

Estudio de la interferencia por metamizol sobre la determinación de creatina-kinasa y Troponina-T cardíaca en un protocolo de lesión miocárdica para el diagnóstico del Síndrome Coronario Agudo

E. Llorente Fernández¹, N. Avello Llano¹, B. Prieto García¹, FV. Álvarez Menéndez^{1,2}

Resumen

La patología cardíaca es un importante problema de salud en los países desarrollados. El estudio del dolor torácico y el diagnóstico del Síndrome Coronario Agudo (SCA) se basa en los síntomas clínicos, la utilización de pruebas electrocardiográficas y el uso de protocolos de marcadores bioquímicos de daño miocárdico, fundamentalmente en la determinación de las troponinas cardíacas (TnTc y TnIc). El protocolo bioquímico desarrollado en el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) utiliza la determinación seriada de Srm-creatina-kinasa;c.cat (CK) y Srm-troponina-T;c.masa (TnTc). El metamizol (dipirona) es un analgésico de una amplia utilización en nuestro país, que produce una conocida interferencia en la determinación de varias magnitudes bioquímicas. El objetivo del presente estudio es evaluar el efecto del metamizol en la determinación de CK y de TnTc y el potencial impacto de dicha interferencia en un protocolo bioquímico de dolor torácico. Para ello se diseñaron dos estudios, uno *in vivo* y otro *in vitro*, encontrándose una inhibición estadística, analítica y clínicamente significativa en la determinación de CK, pero no en la de TnTc. Por lo tanto, en los protocolos bioquímicos de dolor torácico que incluyen la determinación de CK, debe tenerse en cuenta la posible administración del fármaco, basándose el diagnóstico bioquímico de un posible SCA únicamente en la determinación seriada de TnTc.

Palabras clave: Isquemia miocárdica. Diagnóstico. Marcadores Biológicos. Troponina T. Creatina-kinasa. Metamizol

Summary. A study of the interference by metamizol on CK and cardiac TnT measurement in a cardiac damage protocol for the diagnosis of Acute Coronary Syndrome

Heart diseases are an important health problem in developed countries. The assessment of chest pain and the diagnosis of Acute Coronary Syndrome (ACS) are based on patient's clinical symptoms, electrocardiography and data from biochemical markers of myocardial damage, mainly cardiac troponins (cTnT and cTnI). The biochemical protocol developed at the Hospital Universitario Central de Asturias is based on the serial measurement of creatine-kinase (CK) and TnTc. Metamizol (Dipyrone) is a widely used analgesic drug in our country, producing a known interference in several biochemical tests. The aim of the present work was to study the effect of metamizol on CK and cTnT measurements, and the potential impact of such interference in a biochemical protocol for chest pain. Both "in vivo" and "in vitro" studies were carried out, showing a significant negative interference of metamizol on CK measurement but not on cTnT. Therefore, biochemical chest pain protocols which include measurement of CK must rule out the presence of metamizol, and, in case the drug is present, biochemical diagnosis of ACS must rely only on serial determinations of TnTc.

Key words: Myocardial Ischemia. Diagnosis. Biological Markers. Troponin T. Creatine Kinase. Metamizol

INTRODUCCIÓN

La patología cardíaca es un importante problema de salud en los países desarrollados, siendo el dolor torácico uno de los motivos de consulta más frecuentes en los Servicios de Urgencias. Para establecer el origen coronario de un dolor torácico, es imprescindible la realización seriada de electrocardiogramas y de marcadores cardíacos, por lo que se han establecido protocolos bioquímicos de lesión miocárdica para el diagnóstico de un Síndrome Coronario Agudo (SCA).

En el año 2000, el American College of Cardiology y la European Society of Cardiology (ACC/ESC) publicaron, de forma conjunta, la redefinición de infarto agudo de miocardio (IAM) (1,2). La nueva definición consiste en que si un paciente presenta un dolor torácico en el contexto clínico de sospecha de una patología cardíaca, se cataloga como IAM si muestra un valor de troponina cardíaca patológico o dos de la isoenzima CK-MB (masa), acompañado de una sintomatología isquémica, aparición de una onda-Q o los cambios indicativos de una isquemia en el electrocardiograma. Además, se definió como valor patológico de troponina cualquiera que fuese superior al percentil 99 del valor de referencia para la población normal, con una imprecisión analítica inferior o igual al 10%. Numerosos estudios han demostrado que el valor umbral con

¹Servicio de Bioquímica Clínica del Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.
²Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de Oviedo. Oviedo.

mayor capacidad de detección para la estratificación del riesgo del SCA y el diagnóstico de IAM es el establecido entre 0,03 y 0,06 ng/mL (3,4,5).

El protocolo utilizado en el Laboratorio de Respuesta Rápida del Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) se basa en la determinación seriada y conjunta de Srm-creatinina-kinasa;c.cat (CK) y Srm-troponina-T;c.masa (TnTc): al ingreso del paciente en el Servicio de Urgencias, a las cuatro y a las ocho horas siguientes.

Dada la existencia de antecedentes bibliográficos acerca de la interferencia que ejerce el metamizol sobre la determinación de la CK (6), el presente trabajo tiene como objetivo evaluar la repercusión de dicho efecto en el contexto del protocolo de marcadores bioquímicos de lesión miocárdica utilizado en el Laboratorio de Respuesta Rápida del HUCA.

Para ello se realizaron dos estudios, uno *in vivo* y otro *in vitro*. En el primero se analizó el efecto del fármaco sobre la determinación de la CK en un grupo de 10 pacientes ingresados en nuestro hospital que estaban recibiendo dicho tratamiento, previa solicitud de su consentimiento informado. Debido a la dificultad de valorar la TnTc en pacientes aleatorios tratados con metamizol, por presentar la población sana valores de TnTc indetectables en suero, se efectuó un estudio *in vitro* para evaluar la posible interferencia tanto en la determinación de TnTc como en la de CK.

MATERIAL Y MÉTODOS

En el estudio *in vivo* participaron 10 pacientes sin patología coronaria, cinco procedentes de la Unidad de Vigilancia Intensiva y cinco del Servicio de Cirugía General del HUCA, todos ellos en tratamiento con metamizol. Se determinó la concentración de CK, por duplicado, en los dos autoanalizadores disponibles en el Servicio de Bioquímica Clínica, en las muestras extraídas justo antes de la administración del fármaco, según la pauta terapéutica y, a intervalos de 60 minutos durante las seis horas siguientes. Este estudio no era adecuado para observar si había interferencia en la determinación de TnTc, ya que los valores de esta magnitud en la población sana son inferiores a 0,01 ng/mL. Por ello, se diseñó paralelamente un estudio *in vitro* donde se evaluó dicha interferencia tanto en la determinación de la TnTc como de la CK, ambas realizadas por quintuplicado y según las recomendaciones publicadas por la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (7).

Se prepararon dos mezclas de sueros, la primera (mezcla 1) con valores de CK y TnTc de 211 UI/L y 0,06 ng/mL, respectivamente, y la segunda (mezcla 2) con 2730 UI/L de CK y 10,55 ng/mL de TnTc. En ambas mezclas, se añadió metamizol hasta alcanzar unas concentraciones finales del fármaco de 1; 0,5; 0,25; 0,125; 0,063; 0,031 y 0,016 g/L. La concentración máxima que alcanza el fármaco en el organismo, según sus características farmacocinéticas, estaría incluida dentro del intervalo de las concentraciones estudiadas, ya que se estima que está entre 0,05 y 0,1 g/L (8).

La TnTc fue determinada por un inmunoanálisis de electroquimioluminiscencia en un Elecsys 2010 (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania). La CK se cuantificó en los analizadores Vitros 250 (Ortho-clinical Diagnostics, Rochester, Nueva York, EEUU) por un método colorimétrico basado en un dispositivo multicapa de química en fase seca, y

en un Modular Analytics SWA (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania), por un método inmunoturbidimétrico basado en la medida fotométrica de la velocidad de formación de NADPH. Para evaluar dicha interferencia se aplicó la prueba estadística no paramétrica U de Mann-Whitney (considerando significativos valores de $P < 0,05$), mediante el programa estadístico SPSS, versión 10.0 (Chicago, IL, USA).

RESULTADOS

Evaluación de la interferencia del metamizol. Estudio *in vivo*

En 5 de los 10 pacientes estudiados, la determinación inicial de CK (muestra extraída justo antes de la administración del fármaco) tenía valores extremadamente bajos, próximos o por debajo del límite de detección de la técnica para los dos analizadores (20 UI/L para el Vitros 250 y 3 UI/L para el Modular Analytics SWA), por lo que no fue posible estudiar la interferencia.

En los restantes cinco pacientes se observó un efecto inhibitor del fármaco sobre la determinación de la CK en el analizador Vitros 250, con porcentajes de inhibición entre un 9 y un 40% respecto al valor basal de CK. La máxima inhibición se observó entre la primera y segunda horas tras la administración del fármaco, pero el efecto no desaparecía en las seis horas posteriores a la administración del metamizol. En el analizador Modular Analytics SWA se observó interferencia del orden de la descrita en el Vitros 250 (entre 10 y 40%) en sólo tres de estos cinco pacientes, efecto que tampoco desaparecía en las seis horas siguientes. En los dos pacientes en que no se observó interferencia en el Modular, la variación de la actividad de CK observada a lo largo del tiempo osciló con respecto a la CK basal dentro de los márgenes de la imprecisión del método. En la tabla I se presenta el intervalo y el porcentaje medio de inhibición por tiempos, observado para cada uno de los analizadores.

A modo de ejemplo, en la figura 1 se representan gráficamente los resultados correspondientes a dos de estos pacientes. Uno de ellos (paciente 1) tenía valores de CK muy elevados debido a un politraumatismo, patología que cursa con destrucción del músculo esquelético y por tanto con gran elevación de la isoenzima muscular CK3 (9). Así, aunque el valor basal de CK antes de la administración de metamizol era superior a 3000 UI/L se obtuvo un resultado de 1600 UI/L en la determinación realizada una hora tras la administración del fármaco, máxima inhibición observada en el estudio *in vivo* (40%).

En el otro paciente representado (paciente 2) se observó inhibición únicamente en el analizador Vitros 250.

Evaluación de la interferencia del metamizol. Estudio *in vitro*

Dado que la interferencia observada fue más relevante para el analizador Vitros 250, sistema utilizado en el Laboratorio de Respuesta Rápida, y por lo tanto de potencial repercusión en el protocolo del dolor torácico, se efectuó el estudio *in vitro* para la determinación de CK, únicamente, en este analizador.

Se observó una interferencia estadísticamente significativa ($P < 0,05$, prueba U de Mann-Whitney) para la determinación de CK en las dos mezclas de sueros estudiadas, observándose

Tabla I. Efecto del metamizol sobre la determinación de CK. Estudio *in vivo*. Media del porcentaje de inhibición en función del tiempo transcurrido desde la última dosis de metamizol

Tiempo (h)	Vitros 250			Modular Analytics SWA		
	Media (%)	Mín (%)	Máx (%)	Media (%)	Mín (%)	Máx (%)
1	-21	-40	-11	-11	-40	5
2	-20	-25	-13	-11	-14	5
3	-13	-18	-10	-3	-10	4
4	-13	-18	-9	-7	-11	1
5	-12	-18	-9	-8	-11	3
6	-12	-15	-10	-11	-12	2

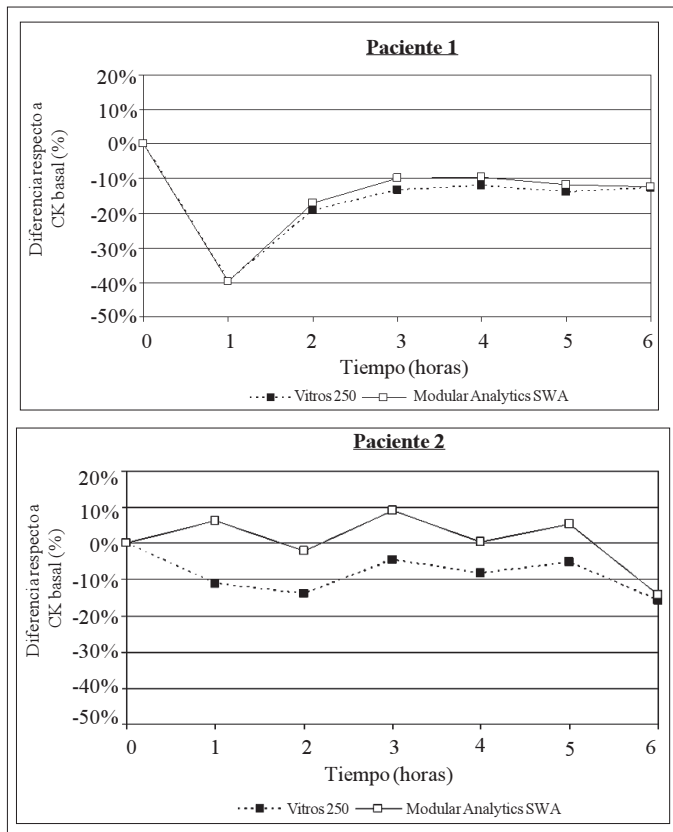


Figura 1. Efecto del metamizol en la determinación de CK. Estudio *in vivo*. Se representa la diferencia respecto a la CK basal, en %, en función del tiempo transcurrido desde la última dosis de metamizol.

una inhibición de la actividad de CK del 90,5% para la máxima cantidad del fármaco añadida. Dicha interferencia también fue analítica y clínicamente significativa según los criterios recomendados por la SEQC (10). Dada la imprecisión del método analítico estudiado en el analizador Vitros 250 ($s = 6,6$ UI/L y 33 UI/L; media = 149 UI/L y 1007 UI/L respectivamente), para la mezcla 1 de sueros (CK: 211 UI/L) la interferencia es analíticamente significativa si existen diferencias superiores a 19,8 UI/L, mientras que para la mezcla 2 de sueros (CK: 2730 UI/L) son necesarias diferencias superiores a 99 UI/L. Dichas diferencias se observaron a partir de concentraciones de metamizol añadida de 0,031 g/L para la mezcla 1 y a partir de 0,125 g/L para la mezcla 2. Puesto que la variabilidad

biológica intraindividual de la CK es del 22,8% (11), se consideraron clínicamente significativas diferencias superiores al 11,4% (10), que se observaron a partir de 0,031 g/L de metamizol añadida para la mezcla 1 y a partir de 0,250 g/L para la mezcla 2 (figura 2).

Por el contrario, en el caso de la TnTc, la interferencia no fue estadísticamente significativa.

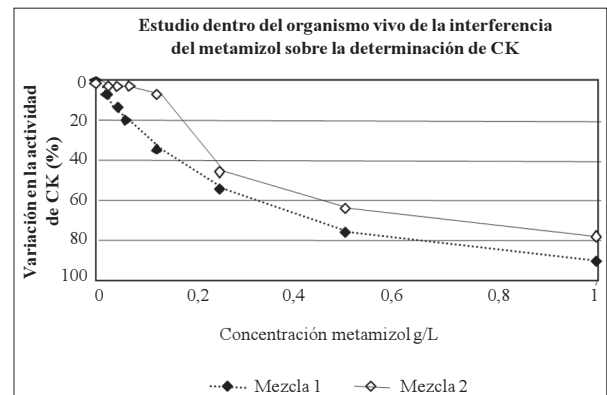
DISCUSIÓN

En el estudio *in vivo* se observó que el metamizol ejerce una inhibición sobre la determinación de CK en los dos analizadores, aunque de una mayor relevancia en el caso del Vitros 250 (tabla I), que no desaparece en las seis horas siguientes a la administración del fármaco. Estos resultados coinciden con los previamente descritos por Gascón et al. (6), que empleando sistemas de medida análogos a los del presente estudio (Kodak Ektachem 700 e Hitachi 747), encontraron interferencias en la determinación de CK en tres pacientes evaluados durante las seis horas posteriores a la administración del metamizol.

Dado que los 10 pacientes del estudio *in vivo* tenían pautada la administración de diferentes dosis de metamizol cada 6-8 horas, la acumulación residual del fármaco administrado en la dosis anterior podría justificar que cinco de ellos mostraran valores de CK próximos al límite de detección de la técnica o incluso indetectables ya en la primera muestra obtenida, previa a la administración de metamizol considerada como basal en este estudio.

En el estudio *in vitro* se observó una interferencia estadísticamente significativa de metamizol sobre la determinación de CK, para las dos mezclas de sueros. En este caso la inhibición llegó a ser prácticamente total para la máxima concentración del fármaco estudiada (1 g/L), correspondiendo estos valores aproximadamente a 10 veces la concentración máxima estimada que puede alcanzar el metamizol en la circulación sanguínea al ser administrada, habitualmente en torno a 0,1 g/L (8). En el estudio realizado por Gascón et al. (6) para una concentración de metamizol de 0,1 g/L la inhibición observada en la determinación de CK por el analizador Kodak Ektachem 700 fue aproximadamente de un 75%, frente al 28% observado en el analizador Vitros 250, lo que podría indicar que el sistema de química de fase seca actual parece presentar menor grado de interferencia que su homólogo anterior.

Figura 2. Estudio *in vitro*. Efecto de distintas concentraciones de metamizol (g/L) sobre la determinación de la actividad de CK en el analizador Vitros 250, para las dos mezclas de sueros estudiadas: mezcla 1 (CK=211 UI/L) y mezcla 2 (CK=2730 UI/L).



Por otra parte, el intervalo de interferencia observado en el estudio *in vivo* (10-40%) entra dentro de lo esperable a la vista de la inhibición observada *in vitro*, y dependerá de los valores de metamizol que se alcancen en cada individuo concreto.

Aunque el tamaño muestral del presente estudio es pequeño, ha permitido verificar el importante efecto inhibitorio que este fármaco continúa ejerciendo en la determinación de CK disponible actualmente en nuestros laboratorios y, lo que es más importante, conocer que dicho efecto perdura durante las 6 h siguientes a la administración del fármaco.

Con respecto a la determinación de TnTc, no se observaron diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las concentraciones de metamizol estudiadas.

Aunque, aunque el diagnóstico bioquímico de un Síndrome Coronario Agudo se basa en la determinación de una magnitud cardiospecífica, actualmente la Troponina cardiaca, T o I, tal y como recomiendan las guías clínicas (1,2), en la mayoría de los laboratorios se sigue realizando la determinación de CK. Si se pretende obtener información del resultado de esta última magnitud, y ésta se analiza en un analizador Vitros 250, es fundamental saber que el paciente no está tomando metamizol o no lo ha tomado en las 6 horas anteriores a la extracción de la muestra de sangre.

Dado que la administración de metamizol no interfiere significativamente en la determinación de TnTc, el diagnóstico bioquímico de un posible Síndrome Coronario Agudo no se verá afectado por la administración del fármaco, ya que este diagnóstico se basa en el valor de troponina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined: a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21: 1502-13.
2. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations. *Circulation* 2000; 102: 1193-209.
3. Zarich SW, Bradley K, Mayall ID, Bernstein LH. Minor elevations in Troponin T values enhance risk assessment in emergency department patients suspected myocardial ischemia: analysis of novel troponin T cut-off values. *Clin Chim Acta* 2004; 343: 223-9.
4. Collinson PO, Stubbs PJ, Kessler AC. Multicentre evaluation of the diagnostic value of cardiac Troponin T, CK-MB mass and myoglobin for assessing patients with suspected acute coronary syndromes in routine clinical practice. *Heart* 2003; 89: 280-6.
5. Solymoss BC, Bourassa MG, Fortier A, Theroux P. Evaluation and risk stratification of acute coronary syndromes using a low cut-off level of cardiac troponin T, combined with CK-MB mass determination. *Clin Biochem* 2004; 37: 286-92.
6. Gascón N, Otal C, Martínez-Brú C, Mercé J, Cortés M, Arcelus R, et al. Dipyron interference on several common biochemical tests. *Clin Chem* 1993; 39: 1033-6.
7. Comisión de efectos de los medicamentos en Química Clínica. Documento B: protocolo para la valoración *in vitro* de las interferencias por medicamentos. *Boletín Informativo SEQC* 1991; 62: 4-7.
8. Levy M, Zylver E, Rosenkranz B. Clinical pharmacokinetics of dipyron and its metabolites. *Clin Pharmacokinet* 1995; 28: 216-34.
9. Strecker W, Gebhard F, Perl M, Rager J, Buttenschon K, Kinzl L, et al. Biochemical characterization of individual injury pattern and injury severity. *Injury* 2003; 34: 879-87.
10. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Comisión efectos de los medicamentos en química clínica. Criterios para la valoración de la significación analítica y clínica de las interferencias en bioquímica clínica. *Quim Clin* 1995; 14: 107-109.
11. Fraser CG, Kallner A, Kenny D, Petersen PH. Introduction: strategies to set global quality specifications in laboratory medicine. *Scand J Clin Invest* 1999; 59: 477-8.

Correspondencia

Francisco V. Álvarez Menéndez
Servicio de Bioquímica Clínica
Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo)
falvarez@arrakis.es