

## MÉTODOS

# Macrocreatincinasa tipo 1 como causa de aumento de la isoenzima CK-MB. A propósito de 7 casos

Francisco Rosa-Jiménez\*, Manuela Gassó de Campos\*\*, María Victoria Camacho Reina\*\*, Eduardo Vázquez Ruiz de Castroviejo, José Juan Hernández Burruezo\* e Hipólito Pousibet Sanfeliú

Servicios de Cardiología, \*Medicina Interna y \*\*Análisis Clínicos. Hospital General de Especialidades Ciudad de Jaén. Jaén.

*creatinquinasa/ isquemia miocárdica/ anticuerpos monoclonales*

**Introducción.** La macrocreatincinasa tipo 1 es un complejo constituido por inmunoglobulinas IgG dirigidas frente a la isoenzima BB de la creatincinasa. Su presencia en el plasma interfiere las técnicas de inmunoinhibición utilizadas en los laboratorios de los servicios de urgencias dando lugar a falsas elevaciones de la isoenzima CK-MB, lo que puede ocasionar malas interpretaciones en la valoración de pacientes con sospecha de cardiopatía isquémica.

**Pacientes y método.** Se han estudiado 7 pacientes que, con esta técnica, presentaron cifras elevadas de isoenzima CK-MB con valores normales de creatincinasa total. A todos ellos se les realizó electroforesis de isoenzimas de creatincinasa.

**Resultados.** La electroforesis mostró, en todos los casos, la presencia de una banda atípica de macrocreatincinasa tipo 1 responsable de dicha interferencia. La evolución clínica, analítica, radiológica y electrocardiográfica de los pacientes no evidenció enfermedad coronaria aguda.

**Conclusiones.** La macrocreatincinasa tipo 1 ha sido relacionada con la presencia de patología cardiovascular subyacente, dato que se encontró en tres pacientes. Con las técnicas de inmunoinhibición las macrocreatincinasas suelen cursar con valores muy altos de isoenzima CK-MB (habitualmente superiores al 50% de la actividad total de la creatincinasa) con cifras de ésta en rangos normales. Este hecho, aunque sugiere fuertemente su presencia, plantea la necesidad de métodos más sensibles para evitar estas interferencias. Asimismo, se recomienda el uso de la electroforesis de isoenzimas de creatincinasa para determinar la naturaleza de las mismas.

## MACRO-CREATINE KINASE TYPE 1 AS A CAUSE OF CREATINE KINASE MB ISOENZYME ELEVATION. REPORT OF 7 CASES

**Introduction.** The macro-creatine kinase type 1 is a complex of IgG linked to the BB fraction of the creatine kinase enzyme. Its presence in serum interferes with the immunoinhibition methods normally used in emergency room laboratories that produce false elevations of the creatine kinase MB isoenzyme, and which may cause a misunderstanding in the evaluation of patients who are suspected of having ischemic cardiopathy.

**Patients and method.** We have studied seven patients using an immunoinhibition method. They showed high levels of creatine kinase MB isoenzyme with normal values of creatine kinase enzyme. Electrophoresis was performed on all patients to determine the presence of creatine kinase enzyme.

**Results.** The electrophoresis showed in all the cases the presence of a macro-creatine kinase type 1 responsible for this interference. The clinical and analytical evaluation, as well as the radiological and electrocardiographical evaluation of this patients, did not show any acute coronary disease.

**Conclusions.** The macro-creatine kinase type 1 has been related to the existence of underlying cardiovascular pathology; a fact that was confirmed in three patients. With the immunoinhibition methods, the macro-creatine kinases usually occurs with high values of creatine kinase MB isoenzyme (normally above 50% of the total activity of the creatine kinase) with normal creatine kinase levels. This fact, although strongly suggesting its presence, creates the necessity of using more sensitive methods to prevent these interferences. Likewise, we recommend using the electrophoresis of the creatine kinase enzyme to determine the nature of these interferences.

Correspondencia: Dr. F. Rosa-Jiménez.

Fuente de la Salud, 5, esc. 5, 1.º T. 23006 Jaén.

Recibido el 19 de junio de 1996.

Aceptado para su publicación el 19 de diciembre de 1996.

(Rev Esp Cardiol 1997; 50: 166-172)

## INTRODUCCIÓN

Desde hace tiempo, las coloquialmente denominadas «enzimas cardíacas»: creatincinasa (CK) y su fracción MB (isoenzima CK-MB) han sido utilizadas para el diagnóstico precoz de la necrosis miocárdica en el seno de la cardiopatía isquémica aguda<sup>1</sup>. En esta línea, las técnicas automatizadas de inmunoinhibición<sup>2</sup> suelen ser utilizadas en los laboratorios de los servicios de urgencias para la determinación de la isoenzima CK-MB debido a su rapidez, sencillez, automatización y bajo coste. Sin embargo, con este método no es raro encontrar, en la práctica diaria, la presencia de falsos positivos<sup>3</sup> que pueden inducir a diagnosticar un infarto agudo de miocardio ante un paciente con dolor torácico y elevación plasmática de esta isoenzima<sup>4,5</sup>. Las dos causas que con mayor frecuencia interfieren la cuantificación de la isoenzima CK-MB son: la existencia de macrocreatincinasas<sup>6</sup> y la elevación plasmática de la isoenzima CK-BB<sup>7</sup>. En general, ambas suelen manifestarse como aumentos de los valores absolutos (en U/l) o relativos (en porcentaje de actividad de CK) de la isoenzima CK-MB pero respetando las cifras normales de la CK total.

Las macrocreatincinasas (macro-CK) son complejos de isoenzimas de CK que presentan dos características que las definen: una, su elevado peso molecular (250-350 kDa, respecto a los 80 kDa de la CK) y, dos, una movilidad electroforética diferente al resto de isoenzimas de CK (CK-MM, CK-MB y CK-BB). Se estima una prevalencia en torno al 1,6-3,1% de los pacientes a los que se les determinan isoenzimas de CK, aunque estos datos son muy variables según los distintos estudios publicados<sup>8,9</sup> y van a variar dependiendo de la metodología seguida, las técnicas de detección utilizadas y, sobre todo, del tipo de población seleccionada (pacientes ingresados, consultas externas, laboratorio general, áreas de observación, etc.). Suele afectar a personas de edades superiores a los 50 años (aunque se han descrito en niños<sup>10</sup>), sin un claro predominio por ningún sexo.

La electroforesis de isoenzimas de CK permite distinguir 2 tipos de macro-CK: la macro-CK tipo 1 (macro-CK-1), situada entre las bandas MM y MB y la macro-CK tipo 2 (macro-CK-2), situada entre el cátodo y la banda MM. Estructuralmente, la macro-CK-1 está formada por inmunocomplejos mientras que la macro-CK-2 está constituida por polímeros de CK mitocondrial (CK-Mt), una isoenzima de CK de localización exclusivamente intracelular<sup>11</sup>. Asimismo, ambas presentan otras propiedades (peso molecular, energía de activación, estabilidad termoquímica, unión a proteína A, cinética enzimática, etc.) que las diferencian.

La isoenzima CK-BB<sup>1</sup> es una isoenzima de CK habitualmente tisular. Se detecta sobre todo en el cerebro, aunque también está presente en otros órganos (tiroides, tubo digestivo, placenta, útero, etc.). En con-

diciones normales no se detecta en el plasma de los sujetos sanos, aunque ha sido descrita tanto en situaciones fisiológicas (ejercicio físico intenso y embarazo) como patológicas (encefalopatía hepática, ictus cerebral, discrasias sanguíneas o cáncer de próstata).

## PACIENTES Y MÉTODO

### Pacientes

Durante un período de 25 meses (febrero de 1994-marzo de 1996) se seleccionaron a 7 pacientes que, a raíz de distintas consultas al servicio de urgencias, presentaron cifras elevadas de isoenzima CK-MB pero con cifras de CK total en rangos normales.

#### Caso 1

Mujer de 58 años, sin antecedentes cardiológicos de interés, con historia previa de depresión, cefaleas migrañosas y poliartritis. Acude por dolor centrotorácico y vómitos desencadenados por un episodio de disfagia producido durante la ingesta dificultosa de un trozo de carne. Exploración física y electrocardiograma (ECG) sin hallazgos significativos. En la analítica destaca una CK de 110 U/l (rango de normalidad: 15-130 U/l) con una isoenzima CK-MB de 81,5 U/l (rango de normalidad: 0-16 U/l).

#### Caso 2

Varón de 65 años, que cuatro meses antes sufrió un infarto agudo de miocardio con posteriores episodios anginosos que precisaron de cateterismo terapéutico. Acude por dificultad respiratoria localizada en zona esternal alta, de cuatro días de evolución, que aparece tras el desayuno. Exploración física y ECG sin alteraciones significativas. Presenta en la analítica una CK de 118 U/l con una isoenzima CK-MB de 96,3 U/l.

#### Caso 3

Mujer de 73 años, con antecedentes de espondilosis cervicolumbar y gonartrosis que acude para intervención de prótesis total de rodilla derecha. Ésta se desarrolla sin complicaciones pero durante la reanimación aparece en un ECG de control un bloqueo completo de rama derecha que no presentaba anteriormente. La paciente despierta sin referir dolor torácico ni sintomatología alguna. Se solicitan CK (77 U/l) e isoenzima CK-MB (59 U/l).

#### Caso 4

Varón de 67 años, sin cardiopatías conocidas, intervenido tres años antes de herniorrafia inguinal y con

semiología actual de prostatismo. Acude por dolor torácico de características no anginosas. Exploración física y ECG sin alteraciones. En la analítica destaca una CK de 109 U/l con una isoenzima CK-MB de 33 U/l que, doce horas después, descienden hasta 65 y 23,7 U/l, respectivamente.

#### Caso 5

Mujer de 81 años, diagnosticada de infarto agudo de miocardio hace 6 años; actualmente con hipertensión arterial mal controlada. Acude refiriendo dolor torácico de una semana de evolución, de características no anginosas, originado a raíz de un proceso catarral de vías altas. Exploración física sin hallazgos salvo tensión arterial de 220/120 mmHg. El ECG no mostraba cambios con respecto a informes previos. En la analítica destaca una CK de 93 U/l con una isoenzima CK-MB de 114 U/l.

#### Caso 6

Mujer de 104 años, con antecedentes de ángor estable de larga duración. Una semana antes sufre algunos episodios anginosos a raíz de los cuales inicia tratamiento con diltiazem. Es trasladada al servicio de urgencias por un episodio de pérdida de conciencia y convulsiones tónico-clónicas generalizadas de escasa duración precedidas de mareos. En la auscultación aparecen tonos bradicárdicos y rítmicos. El ECG mostraba bloqueo auriculoventricular completo con ritmo de escape a 30 lat/min, y en la analítica presenta una CK de 79 U/l, con una isoenzima CK-MB de 99 U/l.

#### Caso 7

Mujer de 68 años, sin antecedentes cardiológicos conocidos, intervenida de prótesis de cadera hace un año y de cistocele hace 5 meses. Desde hace años aqueja dorsalgias que han sido achacadas a osteoporosis. Acude por dolor esternal, señalado a punta de dedo, que aumenta con la movilización y los movimientos torácicos y que no se acompaña de manifestaciones vegetativas. En la exploración física destaca dolor localizado a nivel xifoideo que aumenta con la digitopresión. El ECG es normal y en la analítica aparece una CK de 98 U/l con una isoenzima CK-MB de 69,2 U/l.

### Método

1. Las determinaciones de CK total fueron realizadas en un autoanalizador Synchron Clinical System CX7 (Beckman Instruments España, S.A., P/N 757.953) mediante un método enzimático de actividad catalítica (método estándar optimizado de la Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie<sup>12</sup>) con reactivos

adecuados (Beckman Synchron CX Systems, P/N 442.635). Se utilizó el mismo aparato para determinar los valores de la isoenzima CK-MB mediante un método inmunológico y enzimático (técnica de inmunoinhibición) basado en la modificación del ensayo de Würzburg et al<sup>13</sup>, con reactivos adecuados (Beckman Synchron CX System, P/N 445.375). Una vez obtenidos los resultados analíticos se procedió a la realización de una electroforesis de isoenzimas de CK, utilizando el Paragon 10 Electrophoresis System (Beckman Instruments Inc., 015-556461-N, 1994), mediante una técnica fluorimétrica cuantificadora sobre gel de agarosa (CK Isoenzyme Electrophoresis Kit, P/N 655930), realizándose la lectura en un Appraise Densitometer System (Beckman Instruments Inc., Brea, CA).

2. Los pacientes fueron ingresados en el área de observación (salvo la paciente 3 que se encontraba ingresada en el área de reanimación posquirúrgica). Se procedió a la vigilancia clínica y a la monitorización electrocardiográfica y analítica de todos los casos, efectuándose extracciones analíticas periódicas separadas por intervalos aproximados de 6 horas.

### RESULTADOS

La evolución global de los pacientes fue satisfactoria y durante el período de observación no se objetivaron datos clínicos, electrocardiográficos o radiológicos indicativos de isquemia coronaria aguda o disfunción cardíaca. Los pacientes 1 y 2 fueron dados de alta con sospecha de espasmo esofágico. La paciente 3 mantuvo cifras elevadas de CK y de isoenzima CK-MB durante su estancia posterior en la planta del servicio de traumatología sin que apareciera sintomatología alguna u otras alteraciones en el ECG. En los pacientes 4 y 7 el dolor desapareció con analgésicos (AINE) y se consideraron de etiología osteomuscular. La paciente 5 controló su tensión arterial con nifedipino sublingual, sin que se apreciaran posteriormente signos o síntomas que indicaran compromiso neurológico o cardiovascular. La paciente 6 ingresó en la unidad de cuidados intensivos con diagnóstico de bloqueo AV completo sintomático (crisis de Stokes-Adams) de probable etiología iatrogénica. Le fue colocado un marcapasos transitorio recuperando posteriormente, de forma espontánea, ritmo sinusal con ECG de base normal.

La edad media ( $\pm$  DE) de nuestros pacientes se situó en  $73,7 \pm 15,1$  años (rango, 58-104 años), siendo 2 de ellos varones (28,6%) y 5 mujeres (71,4%). En la primera determinación analítica los valores medios ( $\pm$  DE) de la CK total fueron de  $97,7 \pm 15,7$  U/l (rango, 77-118 U/l; valores normales, 15-130 U/l) y de  $78,8 \pm 27,5$  U/l para la isoenzima CK-MB (rango, 33-114 U/l; valores normales, 0-16 U/l). Las determinaciones sucesivas siguieron mostrando el mismo perfil enzimático: una isoenzima CK-MB persistentemente au-

**TABLA 1**  
**Resultados de la electroforesis de isoenzimas de CK. Comparación con los resultados obtenidos por la técnica de inmunoinhibición**

Paciente	Sexo	Edad (años)	Inmunoinhibición		Electroforesis				
			CK total (U/l)	CK-MB (U/l)	MM (%)	MB (%)	BB (U/l)	BB (%)	Macro-CK-1 (%)
1	M	58	110	81,5	46,4	2,7	3	0,7	50,2
2	V	65	118	96,3	37,8	4,9	6	0,9	56,4
3	M	73	77	59	7,1	11,3	8	0,2	81,4
4	V	67	109	33	66,2	6,5	7	0,9	26,3
5	M	81	93	114	53	1	1	0,2	45,8
6	M	104	79	99	38,8	2,5	2	1,9	56,8
7	M	68	98	69,2	70,2	2,3	2	0,9	26,6
Valores normales			15-130	0-16	94-100	0-6	0-16	0-1	0

V: varón; M: mujer.

mentada (> 25% de los valores de la CK total) con cifras de ésta en límites normales.

La electroforesis de isoenzimas de CK determinó, en todos los pacientes, la presencia de una banda atípica de macro-CK-1 situada entre las isoenzimas MM y MB. La macroenzima representaba una actividad media ( $\pm$  DE) del  $49 \pm 19,1\%$  de la actividad de la CK total (tabla 1), con un rango entre el 26,3 y el 81,4%. Mediante esta técnica, los valores de la isoenzima MB estuvieron porcentualmente dentro de límites normales (0-6%), salvo el caso 3 en donde aparecieron elevados (11,3%) y el caso 5 que los superaba mínimamente (6,5%). Sin embargo, al expresar estos porcentajes en U/l, los valores obtenidos (CK 77, CK-MB 8 y CK 109, CK-MB 7, respectivamente) permanecieron en límites normales y no se vieron confirmados en controles sucesivos, por lo que no se consideraron significativos.

## DISCUSIÓN

Las técnicas de inmunoinhibición consisten, someramente, en la utilización de anticuerpos monoclonales anti-M que bloquean los monómeros M de las isoenzimas CK-MM y CK-MB, quedando únicamente libre el monómero B de esta última. Este sistema considera implícitamente la no existencia de fracción BB en el suero, lo que ocurre habitualmente en los sujetos sanos. Así, se interpreta la actividad residual de la muestra (tratada con suero anti-M) como procedente exclusivamente del monómero B de la isoenzima CK-MB. Este valor (el 50% de la actividad MB) es duplicado automáticamente obteniéndose así los valores totales de dicha isoenzima.

La presencia de macro-CK o de isoenzima CK-BB artefactúa estos resultados, ya que sus actividades enzimáticas no son inhibidas por el suero anti-M y son erróneamente consideradas como procedentes del monómero B de la fracción MB. Además, al duplicarse dichos valores, éstos alcanzan cifras muy elevadas

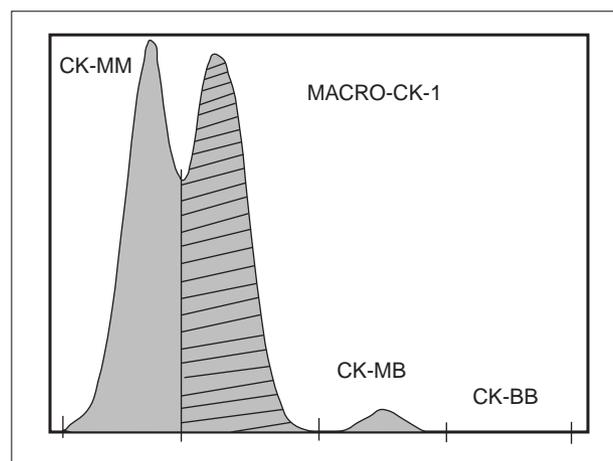


Fig. 1. Electroforesis de isoenzimas de CK realizada sobre soporte de gel de agarosa. Presencia de una banda de macrocreatininasa tipo 1 (macro-CK-1) situada entre las fracciones MM y MB.

que, paradójicamente, llegan a superar a las de la CK total como pudimos observar en los pacientes 5 y 6. En estos casos de aumentos desproporcionados de isoenzima CK-MB, la realización de una electroforesis de isoenzimas de CK, además de confirmar los valores reales de la fracción MB, orienta hacia la causa que interfiere en dichos resultados: 1) macro-CK-1; 2) macro-CK-2; 3) isoenzima CK-BB; 4) elevaciones reales de isoenzima CK-MB de origen no cardiogénico<sup>14,15</sup>, o 5) otras situaciones mucho más infrecuentes, como la presencia de la enzima adenilatocinasa.

La macro-CK-1 (fig. 1) es un complejo de alto peso molecular (250 kDa) formado por inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la isoenzima CK-BB. Habitualmente suelen ser inmunocomplejos disociables (p. ej., al ser tratados con ficina) formados por la unión de una o dos moléculas de CK-BB (sin anomalías estructurales conocidas) a un locus específico de la región Fab de una inmunoglobulina de tipo IgG. Estos anti-

cuerpos, de tipo monoclonal, muestran especificidad hacia las isoenzimas de CK uniéndose a ellas mediante reacciones específicas de alta afinidad de tipo antígeno-anticuerpo. Aunque la mayor parte de los complejos descritos en la bibliografía son de tipo IgG-CK-BB, también se han publicado otros en los que intervienen las inmunoglobulinas IgA<sup>16</sup> e IgM<sup>17</sup>, y las isoenzimas CK-MM<sup>18</sup> y CK-MB<sup>19</sup>. En realidad, este mecanismo no es selectivo para esta enzima (CK) y es el responsable de la formación de otras macroenzimas<sup>20</sup> (macro-LDH, macroamilasa, macrofosfatasa alcalina, macro-AST, macro-ALT, macro-GGT, macrofosfatasa ácida, etc.). No se han descrito casos de agregación familiar, pero sí de presencia concomitante de ambas macro-CK en un mismo paciente<sup>21</sup> y de pacientes con dos tipos diferentes de macro-CK-1<sup>22</sup>. También ha sido detectada en recién nacidos, por lo que se sospecha que puede atravesar la placenta<sup>23</sup>.

Desde el punto de vista epidemiológico, es difícil establecer una cifra real de prevalencia debido a la discordancia entre los distintos estudios publicados, aunque puede hallarse en torno al 0,9-1,2%<sup>8</sup>. No obstante, series más recientes (Lee et al<sup>9</sup>) ofrecen prevalencias más bajas, del orden del 0,4-0,6%. En todo caso, sí está admitido que la macro-CK-1: 1) es menos frecuente que la macro-CK-2; 2) afecta más al sexo femenino, y 3) suele afectar tanto a personas de edad avanzada (más frecuentemente) como a jóvenes (en menor medida). En esta línea, en nuestra serie, aunque pequeña, encontramos una mayor frecuencia en mujeres (71,4%) respecto a varones y, en ambos casos, en edades avanzadas (73,7 años).

El valor clínico del hallazgo de una macro-CK-1 en la sangre de un determinado paciente aún no está plenamente establecido. Si bien en la actualidad no se ha demostrado ninguna relación causa-efecto entre la presencia de esta macroenzima y un cuadro nosológico específico que la justifique, varios trabajos la describen en distintas enfermedades (neoplasias, EPOC, autoinmunidad, hipotiroidismo, tirotoxicosis, inhalación de disolventes, rabdomiólisis, miositis, etc.), entre ellas, varias del área cardiovascular<sup>24</sup>. Así, se la ha detectado en pacientes con arteriosclerosis, hipertensión arterial, infarto agudo de miocardio, fibrilación auricular, valvulopatía mitral, estenosis aórtica, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad coronaria, etc. Delanghe et al<sup>25</sup>, estudiando a 556 pacientes propuestos para coronariografía, observaron una alta prevalencia de macro-CK-1 (13,8%) hecho que, no obstante, no se correlacionó con los hallazgos angiográficos encontrados. En contraposición, otros autores<sup>2</sup> encuentran fluctuaciones de la macroenzima en relación directa con el curso evolutivo de la enfermedad e, incluso, un caso inducido por nutrición parenteral<sup>26</sup>. Laureys et al<sup>27</sup> comparando a 2.140 individuos a los que se determinaron isoenzimas de CK por distintas patologías, frente a 1.304 controles sanos (donantes de

sangre) detectaron que esta macroenzima aparecía con mayor frecuencia en sujetos enfermos, sobre todo, en pacientes aquejados de enfermedades cardiovasculares, en quienes, sin embargo, la presencia de macro-CK-1 no se correlacionaba con un peor pronóstico o con una mayor severidad del cuadro. Tampoco se ha demostrado que los valores plasmáticos de este tipo de pacientes sean más elevados respecto a sujetos sanos que presentan macro-CK-1. Esta mayor incidencia de macro-CK-1 en cardiopatas ha sido sugerida por distintos autores en los últimos años; sin embargo, su presencia en individuos sanos y en otros tipos de patologías no define cuál es su valor real como marcador de enfermedad cardiovascular. Incluso, algunos autores<sup>8,9,27</sup> consideran que la mayor asociación de la macro-CK-1 con enfermedades cardiovasculares puede ser debida exclusivamente a un sesgo en la preselección de la muestra, ya que la CK y su fracción MB suelen ser determinaciones analíticas propias de unidades coronarias y servicios de cardiología, lo que puede producir que la incidencia de este tipo de patología esté sobrevalorada.

De nuestros pacientes, sólo 3 de ellos (casos 2, 5 y 6) presentaban antecedentes de cardiopatías. Éstos iniciaron el cuadro con los porcentajes CK-MB/CK más altos (81,6, 122,5 y 125,3%) y la media de sus bandas electroforéticas (53%) fue mayor que la media encontrada en los pacientes no cardiopatas (45,3%). No obstante, el escaso número de pacientes no permite extraer conclusiones estadísticas. La permanencia en sangre de las macro-CK-1 durante largos períodos de tiempo ha quedado bien establecida<sup>28</sup>, habiéndose podido constatar su presencia durante 5 meses en el caso 2 y 11 meses en el caso 6.

Aunque en la mayoría de los casos las macro-CK cursan con cifras normales de CK total, en ocasiones se han publicado elevaciones de CK producidas por macro-CK-1<sup>29</sup> que pueden ser fuente de error en pacientes con sospecha de cardiopatía isquémica. Incluso se han descrito casos de macro-CK en el seno de infartos agudos de miocardio<sup>30,31</sup>, lo que puede complicar la valoración inicial de estos pacientes. En estudios realizados sobre una amplia muestra de sueros con cifras de CK elevadas<sup>18,27,30</sup> las macro-CK sólo justifican el 0,5-1% de los casos de aumentos concomitantes de CK total y de la isoenzima CK-MB. En general, de todos los pacientes con macro-CK, sólo el 11-17% suelen cursar con aumento de la CK total<sup>2</sup>, siendo lo habitual que interfieran la determinación de la isoenzima CK-MB, pero sin alterar los valores de aquélla. No obstante, Lee et al<sup>9</sup> publicaron recientemente un trabajo en el que señalaron un alto índice de aumentos de CK total en pacientes con macro-CK-1. Sin embargo, un gran número de ellos presentaba polimiositis, hecho que podría justificar este aumento enzimático, y no, propiamente, la macroenzima.

Los valores porcentuales de la isoenzima CK-MB en el curso de un infarto agudo de miocardio suponen un 6-14% de los valores de la curva de CK total. Algunos autores<sup>32</sup> consideran que cifras superiores al 15-20% deben hacer pensar en la presencia de cifras falsamente elevadas o en un origen no cardiogénico. La mayor parte de los casos publicados suelen cursar con valores muy elevados de isoenzima CK-MB. En esta línea, Galasso et al<sup>28</sup> consideran que este diagnóstico debe ser considerado firmemente en aquellos valores de isoenzima CK-MB que excedan del 50% de la CK total, aunque Stein et al<sup>33</sup> hacen descender la cifra al 25%. Nuestros pacientes iniciaron el cuadro con cifras medias muy elevadas de fracción MB (78,8 U/l), lo que representaba una media ( $\pm$  DE) del  $83 \pm 32,6\%$  de la actividad total de la CK (rango, 33,2-125,3%). Estos valores tan anómalos y la falta de datos clínicos concordantes o cambios electrocardiográficos indicativos nos hicieron sospechar la existencia de un probable falso positivo de la técnica de inmunoinhibición. Habitualmente, con estas técnicas automatizadas, las macro-CK presentan cifras de isoenzima CK-MB más elevadas que en los casos producidos por la presencia de la isoenzima BB. Sin embargo, hasta su confirmación por electroforesis no supimos a ciencia cierta cuál era el origen de tales interferencias. No obstante, hay que tener en cuenta que, aunque en la electroforesis de CK la macro-CK-1 se sitúa entre las fracciones MM y MB, se han descrito algunos casos<sup>16,29</sup> en los que esta banda atípica ocupa toda la región de la isoenzima MB, simulando un aumento real de dicha fracción.

## CONCLUSIONES

El interés clínico del hallazgo de una macro-CK-1 en el ámbito de la cardiología se establece, sobre todo, a través de su conocimiento como responsable de falsas elevaciones de la isoenzima CK-MB tanto cuando se utilizan, en mayor medida, métodos de inmunoinhibición<sup>34</sup>, como con otros sistemas tales como la cromatografía de intercambio iónico<sup>35</sup>, la inmunoprecipitación<sup>36</sup> u otras técnicas inmunoenzimáticas<sup>37</sup> e, incluso, como antes comentábamos, en la electroforesis de CK. Puesto que la determinación de las enzimas cardíacas se ha convertido en un elemento de rutina en la valoración del dolor torácico en el área de urgencias, la presencia de falsos positivos va transformándose en un hallazgo cada vez más frecuente que, si bien no invalida la utilidad de esta técnica, tampoco es, por el contrario, un hecho excepcional<sup>38,39</sup>.

Se sigue planteando, pues, la necesidad de utilizar técnicas más sensibles (CK-MB masa, mioglobina, troponina I, isoformas de CK-MB, etc.) que eviten estas interferencias que pueden inducir a errores de interpretación (con infartos agudos de miocardio en evolución) y provocar ingresos innecesarios o dar lu-

gar a la realización de técnicas terapéuticas agresivas (p. ej., fibrinólisis). En aquellos centros que no dispongan de estos métodos, se preconiza<sup>5</sup> la utilidad de realizar una electroforesis de isoenzimas de CK para determinar el origen de estas alteraciones y confirmar los valores porcentuales de la isoenzima CK-MB. Sin embargo, esta técnica no suele estar disponible en los laboratorios de estas áreas, con lo que su utilidad va a ser más discutida ante una situación que precise de una decisión clínica rápida, sobre todo cuando los electrocardiogramas no son concluyentes o la sintomatología no es del todo definitiva. Como anécdota, baste resaltar la dificultad de la monitorización enzimática con las técnicas habituales de CK total y de isoenzima CK-MB de un paciente (con una macro-CK-1 ya conocida) que ingresa por un cuadro compatible con infarto agudo de miocardio<sup>40</sup>.

Una vez confirmados los valores de la isoenzima CK-MB y/o descartada por otros medios la presencia de un acontecimiento coronario isquémico agudo, la conducta a seguir dependerá del tipo de macro-CK encontrado. La macro-CK-1, salvo su discutido valor en el contexto de la patología cardiovascular (ya sea tanto por su baja incidencia, como por posibles sesgos en la selección de los pacientes), se ha mostrado como un hallazgo bastante inespecífico; se presenta en personas sanas y no se relaciona, de forma significativa, con ninguna entidad nosológica, con las que se asocia de forma ocasional y, en todo caso, con una baja frecuencia de aparición. Sin embargo, la macro-CK-2 se ha correlacionado con la presencia de hepatopatías severas, carcinoma colorrectal<sup>41</sup>, de pulmón y otras neoplasias<sup>20,28</sup>, situaciones en cualquier caso más graves, que deben hacer que la actuación diagnóstica y el seguimiento de estos pacientes fuesen, en principio, más estrictos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez M, Sala J, Salvadó J. Localización y utilidad clínica de las isoenzimas de CK. *Rev Diagn Biol* 1981; 30: 79-86.
2. Gadsden RH, Papadea CN, Cate JC. Analytical evaluation of methods for serum creatine kinase-MB. *Ann Clin Lab Sci* 1994; 24: 110-120.
3. Ruelland A, Clerc C, Legras B, Cloarec L. Interference of macro-creatine kinase in determination of CK-MB in serum with the Kodak Ektachem. *Clin Chem* 1989; 35: 2.155.
4. Galera R, Bardají A, Raga X, Vilanova A, Richart C. Macro CK tipo 2 como causa de falsa elevación de la CK-MB. *Rev Esp Cardiol* 1992; 45: 350-351.
5. Murthy VV. Identification of false-positive CK-MB activity in an elderly patient. *Am J Clin Pathol* 1993; 99: 97-100.
6. Gracia MC, Arrese R. Macro creatin kinasas. *Rev Diagn Biol* 1990; 39: 47-50.
7. Martínez-Compadre GJ, Ortega B, Rueda M. ¿Puede un adenocarcinoma de próstata simular un infarto agudo de miocardio? *Med Clin (Barc)* 1992; 99: 538-540.

8. Sturk A, Sanders GT. Macro enzymes: prevalence, composition, detection and clinical relevance. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28: 65-81.
9. Lee KN, Csako G, Bernhardt P, Elin RJ. Relevance of macro creatine kinase type 1 and type 2 isoenzymes to laboratory and clinical data. *Clin Chem* 1994; 40: 1.278-1.283.
10. Wu AH, Herson VC, Bowers GN. Macrocreatine kinase types 1 and 2: clinical significance in neonates and children as compared with adults. *Clin Chem* 1983; 29: 201-204.
11. Kaldis P, Wallimann T. Functional differences between dimeric and octameric mitochondrial creatine kinase. *Biochem J* 1995; 308: 623-627.
12. Szasz G, Gruber W, Bernt E. Creatine kinase in serum: 1. Determination of optimum reaction conditions. *Clin Chem* 1976; 22: 650-656.
13. Würzburg V, Hennrich N, Lang H, Prellwitz W, Neumeier D, Knedel M. Bestimmung der aktivitat von creatinkinase MB im serum unter verwendung inhibitorischer antikörper. *Klin Wochenschr* 1976; 54: 357-360.
14. Pascual E, De Vega T, Blanco S, Sánchez M. Elevación real de creatincinasa MB de origen extracardíaco. *Med Clin (Barc)* 1993; 100: 48-49.
15. Tsung SH. Creatine kinase and its isoenzymes in neoplastic disease. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1986; 23: 65-75.
16. Medeiros LJ, Greco FA, Walsh D, Gerson B. Macro creatine kinase type 1 with electrophoretic mobility identical to that of the MB isoenzyme. *Clin Chem* 1985; 31: 1.393-1.396.
17. Schifferli JA, Despont JP, Cruchaud A, Carpentier N, Jeannot M, Schmidt M. Macro creatine kinase type 1. Immunological studies in 14 patients with comments on clinical significance. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110: 425-429.
18. Bohner J, Stein W, Steinhart R, Würzburg U, Eggstein M. Macro creatine kinases: results of isoenzyme electrophoresis and differentiation of the immunoglobulin-bound type by radioassay. *Clin Chem* 1982; 28: 618-623.
19. Yuu H, Ishizawa S, Takagi Y, Gomi K, Senja O, Ishii T. Macro creatine kinase: a study on CK-linked immunoglobulin. *Clin Chem* 1980; 26: 1.816-1.820.
20. Mifflin TE, Bruns DE. University of Virginia. Case Conference: macroamylase, macro creatine kinase and other macroenzymes. *Clin Chem* 1986; 31: 1.743-1.748.
21. Stein W, Bohner J, Renn W, Maulbetsch R. Macro creatine kinase type 2: results of a prospective study in hospitalized patients. *Clin Chem* 1985; 34: 1.959-1.964.
22. Wong SS, Earl R, Wu AH. Simultaneous presence of IgA- and IgG-CK-BB in a patient without myocardial infarction. *Clin Chim Acta* 1987; 166: 99-100.
23. Bayer PM, Kraus S. Multiple occurrence of macro creatine kinase in one family. *Clin Chem* 1992; 38: 1.379-1.381.
24. Maire Y, Artur Y, Sanderink GJ. Les macroenzymes dans le plasma humain. *Ann Biol Clin* 1987; 45: 269-276.
25. Delanghe J, De Scheerder Y, De Buyzere M, Algoed L, Robrecht J. Macro CK type 1 as a marker for autoimmunity in coronary heart disease. *Atherosclerosis* 1986; 60: 215-219.
26. Ihara H, Aoki Y, Saito Y, Aoki T. Macro-creatine kinase type 1 possibly induced by intravenous hyperalimentation. *Clin Chim Acta* 1988; 178: 1.099-1.100.
27. Laureys M, Sion JP, Slabbynck H, Steenssens L, Cobbaert C, Derde MP et al. Macromolecular creatine kinase type 1: a serum marker associated with disease. *Clin Chem* 1991; 37: 430-434.
28. Galasso PJ, Litin SC, O'Brien JF. The macroenzymes: a clinical review. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 349-354.
29. Venta R, Geijo SA, Sánchez AC, Bao CG, Bartolomé LA, Casares G et al. IgA-CK-BB complex with CK-MB electrophoretic mobility can lead to erroneous diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1989; 35: 2.003-2.008.
30. Campbell BG, Jones BW, Burnet J. Diagnostic problem caused by an atypical creatine kinase isoenzyme in a patient with myocardial infarction. *Pathology* 1990; 22: 45-48.
31. Baum HE, Bohm M, Neumeier D. Simultaneous occurrence of the MB isoenzyme of creatine kinase and macro creatine kinase type 1 in a patient with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1991; 31: 253-255.
32. Sáiz PA, Fernández AI. Enzimas séricas e infarto agudo de miocardio. *Rev Diagn Biol* 1992; 41: 149-153.
33. Stein W, Bohner J, Steinhart R, Eggstein M. Macro creatine kinase determination and differentiation of two types by their activation energies. *Clin Chem* 1982; 28: 19-24.
34. Streiff MB, Mehta JL. Atypical creatine kinase MB isoenzyme in an elderly patient without evidence of myocardial infarction or underlying malignancy. *Am Heart J* 1990; 119: 693-694.
35. Spincemaille J, Delanghe J, De Buyzere M, Breemeersch M, Bleton V. Evaluation of three current methods for the determination of creatine kinase-MB catalytic activity. *J Clin Chem Clin Biochem* 1984; 22: 603-607.
36. Jacobs E, Anzalone T, Sarkozi L. Immunoprecipitation method for CK-MB analysis re-evaluated: influence of CK-BB and macro-CK on blank activities. *Clin Chem* 1988; 34: 585-588.
37. Medeiros LJ, Walsh D, Gerson B. Interference by macro creatine kinase type 1 with an immunoenzymometric method for quantification of CK-MB in serum. *Clin Chem* 1986; 32: 710-711.
38. Sánchez MR, Peña M, Oliver C. Interferencia de la creatin quinasa BB en la determinación sérica de la CK-MB. Identificación de una macro-CK-1 en dos pacientes. *Rev Diagn Biol* 1995; 44: 136-139.
39. Bassas E, Lombardo M, Galbarro J, Guerrero J, Perea R. Interferencia por macro CK tipo I en la determinación sérica de CK-MB. A propósito de 2 casos. *Rev Diagn Biol* 1995; 44: 40-41.
40. Venta R, Cecchini BG, Geijo SA, López-Ortín C, Bao CG, Cárdenas M et al. Serum creatine kinase MB after acute myocardial infarction in a patient with IgA-CK-BB complex. *Clin Chem* 1994; 40: 160-161.
41. Mercer DW, Talamo TS. Multiple markers of malignancy in sera of patients with colorectal carcinoma: preliminary clinical studies. *Clin Chem* 1985; 31: 1.824-1.828.