

**Las enzimas
en la práctica
diaria**

JOSE LAGUNA*

ES MUY DIFÍCIL, desde un punto de vista fisiológico amplio, que existan unas sustancias más importantes que las enzimas. En el curso del metabolismo se acoplan compuestos pequeños para formar moléculas más complejas y, del mismo modo, se degradan pausadamente numerosas sustancias hasta convertirse en los productos de desecho, liberando paso a paso la energía almacenada en su molécula que es captada por el ser vivo para la realización de distintas actividades. Cada uno de estos pasos, ya de síntesis, ya de degradación, depende de la actividad de una enzima cuya actividad está concatenada a las otras enzimas; entre todas ellas, se realizan constantemente reacciones de oxidación o de reducción, se quita el nitrógeno de los aminoácidos, se traspasan grupos de fosfato, transportadores de energía, se reordena la estructura interna de las moléculas en el proceso de isomerización, se quita bióxido de carbono de distintas sustancias, etc. La lista es interminable, en los mamíferos se ha demostrado la existencia de varios centenares de reacciones químicas, y se conocen las enzimas que rigen su actividad; son tan numerosas las reacciones que catalizan las enzimas en el interior de las células que se acepta que la mayor parte de la masa citoplásmica de cualquier tejido está formada por enzimas, todas ellas participando armónicamente en los procesos vitales de la más variada naturaleza. La importancia de cada una de las enzimas se vislumbra, en la medicina clínica, cuando se consideran como expresión de un defecto enzimático ese grupo de enfermedades que muestran características congénitas y hereditarias y que desde la designación de Garrod, a principios de siglo, conocemos como "errores congénitos del metabolismo". La causa fundamental de estas enfermedades, es la falta de una en-

* Jefe del Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de México.

zima, probablemente por un defecto genético; los resultados suelen ser de lo más variado. Si el proceso regido por la enzima detiene una serie de reacciones vitales para el organismo, se pone en peligro la vida del individuo; tal es el caso de la hemofilia, de la galactosemia congénita o de la oligofrenia fenilpirúvica en que la ausencia de la descarboxilasa del ácido fenilpirúvico crea un bloqueo con acumulación de esta sustancia con efectos nocivos sobre el funcionamiento cerebral. Otras veces, como sucede con el albinismo, la falta de la tirosinasa, enzima que permite la formación de melaninas, impide que se sinteticen estos pigmentos que dan el color a la piel y sus anexos, y sobreviene el cuadro molesto, pero en este caso no grave del albinismo. En la actualidad se conocen más de 80 entidades clínicas que llenan los requisitos para que sean consideradas como "errores congénitos del metabolismo"; entre ellas las más importantes son la agammaglobulinemia (falta de gamma globulina), el albinismo, las hemofilias, la anemia de glóbulos rojos falciformes, la enfermedad de von Gierke con acumulación de glucógeno, la galactosemia, la cistinosis, la porfiria, etc.

En otro aspecto de la medicina, el estudio de la actividad enzimática se ha convertido en un arma clínica de valor diagnóstico y pronóstico en diversas enfermedades. En estas circunstancias, los estudios enzimáticos dependen del siguiente hecho: cuando se lesiona o se inflama o existe un crecimiento normal de un tejido pueden pasar a la circulación, en cantidades aumentadas, algunas enzimas de dicho tejido; lo cual se puede relacionar específicamente con el tejido en cuestión, adquiriendo así valor como elemento de diagnóstico. Este es un campo de trabajo abierto a los progresos en este sentido y el mejoramiento de la técnica, permitirá establecer más precisas correlaciones con distintos padecimientos. Por el momento existen algunos métodos cuyo empleo es prácticamente rutinario y muchos otros se ensayan en la escala de la investigación clínica siendo posible que algunos pasen a formar parte de las armas diagnósticas tal como sucedió en los últimos años con la introducción del estudio de la transaminasa, como prueba diagnóstica y de valor pronóstico en el infarto del miocardio.

Conviene por lo tanto, dedicar una parte de esta exposición a la valoración de las pruebas de actividad enzimática de reconocida utilidad en la clínica y señalar brevemente los estudios enzimáticos en fase de investigación, pero que constituyen fuertes promesas de utilidad ulterior.

FOSFATASAS

Las fosfatasas son enzimas que pueden fragmentar los ésteres de ácido fosfórico y, por lo tanto, su actividad se mide por el fosfato que liberan cuando actúan sobre compuestos que los contienen. Abundan en todos los órganos; las variantes de la enzima de interés en el terreno clínico, son: 1. La fosfatasa alcalina, llamada así porque demuestra más potencia cuando trabaja en pH alcalino y que se reconoce en el suero o el plasma, en el hueso, el riñón, el intestino y otras estructuras y 2. La fosfatasa ácida, que tiene su actividad óptima a pH de 5, y que se reconoce en el epitelio prostático, el bazo, el riñón, el hígado, etc. La fosfatasa alcalina, de acuerdo con el método de Bodansky de uso más común, se cuantifica aprovechando la propiedad de la enzima para liberar fósforo de glicero-fosfato de sodio y, las unidades Bodansky en rigor representan miligramos de fósforo, liberados en 1 hora, en condiciones específicas, a pH 8.6. En los adultos lo normal es encontrar entre 1.5 y 4.0 unidades por 100 ml. de plasma y, en los niños las cifras son mayores, de 5 a 14 unidades.

Fosfatasa alcalina del suero. Esta enzima proviene fundamentalmente de los huesos. En la clínica, la mayor utilidad de su determinación se obtiene en dos condiciones: 1. afecciones del esqueleto y 2. trastornos del árbol biliar y del hígado.

En los trastornos óseos, la fosfatasa alcalina elevada señala un aumento en la actividad de los osteoblastos, células formadoras de hueso, lo que indica habitualmente la mineralización inadecuada de una matriz ósea defectuosa. Esto sucede en su forma más clara en el raquitismo, caso en que no es raro encontrar 20, 30 y aun más unidades Bodansky por 100 ml. de suero.

En la ictericia obstructiva y hepatocelular se suelen encontrar valores elevados de fosfatasa alcalina, aunque no siempre es posible hacer diferenciaciones entre estos dos tipos de cuadros por la única prueba de la fosfatasa alcalina, se pueden hacer las siguientes generalizaciones: los valores crecientes de fosfatasa (por ejemplo, arriba de 15 U.) con hiperbilirrubinemia, son sugerentes de obstrucción biliar; en cambio los valores bajos en casos de hiperbilirrubinemia casi siempre se encuentran en casos de lesión hepatocelular. Los valores de fosfatasa alcalina altos, en ausencia de hiperbilirrubinemia, pero con síntomas hepáticos, se presentan en cirrosis portal, abscesos hepáticos, tumores metastásicos del hígado y otras afecciones más raras.

Fosfatasa ácida. En el plasma de los sujetos normales se encuentran sólo pequeñas cantidades de fosfatasa: 0.5 a 1.5 U. de acuerdo con el método de Bodansky. Su principal implicación diagnóstica se encuentra en el caso del carcinoma prostático metastatizante. La enzima se encuentra con abundancia en el tejido prostático, tanto normal como canceroso. Cuando existe un tumor, pero está confinado a la próstata, el paso de la enzima a la sangre es mínimo; en cambio, si el tumor invade muchos otros tejidos, en forma de metástasis múltiples, especialmente óseas, la enzima alcanza la circulación y se reconoce su aumento en el suero. En la práctica los aumentos superiores a 5 U. B. sólo se ven en casos de carcinoma prostático metastatizante. Por lo tanto, se infiere que, en presencia de diseminaciones metastásicas de un cáncer de origen no determinado, el aumento de la fosfatasa ácida proporciona el diagnóstico de carcinoma prostático. Los valores inferiores son sugerentes de esta afección, pero deben confirmarse con otros procedimientos. También es de utilidad práctica; en estos casos, el reconocimiento del descenso de la fosfatasa ácida consecutivo e inmediato a la castración y aun a la terapéutica estrogénica, lo que representa un dato de buen pronóstico.

AMILASA Y LIPASA

En la sangre (y también en la orina) se encuentra presente la amilasa, enzima que fragmenta el almidón y lo convierte en azúcares simples. Aunque en estado normal no se sabe de donde proviene, su análisis ha adquirido importancia porque en casos de inflamación del páncreas y de las glándulas salivales se produce una difusión transitoria de la enzima hacia la sangre lo que constituye un dato importante de tipo diagnóstico. En el método comúnmente usado, el de Somogyi, los resultados se expresan en unidades, basadas en el número de miligramos de azúcar liberados del almidón, en condiciones específicas; normalmente en el suero se encuentran de 60 a 100 unidades por 100 ml. La elevación de la amilasa constituye un dato valioso de pancreatitis aguda, en cualquiera de sus formas: edematosa, hemorrágica o necrótica. Los ascensos comunmente llegan a 500 unidades y aun más, pero son de carácter transitorio; el acné se alcanza en 12 o 24 horas y rara vez a las 48 horas. El descenso a los valores normales es habitualmente muy rápido de manera que si se practica la determinación al segundo día después del principio de los síntomas, los resultados negativos de ninguna manera excluyen el diagnóstico de pancreatitis; por el contrario, si en las primeras horas de un cuadro doloroso

abdominal alto no se encuentra elevada la amilasa, se puede excluir con casi toda seguridad la presencia de la pancreatitis.

Cuando el diagnóstico de pancreatitis no se puede hacer precozmente y ya pasó el tiempo de practicar la determinación de la amilasa, se cuenta con la ayuda de la determinación de lipasa, o sea la enzima pancreática que ataca a las grasas y las desdobra en sus componentes, los ácidos grasos y el glicerol, cuando se usa aceite de olivas como sustancias de prueba. De acuerdo con los métodos en uso de Cherry-Crandall se considera normal, en las condiciones de la prueba, la presencia en el suero de 0.5 a 1.5 unidades (que equivalen a mililitros de NaOH 0.05 N, por ml. de suero). El ascenso de la lipasa es tan rápido como el de la amilasa y suelen observarse cifras de 6, 8 y aun 10 unidades por centímetro cúbico de suero. Sin embargo, la caída es muy lenta y se encuentran valores altos a los 10 días y aun dos semanas después del principio de los síntomas. La prueba es, sin embargo, menos específica, puesto que en otros padecimientos aparte de las inflamaciones pancreáticas agudas puede encontrarse elevada la actividad de la enzima; tal es el caso, en el propio páncreas, del carcinoma pancreático, o del cáncer del ámpula de Vater o, en menor proporción, de afecciones crónicas del árbol biliar.

TRANSAMINASAS

Las transaminasas catalizan el traspaso del grupo amino de un aminoácido a un cetoácido de manera que convierten a este último en aminoácido y al primero, del cual provenía el grupo amino, al ser desaminado se transforma en un cetoácido. Cuando el grupo amino proviene del ácido aspártico y se inserta en el ácido alfa-cetoglutárico para convertirlo en ácido glutámico, dejando al aspártico en forma de ácido oxalacético, la transaminasa correspondiente se denomina glutámico-oxaloacética. Si este traspaso se hace entre la alanina y el ácido alfa-cetoglutárico para formar ácido pirúvico y ácido glutámico, respectivamente, la transaminasa se denomina glutámico-pirúvica.

Normalmente estas enzimas existen en muy bajas concentraciones en el plasma, ya que están confinadas a las células; sin embargo, cuando se producen grandes destrucciones tisulares, pasan a la circulación. Por ejemplo, la actividad de la transaminasa glutámico oxalacética en estado normal, da cifras de 5 a 40 unidades por mililitro de suero; como el miocardio es muy rico en esta enzima, cuando sobreviene un proceso de destrucción como en el infarto del miocardio, las cifras de actividad

enzimática en el suero se elevan y, lo que es más importante, el grado y la duración de su ascenso son importantes para valorar la gravedad del ataque. Cifras por encima de 100 unidades tienen gran valor diagnóstico. Las isquemias de corta duración no producen aumento de la enzima en la sangre. Como el hígado es también muy rico en esta transaminasa, muchas afecciones hepatocelulares se acompañan de aumento de la enzima; en la hepatitis, por ejemplo, en la primera semana de enfermedad, se encuentran grandes elevaciones, y este ascenso es anterior aun a la ictericia, de manera que se pueden hacer diagnósticos precoces en personas sospechosas, como los contactos de enfermos de hepatitis.

Como la actividad de la transaminasa pirúvica es muy grande en el hígado y muy escasa en el corazón, se cuenta con un medio de diferenciación en casos de aumento de la transaminasa oxaloacética; en efecto, la decisión de si se trata de lesión cardíaca o de lesión hepática depende del aumento o de la falta de aumento de la transaminasa pirúvica; si ésta se eleva, el caso queda circunscrito al hígado; si ésta no asciende, el problema es cardíaco.

En el caso de la lesión cardíaca el dato obtenido con la determinación de la transaminasa es de especial valor, en unión del dato de la fiebre, la leucocitosis y la velocidad de sedimentación globular, porque permite establecer un juicio más correcto sobre la gravedad del ataque que el derivado de los hallazgos electrocardiográficos mientras más sube la transaminasa, más seria ha sido la lesión miocárdica y, a la inversa, con ascensos ligeros de transaminasa (y modificaciones de las otras constantes señaladas se puede inferir que el corazón no ha sufrido de modo especial, aun cuando existen datos electrocardiográficos de infarto "masivo". Una palabra de cuidado en la interpretación de los datos de transaminasa: cuando sobrevienen accidentes vasculares cerebrales o lesiones amplias de los músculos esqueléticos, el aumento de la actividad de transaminasa, oxalacética del suero no es un índice seguro de infarto. Otros casos de conflicto son los de miocarditis por fiebre reumática, por ejemplo.

Para terminar, conviene señalar algunos de los campos de interés, en el campo de la investigación clínica, en la correlación entre las modificaciones de una enzima determinada y la lesión de un órgano dado.

Un punto de importancia es el de la diferenciación entre una lesión hepática obstructiva y una lesión hepato celular; aunque se han descrito diversas enzimas cuya elevación es sugerente de lesión hepatocelular,

como la 1-fosfofructoaldolasa (de interés porque sus modificaciones son muy paralelas a la evolución clínica, en casos de hepatitis aguda), la ornitina carbamiltransferasa (enzima del ciclo de la úrea), etc. por el momento la que presenta más posibilidades es la deshidrogenasa isocítrica que en diversas ocasiones se ha comunicado como una enzima que aumenta en las hepatitis y nunca muestra elevaciones en casos de obstrucción.

Con posibilidades de aplicación más amplias, se ha descrito la deshidrogenasa láctica, enzima que puede convertir el ácido pirúvico en ácido láctico. Aumenta de modo considerable y rápido después del infarto del miocardio y en afecciones de tipo maligno, como las leucemias agudas, la carcinomatosis generalizada y rara vez en procesos hepáticos. Esta enzima tiene interés en vista de que nunca se eleva en enfermedades que se confunden con las señaladas arriba, como son la anemia, el infarto pulmonar, los cánceres localizados y otros procesos crónicos.

Recientemente se han ideado técnicas reproducibles para la determinación de *tripsina* en la sangre como método diagnóstico de enfermedades pancreáticas agudas; en rigor, lo que se mide es el cambio de la coagulabilidad de la sangre modificada por la *tripsina* que actúa como un factor antitrombina; en manos de algunos investigadores esta prueba es más segura y útil para el diagnóstico de enfermedad pancreática que la amilasa o la lipasa.

Para el diagnóstico de la enfermedad de Wilson se cuenta con la determinación de la globulina que está unida al cobre circulante en la sangre o *ceruloplasmina* que, en rigor es una enzima de tipo de oxidasa. La actividad de la oxidasa de cobre se ha encontrado aumentada en el embarazo y las infecciones y, en cambio, está muy disminuída en la enfermedad de Wilson (degeneración hepatolenticular) debido a la deficiencia congénita de ceruloplasmina que caracteriza a esta afección. En muchos otros procesos neurológicos, la actividad de la oxidasa permanece inalterada, lo que permite establecer el diagnóstico diferencial.

Un campo de interés que no podría dejarse de lado en las actividades de los investigadores en sus relaciones con las enzimas, es el del cáncer; se describen año tras año infinidad de reacciones y numerosas variantes. Estaría fuera de lugar hacer una discusión prolija de los copiosos informes al respecto; baste señalar que por el momento no se dispone de ninguna

prueba enzimática segura que permita hacer distinciones entre el estado normal y el canceroso en fases oportunas. Sin embargo, el tema es de tal interés y hay tal cantidad de investigadores trabajando activamente en este campo que no es remoto encontrar relaciones específicas de actividad enzimática y crecimiento tumoral cuya transcendencia en su aplicación clínica podría ser de enorme importancia.