



## ENZIMAS PARA EL DIAGNOSTICO CLINICO

### Brandan, Nora

Profesora Titular. Cátedra de Bioquímica. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste.

### Luponio, Alberto

Jefe de Trabajos Prácticos. Cátedra de Bioquímica. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste.

### Centurión, Miguel Angel

Jefe de Trabajos Prácticos. Cátedra de Bioquímica. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste.

### Golobisky, Virginia

Ayudante alumna por concurso. Cátedra de Bioquímica. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste.

Introducción.....	1
Desarrollo .....	2
Creatín fosfo quinasa o CPK .....	2
Lactato deshidrogenasa ó LDH.....	2
Transaminasas o Aminotransferasas GOT o AST y GPT o ALT .....	4
Fosfatasa Acida o Fac .....	5
Fosfatasa Alcalina o Fal.....	5
Amilasa .....	6
Bibliografía .....	6

## Introducción

Los principios de la enzimología encuentran aplicación práctica en el laboratorio clínico en la medición de los niveles enzimáticos de las concentraciones de sustrato en plasma y tejidos de los individuos enfermos. El fundamento racional de la medición de actividades enzimáticas en plasma se basa en la premisa de que los cambios en los niveles de enzimas plasmáticas reflejan cambios que han tenido lugar en un tejido u órgano específico.

Las enzimas plasmáticas son de dos tipos: las de mayor concentración circulante, específicas del plasma y con un papel funcional en éste; mientras que las del segundo tipo comprenden **enzimas plasmáticas inespecíficas**, presentes normalmente a niveles muy bajos sin función alguna conocida en la sangre. En el primer grupo se incluyen las enzimas asociadas con la coagulación de la sangre (por ej., trombina), disolución del coágulo de fibrina (plasmina) y modificación de quilomicrones (lipoproteína lipasa). Generalmente son sintetizadas en el hígado, pero también se encuentran en la sangre en concentraciones equivalentes o mayores que en los tejidos.

Las enzimas específicas no plasmáticas son más importantes en las enfermedades de tejidos y órganos. Normalmente, los niveles plasmáticos son muy bajos o nulos. Una agresión en forma de cualquier proceso patológico puede provocar cambios en la permeabilidad de la membrana celular o incrementar la muerte celular, dando lugar a la liberación de enzimas intracelulares en el plasma. En casos de cambio de permeabilidad las primeras enzimas que aparecerán en el plasma serán las de menor peso molecular y cuanto más

grande sea el gradiente de concentración entre los niveles intra y extracelular, más rápidamente difundirá la enzima. Las enzimas citoplasmáticas aparecerán en el plasma antes que las enzimas mitocondriales y cuanto mayor sea la cantidad de tejido dañado, mayor será el incremento en el nivel plasmático. Las enzimas específicas no plasmáticas desaparecen del plasma a velocidades diferentes, según la estabilidad de la enzima y su susceptibilidad al sistema reticuloendotelial.

En el diagnóstico de la implicación de un órgano específico en un proceso patológico será ideal poder identificar enzimas específicas para cada órgano. Esto es improbable, ya que el metabolismo de muchos órganos es muy parecido. La alcohol deshidrogenasa del hígado y la fosfatasa ácida de la próstata son útiles para la identificación específica de enfermedades en estos órganos. Al margen de estos dos ejemplos, hay muy pocas enzimas que sean específicas de órganos. Sin embargo, la proporción de diferentes enzimas varía de tejido a tejido. Este hecho, combinado con un estudio de la cinética de aparición y desaparición de determinadas enzimas en el plasma, permite un diagnóstico de la implicancia de un órgano específico.

Las enzimas plasmáticas no funcionales comprenden a las que existen en las secreciones exocrinas y a las enzimas intracelulares verdaderas. Las enzimas exocrinas, amilasa pancreática, lipasa, fosfatasa alcalina y fosfatasa ácida prostática, difunden en forma pasiva al plasma. Las enzimas intracelulares verdaderas están normalmente ausentes de la circulación.

## Desarrollo

Los valores bajos de enzimas no funcionales que se encuentran por lo general en el plasma, aparentemente tienen su origen en la destrucción rutinaria normal de los eritrocitos, leucocitos y otras células. Con la muerte acelerada de éstas células, las enzimas solubles entran en la circulación. Aunque los valores elevados de enzimas plasmáticas se interpretan generalmente como prueba de necrosis celular, el ejercicio intenso también da por resultado la liberación de cantidades importantes de enzimas musculares.

Las isoenzimas son enzimas que catalizan la misma reacción, pero que se desplazan de forma diferente en la electroforesis. Sus propiedades físicas pueden ser también, aunque no necesariamente, diferentes. El mecanismo más común de formación de isoenzimas supone el ordenamiento de subunidades que provienen de dos loci genéticos diferentes en distintas combinaciones para formar la enzima polimérica activa.

Las isoenzimas más importantes que han sido estudiadas para aplicaciones clínicas son:

### Creatín fosfo quinasa o CPK

Aparece en forma de dímero con dos tipos de subunidades, la M (tipo músculo) y la B (tipo cerebro). En el cerebro, ambas subunidades son, desde el punto de vista electroforético del mismo tipo y se designan B. En el músculo esquelético, las subunidades son ambas del tipo M. Las isoenzimas que contienen las subunidades del tipo B y del tipo M (MB) sólo se encuentran en el corazón (miocardio).

Otros tejidos contienen cantidades variables de las isoenzimas MM y BB.

Las isoenzimas se numeran empezando por la especie que se desplaza más rápidamente hacia el ánodo en la electroforesis, y son CPK1 (BB) o "rápida", CPK2 (MB) o "intermedia" y CPK3 (MM) "lenta".

La CPK2 no debe superar el 6% de la CPK total. Su valor normal varía con el método usado y oscila entre las 10-50 UI/ lt. A 30°C.

Aumenta su actividad:

- En las **miopatías congénitas** (distrofia muscular progresiva, distrofias miotónicas, etc.) y en las adquiridas: dermatomiositis, polimiositis, etc., incluidas las traumáticas. Sirve como marcador bioquímico para la detección de portadores de distrofia muscular progresiva. Se han observado aumentos de la CPK, incluso de la isoenzima MB, en rhabdomiomas, neoplasias pulmonares y otras.
- En el **infarto de miocardio**, donde posee un valor diagnóstico, especialmente su fracción MB, en los primeros días, junto a las transaminasas y a la lactato deshidrogenasa. Es acentuado si existe shock cardiogénico. La cardiversión aumenta, además, la fracción MM.
- Aumenta también la fracción MB en la cirugía y en los traumatismos cardíacos, así como en algunas miocarditis. Moderadamente en la insuficiencia cardíaca congestiva.
- En distintas enfermedades: accidente cerebrovascular, hipotiroidismo, embolia periférica, incluso ocasionalmente neumonías. Igualmente en el shock no cardiogénico (primero, solo MM y luego, además, la fracción MB) y en el alcoholismo agudo, especialmente si existe *delirium tremens*.
- Durante las *maniobras fisioterápicas* con ejercicio de la musculatura esquelética (por ej. profilaxis de trombosis), pero sobre todo en los grandes esfuerzos físicos, como carreras de maratón, donde además de la isoenzima muscular (MM) aumenta la cardíaca (MB). También sucede en los *síndromes convulsivos*.
- En grandes *quemaduras* y en los *postoperatorios*.

Disminuye en la **artritis reumatoide** y en otros procesos reumáticos inflamatorios.

### Lactato deshidrogenasa ó LDH

Es una enzima tetramérica que contiene solo dos subunidades distintas: las designadas H del corazón (miocardio) y las M del músculo. Estas dos subunidades se combinan de cinco formas diferentes:

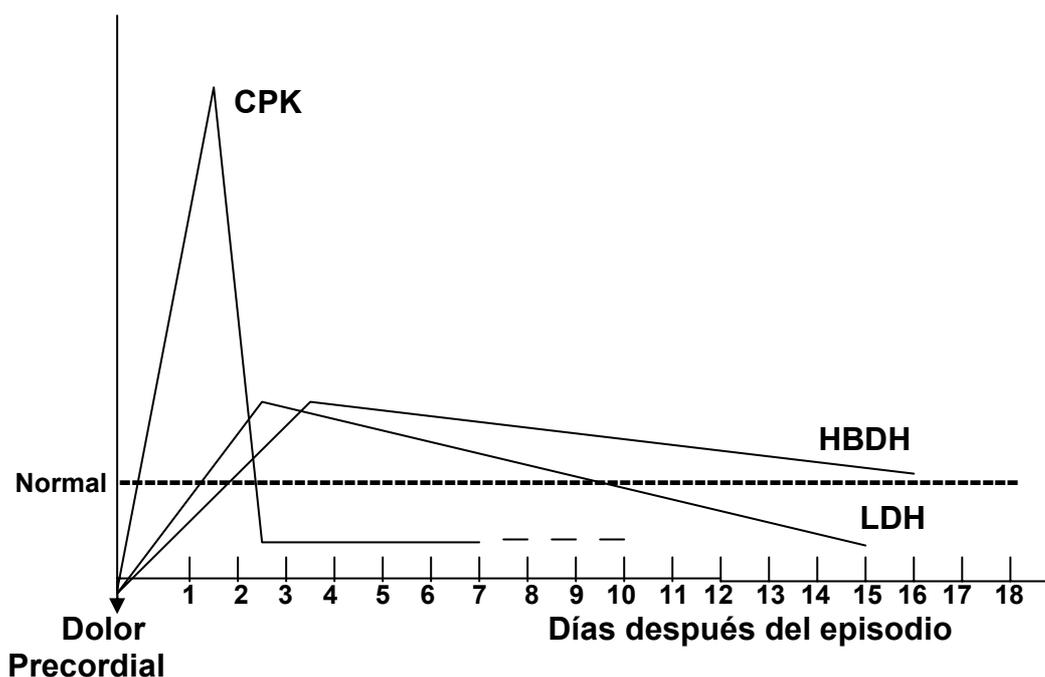
Tipo	Composición	Localización
LDH1	HHHH	Miocardio y eritrocito
LDH2	HHHM	Miocardio y eritrocito
LDH3	HHMM	Cerebro y riñón
LDH4	HMMM	Hígado y músculo esquelético
LDH5	MMMM	Músculo esquelético

La deshidrogenasa del ácido láctico presente en el suero normal a concentraciones que oscilan entre 200 y 680 U/ml y en unidades internacionales hasta un máximo de 220 mUI/ml, puede experimentar elevaciones en los siguientes casos:

- **Infarto de miocardio**, precozmente, a las 24-36 hs. y en forma bastante constante y acentuada como para que constituya un signo bioquímico fiel en el diagnóstico. Su aumento se prolonga bastante días, hasta el 7º o incluso el 16º, cuando ya se normalizó la elevación de las transaminasas.
- **Cáncer** diseminado, constantemente. También en los linfomas. Aunque inespecífico, es un índice de proliferación neoplásico.
- **Distrofia muscular progresiva** en grado escaso y de modo ocasional.
- **Hepatitis aguda** con ictericia. A veces, en los procesos hepáticos crónicos.
- **Dermatomiositis y accidentes cerebrovasculares.**
- A veces en casos de arritmias cardíacas sin infarto y en enfermos nefríticos.
- En distintas **hemopatías**: crisis hemolíticas, eritroblastosis fetal, anemias megaloblástica, trombopenias, etc.
- En diversas infecciones: malaria o paludismo, SIDA, especialmente si coexiste con tuberculosis o neumocistosis, neumonía.

En realidad pasa la deshidrogenasa en exceso a la sangre en toda *destrucción histica*, traumática, infecciosa o neoplásica, especialmente del miocardio, pero también de otros músculos estriados, del hígado, de riñón, de cerebro y de tumores malignos.

Es, por tanto, un signo inespecífico más de organicidad del proceso, pero dada su constante y mayor elevación en el *infarto de miocardio*, puede confirmar este diagnóstico si han podido excluirse las otras causas.



Nótese en el cuadro como la CPK se eleva rápida pero brevemente; la  $\alpha$ - hidroxibutírico deshidrogenasa (HBDH) aumenta lentamente, pero persiste en más tiempo, mientras que la LDH lo hace en menor medida.

Después de la lesión del tejido cardíaco, la rotura celular libera CPK2 a la sangre dentro de las primeras 6-18 horas después de un infarto, pero la liberación de LDH se retrasa respecto a la aparición de CPK2 en 1-2 días. Normalmente, la actividad de la isoenzima LDH2 es mayor que la de la LDH1; sin embargo, en el caso de infarto, la actividad de la LDH1 supera a la de la LDH2 en el mismo momento aproximadamente en que los niveles de CPK2 , vuelven a la línea de base (48-60 horas).

El cambio de las isoenzimas de la LDH junto a una CPK2 incrementada es diagnóstico de un infarto de miocardio virtualmente en el 100% de los casos. Un aumento en la actividad de la LDH5 es un indicador de congestión hepática. De este modo, se pueden seguir complicaciones secundarias de la lesión cardíaca.

El método electroforético de determinación de enzimas cardíacas es demasiado lento y poco sensible para que resulte útil en situaciones de urgencia.

## Transaminasas o Aminotransferasas GOT o AST y GPT o ALT

Actualmente se determina por separado la glutámico oxalacético transaminasa o GOT, llamada también aspartatoaminotransferasa o AST, y la glutámico pirúvico transaminasa o GPT o alanín aminotransferasa o ALT. En el suero normal abunda más la primera que la segunda. En el hepatocito, la GPT es una enzima citoplasmática, mientras que la GOT es bilocular: se encuentra tanto el citoplasma como en las mitocondrias.

El suero contiene normalmente de 8 a 40 U, con un promedio de 20 de estas transaminasas. Por encima de 40 U debe considerarse patológica e indica la existencia de un proceso de necrosis hística generalmente miocárdica o hepática, con paso a la sangre circulante de transaminasa, Hoy se sabe que no es necesaria la necrosis para la liberación de estas enzimas y que basta un trastorno reversible de la permeabilidad celular, por los menos en los aumentos de GPT, más "superficial" en el hepatocito.

En unidades internacionales se considera actualmente como límite superior de la normalidad hasta 12 mU/ml, tanto para la GOT como para la GPT.

Aumentos patológicos de las transaminasas séricas ocurren en los siguientes casos:

- **Infarto de miocardio**, a partir de las primeras 6 horas y por un lapso de 4 a 6 días, alcanzándose los valores máximos a las 36 horas.
- **Hepatitis aguda**, con ictericia parenquimatosa. La GPT suele elevarse muy por encima de la GOT, alcanzándose cifras en la primera de más de 100 U y aun 3000 U o superiores. Esto estaría en relación con una lesión superficial o difusa de los hepatocitos. Las transaminasas se elevan no solo en las hepatitis víricas (A, B, C o D) sino también en las tóxicas o medicamentosas, y en las isquemias y/o estasis hepática.
- En la hepatitis alcohólica aguda hay una mayor elevación de la GOT con respecto a la GPT. La cirrosis hepática ocasiona también ligeros aumentos.
- Es típica en la hepatitis la relación  $GPT > GOT > LDH$ , mientras que normalmente, así como en la cirrosis y obstrucción de vías, existe la fórmula  $LDH > GOT > GPT$ . El aumento preferente de la GOT indica lesión profunda, que afecta las mitocondrias.
- En la *pancreatitis aguda* discretos aumentos, por la hepatopatía precedente acompañante. Es progresivo el aumento de la GOT con elevación de la fosfatasa alcalina o FAL en las pancreatitis de origen biliar.
  - Embolia o trombosis con infarto y necrosis hística de cualquier localización, excepto, por lo general, en el cerebro. Las elevaciones son discretas, inconstantes y de corta duración en estos caso.
  - Afecciones musculares: polimiositis, dermatomiositis, distrofia muscular, traumatismos musculares extensos, mioglobinurias y ejercicio muscular violento o sostenido.

## Fosfatasa Ácida o Fac

Normalmente con valores inferiores a 1,5 U Bodansky. En unidades internacionales, la fosfatasa ácida total no debe sobrepasar las 11 mU/ml y la "prostática", 4 mU/ml.

El hecho de que las cifras sean sensiblemente iguales en la mujer y el hombre nos habla a favor de que, fisiológicamente, el origen de esta fosfatasa no es la de próstata, sino del hígado y bazo probablemente.

Patológicamente:

- El hallazgo de cifras elevadas de fosfatasa ácida suele darse como sinónimo de *carcinoma de próstata metastatizado* (ya que la fosfatasa ácida originada en la próstata es vertida en el sano directamente al semen y orina, y no a la sangre), pero también los *nódulos prostáticos malignos*, incluso algunos casos de *hipertrofia prostática benigna* o de *prostatitis*, pueden hacerlo aunque con valores más discretos.
- En enfermedades óseas de otro origen pueden registrarse elevaciones de la fosfatasa ácida: *hiperparatiroidismo primario* y *metástasis carcinomatosas* de diversas procedencias o linfomatosas (enfermedad de Hodgkin); excepcionalmente en el mieloma. También en la *enfermedad de Paget*.
- En la *enfermedad de Gaucher* y en la de *Niemann-Pick*, igualmente, se comprueban valores altos.
- En la embolia pulmonar y en otras lisis plaquetarias (trombosis, trombocitopenia por destrucción, no por aplasia).
- En las *hemopatías malignas*: leucemias mieloides o linfoides o crónicas, de células peludas, mielomonocíticas. También en la anemia megaloblástica, anemia hemolítica, policitemia vera, etc.

## Fosfatasa Alcalina o Fal

En el suero humano existen varios tipos de fosfatasa alcalina, una enzima derivada de la membrana celular cuya función fisiológica no es conocida y que hidroliza ésteres fosfóricos sintéticos a pH 9. Esta actividad enzimática está ubicada en hueso, intestino delgado, hígado y placenta.

Aumenta generalmente la fosfatemia en los períodos de crecimiento y reparación ósea.

La cifra media normal de la FAL es de 1,5 a 5 U Bodansky. Durante el embarazo aumenta la fosfatasemia hasta valores 3 veces superiores a lo normal al final del primer trimestre, normalizándose luego de las 6 semanas del parto, aunque puede persistir un ligero aumento durante todo el período de lactancia.

Se registran aumentos de la FAL, patológicos, en los siguientes casos:

- **Ictericia obstructiva**, que determinan elevaciones notables de forma característica por su constancia, dato de valor diferencial frente a la parenquimatosa. En neoplasias de las vías biliares, especialmente en el **ampuloma**, puede faltar ictericia o ser intermitente, mientras que sube la FAL de modo constante y marcado. Igualmente aumenta en la **obstrucción intrahepática** por cirrosis biliar primaria.
- En el **hiperparatiroidismo primario** (enfermedad de Reckling-Hausen), donde los valores alcanzados son superiores, a veces, a 50 o 60 U Bodansky.
- En la **enfermedad de Paget u osteitis deformante**, donde la fosfatasemia alcanza valores máximos, hasta 200 U Bodansky.
- En distintas **neoplasias óseas**: en el carcinoma osteolítico metastásico y sobre todo en los casos con metástasis hepáticas.
- En el **cáncer de próstata** con metástasis óseas, aunque aquí predomina especialmente la elevación de la fosfatasa ácida.
- En el **mieloma múltiple**, sólo en algunos casos.
- En el **raquitismo**, con ligeros aumentos en los casos leves y mucho mayores (60 U Bodansky o más) en las formas graves. Su descenso con el tratamiento sirve de índice objetivo para valorar su eficacia.

- En otros procesos óseos tales como fracturas en cicatrización o en la sífilis ósea suelen haber aumentos discretos.

La disminución de la fosfatemia suele ocurrir en los siguientes casos:

- En la **hipofosfatasa**.
- En el **hipotiroidismo infantil**, con o sin cretinismo.
- En el **escorbuto**, excepto en la calcificación de hemorragias.
- En la **enfermedad celíaca**.
- En la **acondroplasia**.

## Amilasa

Existen dos isoenzimas de la amilasa: la "P" o pancreática, que pasa más fácilmente a la orina y la "S" o salival, más rápida en la electroforesis. Su distinta proporción tiene interés diagnóstico, especialmente en las parotiditis para confirmar o descartar la complicación pancreática. Normalmente existe una proporción de las isoenzimas P (40%) y S (60%).

Aumentos de la amilasemia se observan:

- En las **pancreatitis agudas** como hallazgo característico, excepto en los casos de necrosis fulminante, que no permiten la elevación de la amilasemia. También en las **pancreatitis secundarias** a hepatitis agudas por virus, lo cual tiene valor para diagnosticar esta complicación.
- En la **úlcera gástrica** penetrante en páncreas. En estos casos, los aumentos son mucho menores que en la pancreatitis aguda. En distintos procesos abdominales parapancreáticos: gastritis, úlcera duodenal perforada, peritonitis, etc., hay discretas elevaciones de la amilasemia.
- En los traumatismos pancreáticos y en la obstrucción del conducto pancreático o del esfínter de Oddi por litiasis o carcinoma.
- En la **parotiditis**, sobre todo si es bilateral, generalmente entre el 5º y 7º día de enfermedad. A veces, el aumento se exagera por participación pancreática. La litiasis salival con obstrucción determina también hiperamilasemia.

## Bibliografía

1. Alfonso Balcells. La clínica y el Laboratorio. 17ª edición. 1999.
2. Thomas M. Devlin. Bioquímica. Libro de texto con aplicaciones clínicas. Tercera edición. 2000.
3. Bioquímica de Harper. 13ª edición. 1996.
4. Harrison. Principios de Medicina Interna. 13ª edición. 1994.
5. El Manual Merck. Décima edición. 1999.
6. Fundamentos de Medicina. Manual de Terapéutica. Novena edición. 2000.