

## ELS ENZIMS EN PATOLOGIA CARDIOVASCULAR

pel doctor M. GARCIA i MOLL

Director de la Unitat Coronària de l'Hospital  
de la Santa Creu i de Sant Pau de Barcelona

El fet que el miocardi sigui un teixit ric en enzims i d'altra banda la realitat que en alguns casos l'infart miocàrdic clínicament evident no tingui una traducció electrocardiogràfica ben definida (això pot succeir en traçats amb alteracions del ritme o de la conducció, o amb signes de necrosi anteriors), impulsà diversos autors a buscar quin valor podia tenir una elevació patològica de diverses activitats enzimàtiques com a signe revelador d'una necrosi cel·lular miocàrdica. WROBLEWSKI fou un dels introductors d'aquesta idea, que ell mateix denominà «biòpsia química».

Per aquest camí, LA DUE, el 1954, fou el primer a publicar la seva experiència amb les *GOT*. D'aquest treball ençà, nombrosíssims autors han deixat ben definides les característiques de les *GOT*. La sensibilitat de les *GOT* a la necrosi miocàrdica és molt notable: la seva taxa s'eleva molt aviat després del començament del dolor (cap a les dues hores), i arriba a valors aproximadament sis vegades més alts que el normal cap al segon o tercer dia; després baixa a poc a poc fins als valors inicials cap al cinquè dia (tots aquests són valors mitjans). Una nova elevació de les *GOT* indica un nou infart o una ampliació del que ja existia. La seva efimeritat limita, doncs, el seu valor a posar de manifest només les necrosis recents i sembla que és deguda a la formació d'un autoinhibidor que l'anulla ràpidament. No sabem quin element és aquest, ni per què passa això amb la *GOT* d'origen miocàrdic però no amb la d'origen muscular esquelètic.

Un altre inconvenient és el de la seva manca d'especificitat. La seva abundor en teixits molt diversos (fetge, miocardi, cervell, hematia, múscul esquelètic) fa que aquest enzim augmenti no solament en altres afeccions cardíaques —com una miocarditis, una pericarditis amb participació miocàrdica, una taquiarrítmia amb freqüència ventricular superior a les 180

pulsacions per minut (CHINSKY), o una insuficiència cardíaca aguda—sinó també en moltes altres afeccions, com són la pancreatitis aguda (diagnòstic diferencial gràcies a l'*amilasa*), moltes hepatopaties (l'*aldolasa* i la *TGP* poden ajudar al diagnòstic diferencial), els accidents vasculars cerebrals, algunes miopaties com la distròfia muscular progressiva o moltes afeccions musculars traumàtiques o isquèmiques, l'hemòlisi, l'infart de pulmó (encara que en aquest cas l'augment no es produeix fins el sisè o setè dia i no supera el doble del valor normal, si no hi ha infarts múltiples). També pot ésser causa d'error l'administració de drogues com els opiacis, els anticoagulants, l'aspirina o la noradrenalina; hom ha comprovat que poden augmentar l'activitat enzimàtica *GOT*.

A partir d'aquests primers estudis han estat multiplicats els esforços per a trobar l'enzim ideal que no tingui els defectes de les *GOT*, és a dir que sigui altament específic de la necrosi miocàrdica i que conservi els valors patològics en el sèrum durant un llarg període de temps. La majoria dels enzims estudiats fins ara fallen en algun d'aquests dos punts, si no en tots dos.

El 1955 WROBLEWSKI i LA DUE utilitzaren la *deshidrogenasa làctica* (*DL*). La seva sensibilitat a la necrosi miocàrdica és paral·lela a la de la *GOT*, i la duració dels nivells patològics un xic més llarga; en canvi, la seva especificitat és molt més baixa.

ELLIOT i WILKINSON, el 1961, proposaren l'ús de la *deshidrogenasa de l'àcid  $\alpha$ -hidroxibutíric* (*DHB*). Hom discuteix encara la identitat d'aquest enzim amb la *DL*. WIEME, per enzimoforesi, demostrà que aquesta comporta cinc fraccions de diferent velocitat de desplaçament a l'electroforesi. La més ràpida, o *DHB*, es troba sobretot en el miocardi. SCEBAT ha vist en l'infart elevacions tan ràpides com les de les *GOT*, però en canvi més persistents (fins el dia onzè com a valor mitjà). Així, doncs, la seva sensibilitat és bona, l'especificitat més marcada que la de la *DL*, i la durada molt superior.

La *deshidrogenasa màlica* (*DM*), estudiada sota aquest prisma per BANG el 1957, té una sensibilitat àdhuc superior a la de les *GOT* per a la necrosi miocàrdica, i alguna vegada també una duració una mica superior, però la seva especificitat és molt baixa (pot augmentar en les pancreatitis agudes, en els infarts pulmonars, en els *shocks*, en les insuficiències cardíques agudes, etc.).

La *criatinocinasa* (*CC*), introduïda per DREYFUS i SCHAPIRA el 1960, sembla tenir un interès especial per la seva alta especificitat, puix que només es troba en el teixit muscular cardíac i esquelètic; amb això les possibilitats d'error queden reduïdes a les miopaties. Malhauradament, la seva elevació, bé que generalment important, és una mica més breu que la de la *GOT*.

La resta dels enzims proposats (*aldolasa, PHI, glucomutasa, etc.*) té molt poc d'interès, sigui per la poca especificitat, sigui per la dificultat de la determinació.

En realitat no es pot dir encara, doncs, que hagi estat trobat l'enzim ideal. Els que més s'hi acosten d'una manera parcial són la *CC* quant a l'especificitat, i la *DHB* i menys la *DM* quant a la persistència. De tota manera, la determinació d'enzims és encara de tècnica laboriosa i no apta per a ésser emprada d'una manera rutinària.

Per tot això, a la pràctica, la *GOT* continua essent la més utilitzada. És realment molt eficaç en les necrosis recents. En la isquèmia coronària sense necrosi, no augmenta (i si ho fa en algunes crisis anginoses agudes permet de sospitar la formació de microinfarts). Per a poder valorar-la, cal una determinació diària des del segon dia fins al cinquè. Cal ésser molt prudent a acceptar tota elevació de les *GOT* com a signe de necrosi miocàrdica. Com ja veurem després, pot correspondre únicament a un brot d'insuficiència cardíaca aguda.

Pel que fa, no al diagnòstic, sinó al pronòstic, hom ha mirat de valorar la significació del grau d'elevació dels nivells d'activitat enzimàtica, especialment de les *GOT*.

Tothom està d'acord en un fet: com més alt és el nivell enzimàtic, pitjor és el pronòstic.

Però en l'explicació d'aquest fet empíric ja hi ha més diversitat d'opinions. Experimentalment hom ha comprovat l'existència d'un paral·lisme estret entre taxa d'enzims i quantitat de miocardi necrosat, però en la pràctica això falla sovint (d'altra banda, encara que aquesta identitat fos prou exacta, la quantitat de miocardi necrosat no és l'únic factor a tenir en compte a l'hora d'establir el pronòstic). Cal recordar que no mesurem la concentració de l'enzim, sinó la seva activitat. Així, amb una concentració igual, l'acció de certes drogues ja esmentades o la presència d'activadors o inhibidors pot fer variar l'activitat d'aquell enzim.

A més, amb una igualtat de massa necrosada, l'activitat pot veure's incrementada en alguns casos per l'aparició d'enzims procedents d'altres teixits, per exemple d'origen hepàtic. Per això molts autors han pogut comprovar que sempre que la *GOT* en un infart miocàrdic supera les 500 u. cal pensar que s'ha instaurat un sofriment hepàtic fruit de l'acció de la hipòxia o, i també, del *shock*, la qual ve acompanyada de necrosi centrolobulillar i alliberament de *GOT* (KILLIP, SHIELDS). Aquí podria ajudar la determinació simultània de la *TGP*. Segurament per a aquests autors és aquest component extramiocàrdic hepàtic el que fa que en un infart la taxa molt alta de *GOT* sigui de mal pronòstic. Aquesta deu indicar una marcada tendència a la insuficiència circulatòria, fins i tot sense cap altre signe clínic de *shock*. Cal dir també que OKA i col·laboradors comprovaren el

1954 l'aparició d'un descens en els valors de l'activitat colinesterasa en els infarts de miocardi. La duració d'aquest descens és proporcional a la seva evolució, i hom considera un allargament excessiu com un signe de mal pronòstic.

Tornant al terreny diagnòstic, també en la insuficiència cardíaca la dosificació d'alguns enzims pot ésser profitosa.

En la insuficiència cardíaca crònica sense altres complicacions (infart pulmonar, etc.) el comportament dels diferents enzims és molt divers. La *fosfohexosaisomerasa*, l'*aldolasa* i la *deshidrogenasa làctica*, tots tres enzims glicolítics, augmenten amb una certa regularitat (en un 63, 43 i 39 % de casos, respectivament). Ben a l'inrevés, d'altres es modifiquen amb constància més petita: la *deshidrogenasa màlica* en un 30 %, i la *GOT*, la *GPT*, la *deshidrogenasa isocítrica*, la *reductasa glutatiònica*, etc... només d'una manera insignificant. De tots, la *GPT* és l'única que s'eleva exclusivament en la insuficiència ventricular dreta, mentre que la resta ho fa de manera semblant tant en la dreta com en l'esquerra, la qual cosa demostra que a la hipertensió venosa amb congestió hepàtica cal associar altres factors patogènics, com per exemple la hipòxia.

Per a molts autors el control de les anomalies enzimàtiques podria ésser un bon signe per a mesurar la gravetat i seguir l'evolució d'una insuficiència cardíaca crònica.

En formes agudes, RICHMAN, KILLIP, SHIELDS i molts d'altres han trobat augmentos importants de les *GOT* i les *GPT* en un percentatge ja significatiu d'insuficiències agudes dretes o esquerres. Sembla que llur origen deu ésser hepàtic i deuen alliberar-se gràcies a una necrosi centrolobelar produïda per la interacció de tres agents: la hipertensió venosa amb congestió hepàtica, la hipòxia i el *shock*:

1) La congestió venosa hepàtica deu jugar un paper important en l'alliberament de les *GPT*, però en la de les *GOT* només deu ésser predisposadora o sensibilitzadora.

2) Són nombroses les comprovacions clíniques i experimentals que demostren la relació entre la hipòxia i l'elevació de les *GOT* i de les *GPT*. LUCAS GALLEGO, fent respirar a gossos oxigen al 10'7 i al 5 % (saturació d'oxihemoglobina portada a 92,90 i a 88 %), troba valors progressivament ascendents de *GOT* i *GPT*. REFSUM, el 1963, mostra l'estreta relació entre la taxa d'aquests enzims i la severitat de la hipòxia en la insuficiència respiratòria. EL-SHABOURY, el 1964, troba augmentos de la *GOT* en crisis asmàtiques agudes sense insuficiència cardíaca. En tots aquests treballs ha pogut ésser demostrada l'existència d'una necrosi centrolobelar.

3) Pel que fa al *shock*, sembla provat que el rendiment hepàtic varia paral·lelament al cardíac quan aquest baixa d'un cert nivell crític. Un

descens suficient de la irrigació perifèrica, tant si és d'origen central (insuficiència cardíaca, infart de miocardi, taquicàrdia extrema, etc.), com perifèric (*shock* tòxic, hemorràgic, etc.), podria augmentar les *GOT* a través d'una necrosi centrolobellar, la qual cosa ja ha estat comprovada necròpsicament en malalts morts d'insuficiència cardíaca acompanyada de *shock*.

En conjunt, el mecanisme final comú seria una necrosi centrolobellar, a la qual hom pot arribar per l'acció sumada o isolada de tres factors: la hipertensió venosa (com a predisposant a través d'una hipòxia local amb reducció crònica de la tensió d'O<sub>2</sub> local), la hipòxia arterial (a través del descens de la quantitat d'O<sub>2</sub> aportat per unitat de volum), i el *shock* (a través de la disminució de les unitats de volum aportades).

Malgrat tot, molts fenòmens queden encara inexplicats, com per exemple que les *GOT* augmentin tant en la insuficiència ventricular esquerra com en la dreta, i en canvi les *GPT* només en la insuficiència ventricular dreta.

El fet que la *GOT* pugui assolir un nivell patològic en la insuficiència cardíaca pura, pot complicar el diagnòstic enzimàtic de l'infart miocàrdic. En un malalt cardíac caldrà, doncs, ésser molt prudent en interpretar una discreta elevació efímera de les *GOT* com a signe d'infart, en absència de cap manifestació clínica o elèctrica que hi faci pensar. Potser en aquest cas ens podrà ajudar la *GPT*: si s'eleva igual o més que les *GOT*, és molt probable que es tracti només d'una insuficiència cardíaca.

Finalment, i dintre ja del capítol de la terapèutica, els enzims representen l'esperança de la terapèutica trombolítica, cada dia més necessària. El tractament anticoagulant té per missió d'evitar l'extensió dels trombus ja constituïts, i lluitar profilàcticament contra la formació de nous processos trombòtics, però la seva acció directa sobre el trombus ja format és pràcticament nul·la. Això justifica l'interès d'una terapèutica trombolítica, amb capacitat per a destruir el trombus ja ben constituït, sigui a través d'un augment de l'activitat fibrinolítica de la sang, sigui a través d'una actuació directa sobre els mateixos components del trombus. Experimentalment i en la clínica, hom té ja una certa experiència de diversos agents fibrinolítics, com és ara la *plasmina* o *fibrinolisina* humana, una determinada fracció de placenta humana, la *urocinasa* i l'*estreptocinasa*. L'única que ha demostrat tenir una eficàcia pràctica sense massa inconvenients greus és aquesta última, la qual és emprada actualment en forma d'*estreptocinasa* purificada, per via endovenosa. La dosi inicial, destinada a neutralitzar les *antistreptocinases* circulants, és determinada practicant un test de resistència a l'*estreptocinasa*. En general, hom l'administra associada a la corticoteràpia, per tal de prevenir la possibilitat d'un *shock* iatrogen i de disminuir el risc d'hemorràgia. La tolerància és molt bona, i emprant aquesta forma purificada només cal notar la presència d'algunes crisis

hipertèrmiques, en general moderades. Cap autor no indica haver vist embòlies per fragmentació del trombus en curs de lisi. Les contraindicacions d'aquesta terapèutica seran les mateixes que les del tractament anticoagulant, més els casos de malalts ja tractats recentment amb *estreptocinasa*.

Encara és aviat per a poder valorar d'una manera exacta l'eficàcia d'aquesta modalitat terapèutica de desobstrucció vascular incruenta i precisar el seu paper al costat de la terapèutica anticoagulant i de la cirurgia. De tota manera, algunes idees semblen ja adquirides amb fermesa: una bona indicació és l'obstrucció arterial en un membre, d'una duració inferior a tres dies. Alguns autors han tingut amb l'*estreptocinasa* un 75 % d'èxits en l'obstrucció per embòlia, i un 25 % en l'obstrucció per trombosi primitiva «in situ». Però per a molts autors la cirurgia arterial directa és encara un mètode d'elecció. Una bona indicació sembla ésser la trombosi venosa perifèrica de menys de tres dies: la majoria dels autors han obtingut amb dosis baixes d'*estreptocinasa* una desobstrucció ràpida en un percentatge alt de casos, i amb menys embòlies pulmonars i amb menys ròssecs que amb l'ús d'anticoagulants. És encara difícil de valorar els resultats obtinguts en el tractament de l'embòlia pulmonar, l'infart de miocardi i l'obstrucció arterial aguda renal, mesentèrica o retiniana. Aquests resultats potser serien millors en les trombosis venoses d'aquests tres mateixos territoris. En els accidents vasculars cerebrals l'agreujament és més freqüent que la millora, fins al punt que alguns autors els consideren àdhuc com una contraindicació de la terapèutica trombolítica.

En conjunt podríem dir que en la pràctica les possibilitats d'aplicació d'aquest tractament són encara força limitades, en part per raons de tipus econòmic, i en part per requerir un internament en instal·lacions hospitalàries amb un control molt estricte. Malgrat tot, som indubtablement davant un camí terapèutic de brillant esdevenidor.