

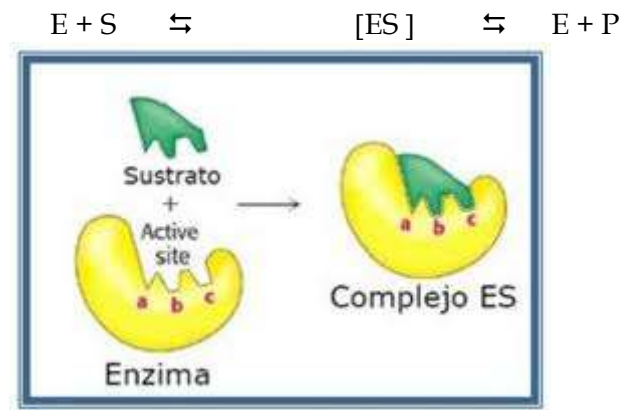
TEMA 7: ENZIMAS. ENZIMOLOGÍA CLÍNICA

✓ Propiedades Generales de las Enzimas:

1- Presentan un sitio activo

Las moléculas de enzimas contienen hendiduras o cavidades denominadas sitio activo. El sitio activo está formado por las cadenas laterales de residuos específicos, lo que ocasiona que tenga un arreglo tridimensional particular, diferente al resto de la proteína. Este sitio es afín por la estructura tridimensional del sustrato:

El sitio activo la enzima (E) une al sustrato (S) formando un complejo enzima-sustrato (ES). En el complejo ES, E transforma a S en él o los productos, formando el complejo enzima-producto (EP), finalmente la enzima libera del sitio activo un producto (P). Se regenera la enzima.



2- Eficiencia catalítica (mayor velocidad de reacción)

La mayoría de las reacciones catalizadas por enzimas son muy eficientes y transcurren desde 10^6 hasta 10^{14} veces más rápido que la misma reacción no catalizada. Típicamente, cada molécula de enzima es capaz de transformar cada segundo de 100 a 1000 moléculas de sustrato en producto. El número de estas moléculas transformadas a producto por molécula de enzima en cada segundo, se conoce como el número de recambio.

3- Condiciones de reacción (t° , pH y presión) compatible con la vida

4- Especificidad

Las enzimas son muy específicas por el sustrato de la reacción que catalizan. Interactúan con una o muy pocas moléculas y catalizan únicamente un tipo de reacción.

5- Grupos prostéticos

Algunas enzimas se asocian con moléculas de carácter no proteico que son necesarias para el funcionamiento de la enzima, estas moléculas se denominan grupos prostéticos. Comúnmente, los **cofactores** son iones metálicos como el Zn^{2+} o el Fe^{2+} , también pueden ser moléculas orgánicas que se denomina **coenzimas** como el NAD^+ , FAD, la coenzima A y la vitamina C, generalmente las coenzimas son derivados de las vitaminas.

6- Regulación de su actividad

La actividad enzimática puede ser regulada, esto quiere decir que dependiendo de los requerimientos metabólicos, las enzimas son activadas o inhibidas, para acelerar o disminuir la velocidad con la que catalizan la reacción, respondiendo así a las diferentes necesidades de sus productos en la célula. La regulación más común es modificando la concentración de su(s) sustrato(s).

7- Localización celular:

Muchas enzimas se localizan en organelas específicas de la célula. Esta compartimentalización ayuda a aislar los sustratos de la reacción o productos de la misma, de tal forma que no hay competencia de reacciones, de esta manera se provee un medio favorable para la reacción, de tal forma que es posible localizar diferentes partes del metabolismo en diferentes organelos, haciendo a la célula una entidad organizada en donde simultáneamente funcionan miles de enzimas.

✓ Isoenzimas

Las isoenzimas son proteínas que difieren en la secuencia de aminoácidos pero que catalizan la misma reacción, estando presentes en la misma especie. Estas enzimas poseen diferentes propiedades físicas y químicas determinadas genéticamente (punto isoeléctrico, especificidad de sustrato y cofactor, etc), suelen mostrar diferentes parámetros cinéticos (*i.e.* diferentes valores de K_m), o propiedades de regulación diferentes. La existencia de las isoenzimas permite el ajuste del metabolismo para satisfacer las necesidades particulares de un determinado tejido o etapa del desarrollo.

Por ejemplo, la **creatina quinasa** (CK) presente en el cerebro difiere fisicoquímicamente de sus isoenzimas específicas de músculo cardíaco y esquelético.

Asimismo, las isoenzimas pueden tener distinta localización subcelular como por ejemplo la **glutámico oxalacética transaminasa** (GOT) presente en mitocondria difiere de la citosólica. En cambio las diferentes isoenzimas de la **láctico deshidrogenasa** (LDH) están presentes en compartimientos citosólicos.

En términos muy generales, las diferencias en el contenido enzimático son puramente cuantitativas, es decir, las mismas enzimas están presentes en su mayoría en diversos tejidos, pero sus actividades relativas muestran grandes diferencias de órgano a órgano.

✓ Nomenclatura de las enzimas:

Las enzimas se denominan por el agregado del sufijo **-asa** al nombre del sustrato o a la reacción que cataliza. Ejemplo: la ureasa cataliza la hidrólisis de la urea.

La Unión Internacional de Bioquímica y Biología Molecular (IUBMB) creó un sistema basado en las reacciones que catalizan. Hay 6 clases principales, ver cuadro.

Cuadro 11-2 Clasificación de las enzimas de acuerdo con el tipo de reacción

Clasificación	Tipo de reacción catalizada
1. Oxidorreductasas	Reacciones de oxidorreducción
2. Transferasas	Transferencia de grupos funcionales
3. Hidrolasas	Reacciones de hidrólisis
4. Liasas	Eliminación de grupos para formar dobles enlaces
5. Isomerasas	Isomerización
6. Ligasas	Formación de enlaces, acoplado con hidrólisis de ATP

1. Oxidorreductasas: Actúan en reacciones de oxidorreducción (Ej.: deshidrogenasas, oxidasas).
2. Transferasas: Catalizan la transferencia de un grupo químico de una sustancia a otra. Ej: aminotransferasas o transaminasas.
3. Hidrolasas: Producen hidrólisis (fosfatasas, peptidasas).
4. Liasas: Actúan al añadir grupos a ligaduras dobles o quitar grupos del sustrato y provocar la aparición de dobles ligaduras (fumarato-hidrasas).
5. Isomerasas: Su acción catalizadora provoca la transformación de un sustrato en un isómero. Son mutasas cuando producen una transferencia intramolecular (fosfoglucomutasa) y racemasas o epimerasas cuando provocan la inversión de grupos asimétricos.
6. Ligasas o sintetetasas: Estas enzimas catalizan la unión de dos moléculas.

✓ Cofactores y Coenzimas

Las enzimas al igual que otras proteínas tienen pesos moleculares que van desde 12,000 hasta más de un millón de kD. Algunas requieren de grupos diferentes a los aminoácidos para realizar su catálisis. Otras requieren de un cofactor que puede ser uno o más iones inorgánicos. Otras enzimas requieren de una coenzima.

Apoenzima (inactiva) + Grupo Prostético \rightleftharpoons Holoenzima (activa)

Grupo prostético: cofactores (ión metálico) o coenzima unido covalentemente a la enzima. Son de características no proteicas

Holoenzima: es una enzima cuya actividad catalítica depende de tener unido de manera covalente a su grupo prostético. Esto quiere decir que bajo ciertas condiciones el grupo prostético puede ser removido de la enzima, por motivos regulatorios, o bien existen estados en los cuales la enzima carece de este grupo, por ejemplo recién sintetizada la cadena de aminoácidos; la presencia del grupo prostético es una modificación postraduccional. Al estado de la enzima que carece del grupo prostético se le denomina **apoenzima**.

Ejemplo del Ion que actúa como Cofactor	Enzima
Fe ²⁺ o Fe ³⁺	citocromo oxidasa, catalasa, peroxidasa, ferroquelatasa
K ⁺	Piruvato Quinasa
Mn ²⁺	Hexoquinasa, Glucosa-6-Fosfatasa,
Mg ²⁺	Arginasa
Ni ²⁺	Ureasa
Zn ²⁺	Pirofosfatasa

Ejemplo de Coenzima	Grupo que transfiere	Precursor dietario
Tiamina Pirofosfato	Aldehídos	Tiamina (Vitam. B1)
Flavina adenina dinucleótido: FAD	Electrones. Oxidación - Reduccion	Riboflavina (Vit. B2)
Nicotinamida Adenina dinucleótido: NAD⁺	Transferencia de átomos de hidrogeno. Oxidación - Reduccion	Acido Nicotínico (Niacina, Vit. B)
Coenzima A	Acilos	Acido Pantoténico
Fosfato de Piridoxal	Grupos amino	Piridoxina (Vit. B6)
Tetrahidrofolato	Un grupo C	Acido Fólico
Coenzimas de Cobalamina	Alquilo e Hidrogeno	Cobalamina (B12)

ENZIMAS DE IMPORTANCIA CLÍNICA

Las enzimas son empleadas en los laboratorios clínicos y en las investigaciones biomédicas como reactivos biológicos para la determinación de analitos, y la medición de sus niveles de actividad en el suero u otras muestras biológicas constituyen herramientas eficaces en el diagnóstico y pronóstico de una enfermedad.

Enzimas presentes en el plasma sanguíneo

Se ha definido el plasma sanguíneo como un receptáculo pasivo que recibe las enzimas procedentes de los tejidos y de los elementos formes (células) de la sangre.

Con respecto a su clasificación fisiológica, Buecher había sugerido una agrupación en:

a- Enzimas del plasma específicas

b- Enzimas del plasma no específicas

a- Las enzimas del plasma específicas son componentes funcionales de la sangre. Están por lo común allí y en un nivel de actividad superior al de los tejidos, siendo mantenido su nivel constante por secreción activa de uno o más órganos. A este grupo pertenecen la pseudocolinesterasa, ceruloplasmina, lipoproteinlipasa, así como las enzimas que intervienen en la coagulación sanguínea. La determinación de la actividad de estas

enzimas tiene interés clínico en la evaluación tanto de la función propia de la enzima en el estudio como de la función del tejido que la sintetiza.

b- Las enzimas del plasma no específicas: no desempeñan función biológica en el plasma; no son, por tanto, constituyentes funcionales plasmáticos y sólo se aprecia una muy pequeña actividad en condiciones normales, debido a la renovación celular natural o pequeños traumatismos espontáneos. Su presencia en plasma en niveles más altos de lo normal sugiere un aumento en la velocidad de destrucción celular y tisular. La determinación de estos niveles de enzimas plasmáticas puede proveer información valiosa para diagnóstico y pronóstico. Sin embargo, niveles elevados de enzimas en plasma no sólo pueden ser interpretados como evidencia de necrosis celular ya que también la realización de ejercicio vigoroso libera cantidades significativas de enzimas musculares. Las enzimas del plasma no específicas: pueden clasificarse en:

- Enzimas de secreción, que ejercen su actividad fuera de las células que las originaron, por ejemplo se producen en glándulas exócrinas, como páncreas (enzimas o fermentos digestivos) y próstata, así como en tejidos como mucosa gástrica y hueso. En adenocarcinoma y osteosarcoma se observa un aumento importante de la actividad plasmática de las fosfatasa ácida y alcalina
 - Enzimas celulares del Metabolismo Intermedio, que son las que se ubican en los distintos componentes celulares y cuya salida se produce cuando una causa determinada altera la estructura de la célula. La concentración en los tejidos de estas enzimas es miles de veces más alta que en el plasma. Un daño puede conducir a un aumento en la permeabilidad de la membrana plasmática con su consecuente liberación a la circulación general. Algunas de las enzimas que corresponden a este grupo son: aspartato amino transferasa (AST) o glutámico-oxalacético transaminasa (GOT), alanina amino transferasa (ALT) o glutámico pirúvico transaminasa (GPT), lactato deshidrogenasa (LDH), creatín quinasa (CK), amilasa, γ -glutamyltranspeptidasa (γ -GT), 5' nucleotidasa y aldolasa (ALS). A veces la alteración consiste en un simple cambio a nivel de la membrana celular, que posibilita la salida de aquellas enzimas presentes en el citoplasma de la célula. Otras veces, determinadas estructuras intracelulares, como las mitocondrias por ejemplo, resultan dañadas y permiten la salida de enzimas que tienen esa localización. Cuanto mayor sea el área lesionada y más intensa la agresión, más debe esperarse el incremento de la actividad enzimática en el suero. Aun cuando desde el punto de vista biológico son muchas las enzimas importantes, el interés clínico se centra en el estudio de aquellas cuyas variaciones que son características, es decir, indicadoras de enfermedad o por lo menos, de determinadas alteraciones funcionales. Las mismas acontecen en el transcurso de diversas noxas, por lo cual las enzimas adquieren valor diagnóstico y a veces pronóstico.
- Distribución de las enzimas en las células: hay enzimas 100% citoplasmáticas es decir que solo se encuentran en el citosol (láctico deshidrogenasa, GPT). Hay otras enzimas que están en un cierto porcentaje en una organela y otro porcentaje en el citoplasma: por ejemplo la GOT (60% en citoplasma y 40% en mitocondria); la malato deshidrogenasa 50% en citoplasma y 50% en mitocondria); otras solo mitocondriales (glutamato deshidrogenasa)

Definición: Noxas: (la palabra noxa proviene del latín damage : daño). Noxa significa Daño. Se denomina **noxa** a cualquier elemento que produce un daño sobre la integridad de una célula u organismo. Las causas pueden ser físicas, químicas, bacteriológicas, virales o parasitarias.

ENZIMAS CELULARES DEL METABOLISMO INTERMEDIO: MECANISMOS DE LIBERACIÓN AL PLASMA SANGUINEO

La membrana plasmática constituye un medio de retención de las enzimas intracelulares. El mantenimiento de la integridad de la membrana plasmática depende en gran medida de la actividad metabólica, la cual genera la energía necesaria para los diferentes procesos vitales que se realizan en la célula. Si por cualquier causa se altera la producción de energía, ya sea por una disminución de los sustratos oxidables o de oxígeno, o bien por errores metabólicos congénitos que impidan un metabolismo normal, se promueve el recambio celular o el escape de las enzimas de células sanas. Entre las principales noxas que causan daño o muerte celular se encuentran las siguientes:

- Hipoxia
 - Presencia de microorganismos (bacterias, parásitos, virus)
 - Agentes químicos, físicos y farmacológicos
 - Mecanismos inmunitarios
 - Trastornos nutricionales
- **Hipoxia:** La hipoxia (o falta de tensión celular de oxígeno) en las células o tejidos puede atribuirse a diferentes causas, por ejemplo la deficiencia en el transporte del oxígeno como sucede en las anemias; oxigenación deficiente debida a un fallo cardiorespiratorio, por estrechamiento (ej. aterosclerosis) o bloqueo (trombosis) de las arterias o venas.

• **Presencia de microorganismos:** la presencia de bacterias, virus, hongos, así como protozoos y helmintos. El ataque directo de ellos sobre las membranas celulares promoverá también la salida de enzimas intracelulares a la circulación sanguínea.

• **Agentes químicos, físicos y farmacológicos:** la contaminación ambiental es fuente de agentes químicos que resultan inhibidores de diversos procesos metabólicos, por ejemplo mercurio y plomo. El alcoholismo y el tabaquismo pueden conducir a una alteración de los niveles séricos de las enzimas. Por ejemplo en el alcoholismo se observa el fenómeno de la inducción enzimática (mayor síntesis de proteína enzima), que puede aumentar la producción de enzimas como la GGT (gama glutamil transferasa) y por tanto la elevación de sus niveles séricos.

Los fármacos también pueden alterar los niveles séricos de las enzimas al actuar por diferentes mecanismos: liberación de enzimas de membrana, inducción o represión de la síntesis enzimática o por modificaciones del flujo biliar. Un ejemplo del primer caso es la imipramina que por su acción detergente sobre las membranas de los hepatocitos provoca un aumento de la GGT sérica; en el caso del fenobarbital se induce la síntesis de la GGT y se perturba el flujo biliar, desorganizando las estructuras lipídicas de las membranas de los hepatocitos; y por último, los anticonvulsivos al igual que la mayoría de los fármacos liposolubles son inductores enzimáticos y producen un aumento de más de un 70% de la ALT sérica y más de un 200% de la GGT.

- **Mecanismos inmunitarios:** Los procesos autoinmunes, alergias, anafilaxis, generan citotoxicidad y formación de complejos inmunitarios con destrucción de tipos celulares específicos.
- **Trastornos nutricionales:** Por ejemplo en la malnutrición proteico-calórica, y en las deficiencias de vitaminas y/o minerales.

FACTORES QUE DETERMINAN LA CONCENTRACION Y ACTIVIDAD ENZIMATICA EN SUERO

Al producirse el daño o la muerte celular, las moléculas pequeñas son las primeras en liberarse y escapar a la circulación, posteriormente las macromoléculas, entre las que se encuentran las enzimas, y finalmente todo el contenido celular. La liberación y velocidad de aparición de las enzimas en la circulación depende de la localización intracelular y de las características del órgano o tejido dañado. La aparición o aumento en suero de las enzimas del citosol refleja solo un daño de la membrana, mientras que el aumento de las enzimas localizadas en organelas, aporta información acerca de procesos destructivos y necrosis celular.

La aparición de las enzimas en el suero depende de la forma en que logren el paso desde el líquido intersticial a la sangre, lo que varía de un tejido a otro. Por ejemplo, el hígado es un órgano altamente vascularizado con capilares muy permeables por lo que permite el paso directo de las enzimas a la sangre, mientras que en el caso del músculo esquelético con capilares muy poco permeables, las enzimas pasan a la sangre a través de la linfa.

Además de conocer la localización intracelular de las enzimas y su paso a la sangre, es importante también cómo se realiza el proceso de clarificación de las enzimas que llegan al torrente circulatorio.

Clarificación o depuración de las enzimas volcadas al plasma por noxas celulares: El peso molecular de la mayoría de las enzimas impide que puedan ser filtradas por el glomérulo en los riñones sanos, por lo que la excreción a través de la orina no es la vía principal de eliminación de las enzimas presentes en el plasma. Una excepción la constituye la amilasa de gran valor en las enfermedades pancreáticas, que por su pequeño peso molecular (40 kDa) atraviesa los glomérulos renales y aumenta su excreción por la orina.

En definitiva, las vías de eliminación de enzimas séricas son:

a- Eliminación renal: se cumple para aquellas de bajo peso molecular. Ej: amilasa y algunas fosfatasa

b- Inactivación sérica: existen inactivadores o inhibidores para varias enzimas: Ej: tripsina, quimiotripsina. Luego son eliminadas rápidamente, con la participación del sistema retículo endotelial en un proceso de endocitosis mediada por receptor.

c- Para algunas enzimas existe recaptación por parte de los tejidos convalecientes, al restablecerse anatómica y fisiológicamente. Esta pequeñísima parte de las enzimas previamente liberadas sería utilizada, no para su función primitiva, sino como integrante de un "pool" (reservorio) de aminoácidos.

La cantidad y duración de la actividad enzimática suministran datos acerca del alcance del daño del tejido. Una actividad enzimática aumentada durante un tiempo prolongado sugiere un daño crónico, por el contrario en el caso de las enfermedades agudas tiene lugar un rápido aumento y un rápido descenso de la actividad enzimática. La utilización

de las enzimas en el diagnóstico clínico depende de su vida media después de su salida del interior de la célula. La vida media de las enzimas en el plasma varía de 6 a 48 h.

Depuración de enzimas plasmáticas no funcionales.

Enzima	Vida media promedio
transaminasa glutámico-pirúvico (GPT o ALAT)	47±10 horas
transaminasa glutámico-oxalacético t (GOT o ASAT)	17±5 horas
Glutamato deshidrogenasa (GLDH)	18±1 horas
lactato deshidrogenada (LDH)	113±60 horas
creatín quinasa (CK)	15 horas aproximadamente
Fosfatasa alcalina	3-7 días
γ -glutamyltranspeptidasa (γ -GT),	3-4 días
Colinesterasa (CHE)	10 días aproximadamente
Amilasa	3-6 horas
Lipasa	3-6 horas

ENZIMAS FRECUENTEMENTE ANALIZADAS:

- Transaminasas hepáticas (ALT o GPT y AST o GOT)
- alfa-Amilasa
- Creatín fosfoquinasa (CPK)
- Fosfatasa ácida (AcP)
- Fosfatasa alcalina (ALP)
- Gama glutamil transpeptidasa (GGT)
- Láctico deshidrogenasa (LDH)
- 5'-nucleotidasa (NTP)

Lactato deshidrogenasa (LDH)

Los niveles séricos aumentados de LDH se observan en muchas circunstancias como ser anemias megaloblásticas, infarto de miocardio y pulmonar, etc. El gran número de situaciones que aumenta la actividad de LDH hace relativa su utilidad diagnóstica. Sin embargo, es muy útil en el seguimiento de la quimioterapia del cáncer puesto que la respuesta en la terapéutica se acompaña por una disminución del nivel sérico de esta enzima. La determinación de la actividad de LDH es útil en el diagnóstico del infarto de miocardio y pulmonar. Son muy característicos los niveles de LDH elevados en los casos de infarto de miocardio y se observan valores altos ya a las pocas horas del comienzo del aparente infarto. Por si sola, la determinación de LDH no es determinante de lesión de ningún órgano en particular. Hay que tener en cuenta que es necesario evitar la hemólisis de la muestra de sangre, para una correcta determinación.

Transaminasas

La GOT está elevada en suero en pacientes con enfermedades hepatobiliares, cardiovasculares y miopatías. La GPT está elevada en el suero de enfermos hepáticos.

Fosfatasa

Fosfatasa alcalina: se encuentra aumentada en las enfermedades hepáticas. Los niños en crecimiento y las mujeres embarazadas en el tercer trimestre presentan valores “fisiológicamente” elevados de fosfatasa alcalina en suero.

La determinación de la fosfatasa alcalina en suero es útil para reconocer las enfermedades óseas, sobre todo la osteítis deformante, hipoparatiroidismo y neoplasias óseas. La elevación de la fosfatasa alcalina sérica en algunas enfermedades hepáticas puede ser distinguida mediante otras pruebas de laboratorio y por sus rasgos clínicos.

Fosfatasa ácida: se observan valores elevados en pacientes con carcinoma prostático.

ENZIMA	ORGANO O ENFERMEDAD DE INTERES
Fosfatasa ácida	Carcinoma de próstata
Fosfatasa alcalina	Enfermedades hepáticas y óseas
Amilasa	Enfermedades pancreáticas
transaminasa glutámico-pirúvico (GPT o ALAT)	Enfermedades hepáticas
transaminasa glutámico-oxalacético (GOT o ASAT)	Hepatopatías y cardiopatías
lactato deshidrogenada (LDH)	Hígado, corazón y eritrocito
creatin quinasa (CK)	Corazón, músculo y cerebro
5' nucleotidasa y aldolasa (ALS)	hepatopatías
γ -glutamyltranspeptidasa (γ -GT)	hepatopatías
Aldolasa	Músculo, corazón
Arginasa	hepatopatías
Elastasa	Enfermedades del colágeno
Seudocolinesterasa	Hígado (intoxicaciones)
Plasmina	cuagulopatías
Lipasa	páncreas

En la mayoría de los casos los cambios que se observan en los niveles de actividad o la concentración de las enzimas del plasma permiten inferir la localización y la naturaleza de los cambios patológicos que se producen en determinados tejidos del cuerpo.

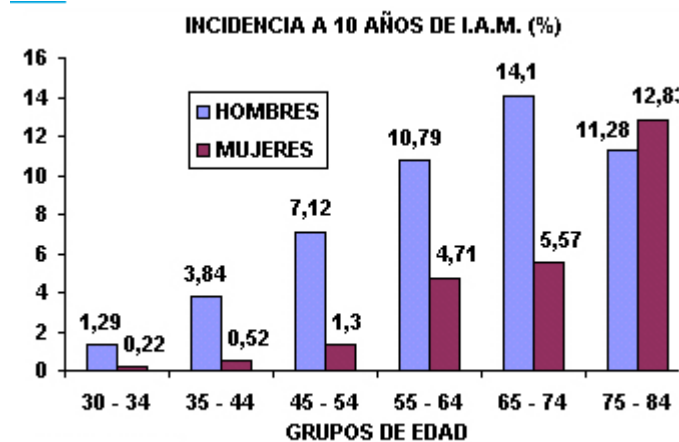
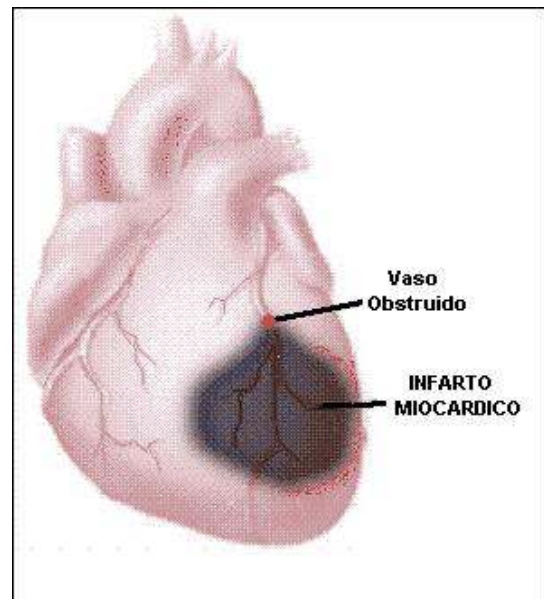
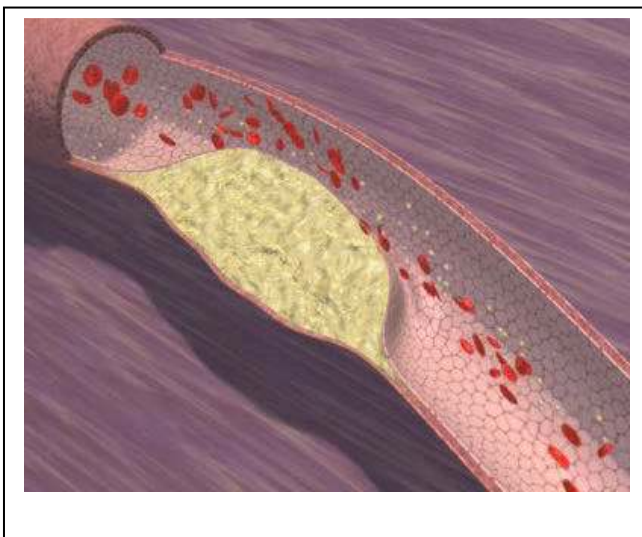
Sin embargo, hay que tener en cuenta que muchos procesos fisiológicos normales pueden provocar aumentos en el suero de algunas enzimas, que no se relacionan con una enfermedad. Son ejemplo de ello, el aumento en los niveles y actividad de fosfatasa alcalina (FAL) por los osteoblastos productores de hueso en los niños en estado de crecimiento, lo que debe diferenciarse de un aumento de FAL por actividad osteoblástica aumentada en varias enfermedades óseas.

ENZIMOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES DEL CORAZÓN, HÍGADO Y PÁNCREAS

Las enfermedades del corazón, hígado y páncreas son las que con mayor frecuencia aparecen en la población, por ello la importancia de la aplicación de la enzimología al diagnóstico y evolución de estas enfermedades.

CORAZON:

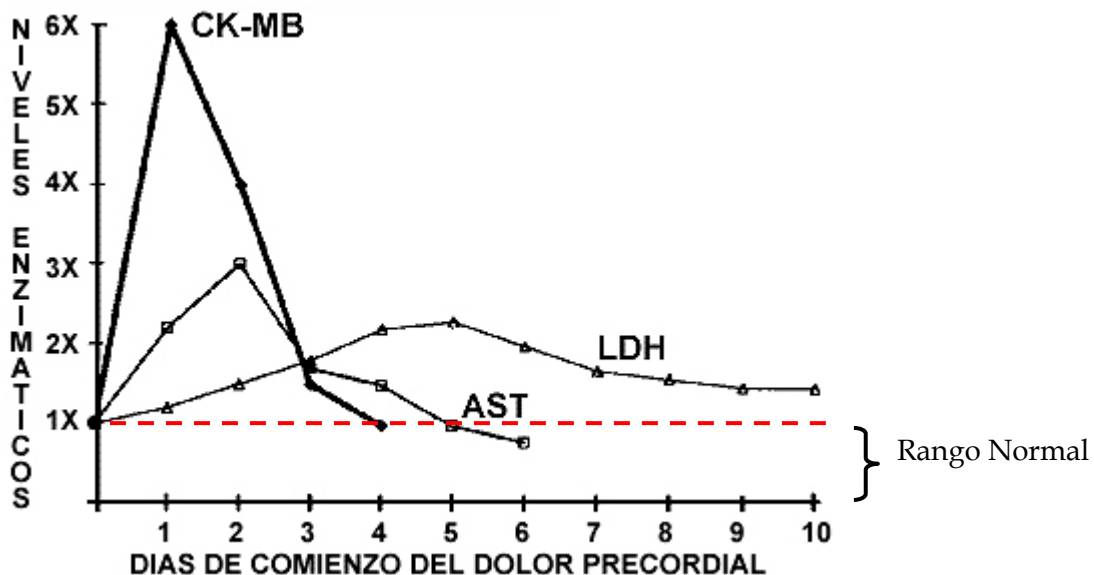
El término infarto agudo del miocardio (IAM) se refiere a la muerte del tejido cardiaco resultante de la ausencia del flujo sanguíneo a las células musculares del corazón. Usualmente implica un síndrome clínico clásico, caracterizado por el comienzo súbito de los síntomas típicos, seguidos de alteraciones electrocardiográficas e incrementos transitorios de los niveles séricos de las enzimas liberadas por el miocardio. En dicho síndrome la oclusión trombótica súbita y total de una arteria coronaria, causa un infarto que generalmente compromete todo el espesor del segmento de la pared ventricular irrigado por la arteria comprometida.



Cambios enzimáticos en el IAM:

Las células miocárdicas lesionadas irreversiblemente liberan ciertas enzimas a la circulación y su medición nos proporciona una herramienta de gran utilidad para el diagnóstico del infarto agudo del miocardio. La figura nos ilustra el comportamiento general de la isoenzima MB de la creatin kinasa (CK), la lactico deshidrogenasa (LDH) y la aspartato aminotransferasa desde el comienzo del dolor precordial en los pacientes con infarto agudo.

- Láctico deshidrogenasa (LDH): la actividad total de esta enzima supera el rango normal a las 24-48 horas luego del comienzo del infarto, tiene un pico entre el tercero y el sexto día, para regresar a valores normales cerca del día catorce. La elevación de esta enzima es un indicador muy sensible pero poco específico de infarto del miocardio, pues algunas entidades pueden producir incrementos plasmáticos de LDH, como sucede en los pacientes con hemólisis, anemia megaloblástica, leucemia, enfermedad o congestión hepática, enfermedad renal, tumores, embolismo pulmonar, miocarditis, enfermedades del músculo esquelético. Existen 5 isoenzimas de LDH (numeradas de 1 a 5 de acuerdo con su capacidad de migración electroforética), cuya medición puede mejorar la capacidad diagnóstica del estudio, pues la LDH1 se encuentra principalmente en el corazón, mientras que la LDH4 y la LDH5 están en el hígado y el músculo esquelético. La elevación de LDH1 precede a la elevación de LDH total en aproximadamente 8 horas, sin embargo, como la hemólisis puede también incrementar los niveles de esta isoenzima, se debe tener mucho cuidado en el manejo de la sangre al obtener la muestra para análisis en el laboratorio. La medición de las isoenzimas de LDH puede ser muy útil cuando se espera que los niveles de CK-MB se encuentren bajos (infartos de 2 a 4 días de evolución), pero la titulación rutinaria de estas isoenzimas no se justifica en todos los pacientes.



Perfil plasmático típico de las enzimas liberadas durante un infarto agudo del miocardio:

Aspartato aminotransferasa (AST): los niveles plasmáticos de esta enzima (anteriormente conocida como transferasa sérica del ácido glutámico oxalacético - GOT) se empiezan a elevar a las 8 a 12 horas del infarto, alcanzan un pico a las 18 a

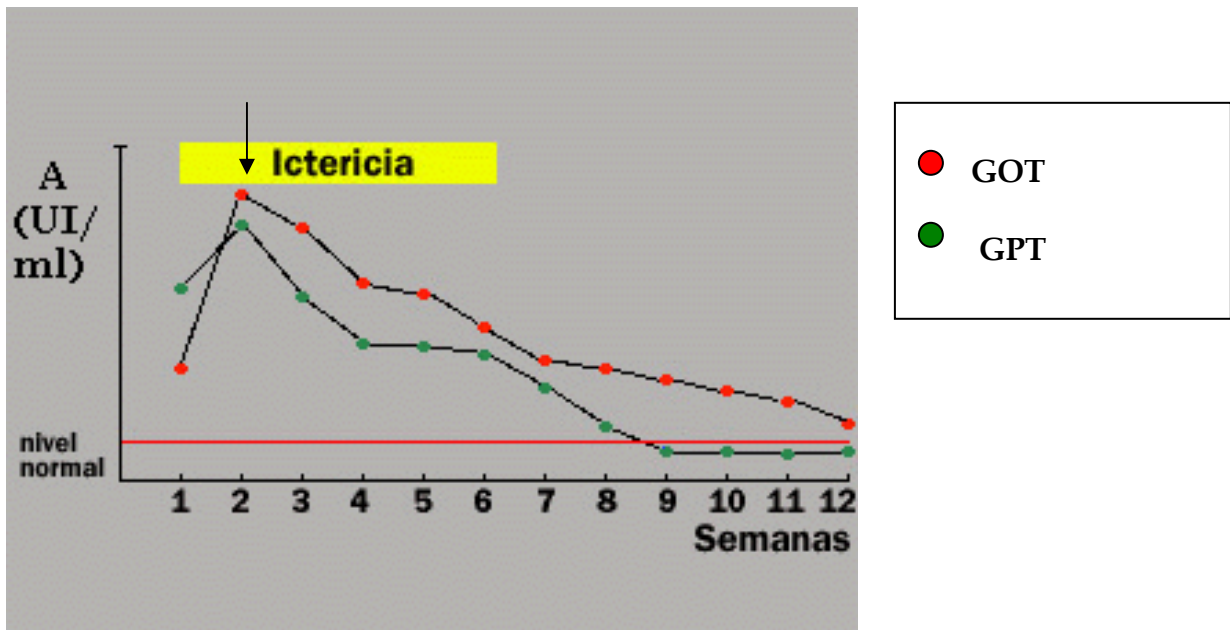
- Creatin kinasa (CK): la actividad de esta enzima supera el rango normal entre 4 y 8 horas de iniciados los síntomas de infarto agudo del miocardio, declinando a valores basales cerca del tercero o cuarto día. El pico enzimático es variable, pues puede ser precoz (8 horas) o muy tardío (58 horas). Aunque la media del pico de actividad de CK es de 24 horas. Aunque la elevación plasmática de los niveles totales de CK es muy sensible para el diagnóstico de infarto, existen cerca de un 15% de falsos positivos que se presentan en pacientes con enfermedades musculares, intoxicación alcohólica, diabetes, trauma músculo-esquelético, ejercicio extenuante, convulsiones, inyecciones intramusculares, embolismo pulmonar, etc. Por lo cual se recurre a las isoenzimas de CK como ayuda diagnóstica de invaluable utilidad hoy en día. Las técnicas de electroforesis han permitido indicar tres isoenzimas de CK: MM, BB y MB; la BB se encuentra principalmente en riñón y cerebro, la MM en el músculo esquelético, mientras que la isoenzima MB se detecta principalmente en el corazón. La medición de esta isoenzima continúa siendo el método bioquímico más aceptado para el diagnóstico del infarto agudo del miocardio.

HIGADO

Daño Hepático agudo: por ejemplo durante la infección con el virus de la Hepatitis A (VHA)

- Enzimas plasmáticas usadas como marcadoras de inflamación:

ASAT (GOT) y ALAT (GPT): La concentración de estas enzimas en el interior del hepatocito es muy elevada y cada vez que se altera difusamente la permeabilidad de la membrana citoplasmática, sea por necrosis o por inflamación, las transaminasas experimentan un aumento de actividad en sangre periférica. Los requisitos indispensables para una elevación cuantitativamente importante de transaminasas son que el daño sea difuso y agudo. Constituyen el examen de mayor utilidad frente a la sospecha de una inflamación hepática y habitualmente ponen el sello del diagnóstico de un daño hepático agudo. La actividad en plasma alcanza niveles sobre 500 mU/ml y habitualmente sobre 1000 mU/ml. Su normalización completa es posterior a la desaparición de la ictericia. Ver figura.



Enzimas marcadoras de colestasia:

- Las fosfatasa alcalinas hepáticas (FA) son un grupo de enzimas ubicadas preferentemente en la membrana canalicular del hepatocito. Su síntesis está regulada por la presencia de sales biliares; un aumento de la concentración intracelular de sales biliares estimula la síntesis de FA y por esta razón se elevan en la colestasia intra o extracelular. En ambos casos existe un incremento de la concentración intracelular de sales biliares. Pueden elevarse en procesos expansivos locales (tumoraes o inflamatorios), en los que la concentración de sales biliares aumenta en forma sectorial.

En la hepatitis aguda, es corriente encontrar discretas alzas en la concentración de FA como expresión de mayor o menor grado de colestasia que siempre está presente. Sin embargo, una elevación importante de FA debe hacer pensar en un daño hepático predominantemente colestásico o en una obstrucción al flujo biliar.

- La GGT o gama glutamil transferasa se eleva por mecanismos no bien establecidos pero probablemente similares a los de las FA. Es además inducible por agentes externos. Se trata de un marcador muy sensible pero de poca especificidad. El alcohol induce manifiestamente su síntesis por lo que es de utilidad en el control de la abstinencia alcohólica.

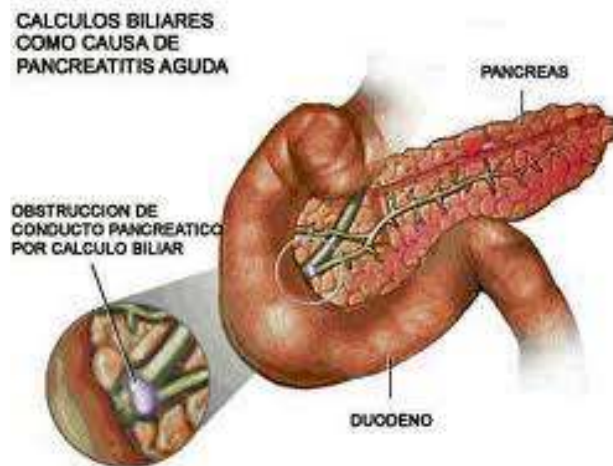
PANCREAS:

El páncreas es un órgano muy rico en enzimas almacenadas principalmente en formas inactivas o zimógenos, que se activan en el intestino para la digestión de los alimentos.

La Pancreatitis Aguda (PA) se define como inflamación del páncreas y del tejido peripaneocrático en forma aguda.

Es importante distinguir entre su forma leve y grave. La primera se caracteriza por la presencia de inflamación local que se traduce en edema de la glándula y con mínima repercusión sistémica. En la pancreatitis aguda grave en cambio, la glándula puede tener necrosis, formaciones de pseudoquistes o abscesos, y muchas veces aparece falla orgánica con repercusión sistémica importante.

La etiología más frecuente de pancreatitis aguda es la biliar, por obstrucción del colédoco por cálculos biliares. La segunda se debe principalmente al abuso del consumo del alcohol.



Otras causas menos frecuentes incluyen: el traumatismo abdominal, hipercalcemia, hipertrigliceridemia, fármacos, infecciones virales, transgresión alimentaria o idiopática.

Es precisamente la activación del tripsinógeno en las células acinares del páncreas y no en el duodeno lo que favorece la activación de otras enzimas pancreáticas que inician el proceso de autodigestión del páncreas.

Enzimas pancreáticas en plasma: Existe un alza significativamente de la lipasa, amilasa y tripsina. En clínica un alza en la lipasemia mayor a 3 veces o de la amilasemia más de 4 veces, tienen una alta sensibilidad y especificidad.

- α -Amilasa: se eleva en el plasma entre 2 a 12 veces de su valor normal en la PA. El alza es un evento precoz y transitorio, de tal forma que se eleva al inicio y dura hasta el tercer a quinto día de evolución. Luego puede regresar a valores normales o mantenerse elevada. Es importante destacar que la amilasa puede estar distorsionada en presencia de altos niveles de triglicéridos, por lo tanto la amilasemia es útil en etapas precoces de la PA o arroja valores muy elevados. El hallazgo de valores normales no excluye el diagnóstico y la magnitud de la amilasemia no guarda relación con la gravedad de la PA (No es específica, existen otras patologías que también provocan su elevación, ej: cirrosis, insuficiencia renal, obstrucción intestinal).

- Lipasa: su determinación presenta una mayor especificidad para pancreatitis (96%), con

una sensibilidad de 94%. Se eleva después que la amilasa y permanece elevada en el plasma por más tiempo, incluso hasta dos semanas de iniciado el cuadro.

- Un marcador que se ha venido utilizando en los últimos años, lo constituye el tripsinógeno. El tripsinógeno se encuentra en dos formas isoenzimáticas, el tripsinógeno-1 o catiónico y el tripsinógeno-2 o aniónico. Durante PA se favorece la salida de enzimas pancreáticas a la circulación entre las que se encuentran el tripsinógeno-2 que puede ser valorado en el suero y la orina.

ENZIMURIA

La utilización de las enzimas en la orina es limitada ya que debe asegurarse que su presencia no procede de eritrocitos, leucocitos, células epiteliales y microorganismos.

Las enzimas presentes en la orina pueden tener por tanto diferentes orígenes:

- Procedentes del riñón por destrucción celular.
- Reacciones de rechazo al trasplante de riñón.
- En un riñón sano, su presencia en la orina está limitada por los pesos moleculares.

Las proteínas con un peso molecular menor de 60 kDa pueden ser filtradas por el riñón y se excretan en la orina.

La presencia de enzimas en la orina puede servir también como criterio de evolución en las afecciones renales agudas.