

Evaluación de las concentraciones séricas de CK-BB como diagnóstico en enfermedad vascular cerebral isquémica

RESUMEN

Antecedentes: las concentraciones séricas de CKBB se incrementan rápidamente posterior a daño cerebral y pueden alcanzar 30 a 40 veces por arriba del valor control. Se considera factor diagnóstico y pronóstico en pacientes con mediciones seis horas posteriores a la lesión y posteriormente a los seis días. Se propone contar con un marcador enzimático que oriente de manera temprana al diagnóstico y tratamiento definitivo de esta afección.

Objetivo: determinar si las concentraciones séricas de CKBB > 22 UI/L permiten establecer el diagnóstico de enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico.

Material y método: estudio prospectivo en el que se determinó una muestra de 43 pacientes con diagnóstico de enfermedad vascular cerebral isquémica de menos de 12 horas de evolución, a quienes se les determinaron las concentraciones séricas de CKBB y se les hizo tomografía computada de cráneo al ingreso y a las 72 horas. Se realizó cálculo de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, así como curvas ROC para determinar el punto de corte de CKBB y la realización de riesgo relativo.

Resultados: de los pacientes incluidos 53.4% eran del género masculino, con media de edad de 59.4 ± 19 años; 34.8% de los pacientes no tenía comorbilidades. En la comparación de la prueba evaluada con la prueba de referencia (tomografía computada de cráneo) se obtuvo sensibilidad de 38%, especificidad 89%, valor predictivo positivo 80% y valor predictivo negativo 60%. Con el área bajo la curva de 93% y OR en 6.1.

Conclusiones: una prueba negativa de CKBB (<22 UI/L) es de utilidad para descartar el diagnóstico de enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico.

Palabras clave: creatina cinasa, enfermedad vascular cerebral tipo isquémico.

Assessment of serum levels of CK-BB as diagnosis of ischemic cerebral vascular disease

ABSTRACT

Background: Serum CKBB apparently increases rapidly after the brain damage and can reach 30-40 times above the control value. It has

Cindy Gracia-Reyes¹
David Dávila-Sosa¹
Elizabeth Rodríguez-Romero¹
David Castro-Serna²
Alberto Melchor-López³

¹ Residente de Medicina Interna.

² Médico adscrito al Servicio de Medicina Interna. Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud del Distrito Federal.

³ Médico adscrito al Servicio de Medicina Interna, Hospital General Xoco, Secretaría de Salud del Distrito Federal.

Recibido: 29 de octubre 2014

Aceptado: 14 de enero 2015

Correspondencia: Dra. Cindy Gracia Reyes
Servicio de Medicina Interna
Hospital General Ticomán
Plan de San Luis s/n
07330 México, DF
bsb_laluz@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Gracia-Reyes C, Dávila-Sosa D, Rodríguez-Romero E, Castro-Serna D, Melchor-López A. Evaluación de las concentraciones séricas de CK-BB como diagnóstico en enfermedad vascular cerebral isquémica. Med Int Méx 2015;31:145-149.

come to regard as a diagnostic and prognostic factor in patients with measurements 6 hours after the injury and then at 6 days. It is proposed an enzymatic marker to guide us to early diagnosis and final treatment of this disease.

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

Material and method: A prospective study in which 43 patients with diagnosis of ischemic stroke less than 12 hours were included; all were submitted to a determination of serum CKBB and cranial computed tomography scans on admission and at 72 hours. It was calculated sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV), as well as ROC curves for determining cutoff CKBB and performing relative risk.

Results: Of the patients included, 53.4% were male, with a mean age of 59.4 ± 19 years, 35% of patients had not comorbidities. In the comparison of the evaluated test with the reference test (cranial CT) sensitivity 38%, specificity 89%, PPV 80%, NPV 60% were obtained. With the area under the curve of 93% and OR 6.1.

Conclusions: A negative test of CK BB (<22 IU/L) is useful to exclude the diagnosis of ischemic cerebral vascular disease.

Key words: creatine kinase, ischemic cerebral vascular disease.

ANTECEDENTES

La enfermedad vascular cerebral es un síndrome clínico que se distingue por la rápida aparición de signos neurológicos focales, que persisten más de 24 horas, sin otra causa aparente que el origen vascular. Se clasifica en dos subtipos: isquemia y hemorragia.

Tiene incidencia mundial de 1.5 a 4 casos por cada 1,000 habitantes y prevalencia de 8-30 por cada 1,000 habitantes. En México, la enfermedad vascular cerebral ocupa el sexto lugar como causa de muerte entre la población general, cuarto lugar entre el género femenino y sexto en el masculino.

La evaluación inicial de un paciente con sospecha de enfermedad cerebrovascular debe incluir

un examen clínico neurológico completo, así como biometría hemática, cuenta plaquetaria, tiempos de coagulación, fibrinógeno, electrolitos séricos, glucosa, pruebas de funcionamiento renal y hepático, gasometría arterial, electrocardiograma, radiografía de tórax y tomografía computada de cráneo. Algunos de estos recursos no están disponibles en algunas unidades, sólo se dispone de tomografía computada que tiene como limitantes que sólo puede demostrar hipodensidades en 20% de los casos iniciales de isquemia cerebral y que requiere esperar para su realización al menos 48 horas de evolución cuando el infarto ya está establecido para poder diferenciar entre evento isquémico o hemorrágico.

En líquido cefalorraquídeo se ha descrito la detección de lactato deshidrogenasa, aspartato

aminotransferasa, alanino aminotransferasa y creatina-cinasa en pacientes con hipoxia cerebral. La creatina-cinasa (CK) es una enzima intracelular que se encuentra en el citoplasma y las mitocondrias.

Bell y su grupo midieron la CKBB por radioinmunoensayo en sangre y líquido cefalorraquídeo en pacientes con trastornos neurológicos y encontraron un incremento significativo en los pacientes con accidentes cerebrovasculares y en los que tenían alteraciones prolongadas del estado de consciencia y traumatismo cerebral. Las concentraciones séricas de CKBB aparentemente se incrementan con rapidez después de daño cerebral y pueden alcanzar 30 a 40 veces por arriba del valor control. En pacientes con daño severo se han encontrado concentraciones elevadas incluso 10 veces el valor normal tres a seis días posteriores a la lesión. En lesiones menos severas se han encontrado elevadas dos a tres días.

La concentración máxima de CKBB asociada con pacientes con accidentes cerebrovasculares se encuentra en las primeras cuatro horas de iniciado el estudio radiológico. De la misma manera, se ha correlacionado como indicador de severidad en eventos vasculares cerebrales de tipo hemorrágico, con especificidad y valor predictivo positivo de 100% como marcador de severidad y sensibilidad de 70% como predictor de mejoría clínica.

Si se contara con un marcador enzimático que orientara de manera temprana al diagnóstico y tratamiento definitivo de la enfermedad vascular cerebral se disminuiría la mortalidad, las secuelas neurológicas por esta entidad y los costos en el sistema de salud.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio efectuado de agosto de 2011 a marzo de 2014, en pacientes ingresados al servicio

de Medicina Interna del Hospital General Ticomán y Hospital General Xoco, pertenecientes a la Secretaría de Salud del Distrito Federal. En los criterios de inclusión se consideraron todos los pacientes con diagnóstico clínico de enfermedad vascular cerebral con menos de 12 horas de evolución que acudieron al servicio de urgencias y que hubieran sido internados al servicio de Medicina Interna de los hospitales especificados. Los criterios de exclusión fueron la no aceptación de familiares para la inclusión del paciente al estudio, acudir al servicio de Urgencias después de 12 horas de iniciados los datos clínicos de enfermedad vascular cerebral, enfermedad vascular cerebral de tipo hemorrágico corroborada por tomografía computada inicial, antecedente de demencia, epilepsia, cuadro clínico de traumatismo craneoencefálico y fallecimiento 72 horas antes de la determinación de CKBB o de la evaluación del caso mediante tomografía computada de cráneo.

Se concluyó un total de 22 pacientes por grupo como muestra para el estudio.

A los familiares responsables de los pacientes con diagnóstico de enfermedad vascular cerebral de menos de 12 horas de evolución que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión se les solicitó consentimiento informado, se realizó el llenado de formato de recolección de datos, con posterior toma sanguínea al ingreso y 72 horas después para determinar las concentraciones séricas de CKBB, con almacenamiento de las muestras para su posterior procesamiento en laboratorio clínico. Se tomó tomografía computada de cráneo al ingreso y a las 72 horas de ocurrido el evento, de esta manera los pacientes con isquemia cerebral corroborada a las 72 horas se derivaron al grupo de casos y los que no tenían isquemia cerebral corroborada por tomografía computada de cráneo a las 72 horas se derivaron al grupo de controles.

Para el análisis estadístico se realizó cálculo de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, así como curvas ROC para determinar el punto de corte de CKBB y la realización de riesgo relativo.

RESULTADOS

Se incluyeron 43 pacientes, de los que 53% era del género masculino, con media de edad de 59.4 ± 19 años.

La escala de coma de Glasgow tuvo una media total de 12.6 ± 3.4 puntos y la concentración sérica media de CKBB fue de 11.6 ± 8.7 .

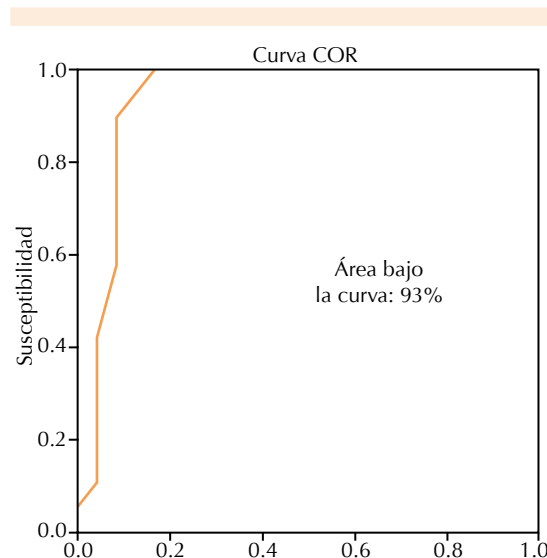
Como lo dicta la metodología, la prueba se comparó con la prueba de referencia (tomografía computada de cráneo). Se obtuvieron sensibilidad (38%), especificidad (89%), valor predictivo positivo (80%) y valor predictivo negativo (60%, Cuadro 1). El área bajo la curva fue de 93% (Figura 1).

DISCUSIÓN

Éste es un estudio de pruebas diagnósticas para la detección de enfermedad vascular cerebral isquémica, dado que en ocasiones en nuestra red hospitalaria no está disponible la prueba de referencia, que es la tomografía computada de cráneo o se realiza de manera tardía; por este motivo resulta importante encontrar alternativas que sirvan como herramientas diagnósticas cuando no esté disponible el estudio de imagen.

Cuadro 1. Sensibilidad, especificidad, valor predictico positivo y valor predictivo negativo de la prueba positiva (CKBB > 22) para diagnóstico de enfermedad vascular cerebral isquémica

Sensibilidad	38%
Especificidad	89%
Valor predictico positivo	80%
Valor predictivo negativo	60%



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Figura 1. Área bajo la curva.

Al realizar la tabla de contingencia se encontró sensibilidad baja (38%), pero especificidad muy alta (89%), lo que indica que la prueba es de utilidad para descartar el diagnóstico de enfermedad vascular cerebral isquémica; es decir, si la prueba resulta negativa podemos descartar la posibilidad diagnóstica (Cuadro 2).

Se obtuvo un valor predictivo positivo de 80% y valor predictivo negativo de 60%. El área bajo la curva fue alta (93%), lo que corrobora la especificidad de la prueba.

Con los resultados encontrados podemos decir que una prueba negativa de CKBB (<22 UI/L) es

Cuadro 2. Contingencia CKBB y enfermedad vascular cerebral (EVC) isquémica

Recuento		EVC isquémica		Total
		Presente	Ausente	
CKBB	Positivo	8	2	10
	Negativo	13	20	33
Total		21	22	43

Cuadro 3. Riesgo relativo

	Valor	Intervalo de confianza a 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para CKBB (positivo-negativo)	6.154	1.125	33.671
Para la cohorte enfermedad vascular cerebral isquémica = presente	2.031	1.202	3.431
Para la cohorte enfermedad vascular cerebral isquémica = ausente	.330	.093	1.175
Núm. de casos válidos	43		

de utilidad para descartar enfermedad vascular cerebral isquémica por su alta especificidad.

Asimismo, el hecho de encontrar una prueba positiva confiere un riesgo (OR) seis veces mayor de padecer enfermedad vascular cerebral isquémica comparado con los sujetos con prueba negativa.

Probablemente existen variables independientes que pudieran ser de confusión, como las comorbilidades o el género, que no se incluyeron en el análisis matemático y estadístico.

Este estudio marca el inicio de una línea de investigación con el objetivo de proyectar nuevos protocolos de investigación que contemplen las variables de confusión mencionadas utilizando análisis multivariado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arauz A, Ruiz-Franco A. Enfermedad vascular cerebral. Revista de la Facultad de Medicina, UNAM 2012;55.
2. Young LT, Joffe R. Cerebrovascular diseases. Principles of neurology. McGraw Hill, 1998;1-5.
3. Chiquete E, Ruiz J, Murillo B, et al. Mortalidad por enfermedad vascular cerebral en México, 2000-2008: Una exhortación a la acción. Rev Mex Neuroci 2011;12:235-241.
4. Cabrera-Rayó A, Martínez-Olazo O, Laguna-Hernández G. Epidemiología de la enfermedad cerebral en hospitales de la ciudad de México. Estudio metacéntrico. Med Int Méx 2006;24:98-103.
5. Ávila-Saldivar MN, Ordóñez-Cruz AE. Enfermedad vascular cerebral: incidencia y factores de riesgo en el Hospital General La Perla. Med Int Méx 2012;28:342-344.
6. U Kothari R, Barsan W. Tratamiento de accidente apopléjico. Medicina de urgencias. México: McGraw-Hill, 1998;1-5.
7. Fauci A, Braunwald E, Isselbacher K, et al. Enfermedades cerebrovasculares. Harrison principios de medicina interna. México: McGraw-Hill Interamericana, 2012;2:2644-2680.
8. Ramiro HM, Santiago ADI. Enfermedad vascular cerebral. El internista. México: McGraw-Hill Interamericana, 1999;733-756.
9. Rooze MI, Kaasik AE. Enzymatic activity of the cerebrospinal fluid in patients with cerebral infarct. Zh Nevropatol Psikhiatr Im Ss Korsakova 1998;88:18-21.
10. Coplin WM, Longstreth WT, Lam Am, Chandler WL, et al. Cerebrospinal fluid creatin kinase-BB isoenzyme activity and outcome after subarachnoid hemorrhage. Arch Neurol 1999;56:1348-1352.
11. Zarghami N, Gai M, Yu H, Roagna R, et al. Creatine kinase BB isoenzyme levels in tumour cytosols and survival of breast cancer patients. Br J Cancer 1996;73:386-390.
12. Nussinovith M, Klinger G, Soen G, Magazanik A, et al. Increased creatine kinase isoenzyme concentration in cerebrospinal fluid with meningitis. Clin Pediatr 1996;35:349-351.
13. Aksenova MV, Aksenov MY, Payne RM, Trojanowski JQ, et al. Oxidation of cytosolic proteins and expression of creatine kinase BB in frontal lobe different neurodegenerative disorders. Dement Geriatr Cogn Disord 1999;10:158-165.
14. Hulley SB, Cummings SR. Diseño de la investigación clínica. Un enfoque epidemiológico. Madrid: Hacourt Brace de España, 1997;13:232-233.
15. Alwan A. Global status report noncommunicable diseases 2010. Geneva: World Health Organization 2011.
16. García S, Villagómez AJ. Enfermedad vascular cerebral. Actualidades en Medicina Interna, 1998;5:2-16.
17. Pfeiffer FE, Hamburger HA, Yanagihara T. Creatine kinase BB isoenzyme in CSF in neurologic diseases. Measurement by radioimmunoassay. Arch Neurol 1983;40:169-172.
18. Corca M, Kloss R, Stober T, Schimrigk K, Keller HE. Elevated serum CK-BB levels in patients with cerebral trans-tentorial herniation after ischemic stroke. Clin Biochem 1989;22:131-134.
19. Kloss R, Keller HE, Stober T, Emde H, Schimrigk K. Creatine kinase BB activity in the serum of patients with cerebrovascular diseases. Nervenarzt 1985;23:16-18.
20. Coplin WM, Longstreth Jr WT. Cerebrospinal fluid creatine kinase-BB isoenzyme activity and outcome after subarachnoid hemorrhage. Arch Neurol 1999;36:1348-1352.
21. Phillips JP, Jones HM, Hitchcock R. Radioimmunoassay of serum creatine kinase BB as index of brain damage after head injury. Br Med J 1980;281:777-779.
22. Kaste M, Sommer H. Brain-type creatine kinase isoenzyme occurrence in serum in acute cerebral disorders. Arch Neurol 1977;34:142-144.