



MB DE LA CREATINA CINASA/ (CK-MB)

Uso previsto

El análisis i-STAT® CK-MB es una prueba de diagnóstico *in vitro* para la medición cuantitativa de la concentración en masa de creatina-cinasa MB en muestras de plasma o sangre entera. Las mediciones de la CK-MB se pueden utilizar para facilitar el diagnóstico y el tratamiento del infarto de miocardio (IM).

Explicación del método

El cartucho de análisis i-STAT CK-MB utiliza el método ELISA (Análisis inmunoenzimático por absorción, Enzyme-linked Immunosorbant Assay) de tipo doble. Los anticuerpos específicos de un epítipo exclusivo de la subunidad CK-MB y que, por lo tanto, no se unen a CK-MM ni CK-BB, están situados en un sensor electroquímico fabricado en un chip de silicio. En otra ubicación del chip de silicio del sensor también se ha depositado un conjugado enzimático de fosfatasa alcalina/anticuerpos específico de un epítipo de la subunidad B de la creatincinasa. La especificidad del anticuerpo conjugado para la subunidad B permite a este conjugado reconocer CK-MB y CK-BB, pero no CK-MM. La muestra de sangre entera o plasma se pone en contacto con los sensores lo que permite que el conjugado enzimático se disuelva en la muestra. La CK-MB de la muestra queda marcada con la fosfatasa alcalina y capturada en la superficie del sensor electroquímico durante un período de incubación de aproximadamente tres minutos. Los sensores se limpian para eliminar la muestra y el exceso de conjugado enzimático. El fluido de lavado contiene un sustrato para la enzima de fosfatasa alcalina. La enzima, unida al sándwich anticuerpo/antígeno/anticuerpo, penetra en el sustrato liberando un producto electroquímicamente detectable. El sensor electroquímico (amperométrico) mide este producto enzimático, cuya cantidad es proporcional a la concentración de CK-MB en la muestra.

Contenido

Cada cartucho i-STAT CK-MB proporciona una entrada de muestras, sensores para detectar la CK-MB como se ha descrito anteriormente y todos los reactivos necesarios para realizar el análisis. El cartucho contiene un amortiguador y conservantes. A continuación se incluye una lista de los ingredientes reactivos:

Ingrediente reactivo	Origen biológico	Cantidad Mínima
Conjugado de fosfatasa alcalina/anticuerpos	IgG murina : intestino bovino	0,013 µg
IgG	IgG caprina : IgG murina	4 µg
Fosfato de sodio aminofenil	No Aplicable	0,9 mg
Heparina	Intestino porcino	0,45 IU

Trazabilidad metrológica

El análisis del Sistema i-STAT para creatincinasa-MB (CK-MB) mide la concentración de creatincinasa-MB en plasma o en la fracción de plasma de sangre entera venosa (dimensión ng/mL) para el uso en diagnósticos *in vitro*. Los valores de creatincinasa-MB asignados a los controles del Sistema i-STAT son trazables en el calibrador de la American Association of Clinical Chemists (CK-MB humana recombinante AACC de Seradyn Inc.) para la normalización de los análisis de masa de creatincinasa. Los controles del Sistema i-STAT y los materiales de verificación del calibrado se validan sólo para su uso con el Sistema i-STAT y los valores asignados podrían no ser conmutables con otros métodos. Puede solicitar más información sobre la trazabilidad metrológica a Abbott Point of Care Inc.

Rango de informe

El análisis de i-STAT CK-MB presentará un rango de 0,0 a 150,0 ng/mL ($\mu\text{g/L}$). Las muestras que se encuentren por encima del rango de informe generarán resultados “>150,0 ng/mL” en la pantalla de visualización del analizador.

Rango de referencia

Las muestras de sangre entera y plasma de 161 donantes aparentemente sanos se analizaron por duplicado mediante tres lotes distintos de los cartuchos i-STAT CK-MB. El rango de resultados comprendido entre el 0 y el 95% abarca de 0,0 ng/mL ($\mu\text{g/L}$) a 3,5 ng/mL ($\mu\text{g/L}$).

Nota: cada instalación sanitaria debe establecer su propio rango de referencia utilizando el análisis i-STAT CK-MB.

Importancia clínica

La masa de CK-MB ha resultado ser de ayuda para el diagnóstico de infarto de miocardio, reinfarto y tamaño del infarto.

Para que la ayuda al diagnóstico sea óptima, el indicador cardiaco debe ser específico del tejido cardiaco, se debe liberar rápidamente en la corriente sanguínea con una relación proporcional directa entre la extensión de las lesiones miocárdicas y el nivel medido del indicador, y debe permanecer en la sangre durante un tiempo suficiente para proporcionar una ventana de diagnóstico apropiada.¹

La creatincinasa (CK) es una enzima dimérica que se encuentra principalmente en el cerebro y en el tejido muscular. Existen tres isoformas de la creatincinasa: BB, MM y MB. BB se encuentra principalmente en el cerebro. Los músculos esqueléticos contienen principalmente la forma MM, con trazas de MB (se estima entre el 1 y el 4% de la actividad de la CK). Los músculos cardiacos también contienen principalmente la isoforma MM y mayores cantidades de MB, normalmente un 20% de la actividad de la CK.² El suero de individuos sanos normalmente contiene la isoforma MM y una pequeña cantidad de la isoforma MB. La CK-MB se puede liberar en la corriente sanguínea por diferentes motivos, entre ellos, lesiones de los músculos esqueléticos y lesiones miocárdicas.

El aumento de la CK-MB en la corriente sanguínea se produce entre 4 y 6 horas después de un infarto de miocardio. La concentración alcanza su máximo después de 24 horas aproximadamente y vuelve a sus valores normales después de 36 a 72 horas. Como el nivel de CK-MB no es específico de la condición cardiaca, el resultado de un solo análisis no es indicador de un infarto de miocardio. Normalmente, el diagnóstico de infarto de miocardio se basa en el patrón de los análisis de CK-MB realizados con intervalos de 3 horas durante un periodo de 6 a 9 horas, o con intervalos de 6 a 8 horas durante un periodo de 24 horas.

Aunque las troponinas específicas de dolencias cardiacas, la troponina I (cTnI) y la troponina T (cTnT) son los indicadores bioquímicos elegidos para evaluar síndromes coronarios agudos (SCA) incluido el infarto de miocardio con elevación del ST, infarto de miocardio sin elevación del ST y angina inestable, la CK-MB también se puede utilizar como indicador secundario para ayudar al diagnóstico de infarto de miocardio y medir el grado de necrosis miocárdica. Debido a que en la sangre de personas sanas se pueden detectar niveles bajos de CK-MB, los valores de CK-MB por encima del percentil 95 pueden ser indicadores de algún grado de necrosis miocárdica.¹ Cada institución debe establecer su propio rango de referencia para su población de pacientes, y este rango se debe usar para determinar un límite apropiado que indique infarto de miocardio agudo (IMA).

En el documento consensuado por la European Society of Cardiology y el American College of Cardiology se indica que en el contexto clínico de un reinfarto, la CK-MB puede ser más útil para el control de infarto de miocardio que la troponina cardiaca I (cTnI) o la troponina cardiaca T (cTnT) porque la CK-MB permanece alto sólo durante un periodo de 2 a 4 días después de un infarto de miocardio, en contraste con los 5 días de la cTnI o los 10 días de la cTnT.^{3,4,5,6,7} Estudios clínicos también han demostrado una estrecha relación entre la extensión de las lesiones en el miocardio (tamaño del infarto) después de un infarto de miocardio y el aumento de la concentración de la masa de CK-MB en suero.⁸ De forma similar, se han observado correlaciones significativas entre el tamaño del infarto estimado por la CK-MB y la ecocardiografía ventricular izquierda.⁸

Existen otras dolencias que implican lesiones de los músculos esqueléticos como accidentes, trauma cerrado, quemaduras graves, ejercicio extremo o trastornos miopáticos como la miocarditis no secundaria de una isquemia de la arteria coronaria, y que también pueden provocar lesiones miocárdicas o de los músculos esqueléticos y causar el aumento de la concentración de CK-MB en sangre. Todas estas dolencias deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados; asimismo, el nivel de CK-MB debe utilizarse junto con los síntomas y signos clínicos, el historial del paciente y los cambios de ECG.^{1,9}

Características de rendimiento

Los datos de precisión se han recopilado en varias ubicaciones: los duplicados de cada nivel de control se analizaron diariamente durante un periodo de 20 días para cada uno de los tres lotes de cartuchos, con un total de 120 repeticiones. Las estadísticas promediadas se presentan a continuación.

Los datos de comparación metodológica se obtuvieron utilizando la directriz EP9-A2 CLSI.¹⁰ Las muestras de sangre venosa se recogieron en tubos de vacío heparinizados y se analizaron por duplicado en el Sistema i-STAT. Se centrifugó una parte del espécimen y el plasma separado se analizó por duplicado en el Sistema i-STAT con métodos comparativos en un plazo de 1 hora desde la recogida.

El análisis de la regresión Deming¹¹ se realizó en la primera repetición de cada muestra. En la tabla de comparación de métodos, n es el número de especímenes en el primer conjunto de datos, Sxx y Syy se refieren a los cálculos de imprecisión basados en los duplicados del método comparativo y en los métodos i-STAT, respectivamente. Sy.x es el error de cálculo estándar y r es el coeficiente de correlación.*

Las comparaciones metodológicas varían de una ubicación a otra en función de las diferencias en el manejo de las muestras, el calibrado del método comparativo y otras variables específicas de cada ubicación.

Los estudios de interferencias se basaron en la directriz EP7-A CLSI.¹²

*El aviso habitual relacionado con la utilización del análisis de regresión se resume aquí para que sirva de recordatorio. Para todas las sustancias de análisis, "si los datos corresponden a un rango reducido, el cálculo de los parámetros de regresión es relativamente impreciso y puede ser parcial. Por lo tanto, las predicciones realizadas basándose en dichos cálculos pueden no ser válidas".¹⁰ Puede utilizarse el coeficiente de correlación, r, como guía para evaluar la idoneidad de los rangos del método comparativo para solucionar este problema. Como guía, puede considerarse adecuado el rango de datos si $r > 0,975$.

Datos de precisión (ng/mL)

Control de plasma	Media	SD	%CV
Nivel 1	5,9	0,7	11,9
Nivel 2	25,8	2,7	10,4
Nivel 3	90,1	9,0	10,0

Comparación de métodos (ng/mL)

Abbott AxSYM	
n	263
Sxx	1,84
Syy	2,66
Pendi- ente	1,01
Intcpt	-0,19
Sy.x	3,98
Xmín	0,04
Xmáx	224
r	0,994

Sensibilidades analíticas

La sensibilidad del método de CK-MB es de 0,6 ng/mL, el nivel mínimo de CK-MB que puede distinguirse de cero. La sensibilidad analítica se define como dos desviaciones estándar asociadas a un calibrador cero. La sensibilidad analítica se estimó con un material de control con < 1 ng/mL de CK-MB durante un estudio de precisión de 20 días, en el que se analizaron tres lotes diferentes de cartuchos CK-MB por duplicado utilizando un grupo de seis analizadores i-STAT 1 para un total de 120 resultados analíticos.

Especificidad analítica

El método CK-MB es específico para la isoenzima creatincinasa-MB. Se analizaron las siguientes proteínas musculares y se encontró que tenían un efecto significativo en la CK-MB medida.

Reactivo cruzado	Concentración	Porcentaje de reactividad cruzada
CK-MM (esquelética)	10000 ng/mL	No detectable
CK-BB (cerebro)	100 ng/mL	No detectable

Recuperación

La linealidad de dilución del análisis de CK-MB de i-STAT se investigó mediante muestras de plasma y sangre entera heparinizada obtenidas de tres donantes distintos. Para cada donante se preparó la muestra negativa de CK-MB original y una muestra marcada de CK-MB. Como resultado se obtuvieron tres muestras positivas de CK-MB en sangre entera que, a continuación, se analizaron por duplicado en cada uno de los lotes de cartuchos i-STAT CK-MB. Estas muestras de sangre entera se diluyeron mediante una masa equivalente de la sangre entera original sin marcar y se analizaron por duplicado. La recuperación de CK-MB se calculó a partir de estos datos de sangre entera.

El plasma derivado de dichos donantes se combinó en masas iguales y en todas las combinaciones de pareja posibles. Dichas combinaciones se analizaron por duplicado en cada uno de los tres lotes de cartuchos i-STAT CK-MB. La recuperación de CK-MB de cada par se calculó mediante el promedio de los seis resultados. El porcentaje de recuperaciones se incluye en las siguientes tablas.

Sangre entera

Muestra	Concentración (ng/mL)	Concentración diluida (ng/mL)	% de recuperación
A	73,24	40,73	108,7%
B	8,90	6,07	101,5%
C	47,74	26,91	109,3%

Plasma

Muestra	Concentración (ng/mL)	Concentración diluida (ng/mL)	% de recuperación
A	73,24	—	—
B	8,90	—	—
C	47,74	—	—
A+B	—	42,17	102,7%
B+C	—	30,85	108,9%
A+C	—	63,95	105,7%

Limitaciones del análisis

La frecuencia de la obtención de resultados suprimidos se ve afectada por la presión atmosférica. Es posible observar un aumento de las tasas de resultados suprimidos en altitudes elevadas (disminución de la presión barométrica) y estas tasas pueden ser persistentes si los análisis se realizan a más de 2286 metros por encima del nivel del mar. Cuando no sea aceptable la obtención de resultados suprimidos, i-STAT recomienda el uso de un método analítico alternativo.

Las muestras de pacientes que han estado expuestos a animales o que han recibido procedimientos terapéuticos o de diagnóstico en los que se han utilizado inmunoglobinas o reactivos derivados de inmunoglobulinas pueden contener anticuerpos, por ejemplo, HAMA u otros anticuerpos heterófilos, que pueden interferir en los inmunoensayos y producir resultados erróneos.¹³⁻¹⁹ Se ha notificado la generación de anticuerpos potencialmente interferentes en respuesta a infecciones bacterianas.¹³ Mientras que este producto contiene reactivos que reducen al mínimo el efecto de estos interferentes, y algoritmos de CC diseñados para detectar sus efectos, la posibilidad de interferencias que produzcan resultados erróneos debe evaluarse cuidadosamente en los casos en los que existan incoherencias en la información clínica.

Las muestras parcialmente coaguladas pueden dar lugar a lecturas de CK-MB por encima del rango de referencia, así como errores en el código de control de calidad. A fin de impedir que esto ocurra, después de extraer la muestra de sangre en un tubo de recogida heparinizado, ésta deberá invertirse suavemente 10 veces como mínimo para garantizar una disolución uniforme del anticoagulante de heparina.

Las muestras muy hemolizadas pueden disminuir la actividad de la fosfatasa alcalina, lo que provocará a su vez una disminución de la detección de CK-MB y un aumento de los fondos de análisis y/o de los códigos de control de calidad.

Se ha demostrado que los valores de hematocrito comprendidos entre el 0 y el 70% de PCV no afectan a los resultados. Las muestras con niveles de hematocrito por encima de este rango han demostrado aumentar la imprecisión del análisis y los códigos de control de calidad.

El analizador debe permanecer sobre una superficie plana con la pantalla hacia arriba durante la prueba. Si el analizador se mueve durante el análisis, la frecuencia de códigos de control de calidad o resultados suprimidos podría aumentar. También se considera válido el uso del dispositivo portátil cuando se encuentra en el downloader/recharger (descargador/cargador).

Análisis de interferencia

Cuando se añadió a un contenedor de plasma con aproximadamente 20 ng/mL de la isoenzima creatincinasa-MB, se encontró que las siguientes sustancias no tienen efecto significativo (menos del 10%) en el método de la CK-MB con las concentraciones indicadas

Compuesto	Nivel de análisis (µmol/L a menos que se indique lo contrario)
Acetaminofen	1660
Alopurinol	294
Ampicilina	152
Ácido ascórbico	227
Ácido acetilsalicílico	3330
Atenolol	37,6
Cafeína	308
Captopril	23
Cloramfenicol	155
Diclofenac	169
Digoxin	6,15
Dopamina	5,87
Enalaprilat	0,86
Eritromicina	81,6
Furosemida	181
Heparina sódica	90 U/mL
Ibuprofeno	2425
Isosorbide dinitrato	636
Metildopa	71
Nicotina	6,2
Nifedipina	1156
Fenitoína	198
Propranolol	7,71
Ácido salicílico	4340
Teofilina	222
Verapamil	4,4
Warfarina	64,9

Referencias

1. Braunwald, E, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2002, 40: 1366-1374.
2. D.W. Moss, A.R. Henderson, "Enzymes" in *Tietz Textbook of Clinical Chemistry – Second Edition*, C.A. Burtis and E.R. Ashwood, eds. (Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1994).
3. Apple FS, Murakami MA. Cardiac Troponin and Creatine Kinase MB Monitoring during In-Hospital Myocardial Reinfarction, *Clin Chem* 2005, 51(2): 460-463.
4. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000, 36: 970-1062.
5. Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction defined – a consensus document of the joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000, 36: 959-969.
6. Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, Naslund U, Apple FS, Galvani M, et al. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation* 2000, 102: 1216-1220.
7. Newby LK, Alpert JS, Ohman EM, Thygesen K, Califf RM. Changing the diagnosis of acute myocardial infarction: implications for practice and clinical investigations. *Am Heart J* 2002, 144: 957-980.
8. Apple FS, Sharkey SW, Falahati A, Murakami MA, Mitha N, Christensen D. Assessment of left ventricular function using serum cardiac troponin I measurements following myocardial infarction. *Clinica Chimica Acta* 1998, 272: 59-67.
9. A.S. Maisel, "Point-of-Care Diagnosis and Management of Myocardial Infarction and Congestive Heart Failure" in *Principles & Practice of Point-of-Care Testing*, G.J. Kost, ed. (Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002).
10. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline – Second Edition*. CLSI document EP9-A2 [ISBN 1-56238-472-4]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA 2002.
11. P.J. Cornbleet and N. Gochman, "Incorrect Least-Squares Regression Coefficients in Method-Comparison Analysis," *Clinical Chemistry* 25:3, 432 (1979).
12. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline*. CLSI document EP7-A [ISBN 1-56238-480-5]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA 2002.
13. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Immunoassay Interference by Endogenous Antibodies; Proposed Guideline*. CLSI document I/LA30-P (ISBN 1-56238-633-6) Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-4898 USA, 2007.
14. Bjerner et al. Immunometric Assay Interference: Incidence and Prevention. *Clin. Chem.* 2002; 48:613.
15. Kricka, Interferences in Immunoassays - Still a Threat. *Clin. Chem.* 2000; 46:1037.
16. Schroff et al. Human anti-murine immunoglobulin responses in patients receiving monoclonal antibody therapy. *Cancer Res.* 1985; 45:879.
17. Primus et al. "Sandwich"-type immunoassay of carcinoembryonic antigen in patients receiving murine monoclonal antibodies for diagnosis and therapy. *Clin. Chem.* 1988: 34:261.
18. Nahm et al. Heteroantibody: phantom of the immunoassay. *Clin. Chem.* 1990; 36:829.
19. Boscata et al. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin. Chem.* 1988: 34:27.

i-STAT es una marca comercial registrada de Abbott Group of Companies en varios países.



Abbott Point of Care Inc.
Abbott Park, IL 60064 • USA



Emergo Europe
Prinsessegracht 20
2514 AP The Hague
The Netherlands



©2018 Abbott Point of Care Inc. All rights reserved. Printed in USA