

ARTÍCULO ORIGINAL

Actividad de la creatinfosfoquinasa isoenzima MB, un parámetro intrascendente a la hora de evaluar un infarto de miocardio en el servicio de Urgencias

Activity of the creatine phosphokinase isoenzyme MB, an insignificant parameter when evaluating an acute coronary syndrome in the emergency department.

Seicht, Luis Eduardo^{1*}; Malarczuk, Elba Cristina¹⁻²

¹Laboratorio de Agudos, Departamento de Emergencia, Hospital Escuela de Agudos Dr. Ramón Madariaga. Posadas, Misiones, Argentina.

²Departamento de Bioquímica Clínica, Universidad Nacional de Misiones. Posadas, Misiones, Argentina.

*Contacto: Seicht, Luis Eduardo. Laboratorio de Agudos, Departamento de Emergencia, Hospital Escuela de Agudos Dr. Ramón Madariaga, Domingo Cabred 3300, Posadas, Misiones; seichtluis1989@gmail.com

Resumen

Introducción: La isoenzima MB de la creatinfosfoquinasa (CK-MB) fue utilizada como marcador de infarto de miocardio (IM) durante varias décadas. En la actualidad, se recomienda su utilización únicamente en los casos en los que el laboratorio no disponga de troponina, ya que no aporta información adicional y genera costos innecesarios. **Objetivos:** Evaluar la sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de la troponina I de alta sensibilidad (hs-cTnI) y de la actividad de la CK-MB en pacientes con sospecha de IM y en una subpoblación de pacientes con valores normales de hs-cTnI. **Materiales y métodos:** Se estudiaron retrospectivamente 230 pacientes atendidos en el Servicio de Urgencias del Hospital Escuela de Agudos Dr. Ramón Madariaga, con solicitudes de hs-cTnI, con o sin el agregado de CK-MB durante el mes de julio de 2021. **Resultados:** La media de edad fue de 54 años (24 - 84 IC: 95%); según el sexo, 120 fueron hombres (52 %) y 110, mujeres (48%). Del total, 21 pacientes (9,1 %) fueron diagnosticados con IM. Los valores de S, E, VPP, y VVN para la hs-cTnI fueron de 95,4 %, 86,5 %, 42,8 % y 99,4 %, respectivamente; para la actividad de la CK-MB, fueron de 70,5 %, 64,2 %, 17,9 % y 95,1 %, respectivamente, para la población general, y de 0 %, 71 %, 0 % y 98,7 %, para la subpoblación con hs-cTnI normal. **Conclusión:** La actividad de la CK-MB no aporta más información a la ya provista por la troponina y tiene S y VPP nulos cuando están asociados a valores de hs-cTnI normales.

Palabras clave: infarto de miocardio, troponina, creatinfosfoquinasa MB.

Abstract

Introduction: Creatine phosphokinase MB isoenzyme (CK-MB) has been used as a marker of myocardial infarction (MI) for several decades. Its use is currently recommended only in cases where the laboratory does not have troponin, since it does not provide additional information and generates unnecessary costs. **Objectives:** To evaluate the Sensitivity (S), Specificity (E), Positive Predictive Value (PPV), and Negative Predictive Value (NPV) of high-sensitivity troponin I (hs-cTnI) and CK-MB activity in patients with suspected MI and a subpopulation of patients with normal hs-cTnI values. **Materials and methods:** A total of 230 patients attended in an Emergency Department with requests for hs-cTnI with or without the addition of CK-MB during July 2021 were retrospectively studied. **Results:** The mean age was 54 years (24 - 84 CI: 95%), and 120 were men (52%) and 110 women (48%). Of the total, 21 patients (9.1%) were diagnosed with MI. The values of S, E, PPV, and NPV for hs-cTnI were 95.4%, 86.5%, 42.8%, and 99.4%, respectively, whereas the values for CK-MB activity were 70.5%, 64.2%, 17.9% and 95.1% respectively for the general population, and 0%, 71%, 0% and 98.7% for the subpopulation with normal hs-cTnI. **Conclusion:** CK-MB activity does not provide more information than that already provided by troponin and has zero S and VPP when associated with normal hs-cTnI values.

Keywords: myocardial infarction, troponin, creatine phosphokinase MB.

Introducción

Se denomina *síndrome coronario agudo* (SCA) al conjunto de signos y síntomas compatibles con isquemia miocárdica aguda. “Engloba al infarto de miocardio (IM), con y sin supradesnivel del segmento ST, con y sin onda Q, y a la angina inestable (AI)”.¹

El *Consenso sobre la Cuarta Definición Universal de Infarto* (2018) enfatiza el uso y beneficios de la troponina cardíaca (cTn) y, sobre todo, el de la troponina cardíaca de alta sensibilidad (hs-cTn) en la evaluación de pacientes con sospecha de IM. La International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) define la hs-cTn como aquella que posee una imprecisión menor que el 10% del coeficiente de variación (CV) en el percentil 99 del límite superior de referencia (LSR) y que, además, es capaz de medir concentraciones del biomarcador por encima del límite de detección, en más del 50 % de los sujetos sanos.²

La cTn es actualmente el elemento fundamental sobre el cual se basan las definiciones de “daño miocárdico” e “infarto de miocardio”. El primero está definido como la elevación de la cTn con al menos un valor por encima del LSR del percentil 99, mientras que el segundo se define como un daño miocárdico al que se suma clínica evidente de isquemia. De acuerdo con la clasificación vigente de IM (tipo 1 a tipo 5), basada en diferencias fisiopatológicas, clínicas y pronósticas, los criterios diagnósticos pueden variar.³

La troponina I de alta sensibilidad (hs-cTnI) es ampliamente utilizada en los laboratorios de Urgencias. Su principal ventaja, respecto de los métodos convencionales, es la capacidad de medir pequeñas variaciones de concentración que permiten detectar valores del analito más pequeños que los hallados por otros métodos. Esto hizo posible que se planteen nuevos algoritmos diagnósticos que acorten los tiempos de confirmación o exclusión de IM en el Servicio de Urgencias (*rule-in* y *rule-out*).^{4,5}

El aumento de este biomarcador en sangre no confirma la fisiopatología involucrada en el daño miocárdico, por lo que hay que tener en cuenta que puede elevarse en distintas situaciones clínicas. Por este motivo, para el diagnóstico de IM, es menester constatar el ascenso y/o descenso de los valores de hs-cTnI con pruebas seriadas.⁶

La isoenzima MB de la CK (CK-MB) es utilizada como marcador de injuria miocárdica desde hace más de cuatro décadas. Sin embargo, debido a sus desventajas analíticas y su escaso valor diagnóstico, en la actualidad, solamente se recomienda su utilización en los casos en los que el laboratorio no disponga de cTn, ya que no aporta información adicional, puede generar confusión y aumentar los costos.⁷

Una importante limitación, que se presenta al evaluar la actividad enzimática de la CK-MB, son las interferencias metodológicas, inherentes a la muestra o al paciente, que pueden provocar falsos aumentos de la misma. La presencia de macroquinasas o quinasas inespecíficas, por ejemplo, al inducir este falso incremento puede producir valores de CK-MB compatibles con un IM en pacientes no afectados por este.⁸

Una forma de mejorar la cardioespecificidad es expresar los resultados como cociente sobre la actividad total de la CK circulante. De esta manera, un valor plasmático que sobrepase la proporción de CK-MB habitualmente hallada en el músculo esquelético puede considerarse como indicativo de liberación de la isoenzima desde el miocardio. No obstante, la razón CK-MB/CK total también dista de ofrecer una combinación sensibilidad-especificidad aceptable para el diagnóstico de IM, ya que la influencia del interferente sigue estando presente y pueden generarse resultados erróneos y confusos. La mayor parte de estos problemas metodológicos han sido resueltos por la medición de la concentración de la CK-MB en términos de masa. Sin embargo, con el advenimiento de las troponinas se logró alcanzar un mayor rendimiento diagnóstico, al punto de considerarse que la adición de otro biomarcador no aportaría mayor información de relevancia a la hora de evaluar un paciente con SCA.⁹ A pesar de ello, la CK-MB sigue siendo frecuentemente solicitada en los servicios de Urgencias junto con la hs-cTnI, lo que podría considerarse un gasto y un consumo de recursos innecesarios.

Los objetivos de este estudio fueron: 1) Evaluar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la hs-cTnI en pacientes atendidos en el Servicio de Urgencias del Hospital Escuela de Agudos Dr. Ramón Madariaga, con sospecha de IM, durante el mes de julio de 2021; 2) Evaluar la S, E, VPP y VPN de la actividad de la CK-MB en la población descrita y en una subpoblación de pacientes cuyos valores de hs-cTnI se encontraran n por debajo del p99.

Materiales y Métodos

Diseño

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo.

Población

Fueron incluidos en el estudio todos los pacientes mayores de 15 años que acudieron al Servicio de Urgencias del Hospital Escuela de Agudos Dr. Ramón Madariaga (HEADRM) de la ciudad de Posadas, Misiones, desde el 1 al 31 de julio de 2021, con signos y síntomas compatibles con SCA y a los cuales se les realizaron una o más determinaciones de laboratorio, que incluyeron hs-cTnI con o sin el agregado de actividad de la CK-MB. Fueron excluidos los pacientes sin diagnóstico definitivo debido a alta voluntaria y aquellos que fallecieron a corto plazo, sin ningún informe de laboratorio.

Consideraciones éticas

Este trabajo cuenta con la aprobación del Comité de Ética y del Departamento de Docencia, RR. HH. e Investigación de la institución.

Muestras biológicas

La muestra biológica utilizada fue suero. Para su obtención, se extrajeron de 2 a 3 mL de sangre periférica y

se la colocó en un tubo primario sin anticoagulante. Una vez formado el coágulo, se procedió a la centrifugación a 3000 rpm durante 10 minutos. Fueron excluidas las muestras con hemólisis. Los sueros se procesaron en el equipo integrado de Química Clínica Dimension EXL 200® de la marca SIEMENS. El control de calidad utilizado fue el *Liquichek Cardiac Markers Plus Control LT* de BIORAD en sus tres niveles: normal, patológico 1 y patológico 2.

Análisis de datos

Para el cálculo de S, E, VPP y VPN, se elaboraron tablas de contingencia de doble entrada, tomando como evento o enfermedad la confirmación de IM establecida por el Servicio de Cardiología del HEADRM.

Para evaluar la hs-cTnI, se consideró como test positivo un valor por encima del LSR (62 ng/dL). Para analizar la actividad de la CK-MB, se consideró como prueba positiva un valor por encima del LSR (25 U/L).

El procesamiento de los datos y el cálculo de los parámetros estadísticos como *media*, *rango* y *desvío estándar* se llevó a cabo con los programas *Statgraphics Centurión* y *Microsoft Excel 2013*.

Resultados

Durante el mes de julio del año 2021 fueron solicitadas por el Servicio de Urgencias del HEADRM 383 determinaciones de hs-cTnI y 171 de CK-MB [actividad]. Luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se obtuvo un total de 230 pacientes con sospecha de IM como población de estudio.

La media de edad fue de 54 años (24 - 84 IC:95%), y la proporción según el sexo fue de 120 hombres (52 %) y 110 mujeres (48 %). Del total, 49 pacientes (21 %) presentaron al menos un valor de hs-cTnI por encima del LSR y 21 (9,1 %) tuvieron finalmente el diagnóstico de IM establecido por el Servicio de Cardiología.

Considerando únicamente el grupo de infartados, la media de edad fue de 59 años (41-77 IC: 95 %) y la proporción según el sexo fue: 20 % de mujeres y 80 % de hombres. En este grupo, la presentación clínica fue variable. Los individuos manifestaron de manera aislada o concomitante: dolor torácico o precordial (90 %) con o sin irradiación, disnea, tos, mareos, edemas en miembros inferiores y lipotimia, entre otros.

En la tabla I, de doble entrada, se muestran los valores para cada situación. Los valores obtenidos de S, E, VPP y VPN para la hs-cTnI y para la actividad de la CK-MB (con y sin hs-cTnI normal) se muestran en la Tabla II.

Tabla I. Tablas de doble entrada utilizadas para calcular sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la troponina hs-cTnI y la actividad de la CK-MB.

		Diagnóstico de IM		
		Positivo	Negativo	Total
hs-cTnI > 62 ng/L	Positivo	21	28	49
	Negativo	1	180	181
	Total	22	208	230

		Diagnóstico de IM		
		Positivo	Negativo	Total
CK-MB > 25 U/L	Positivo	12	55	67
	Negativo	5	99	104
	Total	17	154	171

		Diagnóstico de IM		
		Positivo	Negativo	Total
CK-MB > 25 U/L y hs-cTnI ≤ 62 ng/L	Positivo	0	42	42
	Negativo	1	80	81
	Total	1	122	123

Tabla II. Valor diagnóstico de los biomarcadores analizados.

	hs-cTnl	CK-MB actividad	CK-MB actividad con hs-cTnl normal
S	95,4 %	70,5 %	0 %
E	86,5 %	64,2 %	71 %
VVP	42,8 %	17,9 %	0 %
VVN	99,4 %	95,1 %	98,7 %

► S, sensibilidad; E, especificidad; VVP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo; hs-cTnl, troponina I de alta sensibilidad; CK-MB, actividad creatinfosfoquinasa MB.

Discusión

En este análisis, los valores de la actividad de la CK-MB asociados a valores normales de hs-cTnl presentaron un VPP nulo, lo que indica que ningún resultado elevado de la actividad de la CK-MB correspondió a algún paciente con IM y, de esta manera, se ratifica el postulado de que este biomarcador no brinda más información que la hs-cTnl. Por otro lado, cuando la hs-cTnl es normal, la CK-MB carece totalmente de la capacidad para detectar a un verdadero infartado (S=0%). Esto sumado a la notable susceptibilidad a las interferencias metodológicas lleva a desaconsejar el uso de la actividad de la CK-MB en la evaluación integral de un paciente con dolor torácico, apoyando lo establecido por las últimas guías y trabajos científicos.

Volz y col. estudiaron retrospectivamente pacientes con SCA atendidos en el Servicio de Urgencias de un Centro de Trauma de nivel académico, urbano (EEUU) durante un período de 12 meses, que tenían solicitud de troponina T cardíaca (Roche) y CK-MB. Se encontraron 11092 pacientes a los que se les solicitó al menos una troponina. La mayoría de las muestras (97,9 %) tenían un pedido de CK-MB asociado. Hubo 7545 troponinas normales iniciales (68 %) y 11 de ellas tenían una CK-MB elevada asociada. Los médicos tratantes consideraron que ninguno de esos 11 pacientes había tenido un IM. De esta manera, el valor predictivo positivo para la CK-MB asociada a una troponina normal fue del 0 % (intervalo de confianza del 99 %). Los autores concluyen que la CK-MB no es necesaria en el cribado inicial de IM y puede omitirse con seguridad en pacientes con troponinas normales.¹⁰

Por su parte, Singh y col. evaluaron la utilidad clínica de CK-MB y determinaron su demanda anual. Se examinó el número de pruebas de CK-MB solicitadas entre los años 2007 y 2013, mientras se iba desaconsejando y eliminando progresivamente del panel de SCA y, posteriormente, del panel general. Como resultado, se obtuvo una reducción de alrededor de 12000 a 150 pruebas de CK-MB por año. A partir de los registros de 171 pacientes, durante un período de 28 meses, CK-MB contribuyó al diagnóstico de uno solo de ellos, aunque no fue imprescindible. Singh concluye así que las determinaciones de CK-MB no agregan valor informativo al ya disponible con el ensayo de cTn y pueden ser elimina-

das de forma segura de los perfiles de laboratorio.¹¹

Siguiendo la misma línea, Le y col. estudiaron el impacto clínico y financiero que conllevaba eliminar la CK-MB del menú de pruebas del Departamento de Emergencias en un centro médico académico (EEUU). La CK-MB se eliminó de las plantillas de solicitud del Servicio de Urgencias y de las solicitudes de laboratorio, aunque la prueba aún podía solicitarse manualmente. Se recabaron datos de CK, CK-MB y troponina T (TnT) solicitadas durante un período de 12 meses (6 meses antes de la intervención y 6 meses después de la intervención) y se obtuvo una población de 6444 pacientes. Todas las muestras con TnT normal, CK-MB elevada e índice CK-MB elevado fueron consideradas discrepantes y revisadas de forma independiente por 2 médicos de Urgencias. Del total de pacientes, solo 17 fueron discrepantes, y de ellos, ninguno fue diagnosticado con SCA. Luego de eliminar la CK-MB, las pruebas se redujeron un 80 %, lo que se tradujo en un ahorro anual de costos considerable. Así concluyeron que la CK-MB puede eliminarse del menú de pruebas en el Servicio de Urgencias sin afectar negativamente la atención del paciente, al mismo tiempo que se logran ahorros sustanciales de costos de reactivos.¹²

Por otro lado, el desempeño de la hs-cTnl fue el esperado. Una sensibilidad elevada junto con un VPN superior al 99 % le permite al profesional médico disponer de una herramienta útil al momento de decidir la hospitalización o no de un paciente.

La hs-cTnl, junto con el electrocardiograma y demás estudios complementarios, constituye uno de los pilares fundamentales a la hora de evaluar un SCA en el Servicio de Urgencias.

Agradecimientos

A la Bioq. María Victoria Burzminski, por su contribución en la recopilación de datos y sugerencias. A la Bioq. Susana Castillo, Bioq. Carolina Zacharzewski y Bioq. Gustavo Silva por sus valiosos aportes y recomendaciones durante la elaboración de este trabajo. A la Bioq. Ana Almada por su colaboración y apoyo incondicional.

Conflictos de interés

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Referencias bibliográficas

1. Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso para el manejo de pacientes con síndrome coronario agudo sin supradesnivel del segmento ST (angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del st). *Rev Argent Cardiol* 2014;82(1): 1-44.
2. Apple FS, Jaffe AS, Collinson P, Mockel M, Ordonez-Llanos J, Lindahl B, et al. IFCC educational materials on selected analytical and clinical applications of high sensitivity cardiac troponin assays. *ClinBiochem* 2015; 48:201-3.
3. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European heart journal* 2019; 40(3): 237-69.
4. Sanchis J, Alquézar-Arbé A, Ordóñez-Llanos J, Bardají A. La troponina cardíaca de alta sensibilidad en la evaluación del paciente con sospecha de SCA: ¿verdadera o falsa amiga? *Rev Esp Cardiol* 2019; 72(6): 445-8.
5. Jaffe AS, Ordonez-Llanos J. Troponina cardíaca ultrasensible: de la teoría a la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol* 2013; 66(9): 687-91.
6. Bono JOE, Barcudi R, Sarmiento PE. Utilidad de las troponinas para el manejo del paciente crítico con enfermedad no cardíaca en la Unidad de Cuidados Intensivos.: Revisión narrativa. *Rev Arg de Ter Int.* 2020;37(3): 43-57.
7. Ramos H, Bono J, Macín S, Muntaner J, Zapata G, Zoni R, et al. Documento de consenso sobre el uso de Troponinas cardíacas en pacientes con dolor torácico agudo del Comité de Cardiopatía Isquémica de la Federación Argentina de Cardiología. *Rev Fed Arg Cardiol* 2020; 49: 04-23.
8. Calmarza P, Vazquez Gil J. Sobrestimación de la CK-MB obtenida por inmunoinhibición debido a la presencia de Macro-CK tipo I. *Rev Electron Biomed [Internet]*. 2004 [citado 6 Jun 2022]; 1:63-7. Disponible en: <https://biomed.uninet.edu/2004/n1/calmarza.html>
9. Santaló M, Guindo J, Ordoñez J. 2003. Marcadores biológicos de necrosis miocárdica. *Rev. Esp Cardiol* 2003; 56(7): 703-20.
10. Volz KA, McGillicuddy DC, Horowitz GL, Sanchez LD. Creatine kinase-MB does not add additional benefit to a negative troponin in the evaluation of chest pain. *Am J Emerg Med* 2012;30(1): 188-90.
11. Singh G, Baweja PS. Creatine kinase-MB: The Journey to Obsolescence. *Am J Clin Pathol* 2014; 141(3): 415-9.
12. Le RD, Kosowsky JM, Landman AB, Bixho I, Melanson S, Tanasijevic MJ. Clinical and financial impact of removing creatine kinase-MB from the routine testing menu in the emergency setting. *Am J Emerg Med* 2015; 33(1):72-75.