

28 2ej



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN

VALORES DE REFERENCIA DE CREATININASA Y  
FRACCION MB

T E S I S

Que para obtener el titulo de:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P r e s e n t a n

MARIA ALEJANDRINA LEON MENDEZ  
MARIA DEL ROCIO SANCHEZ FERNANDEZ



Director de Tesis: Q.B.P. Antonio Sánchez Ortega

Cuautitlán Izcalli, Edo. Méx.

1990

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# I N D I C E

Hojas.

RESUMEN .....	1
INTRODUCCION .....	2
<b>Generalidades</b>	
Características de la CK y sus isoenzimas..	4
Localización .....	7
Función .....	9
Importancia clínica .....	11
Factores que pueden afectar la actividad de CK .....	13
Valores de Referencia .....	14
Estadística como auxiliar en la Bioquímica Clínica .....	15
JUSTIFICACION .....	17
OBJETIVOS .....	18
MATERIAL Y METODOS.....	19
ANALISIS ESTADISTICO .....	22
RESULTADOS .....	27
DISCUSION .....	71
CONCLUSIONES .....	74
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....	75
GLOSARIO .....	79

## INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

### INDICE DE TABLAS

Hojas

- Tabla No. 1.- Distribución subcelular de las isoenzimas..... B  
de CK en músculo cardíaco humano.
- Tabla No. 2.- Tabla de frecuencias de los valores de..... 28  
actividad de CK U/L tanto en hombres como en  
mujeres.
- Tabla No. 3.- Valores de CK mayores a 120 U/L encontrados..... 31  
en pacientes aparentemente sanos.
- Tabla No. 4.- Valores de actividad por volumen de la..... 32  
fracción CK-MB tanto en hombres como en mujeres.
- Tabla No. 5.- Distribución de frecuencias agrupadas por..... 32  
edad tanto en hombres como en mujeres.
- Tabla No. 6.- Valores de CK U/L encontrados en personas..... 33  
que realizan ejercicio (atletismo).
- Tabla No. 7.- Valores de actividad de CK U/L en hombres y la.. 34  
correspondiente distribución de frecuencias acumuladas  
en por ciento.
- Tabla No. 8.- Valores de actividad de CK U/L en mujeres y la.. 35  
correspondiente distribución de frecuencias  
acumuladas en por ciento.
- Tabla No.7a.- Valores modificados de la actividad de CK U/L... 41  
en hombres aplicando la función  $X^*$  y su  
correspondiente distribución de frecuencias  
acumuladas en por ciento.
- Tabla No.8a.- Valores modificados de la actividad de CK U/L... 44

frecuencias acumuladas en porciento en papel  
probabilidad.

Fig. 6c.-Histograma de actividad de CK U/L X\* en mujeres... 46

Fig. 7.- Representación gráfica de actividad de CK-MB en..... 49  
hombres VS frecuencias acumuladas en porciento en  
papel probabilidad.

Fig. 8.- Representación gráfica de actividad de CK-MB en .... 50  
mujeres frecuencias acumuladas en porciento en papel  
probabilidad.

Fig. 7a.-Histograma de la distribución de frecuencias de.....51  
CK-MB U/L hombres.

Fig. 8a.-Histograma de distribución de frecuencias de .....52  
CK-MB U/L en mujeres.

Fig. 7b.-Representación gráfica de actividad de CK-MB U/L..... 54  
en hombres normalizada con la función X\* VS distribución  
de frecuencias acumuladas en porciento en papel probabilidad.

Fig. 8b.-Representación gráfica de actividad de CK-MB U/L .....57  
en mujeres normalizada con la función X\* VS distribución  
de frecuencias acumuladas en porciento en papel  
probabilidad.

Fig. 7c.-Histograma de actividad de CK-MB U/L X\* en hombres. 55

Fig. 8c.-Histograma de actividad de CK-MB U/L X\* en mujeres.. 58

Fig. 9.-Representación gráfica de la correlación entre..... 70  
los valores de actividad de CK U/L determinada por  
medio de las dos Marcas comerciales (ABBOTT Y GILFORD).

## INDICE DE FIGURAS.

Fig. 1.- Reacción esquemática de la determinación .....	5
inmunológica de la isoenzima CK-MB y del mecanismo de inhibición de la CK-M por anticuerpos.	
Fig. 2.- Metabolismo energético del músculo.....	12
Fig. 3.- Histograma de la distribución de frecuencias.....	29
de los valores de actividad de CK U/L en hombres.	
Fig. 4.- Histograma de la distribución de frecuencias.....	30
de los valores actividad de CK U/L en mujeres.	
Fig. 5.- Representación gráfica de actividad de CK en .....	36
hombres VS distribución de frecuencias acumuladas en porciento en papel de probabilidad para comprobar la distribución gaussiana.	
Fig. 6.- Representación gráfica de actividad de CK U/L.....	37
en mujeres VS distribución de frecuencias acumuladas en porciento en papel de probabilidad para comprobar la distribución gaussiana.	
Fig. 5a.-Histograma de distribución de frecuencias de.....	38
actividad de CK U/L en hombres.	
Fig. 6a.-Histograma de distribución de frecuencias de.....	39
actividad de CK U/L en mujeres.	
Fig. 5b.-Representación gráfica de CK U/L en hombres,.....	42
normalizada con la función $X^*$ VS frecuencias acumuladas en porciento en papel probabilidad.	
Fig. 5c.-Histograma de actividad de CK U/L $X^*$ en hombres....	43
Fig. 6b.-Representación gráfica de actividad de CK U/L .....	45
en mujeres normalizada con la función $X^*$ , VS	

en mujeres aplicando la función  $X^*$  y su correspondiente distribución de frecuencias acumuladas en por ciento.

Tabla No. 9.- Valores de actividad de CK-MB U/L en hombres.... 48 y su correspondiente distribución de frecuencias acumuladas en por ciento.

Tabla No.10.- Valores de actividad de CK-MB U/L en mujeres.... 48 y su correspondiente distribución de frecuencias acumuladas en por ciento.

Tabla No.9a.- Valores modificados de la actividad de CK-MB U/L.53 en hombres aplicando la función  $X^*$ , y su correspondiente distribución de frecuencias acumuladas en por ciento.

Tabla No.10a- Valores modificados de la actividad de CK-MB U/L.56 en mujeres aplicando la función  $X^*$ , y su correspondiente distribución de frecuencias acumuladas en por ciento.

Tabla No.11.- Se muestra la manera de ordenar los resultados.. 59 de actividad de CK U/L para el cálculo del coeficiente de sesgo y kurtosis en hombres.

Tabla No.12.- Se ilustra la manera de ordenar los resultados.. 64 para la determinación de los valores de referencia de CK U/L en hombres.

Tabla No.13.- Valores de actividad de CK U/L, en 15 personas.. 68 aparentemente sanas , determinados por medio de dos marcas comerciales (ABBOTT y GILFORD)

## RESUMEN

Los Valores de Referencia hoy en día han sido muy usados para obtener valores reales de una población, tomando para ello una muestra de ésta.

En este trabajo, para determinar los Valores de Referencia se utilizó el Método Paramétrico, ya que es más preciso cuando se tiene un número de muestras menores a 120. Se obtuvieron los Valores de Referencia en un grupo de 124 personas aparentemente sanas de la Comunidad de la FES-Cuautitlán, siendo 62 hombres y 62 mujeres aplicando la Teoría de los Valores de Referencia.

Después de Normalizar las distribuciones asimétricas observadas tanto para Creatincinasa (CK) y fracción MB (CK-MB), se comprobó la Distribución Gaussiana, determinando los Coeficientes de sesgo ( $g_1$ ) y de kurtosis ( $g_2$ ). Con base en éstas pruebas se obtuvieron los límites de Referencia 0.025 y 0.975 (2.5% y 97.5%).

Los Valores de Referencia encontrados para Creatincinasa son en hombres 29-126 U/L y en mujeres 23 - 114 U/L, mientras que para la fracción MB tanto en hombres como en mujeres fueron 3 - 20 U/L.

Por otra parte se hizo una comparación entre dos Marcas Comerciales ABBOTT y GILFORD para determinar la actividad enzimática de Creatincinasa, obteniéndose una correlación de 0.9162 y un Coeficiente de variación para ABBOTT de 5.8 y para GILFORD de 10.25 con lo que respecta a la correlación, si hay una relación entre estos dos Métodos y en cuanto al coeficiente de variación el Método más adecuado para determinar la actividad de Creatincinasa es el Método de ABBOTT.



Se ha visto que la determinación de la actividad enzimática de Creatincinasa (CK), tiene una gran aceptación dentro de la medicina clínica, la cual fué introducida desde 1960. La determinación de esta enzima en el laboratorio clínico es útil en el diagnóstico de infarto al miocardio, de accidentes cerebrovasculares y enfermedades del musculo estriado.

En los países de habla Inglesa muchos autores llaman a las isoenzimas de Creatincinasa de acuerdo con la IUPAC-IUB (Comisión sobre la nomenclatura bioquímica). Esta recomienda que las isoenzimas pueden ser distinguidas en base a su movilidad electroforética hacia el anodo. Las isoenzimas de Creatincinasa son designadas de esta manera como: CK-1 (CK-BB), CK-2 (CK-MB) Y CK-3 (CK-MM).

Después del subsecuente uso de las fracciones isoenzimáticas de la CK en la mitad de los años 70'S, particularmente de la CK<sub>2</sub> (MB), fué acentuándose el uso de la actividad de la CK como una medida en la práctica diaria dentro de la medicina, el resultado es sobre 18,000 pruebas/año. De esta manera, una prueba que no era muy conocida en la Bioquímica Clínica, exepto por investigadores de músculo esquelético, viene a ser de mayor importancia hoy en día.

Como resultado directo de la gran importancia clínica de la CK, y por la gran demanda para la medición diaria, es muy reconocida la necesidad de improvisar y estandarizar métodos analíticos para medir ambas actividades tanto de Creatincinasa como de las fracciones isoenzimáticas.\*

El primer método utilizado para la medición de Creatincinasa fué introducido por Ebaishi y col. en 1959, más tarde las pruebas se empezaron a optimizar por Szasz en 1976.\*

Las primeras publicaciones metodológicas para estandarizar, aparecieron en Escandinavia y Alemania Occidental.

Las recomendaciones sobre un Método de Referencia, pronto aparecieron en trabajos de Creatincinasa por un grupo del Subcómite de Enzimas del Comité sobre Estándares de la Asociación Americana de Química Clínica.

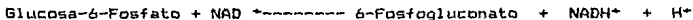
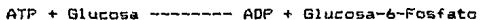
Varios de estos métodos, usados para la medición de CK en suero son muy usados como trabajos de rutina en la enzimología clínica, más aún en la forma de equipos comerciales\*, como son los de los laboratorios GILFORD y ABBOTT los cuáles se utilizaron para realizar éste trabajo. El principio que sigue el Método de éstos reactivos comerciales es el siguiente:

La creatincinasa cataliza la fosforilación de difosfato de adenosina (ADP) en presencia de fosfato de creatina para formar trifosfato de adenosina (ATP) y creatina, en una reacción dependiente de pH de 6.5, catalizada por la hexoquinasa (HK), el ATP forma fosforilato de glucosa para producir ADP y glucosa-6-fosfato (G-6-P), la glucosa-6-fosfato catalizada por glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-PDH), es oxidada a 6-fosfogluconato con la reducción concomitante de NAD a NADH. La proporción de formación de NADH medida a 365 nm es directamente proporcional a la actividad de CK en la muestra de suero. El N-acetil-cisteína provee un reactivador para CK; el monofosfato de adenosina AMP es añadido para inhibir la interferencia de adenilato cinasa en la reacción. El procedimiento de análisis de CK que siguen estos dos métodos es una modificación de la metodología de Szasz y col., en los siguientes aspectos:

1.- La glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-PDH) de *Leuconostoc mesenteroides* reemplaza a la G-6-PDH de levadura, el NAD reemplaza al NADP como coenzima para la G-6-PDH.

2.- El sistema amortiguador empleado es a base de 2-N-morfolino-etano-sulfonato, a un pH de 6.5.

Las reacciones que se llevan a cabo son las siguientes:



El principio que sigue el método de los laboratorios MERCK para la determinación de CK-MB es el siguiente:

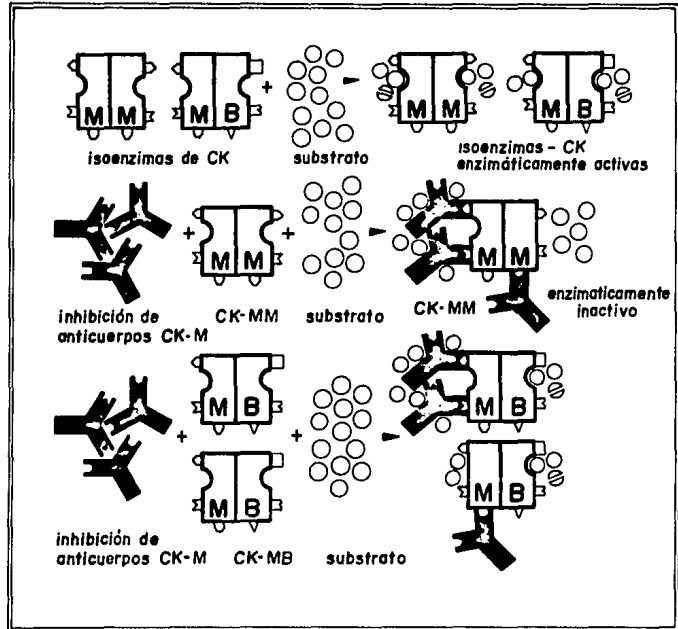
Los reactivos para la prueba de inhibición con N-acetil-cisteína activada contiene 5 mmol/L de monofosfato de adenosina como un inhibidor de adenilato cinasa; contienen además anticuerpos anti-CK-M los cuáles inhiben totalmente la actividad de CK-M en un total de 1000 U/L sin influir sobre la actividad de CK-B a 25°C.

Por ello en la prueba se mide solamente la actividad de la subunidad CK-B existente en la muestra.

En la Fig. 2 se muestra una representación esquemática del mecanismo de reacción de la prueba inmunológica de Creatinínasa en la fracción MB.

La investigación de las isoenzimas de CK, fué iniciada en 1964-65 por Burger, Sjöval<sup>20</sup> y Rosalki,<sup>24</sup>

### MECANISMO DE REACCION DE LA PRUEBA INMUNOLOGICA DE LA CK-MB



Subunidad CK-M = enzimáticamente inactivo  
Subunidad CK-B = enzimáticamente activa

Fig.2 Reacción esquemática de la determinación inmunológica de los isoenzimas de CK y el mecanismo de reacción de la inhibición de la subunidad CK-M por anticuerpos.

## GENERALIDADES

La Creatincinasa, es una molécula dimérica, constituida por dos subunidades, denominadas: M (tipo muscular) y B (tipo cerebral). Ambas subunidades son cadenas de péptidos, constituidos por 360 aminoácidos y un Peso Molecular de 43,000-46,000 Daltons; que tienen una actividad central y muestran una actividad enzimática propia.

Considerando los dos tipos de subunidades, la enzima puede encontrarse en tres formas: la CK-MM isoenzima de tipo muscular, la CK-MB isoenzima de tipo miocárdico y la CK-BB isoenzima de tipo cerebral. Considerando la distribución de estas isoenzimas de CK en el organismo, se han elaborado varias técnicas para su separación o diferenciación, tales como: Electroforesis, varias formas de Cromatografía, medición de la actividad diferencial en presencia de diferentes actividades y el método inmunológico utilizado en éste trabajo. ▽

El método inmunológico está basado en dos versiones: la prueba de Creatincinasa fracción MB que contiene glutatión reducido (GSH) como un activador y la prueba de CK-MB-NAC que contiene N-Acetil cisteína (NAC) como un activador, más el inhibidor de la adenilato cinasa, pentafosfato de adenosina. En la prueba de glutatión reducido como activador se utiliza 0.1 ml de suero problema más 2 ml de la mezcla de coenzimas/anticuerpos/enzimas, se mezcla y después de 7 minutos de incubación, hay una inhibición total de la subunidad CK-M permaneciendo la actividad de la subunidad CK-B la cuál es medida en un espectrofotómetro a 365 nm. Ahora bien en la prueba de N-A-C como activador, se utiliza 0.1 ml de suero problema más 2.5 ml de la mezcla de coenzimas/anticuerpos/enzima, se mezcla y se preincuban por 10 minutos. Se agrega 0.1 ml de sustrato y después de dos minutos la actividad de la subunidad CK-B es medida.

Los reactivos para la prueba de inhibición de CK-MB (GSH), son recomendados por la Sociedad Alemana de Química Clínica de 1970-1972 mientras que los reactivos para la prueba de inhibición de N-Acetil-Cisteína activado, son recomendados por la Sociedad Alemana de Química Clínica de 1977, siendo ésta la más utilizada.

La prueba de N-Acetil-Cisteína está prácticamente basada en los trabajos de Gerhart y col, recomendado por la Sociedad Escandinava de Química Clínica.

La interferencia de glutatión reductasa, es eliminada por la sustitución de NAC por glutatión como activador. La interferencia de adenilato cinasa es eliminado por la adición de pentafofato de diadenosina como inhibidor. En lo concerniente al factor tiempo, es importante que la probabilidad de obtener un resultado positivo verdadero es tomando muestras pares antes de las 10 horas y después de 40 horas del infarto al miocardio. La influencia de éstos factores sobre la validez diagnóstica de la prueba de inhibición ha sido demostrada ya que tiene una sensibilidad del 99% al ser obtenido en sueros pares entre 10 y 20 horas después de un Infarto Agudo al Miocardio, usando la prueba de N-Acetil-Cisteína activada.■

#### LOCALIZACION SUBCELULAR DE LAS ISOENZIMAS DE CREATININCINASA EN MUSCULO CARDIACO HUMANO

Las isoenzimas de CK han sido encontradas en diferentes compartimientos del corazón y músculo esquelético de vertebrados. La mayor actividad de CK fué atribuida al sarcoplasma<sup>19</sup>. La menor actividad fué encontrada en las miofibrillas,<sup>17</sup> en los microsomas, en el núcleo,<sup>20</sup> en la membrana plasmática<sup>21</sup> y en la mitocondria.<sup>17, 22</sup>

Recientemente Sharov, y col., presentaron evidencias histoquímicas de que en las células del corazón de rata, la actividad

de Creatincinasa se encuentra asociada con varias estructuras finas de la célula. Ellos observaron que no hay actividad de Creatincinasa en el sarcoplasma. La relativa proporción de Creatincinasa reportada de las fracciones subcelulares varía considerablemente con especies animales y con el procedimiento de extracción aplicada.

El metabolismo de la Creatincinasa aparentemente es específico para las fracciones subcelulares donde la enzima es localizada. La Creatincinasa sarcoplásmica es requerida para transferir un fosfato de alta energía necesaria para la contracción muscular. Turner Wallimann y Eppenberger, demostraron que la CK-MM está destinada para la línea M de las miofibrillas y probablemente toma parte en la transferencia de ésta energía. La CK mitocondrial en animales se encuentra involucrada en el transporte de energía producida intramitocondrialmente por medio de la fosforilación oxidativa de la membrana mitocondrial del sitio extramitocondrial al sitio de utilización de energía.<sup>24</sup>

La distribución subcelular de las isoenzimas de CK en el músculo cardíaco humano, es resumido en la tabla 1.

FRACCION CELULAR	%	CK-ISOENZIMAS (%)			
		MM	MB	BB	MiMi
Homogenizado	100	65	20	02	13
Sarcoplasma	85	76	22	02	( 1)
Mitocondria	10	1	1	01	(100)
Reticulo sarcoplasmico	3	91	5	01	( 4)
Miofibrillas	2	94	3	01	( 3)

TABLA 1.- Distribución subcelular de las isoenzimas de CK en el músculo cardíaco humano.

Aproximadamente el 15% total de la actividad de CK del homogenizado es de tipo mitocondrial: CK-MM 65%, CK-MB 20% y 2% de la CK-BB.

#### ACTIVIDAD DE CREATININASA EN MUSCULO ESQUELETICO.

Todos los investigadores están de acuerdo en que la mayor actividad se encuentra en músculo esquelético. La actividad de CK depende del músculo, tipo, sexo y metodología usada. La significancia de la isoenzima CK-MM, sin embargo fué puesta en discusión en relación a la aplicación diagnóstica.

En estudios realizados, en pacientes con diferente daño de músculo sin lesión miocárdial se detectó la actividad de CK-MB por medio del Método de Inmuno-inhibición, que como ya se mencionó anteriormente consiste en inhibir totalmente la subunidad CK-M, sin influir sobre la actividad de la subunidad CK-B, por lo que en la prueba sólo se mide la actividad de ésta última. En casi todos los casos el porcentaje de CK-MB fué menor del 6% de la actividad total de CK, la cuál corresponde con el porcentaje de actividad de CK-MB en el músculo estriado, por esto se supuso que la actividad de CK-MB en suero en estos casos es originado en músculo esquelético. En otros trabajos el suero de pacientes con diferentes tipos de daño en músculo esquelético, más daño miocárdial se encontró que la actividad de CK-MB fué mayor que el 6% de la actividad total de CK, se supuso, que en estos casos la CK-MB es liberada del miocardio.

En contraste a estos resultados, numerosas investigaciones publicadas muestran que en suero de pacientes con daño de músculo esquelético, con o sin asociación de daño miocárdial sólo se detecta la isoenzima CK-MM; por esto la isoenzima CK-MB fué caracterizada como específica del miocardio y sólo detectable después del infarto al miocardio.



## ACTIVIDAD DE CREATININASA A NIVEL DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La isoenzima de Creatinínasa BB es presentada en varios tejidos del organismo humano, siendo el más importante el Sistema Nervioso Central, el tracto gastrointestinal y el útero preñado. La CK-BB puede ser liberada de este tejido a la circulación. Debido a que su vida media es corta, la actividad de CK-BB decrece muy rápidamente en el suero, por esta razón sólo es medible en raras ocasiones.

La actividad de CK-BB en el suero de adultos normales, es muy baja, menor de una UI/L.

Otros mecanismos para que aparezca CK-BB en suero es la proliferación de tejidos que producen CK-BB, operaciones quirúrgicas que afectan el útero preñado y algunos tumores. Como un resultado de estos eventos la actividad de CK-BB puede tener hasta 300 UI/L. En otras enfermedades, raros casos presentan poca actividad de CK-BB en suero teniendo niveles menores de 10 UI/L.\*

## OTROS ORGANOS.

La actividad de CK de otros órganos parénquimatosos es relativamente baja. Han sido publicados resultados que difieren ampliamente en relación al modelo de la enzima CK de estos tejidos.

Varios investigadores están de acuerdo en que la actividad de CK en el tracto gastrointestinal está asociado completamente con la isoenzima CK-BB.\*\* Pequeñas proporciones de CK-MM ó CK-BB fueron encontrados con métodos electroforéticos ó cromatográficos.\*\*. Solamente Smith encontró en mayor proporción la isoenzima CK-BB en tejido esofágico.\*\*

La mayoría de los investigadores encontraron que la actividad de CK de éstos órganos está asociada predominantemente con la isoenzima CK-BB. Sin embargo, algunos autores midieron una gran proporción de

CK-MM en tejido de pulmón <sup>27</sup>, hígado <sup>30</sup>, riñón, prostata, tiroides, glándula adrenal y parótidas. La isoenzima CK-BB es encontrada casi exclusivamente en útero y placenta. <sup>32</sup>. Sin embargo, Tsung da una valor cerca del 50% de la subunidad CK-M para el tejido placentario, estos resultados fueron observados por la alta particularidad de la actividad de CK en éstos tejidos.

#### IMPORTANCIA CLINICA

##### LA CREATINCINASA EN EL METABOLISMO MUSCULAR

La enzima creatina N-fosfotransferasa cataliza la transferencia de un fosfato residual de alta energía junto con el trifosfato de adenosina (ATP) y creatina. En el catálogo de enzimas el término usado es creatincinasa (CK) = ATP-Creatina-fosfotransferasa E.C.2.7.3.2. El término anterior era creatinfosfoquinasa, abreviado como (CPK), éste fué usado en algún tiempo por países de habla Inglesa.

El producto de la reacción de fosfocreatina representa una energía esencial para la contracción, relajación y transporte de sustancias junto con las células musculares. La figura 1 muestra una forma simplificada del metabolismo energético del músculo. La energía primaria principal es ATP, para la contracción la energía es dada por la miosina-ATPasa y para la relajación es el calcio-ATPasa. Principalmente el ATP es recargado por medio de la fosforilación oxidativa, en períodos de gran demanda como trabajos prolongados; el ATP también puede ser recargado de fosfocreatina por creatincinasa. Este es el mecanismo descubierto por Lohmann en 1934. <sup>13</sup>

Además, la creatincinasa está también involucrada en la fosforilación oxidativa dentro de la mitocondria del músculo, corazón y cerebro. La enzima parece estar localizada dentro de la membrana mitocondrial.

Por su importancia en la producción de energía la creatincinasa es considerada como una enzima clave del metabolismo muscular. Por consiguiente, mucha de ésta actividad está concentrada dentro de órganos musculares. Realmente la enzima constituye más del 20% de la proteína soluble sarcoplásmica en algunos tipos de músculos.

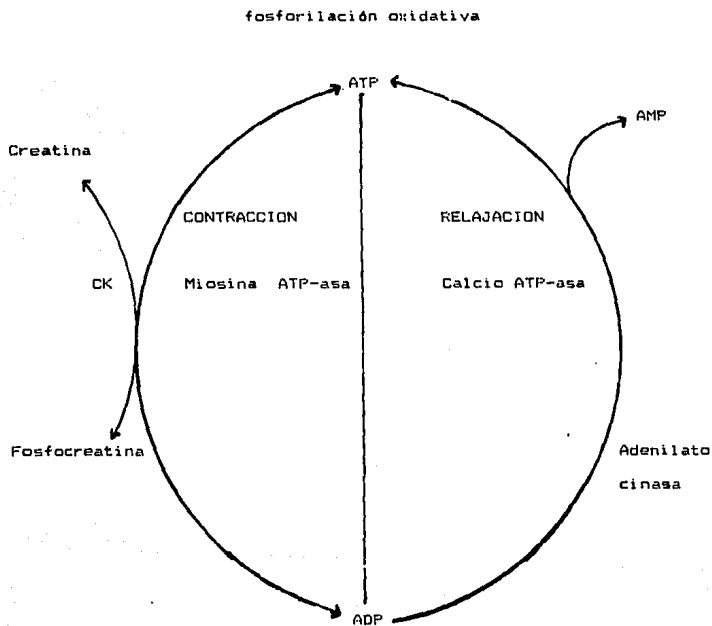


fig. 2 Metabolismo energético del músculo.

La actividad de CK es mayor en tejido muscular estriado, tejido cerebral y tejido de corazón. La determinación de CK en suero ha resultado un procedimiento más sensible que cualquier otro procedimiento enzimático en investigación de enfermedades en músculo estriado y también es útil en el diagnóstico de Infarto al Miocardio y de accidentes cerebrovasculares.

La actividad de CK en suero es elevada en todos los tipos de distrofia muscular. Los niveles son más altos en lactantes y niños, y pueden llegar a ser elevados mucho antes de manifestarse la condición clínicamente. Los niveles de CK disminuyen de manera característica a medida que el paciente aumenta de edad, porque la masa del músculo disminuye a medida que progresa el proceso patológico.

Después de un infarto al miocardio, se eleva el nivel de CK en suero dentro de 4 a 6 horas, llega a un máximo entre las 24 y 36 horas y más tarde retorna al valor normal al tercer día. La elevación máxima en promedio es de 10 a 12 unidades del límite superior del intervalo de referencia y este análisis es uno de los indicadores más tempranos y sensibles en el diagnóstico de infarto al miocardio.<sup>3</sup>

#### FACTORES QUE PUEDEN AFECTAR LA ACTIVIDAD DE CREATININASA.

##### 1.- EJERCICIO:

Se ha observado, un incremento en la actividad de CK en atletas competitivos como corredores, levantadores de pesas, jugadores de jockey y esquiadores, en comparación con un grupo control.

El incremento de la actividad de CK en estos grupos de atletas fué mayor en comparación con el valor inicial. En ningún caso se observó un incremento de CK-MB sobre la detección límite del método de inmunoinhibición de rutina 10 U/L.<sup>14</sup>

La actividad de CK en suero se encuentra aumentada 48 horas después del ejercicio severo ó prolongado.<sup>3</sup>

## 2.- INYECCIONES INTRAMUSCULARES.

Fué estudiada la actividad de CK después de una inyección intramuscular por Gloor, Klein<sup>12</sup>, y Sidell.<sup>14</sup>. En todas las pruebas se midió un incremento en la actividad de CK en suero, ésta actividad está directamente relacionada a la concentración y osmolaridad de la solución inyectable cuando el volúmen es constante; y está es directamente relacionado al volúmen cuando la concentración y la osmolaridad fueron constantes. Después de la inyección de diferentes medicamentos se observaron alteraciones histológicas como probable causa del incremento de CK y en todos los casos se midió solamente la CK-MM, el rango de la actividad de CK fué de 50 a 200 U/L.

## 3.- OPERACIONES QUIRURGICAS:

Se ha observado que en las intervenciones quirúrgicas, da por resultado marcadas elevaciones en los niveles de CK en suero, elevaciones que pueden persistir durante 7 días ó más tiempo.<sup>3</sup>

## VALORES DE REFERENCIA.

En el laboratorio de Química Clínica, se confronta frecuentemente la necesidad de establecer Valores de Referencia para un constituyente corporal de interes clínico, estas situaciones pueden presentarse cuando se han desarrollado nuevos métodos (una nueva enzima).

En la práctica, los Valores de Referencia se establecen de un grupo de individuos aparentemente sanos, donde la mínima información comprende: individuos de referencia, método de selección, preparación

de individuos, procedimiento para la recolección del suero, método analítico y número de individuos de referencia. El procedimiento para analizar los datos es seleccionado dependiendo del número de datos obtenidos y de como están distribuidos.

Idealmente, los Valores de Referencia pueden ser determinados analizando el suero de varios individuos de la población de interes. Pero como no es posible investigar una población entera se selecciona una muestra de la población para dicho estudio.

El intervalo más frecuentemente usado para establecer los Valores de Referencia, es el intervalo en el cual cae el 95% de las personas aparentemente sanas. Es importante recordar que el 5% de estos individuos aparentemente sanos tienen valores fuera del rango de referencia.<sup>17</sup>

#### LA ESTADISTICA COMO AUXILIAR EN LA BIOQUIMICA CLINICA.

La estadística se ha convertido en un valioso auxiliar en muchas disciplinas como la medicina y la sòlidez matemática que la sustenta hace más exacto nuestro conocimiento. La Estadística Médica es una ciencia que cuantifica la variabilidad biológica del ser humano, estableciendo diferencias sujetas a un azar también cuantificado.

La elección del método estadístico puede ser de gran influencia para calcular los límites de un intervalo de referencia, aparte de algunas consideraciones biológicas y químicas.

Ante todo, en la estadística la noción de variabilidad debe ser elevada a nivel consciente.

Debemos darnos cuenta que los seres humanos tenemos una diferente respuesta ante las "circunstancias" biológicas que nos acontecen y que, las más de las veces pretenden encajar ésta respuesta biológica

dentro de una cierta rigidez, que nos conduce a errores. Sabemos que existe una variabilidad, pero pocas veces tenemos conciencia exacta de lo que esto significa. Es decir, la variabilidad humana es la regla y no la excepción y muchas situaciones que estamos acostumbrados a considerar como "anormales" pueden no necesariamente hablar de patología.

La ventaja del método estadístico, es que aparte de cuantificar la variabilidad humana nos señala asociaciones, significaciones ó parámetros que amplian nuestro horizonte de comprensión del fenómeno biológico; todo dentro del marco de la probabilidad. Esta, tiene una justificación en la estadística humana y puede considerarse como un agregado normal que ha sido introducido para darnos una idea más exacta del nivel de los conocimientos que inferimos al aplicar métodos estadísticos. 1\*

**JUSTIFICACION:**

El presente trabajo, se hizo con el fin de encontrar Valores de Referencia en una población Mexicana, para hacer una comparación con los Valores de Referencia establecidos por los Laboratorios GILFORD los cuáles fueron determinados en una población extranjera.



**OBJETIVOS:**

1.-OBTENER VALORES DE REFERENCIA PARA CREATININASA Y FRACCION MB, EN PERSONAS ESCOGIDAS AL AZAR DE LA COMUNIDAD DE LA FES-CUATITLAN CAMPO 1.

2.-COMPARAR DOS METODOS COMERCIALES (ABBOTT Y GILFORD), PARA LA DETERMINACION DE CREATININASA.

## MATERIAL Y METODOS.

## 1.- Material Biológico

La actividad de Creatincinasa fué determinada en suero, en 124 pacientes aparentemente sanos de la Comunidad de la FES-C Campo 1. De estos pacientes 62 fuerón Hombres y 62 Mujeres, cuya edad vario de 19 a 55 años.

## 2.- Toma de Muestra

Todos estos pacientes, fuerón tomados al azar y se les tomo una muestra sanguínea por medio de una punción venosa. Las muestras se centrifugarón a 2500 rpm. durante 5 minutos para la obtención del suero, donde se determinó la actividad enzimática de la Creatincinasa y fracción MB.

## 3.- Métodos Utilizados

La actividad enzimática de Creatincinasa se valoró a 25 °C siguiendo el Método de GILFORD para obtener los Valores de Referencia y para medir la fracción MB se utilizó el Método de MERCK.

Mientras que para hacer la comparación entre los dos Métodos se utilizó el Metodo de GILFORD y el Método de ABBOT, en donde solamente se midió la actividad de Creatincinasa en 15 pacientes aparentemente sanos de la Comunidad de la FES-C Campo 1. Para hacer la determinación de la actividad enzimática se utilizó el Espectrofotómetro Perkin-Elmer 35.

Los Métodos empleados en éste trabajo, se basan en medir el cambio de extinción por unidad de tiempo ( E/min) a 365 nm, el valor de E / min es proporcional a la actividad enzimática.

## A.- METODO DE GILFORD

- 1.- Reconstituir el reactivo con 7 ml de agua destilada y mezclar lentamente.
- 2.- Colocar 0.1 ml de la muestra en celdillas de 12 X 75 mm de espesor, limpias y secas.
- 3.- Agregar 2 ml del reactivo, mezclándose suavemente e incubar a temperatura ambiente durante 4 minutos.
- 4.- A los 4 minutos exactamente de incubación registrar la absorbancia a 365 nm.
- 5.- Nuevamente incubar durante 1 minuto, registrar así la segunda lectura a los 5 minutos.
- 6.- Calcular el incremento por minuto ( $\Delta E / \text{min}$ ), restando la absorbancia a los 5 minutos de la absorbancia a los 4 minutos.
- 7.- Para calcular la actividad de CK multiplicar  $A/\text{min}$  por el factor de 6000.

$$A_{\text{min}} \times 10^6 \times 2.1$$

$$\text{CALCULOS: } U/L = \frac{\text{-----}}{\text{-----}}$$

$$3.5 \times 1 \times 0.1$$

DONDE: A = Cambio en la absorbancia.

= Absortividad molar del NAD a 365 nm.

$10^6$  = Conversión de mol a micromol.

1 = Paso de luz en centímetros.

2.1 = Volúmen total de la reacción en ml.

0.1 = Volúmen de muestra en ml.

## B.- METODO DE ABBOTI.

- 1.- Reconstituir el reactivo A-Gent-CK-NAD con 12 ml de agua destilada y mezclar suavemente para disolver el reactivo.

- 2.- Colocar 100  $\mu$ l de suero en celdillas de 12 x 75 mm de espesor limpias y secas.
- 3.- Agregar 3 ml de reactivo A-Gent-CK-NAC, mezclándose suavemente e incubándose a temperatura ambiente durante 5 minutos.
- 4.- A los 5 minutos exactamente registrar la absorbancia, volviéndose a incubar por otros 5 minutos.
- 5.- Registrar nuevamente la lectura exactamente a los 10 minutos a 365 nm.

CALCULOS:  $A_{10} - A_5 \times 3.1 \times 1000$

$$U/L = \frac{\quad}{5 \text{ min} \times 3.5 \times 0.1}$$

DONDE:  $A_{10}$  = Es la lectura de la absorbancia a los 10 minutos.

$A_5$  = Es la lectura de la absorbancia a los 5 minutos.

5 min = Intervalo de tiempo entre las dos lecturas.

3.5 = Es el coeficiente de extinción milimolar de NAD.

3.1 = Volúmen total de la reacción en mililitros.

0.1 = Volúmen de la muestra en mililitros.

1000 = Convierte la respuesta de U/ml a U/L.

C.- METODO DE CK-MB NAC-ACTIVADO (MERCK).

REACTIVOS: 1.- Solución amortiguadora.

2.- Mezcla de enzimas/coenzimas/anticuerpos.

3.- Reactivo de iniciación (fosfocreatina).

SOLUCIONES:

Solución reactiva (1)

- Disolver el contenido del reactivo 2 con 2,5 ml del reactivo 1.

**Reactivo de iniciación (2)**

- Disolver el contenido 3 con 1 ml del reactivo 1.

**PROCEDIMIENTO:**

- 1.- Adicionar a un frasco de solución reactiva 0.1 ml de la muestra.
2. Mezclar y mantener por 10 minutos a temperatura ambiente.
- 3.- Agregar 0.1 ml del reactivo de iniciación mezclándose suavemente y mantener por 2 minutos a temperatura ambiente y registrar la lectura.
- 4.- Incubar durante otros 5 minutos y volver a registrar la lectura.
- 5.- Obtener el incrementó de la absorbancia durante 5 min interpolar en la tabla anexa para obtener U/L de CK-MB.

**ANALISIS ESTADISTICO.**

Se obtuvo la media, mediana y moda para ver si nuestra población seguía una Distribución normal o comúnmente llamada también "Distribución de Gauss".

A fin de observar la dispersión de los valores de la actividad enzimática de la CK, en el grupo estudiado se utilizó tanto la desviación media como la desviación estándar para observar que tan dispersos se encontraban nuestros valores de la media.

Otras medidas de importancia en el estudio de la Estadística como auxiliar de la investigación Biomédica y de la Bioquímica Clínica, y que se emplearon en el presente trabajo son las medidas de localización conocidas como percentiles (P).

Los percentiles de una serie de datos ordenados de acuerdo a su

magnitud son los valores que dividen a la serie en cien partes iguales; son medidas de localización porque indican la proporción de valores situados arriba y abajo de un percentil determinado.<sup>17</sup>

El percentil  $P_{50x}$  es el valor abajo y arriba del cuál se encuentra un 50% de los datos. Análogamente, abajo del percentil  $P_{2.5x}$  se localiza el 2.5% de los datos y arriba del mismo se encuentra el 97.5% restante.

El 95% de los datos estará enmarcado por los percentiles  $P_{2.5x}$  y  $P_{97.5x}$ ; si la distribución de los datos es Gaussiana,  $X - 2$  y  $X + 2S$  equivalen a  $P_{2.5x}$  y  $P_{97.5x}$  respectivamente.

El método utilizado para la obtención de los valores de referencia correspondiente al 95% de la población ( $P_{2.5x}$ -  $P_{97.5x}$ ) mediante el ajuste de la distribución observada a una distribución de Gauss y aplicando posteriormente la fórmula  $X \pm 2S$ , recibe el nombre de Método Paramétrico, dado que se utilizan los parámetros muestrales media aritmética y desviación estándar. Además éste método es más preciso cuando el número de casos disponible es menor de 120.

El uso de papel de probabilidad normal, es otro método usado para la obtención de percentiles de una distribución que es Gaussiana ó aproximadamente Gaussiana. EL papel de probabilidad normal se utilizó gráficamente los valores de frecuencias acumuladas en porciento con los resultados obtenidos.

En la siguiente tabla se ilustra la manera de ordenar los resultados y de calcular los datos necesarios para realizar la construcción de la gráfica de frecuencias acumuladas en papel probabilidad. De ésta manera, se considera como una primera aproximación ó intento para conocer si nuestra población bajo estudio se ajusta a una distribución normal. Así que, la función que se

utilize para la normalización se puede confirmar mediante el cálculo de los coeficientes de sesgo ( $g_s$ ) y el coeficiente de curtosis ( $g_k$ ) y sus desviaciones estándar ( $S_s$  y  $S_k$ ), correspondientes.

TABLA DE FRECUENCIAS DE LOS VALORES ENZIMATICOS.

X	f	$f_A$	$f_A-0.5$	% ( $f_A-0.5$ )
---	---	-------	-----------	-----------------

DONDE: X = Valor observado (U/L).

f = Frecuencia de X

$f_A$  = Frecuencia acumulada de X

%( $f_A$ ) = Frecuencia acumulada porcentual modificada.

A continuación se muestra la forma de calcular los coeficientes de sesgo ( $g_s$ ) y curtosis ( $g_k$ ).

$$m_2 = \frac{\sum_{i=1}^N (X_i - \bar{x})^2}{N}$$

$$m_3 = \frac{\sum_{i=1}^N (X_i - \bar{x})^3}{N}$$

$$m_4 = \frac{\sum_{i=1}^N (X_i - \bar{x})^4}{N}$$

$$g_s = \frac{m_3}{m_2 \times m_2^{1/2}}$$

$$2.6 S_s = 2.6 \times J_6/N$$

$$g_k = \frac{m_4}{m_2^2 - 3}$$

$$2.6 S_k = 2.6 \times 2 J_6/N$$

DONDE:  $x_i$  = Valor observado U/L.  
 $f$  = Frecuencia de  $X$ .  
 $\bar{x}$  = Media aritmética de  $X_i$ .  
 $N$  = Número total de los valores observados.  
 $m_2$  = Segundo momento respecto a la media.  
 $m_3$  = Tercer momento respecto a la media.  
 $m_4$  = Cuarto momento respecto a la media.  
 $g_1$  = Coeficiente de sesgo.  
 $S_1$  = Desviación estándar de  $g_1$ .  
 $g_2$  = Coeficiente de curtosis.  
 $S_2$  = Desviación estándar de  $g_2$ .

Para llevar a cabo nuestro segundo objetivo, que es el de comparar dos marcas comerciales ABBOTT Y GILFORD para determinar la actividad de Creatincinasa, se utilizaron 15 pacientes aparentemente sanos de la comunidad de la FES-C Campo 1 tomados al azar. Para ver la precisión, se utilizó el método manual de ambas casas comerciales y fue evaluado usando sueros control de la marca seronorm determinandose el Coeficiente de Variación. También se uso la regresión lineal y correlación con lo cual es posible investigar el grado de asociación entre los datos. Si hay una dispersión de los datos gráficos indica la falta de relación entre las variables.



METODOLOGIA SEGUN EXPERTOS SOBRE VALORES DE REFERENCIA

DEFINICION DEL GRUPO DE REFERENCIA

(Edad, sexo y otras condiciones físicas y fisiológicas).

COLECCION DE VALORES



INSPECCION DE LA DISTRIBUCION

Pruebas de distribución Gaussianas:

A.- Histograma.

B.- Gráfica de frecuencias acumuladas.

C.- Prueba de sesgo y curtosis.



La distribución observada no se ajusta a una distribución de Gauss



NORMALIZACION

Transformar la distribución observada en una distribución Gaussiana probando diferentes funciones matemáticas, seleccionar la mejor guiándose con las pruebas B ó C.



Aplicar la fórmula  $X \pm 2S$  a los valores transformados.



Obtener los límites de referencia en la escala original a partir de  $X \pm 2S$ , aplicando a estos valores la función inversa a la utilizada en la normalización.



La distribución observada se ajusta a la distribución de Gauss.



Obtener el intervalo de referencia aplicando la fórmula  $X \pm 2S$  a los valores observados.

## RESULTADOS

La población en estudio de CK en Mujeres, tuvo una media de 59 U/L, una moda de 64.5 U/L y una mediana de 54 U/L así como una desviación media de 18 y una desviación estándar de 23.2. Como ya se había mencionado anteriormente para tener una distribución Gaussiana la media, mediana y moda deben de coincidir, y por lo tanto nuestros valores no tienden a ser una distribución normal.

Así como también, en la población de Hombres estudiada para la actividad de CK se obtuvo una media de 71.42 U/L, una mediana de 72 U/L, una moda de 74.5U/L, la desviación media de 18.8 y desviación estándar de 22.8, por lo que tampoco siguen una distribución normal ó de Gauss, aunque no hay gran diferencia en estos.

En la tabla No. 2, se muestra la distribución de frecuencias de CK tanto en Hombres como en Mujeres, y en la figura 3 y 4 se observa su correspondiente histograma, con lo cual se corrobora que ninguna de nuestras poblaciones tiende a ser una distribución normal ya que como se observa en el histograma nuestra población no tiene una distribución simétrica.

CK (U/L)	HOMBRES	MUJERES
24	0	3
30	2	3
36	0	7
42	5	7
48	6	6
54	6	7
60	8	5
66	3	7
72	7	5
78	5	1
84	5	2
90	3	3
96	2	1
102	2	2
108	5	1
114	2	1
120	1	1

tabla No. 2.- Tabla de frecuencias de valores de actividad de CK U/L tanto en hombres como en mujeres.

En las dos poblaciones estudiadas, también se encontrarán valores de CK mayores a 120 U/L, los cuáles se muestran en la tabla No. 3.

En la tabla No. 4 se muestran los valores obtenidos de actividad por volumen de la fracción MB tanto para hombres como mujeres.

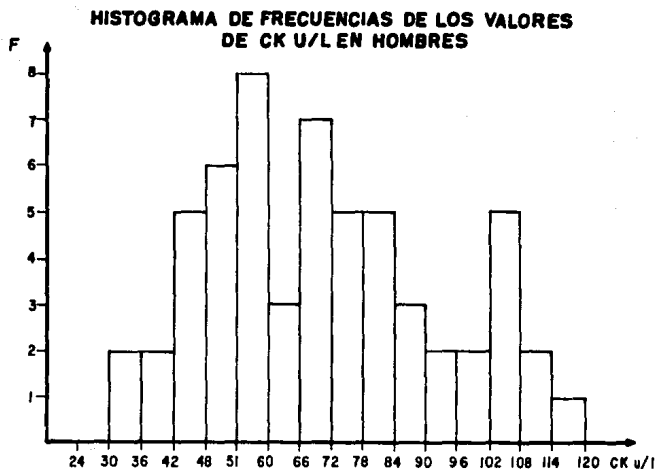


Fig.3 Histograma de la distribución de frecuencias de los valores de actividad de CK U/L en Hombres. En donde se observó, que no se presenta una Distribución Normal ó Simétrica.

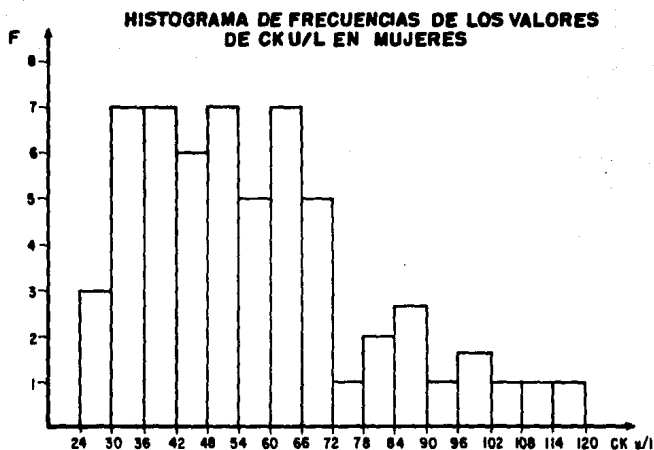


Fig.4 Histograma de la distribución de frecuencias de los valores de actividad de CK U/L en Mujeres. En donde se observó, que no se presenta una Distribución Normal ó de Gauss.

También a continuación se muestra la tabla No. 5 en donde se observa la distribución de frecuencias agrupadas por edad, en donde se observó que el rango predominante de edad fué de 19 - 23 años.

En la tabla No. 6 se muestran los valores de CK obtenidos en personas que realizan ejercicio (atletismo), encontrándose valores de CK elevados.

CK (U/L)	HOMBRES	MUJERES
120-130	3	1
130-140	1	-
140-150	1	-
150-160	1	-
160-170	1	1
170-180	1	-
180-190	1	-
190-200	1	-
220-230	1	-
230-240	1	-
240-250	1	-
250-260	1	-
260-270	1	1

Tabla No. 3.- Valores de CK mayores a 120 U/L encontrados en pacientes aparentemente sanos.

MB (U/L)	HOMBRES	MUJERES
3.0856	4	5
6.1712	10	12
9.2568	24	20
12.3424	14	13
15.4280	6	8
18.5136	4	4

TABLA No. 4.- Valores de actividad por volúmen de la fracción CK-MB tanto en Hombres como en Mujeres. En donde se observa que el valor de actividad que más predomina es 9.2568.

EDAD	HOMBRES	MUJERES
14 - 18	5	2
19 - 23	25	20
24 - 28	13	16
29 - 33	6	6
34 - 38	9	12
39 - 43	1	4
44 - 48	0	1
49 - 55	3	1
TOTAL	62	62

Tabla No. 5.- Distribución de frecuencias agrupadas por edad tanto en Hombres como en Mujeres. En donde se observa que la edad en donde se llevaron a cabo la mayoría de las

determinaciones de actividad de CK y CK-MB U/L fué entre 19-23 años.

CK (U/L)	CK-MB (U/L)	%MB	HOMBRES	EDAD
390	12	3.1	1	29
546	28	5.1	1	19
582	12	2.0	1	21
888	28	3.1	1	21

Tabla No. 4.- Valores de actividad de CK U/L encontrados en personas que realizan ejercicio (atletismo). En donde se observa que los valores de CK se encuentran elevados y los valores en porción de la fracción MB caen dentro del rango normal.

#### CALCULO DEL INTERVALO DE REFERENCIA DE CK Y FRACCION MB.

El Método paramétrico para obtener el Intervalo de Referencia representativo de la población bajo estudio (hombres y mujeres), requiere que la distribución observada en la muestra de esta población sea de tipo Gaussiana ó bien si no lo es, transformarla a una distribución de este tipo.

En las tablas No. 7 y 8 se muestran los datos correspondientes para la construcción de la gráfica en papel probabilidad ( fig.5 y 6) de los valores de actividad de CK en hombres y mujeres. En la fig. 5a y 6a se muestran los histogramas correspondientes.



X	f	$f_A$	$f_A-0.5$	$\%(f_A-0.5)$
30	2	2	1.5	2
42	5	7	6.5	10
48	6	13	12.5	20
54	6	19	18.5	30
60	8	27	26.5	40
66	3	30	29.5	48
72	7	37	36.5	59
78	5	42	41.5	67
84	5	47	46.5	75
90	3	50	49.5	80
96	2	52	51.5	83
102	2	54	53.5	86
108	5	59	58.5	94
114	2	61	60.5	98
120	1	62	61.5	99.2

Tabla No. 7.- Valores de actividad de CK U/L en hombres y su correspondiente distribución de frecuencias acumuladas en por ciento para la construcción de la gráfica en papel de probabilidad normal.

X	f	$f_A$	$f_A-0.5$	$\%(f_A-0.5)$
24	3	3	2.5	4
30	3	6	5.5	9
36	7	13	12.5	20
42	7	20	19.5	31
48	6	26	25.5	41
54	7	33	32.5	52
60	5	38	37.5	60
66	7	45	44.5	72
72	5	50	49.5	80
78	1	51	50.5	81
84	2	53	52.5	85
90	3	56	55.5	90
96	1	57	56.5	91
102	2	59	58.5	94
108	1	60	59.5	96
114	1	61	60.5	98
120	1	62	61.5	99.2

Tabla No. 8.- Valores de actividad de CK U/L en Mujeres y su correspondiente distribución de frecuencias acumuladas en por ciento para la construcción de la gráfica en papel de probabilidad normal.

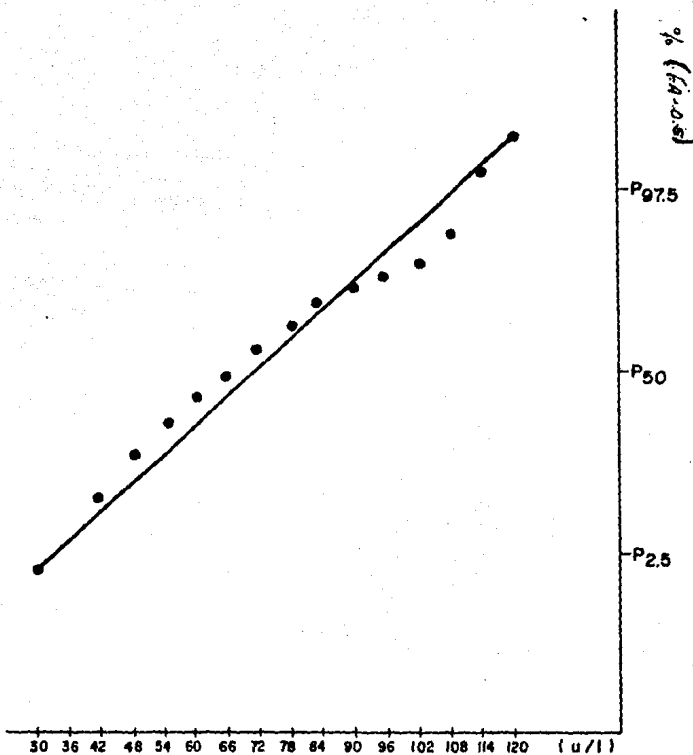


Fig.5 Representación gráfica de la actividad de CK U/L en -  
Hombres VS frecuencias acumuladas en porciento en papel  
probabilidad para comprobar la distribución Gaussiana.  
Donde no se define una recta como se esperaría en una -  
Distribución Gaussiana.

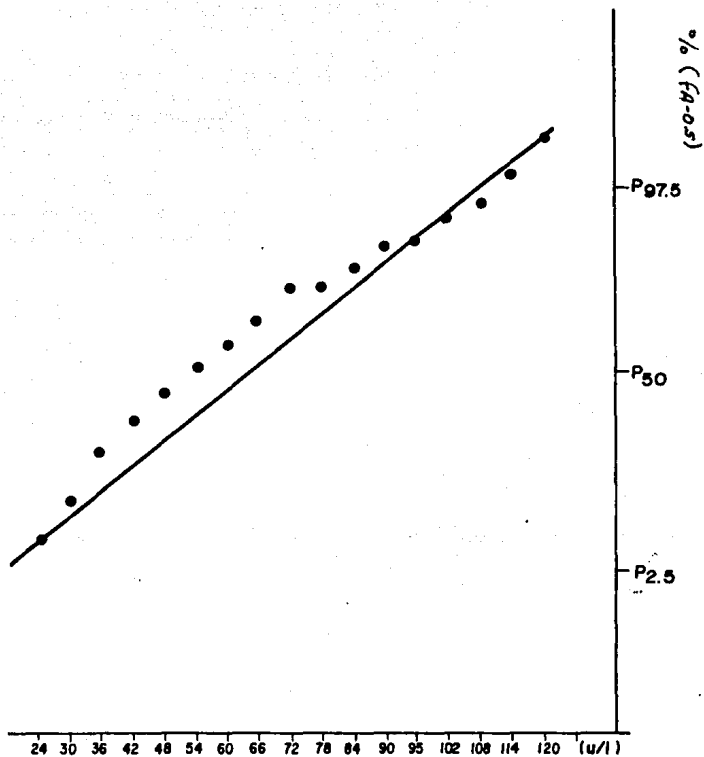


Fig.6 Representación gráfica de la actividad de CK U/L en --  
Mujeres VS frecuencias acumuladas en porciento en papel  
probabilidad para comprobar la distribución Gaussiana.  
Donde no se define una recta como se esperaría en una -  
Distribución Gaussiana.

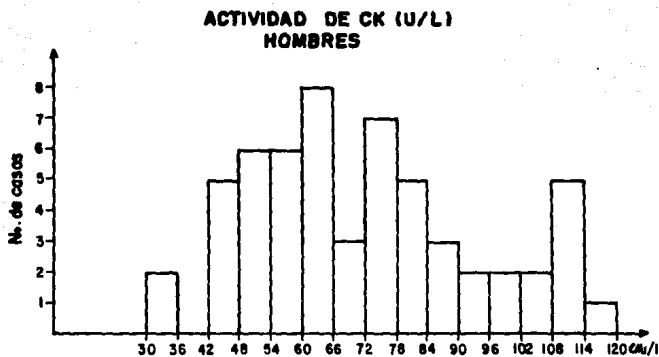


Fig. 5a Histograma de frecuencias de los valores de actividad de CK U/l en Hombres, en donde se observa que no hay una Distribución Normal.

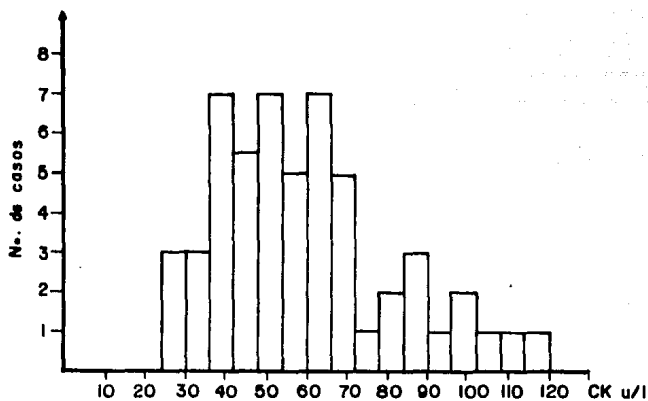
**ACTIVIDAD DE CK (U/L) (MUJERES)**

Fig. 6a Histograma de frecuencias de los valores de actividad de CK U/l en Mujeres, en donde se observó que no hay una Distribución Normal.

Como los puntos de las gráficas elaboradas en papel probabilidad no definen una recta, la distribución que sigue nuestra población no es Gaussiana.

Las transformaciones que se requirieron para la Normalización de la distribución de los valores de actividad de CK en hombres fueron aplicando las funciones  $1/X$ ,  $\text{Log } X$  y  $\sqrt{X}$ . Con ésta última función los puntos de la gráfica en papel de probabilidad definen una recta (fig.5b). En la tabla 7a se muestran los datos correspondientes.

Mientras que para la Normalización de los valores de actividad de Creatincinasa en mujeres las funciones que se utilizarón fuerón:  $1/X$ ,  $\text{Log } X$ ,  $\sqrt{X}$  y  $X^4$ , logrando ser esta última la que se ajustará a una Distribución de Gauss ( fig.6b ), y en la tabla 8a se muestran los datos correspondientes para su construcción, así como su correspondiente histograma (fig. 6c).

$X^*$	f	$f_A$	$f_A-0.5$	$\%(f_A-0.5)$
5.48	2	2	1.5	2
6.4	5	7	6.5	10
6.92	6	13	12.5	20
7.34	6	19	18.5	30
7.74	8	27	26.5	40
8.12	3	30	29.5	48
8.48	7	37	36.5	59
8.83	5	42	41.5	67
9.16	5	47	46.5	75
9.48	3	50	49.5	80
9.79	2	52	51.5	83
10.09	2	54	53.5	86
10.39	5	59	58.5	94
10.67	2	61	60.5	98
10.95	1	62	61.5	99.2

Tabla No. 7a.- Valores modificados de la actividad de CK U/L en hombres aplicando la función  $X^*$ , los cuales se ajustan a una distribución de Gauss. Además se muestra la correspondiente distribución de frecuencias acumuladas en por ciento para la construcción de la gráfica en papel de probabilidad normal.



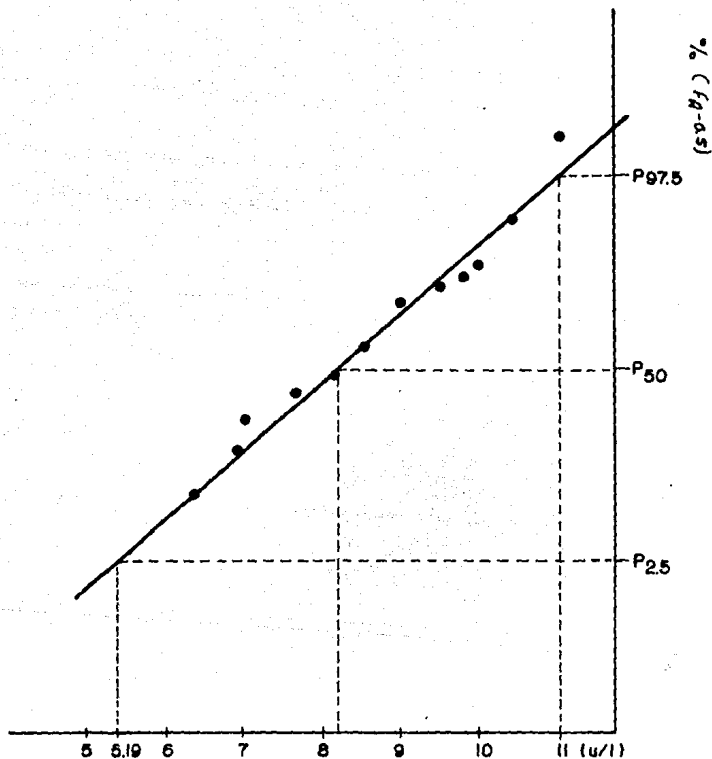


Fig. 5b Representación gráfica de la actividad de CK U/t, normalizada con la función  $X^{1/2}$ , indicando las frecuencias acumuladas en porcentaje en papel probabilidad normal. Obsérvese que si se define una recta, como se esperaría en una Distribución Gaussiana. (HOMBRES)

**HISTOGRAMA DE ACTIVIDAD DE CK (U/L) MODIFICADO  
EN HOMBRES**

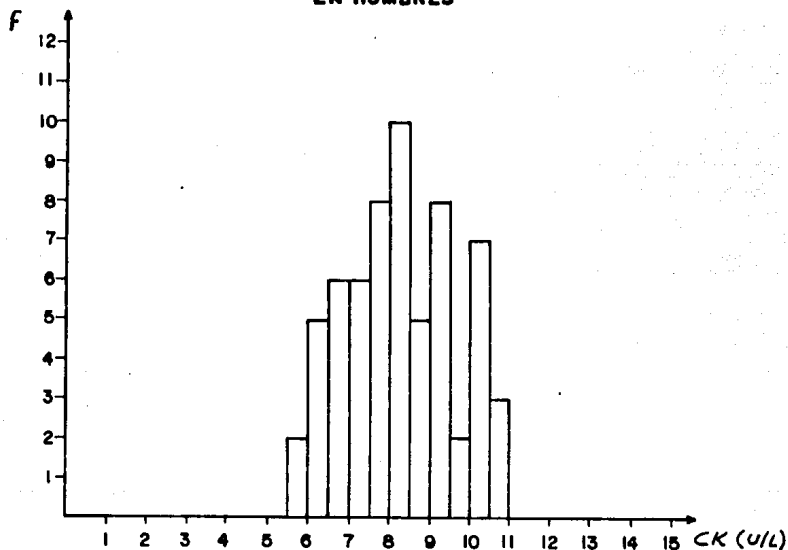


Fig. 5c Histograma de distribución de frecuencias de los valores de actividad CK U/L, modificado  $\times 1/2$ , en Hombres. Donde se observa, una aproximación a una Distribución Gaussiana.

$X^*$	f	$f_n$	$f_n-0.5$	$\%(f_n-0.5)$
2.2134	3	3	2.5	4
2.3403	3	6	5.5	9
2.4495	7	13	12.5	20
2.5457	7	20	19.5	31
2.6321	6	26	25.5	41
2.7108	7	33	32.5	52
2.7832	5	38	37.5	60
2.8503	7	45	44.5	72
2.9130	5	50	49.5	80
2.9718	1	51	50.5	81
3.0274	2	53	52.5	85
3.0801	3	56	55.5	90
3.1302	1	57	56.5	91
3.1780	2	59	58.5	94
3.2237	1	60	59.5	96
3.2676	1	61	60.5	98
3.3098	1	62	61.5	99.2

Tabla No. 8a.- Valores modificados de la actividad de CK U/L en mujeres aplicando la función  $X^*$ , los cuáles se ajustan a una distribución de Gauss. Además se muestra la correspondiente distribución de frecuencias acumulada en por ciento para la construcción de la gráfica en papel de probabilidad normal.

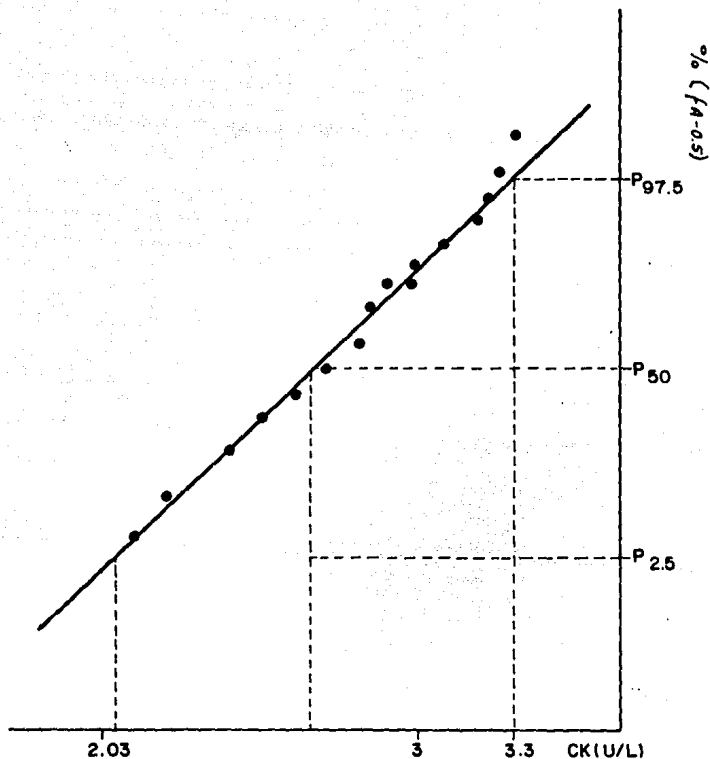


Fig. 6b Representación gráfica de la actividad de CK U/l, normalizada con la función  $x^{1/4}$ , indicando las frecuencias acumuladas en porcentaje en papel probabilidad normal. Observándose que si se define una recta, como se esperaría en una Distribución Gaussiana. (FUJEROS)

### HISTOGRAMA DE ACTIVIDAD DE CK (U/L) MODIFICADO EN MUJERES

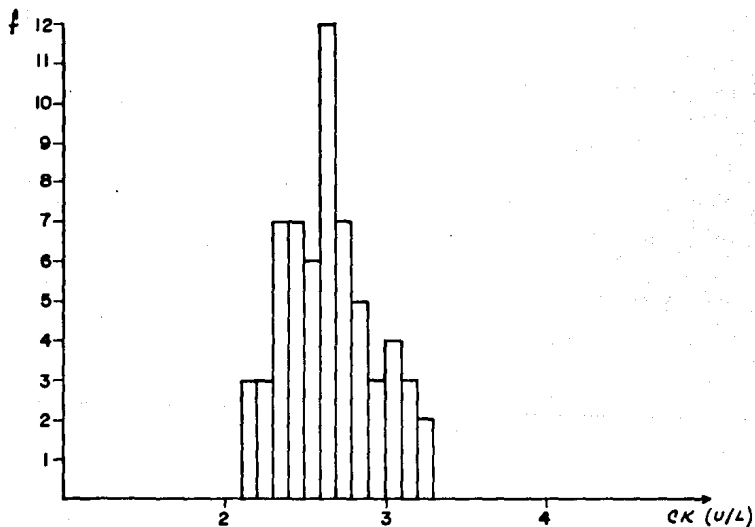


Fig. 6c Histograma de distribución de frecuencias de los valores de actividad de CK U/l, modificado  $X^{1/4}$  en Mujeres. Donde se observa, una aproximación a una Distribución Gaussiana.

Ahora bien, para el cálculo de los límites del Intervalo de Referencia de la fracción MB, también se obtuvo la media, mediana y moda, tanto para hombres como para mujeres los cuáles fueron: media = 11.8, mediana = 9.3, moda = 9.3 para hombres; mientras que para las mujeres fueron: media = 10.6, mediana = 9.3 y moda = 9.3.

De acuerdo a estos resultados se puede deducir que nuestros valores de actividad de CK-MB tampoco siguen una distribución normal. Por lo tanto, para obtener el Intervalo de Referencia de la fracción MB se siguió el mismo proceso expuesto anteriormente.

A continuación se muestran las tablas 9 y 10 donde se muestran los datos correspondientes para la construcción de la gráfica en papel probabilidad (fig 7 y 8), de los valores de actividad de CK-MB en hombres y en mujeres. Además de sus correspondientes histogramas (fig. 7a y 8a).

Como los puntos de las gráficas no definen una recta, tanto en hombres como en mujeres, se recurrió a una serie de transformaciones en donde la función que se ajustó a una distribución normal, fué  $X^*$  en los dos casos.

En las tablas 9a y 10a se muestran los datos modificados de la actividad de CK-MB, los cuáles graficados en papel probabilidad definen una recta ( figs. 7b y 8b) además también se muestran sus correspondientes histogramas (figs. 7c y 8c).

X	f	$f_A$	$f_A-0.5$	$\%(f_A-0.5)$
3.0856	4	4	3.5	4
6.1712	10	14	13.5	22
9.2568	24	38	37.5	60
12.3424	14	52	51.5	83
15.4280	6	58	57.5	93
18.5136	3	61	60.5	98
21.5992	1	62	61.5	99.2

Tabla No. 9.- Valores de actividad de la fracción CK-MB U/L en hombres y su correspondiente distribución de frecuencias acumulada para la construcción de la gráfica en papel de probabilidad normal.

X	f	$f_A$	$f_A-0.5$	$\%(f_A-0.5)$
3.0856	5	5	4.5	7
6.1712	12	17	16.5	27
9.2568	20	37	36.5	59
12.3424	13	50	49.5	78
15.4280	8	58	57.5	93
18.5136	3	61	60.5	98
21.5992	1	62	61.5	99.2

Tabla No. 10.- Valores de actividad de la fracción CK-MB en mujeres y su correspondiente distribución de frecuencias acumuladas en por ciento para la construcción de la

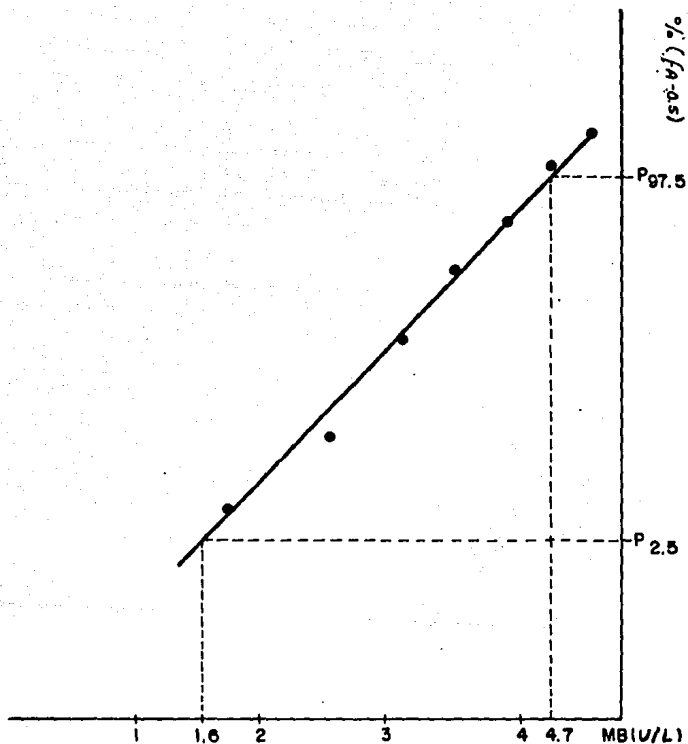


Fig. 7 Representación gráfica de la actividad de CK-MB U/L en Hombres VS frecuencias acumuladas en porcentaje en papel probabilidad para comprobar si la Distribución es Gaussiana. Donde no se define una recta, como se esperaría en una Distribución Gaussiana.



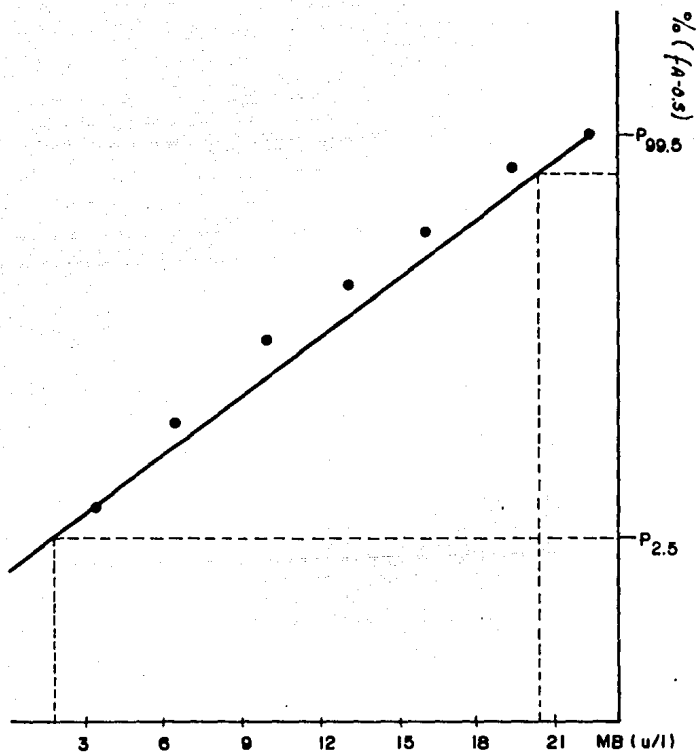


Fig. 8 Representación gráfica de la actividad de CK-MB U/L en Mujeres VS frecuencias acumuladas en porcentaje en papel probabilidad para comprobar si la Distribución es Gaussiana. Donde no se define una recta, como se esperaría en una Distribución Gaussiana.

### HISTOGRAMA DE FRECUENCIA DE CK-MB (U/L) EN HOMBRES

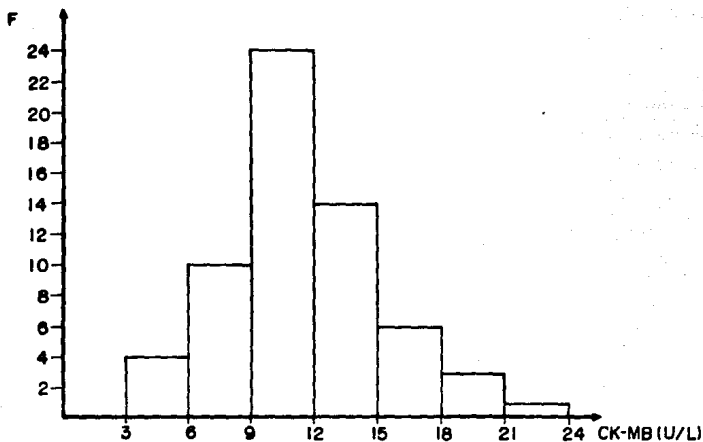


Fig. 7a Histograma de distribución de frecuencias de CK-MB U/L en Hombres, en donde se observa que no se presenta una Distribución Normal.

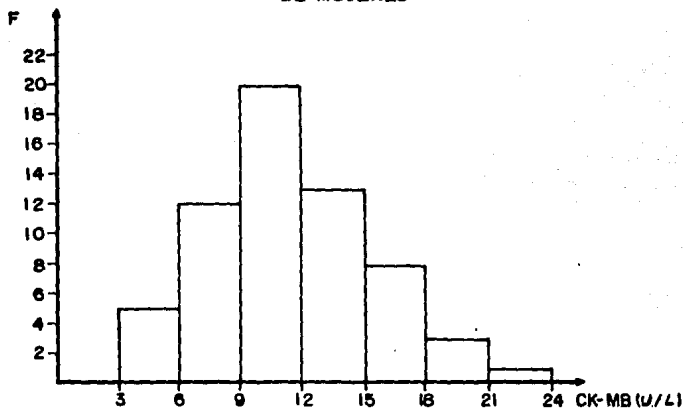
**HISTOGRAMA DE FRECUENCIAS DE CK-MB (U/L)  
DE MUJERES**

Fig. 8a. Histograma de distribución de frecuencias de CK-MB U/L en Mujeres, en donde se observa que no se presenta una Distribución Normal.

gráfica en papel de probabilidad normal.

$X^*$	$f$	$f_A$	$f_A-0.5$	$\%(f_A-0.5)$
1.7403	4	4	3.5	4
2.4842	10	14	13.5	22
3.0425	24	38	37.5	60
3.5132	14	52	51.5	83
3.9278	6	58	57.5	93
4.3027	3	61	60.5	98
4.6475	1	62	61.5	99.2

Tabla No. 9a.- Valores modificados de la actividad de la fracción CK-MB U/L en Hombres aplicando la función  $X^*$ , los cuáles se ajustan a una distribución de Gauss y la correspondiente distribución de frecuencias acumuladas en por ciento para la construcción de la gráfica en papel de probabilidad normal.

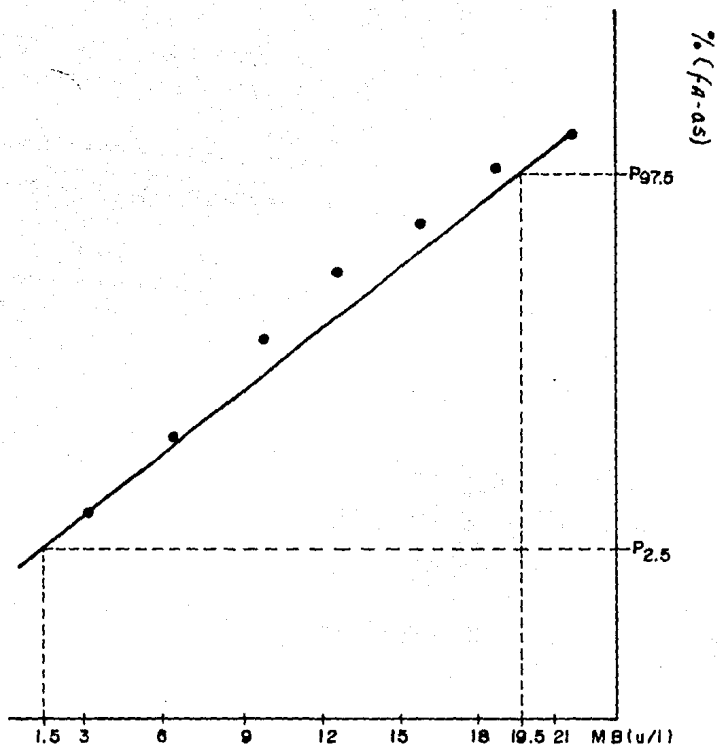


Fig. 7b Representación gráfica de la actividad de CK-MB U/l en Hombres, normalizada con la función  $X^{1/2}$ , indicando las frecuencias acumuladas en porciento en papel probabilidad normal. Observándose que si se define una recta, como se esperaba en una Distribución Gaussiana.

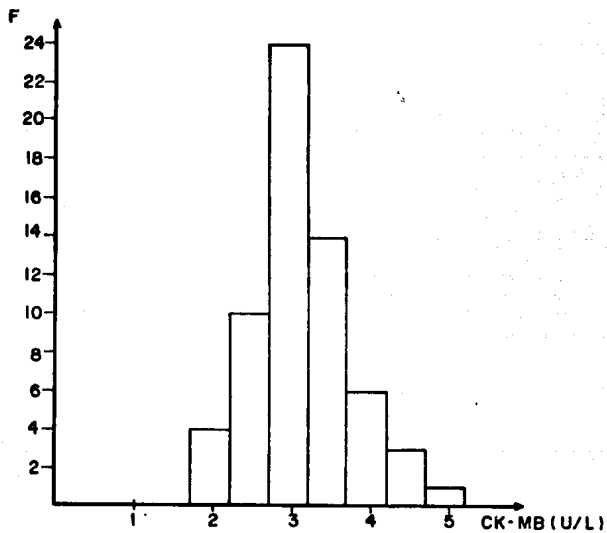
**HISTOGRAMA MODIFICADO DE CK-MB ( U/L )  
EN HOMBRES**

Fig. 7c Histograma modificado  $X^{1/2}$  de la distribución de frecuencias de los valores de actividad de CK-MB U/L en -- Hombres.

$X^*$	f	$f_n$	$f_n-0.5$	$\%(f_n-0.5)$
1.7403	5	5	4.5	7
2.4842	12	17	16.5	27
3.0425	20	37	36.5	59
3.5182	13	50	49.5	78
3.9278	8	58	57.5	93
4.3027	3	61	60.5	98
4.6475	1	62	61.5	99.2

Tabla No. 10a.- Valores modificados de la actividad de la fracción CK-MB U/L en Mujeres aplicando la función  $X^*$ , los cuáles se ajustan a una distribución de Gauss y la correspondiente distribución de frecuencias acumulada en por ciento para la construcción de la gráfica en papel de probabilidad normal.

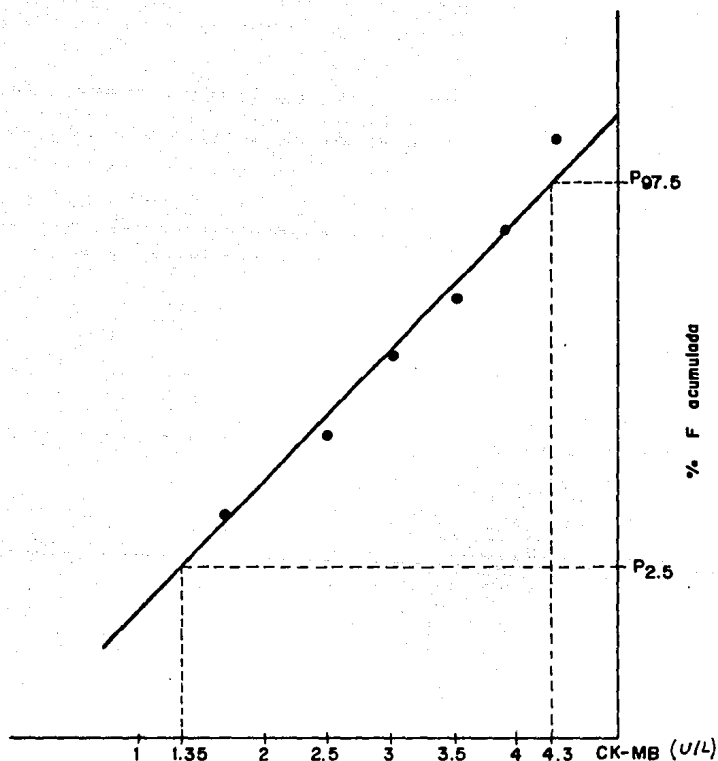


Fig. 8b Representación gráfica de la actividad de CK-MB U/L en Mujeres, normalizada con la función  $X^{1/2}$ , indicando las frecuencias acumuladas en porcentaje en papel probabilidad normal. Observándose que si se define una recta como se esperaba en una Distribución Gaussiana.



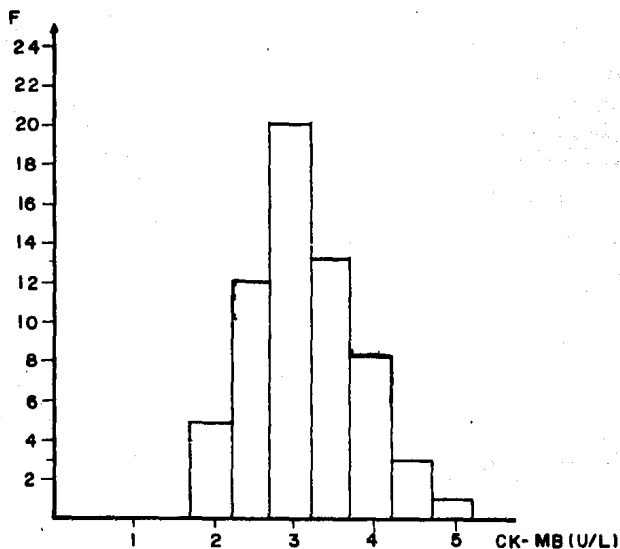
**HISTOGRAMA MODIFICADO DE CK-MB (U/L)  
MUJERES**

Fig. 8c Histograma modificado  $\chi^{1/2}$  de la distribución de frecuencias de los valores de actividad de CK-MB U/L en Mujeres.

Como se mencionó anteriormente, para confirmar estos resultados se recurrió al cálculo de dos coeficientes. El coeficiente de sesgo ( $g_3$ ) y el coeficiente de kurtosis ( $g_4$ ) y sus desviaciones estándar correspondientes ( $S_3$  y  $S_4$ ), los cuáles se muestran a continuación tanto para Creatinínasa como para la fracción MB.

$X^*$	$(X^* - X^*)$	f
5.48	-2.97	2
6.40	-1.96	5
6.92	-1.52	6
7.34	-1.10	6
7.74	-0.70	8
8.12	-0.32	3
8.48	0.03	7
8.83	0.38	5
9.16	0.71	5
9.48	1.03	3
9.79	1.34	2
10.09	1.65	2
10.39	1.94	5
10.67	2.22	2
10.95	2.54	1

Tabla No. 11.- Se muestra la manera de ordenar los resultados de actividad de CK U/L en Hombres para el cálculo del coeficiente de sesgo ( $g_3$ ) y el coeficiente de kurtosis ( $g_4$ ), además de su correspondiente desviación estándar.

$$m_2 = \frac{\sum_{i=1}^N (X_i - \bar{X})^2}{N} = 0.6167$$

$$m_3 = \frac{\sum_{i=1}^N (X_i - \bar{X})^3}{N} = 0.07$$

$$m_4 = \frac{\sum_{i=1}^N (X_i - \bar{X})^4}{N} = 3.1$$

DONDE:

$X_i$  = Valor observado (U/L)

$f$  = Frecuencia de  $X$ .

$\bar{X}$  = Media aritmética de  $X$ .

$N$  = Número total de los valores observados.

$m_2$  = Segundo momento respecto a la media.

$m_3$  = Tercer momento respecto a la media.

$m_4$  = Cuarto momento respecto a la media.

$$g_2 = \frac{m_3}{m_2 \sqrt{m_2}} = 0.1445$$

$$g_k = \frac{m_4}{m_2^2 - 3} = 1.18$$

$$2.6 S_m = 2.6 \times \sqrt{6} / 62 = 0.8088$$

$$2.6 S_k = 2.6 \times 2 \times \sqrt{6}/62 = 1.61$$

A continuación se muestran los resultados obtenidos del coeficiente de sesgo y kurtosis, además de sus correspondientes desviaciones estándar, de la actividad de CK U/L en Mujeres y de la actividad de la fracción CK-MB tanto en Hombres como en Mujeres, siguiendo el mismo procedimiento expuesto anteriormente.

COEFICIENTE DE SESGO ( $g_m$ ) Y KURTOSIS ( $g_k$ ) DE CK U/L EN MUJERES.

$$g_m = 0.2$$

$$g_k = 0.0021$$

$$2.6 S_m = 0.8088$$

$$2.6 S_k = 1.61$$

COEFICIENTE DE SESGO ( $g_m$ ) Y KURTOSIS ( $g_k$ ) DE CK-MB U/L EN HOMBRES

$$g_m = 0.5891$$

$$g_k = 0.0610$$

$$2.6 S_m = 0.8088$$

$$2.6 S_k = 1.61$$

COEFICIENTE DE SESGO ( $g_{\text{m}}$ ) Y DE KURTOSIS ( $g_{\text{k}}$ ) DE CK-MB(U/L)  
EN MUJERES

$$g_{\text{m}} = 1.31$$

$$g_{\text{k}} = 0.0359$$

$$2.6S_{\text{m}} = 0.8088$$

$$2.6S_{\text{k}} = 1.61$$

La prueba de los coeficientes de sesgo y de kurtosis se interpretan de la siguiente manera:

Si el valor absoluto de uno ó ambos coeficientes es mayor que 2.6 veces la desviación estándar correspondiente, entonces la distribución bajo estudio no se ajusta a una distribución de Gauss a un nivel de significancia de 0.01, es decir, con 1% de probabilidad de equivocarse.

El coeficiente de sesgo obtenido para Creatincinasa en Hombres fué de:  $g_{\text{m}} = 0.1445$  siendo menor que  $2.6S_{\text{m}} = 0.8088$ ; mientras que el coeficiente de kurtosis fué de:  $g_{\text{k}} = 1.18$  y es menor que  $2.6S_{\text{k}} = 1.61$ .

En las Mujeres el coeficiente de sesgo obtenido para Creatincinasa fué:  $g_{\text{m}} = 0.2$  siendo menor que  $2.6S_{\text{m}} = 0.8088$  y el coeficiente de kurtosis fué:  $g_{\text{k}} = 0.0021$  que es menor que  $2.6S_{\text{k}} = 1.61$ .

Por otra parte, el coeficiente de sesgo obtenido para la fracción MB en Hombres fué:  $g_{\text{m}} = 0.589$  que es menor a  $2.6S_{\text{m}} = 0.8088$  y el coeficiente de kurtosis fué de:  $g_{\text{k}} = 0.0610$  que es menor a  $2.6S_{\text{k}} = 1.61$ . Para las Mujeres el coeficiente de sesgo obtenido para la fracción MB fué:  $g_{\text{m}} = 0.68$  siendo menor que  $2.6S_{\text{m}} = 0.8088$  y el coeficiente de kurtosis fué de:  $g_{\text{k}} = 0.0614$  siendo menor que  $2.6S_{\text{k}} = 1.61$ .

Debido a estos resultados la distribución de los valores se ajustan a una distribución de Gauss a un nivel de significancia de 0.01, de acuerdo con la regla dada anteriormente.

Es importante indicar que entre más se acerquen a 0 los coeficientes de sesgo y kurtosis de una distribución determinada, mejor será el ajuste a la distribución de Gauss, ya que para estos dichos coeficientes son igual a 0 por definición.

La ventaja de seguir este Método Estadístico, es que al ajustar los valores de actividad enzimática a una Distribución Normal, es posible calcular los límites del Intervalo de Referencia que representa el 95% de la población en estudio y que corresponde a los percentiles  $P_{2.5}$  y  $P_{97.5}$ , los cuáles se pueden interpolar en la gráfica sobre papel probabilidad obteniéndose los resultados siguientes:

Creatincinasa en Hombres: 5.19% - 11.0%

Aplicando la función inversa, el Intervalo de Referencia queda de la siguiente manera: 27 - 121

Creatincinasa en Mujeres: 2.03% - 3.03%

Aplicando la función inversa el Intervalo de Referencia es:

17 - 118 U/L.

CK-MB en Hombres: 1.65% - 4.7%

Aplicando la función inversa: 3 - 22 U/L.

CK-MB en Mujeres: 1.35% - 4.4%

Aplicando la función inversa: 3 - 22 U/L.

OBTENCION DE LOS VALORES DE REFERENCIA APLICANDO LA FORMULA  $X \pm 2S$ .

A continuación se muestran los cálculos necesarios para su determinación.

$X^*$	$f$	$f_n$	$f_n-0.5$	$\%(f_n-0.5)$	$fX^*$	$fX'^2$
5.48	2	2	1.5	2	10.96	60.06
6.40	5	7	6.5	10	32.00	204.80
6.92	6	13	12.5	20	41.52	287.31
7.34	6	19	18.5	30	44.04	323.25
7.74	8	27	26.5	40	61.91	479.26
8.12	3	30	29.5	48	24.36	197.80
8.48	7	37	36.5	59	59.36	503.37
8.83	5	42	41.5	67	44.15	389.84
8.48	7	37	46.5	75	45.80	419.52
9.48	3	50	49.5	80	28.44	269.61
9.79	2	52	51.5	83	19.58	191.68
10.09	2	54	53.5	86	20.18	203.61
10.39	5	59	58.5	94	51.95	539.66
10.67	2	61	60.5	98	21.34	227.69
10.95	1	62	61.5	99.2	10.95	119.90
					-----	-----
					516.55	4417.36

Tabla No. 12 Se ilustra la manera de ordenar los resultados para la determinación de los Valores de Referencia de CK U/L en Hombres.

CALCULO DE LA MEDIA Y DESVIACION ESTANDAR DE DATOS AGRUPADOS PARA  
DETERMINAR EL INTERVALO DE REFERENCIA DE CK EN HOMBRES

$$\bar{X}' = \Sigma fX' / n = 8.3315$$

$$S^2 = \frac{n \sum fX'^2 - (\sum fX')^2}{n(n-1)}$$

$$S^2 = \frac{62(4417.36) - (516.55)^2}{62(61)}$$

$$S^2 = 2.12$$

$$S = 1.4560$$

$$2S = 2.912$$

Aplicando la fórmula  $\bar{X} \pm 2S$  se obtiene el intervalo de 5.4197 - 11.24 y tomando la inversa de la función que se utilizó el Intervalo Referencia queda de la siguiente manera:

$$29 - 126 \text{ U/L}$$



Para la obtención de los Valores de Referencia de CK U/L en Mujeres y la fracción MB tanto en Hombres como en Mujeres se siguió el mismo proceso anteriormente expuesto.

MEDIA Y DESVIACION ESTANDAR PARA DATOS AGRUPADOS PARA DETERMINAR EL INTERVALO DE REFERENCIA DE CK EN MUJERES

$$\bar{X} = 2.732 \quad S^2 = 0.07225$$

$$\bar{X} = 0.2687 \quad 2S = 0.5374$$

Aplicando la fórmula  $\bar{X} \pm 2S$  se obtiene un Intervalo de: 2.1944 - 3.2676 , y tomando la inversa de la función que se utilizó el Intervalo de Referencia para CK en Mujeres es:

23 - 114 U/L

MEDIA Y DESVIACION ESTANDAR DE DATOS AGRUPADOS PARA DETERMINAR EL  
INTERVALO DE REFERENCIA DE CK-MB U/L EN HOMBRES.

$$\bar{X} = 3.1473$$

$$S^2 = 0.4087$$

$$S = 0.6393$$

$$2S = 1.2787$$

Aplicando la fórmula  $\bar{X} \pm 2S$  se obtiene un intervalo de 1.8606-4.4260 y obteniendo su correspondiente función inversa el Intervalo de Referencia para CK-MB en Hombres es:

$$3 - 20 \text{ U/L}$$

MEDIA Y DESVIACION ESTANDAR DE DATOS AGRUPADOS PARA DETERMINAR EL  
INTERVALO DE REFERENCIA DE CK-MB U/L EN MUJERES.

$$\bar{X} = 3.1292$$

$$S^2 = 0.4630$$

$$S = 0.6804$$

$$2S = 1.3609$$

Aplicando la fórmula  $\bar{X} \pm 2S$  se obtiene un intervalo de 1.7683-4.4901 y obteniendo su correspondiente función inversa el Intervalo de Referencia para CK-MB en Mujeres es:

$$3 - 20 \text{ U/L}$$

Con lo que respecta a nuestro segundo objetivo, que es el de comparar dos marcas comerciales ABBOTT y GILFORD para determinar la actividad de Creatincinasa, se utilizaron sólo 15 pacientes aparentemente sanos de la comunidad de la FES-C Campo 1 tomados al azar. Obteniendose los siguientes valores (Tabla No. 13).

CK-ABBOTT (U/L)	CK-GILFORD (U/L)
53	84
93	108
80	120
70	84
42	72
48	66
21	42
85	90
85	92
39	66
18	54
71	90
23	42
73	90
94	130

Tabla No. 13 Valores de actividad de actividad de CK U/L en 15 pacientes aparentemente sanos, determinados por medio de reactivos de dos diferentes casas comerciales.

Se utilizó para éste fin , tanto el Coeficiente de Variación como el uso de la Regresión Lineal. A continuación se muestran los cálculos correspondientes.

**COEFICIENTE DE VARIACION DE ABBOTT.**

$$CV = \frac{\sigma}{\bar{x}} \times 100 = 5.8$$

**COEFICIENTE DE VARIACION DE GILFORD.**

$$CV = 10.25$$

En cuanto a la prueba de Regresión Lineal, fig.9 se encontró una correlación ( $r = 0.9162$ ), con la cuál es posible investigar el grado de asociación entre las dos variables.

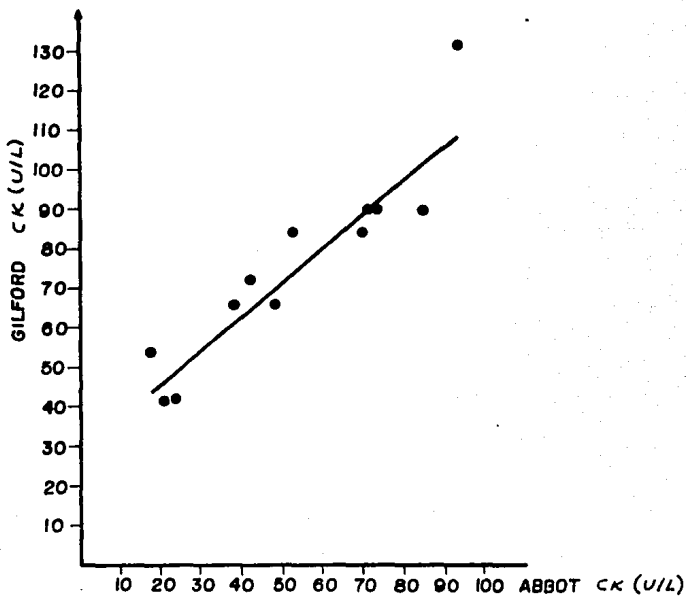
**GRAFICA DE CORRELACION ENTRE ABBOT  
Y GILFORD**

Fig. 9 Gráfica de correlación entre dos Mercas comerciales ABBOTT y GILFORD, realizado en 15 pacientes para la determinación de la actividad de Creatinina.

## DISCUSION

En el Laboratorio de Química Clínica, por el desarrollo de nuevos Métodos es necesario establecer Valores de Referencia para un constituyente corporal de interés clínico.

La mínima información del establecimiento de los Valores de Referencia comprende: individuos de referencia, método de selección, preparación de individuos, procedimiento para la recolección del suero, método analítico y número de individuos de referencia.

Los Valores de Referencia para CK en hombres fué de 29-126 U/L, mientras que para las Mujeres fué de 23-114 U/L. Estos valores son similares a los obtenidos mediante el gráfico en papel probabilidad.

Ahora bien, haciendo una comparación con los Valores de Referencia establecidos en la técnica utilizada (CK-GILFORD) que es una modificación de Szasz et. al.; el Límite de Referencia para CK en hombres es de 46-134 U/L y para las mujeres es de 20-93 U/L.

La principal divergencia observada, en los Valores de Referencia en CK en Hombres, es que tanto el límite superior como el inferior encontrados (29-126 U/L), son menores que el Valor de Referencia reportado (46-134 U/L). Esto puede deberse, a que se trabajaron valores de actividad de CK desde 20 hasta 120 U/L.

Mientras que el Valor de Referencia encontrado de CK en mujeres hay sólo una diferencia marcada en el Límite superior, ya que el obtenido fué de 114 U/L y el valor ya establecido es de 93 U/L, esto también puede deberse a que se trabajaron valores de actividad de CK de 24-120 U/L.

Los valores de actividad de CK mayores a 120 U/L, obtenidos en este trabajo, puede deberse a la variabilidad biológica, ya que los seres humanos tenemos una diferente respuesta ante las circunstancias

que nos acontecen, y que la mayoría de las veces pretenden encajar esta respuesta biológica, dentro de una cierta rigidez, que nos conduce a errores.

Sabemos que existe una variabilidad, pero pocas veces tenemos conciencia de lo que esto significa, la variabilidad humana es la regla y no la excepción, en muchas situaciones que acostumbramos a considerar como "anormales" no necesariamente puede considerarse como patología, porque la variabilidad puede verse afectada por una gran cantidad de situaciones como traumas musculares, intervenciones quirúrgicas y fracturas, lo que da por resultado señaladas elevaciones de CK en suero, elevaciones que pueden persistir durante 7 días ó más tiempo. Incluso inyecciones intramusculares frecuentes ( antibióticos, sedantes), se han mostrado que causan elevaciones.

Se obtuvieron 4 valores de CK elevados, mostrados en la tabla No.5 los cuáles se obtuvieron de personas que realizan ejercicio (atletismo), observándose que éste factor si afecta la actividad de CK, esto concuerda con el estudio realizado por Hainemann y La Portas en el cuál se estudió en un grupo de atletas la actividad de CK, observándose un incremento en la actividad de ésta y ningún incremento en la actividad de CK-MB.

Ahora bien, los Valores de Referencia encontrados para CK-MB U/L, tanto en hombres como en mujeres fué de 3 - 20 U/L. Siendo éstos valores similares a los obtenidos mediante el gráfico en Papel Probabilidad. Mientras que el Valor de Referencia reportado en la Literatura (según técnica MERCK) es de 0 - 10 U/L, indicando que a valores mayores de 10 U/L existe la posibilidad de sufrir un Infarto al Miocardio. De ésta manera podemos decir, que el límite superior no puede ser real, ya que nuestra población de personas aparentemente sanas, las que tuvieren una actividad de CK-MB mayor a 10 U/L estarían

propensas a sufrir un infarto y hablamos de casi la mayoría de éstas personas, lo cuál no puede ser probable.

Respecto a nuestro segundo objetivo, que es el de Comparar dos marcas comerciales ABBOTT y GILFORD, se obtuvo una correlación de 0.9162 se puede decir que si hay una relación entre las dos variables, ya que de acuerdo a la literatura una correlación de 0.8-1 indica un grado de asociación grande.<sup>32</sup>

Con lo que respecta al coeficiente de variación obtenido (ABBOTT 5.8) y (GILFORD 10.2), se puede decir que el Método comercial de la casa ABBOTT es más preciso en relación al Método comercial de la casa GILFORD.



## CONCLUSIONES

1.- Los Valores de Referencia encontrados fuerón los siguientes:

CK en Hombres 29 - 126 U/L.

CK en Mujeres 23 - 114 U/L.

CK-MB en Hombres 3 - 20 U/L.

CK-MB en Mujeres 3 - 20 U/L.

2.- Con lo que respecta al Valor de Referencia obtenido para CK-MB, se concluir que éste Método de Inmunoinbición, para detectar la actividad de CK-MB no es el adecuado para llevar a cabo ésta determinación, en personas aparentemente sanas y con valores de CK por debajo de los Valores de Referencia, ya que observamos que cuando teníamos valores de CK bajos, se obtenían valores de CK-MB elevados.

3.- Se recomienda efectuar una correlación entre el Método de Inmunoinbición con otro más preciso como por ejemplo el Método de Inmunolectroforesis.

4.- En lo que respecta a nuestro segundo objetivo, de acuerdo a la correlación obtenida ( $r = 0.9162$ ), si hay una relación entre los dos Métodos.

5.- De acuerdo al Coeficiente de Variación, se puede concluir que el Método más adecuado para determinar la actividad de CK, es el Método de ABBOTT.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Henry R.J., Canon D.C., y Winkelman J.W. (1980) Química Clínica (Bases y Técnicas). 2a. Edición Editorial JIMS, Barcelona pags. 907-913.
- 2.- Montgomery R., Dryer R.L., Conway T.W (1980) Bioquímica Médica. Salvat Editores, Barcelona. pags. 250-257.
- 3.- Tietz (1972) Química Clínica Moderna. 1a. Edición Editorial Interamericana, México. pags. 481-483
- 4.- Krep A. Marcos, Mitton J. Chatton (1986) Diagnóstico Clínico y Tratamiento 21a. Edición Editorial El Manual Moderno, México. pags. 225-228
- 5.- Stryer L. (1985) Bioquímica 2a. Edición Editorial Réverte, México pags. 34
- 6.- The theory of reference values, part 6. Presentation of observed values related to reference values. (1983), Clin Chimica Acta 127; 441F-448F.
- 7.- Reed H. Allen, Henry J. Richard, and Mason B. William. (1971). Influence of statistical method used on the resulting estimate of normal range. Clinical Chemistry, vol 17:7;275-284.
- 8.- W. Gerhardt, L. Ljungdahl and Hofuendahl S. (1988) Serum Enzymes at Suspected Acute Myocardial Infarction Ed. Git Verlang.
- 9.- Stein W (1982) Laboratory Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. Ed. Git Verlang.
- 10.- Becemer P.D., Netelenbus J.C., Mulder C., et. al. (1983) Determining reference ("Normal") limits in medicine: An application. Statistics in Medicine, vol 2:191-198.
- 11.- La Porta M.A., Linde H.W., Bruce D.L., Fitzsimons E.J. (1978) Elevation of creatin phosphokinase in young men after

- recreational exercise. J. Am Med. Assoc. 239:2685.
- 12.- Girgeny A.J., Brown M.T., Arroyo J.G. (1980). Interference with the determination of serum myocardial creatine kinase (CK-MB) by a macrocreatin kinase activity. Clin Chem 26:977.
  - 13.- Sidell F.R., Culver M.D., Kaminskis A. (1974). Serum creatine phosphokinase activity after intramuscular injection. The effect of dose, concentration, and volume. J. Am. Med. Assoc. 189:4.
  - 14.- Klein M.S., Shell W.E., Sobel B.E. (1978). Serum creatine phosphokinase activity after intramuscular injection, surgery, and myocardial infarction. Cardiovasc Rev. 7:412.
  - 15.- Billström R. Gerhardt W. (1979). Evaluation of serum creatine kinase B-subunit activity determination in the diagnosis of acute myocardial infarction. Clin Biochem 12:212.
  - 16.- Gamboa Ivanhoe A. (1977) El A-B-C. de la Estadística Médica México. pags. 145.
  - 17.- Tietz. (1976) Fundamentals of clinical chemistry. Cap.2. Saunders Company.
  - 18.- Blum H.E., Weber B. Deus, Gerok W. (1978). Purification and properties of mitochondrial creatine kinase from human heart. Physiol Chem. 359:1058
  - 19.- Baskin R.J. Deamer D.W., (1976). A membrane bound creatin phosphokinase in fragmented sarcoplasmic reticulum. J. Biol. Chem 245:1345.
  - 20.- Sholte H.R. (1975). On the triple localization of creatine kinase in heart and skeletal muscle cell of the rat: Evidence for the existence of myofibrillar and mitochondrial enzymes. Biochim Biophys Acta 305:413.
  - 21.- Sharov V.G., Saks V.A. et. al. (1977). An electron microscopic histochemical investigation of the localization of creatine

- phosphokinase in heart cells. *Biochim Biophys Acta* 46G:495.
- 22.- Bessman S.P., Fonyo A. (1966). The possible role of the mitochondrial bound creatine kinase in regulation of regulation and mitochondrial respiration. *Biochim. Biophys Acta.* 22:597.
- 23.- Turner D.C, Walliman T., Eppenberger H.M. (1973). A protein that binds specifically to M-line of skeletal muscle is identified as the muscle form of the creatine kinase. *Acad Sci USA*, 70: 702.
- 24.- Jacobus W.E., Lehinger A.L. (1973). Creatine kinase of rat heart mitochondria. Coupling of creatine phosphorylation to electron transport. *J. Biol. Chem* 248:4803.
- 25.- Goto I., Nagamine M., Katsuki S. (1970). Creatine phosphokinase isoenzymes in muscles. *Arch. Neurol.* 20:242.
- 26.- Galen. R.S. (1975). The enzyme diagnosis of myocardial infarction *Human Pathol.* 6:141.
- 27.- Gouille J.P, Jeanmet A., Meohard D., Laine G., et al. (1977). The significance of level of the MB-isoenzyme of creatine phosphokinase in the diagnosis of myocardial infarction. *J. Med* 2:247.
- 28.- Smith A.F. (1972). Separation of tissue and serum creatine kinase isoenzymes on polyacrylamide gel slabs. *Clin.Chim.Acta* 39:351.
- 29.- Roberts. R. Gowda K.S., Ludbrouk P.A. Sobel .B.E., (1975). Especificity of elevated serum MB-creatine phosphokinase activity in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol* 36:433.
- 30.- Tsung S.H. (1976). Creatine kinase isoenzyme patters in human tissue obtained at surgery. *Clin.Chem.* 22:173.

- 31.- Jockers W.E.,Pfleiderer G. (1975). Quantitation of creatine kinase isoenzymes in human tissues and sera by and immunological method. Clin. Chem Acta 58:223.
- 32.- Laboada H.M,Britton V.J.(1977). Creatine kinase isoenzyme activity in human placenta and in serum of women in labor. Clin. Chim 23:1329.
- 33.- Sjöval K.Voight A. (1964). Creatine phosphotransferase isoenzymes. Nature 202:701.
- 34.- Rosalki S.B. (1965). Creatine phosphokinase. Nature 207:414.

## GLOSARIO

- CK Creatincinasa.
- CK<sub>1</sub>(BB) Isoenzima de tipo cerebral.
- CK<sub>2</sub>(MB) Isoenzima de tipo miocardial.
- CK3(MM) Isoenzima de tipo muscular.
- PM Peso molecular.
- NAC N-acetil-cisteina.
- GSH Glutati3n reducido.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**