

las enzimas en la práctica clínica

Versión grabada de la conferencia dictada
en el Hospital de las Fuerzas Armadas

El tema de la enzimología ha adquirido enorme actualidad, pero una serie de nubes están oscureciendo la realidad, no dejándole ver al clínico lo que realmente debe utilizar y hasta donde debe exigir en un estudio enzimático. Más de setecientas enzimas se han descrito hasta el momento por los bioquímicos que se han dedicado al tema; y son sobre todo los bioquímicos o los médicos que se dedican a la bioquímica, los que han publicado la mayoría de los libros y trabajos sobre el tema que nos ocupa.

Hemos tratado de descartar todo lo que se ha descrito como enzimología bioquímica pura, y extraer un grupo de enzimas que —al día de hoy— utilizamos en la práctica clínica y que nuestra experiencia nos ha enseñado a manejar al lado del enfermo con excelentes resultados.

CUADRO 1

Enzima	Sigla	Valores normales (suero) mU/ml.
Transaminasa glutámico oxalacética	GOT	12
Transaminasa glutámico pirúvica	GPT	12
Lacticodehidrogenasa (total)	LDH	195
Lacticodehidrogenasa (hepática)	LDH5	55
Lacticodehidrogenasa (cardíaca)	LDH1	140
Fosfatasa alcalina	FA	20 — 48
Creatin fosfoquinasa	CPK	1,5
Creatin fosfoquinasa activada	CPK	50
Glutamato dehidrogenasa	GLDH	0,9
Leucin aminopeptidasa	LAP	8 — 22
Gamma glutamii transpeptidasa	γ GT	6 — 28 ♂ 4 — 18 ♀

La LDH1 se conoce también como alfa hidroxibutirato dehidrogenasa (α HBDH). Comúnmente se dosifica la CPK activada. Otras enzimas que no hacemos referencia, pero que en cierto momento han pretendido tener su jerarquía, son: SDH (sorbitol dehidrogenasa) con la particularidad que es la única órgano específica del hígado; aldolasa, colinesterasa y ornitil carbamil transferasa. La amilasa, ampliamente conocida y perfectamente manejada por el clínico, no debe ser motivo de

nuestro tema, al igual que las fosfatasas.

Las enzimas a que hacemos referencia en el cuadro 1 son de fácil ejecución, a través de técnicas sencillas, con equipos muy precisos y con productos provenientes de laboratorios que han standarizado el "modus operandi" a tal punto que puede realizarlas cualquier ayudante de laboratorio entrenado a tal efecto. Otra cosa es la interpretación de los resultados, referidos a la clínica.

La dosificación enzimática no tiene falsos positivos, es decir, cuando una enzima está alterada en su valor sérico, ello responde a un hecho anormal a nivel de los tejidos que se debe clasificar y cuantificar. Por ello, la dosificación enzimática detecta variaciones mínimas en esas estructuras, variaciones que están en el límite de la fisiología normal.

La dosificación y estudio de las variaciones enzimáticas en el suero, tiene un gran valor desde el punto de vista diagnóstico, pronóstico y de evaluación terapéutica, como también de criterio evolutivo.

Si bien no tenemos posibilidades de internarnos en el terreno bioquímico, ya que no es nuestro campo, algunos conceptos fundamentales de la mecánica y la fisiología enzimática deben ser abordados para aclarar esta exposición.

Las enzimas comenzaron a dosificarse y a interpretarse en forma empírica; la enzima está presente en los tejidos, en el espacio intercelular y en el suero sanguíneo. Las dosificaciones comenzaron a realizarse en este último, que es el lugar donde, a través de diversos mecanismos, existe un equilibrio entre la oferta tisular y la excreción. Estos mecanismos mantienen los valores séricos estables dentro de las cifras que se pueden leer en la última columna de la Tabla 1 y que llamamos normales.

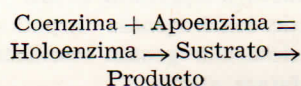
Entre la célula de los tejidos, el espacio intercelular y el suero sanguíneo, hay un equilibrio; pero dicho equilibrio soporta un gradiente que va de mayor a menor, partiendo de la célula donde la actividad enzimática es unas 10.000 veces más elevada que la del suero. En éste estamos, pues, dosificando fenómenos que han sucedido a nivel celular a diez mil veces más entidad.

Pero dentro de la célula las enzimas se localizan en distintos compartimentos de la misma; hay enzimas básicamente citoplasmáticas (GPT — LDH) en tanto otras, como la GOT, están tanto en el citoplasma como en las mitocondrias. Otras, caso de la GLDH, son prácticamente mitocondriales. Como ejemplo, digamos: en el hígado, la actividad de la GOT es aproximadamente un 20 % superior a la de

la GPT. Sin embargo, la totalidad de la GPT se localiza en el citoplasma y un 60 % de la GOT tiene esa ubicación, siendo el resto (40 %) de localización mitocondrial. De ahí que debamos desterrar, por erróneo, el concepto de GPT como enzima hepatocítica, como si fuera una enzima organo específica. Lo que sucede es que en el caso de lesiones hepatocíticas extensas, pero reversibles —hepatitis vírica no complicada— el espectro sérico es un reflejo de la actividad enzimática del citoplasma de la célula hepática.

De lo expuesto es fácil deducir que la dosificación de enzimas aisladas no tiene valor alguno. Estas deben realizarse de acuerdo a un diagrama o "mapa" que responde a un grupo de enzimas que caracteriza a un tejido. Y esto surge porque no existe, en la práctica, una enzima que caracterice un tejido y a la vez tenga significado clínico.

Hemos dicho que en el suero sanguíneo están presente todas las enzimas; allí las dosificamos y también en el suero hay un sinnúmero de sustratos. ¿Por qué no se produce en el suero la reacción enzimática? En realidad, la enzima verdadera (holoenzima) está formada por la unión de la coenzima y la apoenzima:



Esta holoenzima está presente en los tejidos. En el suero sanguíneo se encuentra la apoenzima, cuya actividad medimos, no pudiendo reaccionar espontáneamente por la ausencia de su coenzima. Esta apoenzima, comúnmente llamada enzima, para que reaccione debe ser complementada con la coenzima, una de ellas, es el NAD (nicotinamida adenin dinucleotido). Estos métodos de dosificación reciben el nombre genérico de técnicas NAD dependientes, realizándose su dosificación en el espectro de la luz ultravioleta. Sintetizando: medimos la actividad de la enzima a través de la aparición o desaparición de la coenzima (NAD) que estequiométricamente equivale a enzima.

Además, los métodos actuales de dosificación son cinéticos, es decir, dosifican la coenzima a me-

dida que la reacción se realiza y no, como se hacía anteriormente, luego de un período de tiempo prolongado. Este ha sido uno de los logros más importantes en la dosificación enzimática, pues los espacios de tiempo actuales, de sólo tres minutos, difieren enormemente de los usados clásicamente. En ese lapso de 3 m. se hacen lecturas múltiples, lo que, promediando, nos da una velocidad de reacción prácticamente constante. Otro hecho de suma importancia es el referente a la temperatura en que se realiza la técnica de la dosificación: a 37° C. —temperatura usada en las técnicas clásicas— las enzimas se desnaturalizan proporcionalmente al tiempo transcurrido. Hoy, trabajando a 25° C. ese riesgo ha sido superado. En resumen: el método de elección utilizado en la actualidad es el cinético-ultravioleta a 25° C.

Existe un acuerdo internacional en la manera de expresar los resultados de las dosificaciones enzimáticas. Se ha recomendado definir la Unidad Internacional (UI) como la actividad enzimática capaz de catalizar la transformación de un micromol de sustrato por minuto a 25° C. de un mililitro de suero. Para el uso común, se refiere la UI a 1 ml., por lo que se expresa mU/ml.

HIGADO Y VIAS BILIARES

Nos referiremos en primer lugar a la hepatitis vírica. Durante el período de incubación de esta enfermedad las enzimas séricas están dentro de valores normales. Pero la elevación de las mismas precede en varios días a la aparición de los síntomas prodrómicos. Cuando la enfermedad evoluciona, obtendremos una imagen del citoplasma de la célula hepática: GOT y GPT elevadas, pero ésta por encima de GOT. Estudiando los valores de GPT digamos que si éstos se mantienen por debajo de 50 mU/ml. debemos pensar en el toque hepatocítico secundario, como puede verse en la mononucleosis infecciosa. En ese momento poco nos aclarará la determinación de otras enzimas. La actividad sérica precede siempre a la elevación de los valores de las bilirrubinas, como puede apreciarse en la figura 1. Este

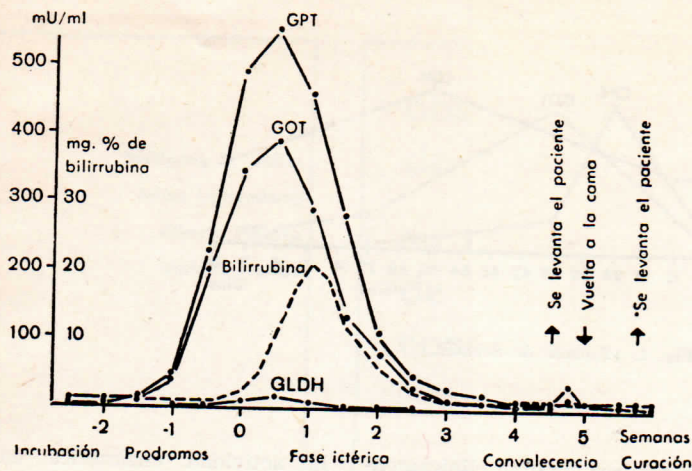


Fig. 1. (Tomada de Schmidt.)

hecho es fundamental, ya que nos pone a cubierto de dejar sin diagnóstico una hepatitis virósica, modalidad anictérica, descartar dadores de sangre en esa fase y controlar un empuje lesional, sin alteraciones de las bilirrubinas, en el curso de una hepatitis conocida. De lo dicho surge un concepto: es imprescindible seguir una hepatitis con dosificaciones enzimáticas periódicas, trazar una curva enzimática evolutiva que al principio podrá realizarse cada 72 horas y luego una vez por semana. Frente a la aparición de nuevos elementos clínicos, deberá trazarse un mapa enzimático más completo. De esta manera, podremos detectar un curso grave de la enfermedad cuando, por ejemplo, dentro de un marco de actividad transaminásica elevada, GOT asciende por encima de GPT. Esto sucede cuando la imagen lesional citoplasmática se agrava con lesiones de ultraestructuras (mitocondrias).

Una hepatitis virósica puede complicarse con una colostasis intrahepática, o la colostasis puede aparecer en forma pura, sin lesión, o muy poca, del hepatocito. En este último caso, puede plantearse el problema de hacer un diagnóstico diferencial con la colostasis sub o extrahepática. El estudio enzimático es, en todos estos casos, de gran utilidad.

En la forma pura de la colostasis intrahepática, las transaminasas están muy poco elevadas, sobre todo en la primer etapa,

cuando la hipertensión canalicular no ha afectado a la célula hepática. La LDH, al igual que la isoenzima hepática, aparecen dentro de límites séricos normales. GLDH con valores medios que se ubican en las 5 mU/ml. y γ GT que puede llegar a valores de 500 mU/ml. Esta última de enorme valor diagnóstico. Si aparece la lesión hepatocítica, o la colostasis es la complicación en la evolución de una hepatitis conocida, al cuadro enzimático descrito se agregará un valor elevado de ambas transaminasas.

Si la colostasis es extrahepática, la GLDH se elevará a cifras de 10 mU/ml. o más y la γ GT pasa las 600 mU/ml. Si existen dudas clínicas, se puede realizar el test de la prednisona. Se administran 40 mg. diarios de prednisona durante tres días y se repite el mapa enzimático: en las colostasis intrahepáticas el descenso de γ GT llega a más de la mitad, mientras que las cifras de GLDH permanecen incambiadas. Si la colostasis es subhepática, ambas enzimas, GLDH y γ GT no se modifican. Otra enzima que es de gran utilidad en el estudio de las colostasis intrahepáticas es la LAP, que se encuentra aumentada.

HEPATOPATIAS CRONICAS

De muy poca utilidad diagnóstica son las dosificaciones enzimáticas en estas afecciones. La clínica, el laboratorio y sobre

todo la PBH, son elementos insustituibles en la etapa de diagnóstico. Pero una vez logrado éste, las dosificaciones enzimáticas, el "mapa" hepático, nos será de gran utilidad y precisión, realizado en forma seriada, para seguir el curso de la enfermedad.

Estos procesos evolucionan con frecuentes cambios en el aspecto patológico, cambios que ofrecen muy pocas manifestaciones clínicas, y cuando ellas aparecen lo hacen en forma tardía con respecto a la lesión anatómica.

En las cirrosis, la γ GT se eleva, preponderantemente por el proceso de fibrosis; la GOT y GPT elevadas, pero aquella por encima de ésta. La LDH dentro de cifras normales y la GLDH con cifras elevadas.

Todo lo antedicho no debe tomarse como un esquema rígido, sino como una orientación general, ya que los procesos hepáticos nunca aparecen, desde el punto de vista fisiopatológico, como lesiones puras. Fibrosis, colostasis intrahepática, insuficiencia hepatocítica, estasis circulatoria, etc., tienen cada una de ellas su manifestación enzimática afectada por diversos parámetros, y cada uno de ellos se manifestará en las diferentes variaciones de las enzimas de referencia.

ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Si hay una lesión que constituye el mejor ejemplo clínico de la situación: lesión tisular $\rightarrow$ "mapa" característico en suero, esa es el infarto de miocardio. A pesar de ello, poco o nada vemos al clínico o al cardiólogo utilizarlo. Y es en esa afección, por el hecho mencionado, donde la dosificación enzimática muestra su utilidad. Según puede observarse en la figura 2, entre dos y seis horas de producida la lesión, la CPK se eleva a cifras significativas, pudiendo asegurarse que no hay elemento paraclínico más fidedigno ni más precoz que la dosificación de esta enzima. A ella deben agregarse: GOT, GPT y LDH total más sus isoenzimas cardíaca y hepática. GOT se eleva en forma más tardía como así también LDH total a expensas de su fracción 1 (α HBDH).

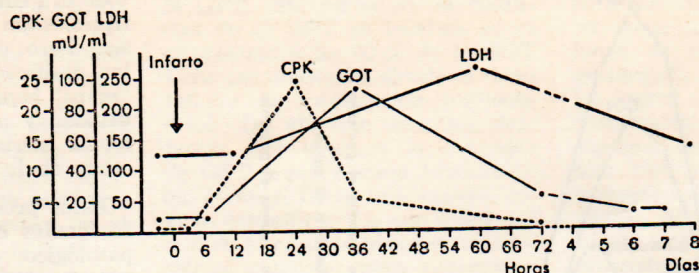


Fig. 2. (Tomada de Schmidt.)

Si aparece una insuficiencia cardíaca derecha, que ensombrecerá el pronóstico, y antes de las correspondientes manifestaciones clínicas, se verá, al realizar el estudio seriado de las enzimas mencionadas, un aumento precoz de GPT y LDH total, con valores también en aumento de la fracción 5 o hepática. Esto se produce por la congestión venosa a nivel del hígado, con el consiguiente sufrimiento del hepatocito.

Queremos dejar bien sentado un hecho que está fuera de discusión: no puede sustituirse un estudio electrocardiográfico por una dosificación enzimática. Cada uno de ellos tiene su valor y su momento oportuno. Si bien la dosificación de CPK tiene ventajas en cuanto a precocidad, sobre un ECG, pasada una semana del momento de la lesión es éste el único elemento que hace diagnóstico retrospectivo. También nos será de gran utilidad la dosificación enzimática, cada vez que la interpretación de un electro sea dificultosa como en el caso de un bloqueo de rama.

Otra oportunidad clínica, que se plantea sobre todo en medicina de urgencia, y que requiere rápida solución, y en la que la CPK adquiere gran valor, es cuando debemos hacer diagnóstico diferencial entre cuadro agudo de abdomen superior (pancreatitis, úlcus perforado, hernia hiatal, etc.) e infarto de miocardio. En todas las afecciones de abdomen superior, CPK está dentro de límites normales.

Hay afecciones en las que existe un claro aumento de las transaminasas (cor pulmonar, tromboembolismo pulmonar) que cursan con CPK normal. Muchas veces

estos cuadros simulan clínicamente un infarto de miocardio, y si sólo nos apoyamos en las dosificaciones de GOT podemos caer en el error de considerarlo como tal. Debe excluirse el infarto de miocardio frente a una CPK normal.

La dosificación seriada de todo paciente que es sometido a una intervención quirúrgica por defectos cardíacos de la CPK, ha demostrado una gran utilidad al ponernos de manifiesto pequeños infartos producidos por heridas imperceptibles de los vasos cardíacos.

Hasta este momento nos hemos referido y extendido en el estudio de las enzimas que aportan elementos positivos de diagnóstico, de evolución clínica y de control terapéutico. Una dosificación enzimática realizada correctamente y el análisis de una curva del correspondiente "mapa" será de gran valor en las situaciones analizadas más arriba.

AFECCIONES DEL MUSCULO ESQUELETICO

Las enzimas dotadas de elevada actividad en la fibra muscular esquelética que se dosifican en la práctica son: CPK, ALD (aldolasa), GOT y LDH. La dosificación enzimática será útil para diferenciar la enfermedad muscular neurogénica de la primaria; en aquella las enzimas musculares son normales, mientras que en las distrofias musculares primarias se obtienen valores elevados, sobre todo de CPK. Pero las dosificaciones enzimáticas no nos aportan elementos positivos para diferenciar entre sí las diversas variedades de estas miopatías. En realidad, los mayores incrementos de

la actividad enzimática en la distrofia muscular progresiva se hallan en los comienzos de la enfermedad. A medida que la masa muscular va siendo reemplazada por tejido graso y conectivo, la actividad enzimática desciende, pudiendo llegar a cifras normales en los estadios finales de la afección.

La investigación enzimática será de utilidad en los familiares "sanos", ya que valores altos en estos sujetos nos harán temer una futura evolución desfavorable de la afección.

HEMOPATIAS

La facilidad de obtener muestras de sangre periférica, de la misma manera que de los distintos órganos hemopoyéticos, sumado al minucioso estudio por radioisótopos, hace que los diagnósticos hematológicos se realicen con precisión sin ayuda de las dosificaciones enzimáticas. A título ilustrativo, digamos que en la anemia perniciosa, y en todas las de estirpe megaloblástica, la actividad de LDH llega a valores notablemente elevados (hasta 7.000 mU/ml.) con una media de 1.200 mU/ml. Este fenómeno está dado por el doble hecho de que los megaloblastos son muy ricos en enzimas y porque en este tipo de anemia siempre existe un fenómeno de hemólisis, más o menos detectable por la clínica y los métodos auxiliares de laboratorio, que libera al torrente sanguíneo las mencionadas enzimas. En el tratamiento con B12 se produce una brusca caída de las tasas de LDH ya a las 24 horas: estos cambios preceden a la crisis reticulocitaria.