

Curso Diagnóstico de Laboratorio en la Clínica Médica de Hoy

Dolor torácico de origen cardiovascular
Síndrome coronario agudo
Aportes del laboratorio



Bioq César Yené



Factores a considerar al interpretar los datos de laboratorio



Valores de referencia

Para poder interpretar con fines diagnósticos un valor medido de una magnitud biológica de un paciente es imprescindible conocer uno o más valores de esa magnitud medidos en individuos similares y compararlos.

Un valor de referencia biológico es un valor medido de una magnitud particular obtenido con fines comparativos en un individuo —llamado individuo de referencia— que cumple unos requisitos preestablecidos.



Valores de referencia

Los valores de referencia biológicos dependen de la población de referencia.

La determinación de los valores de referencia requiere al menos 100 individuos claramente seleccionados y acotados a determinadas condiciones (Ej: edad, sexo, momento del ciclo).

La verificación de los valores de referencia requiere al menos 20 individuos claramente seleccionados y acotados a determinadas condiciones.

Dependen del procedimiento empleado para la medida de la misma.

No todos los procedimientos de medida de que se dispone para medir una magnitud están sometidos a la misma variabilidad metrológica, por lo que la mayoría de procedimientos de medida conducen a resultados diferentes entre si.

EXAMENES DE LABORATORIO.

PARÁMETROS	VALORES DE REFERENCIA
ERITROCITOS (RBC)	4.00 – 6.20 [$10^6/\mu\text{L}$]
HEMOGLOBINA (HGB)	11 - 18 [g/dL]
HEMATOCRITO (HCT)	35.0 – 55.0 [%]
VCM	80.0 - 100 [fL]
HCM	26 - 34 [pg]
CHCM	31 - 36 [g/dL]
RDW	30.0 – 50.0 [fL]
PLAQUETAS (PLT)	150 - 450 [$10^3/\mu\text{L}$]
LEUCOCITOS (WBC)	4.5 – 10.0 [$10^3/\mu\text{L}$]
NEUTROFILOS	2.0 – 3.0 [$10^3/\mu\text{L}$]
LINFOCITOS	0.8 – 5.1 [$10^3/\mu\text{L}$]
MONOCITOS	0.1 – 1.0 [$10^3/\mu\text{L}$]
EOSINOFILOS	0 – 0.5 [$10^3/\mu\text{L}$]
BASOFILOS	0.2 – 1.0 [$10^3/\mu\text{L}$]



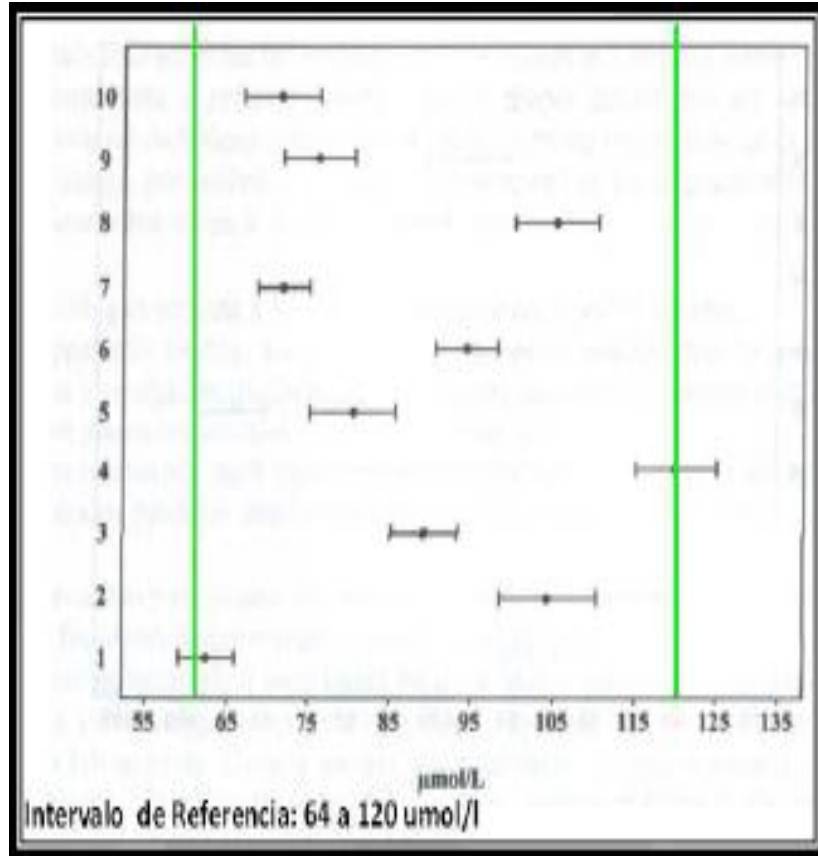
Valores de referencia

Cambios en una serie de resultados

- En la práctica comparamos los resultados frente a referencias fijas.
- Valores de referencia poblacionales.
- Protocolos locales por consenso.
- Valores propuestos por agrupaciones de expertos.
- Valores basados en riesgos.
- Múltiplos de los valores de referencia.



Variabilidad Biológica



Biological Variation, From principles to practice
Callum G Fraser

- Los valores de los pacientes varían a lo largo del tiempo.
- Ningún individuo tiene resultados que ocupen todo el intervalo de referencia.
- Los resultados de cada individuo ocupan una pequeña porción del intervalo de referencia.
- La media de los resultados de cada paciente cae dentro del intervalo de referencia y difiere de la del resto de los individuos.
- Muchos individuos pueden tener valores no usuales, y aun estar dentro del intervalo de referencia.
- Algunos individuos tiene valores dentro y fuera del intervalo de referencia.



Variabilidad Biológica

- Valor de referencia del cambio (RCV) o cambio mínimo significativo

Para un resultado: $CV_t = (CV_A^2 + CV_l^2)^{1/2}$

La variación es aleatoria y tiene distribución Gaussiana.

- El valor hallado para un analito responderá entonces a:

- $\pm Z * CV_t = (CV_A^2 + CV_l^2)^{1/2}$

- Z= Z score si Z=1 68%
 Z=2 95,5%
 Z=3 99,7%

Probabilidad (%)	Unidireccional Z-score	Bidireccional Z-score
99	2,33	2,58
98	2,05	2,33
97	1,88	2,17
96	1,75	2,05
95	1,65	1,96
90	1,28	1,65
85	1,04	1,44
80	0,84	1,28
75	0,68	1,11
70	0,52	1,04
60	0,25	0,84



Variabilidad Biológica

Ejemplo:

A un paciente le realizamos determinaciones de Colesterol

- Primera determinación: 245 mg/dl
- Segunda determinación: 229 mg/dl
- La variación analítica (CV_a) es de 1,6 %.
- ¿Es significativa la diferencia entre los resultados?

Considerar que el aporte pre analítico es despreciable



Variabilidad Biológica

Cambios en la serie de resultados

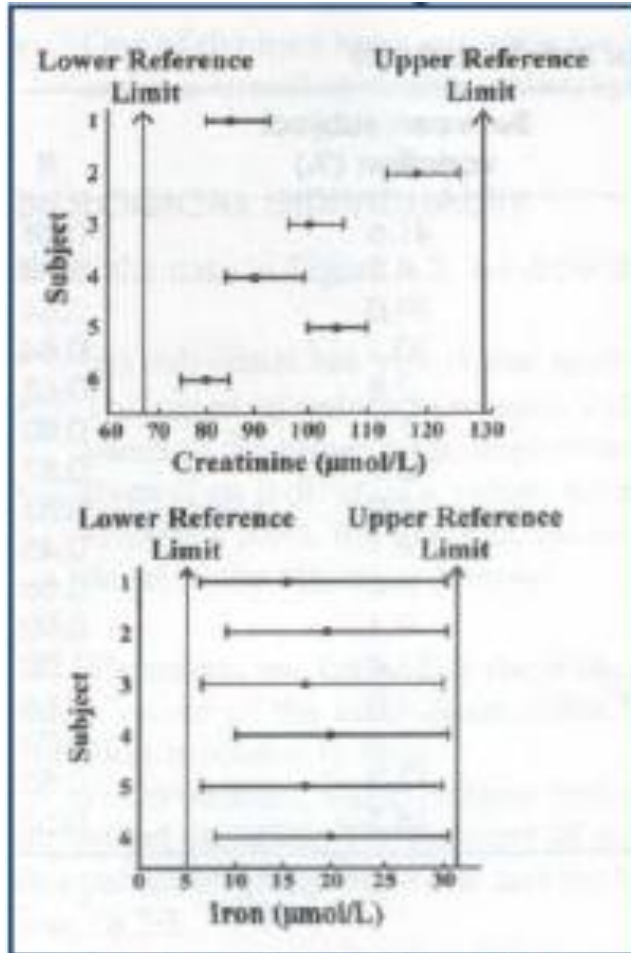
- Cambio: $245 - 229 = 16 \text{ mg/dl}$
 $(16/245) * 100 = 6,53 \%$
- $P < 0,05$ RCV = $1,414 * 1,96 * (1,6^2 + 6,0^2)^{1/2}$
RCV = $(17,2 > 6,53\%)$
- $P < 0,01$ RCV = $1,414 * 2,58 * (1,6^2 + 6,0^2)^{1/2}$
RCV = $(22,65 > 6,53\%)$



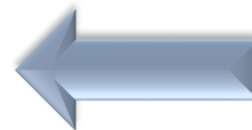
**No existe cambio significativo en los valores de colesterol
($p < 0.01$; $p < 0,05$)**

Intervalos de Referencia y Variabilidad Biológica

Variabilidad Biológica



II Bajo
Alta Individualidad



II Alto
Baja individualidad

Biological Variation, From principles to practice
Callum G Fraser



Variabilidad Biológica

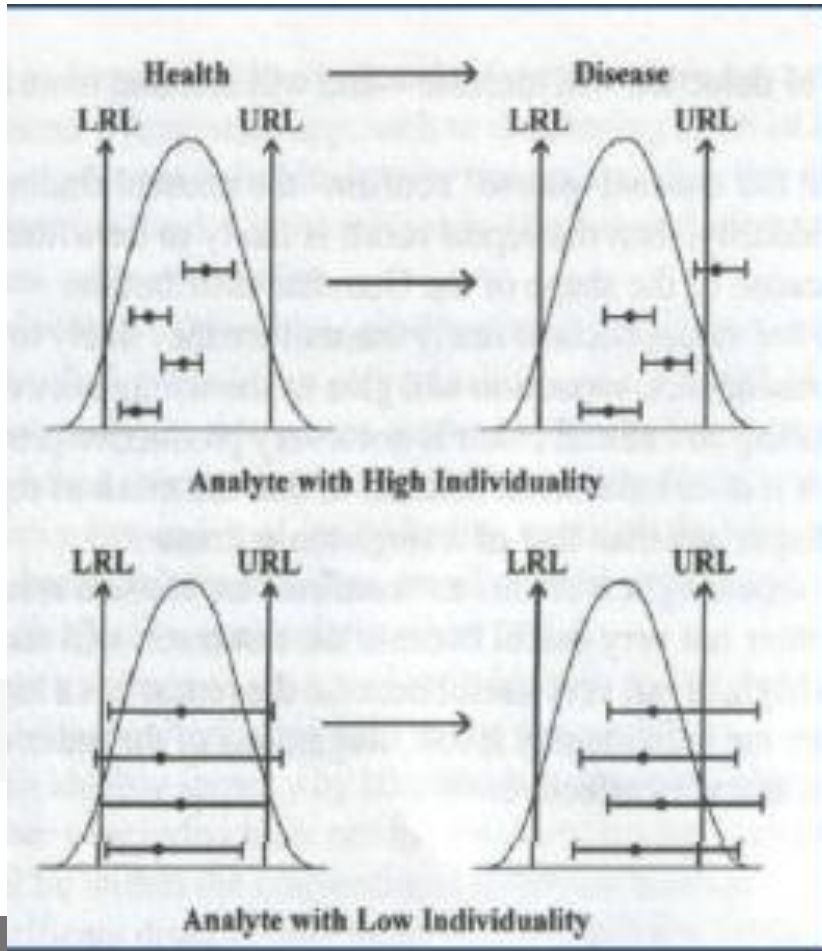
Intervalos de Referencia y Variabilidad Biológica



- Los valores de referencia poblacionales tienen poca utilidad para el monitoreo de resultados de analitos con alta individualidad $II < 0,6$
- Los valores de referencia poblacionales se emplean para el monitoreo de analitos con baja individualidad $II > 1,4$.
- La estratificación en valores de referencia los hace más útiles para el monitoreo y diagnóstico.
- Los laboratorios fallamos en los screenings de analitos con alta individualidad, ya que puede que un individuo tenga resultados inusuales que estén dentro del intervalo de referencia.

Variabilidad Biológica

Intervalos de Referencia y Variabilidad Biológica



Biological Variation, From principles to practice
Callum G Fraser

Il bajo
En caso de enfermedad solo los individuos con puntos homeostáticos próximos a los intervalos de ref. serán detectados

Il alto
En este caso todos los individuos tienen posibilidad de ser detectados conforme progresa la enfermedad



		Paciente	
		Sano	Enfermo
Resultado	Positivo	Falsos Positivos	Verdaderos Positivos
	Negativo	Verdaderos Negativos	Falsos Negativos

$$\text{Sensibilidad} = \frac{VP}{VP + FN}$$

Sensibilidad: Probabilidad de que un enfermo sea identificado correctamente por la prueba, es decir que tenga una prueba positiva. Son los enfermos con prueba positiva de entre todos los enfermos.

$$\text{Especificidad} = \frac{VN}{VN + FP}$$

Especificidad: Probabilidad de que un individuo sin la enfermedad sea identificado correctamente por la prueba, es decir que tenga una prueba negativa. Son los sanos con prueba negativa de entre todos los sanos.



		Paciente	
		Sano	Enfermo
Resultado	Positivo	Falsos Positivos	Verdaderos Positivos
	Negativo	Verdaderos Negativos	Falsos Negativos

$$\text{Valor Predictivo Positivo} = \frac{VP}{FP + VP}$$

Valor predictivo positivo: probabilidad de tener la enfermedad si el resultado de la prueba diagnóstica es positivo.

$$\text{Valor Predictivo Negativo} = \frac{VN}{FN + VN}$$

Valor predictivo negativo: probabilidad de estar sano si el resultado de la prueba diagnóstica es negativa.



Una prueba sensible se elige:

- 1) Cuando se haga un screening o cribado para captar todos los enfermos.
- 2) Ante enfermedades graves, donde no se pueden perder casos (cáncer de mama, etc.)
- 3) Ante enfermedades tratables.
- 4) Cuando se necesita detectar el máximo número de casos de la enfermedad en la población general (debido a que el diagnóstico tardío puede conllevar pronóstico fatal).
- 5) Cuando los falsos positivos no supongan un trauma psicológico o económico para los individuos.
- 6) Si los falsos negativos producen un trastorno importante (se deja la enfermedad sin tratar).



Una prueba específica se elige:

- 1) Cuando la enfermedad sea importante pero difícil de curar o incurable.
- 2) Cuando exista un gran interés por conocer la ausencia de enfermedad.
- 3) Cuando los falsos positivos puedan suponer un trauma psicológico o económico entre a los individuos.
- 4) Cuando necesitemos pruebas de confirmación diagnóstica (VIH, esclerosis en placa, etc.)



Una prueba con alto valor predictivo positivo se elige:

- 1) Cuando el tratamiento de los falsos positivos pudiera tener graves consecuencias (quimioterapia).
- 2) Cuando se quiera hacer una prueba de cribado.

El VPP depende de la prevalencia, de la especificidad, y en menor grado de la sensibilidad.

Al aumentar la prevalencia aumenta el VPP para una misma sensibilidad y especificidad, ya que disminuye el número de falsos positivos.

Una prueba con alto valor predictivo negativo se elige:

- 1) Cuando un falso negativo tenga consecuencias indeseables.



Marcadores de daño celular

- CPK
- GOT
- LDH

Marcadores más específicos de lesión miosítica:

- CK – MB
- Mioglobina
- Troponinas



CPK

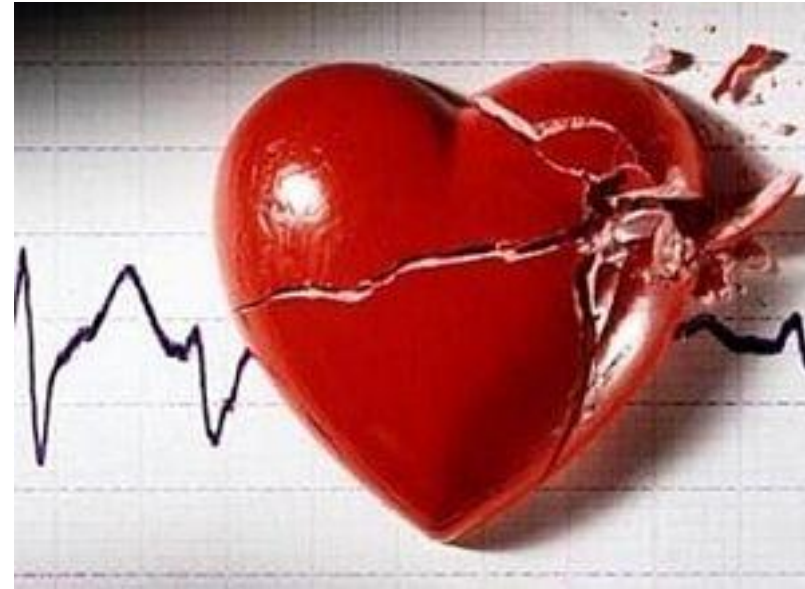


- Es una enzima de PM 86000 D.
- Presente en músculo estriado y cardíaco
- Debido a su tamaño es transportada por los linfáticos cardíacos al plasma (retraso en aumento en plasma).
- Aumento 3 – 8 hs
- Pico 12 – 24 hs
- Normalización 3 – 4 días

CPK

Limitación:

- Puede verse aumentada a causa de lesiones en:
- Músculo esquelético
- Cerebro
- Riñón
- Tracto GI.



Sensibilidad: 37 – 40%

Especificidad: 80 – 87%

La determinación seriada aumenta su utilidad clínica

GOT - LDH

- GOT aumenta a las 18 – 26 hs y alcanza un pico a las 48 hs.
- LDH aumenta entre 24 y 48 hs del inicio, pico a los 3 – 6 días.



Debido a su cinética de liberación y a que múltiples factores están asociados con anomalías en sus niveles, estos marcadores no son útiles en la evaluación de pacientes con dolor precordial.

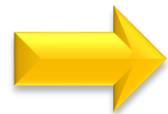
CPK-MB

CPK está compuesta de 2 subunidades:

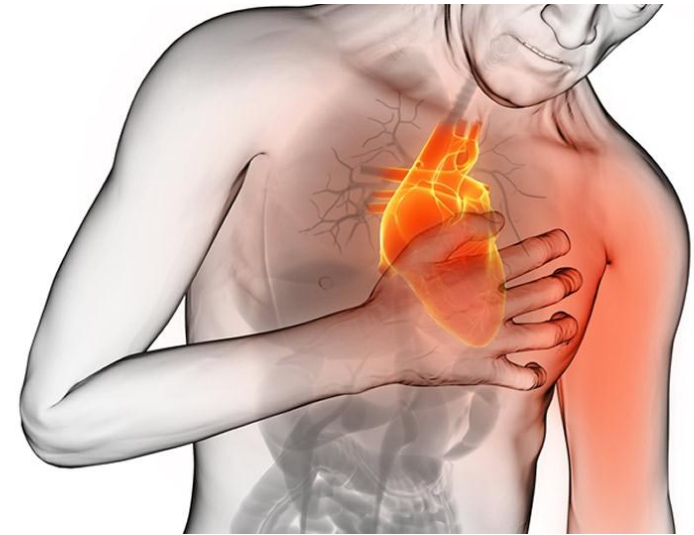
- M (predominio en tejido muscular)
- B (predominio en tejido cerebral)

Surgen 3 combinaciones:

- MM
- MB
- BB



Si bien solo el 15 – 20% de CPK cardíaca es MB, ya que el resto es MM, el **miocardio** es la principal fuente



CPK - MB

Otras causas de aumento:

- Traumas
- Distrofias musculares
- Miositis
- Rabdomiólisis
- Ejercicio muscular intenso



- Generalmente cursan con aumento de CPK. Es importante determinar cociente CPK – MB / CPK.
- Está entre un 3 – 5 % cuando no es de origen cardíaco.
- Aparece a las 4 – 6 hs del Infarto. Pico a las 12 – 24 hs.
- Se normaliza a los 2 – 3 días.



CPK - MB



Existen dos tipos de ensayos:

- Masa

Más sensible

Tiempo de detección menor que actividad

- Actividad

Muy utilizadas en la evaluación de pacientes con dolor precordial, síndrome coronario agudo e IAM



CPK - MB

Sensibilidad:

- Baja antes de las 4 hs del comienzo de los síntomas (25 – 50%)
- 4 hs: 40 – 76 %
- 12 hs: 100 %

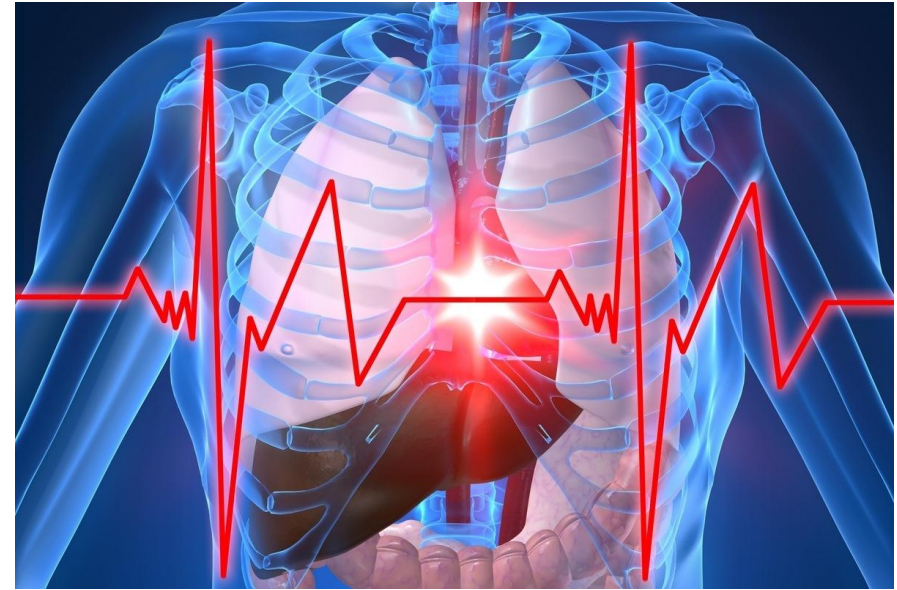
Especificidad > 85%.

Puede aumentarse la especificidad si se considera un valor por encima del rango de referencia y mayor al 5% de la total.



Mioglobina

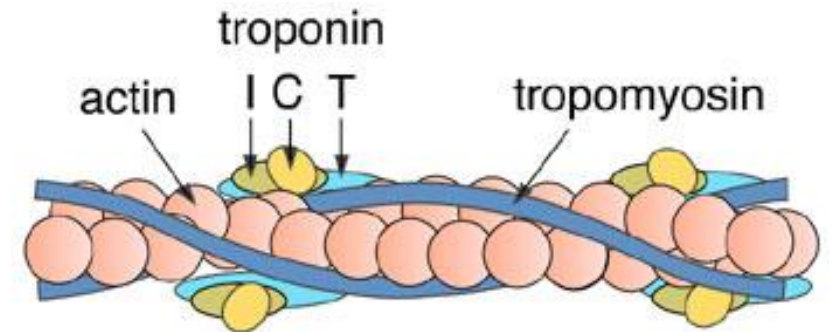
- Proteína de 17500 D
- Transporta oxígeno en el citoplasma del músculo estriado.
- Se libera en la necrosis miocítica
- Es rápidamente liberada y detectada en el torrente sanguíneo
- Su permanencia en sangre depende del clearance renal
- Se puede detectar a la hora.
- Pico máximo a las 6 – 9 hs
- Se normaliza a las 18 – 24 hs



Es útil en la exclusión temprana del IAM (menos de 6 hs de inicio)

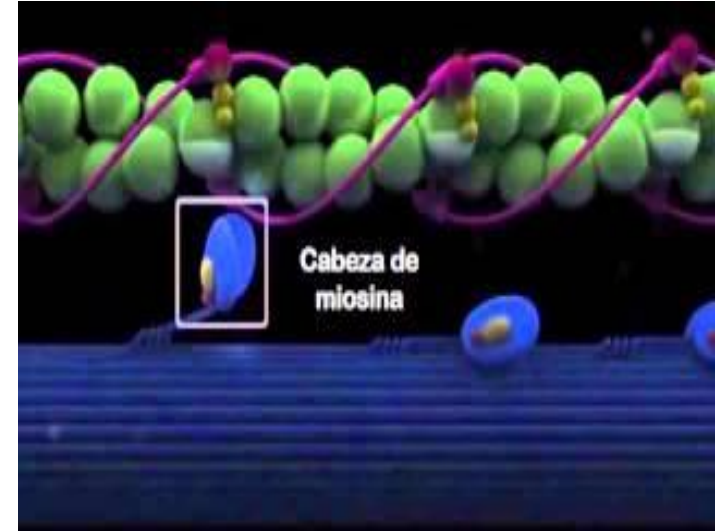
Troponinas

- La Troponina (Tn) es el complejo proteínico regulador de la función contráctil del músculo estriado.
- Consta de tres componentes polipeptídicos distintos:
- Troponina C: que fija el Calcio
- Troponina T (TnTc): que liga el complejo Troponina a la Tropomiosina
- Troponina I (TnIc): que es la subunidad inhibidora del complejo troponina / tropomiosina.



Troponinas

- La troponina T cardíaca (TnTc) fue la primera aislada mediante técnicas de inmunoanálisis.

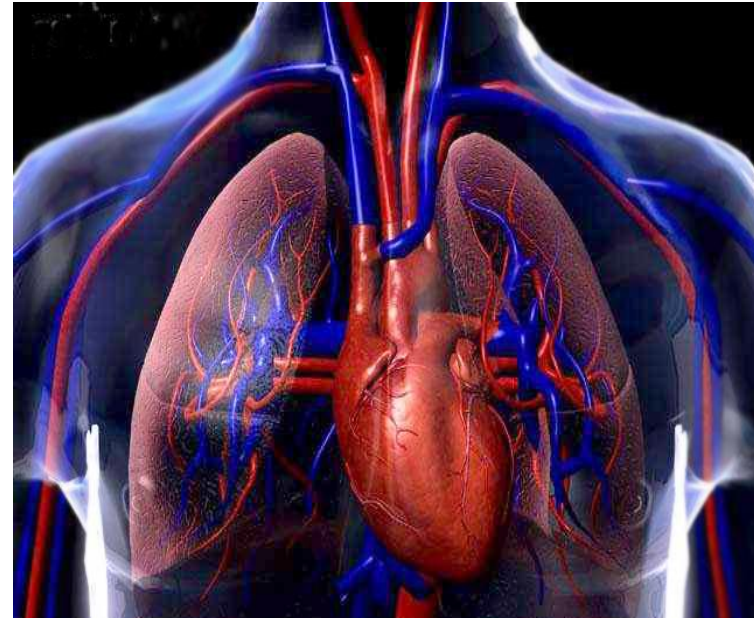


- Recientemente se han desarrollado métodos para la detección de la troponina I cardíaca (TnIc) .

Presentan una sensibilidad y especificidad similares y muy elevadas para la detección de lesión miocárdica.

Se ha descrito una mayor sensibilidad para la TnIc en la detección de una mínima lesión miocárdica en la angina inestable.

Troponinas



- La **cinética** de las TnIc y TnTc permite evaluar la cardiopatía isquémica cuando ya han pasado varios días desde el supuesto evento isquémico.
- Permanecen elevadas durante al menos una semana después del inicio de los síntomas.

Limitaciones: no permiten el diagnóstico de reinfarto y tienen baja sensibilidad temprana en el diagnóstico de infarto (< 4 horas)

TnTc

Fueron hallados valores altos en otras situaciones clínicas:

Enfermedades crónicas del músculo esquelético: miositis o dermatomiositis

Trauma cardíaco

Insuficiencia cardíaca

Tromboembolismo pulmonar

Sepsis

Enfermedades pulmonares

Sarcoidosis

Esclerodermia, Rabdomiólisis

HTA, IRC

DBT, Hipotiroidismo

El ascenso de TnTc se relacionaría más que con la necrosis miocárdica, con la presencia de daño miocárdico isquémico reversible.

La TnTc detectada tempranamente (4 – 6 hs) podría provenir del pool citoplasmático, y la restante que puede permanecer elevada hasta 14 días después del evento, resultaría de la liberación lenta y sostenida de la ubicada en el complejo Tn – Tm.

La sensibilidad de la TnTc es del 50% dentro de las 4 horas del inicio del dolor precordial, 75% a las 6 horas y 100% a las 12 horas.



Troponina I

- La TnIc tendría utilidad en el diagnóstico del infarto perioperatorio, por especificidad y dado el poco valor que ofrecen la CPK total y CPK-MB (la importante lesión músculo esquelética que conlleva la cirugía)
- La TnIc no ha sido detectada en suero en pacientes sin injuria miocárdica en presencia de desórdenes musculares



La comparación entre TnTc y TnIc indican que si bien la **TnTc** cuantitativa tuvo **mayor sensibilidad y alto valor predictivo negativo**, ambos métodos fueron comparables para predecir el riesgo en la angina inestable

Resumen de Marcadores

TABLA 1
CARACTERISTICAS DE LOS MARCADORES HABITUALES DE AÑO MIOCARDICO

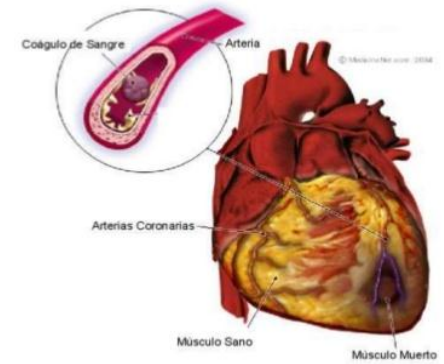
	<i>Mioglobina</i>	<i>TnIc</i>	<i>TnTc</i>	<i>CK-MB</i>	<i>CK-MB isoformas</i>
Peso molecular (kd)	17	23	33	86	86
Detección (horas)	1-2	2-4	2-4	3-4	2-4
Tpo. p/obtener 100% sensibilidad (horas)	4-8	8-12	8-12	8-12	6-10
Pico (horas)	4-8	10-24	10-24	10-24	6-12
Duración (días)	0,5-1	5-10	5-14	2-4	

Tpo. p/obtener: tiempo para obtener.

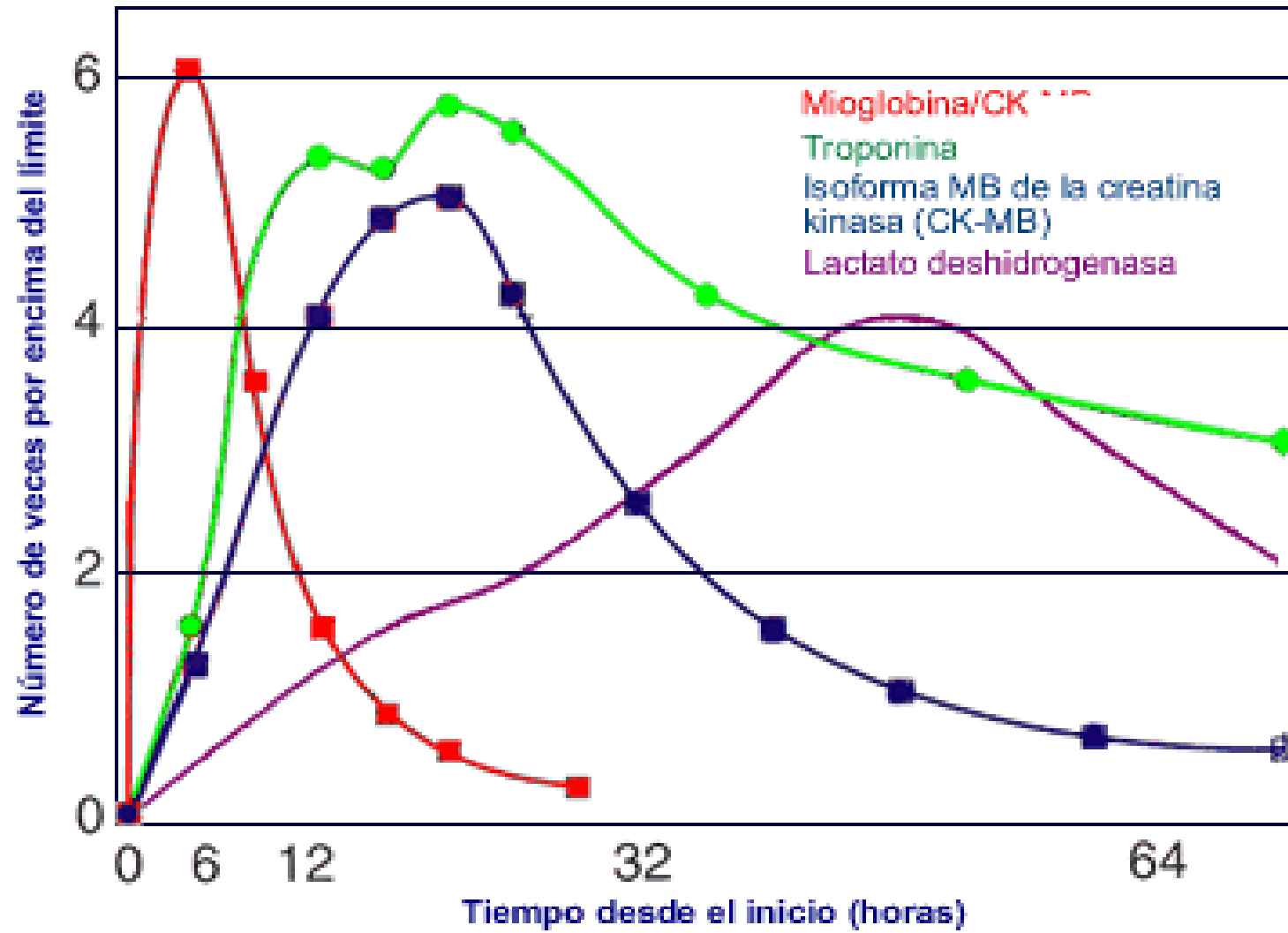


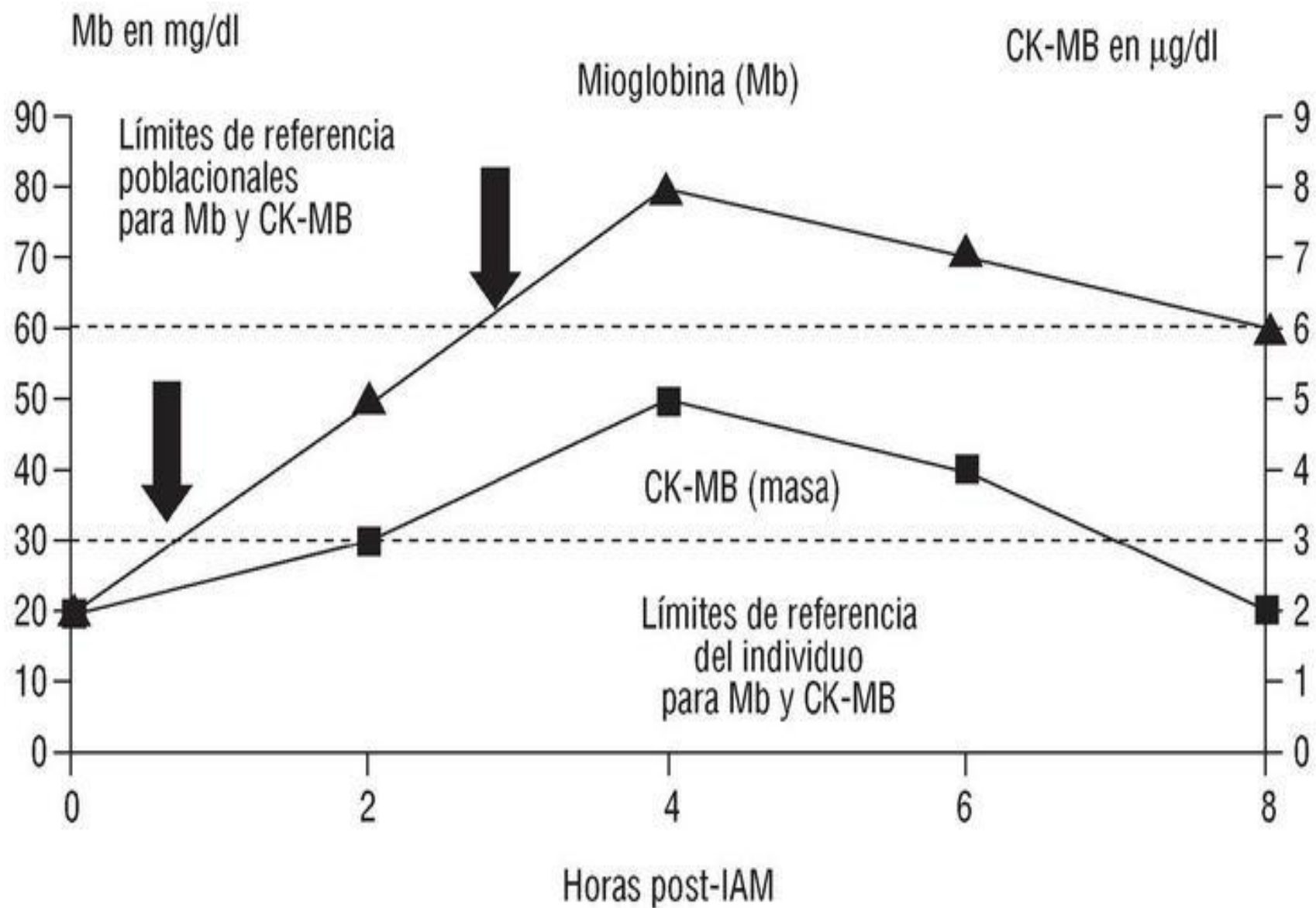


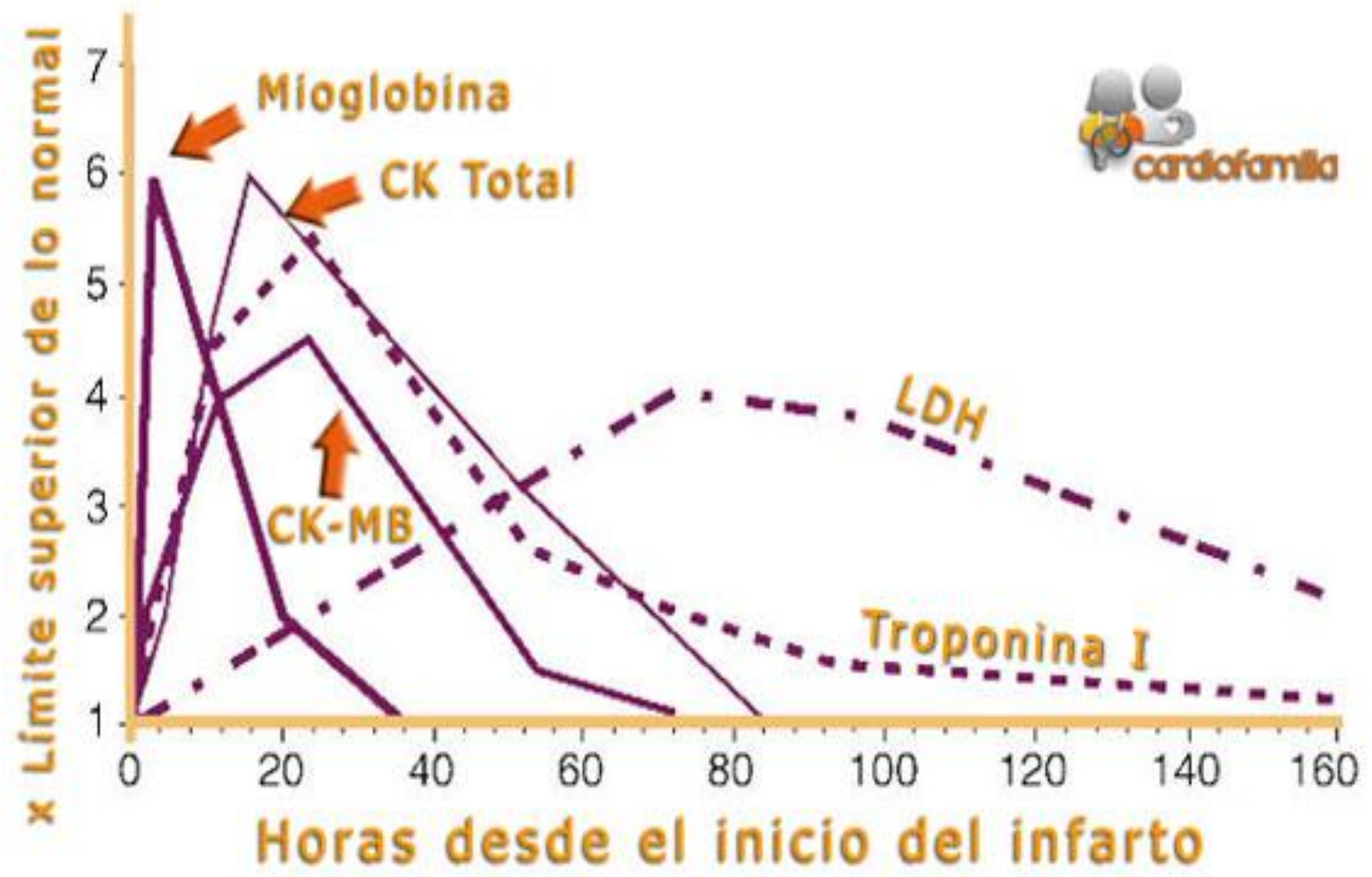
INFARTO DE MIOCARDIO



MARCADORES MIOCÁRDICOS







	Tiempo de inicio de la detección en plasma	Pico	Duración de la elevación
MIOGLOBINA	2-3 horas	6-12 horas	24-48 horas
CK-MB	4-6 horas	12-24 horas	2-3 días
TROPONINA T (cTnT)	4-6 horas	12-24 horas	7-10 días
TROPONINA I (cTnI)	4-6 horas	12-24 horas	6-8 días

TABLA I



