



Diputación de Palencia



Universidad de Valladolid

Escuela de Enfermería de Palencia
"Dr. Dacio Crespo"

GRADO EN ENFERMERÍA
Curso académico 2015-2016

Trabajo Fin de Grado

**Enzimología clínica: uso en el infarto
agudo de miocardio**

Revisión bibliográfica

Alumno: María Rodríguez Millán

Tutor: Dra. Mónica Fernández Salim

Junio, 2016

Índice

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
¿QUÉ ES LA ENZIMOLOGÍA CLÍNICA?	2
NATURALEZA QUÍMICA DE LAS ENZIMAS	2
NOMENCLATURA Y CLASIFICACIÓN	3
CINÉTICA ENZIMÁTICA	3
APLICACIÓN CLÍNICA DE LAS ENZIMAS	5
ISOENZIMAS	7
ENZIMAS CON VALOR CLÍNICO ESTABLECIDO	8
DATOS GENERALES DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES	8
JUSTIFICACIÓN	9
OBJETIVOS	10
MATERIALES Y MÉTODOS	11
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	15
ENZIMAS DE INTERÉS CLÍNICO	15
DEFINICIÓN Y DIAGNÓSTICO DE INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO	16
EVOLUCIÓN DE LAS ENZIMAS EN EL DIAGNÓSTICO DEL IAM	19
NUEVOS AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO DEL IAM.	21
BIOMARCADORES USADOS EN LA ACTUALIDAD	22
NUEVOS AVANCES	24
CONCLUSIONES	26
BIBLIOGRAFÍA	27
ANEXOS	33
ANEXO I	33

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. La enzimología clínica es la aplicación del conocimiento de las enzimas, en su mayoría, proteínas que aumentan o aceleran la velocidad de las reacciones químicas, al diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la enfermedad. Aunque son raras las enzimas exclusivas de un tejido, la alteración de la concentración sérica de una enzima determinada orienta sobre los tejidos más probablemente afectados. Además, muchas enzimas muestran distintas formas moleculares (isoenzimas) características de distintos tejidos.

OBJETIVO. Realizar una revisión sobre la efectividad de las enzimas como herramienta para el diagnóstico de enfermedades, haciendo especial hincapié en el infarto agudo de miocardio.

MATERIAL Y MÉTODOS. Partiendo de la pregunta PICO: ¿Son efectivas las enzimas como herramienta de diagnóstico en el infarto agudo de miocardio? Se llevó a cabo una revisión bibliográfica en las bases de datos PubMed, biblioteca virtual de salud, y en otros soportes de información. Para la realización de dicha búsqueda se utilizaron los descriptores en ciencias de la Salud en combinación con diferentes operadores booleanos. En las bases de datos se seleccionaron un total de 27 artículos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN. La aplicación de las enzimas en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de las enfermedades es una realidad. El número de muertes producidas por una enfermedad cardíaca es cada vez mayor. El uso y los diversos métodos de detección de las enzimas en el diagnóstico del infarto agudo de miocardio han evolucionado, a lo largo de la historia, de manera considerable. Aunque aún es necesaria la realización de mayores estudios que confirmen su eficacia.

Palabras clave: enzimología clínica, infarto agudo de miocardio, creatina quinasa, lactato deshidrogenasa, aspartato aminotransferasa, troponina.

INTRODUCCIÓN

¿Qué es la enzimología clínica?

La enzimología clínica es uno de los campos más importantes de la bioquímica clínica que se ha desarrollado recientemente, gracias a las aportaciones de la enzimología teórica y a los progresos tecnológicos. Esta faceta ha sido uno de los factores que ha modificado, de forma muy considerable, el papel del laboratorio en numerosas especialidades médicas. Actualmente, en los grandes laboratorios hospitalarios, los análisis enzimáticos pueden representar hasta un 20% de la carga total de pruebas bioquímicas ¹.

La enzimología clínica es la aplicación del conocimiento de las enzimas en el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico de la enfermedad. Es una parte muy importante de la química clínica, teniendo en cuenta que la determinación de las enzimas en el laboratorio es una de las pruebas más frecuentemente incluidas en la petición del médico ², y se han convertido en un elemento indispensable del diagnóstico ³. En los laboratorios clínicos, las actividades enzimáticas se miden, especialmente, en los líquidos corporales o en muestras de tejido obtenidas por biopsia. Partiendo de los resultados obtenidos se pueden deducir valiosas conclusiones de diagnóstico o de pronóstico, cuando se comparan valores patológicamente alterados con los de las personas sanas ³.

Naturaleza química de las enzimas

Las enzimas son catalizadores biológicos responsables de realizar casi todas las reacciones químicas que mantienen la homeostasis. Incrementan la velocidad de reacción sin experimentar cambios durante el proceso global. Las enzimas actúan sobre determinadas sustancias reactantes llamadas sustratos o, en algunos casos, varios sustratos, a través de una región de la enzima denominada sitio activo, convirtiéndolas en moléculas diferentes llamadas productos. El sitio activo es el responsable de la especificidad de la enzima. La actividad catalítica de muchas

enzimas puede verse alterada por muchos factores. La actividad de algunas depende de la presencia de moléculas llamadas cofactores que pueden ser orgánicos, en este caso llamados coenzimas, como las vitaminas, o inorgánicos, como iones Ca^{2+} o Mg^{2+} . Por otro lado, otros factores que modifican la actividad de las enzimas son la temperatura y el pH, factores que deben ser tenidos en cuenta en las pruebas *in vitro* del laboratorio ^{4,5}.

Nomenclatura y clasificación

La Unión Internacional de Bioquímica y Biología Molecular (IUBMB, del inglés: *International Union of Biochemistry and Molecular Biology*) incluye a las enzimas en seis clases principales según la reacción que ellas catalizan (Tabla I en el Anexo I).

Cada enzima recibe dos nombres. Uno de ellos es su nombre recomendado, corto y cómodo para el empleo cotidiano. Los nombres de las enzimas que se emplean más a menudo tienen el sufijo "-asa" unido al del sustrato de la reacción (glucosidasa, ureasa, sacarasa), o a una descripción de la actividad efectuada (deshidrogenasa del lactato y adenililciclase). El otro es el nombre sistemático, más completo. El nombre de cada enzima puede ser identificado por un código numérico o número de clasificación, encabezado por las letras EC (del inglés, *Enzyme Commission*), seguidas de cuatro números separados por puntos. El primer número indica a cuál de las seis clases pertenece el enzima, el segundo se refiere a distintas subclases dentro de cada grupo, el tercero y el cuarto se refieren a los grupos químicos específicos que intervienen en la reacción ¹⁻⁶.

Cinética enzimática

La función principal de las enzimas consiste en aumentar las velocidades de las reacciones para que estas sean compatibles con las necesidades del organismo ⁴.

Para muchas enzimas, la velocidad de catálisis (V_0) varía con la concentración de sustrato, $[S]$, definiéndose V_0 como el número de moles de producto que se forma por segundo. La velocidad de la catálisis aumenta de forma lineal al incrementar la concentración de sustrato y, luego, a mayores concentraciones de sustrato comienza

a aproximarse a un máximo (Figura 1) ⁵.

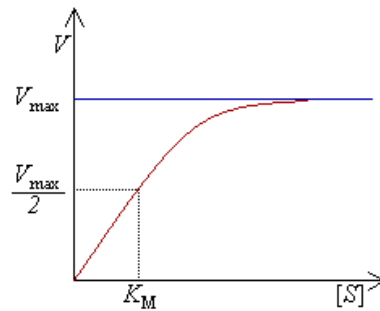


Figura 1: Representación gráfica de la velocidad frente a la concentración de sustrato de una reacción enzimática

La expresión que relaciona la velocidad de catálisis con las concentraciones de sustrato y enzima y las velocidades de las etapas individuales es la ecuación de Michaelis-Menten:

$$v = \frac{v_{\max} [S]}{K_m + [S]}$$

v = velocidad de reacción
 V_{\max} = velocidad máxima
 K_M = constante de Michaelis-Menten
 $[S]$ = concentración de sustrato

Se define a la K_M como la concentración de sustrato en moles por litro con la cual la velocidad de reacción es la mitad de la velocidad máxima. Esta constante es característica de cada enzima y proporciona una medida de la concentración de sustrato que es necesaria para que se lleve a cabo una catálisis. En general, los valores de K_M de muchas enzimas proporcionan un valor aproximado de la concentración de sustrato *in vivo* ^{4, 5} (Figura 1).

En la práctica, si se mantiene constante la temperatura y el pH para que no se afecte la actividad de la enzima, y se emplea una concentración de sustrato como mínimo diez veces superior a la K_M , se puede determinar la concentración de sustrato de dos maneras:

- Midiendo el aumento del producto formado a lo largo del tiempo de reacciones.
- Midiendo la disminución del sustrato a lo largo del tiempo de reacción.

Para que una prueba enzimática sea válida, hay que destacar que la concentración de enzima debe ser el único factor limitante, y en que la velocidad de la reacción no ha de estar influida por otras sustancias ².

La actividad de una enzima se expresa en general en micromoles (μmol) de sustrato convertidos en producto por minuto, en condiciones específicas. Una unidad estándar de actividad enzimática (U) es aquella actividad que cataliza la transformación de un μmol por minuto de sustrato ¹.

Aplicación clínica de las enzimas

El uso de las enzimas en los laboratorios de análisis clínico tiene dos vertientes. Por un lado, se usan para determinar los niveles enzimáticos, y por el otro, para medir las concentraciones de sustrato en el plasma y tejidos de los pacientes.

El fundamento de la medición de las actividades catalíticas de las enzimas se basa en el hecho de que los cambios en las concentraciones de las enzimas plasmáticas reflejan cambios que han tenido lugar en un tejido o en un órgano determinado. Así, las enzimas que normalmente se determinan en los líquidos biológicos se pueden clasificar según su origen y su función como se muestra en la siguiente tabla.

Grupos de enzimas	Ejemplos
Plasma - específicas	Son aquellas que realizan su función en el plasma y que son secretadas por algunos órganos. Como por ejemplo algunas enzimas de la coagulación, secretadas por el hígado. Con la lesión de su órgano de origen, desciende la actividad de estas enzimas en suero.
Secretadas	Ejercen su actividad fuera de las células que las originaron. En condiciones patológicas pueden relacionarse con su sitio de origen. Amilasa, pepsinógeno
Celulares	Son enzimas del metabolismo celular. Se ubican en los distintos componentes celulares cuya salida se produce cuando una causa determinada altera la estructura de la célula. Lactato deshidrogenasa, aspartato aminotransferasa.
Órgano específicas	Son enzimas del metabolismo celular asociadas a un órgano en particular. Arginasa.

La mayoría de las enzimas que se detectan en los líquidos corporales no se forman en éstos, sino que se liberan a partir de las células de los tejidos. Cuando la célula alcanza el final de su ciclo vital se desintegra y libera su contenido en los tejidos circundantes ^{1,3}.

Las enzimas se retienen en sus células originales por medio de la membrana plasmática que circunda la célula. La membrana plasmática es una zona celular metabólicamente activa y su integridad depende de la producción de energía de las células. Cualquier proceso que altere la producción energética, promueve el deterioro de la membrana celular. Las pequeñas moléculas son las primeras que se liberan a partir de células dañadas o muertas, a continuación se escapan moléculas grandes, como es el caso de las enzimas, y finalmente se descarga el contenido total de las células necróticas ^{1,2,3,6}. Además, la localización intracelular de las enzimas es importante, ya que afecta a la velocidad con la que aparecen en la circulación. Así, las enzimas citosólicas aparecen en el plasma antes que las asociadas a los orgánulos celulares, y cuanto mayor sea el daño tisular, mayor será su incremento en el plasma ^{1,6}. Este hecho sirve para diferenciar el daño de la membrana celular, de lesiones necróticas, en las cuales se destruyen estructuras intracelulares ³.

La cantidad y duración de la actividad enzimática aporta información sobre el daño que se ha producido en un tejido. De esta manera, la presencia de una actividad enzimática aumentada en un tiempo prolongado sugiere daño crónico, por el contrario, un aumento rápido y un descenso rápido de la actividad enzimática indica una enfermedad aguda ^{1,3,6,8}.

Por lo tanto, las cantidades de las enzimas en las células son entre cientos y miles de veces más elevadas que las del líquido extracelular, un aumento de la actividad enzimática en el líquido extracelular o en el plasma es un índice extremadamente sensible de daño celular, incluso a niveles mínimos. Entre las causas de daño o muerte celular se encuentran:

- Hipoxia.

- Agentes químicos y farmacológicos (como los contaminantes ambientales plomo, mercurio, el uso y abuso de fármacos, alcohol y el tabaco).
- Agentes físicos (calor o frío extremo, radiaciones).
- Agentes microbiológicos.
- Mecanismos inmunitarios.
- Defectos genéticos.
- Enfermedades nutricionales.

La vida media de las enzimas en plasma varía desde unas pocas horas a varios días, aunque en la mayoría de los casos puede esperarse una vida media promedio de 24-48 horas ^{1,3}.

Aunque desde el punto de vista biológico son muchas las enzimas objeto de atención, el interés clínico se centra en el estudio de aquellas cuyas variaciones son patognomónicas, es decir, indicadoras de enfermedad o, por lo menos, de determinadas alteraciones funcionales ³.

Isoenzimas

En ocasiones existen diversas formas de una enzima que, aun catalizando la misma reacción, pueden diferenciarse por sus características moleculares (masa, carga, contenido de carbohidratos, etc.) o sus características cinéticas (efecto de inhibidores/activadores, K_M , efecto de la temperatura, etc.). En estos casos se habla de formas de una enzima denominada isoenzima ^{1,2,6,4}. Estas variantes enzimáticas pueden existir en un único órgano o incluso en un solo tipo de célula ¹.

El análisis isoenzimático de la enzima que muestra una alteración en su concentración sérica, a menudo aporta información adicional sobre las causas de dicha alteración ⁵.

Enzimas con valor clínico establecido

Si un biomarcador es un parámetro biológico medible y cuantificable que sirve para determinar si un proceso biológico es normal o patológico, el análisis de la concentración catalítica de determinadas enzimas séricas, así como de sus formas moleculares o isoenzimas, el conocimiento de su función y ubicación en los tejidos y en la célula, representa un importante apoyo, como marcador, en el establecimiento del diagnóstico, pronóstico y seguimiento de una serie de enfermedades y alteraciones^{2,6,7}.

Existen numerosas enzimas encontradas en suero con interés diagnóstico. Sin embargo, es necesario destacar que los valores o intervalos de referencia que se consideran normales no siempre son de aplicación general, esto es debido a la falta de uniformidad en los sistemas de unidades. Por lo tanto, es necesario especificar el lugar donde se han realizado las determinaciones. Las enzimas con mayor interés clínico son: transaminasas glutámico-pirúvico (ALT o GPT), transaminasas glutámico-oxalacético (GOT o AST), gamma glutamil transpeptidasa (γ -GT, GGT), α -Amilasa, creatina quinasa (CK), lactato deshidrogenasa (LDH), fosfatasa alcalina (ALP)⁸.

Datos generales de enfermedades cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de defunción en todo el mundo. Cada año mueren más personas por alguna enfermedad cardiovascular que por cualquier otra causa. Se calcula que en 2012 murieron 17,5 millones de personas por enfermedades cardiovasculares, lo cual representa el 30% de las defunciones registradas en el mundo. De esas defunciones, aproximadamente 7,4 millones se debieron a cardiopatías coronarias, y 6,7 millones a accidentes cerebrovasculares. Las enfermedades cardiovasculares afectan en mucha mayor medida a los países de ingresos bajos y medios: más del 80% de las defunciones por esta causa se producen en esos países y afectan casi por igual a hombres y

mujeres. Se prevé que estas enfermedades sigan siendo la principal causa de muerte, se calcula que hasta 2030, casi 23,6 millones de personas morirán por alguna enfermedad cardiovascular ⁹.

En España, según los datos recogidos por el Instituto Nacional de Estadística (INE) las enfermedades del sistema circulatorio suponen la causa principal de muerte en España. De manera más concreta, dentro del grupo de enfermedades circulatorias, las isquémicas del corazón (infarto, angina de pecho...) ocuparon el primer lugar en número de defunciones ¹⁰.

La mayoría de la gente piensa que sólo afectan a los varones de edad madura, pero lo cierto es que ocurren tanto en los varones como en las mujeres. En la población femenina, el riesgo aumenta considerablemente después de la menopausia ¹¹.

Justificación

Actualmente la enzimología clínica tiene un papel fundamental en la práctica clínica diaria; su uso para el diagnóstico de enfermedades, para el control y el seguimiento de enfermedades y de la respuesta del paciente hacia la terapia supone un gran avance.

La disposición de las enzimas como herramienta es muy útil. Por ejemplo, la detección de posibles recaídas en un infarto agudo de miocardio o de otras posibles complicaciones durante la recuperación del enfermo, el control de algunas enfermedades hepáticas mediante la determinación de las enzimas, el uso de las enzimas para determinar otros parámetros tales como niveles de droga en sangre, detección de anticuerpos o antígenos, etc.

Las enfermedades cardiovasculares entre las que se encuentra el infarto agudo de miocardio, supone una de las mayores consultas en el servicio de urgencias. La utilización de nuevos métodos en su diagnóstico frente a los métodos anteriores disponibles puede reducir significativamente el coste de dicho método. Además, la

posibilidad del diagnóstico precoz de la enfermedad disminuye considerablemente el tiempo de permanencia hospitalaria de un enfermo, lo cual supone una menor carga económica.

Por otra parte, el conocimiento por parte del personal de enfermería de las técnicas empleadas en los diagnósticos de las enfermedades, así como, de los parámetros que se consideran normales y el método de obtención de la muestra resulta importante para el desempeño de su trabajo.

Objetivos

Objetivo generales

Realizar una revisión sobre la efectividad de las enzimas como herramienta para el diagnóstico de enfermedades, haciendo especial hincapié en el infarto agudo de miocardio.

Objetivos específicos

- Definir cuáles son las enzimas de uso más corriente en el laboratorio y sus aplicaciones clínicas más frecuentes.
- Considerar la incidencia que tiene el infarto agudo de miocardio en nuestro entorno, y la importancia del papel del laboratorio en el diagnóstico y seguimiento del paciente.
- Conocer los marcadores de elección en el infarto agudo de miocardio y explicar el perfil enzimático necesario para la valoración y pronóstico del IAM.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio es una revisión bibliografía en la que se incluye literatura de otros autores con el fin de dar a conocer las investigaciones recientes que hay acerca de la enzimología clínica, explicando que es, como se usa, para que sirve y sus aplicaciones clínicas en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del infarto agudo de miocardio (IAM).

Para la realización de dicha revisión se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica utilizando para ello diversos materiales como libros, artículos, revistas digitales etc. Se establece la pregunta, a la cual pretende contestar el presente estudio. Para ello se utiliza el formato PICO. Para este trabajo la pregunta PICO es: **¿Son efectivas las enzimas como herramienta de diagnóstico en el infarto agudo de miocardio?**

En primer lugar y con el fin de comenzar la búsqueda bibliográfica en las bases de datos, se realizó previamente una búsqueda de los descriptores más adecuados (tabla 3), para ello traducen las palabras naturales a palabras clave a través de los descriptores en ciencia de la salud (DeCS) y *Medical Subject Headings* (MeSH).

Los tesauros utilizados se muestran en la Tabla 3:

Tabla 3. TESAUROS	
ESPAÑOL	INGLÉS
Infarto agudo de miocardio	<i>Myocardial infarction</i>
Marcadores biológicos	<i>Biological Markers</i>
Síndrome coronario agudo	<i>Acute coronary Syndrome</i>
Enzimología (EN)	<i>Enzymology</i>
Enfermería	<i>Nursing</i>
Diagnóstico (DI)	<i>Diagnosis</i>
Pruebas enzimáticas clínicas	<i>Clinical Enzyme test</i>
Creatina quinasa	<i>Creatine Kinase</i>
Troponina	<i>Troponin</i>
Aspartato transaminasa	<i>Aspartate Aminotransferases</i>
Isoenzimas	<i>Isoenzymes</i>
Lactato deshidrogenasa	<i>L-Lactate Dehydrogenase</i>

Después de obtener los tesauros se procedió a realizar una búsqueda bibliográfica, utilizando bases de datos biomédicas y revistas relacionadas con el tema de estudio. Dichas bases de datos fueron PubMed, la biblioteca virtual de salud (BVS) y la Revista Española de Cardiología. También se usó el buscador Google académico. En principio, los operadores booleanos utilizados fueron: los de inserción “AND” y de unión “OR”.

A la hora de realizar la búsqueda se tuvo en cuenta la utilización de criterios de inclusión y exclusión (filtros) comunes en todas las bases de datos científicas, ya que la cantidad de artículos que aparecían era tan grande que era imposible valorar todos los artículos sin poner dichos límites.

Criterios de inclusión

- Idioma: Español e inglés.
- Asunto principal: Infarto de miocardio.
- Tiempo: artículos publicados comprendidos en un periodo de tiempo entre 2000 y 2016, aunque primero se aplicó un filtro de 5 años para tener los artículos más recientes posibles.
- Población diana: enfermos con infarto de miocardio, humanos.
- La posibilidad de encontrar artículos con texto completo, texto completo de manera gratuita y que apareciera el resumen.

Criterio de exclusión

Se aplicó a aquellos artículos que no cumplieran todos los criterios de inclusión mencionados anteriormente.

A lo largo de la realización del estudio hubo que quitar la limitación del tiempo, puesto que el estudio requería una pequeña revisión sobre estudios anteriores al año 2000.

Al seleccionar los artículos, primero se eliminaron aquellos cuyo título no se relaciona con el objetivo del trabajo, se siguió con la lectura del resumen de aquellos artículos que contenían la información más apropiada según su adecuación al tema tratado. Una vez seleccionados los artículos definitivos, se realizó una lectura crítica de todos ellos con la finalidad de evaluar la información. También se acudió a diferentes bibliotecas de diversos centros para realizar consultas en libros. Otras herramientas utilizadas fueron revistas y algunas páginas web, usando para las mismas el buscador Google académico. La búsqueda de la bibliografía se realizó en un periodo que abarco desde diciembre del 2015 hasta marzo del 2016.

Resultados de base de datos

A continuación, se muestra los diferentes resultados obtenidos en las bases de datos de bibliografía mencionadas anteriormente. Dichos datos se recogen mediante tablas que contienen los criterios de búsqueda empleados, así como, los filtros que se utilizaron. Se indican los artículos totales encontrados (Nº artículos), los artículos que fueron seleccionados (Nº selec).

Búsqueda	Nº artículos	Nº selec
Síndrome coronario agudo	287	1
Síndrome coronario agudo	143	3
Síndrome coronario agudo AND troponina	64	1
Síndrome coronario agudo AND troponina and marcadores biológicos	38	2
Infarto agudo de miocardio	733	
Infarto agudo de miocardio OR síndrome coronario agudo	733	
Infarto agudo de miocardio OR síndrome coronario agudo AND diagnóstico AND marcadores biológicos	22	3
Troponina	37	1
Marcadores biológicos	2440	
Marcadores biológicos AND troponina	75	2
Infarto agudo de miocardio AND enfermería	15	
Dolor torácico	577	
Dolor torácico AND marcadores biológicos	22	2
Pruebas enzimáticas clínicas	19	1
Enzimología AND diagnóstico	115	1

Tabla 5. Base de datos: PubMed		
Búsqueda	Nº artículos	n.º selec
Troponin	20588	
Troponin Filtros*	234	
Troponin AND myocardial infarction Filtros*	86	3
Acute myocardial infarction Filtros*	944	
Biomarkers and acute myocardial infarction Filtros*	107	2
Creatine kinase Filtros*	378	
Creatine kinase AND isoenzymes Filtros*	7	1
Aspartate Aminotransferases	311	
(Aspartate Aminotransferases) AND L-Lactate Dehydrogenase	66	
((Aspartate Aminotransferases) AND L-Lactate Dehydrogenase) AND Myocardial infarction Filtros: Revisión, humanos, inglés y Español	22	2
Aspartate Aminotransferases OR biomarkers	7538	
((Aspartate aminotransferase) OR biomarkers) AND acute myocardial infarction Filtros: Revisión, texto completo. Texto completo gratuito, 5 años, Ingles	71	2

En la búsqueda que se realizó en PubMed los filtros usados (F*) fueron: Revisión, artículo completo gratuito, texto completo, 10 años, humanos, inglés y español.

En las bases de datos se seleccionaron un total de 27 artículos.

Además se utilizaron otras fuentes de información: la página Web de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Revista Española de Cardiología y 9 libros disponibles en las bibliotecas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Enzimas de interés clínico

Como se ha mencionado anteriormente, la determinación en el laboratorio de una enzima o un grupo de enzimas en el plasma sanguíneo o en otro líquido biológico, puede proporcionar una información muy valiosa a cerca del tejido o células de las que provienen las enzimas ⁸.

La actividad de una enzima se mide mediante la determinación de la cantidad de sustrato transformado por unidad de tiempo, en condiciones exactamente definidas y estrictamente controladas. Las actividades enzimáticas fisiológicas tienen su origen en los procesos de renovación celular que constantemente tienen lugar en el organismo, en la actividad muscular y en el paso de enzimas de los órganos secretores al torrente sanguíneo ^{1,2,8}.

Al producirse un daño en la membrana de las células, el contenido de esta, es vertido al espacio intersticial, lo que produce, un aumento de la actividad enzimática en el suero. Dependiendo del grado de permeabilidad que mantenga la célula así como de la distancia a los vasos sanguíneos, mayor o menor será el tiempo transcurrido entre el momento en el que se produce el daño celular y la detección de este aumento en la actividad ^{1,6,8}.

Así por ejemplo, la aparición de un aumento en la actividad enzimática hepática debido a una lesión, es cuestión de pocos minutos. Por el contrario, si se produce una lesión en el corazón, páncreas o próstata, la detección en la sangre de un aumento de la actividad enzimática puede tardar horas. Si la lesión celular se produce en el músculo, este tiempo puede alargarse varios días ⁸.

A continuación se recoge en la Tabla 6 las enzimas más utilizadas en el laboratorio, los órganos donde se encuentran dichas enzimas, la aplicación clínica para la que se emplea y el valor medio de vida que tienen en el plasma.

Tabla 6. Enzimas de interés clínico ^{1,3,6,8}			
Enzimas	Fuentes principales	Aplicaciones clínicas	Vida promedio en el plasma
ALT	Hígado, musculo esquelético, corazón	Enfermedad del parénquima hepático (hepatitis víricas agudas)	47±10 horas
Fosfatasa alcalina	Hígado, hueso, mucosa intestinal, placenta, riñón	Enfermedades óseas, hepáticas (metástasis hepática)	3-7 días
Amilasa	Glándulas salivares, páncreas, ovarios	Enfermedades pancreáticas.	3 ± 6 horas
AST	Hígado, hueso, mucosa intestinal, riñón, eritrocitos	Infarto de miocardio, enfermedades del parénquima hepático (cirrosis hepática, hepatitis víricas) enfermedad muscular	17±5 horas
Creatina quinasa	Musculo esquelético, cerebro, corazón, musculo liso	Infarto de miocardio, enfermedades musculares.	15 horas aproximadamente
GGT	Hígado, riñón	Enfermedad hepatobiliar, alcoholismo, colestasis	3 ± 4 días
LDH	Corazón, hígado, musculo esquelético, eritrocitos, plaquetas, nódulos linfáticos	Hemolisis, infarto de miocardio, enfermedades del parénquima hepático	113 ± 50 horas

Definición y diagnóstico de infarto agudo de miocardio

La Tercera Definición Universal de Infarto, publicada en 2012, define el infarto de miocardio como la muerte celular de miocitos cardíacos causada por isquemia prolongada u oclusión coronaria intermitente, y que se debe a un desequilibrio entre el aporte de la demanda de oxígeno por parte de la célula miocárdica ¹²⁻²¹.

La determinación de la necrosis miocárdica se puede detectar a través de la elevación de biomarcadores cardíacos específicos. La aparición de estos marcadores por encima del límite superior de la normalidad, generalmente, indica la presencia de necrosis miocárdica, pero las causas o mecanismos por los que estas proteínas son liberadas a la sangre son muy variados. Durante la necrosis, los miocitos pierden la integridad de membrana y las proteínas intracelulares difunden al espacio intersticial y a la sangre ^{15,22}.

De modo que, un marcador cardíaco ideal debe ser liberado rápidamente y de

manera progresiva tras producirse la necrosis miocárdica, debe encontrarse en concentraciones elevadas, de manera exclusiva en el miocardio y estar ausente en otros tejidos del organismo. Por otra parte, debe mantenerse el tiempo suficiente para poder ser medido de manera urgente y a un precio asequible ^{22,23}. Además, no debería estar presente en individuos sanos, o que no presentan trastornos cardiacos ²⁴.

Al producirse un IAM, se liberan a la circulación general enzimas miocárdicas, las cuales pueden medirse y utilizarse para determinar la evolución y extensión de la necrosis miocárdica. Las enzimas que pueden ser usadas para el diagnóstico del IAM son la aspartato aminotransferasa, creatina quinasa, y lactato deshidrogenasa ¹⁴.

- Aspartato aminotransferasa (AST) (EC.2.6.1.1).

La elevación de la concentración catalítica de AST en el suero sanguíneo, puede ser debida a un gran número de enfermedades, alteraciones e incluso diversas situaciones terapéuticas o fisiológicas. La AST se eleva en enfermedades que afectan al músculo cardíaco y esquelético, como en el infarto de miocardio También se encuentra elevada en muchas hepatopatías y algunas alteraciones del tracto gastrointestinal, y en la hemorragia cerebral ^{2,6,25}.

- Creatina quinasa (CK) (EC 2.7.3.2)

La CK es una enzima citoplasmática y mitocondrial ampliamente distribuida por los tejidos, pero en distinta concentración, de forma decreciente se encuentra en el músculo esquelético, miocardio, placenta y cerebro, y en menor proporción en otros tejidos ².

La creatina-quinasa cataliza la fosforilación de creatina por ATP para formar fosfato de creatina y adenosin difosfato. Es una molécula dimérica compuesta por la combinación de dos subunidades: M (tipo muscular) y B (tipo cerebral). Las

combinaciones dan lugar a tres isoenzimas: CK-BB (CK-1), CK-MM (CK-3) y CK-MB (CK-2). La isoenzima MM predomina en músculo esquelético, la BB, predomina en el cerebro y el músculo liso y la isoenzima MB, presenta una mayor concentración en miocardio, del orden de 0,4-1 mg/g de tejido ^{2,6,22}.

A pesar que la isoenzima BB es la predominante en el organismo, la isoenzima MM es la que se encuentra mayoritariamente en el suero, debido a su gran concentración en el tejido muscular y a que la isoenzima BB tiene una vida media en sangre mucho más corta que la isoenzima MM. Los valores de referencia en suero son algo más elevados en hombres que en mujeres, posiblemente debido a la mayor masa muscular ^{2,6}.

La CK se eleva en muchas afecciones musculares (rabdomiolisis, polimiositis, dermatomiositis, distrofias, etc), en diversas situaciones de trauma (quemaduras, cirugía, shock eléctrico, etc.) y en otras circunstancias como hipotiroidismo, administración de determinadas drogas, etc. Debido a su elevada concentración en músculo esquelético, pueden detectarse elevaciones de CK incluso en situaciones de muy ligero daño muscular como la administración repetida de inyecciones o el ejercicio físico intenso. Sin embargo, la determinación de la actividad de la CK en suero tiene interés en el diagnóstico del infarto agudo de miocardio, ya que se obtienen elevaciones claras de su actividad a unas pocas horas tras el episodio agudo ^{2,6,26}.

- Lactato deshidrogenasa (LDH) (EC.1.1.1.27)

La LDH es una oxidorreductasa que está ampliamente distribuida en los tejidos, y es más abundante en miocardio, riñón, hígado y músculo.

La enzima es un tetrámero formado por dos cadenas diferentes llamadas H y M, que se pueden combinar de cinco formas diferentes, dando lugar a cinco isoenzimas, que se denominan LDH1, LDH2, LDH3, LDH4 y LDH5.

La concentración relativa de las isoenzimas en el suero normal, de mayor a menor,

es LDH2, LDH1, LDH3, LDH4 y LDH5. La distribución tisular de las isoenzimas es variable: la LDH existente en el miocardio, los hematíes y el riñón contiene gran parte de las isoenzimas de movilidad más rápida (LDH1 y LDH2). En el hígado y el músculo esquelético las principales isoenzimas son la LDH4 y LDH5.

En general, se puede decir que una elevación de los niveles séricos de LDH no puede ser considerada específica de ningún órgano o tejido. Como consecuencia de su ubicuidad en los tejidos del organismo, la determinación de LDH en suero sólo tiene interés como marcador general de una muy amplia lista de alteraciones o enfermedades. La determinación de isoenzimas de la LDH mejora en cierto modo la especificidad de la orientación del diagnóstico, aunque pocos laboratorios ofrecen esta posibilidad, tal vez porque puede obtenerse mejor información mediante el ensayo de otras enzimas complementarias ^{2,6}.

Evolución de las enzimas en el diagnóstico del IAM

Durante décadas el diagnóstico de infarto del miocardio se basó en recomendaciones de la OMS, que establecía considerar la presencia de elementos clínicos, electrocardiográficos y bioquímicos. El diagnóstico se establecía al existir al menos dos de los tres criterios, sin distinción o jerarquía de alguno ^{20,21,27}.

En el año 1954, la aspartato aminotransferasa fue el primer biomarcador cardiaco que se utilizó ^{17,28}, ya que su actividad se eleva a las 8 o 12 horas del infarto y vuelven a niveles normales a los 3 o 4 días ²⁵. Sin embargo, hoy en día se sabe que la AST no es específica del musculo cardiaco, por eso mismo, debido a su baja especificidad en el tejido cardiaco ya no se usa en el diagnósticos de IAM ^{2,4,22}

En el año 1959, el nivel de la creatina quinasa fue evaluada para el IAM, ya que era un buen indicador del tejido del músculo esquelético ¹⁷, debido a que, la primera anomalía detectable después de un infarto de miocardio es la elevación de la CK total y de los niveles de CK-MB ²⁵. El aumento de la actividad de la CK se produce a las 4-8 horas del comienzo del IAM y tiene su máximo pico a las 18-24 horas ^{28,29}. Si

una cantidad significativa de músculo esquelético está dañado, la cantidad de liberación de CK-MB puede ser significativa. Por esta razón, los médicos se han basado tradicionalmente en el porcentaje de CK-MB en relación con el total de CK para diferenciar la lesión miocárdica de músculo esquelético ²⁴. El cálculo del porcentaje de CK-MB era sencillo. En la mayoría de los laboratorios, CK-MB mayor que 5% o 6% del total se consideraba consistente con una lesión miocárdica aguda.

Un año después la enzima lactato deshidrogenasa se usó para el diagnóstico del IAM ¹⁷. La LDH se eleva a las 8 o 12 horas después del IAM y se mantiene elevada hasta 8 o 14 días después ²⁵.

Finalmente, en el año 1979, la OMS recomendó el panel de CK, AST y LDH para el diagnóstico de IAM, aunque en el año 1980 se produjo una revolución en la valoración de los biomarcadores cardíacos debido al desarrollo de los inmunoensayos ¹⁷. En la década de 1980, varios fabricantes desarrollaron los llamados ensayos de CK-MB masa (mCK-MB) utilizando métodos de inmunoensayo. Estos ensayos produjeron resultados de CK-MB en unidades de masa (nanogramos por mililitro) en lugar de la actividad enzimática (unidades por litro). Para arreglar esto realizaron el cálculo de la CK-MB sin tener en cuenta las unidades incompatibles de medición. El resultado se llama el índice relativo de CK-MB. Posteriormente, con el desarrollo de métodos de electroforesis, las isoenzimas CK y LDH fueron reconocidas como marcadores capaces para mejorar la especificidad cardíaca de las mediciones totales de las enzimas, reduciendo los falsos positivos ²⁴. Pero, fue la isoenzima CK-MB la que mostró mayor precisión diagnóstica para el IAM. Esta isoenzima representó el 22% del contenido total de CK miocardio en lugar de 1-3% en el músculo esquelético. El descubrimiento de la concentración relativamente alta de CK-MB en el miocardio lo convirtió en el biomarcador más importante de la lesión cardíaca, cambiándose completamente los enfoques terapéuticos y de diagnóstico para el IAM ²⁸.

Sin embargo, la medición de la actividad de la CK-MB no permite diferenciar si el origen del daño es esquelético o cardíaco ¹⁷.

Nuevos avances en el diagnóstico del IAM.

La falta de marcadores con especificidad cardíaca impulsó la motivación de la comunidad científica para encontrar el marcador cardíaco “perfecto” ²⁸. Después de años de trabajo se dio a conocer los primeros métodos que permitirían medir las isoformas cardíacas de las troponinas T e I, un biomarcador no enzimático ^{29,30}.

La troponina (Tn) es una proteína que colabora en el acoplamiento actina-miosina que se produce durante la contracción muscular. Comprende tres subunidades denominadas troponina T, troponina I y troponina C. Las troponinas I y T presentes en el músculo cardíaco presentan unas características peculiares, y se han desarrollado técnicas de inmunoanálisis específicas para su detección que no presentan reactividad cruzada con las formas de la troponina T y troponina I existentes en el músculo esquelético ³¹.

La troponina T cardíaca (TnTc) fue la primera que pudo ser aislada mediante técnicas de inmunoanálisis, mientras que más recientemente se han desarrollado métodos para la detección de la troponina I cardíaca (TnIc). Ambas presentan una sensibilidad y especificidad similares muy elevadas para la detección de lesión miocárdica ³¹.

Ante un proceso de necrosis miocárdica, la Tn cardíaca se detecta en el plasma a partir de las 4-6 horas del inicio de los síntomas reflejando, probablemente, la liberación temprana de su componente citoplasmático. La cinética de liberación de TnTc y TnIc es diferente. La TnTc tiene un máximo inicial a las 12 horas de los síntomas, seguida de una meseta hasta las 48 horas y un descenso gradual hasta los 10 días, lo cual permite el diagnóstico subagudo del infarto. La TnIc presenta una dinámica semejante, pero con un máximo de menor magnitud y un tiempo de retorno a la normalidad más corto que el de la TnTc pero que, al igual que ésta, depende de la extensión del IAM. Cuando no se produce necrosis miocárdica aguda o subaguda los niveles de troponina deben de ser indetectables ^{17,29,32}.

Las concentraciones tisulares de troponina son del orden de 10 mg/g de tejido para TnTc y de 4-6 mg/g para Tnlc. Al parecer, la concentración de troponina en sangre de sujetos sanos pueden estar entre 0,1-0,2 ng/L, debido al recambio celular normal de cardiomiocitos, y al ser su concentración en sangre muy baja, mínimas necrosis miocárdicas pueden provocar aumentos de Tn por encima del límite superior de la normalidad, a diferencia de lo que ocurre con otros marcadores cardiacos como CK-MB. La troponina es el marcador de elección para el IAM por su alta sensibilidad y especificidad tisular, pero su incremento no aporta ninguna información sobre la etiología del mismo ²².

Junto con la troponina surgió otro marcador no enzimático, la mioglobina. La mioglobina es una proteína de localización citoplasmática con bajo peso molecular, lo cual le permite encontrarse rápidamente en la circulación tras alteraciones moderadas de la permeabilidad celular. Se encuentra fácilmente en la circulación, a partir de la primera hora del comienzo del IAM, el mayor pico se encuentra entre las 4 y 12 horas y vuelve a sus valores normales a las 12-24 horas, debido al aclaramiento renal ¹⁷.

Uno de los principales inconvenientes que presenta la mioglobina es que el valor habitual en cada individuo está en relación con la masa muscular, por lo que es posible que existiendo daño miocárdico no se alcancen inicialmente valores elevados si el paciente tiene poca masa muscular o si se elimina rápidamente por vía renal ²². Por ello, es un biomarcador inespecífico cuya concentración se afecta por patología muscular y renal. Hasta 2007 fue considerada útil como marcador precoz asociado a Tn y CK-MB. Está actualmente en desuso en el diagnóstico de IAM ^{14,24 33}.

Biomarcadores usados en la actualidad

Desde el año 2000 se ha recomendado el uso de la troponina cardiaca como el biomarcador para la evaluación de los pacientes con posible diagnóstico de infarto agudo de miocardio ¹². La mayor parte de los inmunoanálisis actuales para medir Tn

carecen de la sensibilidad analítica recomendable para determinar con exactitud el límite superior de referencia (LSR), es decir, el valor del percentil 99 de referencia, que constituye el valor de corte que recomiendan las guías existentes para diagnosticar lesión miocárdica. Por consiguiente, los inmunoanálisis actuales no permiten detectar algunos de los valores de Tn ligeramente superiores al percentil 99 que puede haber en las fases iniciales de los infartos de miocardio sin elevación del segmento ST y no detectar algunos infartos de pequeño tamaño. Este inconveniente ha llevado al desarrollo de los métodos de Tn denominados de alta sensibilidad (hs-Tn), que permiten determinar concentraciones de Tn 5-10 veces menores que las detectadas por los métodos actuales y con menos imprecisión analítica. Estos nuevos ensayos de troponina pueden tener varias funciones distintas en la práctica clínica:

- Facilitación de diagnóstico más temprano y descartar de infarto de miocardio.
- La estratificación del riesgo de la función cardiaca aguda condiciones e información del pronóstico en los estados de enfermedad estable.
- El seguimiento terapéutico y evaluación de la toxicidad del fármaco ^{32,34}.

Desde 2010, las determinaciones de la troponina T cardiaca han sido las únicas detectables con un método de alta sensibilidad. Recientemente, se ha aprobado en Europa y Asia el uso de un método de alta sensibilidad para la troponina I (hs-TnIc) ^{35,36}.

Para el diagnóstico de IAM, se recomienda determinar los niveles de Tn en el momento de la recepción del paciente, y una segunda extracción, a las 3 horas cuando se empleen métodos de alta sensibilidad o, a las 6 horas para métodos convencionales ^{22,37}. En caso de que se repitiesen los episodios isquémicos durante el ingreso del paciente, puede ser preciso añadir nuevas medidas, a las 12 horas cuando se utilicen métodos de análisis convencionales y a las 6-12 horas si se utilizan técnicas de alta sensibilidad. Del mismo modo, esta estrategia será adecuada si no se conoce el momento de inicio de los síntomas o si existe alta sospecha a pesar de negatividad en valores previos ^{22,36,37,38,39,40}.

El diagnóstico de IAM requiere la demostración de un patrón de aumento y/o disminución en la concentración del marcador estando, al menos, algún valor por encima del percentil 99 de la población de referencia, unido a factores de riesgo y alteraciones en el electrocardiograma. La existencia de cinética permite diferenciar el aumento de marcadores cardiacos debido a IAM, de los aumentos crónicos, frecuentes en pacientes con comorbilidad cardiovascular como la insuficiencia renal, o en la insuficiencia cardiaca, entre otras causas. En determinadas circunstancias se requiere repetir la prueba y verificar si hay patrones de aumento o disminución diferentes. En casos de reinfarto se recomienda hacer una medida inmediata de la Tn y luego a las 3-6horas ²².

En ausencia de Tn la medida de la CK-MB, mediante ensayos de masa, es la mejor alternativa. Se considera elevada cuando está por encima del percentil 99. Al igual que con la medida de Tn, requiere la evaluación del patrón de ascenso y descenso, siendo los tiempos de valoración similares. Los incrementos de menos de 1,5 µg/L, respecto al valor basal en 2 horas, tienen un alto valor predictivo negativo para IAM (98%) ^{22,37,38}.

Sin embargo, si bien la Tnc ha mostrado una excelente sensibilidad diagnóstica en el IAM, su especificidad diagnóstica es menor, ya que sus elevaciones indican la existencia de lesión miocárdica, pero no su etiología ⁴¹.

Nuevos avances

En la práctica cotidiana de la Medicina Intensiva se han implementado diferentes biomarcadores, algunos de ellos hormonales, con el objetivo de orientar al diagnóstico y ayudar a la toma de decisiones y al seguimiento, un ejemplo es la copeptina.

La copeptina es el extremo carboxi-terminal de la prohormona vasopresina, que se puede usar como un marcador que refleja y cuantifica el estrés endógeno, como el

que aparece en el IAM. La concentración de copeptina parece reflejar estrechamente el nivel de estrés endógeno individual, así como el riesgo de muerte en múltiples trastornos médicos, incluido el IAM. Dado que ya hay un estrés endógeno al inicio del IAM, la copeptina parece capaz de identificar el IAM en una fase muy temprana tras el inicio de los síntomas, aun cuando la Tn sea todavía negativa, probablemente debido a la caída en el gasto cardíaco y/o la presión arterial. Sin embargo los resultados obtenidos en diversos estudios son aún controvertidos, por lo que, actualmente, no se puede recomendar su uso ^{42,43,44}.

A modo de resumen, como se indica en la siguiente tabla, los biomarcadores del IAM son:

Tabla 7. Tipos de biomarcadores	
Tipo	Marcador
Obsoletos	AST, LDH y CK-total
Establecidos	Troponina T e I, CK-MB y
Surgiendo	Entre otros, la copeptina

En conclusión, desde la utilización de la AST en 1954 para el diagnóstico del IAM, con la posterior aparición de otras enzimas como la creatina quinasa y la lactato deshidrogenasa, se ha producido un gran avance para el diagnóstico de esta enfermedad. Hoy en día, se establece que los parámetros de AST, LDH y CK total quedan obsoletos para el diagnóstico del infarto agudo de miocardio. Sin embargo, el desarrollo de nuevas técnicas de inmunoensayo, permitió la obtención de las isoenzimas de la CK. LA CK-MB junto con la aparición de marcadores no enzimáticos como la mioglobina o la troponina T e I ha supuesto una revolución para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del infarto agudo de miocardio. Además el desarrollo de métodos analíticos de alta sensibilidad, también, supone un gran avance en el diagnóstico del IAM. Esto se debe a que estos métodos permiten detectar cantidades mínimas de troponina y en un tiempo considerablemente rápido, permitiendo así el rápido diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

CONCLUSIONES

De este trabajo se pueden extraer las siguientes conclusiones:

- 1) Las enzimas resultan una herramienta muy útil para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de las enfermedades.
- 2) Las enzimas AST, LDH y CK total son consideradas obsoletas para el diagnóstico del infarto agudo de miocardio.
- 3) Aunque se recomienda el uso de la isoenzima CK-MB y la troponina, juntos o aislados para el diagnóstico del infarto agudo de miocardio, aún son necesarios la realización de más estudios que demuestren la especificidad de método para el diagnóstico del IAM.

BIBLIOGRAFÍA

1. González de Buitrago J, Arilla Ferreiro E, Rodríguez-Segade M, Sánchez Pozo A. Bioquímica Clínica. 1st ed. Madrid: McGraw-HILL- Interamericana de España; c2002. Capítulo 7, Enzimología clínica; p. 59-77.
2. Salve M.L, Amich S, Prieto S, Casas A. Laboratorio clínico Bioquímica. 1st ed. Madrid: McGraw-HILL- Interamericana de España; c1994. Capítulo 4, enzimología clínica; p. 73-97.
3. Alarcón Corredor O, Ramírez de Fernández M, Carnevali de Tata E. Los mapas enzimáticos tisulares y séricos y la utilidad diagnóstica de los cocientes enzimáticos: una revisión. MedULA.1998; 7(1-4):19-24
4. Devlin T. Bioquímica con aplicaciones clínicas.1st ed. Barcelona: Reverte. c2004. Capítulo 2, Enzimas: Clasificación, cinética, control; p. 400-423
5. Stryer L. Bioquímica. 4^a ed. Barcelona: Reverté; c1995. Capítulo 8, Enzimas: Conceptos básicos y cinética; p. 181-188
6. González Sastre F, Rodríguez Espinosa J, Ordoñez Llanos J, Gella Tomás J, Queraltó Compañó J.M. Bioquímica clínica Semiología y diagnóstico: Interpretación de los datos de laboratorio. 1st ed. Barcelona: Barcanova. c1994. Capítulo 6, Enzimología clínica; p.113-123.
7. Chan D, Ng LL. Biomarkers in acute myocardial infarction. BMC Med [Internet]. 2010 [Acceso 5 de Febrero de 2016]; 8(1): 34. Disponible en: <http://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-8-34>
8. Cabello Montoro, F. J. Bioquímica e inmunología. 1st ed. Madrid. Formación Continuada Logoss. C2004. Capítulo 5, Enzimas en el laboratorio; p.50-61
9. OMS. Enfermedades cardiovasculares [Internet]. Ginebra: OMS. 2015 [Acceso 19 de Febrero de 2016]. Disponible en: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/es/.

10. INE: Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte. Nota de prensa. [Internet]. Madrid. 2015 [Acceso 3 de Febrero 2016]. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np896.pdf>.
11. OMS. Evite los infartos de miocardio y los accidentes cerebrovasculares [Internet]. Ginebra: OMS. 2006 [Acceso 3 de Febrero de 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/publications/list/9241546727/es/>
12. Thygesen K, Alpert J, Jaffe A, Simoons M, Chaitman B, White H et al. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial. Third universal definition of myocardial infarction. Eur heart J [Internet]. 2012 [Acceso 29 de Diciembre de 2015]; 33(20):2551-67. Disponible en: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2012/08/23/eurheartj.ehs184>
13. Bazzino O. Tercera definición universal de infarto de miocardio: Implicancias en la práctica clínica. Rev.Urug.Cardiol. [Internet]. 2013 [Acceso 19 de Febrero de 2016]; 28(3): 403-411. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S168804202013000300014&lng=es.
14. O'Gara P, Kushner F, Ascheim D, Casey D, Chung M, de Lemos J et al. ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation [Internet]. 2012 [Acceso 22 de Febrero de 2016]; 127(4):e362-e425. Disponible en: <http://circ.ahajournals.org/content/127/4/e362.long>
15. Goldberger E, Wheat M. Tratamiento de urgencias cardíacas. 5ª ed. Londres: Mosby year book; c1992. Capítulo 9, Infarto agudo de miocardio; p. 145-174.
16. Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. Eur Heart J [Internet]. 2010 [Acceso 1 de Marzo de 2016]; 32(4):404-411. Disponible en: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/32/4/404.long>

17. Mythili S, Malathi N. Diagnostic markers of acute myocardial infarction. *Biomed Rep.* 2015;3(6):743-748. Citado en: PubMed; PMID 4660641
18. Jaramillo M. Escalas de medición de riesgo en síndrome coronario agudo. *Acta Med Colomb.* [Internet]. 2014 [Acceso 20 de Febrero de 2016] ; 39(4): 312-313. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-24482014000400002&lng=en.
19. Aristizábal JC, Senior JMI, Fernández A, Rodríguez A, Acosta N. Validación de las escalas de riesgo TIMI y GRACE para el síndrome coronario agudo en una cohorte contemporánea de pacientes. *Acta Med Colomb*[Internet]. 2014 [Acceso 13 de Febrero de 2016]; 39(4): 336-343. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S012024482014000400006&lng=en.
20. Hurst J, Walsh R, Fuster V, Fang J. *HURSt el corazón*. 13ª ed. México: Mc Graw Hill; c2014. Capítulo 22, Definiciones y patogenia del síndrome coronario agudo; p. 249.
21. Latour-Pérez J., Cabello J.B. Significado clínico del síndrome coronario agudo con elevación transitoria del segmento ST. *Med. Intensiva* [Internet]. 2011 [Acceso 13 de Febrero de 2016]; 35(5): 267-269. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S021056912011000500001&lng=es.
22. Muñoz Pérez M, L García de Guadiana Romualdo L, Guillén Campuzano E, Rodríguez Fraga O, Galán Ortega A, Oliver Sáez P *et al*. Recomendaciones para el uso de marcadores bioquímicos de necrosis miocárdica ante la sospecha de síndrome coronario agudo. *Documentos de la SEQC*. 2015.
23. Daubert, M. A.,Jeremias, A. The utility of troponin measurement to detect myocardial infarction: review of the current findings. *Vasc Health Risk Manag.* 2010; 6(1): 691-699. Citado en: PubMed; PMID 2941782

24. Lewandrowski, K. B.. Cardiac markers of myocardial necrosis: a history and discussion of milestones and emerging new trends. Clin Lab Med. 2014 ;34(1):31-41. Citado en: PubMed; PMID 24507785
25. Lee, TH.,Goldman, L. Serum enzyme assays in the diagnosis of acute myocardial infarction recommendations based on a quantitative analysis. Ann Intern Med. 1986;105(2):221-33. Citado en : PubMed; PMID 3524337
26. Martin Niclos J, Martín Govantes J, Govantes Betes J. Manual Normon. 7ª ed. Madrid: Normon. c1996. Capítulo 3, Pruebas de laboratorio y parámetros bioquímicos en sangre; p. 105-116.
27. Arai, K, Saavedra, L. Definición de infarto al miocardio, cuánto ha cambiado, cuánto nos afecta. Avances Cardiol. 2008; 28(1):9-12.
28. Dolci, A., Panteghini M. The exciting story of cardiac biomarkers: from retrospective detection to gold diagnostic standard for acute myocardial infarction and more. Clin Chi Acta. 2006; 369(2):179-87. Citado en: PubMed; PMID: 16698005
29. Santaló Bel M, Guindo Soldevila J, Ordóñez Llanos J. Marcadores biológicos de necrosis miocárdica. Rev Esp Cardiol [Internet]. 2003 [Acceso 15 de Enero de 2016]; 56(7):703-720. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/marcadores-biologicos-necrosis-miocardica/articulo/13049653/>
30. Jaffe, A. S.,Ordonez-Llanos, J. Troponinas ultrasensibles en el dolor torácico y los síndromes coronarios agudos.¿ Un paso hacia delante?. Rev esp cardiol [Internet]. 2010 [Acceso 20 de Enero de 2016]; 63(07), 763-769.Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/troponinasultrasensibleseldoloratoracico/articulo/13152504/>
31. García de la Villa B, Díaz-Buschmann I, Alfonso Jurado J, García R, Javier Parra F, Medina J *et al*. Valor de la troponina I cardíaca como prueba diagnóstica en el estudio del dolor torácico. Rev Esp Cardiol [Internet]. 1998 Feb [Acceso 26 de Febrero de 2016]; 51(2): 122-128. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/valor-troponina-i-cardiaca-como/articulo/239/>

32. Steg G, James S, Atar D, Badano L, Blomstrom Lundqvist C, A. Borger M *et al.* Guía de práctica clínica de la ESC para el manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación del segmento ST. Rev Esp Cardiol [Internet]. 2013 [Acceso 12 de Enero de 2016]; 66(1):53.e1-53.e46. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/guia-practica-clinica-esc-el/articulo/90180910/>
33. Martín García A. Estudio de marcadores bioquímicos de interés en el diagnóstico y pronóstico del síndrome coronario agudo.[Tesis Doctoral]. Madrid. Universidad Complutense de Madrid; 2010. 144 p.
34. Rubini, M., López, B., Rubini, S.,Mueller, C. Biomarcadores en el paciente con dolor torácico: pasado, presente y futuro. Revista Científica de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias. 2014; 26(3), 221-226.
35. Jaffe A. y Ordoñez-Llanos J. Troponina cardiaca ultrasensible: de la teoría a la práctica clínica. Rev Esp Cardiol [Internet]. 2013 [Acceso 23 de Febrero de 2016]; 66(9):687-91. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/troponina-cardiaca-ultrasensible-teoria-practica/articulo/90219236/>
36. Sherwood M, Kristin Newby L. High-Sensitivity Troponin Assays: Evidence, Indications, and Reasonable Use. J Am Heart Assoc [Internet]. 2014 [Acceso 12 de Enero de 2016];3(1):e000403-e000403. Disponible en: <http://jaha.ahajournals.org/content/3/1/e000403.full.pdf+html>
37. Morrow D, Cannon C, Jesse R, Newby L, Ravkilde J, Storrow A *et al.* National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical Characteristics and Utilization of Biochemical Markers in Acute Coronary Syndromes. Circulation [Internet]. 2007 [Acceso 22 de Enero de 2016];115(13):e356-e375. Disponible en: <http://circ.ahajournals.org/content/115/13/e356.full.pdf+html>
38. Galán A, Curós A, Valle V. Biomarcadores de detección y predicción de síndrome coronario agudo. Med Clin (Barc) [Internet]. 2010 [Acceso 22 de Enero de 2016]; 134(11):499-504. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-biomarcadores-deteccion-prediccion-sindrome-coronario-13149572>

39. Jneid H, Alam M, Virani S, Bozkurt B. Redefining Myocardial Infarction: What is New in the ESC/ACCF/AHA/WHF Third Universal Definition of Myocardial Infarction?. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2013;9(3):169-172. Citado en PubMed. PMID:PMC3782325
40. Esteban-Torrella P, García de Guadiana-Romualdo L, Consuegra-Sánchez L, Dau-Villarreal D, Melgarejo-Moreno A, Albaladejo-Otón M *et al.* Valor de la copeptina para la exclusión del infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST en pacientes con dolor torácico y primera troponina negativa. *Med Intensiva* [Internet]. 2015 [Acceso 19 de Enero de 2016]; 39(8):477-482. [Disponible en: http://www.medintensiva.org/es/valorcopeptinaexclusiondelinfarto/articulo/S0210569114002629/](http://www.medintensiva.org/es/valorcopeptinaexclusiondelinfarto/articulo/S0210569114002629/)
41. Alquézar-Arbé A, Ordóñez-Llano J. ¿Quo vadis, troponina?. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2015 [Acceso 27 de Febrero de 2016]; 68(6):457-9. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/quo-vadis-troponina/articulo/90429492/>
42. Rubini Gimenez M, Wildi K, Mueller C. ¿Qué deben saber los cardiólogos sobre la copeptina?. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2014 [Acceso 14 de Febrero de 2016]; 67(7):519-521. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/que-deben-saber-los-cardiologos/articulo/90332421/>
43. Carrillo-Esper R, De la Torre-León T. Copeptina. Un novedoso e interesante biomarcador pronóstico. *Med Int Mex.* 2013; 29(4):380-387.
44. Reinstadler S, Klug G, Feistritz H, Metzler B, Mair J. Copeptin Testing in Acute Myocardial Infarction: Ready for Routine Use?. *Dis Markers* [Internet]. 2015 [Acceso 20 de Febrero de 2016]; 2015:1-9. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/dm/2015/614145/cta/>

ANEXOS

ANEXO I

Grupo de enzimas	Actividad y ejemplos
1.Oxidorreductasas	Catalizan reacciones de óxido-reducción. Facilitan la transferencia de electrones de una molécula a otra . Ejemplos: Deshidrogenasas, oxidasas, reductasas, peroxidasas, catalasa, oxigenasas y hidrolasas.
2.Tansferasas	Catalizan la transferencia de un grupo de una sustancia a otra . Ejemplos: transaldolasa, transcetolasas, acil-, metil-, glucosil- y fosforiltransferasas, quinasas y fosfomutasas.
3.Hidrolasas	Catalizan reacciones de hidrólisis . Rompen las biomoléculas con moléculas de agua. A este tipo pertenecen las enzimas digestivas. Ejemplos: Esterasas, glucosidasas, fosfatasa, fosfolipasas, amidasas, desaminasas y ribonucleasas.
4.Liasas	Hidrolizan uniones C-O, C-N y C-C por eliminación, con la formación de un doble enlace, o bien la reacción inversa, que consiste en la adicción de un grupo a un doble enlace. Ejemplos: descaboxilasas, aldolasas, hidratasas, deshidratasas, sintasas y liasas.
5. Isomerasas	Catalizan las reacciones en las cuales un isómero se transforma en otro , es decir, reacciones de isomerización. Ejemplos: racemasas, epimerasas, isomerasas y mutasas.
6. Ligasas	Catalizan la unión de dos moléculas. Ejemplos: Sintetasas y carboxilasas.

