

La piruvato quinasa en el infarto agudo de miocardio

Dres. HECTOR E. CAMMAROTA, P. E. VAZQUEZ y CARLOS CASTRO

RESUMEN

Se estudia la Piruvato quinasa (P.Q.) en un grupo de individuos normales. Los valores encontrados fueron de 6.7 a 27 U.I./l, con un valor medio de 17 ± 7 U.I./l.

Las determinaciones se efectuaron de acuerdo al método de Ibsen y Schiller.

En un grupo de pacientes con infarto agudo de miocardio se efectuaron determinaciones seriadas de la enzima conjuntamente con otras ya conocidas. En estos pacientes los niveles se elevaron entre el 1 y el 2 día, normalizándose entre el 4 y el 5 día, es decir, describiendo una curva similar a la de la creatino fosfoquinasa.

En un grupo de pacientes con hepatitis, pancreatitis, insuficiencia cardíaca congestiva y arritmias, no se observó elevación de la enzima. Tampoco se mostró elevada en tres casos de embolia de pulmón.

En los sujetos normales se observó que la piruvato quinasa era más estable que la fosfocreatinoquinasa. En los sujetos con infarto de miocardio, la inestabilidad tanto de una enzima como de la otra, sería imputable a la fracción cardíaca más lábil.

Después del ejercicio muscular ambas enzimas se mostraron elevadas, siendo este aumento mayor para la fosfocreatinoquinasa en los individuos no entrenados.

Se aconseja efectuar la determinación de estas enzimas en pacientes en condiciones de reposo.

En los últimos años el laboratorio ha aportado al estudio del infarto de miocardio, la determinación de un número de enzimas, que pueden ayudar a su diagnóstico y seguir su evolución.

Dado que la piruvato quinasa se encuentra presente en el músculo cardíaco, hemos creído de interés observar qué variaciones presentan sus niveles séricos después del infarto de miocardio y si su determinación resulta de valor práctico (1).

La piruvato quinasa (P.Q.) es la enzima que cataliza en forma reversible la transferencia del grupo fosforil del fosfoenolpiruvato a la adenosina difosfato, para formar adenosina trifosfato y piruvato (9).

Bigley y colaboradores han demostrado que la piruvato quinasa está compuesta por tres isoenzimas, ampliamente distribuidas en el organismo, de tal modo que la isoenzima I se encuentra en los eritrocitos y en el hígado; la isoenzima II en el riñón y la isoenzima III se encuentra en el hígado, riñón, leucocitos, cerebro, músculo esquelético y cardíaco y trombocitos (2, 5, 6).

GRUPOS DE SUJETOS ESTUDIADOS

En el presente trabajo se ha estudiado la enzima en:

- 1) Un lote control constituido por 50 individuos clínicamente sanos compuesto por hombres y mujeres, cuyas edades oscilaban entre los 18 y los 52 años.
- 2) Un lote constituido por 15 pacientes afectados de infarto agudo de miocardio (3 mujeres y 12 hombres).
- 3) Un lote constituido por 20 pacientes afectados de hepatitis aguda.
- 4) Tres pacientes con pancreatitis aguda.
- 5) Tres pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.
- 6) Seis pacientes con arritmia.
- 7) Dos casos de embolia de pulmón.

MATERIAL Y METODO

En todos los casos las determinaciones se efectuaron en ayunas. Cuando se produjo la coagulación de las muestras de sangre, se separó el suero por centrifugación. La actividad de la enzima fue la misma cuando se trabajó con suero sepa-

ESTUDIO DE LA ESTABILIDAD DE LA FOSFOCREATINOQUINASA

GRUPO CONTROL NORMAL

Primera determinación	Segunda determinación	% de disminución
10 U.I./l	9.2 U.I./l	8
30	20.9	30
24	22.1	7.9
27.5	24.2	12
4.6	4.4	4.3
	Promedio de disminución en 14 hs:	12.4

ESTUDIO DE LA ESTABILIDAD DE LA FOSFOCREATINOQUINASA

GRUPO CON INFARTO DE MIOCARDIO

Primera determinación	Segunda determinación	% de disminución
105 U.I./l	78 U.I./l	25.7
123	82	34
87	56	35
117	88	25
62	40	35
	Promedio de disminución en 14 hs.:	31

ESTUDIO DE LA ESTABILIDAD DE LA PIRUVATO QUINASA

GRUPO CONTROL NORMAL

Primera determinación	Segunda determinación	% de disminución
10.2 U.I./l	8.6 U.I./l	15.0
10.9	9.9	9.1
15.2	15.0	1.3
14.7	13.4	8.8
15.8	15.6	1.2
	Promedio de disminución en 14 hs.:	7

ESTUDIO DE LA ESTABILIDAD DE LA PIRUVATO QUINASA

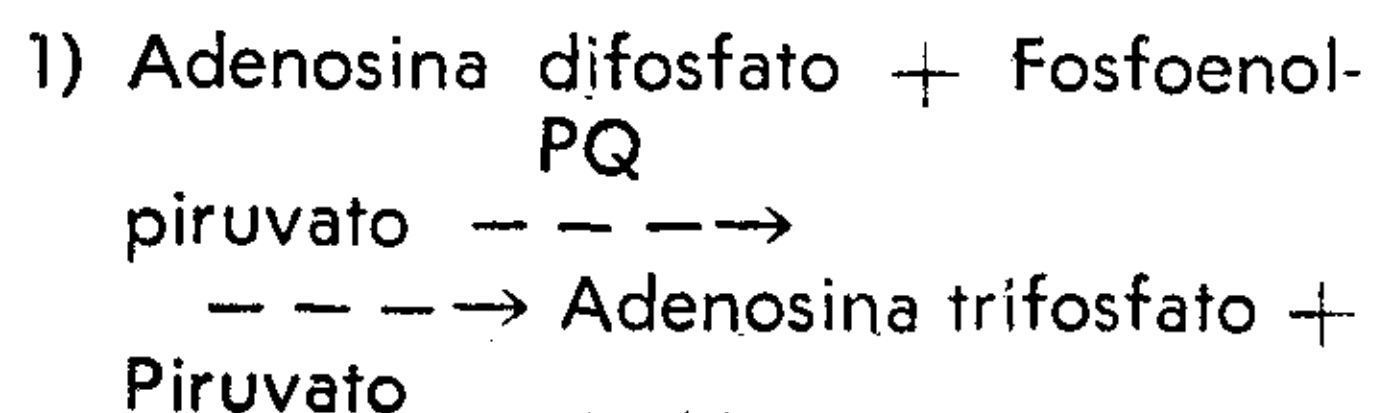
GRUPO CON INFARTO DE MIOCARDIO

Primera determinación	Segunda determinación	% de disminución
37 U.I./l	26.0 U.I./l	29.8
40	32.8	18.0
40	30.0	25.0
54	37.5	31.0
30	21.0	30.0
	Promedio de disminución en 14 hs.:	26.7

rado inmediatamente de los eritrocitos que cuando se lo dejó estar en presencia de ellos. No se trabajó nunca sobre sueros hemolizados, ya que la hemólisis produce elevación de los niveles séricos de la enzima, debido a que los hematíes también contienen piruvato quinasa.

Para determinar la piruvato quinasa en

el suero sanguíneo, se siguió el método de Ibsen y Schiller, basado en las siguientes reacciones.



**MODIFICACIONES DE LA FOSFOCREATINOQUINASA Y DE LA PIRUVATO
QUINASA CON EL ESFUERZO MUSCULAR**

Varones entrenados: (deportistas)	Reposo U.I./l	Después de 100-150 flexiones U.I./l	Porcentaje de aumento
1) CFQ:	35.5	45.9	29.0
PQ:	12.3	33.9	175.0
2) CFQ:	41.3	73.6	78.0
PQ:	18.6	24.5	31.0
3) CFQ:	30.0	42.0	40.0
PQ:	15.0	25.0	66.0
4) CFQ:	26.5	41.0	54.7
PQ:	16.0	20.0	25.0
5) CFQ:	18.5	36.0	48.6
PQ:	10.0	14.0	40.0
Promedio de aumento de la CFQ:			50.0
Promedio de aumento de la PQ:			67.4
<hr/>			
Varones no entrenados: (no deportistas)			
1) CFQ:	12.7	16.7	31.0
PQ:	11.7	11.9	1.7
2) CFQ:	27.2	34.0	24.0
PQ:	14.5	17.9	23.3
3) CFQ:	35.8	36.8	2.7
PQ:	12.5	12.7	1.6
4) CFQ:	20.0	26.0	30.0
PQ:	15.0	18.0	20.0
5) CFQ:	32.0	40.0	25.0
PQ:	8.8	10.0	13.6
<hr/>			
Mujeres no entrenadas: (no deportistas)			
1) CFQ:	1.8	3.8	111.0
PQ:	12.0	13.7	14.0
2) CFQ:	14.2	15.1	6.0
PQ:	17.0	17.3	1.7
3) CFQ:	13.3	13.4	0.75
PQ:	14.8	15.3	3.3
4) CFQ:	5.2	7.0	34.6
PQ:	10.0	10.8	8.0
5) CFQ:	12.4	15.0	20.9
PQ:	6.0	7.5	25.0
<hr/>			
Promedio de aumento de la CFQ varones no entrenados:			22.54
Promedio de aumento de la PQ varones no entrenados:			12.00
Promedio de aumento de la CFQ mujeres no entrenadas:			34.6
Promedio de aumento de la PQ mujeres no entrenadas:			10.4

a las 14 horas de extraídas las muestras de sangre (cuadro I) (fig. 1).

En los sujetos normales la fosfocreatinoquinasa mostró una disminución de su actividad del 12.4 % a las 14 horas y en los pacientes con infarto agudo de miocardio, una disminución del 31.0 % a las 14 horas.

En los sujetos normales la piruvato quinasa mostró una disminución de su actividad del 7 % a las 14 horas, mientras que en los pacientes con infarto agudo de miocardio disminuyó su actividad en 26.7 %.

Para estudiar el efecto del ejercicio físico sobre estas enzimas, se determinaron

los niveles de la piruvato quinasa y de la fosfocreatinoquinasa en tres grupos de personas, antes y después de efectuar entre 150 y 200 flexiones (cuadro II).

El primer grupo estaba constituido por cinco hombres que practicaban deportes (sujetos con entrenamiento atlético) (figura II).

El segundo grupo estaba constituido por cinco hombres que no practicaban deportes (figura III).

El tercer grupo lo constituían cinco mujeres que no practicaban deportes (figura IV).

En todos estos grupos de personas las determinaciones se efectuaron en condiciones de reposo y después del ejercicio.

En el grupo de varones entrenados, la fosfocreatinoquinasa aumentó 50 % y la piruvato quinasa se elevó el 67.4 %.

En el grupo de varones no entrenados, la fosfocreatinoquinasa aumentó el 22.54 por ciento y la piruvato quinasa se elevó el 12 %.

En el grupo de mujeres no entrenadas, la fosfocreatinoquinasa aumentó el 34.6 por ciento y la piruvato quinasa se elevó en el 10.4 %.

Todas las determinaciones se realizaron en un aparato Calbiometer de Calbiochem a 340 mμ.

En el grupo de pacientes con infarto agudo de miocardio, las determinaciones se efectuaron diariamente durante una semana, conjuntamente con las determinaciones de fosfocreatinoquinasa, transaminasa glutámico oxalacética; láctico dehidrogenasa y alfa hidroxibutírico dehidrogenasa.

Las técnicas utilizadas y los valores normales expresados en U.I./l fueron los siguientes:

	Hombre	5 a 50
Fosfocreatinoquinasa: Rosalki		
	Mujer	5 a 30
Transaminasa oxalacética: Reitman-Frankel		4 a 19
Láctico dehidrogenasa: King		96 a 240
Alfa hid. butírico deh.: Rosalki		55 a 145

RESULTADOS

1) Grupo Control Normal: Se obtuvo un valor mínimo de 6.7 U.I./l y un valor máximo de 27 U.I./l. El valor promedio normal fue de 17 U.I./l con una desviación standard de 7. (Normales: 17 ± 7 U.I./l).

II) Pacientes con infarto agudo de miocardio: Las determinaciones se efectuaron diariamente durante una semana. Cuatro de ellos comenzaron a estudiarse dentro del primer día del infarto y los 11 restantes en el segundo día.

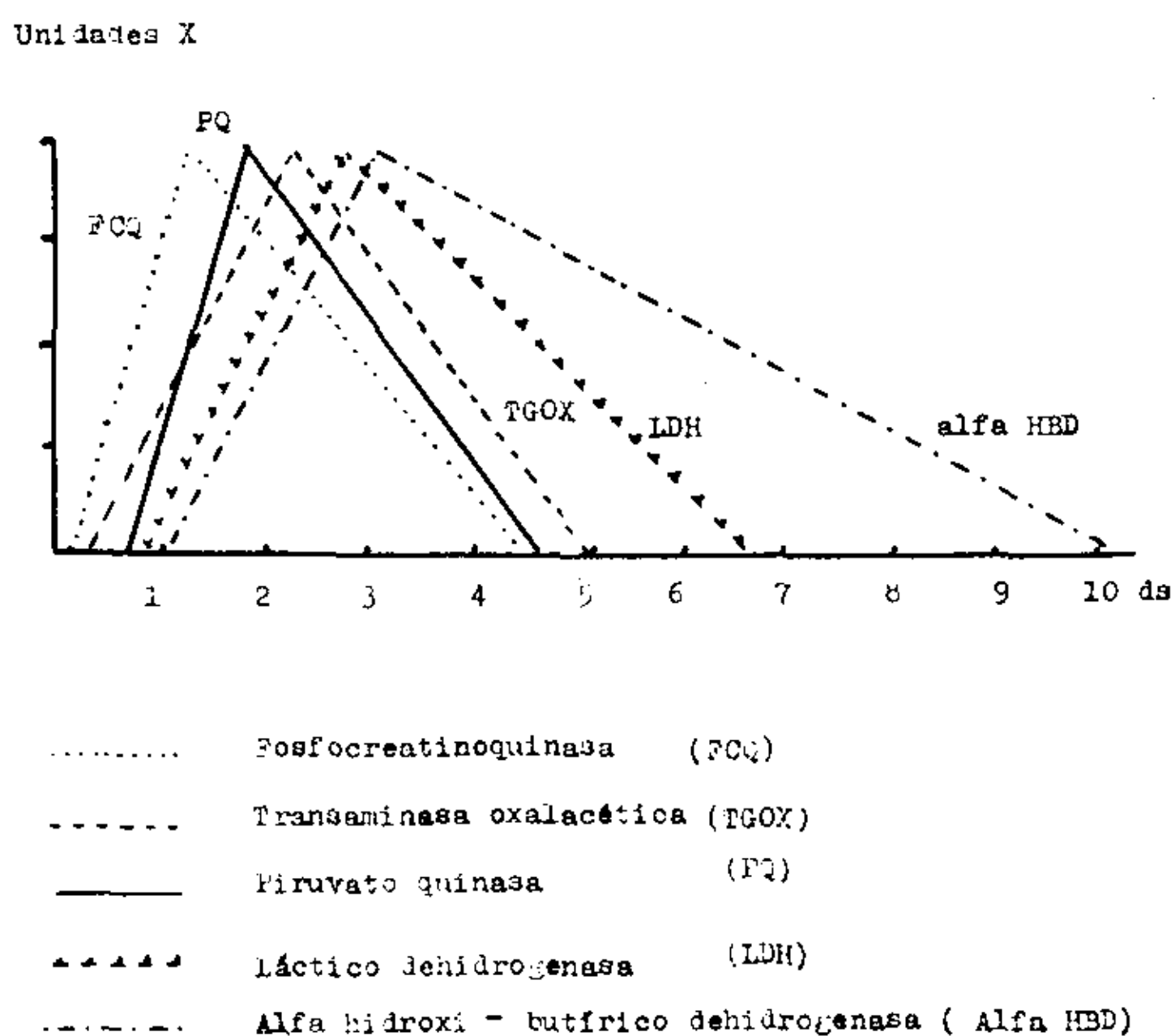
Tres de los pacientes estudiados en el primer día mostraron ya elevación de la piruvato quinasa; en el otro paciente la enzima comenzó a elevarse en el segundo día.

De los 11 pacientes tomados en el segundo día del infarto, 9 de ellos presentaron niveles muy elevados de la enzima, y los dos restantes valores ligeramente elevados. Es decir entonces que, en este grupo de pacientes la enzima se mostró elevada ya en el primer día con valores máximos en el segundo día; la actividad enzimática en todos los casos se normalizó entre el cuarto y el quinto día. La determinación de las otras enzimas mencionadas se efectuó a fin de comparar la curva evolutiva de la piruvato quinasa frente a la de ellas. Por los resultados obtenidos, el comportamiento de la piruvato quinasa parece ser bastante similar al de la fosfocreatinoquinasa en el infarto de miocardio (figura V).

III) Pacientes con hepatitis viral aguda: La determinación de la enzima se efectuó diariamente durante una semana, no mostrando en ningún momento elevación en sus niveles. Según Schmidt y Schmidt, la piruvato quinasa disminuye en los casos de hepatitis viral. Nosotros la hemos

FIGURA V

Secuencia cronológica y duración de la actividad de la fosfocreatinoquinasa, piruvato quinasa, transaminasa oxalacética, láctico dehidrogenasa y alfa hidroxibutírico dehidrogenasa en el infarto agudo de miocardio.



visto siempre dentro de los límites normales. Estos casos de hepatitis viral por nosotros estudiados cursaron con aumento de la transaminasa oxalacética, transaminasa pirúvica y de la láctico dehidrogenasa.

IV) Pacientes con Pancreatitis aguda: En los tres casos estudiados la enzima se mostró normal.

V) Pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva: Los tres pacientes estudiados cursaron con valores normales para la piruvato quinasa.

La fosfocreatinoquinasa también se mantuvo dentro de los valores normales.

Estos pacientes mostraron ligeras elevaciones de la transaminasa oxalacética.

VI) Pacientes con arritmia: Los seis casos estudiados no mostraron elevación de la piruvato quinasa.

VII) Pacientes con embolia de pulmón: Se estudiaron dos casos de embolia aguda de pulmón. El diagnóstico se hizo clínica y radiológicamente. Uno de estos pacientes presentó la fosfocreatinoquinasa normal con elevación de la bilirrubinemia y de la láctico dehidrogenasa; mientras que el otro paciente cursó también con valores normales de la fosfocreatinoquinasa y con ligero aumento de la láctico dehidrogenasa.

En ambos casos las determinaciones seriadas de la piruvato quinasa efectuadas diariamente durante una semana se mostraron dentro de los valores normales.

Ya en un trabajo anterior, habíamos señalado que la fosfocreatinoquinasa se mantenía dentro de los valores normales en la embolia de pulmón. Según los trabajos de Henry y Sobel, quienes indujeron embolias experimentales de pulmón en el perro, la fosfocreatinoquinasa aumenta ya a los 15 minutos de constituida la embolia, se mantiene elevada durante las dos horas siguientes para normalizarse luego dentro de las 24 horas. La fugacidad de la elevación de la fosfocreatinoquinasa en el suero puede ser la causa por la cual no se la pueda detectar en la práctica diaria (3, 4).

COMENTARIO

La piruvato quinasa presenta sobre la transaminasa oxalacética la ventaja de que no aumenta en las afecciones hepáti-

cas, ni en la insuficiencia cardíaca congestiva; tampoco lo hace en la pancreatitis aguda, todo lo cual puede ser de valor en el diagnóstico diferencial.

En cuanto a la alfa hidroxibutírico dehidrogenasa, se la ha visto aumentada aunque en forma irregular, en los procesos hepatobiliares y en la insuficiencia cardíaca congestiva (10). La piruvato quinasa es una enzima más "órgano específica" que la láctico dehidrogenasa para señalar daño miocárdico (8).

Las determinaciones que efectuamos para comparar la estabilidad de la fosfocreatinoquinasa y de la piruvato quinasa en el grupo de individuos normales y en el de los pacientes con infarto agudo de miocardio, demostraron que, la fosfocreatinoquinasa pierde un 12.4 % de su actividad después de 14 horas de extraída la muestra de sangre y conservada en heladera, en las personas normales; mientras que pierde un 31 % de su actividad en los pacientes con infarto de miocardio en las mismas condiciones de trabajo. Esta mayor pérdida de actividad en los pacientes con necrosis miocárdica estaría condicionada a que la isoenzima de la fosfocreatinoquinasa liberada por el músculo cardíaco lesionado, sería la fracción más lábil.

Las determinaciones efectuadas de la piruvato quinasa en ambos grupos demostró que en los normales la enzima perdía el 7 % de su actividad a las 14 horas de extraída la muestra y conservada en heladera; y que el grupo de pacientes con infarto de miocardio la pérdida de actividad era el 26.7 %; lo cual nos llevaría a pensar que también aquí, la fracción liberada por el músculo cardíaco dañado sería la más lábil.

Esta experiencia nos dice que la piruvato quinasa presenta una mayor estabilidad que la fosfocreatinoquinasa.

Dado que la fosfocreatinoquinasa es un indicador muy sensible de toda actividad muscular, hemos estudiado el comportamiento de esta enzima y de la piruvato quinasa antes y después del ejercicio muscular en tres lotes de sujetos y observamos que: en el lote de varones que practicaban deportes la fosfocreatinoquinasa se elevó el 50 % y la piruvato quinasa se elevó el 67.4 %; en el lote de varones que no practicaban deportes la fosfocreatinoquinasa aumentó sólo el 22.54 % y la piruvato quinasa el 12 %;

mientras que en las mujeres no deportistas, la fosfocreatinoquinasa aumentó el 34.6 % y la piruvato quinasa el 10.4 %. El mayor incremento de actividad en los varones entrenados, se debería a su mayor masa muscular. La sensibilidad de ambas enzimas después del esfuerzo muscular hace aconsejable efectuar sus determinaciones en condiciones de reposo. La curva que describe la piruvato quinasa en el infarto agudo de miocardio, parece ser bastante similar a la de la fosfocreatinoquinasa. La técnica para su determinación es tan accesible como la de la fosfocreatinoquinasa. Sobre esta última presenta la ventaja de que es algo más estable y que después del ejercicio muscular en las personas no entrenadas, sus valores se ven menos incrementados.

SUMMARY

The pyruvate kinase in normal adult subjects was studied, with a normal range of 6.7 to 27 U.I./l. The mean serum concentration was 17 ± 7 U.I./l.

The enzyme activity was determined using the method of Ibsen and Schiller.

Serial values of serum pyruvate kinase were made in the group of patients with acute myocardial infarction, all together with other well known enzymes. This patients showed increased serum pyruvate kinase activity between the first and second day. The levels became normal within the four and five days. In general serum pyruvate kinase activity in myocardial infarction corresponds to the pattern of serum creatine kinase in this disease.

Sera from patients with hepatitis, pancreatitis, congestive heart failure, arrhythmias showed no elevation of the enzyme, nor did the three patients with pulmonary emboli.

Normal subjects showed that the pyruvate

kinase was more stable than creatine phosphokinase. In the patients with acute myocardial infarction, both enzymes were unstable, it would be increased myocardial fraction which is more labile.

After muscular exercise both enzymes increased mainly for the creatine phosphokinase. It is advised that determinations have to do in resting patients.

BIBLIOGRAFIA

1. Bergmeyer, H. U.: Methods of Enzymatic Analysis. Academic Press. New York-London (1963).
2. Carminatti, H.; Rozengurt, E.: Some Kinetic Properties of Liver Pyruvate Kinase (Type L). The J. Biol. Chem. 243: 3051-3056 (1968).
3. De Soldati, L.; Cammarota, H.; Castro, C.: El Laboratorio Clínico en la Embolia de Pulmón. La Prensa Médica Argentina V 57 Nº 35, 1639-1644 (1970).
4. Henry, P.; Bloor, C.; Sobel, B.: Increased Serum Creatine Phosphokinase Activity in Experimental Pulmonary Embolism. The Am. J. of Cardiology 26: 151-155 (1970).
- 5) Hunsley, J. R.; Suelter, C. H.: Yeast Pyruvate Kinase. I Purification and some chemical properties. The J. of Biol. Chem. 224: 4815-4818 (1969).
6. Hunsley, J. R.; Suelter, C. H.: Yeast Pyruvate Kinase. II Kinetic Properties. The J. of Biol. Chem. 244:4819-4822 (1969).
7. Ibsen, K. H.; Schiller, K. W.: Stabilization, partial purification and effects of activating cations ADP and phosphoenolpyruvate on the reaction rates of an erythrocyte Pyruvate Kinase. Arch. Biochem. 128: 583-590 (1968).
8. Shaft, F.; Ban, R.; Imfeld, H.: Serum Pyruvate Kinase in Acute Myocardial infarction. The Am. J. of Cardiology 26: 143-150 (1970).
9. Van Rymenant, M.; Robert, J.: Measurement of Pyruvate Kinase in Serum of Normal Individuals and Patients with Cancer. Cancer 12: 1087-1091 (1959).
10. Wilkinson, J. H.: Introducción al Diagnóstico Enzimático Ed. Toray (Barcelona) (1965).