

La combinación de los cambios en el ECG, los síntomas clínicos y el aumento de CK, en muchos casos permite arribar al diagnóstico presuntivo de infarto de miocardio. Sin embargo existen varias situaciones en las que la determinación de la isoenzima MB es de gran importancia ya que los resultados de los otros parámetros son dudosos.

Resultados de CK-MB: interpretación y significado

Departamento de Patología - Doncaster Royal Infirmary - South Yorkshire - England

La creatina kinasa (CK) es una enzima involucrada en el transporte de energía de las células. Actividades particularmente elevadas se encuentran en el músculo esquelético, corazón, hígado y cerebro. La CK es una proteína de 87.000 dalton compuesta por 4 subunidades dispuestas en pares, cada par puede ser de dos subunidades M y dos subunidades B. Los nombres de las subunidades derivan de los tejidos en los cuales la subunidad se encuentra en mayor proporción (M: músculo, en inglés Muscle; B: cerebro, en inglés Brain).

Músculo esquelético: MM 80-98% - MB 2-20%.

Músculo cardíaco 5-50% MB, en general 20% y MM generalmente 80%.

Cerebro: BB casi completamente.

La CK-MB se encuentra en mayor proporción en el músculo cardíaco aunque también se encuentra en alguna proporción en el músculo esquelético y otros tejidos. En promedio forma menos del 2,5% del la CK total en el músculo no cardíaco. Aunque esto puede incrementarse hasta un 10% durante la regeneración luego de un daño muscular agudo o crónico (ej.: ejercicio severo, distrofia muscular o polimiositis).

En algunos músculos existe una mayor concentración de la enzima, lo que podría llevar a resultados confusos si estos músculos se dañaran en el curso de una cirugía.

La isquemia del músculo cardíaco resulta en un daño a la membrana celular con pérdida de proteínas citoplasmáticas solubles como CK y AST (aspartato aminotransferasa). La pobre circulación en el área afectada resulta en una depuración gradual de estas proteínas, en su mayor parte a través del sistema linfático, y un gradual aumento en los niveles de las enzimas circulantes que se elevan luego de un período de 4 a 6 horas.

El pico de CK y AST generalmente ocurre a las 12 a 24 horas luego del comienzo del dolor. Los niveles en sangre periférica luego caen debido a la depuración de las proteínas.

Cuando la terapia de lisis del coágulo se ha implementado con éxito el aumento y caída de los niveles de las enzimas se acelera considerablemente, con picos dentro de las pocas horas de la reperfusión.

Existe una variedad de situaciones en las cuales el diagnóstico presuntivo de infarto de miocardio (IM) no puede realizarse en base a resultados de elec-

trocardiograma (ECG), sintomatología y CK total debido a una ambigüedad de resultados. En estos casos, como se mostrará a continuación, la determinación de CK-MB resulta de gran utilidad. Un resumen de los hallazgos de laboratorio y su interpretación, puede verse también en la tabla I.

*ECG poco claro,
CK normal o levemente
elevada con dolor torácico*

En esta situación el IM no puede ser desestimado sobre la base de una determinación CK total ya que cuando los infartos son pequeños, la enzima está elevada generalmente 2-3 veces. En los pacientes con baja masa muscular, un IM producirá la liberación una gran cantidad de CK, que sin embargo, probablemente no se exceda los límites de los valores de referencia para CK total. En esta situación la CK-MB excederá el rango de referencia y el Índice Relativo (IR) estará en el rango de 7-14%, confirmando el diagnóstico. Elevaciones de CK-MB de menor grado (posiblemente dentro del rango de referencia) acompañadas de valores de índice relativo entre 4 y 7% también son confirmatorios de IM.

Determinación de la fuente de CK para descartar daño cardíaco

La CK total elevada es una característica de condiciones patológicas severas como consecuencia de un constante daño tisular. Algunos ejemplos son: un repetido ejercicio de gran intensidad, polimiositis, distrofia muscular, fallo renal, hipotiroidismo, angina, pobre perfusión periférica e inmovilización. Elevaciones persistentes similares pueden ocurrir en individuos aparentemente normales que producen anticuerpos anti-CK los cuales extienden el tiempo que se tarda en quitar la CK de la circulación. Los pacientes con esta condición generalmente son detectados por un *screening* con CK. La determinación de CK-MB se requiere a veces para asistir en la determinación de la fuente de esta elevación, particularmente para descartar daño cardíaco cuando existe dolor torácico. Una determinación de CK-MB en una única muestra puede confirmar o descartar una fuente no cardíaca de CK. En estos casos, los aumentos en los niveles de CK son generalmente de poco valor; los niveles de CK-MB se encuentran dentro del rango de referencia o con un IR (CK-MB/CK total) bajo (0-4%). Cualquier incremento del IR indica potencialmente una fuente cardíaca de la enzima y puede ser un IM o una angina severa inestable.

Diagnóstico de IM en presencia de CK de otros orígenes (no cardíaca)

Un cambio en la CK total puede no proveer un diagnóstico en casos de infarto intra o post operatorio. Cualquier incremento debido a una liberación cardíaca es insignificante comparado con los niveles de la isoenzima MM liberada de los tejidos afectados en una operación. También mostrarán un aumento de CK total a expensas de la isoenzima MM, los pacientes que reciben inyecciones intramusculares (generalmente administradas en los procesos de resucitación), hipoxia sistémica como

consecuencia de paro cardíaco. Del mismo modo, pacientes con accidentes cerebrovasculares tendrán una CK elevada debido a la liberación de la isoenzima BB proveniente de cerebro. La CK-MB es útil en el descarte o confirmación de un IM.

Infartos masivos intraoperatorios pueden causar un elevado nivel de CK-MB que puede ser detectable a pesar de la presencia de una CK total elevada debido a la cirugía si bien estos casos no son comunes y generalmente se siguen con ECG y criterios clínicos.

Una medición seriada de CK-MB muestra un incremento hasta las 12 horas seguido de una disminución, este patrón se superpone con una línea de base descendente debido a la liberación de isoenzima en la cirugía y puede ser detectable si se toman muestras a tiempos controlados. El IR puede no exceder el 4% y requerirse una interpretación cuidadosa.

La determinación de CK-MB seriada sin pico y disminución indica que no se trataba de un IM extenso. Para detección de un posible IM intraoperatorio se sugiere entonces: muestra preoperatoria, muestra post operatoria anterior al IM si es posible, por lo menos una muestra luego de la sospecha de IM y una muestra 6-8 horas después. Si es necesario puede confirmarse con la determinación de troponina I en una muestra posterior.

Para confirmación de IM con daño de músculo esquelético, se sugiere: una muestra tomada al momento de la admisión del paciente, una muestra a las 6-8 horas posteriores al comienzo del dolor. Si es necesario complementar

con determinación de troponina I, una muestra por lo menos 12 horas después del comienzo del episodio.

Diagnóstico precoz de IM y confirmación de otros diagnósticos inciertos

El nivel de actividad normal de CK se debe casi por completo a la liberación de enzima del músculo esquelético como consecuencia de una renovación normal o de un ejercicio (debido a su gran masa en comparación con otras fuentes potenciales). En función de las magnitudes relativas de la actividad de base y liberación de CK, la enzima requiere de 8 a 12 horas para aumentar a un valor fuera del rango de referencia luego de un IM. La liberación de CK-MB es mayor en proporción a la línea de base por lo que la isoenzima puede estar elevada con anterioridad (4-8 horas). También en estos casos se puede determinar troponina.

Un pequeño infarto localizado lejos de la zona de contracción y conducción de estímulos puede proveer un pequeño cambio de ECG y sólo un moderado aumento (incluso dentro del rango de referencia) de la CK total. El diagnóstico certero de este tipo de eventos es importante para confirmar si el paciente se encuentra en alto riesgo de otro infarto. En este caso el aumento relativo de la isoenzima MB por sobre la línea de base será mayor que el de la CK total y el diagnóstico podrá ser realizado sobre la base de la CK-MB exclusivamente.

Una muestra base, (en el momento de la admisión o justo antes del comienzo

Tabla I

Resultados	Interpretación
IR < 4% y CK total elevada	Origen no cardíaco de CK
IR < 4%, CK-MB y CK total normal	Baja probabilidad de IM o muestra tomada a destiempo Se indica determinación de troponina I
IR > 11%, CK-MB > 9 veces el valor normal	Alta probabilidad de IM en 6-30 horas previas a la toma de muestra
Otras combinaciones	Moderada probabilidad de IM

del dolor) y una muestra de por lo menos 4 horas luego de comenzado el episodio habitualmente son suficientes para el diagnóstico. Muestras tomadas después de 6 horas proveen mayor sensibilidad y los resultados obtenidos de muestras seriadas pueden confirmar los patrones esperados de aumento y disminución.

Paciente que se presenta tarde luego de un episodio doloroso

Este tipo de pacientes pueden ser de difícil categorización ya que el episodio doloroso podría atribuirse a una angina o un infarto de miocardio leve. El hallazgo de un incremento moderado de CK total en la admisión que decae en muestras posteriores no indica definitivamente un compromiso cardíaco. La determinación de CK-MB y/o IR pueden ser de gran ayuda dirigiendo las sospechas a un IM. Esto sólo es practicable durante 3 ó 4 días luego del episodio, debido a la desaparición de la CK y la CK-MB luego de la reperfusión. La troponina I en este caso queda elevada por 7-10 días y complementa el diagnóstico.

Bibliografía

- Apple, F.S.; Rogers, M.A.; et al - Profile of creatine kinase isoenzymes in skeletal muscles of marathon runners. - Clin. Chem. 30:413-6 (1984).
- Ohman, E.M.; Teo, K.K.; et al - Abnormal cardiac enzyme responses after strenuous exercise: Alternative diagnostic aids. - Br. Med. J. 285:1523-6 (1982).
- Apple, F.S.; Rogers, M.A.; et al - Comparison of serum creatine kinase and creatine kinase MB activities post marathon race versus post myocardial infarction. - Clin. Chim. Acta 138:111-8 (1984).
- Keshgegian, A.A. - Serum creatine kinase MB isoenzyme in chronic muscle disease. - Clin. Chem. 30/4:575-8 (1984).



Premio Wiener lab. COLABIOCLI 2003

El siguiente trabajo recibió el premio Wiener lab. Latinoamericano en el marco del XVI Congreso Latinoamericano de Bioquímica Clínica llevado a cabo en San José, Costa Rica del 30 de abril al 2 de mayo de 2003.

Evaluación de los niveles séricos de pepsinógenos I y II y de la razón I/II para detectar cáncer gástrico en una población de alto riesgo

Rafaela Sierra¹, Fernando Mena²,
Vanessa Ramírez¹ Maritza Salazar² Tetsuro Kajiwara³
¹Institute of Health Research - University of Costa Rica.
²Early Detection Gastric Cancer Center, Costa Rica.
³Women Medical College, Tokio, Japan

Las concentraciones de pepsinógeno sérico (PG) reflejan el estado funcional y morfológico de la mucosa gástrica. El presente estudio se llevó a cabo a fin de determinar el punto de cut-off apropiado de pepsinógeno I (PG I), pepsinógeno II (PG II) y la relación PG I/PG II, para identificar cáncer gástrico en una población de alto riesgo en Costa Rica.

La población en estudio estuvo constituida por pacientes del Gastric Cancer Early Detection Center en Costa Rica. La misma comprendía una sub-muestra de 338 individuos sin cáncer gástrico y una de 20 pacientes con cáncer gástrico. Se determinó el punto de cut-off óptimo para *screening* de esta patología. Los niveles de PG I y la relación PG I/PG II fueron significativamente menores en pacientes con cáncer gástrico que en los individuos de control.

El mejor punto de cut-off fue una combinación de pepsinógeno I de menos de 60 U/l y una relación de PG I/PG II de menos de 2,5 para el *screening* de cáncer. Utilizando este cut-off, la sensibilidad del *screening* por pepsinógeno fue de 90% y la especificidad fue del 64%. El valor predictivo positivo fue del 13% y el valor predictivo negativo del 99%. Se observó que bajas concentraciones de pepsinógeno I en suero y una relación baja de PG I/PG II son predictivas de cáncer gástrico. La identificación de grupos de alto riesgo para esta enfermedad permitiría mejorar la sensibilidad y la eficacia de cualquier método de *screening*. El *screening* por dosaje de pepsinógeno tiene la ventaja de su simplicidad y bajo costo.

Síndrome HELLP: complicación de la preeclampsia

Crepaldo, C. M.; Capriotti, G. A. - Centro de Investigación y Biotecnología
Wiener Laboratorios S.A.I.C. Rosario - Argentina.

Este síndrome ha sido descrito como una complicación grave del embarazo que se presenta generalmente en el tercer trimestre. De etiología incierta y frecuentemente asociado a la preeclampsia, su diagnóstico precoz y una terapia apropiada son vitales para la salud de la madre y el niño.

La sigla HELLP comenzó a utilizarse en el año 1982 para describir el síndrome caracterizado por hemólisis, aumento de enzimas hepáticas y bajo recuento de plaquetas. La sigla HELLP representa en inglés, estos tres elementos (**H**emolysis, **E**levated **L**iver enzymes, **L**ow **P**latelet count). Se da generalmente en el tercer trimestre del embarazo y debido a su gravedad esta variante de la preeclampsia debe ser bien identificada.

Etiología y patogénesis

La patogénesis del HELLP no es bien conocida. Existen diversas teorías. Parece ser la manifestación final de un proceso agresivo que conduce a un daño del endotelio microvascular y la activación intravascular de las plaquetas. La hemólisis en el síndrome HELLP produce una anemia hemolítica microangiopática. Los glóbulos rojos se fragmentan cuando pasan por los pequeños vasos con endotelio dañado y depósitos de fibrina. Las enzimas hepáticas elevadas, características del síndrome, se deben a un efecto secundario de la obstrucción de flujo sanguíneo hepático por depósitos de fibrina en los sinusoides. Esta obstrucción produce necrosis periportal y en los casos severos hemorragia intrahepática, hepatoma subcapsular o ruptura hepática.

Epidemiología y factores de riesgo

El HELLP ocurre en el 0,2 a 0,6% de los embarazos y en el 4 a 12% de las

mujeres con preeclampsia. Se ha observado mayor riesgo en mujeres caucásicas, mayores de 25 años y multíparas. El síndrome se presenta generalmente en el tercer trimestre. Puede presentarse también en el período post-parto. En estos casos los signos y síntomas característicos aparecen generalmente dentro de las 48 horas del parto, aunque en algunos casos aparecieron hasta 7 días después del parto.

Síntomas y signos

La naturaleza ambigua de los síntomas clínicos hace que este síndrome sea de difícil diagnóstico. Es frecuente que se confundan los síntomas con los de otras enfermedades o con estados gripales. En la mayoría de los casos se presenta con malestar generalizado, frecuentemente dolor epigástrico y a veces náuseas y dolor de cabeza. También puede haber retención de líquido y aumento de peso. El diagnóstico diferencial de esta patología incluye el hígado graso agudo del embarazo, púrpura trombocitopénica y síndrome urémico hemolítico.

Diagnóstico

En el laboratorio se observa que las transaminasas séricas se encuentran anormalmente altas. El recuento de plaquetas es el mejor indicador del síndrome. Puede disminuir a valores de $6.000/\text{mm}^3$ aunque cualquier recuento por debajo de los $150.000/\text{mm}^3$ requiere atención. A menos que se halle pre-

sente una coagulación intravascular diseminada, el tiempo de protrombina, el APTT y el fibrinógeno son normales. Debe sospecharse de esta condición en cualquier embarazada en la que se observe una caída en el recuento de plaquetas durante el período antenatal. Una vez establecido el diagnóstico, los mejores marcadores para el manejo de la paciente son la determinación de actividad de LDH materna y recuento de plaquetas. Las anomalías de laboratorio generalmente empeoran luego del parto con un pico a las 24-48 hs. El pico de LDH generalmente es la señal del comienzo de la recuperación y subsecuente normalización del recuento de plaquetas.

La disminución del recuento de plaquetas (en general $< 40.000/\text{mm}^3$) es indicativo de una complicación hemorrágica. Como las anomalías hepáticas no siempre se correlacionan con la severidad indicada por los ensayos de laboratorio, independientemente de los resultados de estos ensayos, en pacientes con dolor en el cuadrante abdominal superior deben considerarse los estudios hepáticos que permitan descartar hepatoma subcapsular o posible ruptura.

Tratamiento

La opción más aceptada desde que este síndrome se describió por primera vez, fue la inducción del parto. En investigaciones recientes se ha sugerido que la morbilidad y mortalidad no se incrementan en pacientes en las que no se ha inducido el parto por un tiempo. Se utiliza este recurso siempre que sea posible manejar la hipertensión y oliguria de la madre y los valores alterados de enzimas hepáticas no se relacionen con dolor epigástrico o del cuadrante superior derecho. La estrategia del tratamiento debe basarse en un balance entre la edad gestacional del feto y la condición de la madre. Para el recién nacido, la prolongación del embarazo se traduce en una menor estadía en unidad de cuidados intensivos, una menor incidencia de enterocolitis necrotizante y de síndrome de distress respiratorio.

