica se revierte al llegar al grupo de edades de 12 a 18 años, donde el sexo femenino presenta un límite superior más elevado.

**Tabla 7.** Valores de referencia por edad y sexo para cTnl

Marcador	Edad	n		Percentil 2.5 (ng/mL)		Percentil 97.5 (ng/mL)	
		Masculino (M)	Femenino (F)	M	F	M	F
cTnl	0 a 6 meses	150		<0.010		14.92	
	7 meses a < 2 años	124		<0.010		2.17	
		Masculino (M)	Femenino (F)	M	F	M	F
	2 a 11 años	201	188	<0.010	<0.010	3.13	2.60
	12 a 18 años	124	128	<0.010	<0.010	5.50	7.67

### 8.3. NT-proBNP

Los grupos de edad fueron estratificados por conveniencia para este biomarcador. Se analizaron los grupos de 0 a 6 meses, con un nivel de confianza del 99%, y el grupo de 7 meses a menores de 2 años, con un nivel de confianza del 95%. El primer grupo, de 0 a 6 meses, mostró tanto el límite inferior (749,40 pg/mL) como el límite superior (174,640 pg/mL) más altos en comparación con los demás. En el grupo de 7 meses a menores de 2 años, el límite inferior (70.15 pg/mL) todavía se encontró dentro de los niveles de detección, a diferencia de los grupos de 2 a 11 años y de 12 a 18 años, donde el límite inferior se presentó por debajo de estos niveles para ambos sexos.

En cuanto al límite superior, se observó elevado en los primeros años de vida, pero desciende al llegar a las edades de 2 a 11 años, manteniéndose más alto en el sexo femenino (91,440 pg/mL). Sin embargo, en el grupo de edad de 12 a 18 años, se

apreció como el límite superior tanto para el sexo masculino (140,700 pg/mL) como para el sexo femenino (150,950 pg/mL) aumentó en comparación con el grupo de edad anterior.

**Tabla 8.** Valores de referencia por edad y sexo para NT-proBNP

Marcador	Edad	n		Percentil 2.5 (pg/mL)		Percentil 97.5 (pg/mL)	
		Masculino (M)	Femenino (F)	M	F	M	F
NT-proBNP	0 a 6 meses	231		749.40		174 640	
	7 meses a < 2 años	202		70.15		118 340	
		Masculino (M)	Femenino (F)	M	F	M	F
	2 a 11 años	341	311	<70	<70	54 610	91 440
	12 a 18 años	170	169	<70	<70	140 700	150 950



## 9. Discusión de resultados

La importancia creciente de los biomarcadores cardíacos en el ámbito de la medicina pediátrica resalta la necesidad urgente de contar con intervalos de referencia precisos para interpretar adecuadamente los resultados de las pruebas clínicas. Este enfoque se relaciona directamente con la información del INEGI de 2023, que identifica las diez principales causas de fallecimiento en la población infantil durante el periodo de enero a junio de 2022, incluyendo enfermedades como problemas congénitos, influenza, neumonía, COVID-19, epilepsia, enfermedades nutricionales y aquellas relacionadas con problemas del corazón. Esta última ocupó diferentes posiciones en las distintas edades, desde los menores de un año hasta los 24 años, subrayando la importancia de comprender y detectar tempranamente posibles afecciones cardíacas en la población pediátrica. El presente estudio se enfocó en determinar percentiles específicos según la edad y el sexo para los biomarcadores CK, CK-MB, cTnI y NT-proBNP, utilizando una población de niños ingresados en el Instituto Nacional de Pediatría, desde el nacimiento hasta los 18 años. Para contextualizar estos hallazgos, se presenta un resumen detallado de los intervalos de referencia pediátricos previamente publicados para biomarcadores cardíacos en las Tablas 9, 10 y 11, lo que facilita la comparación y análisis con los resultados obtenidos en esta investigación.

**Tabla 9.** Valores de referencia determinados para CK y CK-MB en la bibliografía VS los obtenidos en este estudio.

Estudio	Año	Ensayo	Fabricante (Método)	País	Rangos de edad	n	Percentil 2.5(UI/L)		Percentil 97.5 (UI/L)	
							CK	CK-MB	CK	CK-MB
Guo, et al.	2019	CK y CK-MB (Suero)	VITROS 5600	China						
					1-2 años	263	24.3	11.6	220.1	41.1
					2-3 años	468	46.2	15.2	187.4	41.5
					3-4 años	384	46.5	10.6	173.4	39.0
					4-5 años	257	47.5	12.2	185.7	37.0
					5-6 años	614	54.0	9.6	187.4	35.1
					6-7 años	243	42.2	10.2	170.8	34.0
					7-8 años	243	29.6	2.7	161.8	32.3
					8-9 años	283	43.8	7.5	163.4	31.8
					9-10 años	446	38.8	9.3	170.6	32.3
					10-11 años	398	44.9	8.9	184.2	31.5
					11-12 años	436	47.7	6.2	166.6	34.7
					12-13 años	715	43.0	4.4	186.5	35.0
					13-14 años	507	41.2	3.3	225.0	31.0
					14-15 años	246	38.8	2.7	176.5	29.6
15-16 años	330	34.7	2.7	176.2	19.2					
16-17 años	247	38.8	2.7	205.1	19.7					

					17-18 años	252	31.8	2.7	152.1	14.4
--	--	--	--	--	------------	-----	------	-----	-------	------

VS

Estudio	Año	Ensayo	Fabricante (Método)	País	Rangos de edad	n	Percentil 2.5 (UI/L)	Percentil 97.5 (UI/L)
Valores obtenidos	2023	CK-MB (Plasmas)	DxC 700 AU	México				
					0 a 5 años	120	20.02	447.07
					6 a 18 años	234	11.00	802.25

Estudio	Año	Ensayo	Fabricante (método)	País	Rango de edad	n		Percentil 2.5 (UI/L)		Percentil 97.5 (UI/L)	
Valores obtenidos	2023	CK	DxC 700 AU	México		212		16.00		8073.02	
					0 a 6 meses	Masculino (M)	Femenino (F)	M	F	M	F
					7 meses a < 2 años	302	179	19.57	13.50	6760.63	3453.00
					2 a 11 años	1772	1413	21.00	16.35	13791.60	11151.33
					12 a 18 años	1031	1054	16.00	16.07	5785.60	5273.25

**Tabla 10.** Valores de referencia determinados para cTnI en la bibliografía VS los obtenidos en este estudio.

Estudio	Año	Ensayo	Fabricante (Método)	País	Rangos de edad	n	Percentil 2.5 (ng/mL)		Percentil 97.5 (ng/mL)			
<b>Bohn y Adeli</b>	2023	cTnI (Suero)	Sistema Alinity i.	Canadá	0-6 meses	49	0.0011		0.048			
					6 meses - <19 años	222	0.0001		0.0048			
					<b>VS</b>							
Estudio	Año	Ensayo	Fabricante (método)	País	Rango de edad	n	Percentil 2.5 (ng/mL)		Percentil 97.5 (ng/mL)			
<b>Valores obtenidos</b>	2023	cTnI	AQT 90 Flex	México	0 a 6 meses	150	<0.010		14.92			
					7 meses a < 2 años	124	<0.010		2.17			
							Masculino (M)	Femenino (F)	M	F	M	F
					2 a 11 años	201	188	<0.010	<0.010	3.13	2.60	
					12 a 18 años	124	128	<0.010	<0.010	5.50	7.67	

**Tabla 11.** Valores de referencia determinados para NT-proBNP en la bibliografía VS los obtenidos en este estudio.

<b>Estudio</b>	<b>Año</b>	<b>Ensayo</b>	<b>Fabricante (Método)</b>	<b>País</b>	<b>Rango de edad</b>	<b>n</b>	<b>Percentil 2.5 (pg/mL)</b>	<b>Percentil 97.5 (pg/mL)</b>
<b>Lam, et al.</b>	2021	NT-proBNP (Suero)	Cobas e411 de Roche (Elecsys proBNP II)	Canadá				
					0-<1 años	211	39	3569
					1-19 años	265	<5	178
						<b>n</b>	<b>Percentil 2.5 (pg/mL)</b>	<b>Percentil 97.5 (pg/mL)</b>
<b>Bohn y Adeli</b>	2023	NT-proBNP (Suero)	Sistema Alinity i.	Canadá				
					0-<1 años	56	29.6	1594
					1-<19 años	158	11	214
						<b>n</b>	<b>Percentil 2.5 (pg/mL)</b>	<b>Percentil 97.5 (pg/mL)</b>
<b>Palm, et al.</b>	2020	NT-proBNP (Plasma)	Cobas e411 de Roche (Elecsys proBNP II)	Alemania				
					0-2 días	43	291	13 222
					3-11 días	84	239	6502
					1 mes-1año	50	24	1000

	1-2 años	38	24	675
	2-6 años	81	20	327
	6-14 años	278	6	242
	14-18 años	116	5	207

**VS**

<b>Estudio</b>	<b>Año</b>	<b>Ensayo</b>	<b>Fabricante (método)</b>	<b>País</b>	<b>Rango de edad</b>	<b>n</b>	<b>Percentil 2.5 (pg/mL)</b>		<b>Percentil 97.5 (pg/mL)</b>	
<b>Valores obtenidos</b>	2023	NT-proBNP	AQT 90 Flex	México						
					0 a 6 meses	231	749.40		174 640	
					7 meses a < 2 años	202	70.15		118 340	
							Masculino (M)	Femenino (F)	M	F
					2 a 11 años		341	311	<70	<70
					12 a 18 años		170	169	<70	<70
									54 610	91 440
									140 700	150 950

## 9.1. CK y CK-MB

El estudio realizado por Bellieni, et al., 2023, demostró que al nacer los valores de CK aumentan debido a un desarrollo del metabolismo de los neonatos y también al desarrollo de su masa muscular. Además, sugieren que los recién nacidos que sufrieron algún tipo de estrés perinatal tienen valores de CK-MB más elevados que los bebés no estresados. Esta observación se alinea con los resultados obtenidos en el estudio realizado a cabo por Guo, et al., 2019, que han proporcionado valores de referencia para los niveles de CK y CK-MB en una amplia gama de edades, desde la infancia hasta los 18 años, en una población aparentemente sana de origen chino (Tabla 9). Los hallazgos revelan que los límites tanto inferiores como superior más elevados son en niños de 1 a 2 años, siendo estos los grupos de edad más jóvenes examinados. Además, se evidencia una clara tendencia a la disminución de estos valores de referencia a medida que avanza la edad, alcanzando su punto más bajo en el rango de 17 a 18 años.

Al contrastar nuestros resultados con el estudio antes mencionado, se concuerda en que los valores de CK muestran niveles en el percentil 97.5 notablemente altos desde el nacimiento hasta los 6 meses, la cual es la población más joven presentada, en comparación con las edades de 7 meses a menores de 2 años. Sin embargo, los niveles más altos tanto para el límite inferior como superior se presentaron en las edades que van de los 2 a 11 años. Este fenómeno se puede atribuir al hecho de que, en esta fase de crecimiento, se observan un mayor número de afecciones cardíacas,

y en su mayoría, tienen un pronóstico favorable cuando se inicia la adolescencia (García y Peddy, 2018; Musa, et al., 2017).

En cuanto a CK-MB, se observa que el límite superior es más elevado en las edades de 6 a 18 años en comparación con el grupo de 0 a 5 años, lo cual difiere de los resultados del estudio de referencia. Esta discrepancia podría atribuirse a diversos factores, como la cantidad de sujetos incluidos en nuestro estudio y la posible influencia de condiciones patológicas presentes en nuestra población adolescente examinada. Sin embargo, es importante destacar que Neves, et al., (2016), encontraron que los niveles de CK-MB en recién nacidos con enfermedad coronaria congénita no son significativamente más altos que en recién nacidos aparentemente sanos. Esto sugiere que la presencia de enfermedades cardíacas congénitas no necesariamente implica niveles elevados de CK-MB en la población neonatal. Por lo tanto, se debe tener en cuenta que la relación entre las enfermedades cardíacas y los niveles de CK-MB puede variar en diferentes grupos de edad y condiciones clínicas específicas.

## **9.2. cTnl**

Se ha encontrado que las concentraciones de cTnl en la circulación son detectables en la mayoría de los niños aparentemente sanos, desde el momento del nacimiento hasta la adolescencia. En el contexto pediátrico, la liberación de cTnl de los cardiomiocitos puede atribuirse al crecimiento fisiológico, la regeneración del miocardio y el proceso de recambio celular (Bohn y Adeli, 2023). Esto se demuestra en los valores de referencia determinados en este estudio ya que en las edades



neonatales existen niveles circulantes de cTnI más altos en comparación con el resto de los rangos de edad alcanzando un límite superior para la edad de 0 a 6 meses de 14.92 ng/mL.

Estos valores experimentan una disminución a medida que transcurren los años, llegando a un mínimo de 2.17 ng/mL entre los 7 meses y los 2 años. Sin embargo, es interesante notar que también muestran una leve tendencia al alza durante la niñez (2 a 11 años), siendo más pronunciada en el caso de los niños varones. En la etapa de la adolescencia (12 a 18 años), observamos otro aumento en los límites superiores, y en este caso, los sujetos del sexo femenino presentan valores ligeramente más elevados en comparación con el sexo masculino. Los incrementos en los niveles de troponinas podrían indicar la reacción de las células del miocardio ante factores de estrés. No obstante, es importante destacar que la eficacia de los mecanismos protectores de diversas células, incluyendo las del miocardio, frente a estos factores pueden variar entre hombres y mujeres. Esta variabilidad podría ser una explicación plausible para las disparidades observadas en los niveles séricos de troponinas cardíacas entre ambos géneros (Chaulin, 2023). Esto respalda los hallazgos de McEvoy et al, 2023, quienes encontraron que las concentraciones de troponina I cardíaca difieren significativamente entre sexos en niños y adultos jóvenes. Específicamente, las diferencias fueron más notables durante la adolescencia, sugiriendo una posible relación entre las variaciones de sexo y los cambios fisiológicos durante la pubertad.

Si contrastamos nuestros resultados con el estudio llevado a cabo por Bohn y Adeli en 2023, notaremos que sus valores en la edad neonatal son paralelos a los nuestros, ya que su límite superior se muestra niveles más altos en la circulación de cTnI. Sin embargo, al examinar cómo evolucionan estos niveles entre las edades de 6 meses a 18 años, observamos una tendencia descendente, en contraposición a nuestro estudio. Estas discrepancias podrían atribuirse a diferencias significativas entre nuestras poblaciones de estudio, dado que la nuestra es de origen mexicano de los cuales se sospecha que padecen alguna enfermedad asociada a problemas cardiacos, mientras que la del estudio de referencia se compone por individuos de origen canadiense aparentemente sanos. Además, es relevante tener en cuenta que el tamaño de nuestra muestra fue considerablemente mayor que la de ellos.

Es importante considerar que existen otros factores no asociados a IAM por los cuales se pueden elevar las cTn las cuales se describen en la tabla 2. Dado que los pacientes ingresados al Instituto Nacional de Pediatría en su mayoría llegan con complicaciones de este tipo, es lógico tener estas variaciones en nuestros valores de referencia.

### **9.3. NT-proBNP**

Los resultados obtenidos indican que, en recién nacidos, los valores de referencia para los límites superiores e inferiores de NT-proBNP pueden ser más elevados que en el resto de la población. Estos picos neonatales de péptidos natriuréticos probablemente se deben a cambios en las presiones de llenado en el lado derecho del corazón inmediatamente después del nacimiento (Tawiah, et al., 2022). También la insuficiencia y la disfunción cardiaca, causadas por una variedad de condiciones como cardiopatía

isquémica, distintos tipos de arritmia y miocardiopatía pueden dar lugar a un aumento en los niveles de NT-proBNP. Las cardiopatías congénitas son más frecuentes en los recién nacidos, mientras que las enfermedades cardíacas adquiridas, como la miocarditis y la miocardiopatía, son más comunes después del primer año de vida (Cao, et al., 2019; Tawiah, et al., 2022).

Al llegar a la pubertad (12-18 años) en los valores de referencia determinados, se aprecia como los valores del límite superior aumentan con respecto a los obtenidos durante la niñez (2-11 años), siendo el sexo femenino el grupo con los niveles más altos. Este fenómeno, observado en nuestra población de estudio, podría explicarse por diversas razones, incluyendo la presencia de enfermedades que afectan la integridad de la pared cardíaca (Tcheugui, et al., 2022). Además, un estudio a gran escala reveló que las mujeres tienden a presentar niveles más elevados de NT-proBNP en comparación con los hombres. Este fenómeno está vinculado a las hormonas sexuales, como la testosterona, que pueden suprimir las concentraciones de péptidos natriuréticos mientras que los estrógenos pueden aumentarlas (Choi, et al., 2021).

Si examinamos los estudios detallados en la tabla 11, que abarcan diversas poblaciones, notaremos que sus valores de referencia tienden a disminuir con el transcurso de los años en contraposición a lo que se presentó en nuestro estudio. El análisis realizado por Palm, et al. (2020) arroja valores con distintos grupos de edad que van de 0-2 días, 3-11 días, 1 mes-1 año, 1-2 años, 2-6 años, 6-14 años y 14-18 años, mostrándonos una vista más detallada del comportamiento de este biomarcador a partir de la edad neonatal en pacientes aparentemente sanos. A pesar de que no se

tomó en cuenta el sexo podemos apreciar como los valores en la adolescencia suelen ser los más bajos. Esto mismo ocurre en el estudio de Lam, et al. (2021) los cuales emplearon la misma metodología, sin embargo, los rangos de edad en este último solo abarcaron de 0 a <1 año y de 1 a 19 años, al igual que el estudio de Bohn y Adeli en 2023. Estos nos muestran la misma tendencia a pesar de que la n de su población es distinta.

La discrepancia encontrada con estos estudios revela cómo el comportamiento del biomarcador NT-proBNP varía significativamente al alterar variables clave como la edad, el sexo y el estado de salud, brindándonos una perspectiva diferente para el abordaje del paciente.

## 10. Conclusiones

- ✚ Se logró recopilar una amplia gama de datos clínicos y muestras de pacientes pediátricos de diferentes grupos de edad ingresados en el Instituto Nacional de Pediatría, consiguiendo así generar valores de referencia para los marcadores cardiacos CK, CK-MB, cTnI y NT-proBNP en esta población, estableciendo así rangos de normalidad esenciales para su adecuada interpretación clínica y toma de decisiones.
- ✚ Se realizó un riguroso análisis de los datos recopilados, se compararon con la literatura médica existente y con las pautas de referencia de otros grupos poblacionales. Estos resultados no solo contribuyen al avance de la medicina pediátrica, sino que también brindan a los profesionales de la salud una herramienta valiosa para el diagnóstico y seguimiento de afecciones cardiacas en este grupo de pacientes.
- ✚ Los valores de referencia obtenidos revelan importantes disparidades según el sexo y la edad, cuando se comparan con las cifras disponibles en la bibliografía médica. Estos hallazgos demuestran que diversos factores fisiológicos pueden influir en los resultados en distintos grupos de poblaciones. Por lo tanto, se subraya la importancia de establecer valores de referencia específicos para cada laboratorio, teniendo en cuenta sus particularidades y, sobre todo, las características de los pacientes atendidos.
- ✚ Los resultados de las muestras de los pacientes incluidos en este estudio fueron de pacientes internados por alguna compilación médica. Por tal motivo, se

propone investigar el comportamiento de los analitos CK, CK-MB, cTnI y NT-proBNP en una cohorte en la que no se observe, como padecimiento de base, alguna patología cardíaca dentro de esta misma población pediátrica. Este enfoque proporcionará una visión más completa que apoya de manera más sensible el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada paciente, permitiendo un abordaje más holístico y preciso.

## 11. Bibliografía

- Ananthan, K., y Lyon, A. R. (2020). The Role of Biomarkers in Cardio-Oncology. *Journal of cardiovascular translational research*, 13(3), 431-450.
- Aujla, R. S., y Patel, R. (2022). Creatine Phosphokinase. E, Hughes y G, Rubio (Ed). *StatPearls*. Content is king: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546624/>
- Aydin, S., Ugur, K., Aydin, S., Sahin, İ., y Yardim, M. (2019). Biomarkers in acute myocardial infarction: current perspectives. *Vascular health and risk management*, 15, 1-10.
- Beckman Coulter, Inc. (2021). Instructions For Use: Creatine kinase-MB isoenzyme: <https://www.beckmancoulter.com/es/products/chemistry/dxc-700-au>.
- Beckman Coulter, Inc. (2022). Instructions For Use: Creatine Kinase (CK NAC): <https://www.beckmancoulter.com/es/products/chemistry/dxc-700-au>.
- Bellieni, C. V., Tomasini, B., Bracciali, C., y Buonocore, G. (2023). Normal values of creatine kinase and of MB-creatin kinase at birth in healthy babies. *Minerva pediatrics*, 75(1), 21-25.
- Bilici, M., Ture, M y Balik, H. (2019). Myocardial Infarction in Children. *Myocardial Infarction*. B, Pamukçu (Ed). IntechOpen: <https://www.intechopen.com/chapters/60068>.
- Bohn, M. K., Steele, S., Hall, A., Poonia, J., Jung, B., y Adeli, K. (2021). Cardiac Biomarkers in Pediatrics: An Undervalued Resource. *Clinical chemistry*, 67(7), 947-958.

- Bohn, M. K., y Adeli, K. (2023). Comprehensive Pediatric Reference Limits for High-Sensitivity Cardiac Troponin I and NT-proBNP in the CALIPER Cohort. *The journal of applied laboratory medicine*, 8(3), 443-456.
- Brun, M. M., Holloway, L., Oleksy, A., Dayton, J., Estey, M. P., Goudreau, B. L., & Füzéry, A. K. (2019). Analytical evaluation of the Radiometer AQT90 FLEX  $\beta$ hCG assay. *Practical laboratory medicine*, 14, e00116.
- Camargo, L.M., Silva, R. P y Meneguetti, D.U. (2019). Research methodology topics: Cohort studies or prospective and retrospective cohort studies. *Journal of Human Growth and Development*, 29(3), 433-436.
- Cao, Z., Jia, Y., y Zhu, B. (2019). BNP and NT-proBNP as Diagnostic Biomarkers for Cardiac Dysfunction in Both Clinical and Forensic Medicine. *International journal of molecular sciences*, 20(8), 1820.
- Chauin A. (2021). The Main Causes and Mechanisms of Increase in Cardiac Troponin Concentrations Other Than Acute Myocardial Infarction (Part 1): Physical Exertion, Inflammatory Heart Disease, Pulmonary Embolism, Renal Failure, Sepsis. *Vascular health and risk management*, 17, 601–617.
- Chaulin A. M. (2023). Gender Specificities of Cardiac Troponin Serum Levels: From Formation Mechanisms to the Diagnostic Role in Case of Acute Coronary Syndrome. *Life (Basel, Switzerland)*, 13(2), 267.
- Choi, H. I., Lee, M. Y., Oh, B. K., Lee, S. J., Kang, J. G., Lee, S. H., *et al.* (2021). Effects of Age, Sex, and Obesity on N-Terminal Pro B-Type Natriuretic Peptide Concentrations



in the General Population. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*, 85(5), 647–654.

Clerico, A., Aimo, A., y Cantinotti, M. (2021). High-sensitivity cardiac troponins in pediatric population. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 60(1), 18–32.

CLSI. (2010). Definition, establishment and verification of reference intervals in the clinical laboratory; Approved Guide-Third Edition (EP28-A3c). Clinical and Laboratory Standards Institute.

Dhingra, R., y Vasan, R. S. (2017). Biomarkers in cardiovascular disease: Statistical assessment and section on key novel heart failure biomarkers. *Trends in cardiovascular medicine*, 27(2), 123-133.

Dionne, A., y Dahdah, N. (2018). A Decade of NT-proBNP in Acute Kawasaki Disease, from Physiological Response to Clinical Relevance. *Children (Basel, Switzerland)*, 5(10), 141.

Drozd, D., Alvarez, J., Wójcik, M., Borghi, C., Gabbianelli, R., Mazur, A., *et al.* (2021). Obesity and Cardiometabolic Risk Factors: From Childhood to Adulthood. *Nutrients*, 13(11), 4176.

Duque, L. C., García, B., y Reyes, J. A. (2023). Troponin I as a Biomarker for Early Detection of Acute Myocardial Infarction. *Current problems in cardiology*, 48(5), 101067.

García, R. U., y Peddy, S. B. (2018). Heart Disease in Children. *Primary care*, 45(1), 143-154.

- Genovesi, S., y Parati, G. (2020). Cardiovascular Risk in Children: Focus on Pathophysiological Aspects. *International journal of molecular sciences*, 21(18), 6612.
- Gulia, R., y Goswami, B. (2020). Creatine Kinase-MB measurement using Immunoinhibition methodology. How much is the interference? *Panacea Journal of Medical Sciences*, 10(2), 114-119
- Guo, W., Zhou, Q., Jia, Y., y Xu, J. (2019). Age- and Sex-Specific Reference Intervals for Myocardial Enzyme Activity in Healthy Chinese Han Population Aged 1~<18 years. *BioMed research international*, 2019, 2018598.
- Guner, G., Akaslan, A., Kiyemet, E., Boncuoglu, E., Sahinkaya, S., Cem, E., *et al.* (2023). The Evaluation of Troponin I Levels and Myocarditis in Children with COVID-19: A Pediatric Single-Center Experience. *Pediatric cardiology*, 44(4), 873–881.
- Hajar R. (2020). Genetics in Cardiovascular Disease. *Heart views: the official journal of the Gulf Heart Association*, 21(1), 55-56.
- INEGI. (2023). Estadísticas de Defunciones Registradas, enero-junio de 2021 y 2022.
- Kiess, A., Green, J., Willenberg, A., Ceglarek, U., Dähnert, I., Jurkutat, A., *et al.* (2022). Age-Dependent Reference Values for hs-Troponin T and NT-proBNP and Determining Factors in a Cohort of Healthy Children (The LIFE Child Study). *Pediatric cardiology*, 43(5), 1071-1083.

- Kiess, A., Green, J., Willenberg, A., Ceglarek, U., Dähnert, I., Jurkutat, A., *et al.* (2022). Age-Dependent Reference Values for hs-Troponin T and NT-proBNP and Determining Factors in a Cohort of Healthy Children (The LIFE Child Study). *Pediatric cardiology*, 43(5), 1071–1083.
- Koura, H. M., Abdalla, N. M., Hamed Ibrahim, M., Abo Hashish, M. M., y Zaki, S. M. (2016). NT-proBNP in Children With Left to Right Shunt and Dilated, *Cardiomyopathy*. *Iranian journal of pediatrics*, 26(3), e4485.
- Kurapati, R., y Soos, M. P. (2023). CPK-MB. E, Hughes y G, Rubio (Ed). *StatPearls*. Content is King: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557591/>.
- Lam, E., Higgins, V., Zhang, L., Chan, M. K., Bohn, M. K., Trajcevski, K., *et al.* (2021). Normative Values of High-Sensitivity Cardiac Troponin T and N-Terminal pro-B-Type Natriuretic Peptide in Children and Adolescents: A Study from the CALIPER Cohort. *The journal of applied laboratory medicine*, 6(2), 344–353.
- Li, Y., Cao, G., Jing, W., Liu, J y Min, Liu. (2023). Global trends and regional differences in incidence and mortality of cardiovascular disease, 1990–2019: findings from 2019 global burden of disease study. *European Journal of Preventive Cardiology*, 30(3), 276-286.
- Li, S., Xiao, Z., Li, L., Hu, B., Zhou, Z., Yi, S., *et al.* (2018). Establishment of normal reference values of NT-proBNP and its application in diagnosing acute heart failure in children with severe hand foot and mouth disease [corrected]. *Medicine*, 97(36), e12218.

- Liu, F., Luo, X., Chen, X., Lu, Z., Wei, D., y Yang, Z. (2021). Clinical value of NT-proBNP measurements in assessing patients in the pediatric intensive care unit. *Translational pediatrics*, 10(5), 1355–1360.
- McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Böhm, M., *et al.* (2021). Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European heart journal*, 42(36), 3599-3726.
- McEvoy, J. W., Wang, D., Brady, T., Tang, O., Ndumele, C. E., Coresh, J., *et al.* (2023). Myocardial Injury Thresholds for 4 High-Sensitivity Troponin Assays in a Population-Based Sample of US Children and Adolescents. *Circulation*, 148(1), 7-16.
- McGovern, E., Voss, C., Hemphill, N.M., Sanatani, S., Barakauskas, V., y Harris, K.C. (2020). Evaluation of conventional troponin I testing for the detection of myocardial dysfunction in children. *Paediatr Child Health*, 26(2), 103-107.
- Mechanic, O. J., Gavin, M., y Grossman, S. A. (2022). Acute Myocardial Infarction. E, Hughes y G, Rubio (Ed). *StatPearls*. Content is King: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459269/>.
- Mohammed M., Maskari F., Ahmed, L y Al-Rifai, R.H. (2021) 1520 Prospective Vs Retrospective Cohort Studies: Is a Consensus Needed? *International Journal of Epidemiology*, 50(1), dyab168.063.
- Musa, N., Hjortdal, V., Zheleva, B., Murni, I., Sano, S., Schwartz, S., y Staveski, S. (2017). The global burden of paediatric heart disease. *Cardiology in the Young*, 27(S6), S3-S8.

- Neves, A.L., Cabral, M., Leite-Moreira, A., Monterroso, J., Ramalho, C., Guimarães, H., *et al.* (2016). Myocardial Injury Biomarkers in Newborns with Congenital Heart Disease. *Pediatrics and neonatology*, 57(6), 488–495.
- Palm, J., Hoffmann, G., Klawonn, F., Tutarel, O., Palm, H., Holdenrieder, S., *et al.* (2020). Continuous, complete and comparable NT-proBNP reference ranges in healthy children. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 58. 1509-1516.
- Pérez, N., Posadas, R., Vargas, G., Cazarín, B. G., Miranda, A., y Rodríguez, J. M. (2020). Genetic Variants and Haplotypes in OPG Gene Are Associated with Premature Coronary Artery Disease and Traditional Cardiovascular Risk Factors in Mexican Population: The GEA Study. *DNA and cell biology*, 39(11), 2085-2094.
- Rivas, R., Moreno, J y Talavera, J.O. (2013). Investigación clínica XVI Diferencias de medianas con la U de Mann-Whitney. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 51(4),414-419.
- Rita P., Teixeira, A.L., y Neves, H.G. (2017). Cardiac biomarkers in neonatology: BNP/NTproBNP, troponin I/T, CK-MB and myoglobin – a systematic review. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine*,6(2), 1-18.
- Saad, E. J., Rodríguez, A., Douthat, A., Milanesio, M., Flores, J., Riscanevo, N. C., *et al.* (2022). Estudio de los pacientes con elevación de enzima Creatinfosfokinasa en dos hospitales de tercer nivel de la ciudad de córdoba [Creatine phosphokinase enzyme elevation in two third-level hospitals of Córdoba]. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Córdoba, Argentina)*, 79(4), 327-333.

- Salzano, A., Marra, A. M., Proietti, M., Raparelli, V., & Heaney, L. M. (2019). Biomarkers in Heart Failure and Associated Diseases. *Disease markers*, 2019, 1-2.
- Stark, M., Kerndt, C.C y Sharma S. (2023) Troponin. E, Hughes y G, Rubio (Ed). *StatPearls*. Content is King: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507805/>.
- Stătescu, C., Anghel, L., Tudurachi, B. S., Leonte, A., Benchea, L. C., y Sascău, R. A. (2022). From Classic to Modern Prognostic Biomarkers in Patients with Acute Myocardial Infarction. *International journal of molecular sciences*, 23(16), 9168.
- Tawiah, K. D., Franks, C. E., Tang, J., Gazit, A., Dietzen, D. J., y Farnsworth, C. W. (2022). Comparison between BNP and NT-proBNP in pediatric populations. *Clinical biochemistry*, 109-110, 74–78.
- Tcheugui, J. B., Zhang, S., McEvoy, J. W., Ndumele, C. E., Hoogeveen, R. C., Coresh, J., et al. (2022). Elevated NT-ProBNP as a Cardiovascular Disease Risk Equivalent: Evidence from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *The American journal of medicine*, 135(12), 1461–1467.
- Wang, X. Y., Zhang, F., Zhang, C., Zheng, L. R., y Yang, J. (2020). The Biomarkers for Acute Myocardial Infarction and Heart Failure. *BioMed research international*, 2020, 1-14.
- Zhao, Y. H., Gao, H., Pan, Z. Y., Li, J., Huang, W. H., Wang, Z. F., y Li, Z. Q. (2020). Prognostic Value of NT-proBNP After Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases. The official journal of National Stroke Association*, 29(4), 104659.