GACETA MEDICA DE MEXICO
Vol. 114 - No. 3 - Marzo 1978

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

PROGRESO EN LAS DETERMINACIONES ENZIMATICAS PARA EL DIAGNOSTICO Y LA EVALUACION DEL INFARTO DEL MIOCARDIO

FRANCISCO DURAZO,*‡ MARIO SHAPIRO,‡ JESÚS MARTÍNEZ-SÁNCHEZ,‡ GUILLERMO CÁRDENAS‡ y MARÍA EUGENIA LUNA‡

Se demuestra la utilidad de la isozima MB de la creatinafosfocinasa en el diagnóstico precoz del infarto agudo del miocardio. Esta isozima se eleva en el suero sanguíneo, desde las primeras horas de ocurrido el infarto hasta tres días después.

Se insiste en la importancia de determinaciones periódicas de esta enzima durante los primeros días de evolución, las que proporcionan datos de gran importancia pronóstica.

La enzimología ha experimentado un rápido desarrollo en los últimos decenios, con estrechas relaciones con numerosas ciencias, pero significándose especialmente por su valiosa aportación al diagnóstico y pronóstico de numerosas enfermedades.

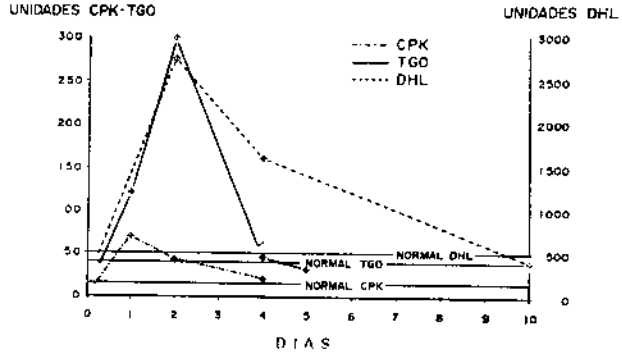
Se conoce en la actualidad la localización intracelular de numerosas enzimas, cuya distribución en los diferentes tejidos humanos varía considerablemente. Se han identificado los mecanismos que operan tempranamente durante la enfermedad, capaces de originar el "escape" de las enzimas hacia el líquido extracelular. Al mismo tiempo han progresado espectacularmente los procedimientos para medir la actividad enzimática, de modo que la información que proporcionan es precisa y específica.

De las múltiples aplicaciones de la enzimología médica, el conocimiento del contenido enzimático de los líquidos extracelulares, principalmente el suero sanguíneo, es el que más se ha significado por su expansión y accesibilidad.[1]

Aunque algunas modificaciones patológicas del perfil enzimático del suero sanguíneo son muy características, la ubicuidad de la mayor parte de las enzimas ha impedido que en presencia de una anormalidad, ya sea cualitativa o cuantitativa, se pueda precisar el órgano o tejido en que se localiza la lesión que lo originó.

Los conceptos de *heterogeneidad enzimática,* o sea la existencia de proteínas con diferencias estructurales pero conservando iguales funciones catalíticas y de *"isozima",* que individualiza diferentes formas moleculares de una misma enzima,[2] han tenido gran aplicación práctica. Entre las enfermedades cuya identificación se ha visto beneficiada por estos conocimientos se encuentra el infarto del miocardio. El contenido enzimático del músculo cardiaco ha sido ampliamente estudiado. Se sabe que la transaminasa glutámico-oxaloacética (TGO) es liberada a la circulación sanguínea durante los primeros días que siguen

* Académico numerario.
‡ Hospital A.B.C., México, D. F.



1 Evolución de transaminasa glutámico-oxaloacética, deshidrogenasa láctica y creatinafosfocinasa en el infarto del miocardio.

a un episodio de infarto del miocardio, en tanto que la isquemia miocárdica, el infarto pulmonar y la pericarditis no tienen efecto sobre ella, excepto cuando hay necrosis y que también la actividad de la deshidrogenasa láctica (DHL) aumenta en la mayoría de los casos de infarto del miocardio, permaneciendo elevada después que la de la TGO ha retornado a cifras normales.

En 1963, uno de los autores comunicó su experiencia con la determinación de las isozimas de la deshidrogenasa láctica en el infarto del miocardio,[3] y un año después, los resultados de la determinación simultánea de TGO e isozimas de DHL, en el infarto experimental del perro.[4] La extensa utilización de ambas determinaciones enzimáticas ha permitido precisar las características de su alteración después de la aparición del episodio agudo; así el quinto día regresa a la normalidad la TGO y hasta el décimo día, la DHL (fig. 1). Pero estas dos enzimas también sufren alteración en padecimientos que no comprometen al músculo cardiaco, como por ejemplo algunas hepatopatías, miopatías y neumopatías, lo que estimuló la búsqueda de otras enzimas que, encontrándose en el miocardio, exhibiesen actividades mínimas en otros tejidos.

Cuadro 1 Isozima MB-CPK en el grupo testigo ideal. Condición clínica durante la obtención de las muestras

	Número de casos
A) Infarto pulmonar	3
B) Insuficiencia coronaria	9
C) Postquirúrgicos	
Cerebral	2
Abdominal	3
Renal	1
D) Politraumatizados	1
E) Quemaduras de segundo y tercer grados	1
F) Metabólicos	4
G) Insuficiencia cardiaca global	2

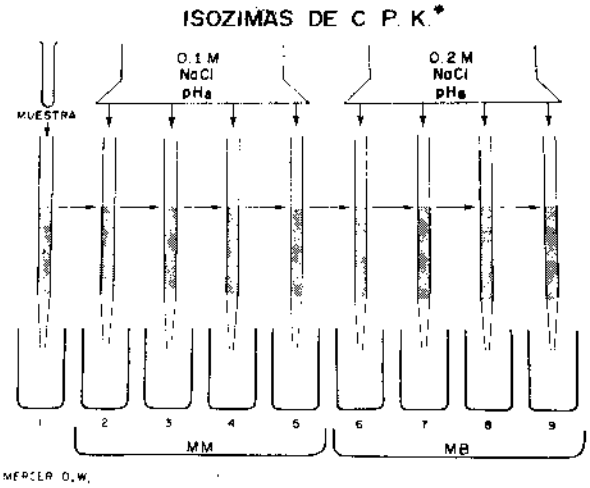
También ha servido para fines diagnósticos la medición de la actividad de la creatinafosfocinasa (CPK), enzima que desempeña un papel muy importante en el mecanismo de almacenamiento de energía y que es particularmente abundante en el músculo esquelético, el cardiaco y el cerebro. Esta enzima se eleva en forma precoz en el infarto del miocardio, antes que las otras enzimas;[5] pero cuando coinciden lesiones del músculo esquelético y cerebrales, disminuye notablemente su efectividad como indicador sensible y específico en el reconocimiento del infarto del miocardio.[6]

El estudio de la estructura molecular de la enzima ha revelado que se trata de un dímero integrado por dos subunidades: una muscular (M) y otra cerebral (B), las que al recombinarse dan lugar a tres isozimas identificables por procedimientos cromatográficos y electroforéticos: la MB, que se localiza casi exclusivamente en el músculo cardiaco; la MM, particularmente abundante en el músculo esquelético y la BB, de localización cerebral.[7] Este conocimiento ha dado lugar a la utilización de la isozima MB de la creatinafosfocinasa en el diagnóstico temprano del infarto del miocardio.

Se comunica aquí la experiencia preliminar de los autores con la determinación de esta isozima en forma simultánea con las mediciones enzimáticas convencionales de TGO, DHL y CPK total.

Material y métodos

Se seleccionó un grupo de 24 pacientes de los dos sexos, con edad promedio de más de 50 años, que presentaron el cuadro clínico y electrocardiográfico del infarto agudo del miocardio (IAM). Se consideró como referencia segura para establecer el diagnóstico,



2 Procedimiento de Mercer para separar las isozimas de creatinafosfocinasa.

un cuadro clínico característico, seguido de cambios electrocardiográficos, consistentes en detección de lesión subepicárdica, obligadamente seguida de aparición de ondas Q empastadas de más de 4 centésimas de segundo, y de inversión simétrica de ondas T. Originalmente se trató de limitar a este grupo casi exclusivamente a sujetos con infarto transmural. Sin embargo, dado que el único criterio inicial para incluir a un enfermo fue la ocurrencia de un cuadro clínico muy sospechoso de oclusión coronaria, resultó inevitable que se estudiaran pacientes con sospecha de infarto subendocárdico, así como a pacientes con insuficiencia coronaria aguda pero que no desarrollaron infarto.

Se estudiaron además dos grupos testigo: uno integrado por 20 pacientes de los dos sexos, con edad promedio de más de 50 años, con otros padecimientos capaces de ocasionar elevación de las actividades de TGO, DHL y CPK total en el suero sanguíneo (cuadro 1), y otro, constituido por 20 sujetos sanos de menos de 30 años de edad, pertenecientes al personal médico y de enfermería del hospital.

Cuadro 2 Metodología para determinación enzimática

	Método	Cifras normales
TGO	Reitman-Frankel	Hasta 50 U./ml.
DHL	Cabaud-Wroblewski	Hasta 500 U./ml.
CPK	Nuttall-Wedin-Mod	Hasta 16 U./ml.
MB-CPK	Cromatografía en columna (Mercer)	5% de CPK total

Los procedimientos utilizados para medir la actividad enzimática fueron: el de Reitman y Frankel para TGO, el de Cabaud y Wroblewski para DHL [8] y el de Nuttall y Wedin para CPK total.[9] Para MB-CPK se utilizó la separación por cromatografía en columna de intercambio iónico de Mercer (fig. 2).[10] Las cifras normales con estos métodos se indican en el cuadro 2.

Resultados

En el grupo con IAM se practicaron 80 determinaciones de MB-CPK; la isozima MB fue de más de 5 por ciento de la CPK total en 62 ocasiones, o sea en 77.5 por ciento de los casos. De las 18 determinaciones restantes en que se obtuvieron valores inferiores a 5 por ciento de CPK total, en siete (8.7 por ciento), se encontró TGO elevada. Tres de estos resultados se observaron en un paciente con posible IAM subendocárdico y edema pulmonar agudo. En otras tres ocasiones, en que la TGO se encontró elevada, se obtuvieron datos electrocardiográficos y clínicos evidentes, pero las muestras fueron obtenidas entre el tercero y el quinto días de evolución, y en otro más, se trató de un infarto transmural.

Cuadro 3 Isozima MB-CPK en infarto agudo del miocardio. Ochenta determinaciones en 25 episodios de infarto

MB-CPK > 5% de la CPK total	62/80	77.5%
MB-CPK normal y TGO elevada	7/80	8.7%
3 – Probable IAM subendocárdico en edema agudo pulmonar		
3 – Tardías (3° al 5° días)		
1 – Sin explicación		
MB-CPK normal y TGO normal (Muestras antes de 3 horas o después del tercer día)	11/80	13.7%
Eliminando muestras tempranas y tardías de 66, 62 positivas: especificidad – 93.9%		

En once ocasiones (13.7 por ciento), la MB-CPK y la TGO se encontraron normales frente a un cuadro clínico y electrocardiográfico típico de lesión transmural (cuadro 3).

En el grupo testigo, integrado por personas sanas menores de 30 años, todas las determinaciones enzimáticas dieron resultados normales.

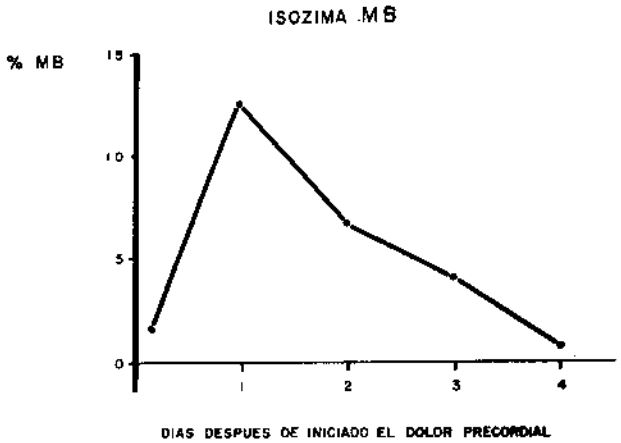
En el grupo testigo ideal con patología mixta se estudiaron 26 muestras en 20 pacientes. La MB-CPK se encontró dentro de cifras normales en 25, en 15 de las cuales también los valores de las enzimas convencionales se hallaron dentro de la normalidad. De los otros diez, en siete se elevaron, bien la TGO o la DHL y en los tres restantes, únicamente la CPK total. Un solo caso de este grupo presentó cifras elevadas de isozima MB: se trató de un paciente con quemaduras de segundo y tercer grados (cuadro 4).

Discusión

En el grupo con IAM, en 77.5 por ciento de las muestras analizadas se obtuvo el resultado esperado (MB-CPK > 5 por ciento). De las siete muestras que presentaron TGO elevada, en tres se alteraron también las enzimas convencionales, en un paciente con edema agudo pulmonar, situación que por sí misma pudo

Cuadro 4 Especificidad de MB-CPK en el grupo testigo ideal. (Falsas positivas.) Veintiséis determinaciones en 20 casos

		%
MB-CPK, TGO, DL y CPK total normales	15/26	57.6
MB-CPK normal-TGO y/o DL elevada	7/26	26.9
MB-CPK normal-CPK total elevada	3/26	11.5
MB-CPK elevada-TGO-DL elevadas	1/26	3.8
TOTAL	26/26	100
Especificidad	96.2%	



3 Evolución de niveles séricos de la isozima MB en el infarto agudo del miocardio.

haber alterado el perfil enzimático. No hubo, pues, elementos para aseverar si en efecto existía en él un infarto subendocárdico.

En los tres casos con TGO elevada, las muestras fueron obtenidas tardíamente, después del tercer día de evolución, etapa en que regularmente la CPK total y su isozima MB han regresado a la normalidad. En el último caso con TGO elevada e infarto transmural, aparentemente sin explicación, es posible que la muestra de suero no haya sido sometida a refrigeración inmediata; la CPK es más lábil a los cambios de temperatura que las otras enzimas.

Las once muestras con MB-CPK y TGO dentro de la normalidad, tomadas de pacientes con evidencia de lesión transmural, pueden considerarse como muestras extemporáneas, ya que bien se obtuvieron durante las primeras horas de ocurrido el infarto, en cuyo caso al día siguiente siempre se encontró elevada la isozima MB, o bien tardíamente, después del tercer día de iniciación del episodio agudo, situaciones ambas fuera del periodo en que la medición de MB-CPK es de utilidad diagnóstica, es decir, desde la sexta hora después de iniciado el infarto hasta el final del tercer día (fig. 3).

Si se eliminan las muestras obtenidas extemporáneamente, los resultados falsos negativos se reducen a 4 en 66 ocasiones, lo que representa 93.9 por ciento de congruencia con la situación clínica; cuando se precisa la frecuencia con que TGO y MB-CPK apoyaron el diagnóstico de IAM, resulta que de los 25 episodios de infarto estudiados, en 20 ocasiones se elevó la TGO (80 por ciento). En cambio, la MB-CPK se encontró alta, en algún momento de la evolución, en 24 ocasiones, con 96.2 por ciento de especificidad. La elevación de DHL fue siempre paralela a la de TGO.

En el grupo con patología mixta, que se consideró como testigo ideal, la MB-CPK se encontró normal en 25 de las 26 muestras analizadas; no así las enzimas convencionales, que se alteraron aisladamente o en conjunto en diez ocasiones.

Queda, pues, demostrada la gran especificidad de la isozima MB, la que fuera de los casos de IAM únicamente se encontró anormal en un paciente con quemaduras de segundo y tercer grados; esta condición produce importantes lesiones en el músculo esquelético. En este tejido también se encuentra la isozima MB, pero en concentraciones inferiores al 5 por ciento, en tanto que en el músculo cardiaco alcanza una proporción de 30 por ciento de la CPK total.

REFERENCIAS

1. Abderhalden, R.: *Clinical enzymology.* Nueva York, D. Van Nostrand Co. 1961.
2. Market, C. L., y Moller, F.: *Multiple forms of enzymes: tissue, ontogenetic and species specific patterns.* Proc. Natl. Acad. Sci. U.S. *45:*753, 1959.
3. Durazo, F.: *Isozimas de la deshidrogenasa láctica y su apreciación diagnóstica.* GAC. MÉD. MÉX. *93:*859, 1963.
4. Durazo, F.; Arce Gómez, E.: Márquez, L. A.; Márquez, M. H.; Sánchez, S., y Gil, L. J.: *Isoenzimas de la deshidrogenasa láctica.* Libro del Centenario. México, Academia Nacional de Medicina. 1964, vol. 1, p. 147.
5. Hess, J. N.: *Serum creatine phosphokinase (CPK) activity in disorders of heart and skeletal muscle.* Ann. Intern. Med. *61:*1015, 1964.
6. Goto, I.; Peters, H. A., y Reese, H. H.: *Creatine phosphokinase in neuromuscular disease: patients and families.* Arch. Neurol. *16:*529, 1967.
7. Goto, I.: *Creatine phosphokinase isozymes in neuromuscular disorders.* Arch. Neurol. *31:*116, 1974.
8. Cabaud, P., y Wroblewsky, F.: *Colorimetric measurement of lactic deshydrogenase activity of body fluids.* Amer. J. Clin. Path. *30:*234, 1958.
9. Nuttall, F. Q., y Wedin, D. S.: *A simple rapid colorimetric method for determination of creatine kinase activity.* J. Lab. Clin. Med. *68:*324, 1966.
10. Mercer, D. W.: *Separation of tissue and serum creatine kinase isoenzymes by ion—exchange column chromatography.* Clin. Chem. *20:*36, 1974.