

## Sensibilidad diagnóstica y evolución de la isoenzima 1 de la lactato deshidrogenasa, 2-hidroxi butirato deshidrogenasa e isoenzima MB de la creatina cinasa en el infarto agudo de miocardio.

M. Martínez Casademont<sup>(1)</sup>, M. Fusté Ventosa<sup>(1)</sup>, C. Biosca Adzet<sup>(1)</sup>, R. Bros Caimari<sup>(2)</sup> y J. Fuentes Arderiu<sup>(3)</sup>.

*Se han estudiado las variaciones de la isoenzima 1 de la lactato deshidrogenasa (LD<sub>1</sub>) sérica en 24 pacientes con infarto agudo de miocardio durante las 96 horas que siguieron al inicio del dolor. La sensibilidad diagnóstica (SD) de la LD<sub>1</sub> se comparó con la SD de la 2-hidroxi butirato deshidrogenasa (2-HBD) y de la isoenzima MB de la creatina cinasa en diferentes períodos de la evolución. A las 6 horas la SD hallada por la LD<sub>1</sub>, 2-HBD y CK-MB fue respectivamente 0,48, 0,62 y 0,62. A las 96 horas la SD de la LD<sub>1</sub> y de la 2-HBD fue de 1,00, mientras que la SD de la CK-MB fue de 0,09. La SD del cociente LD<sub>1</sub>/LD osciló entre 0,19 y 0,36 en todo el período estudiado.*

*The variations of serum lactate dehydrogenase isoenzyme 1 (LD<sub>1</sub>) have been studied in 24 patients with acute myocardial infarction (AMI) during the 96 h following the onset of pain. The diagnostic sensitivity (DS) of LD<sub>1</sub> was compared with the DS of 2-hydroxybutirate dehydrogenase (2-HBD) and the isoenzyme MB of creatine kinase (CK-MB) at different stages of AMI evolution. At 6 h the DS of LD<sub>1</sub>, 2-HBD and CK-MB was 0,48, 0,62 and 0,62, respectively. At 96 h the DS of LD<sub>1</sub> and 2-HBD was 1,00, and the DS of CK-MB was 0,09. The DS of the LD<sub>1</sub>/LD ratio varied between 0,19 and 0,36 during the studied period.*

### Introducción

La isoenzima 1 de la lactato deshidrogenasa (EC 1.1.1.27) (LD<sub>1</sub>), está formada por cuatro subunidades iguales entre sí, denominadas "H". La LD<sub>1</sub> se encuentra distribuida principalmente en cerebro, hematíes, riñón y músculo cardíaco.

La cuantificación de las diversas fracciones de la lactato deshidrogenasa (LD) basada en propiedades como la termoestabilidad o inhibición por sustancias análogas

al sustrato, adolecen de inespecificidad analítica. La cromatografía en columna de intercambio iónico, tiene relativa inexactitud y escasa resolución. Por otra parte, la determinación de las fracciones de la LD mediante la electroforesis es un método relativamente complejo. Su aplicación en el diagnóstico del infarto agudo de miocardio (IAM) está basado en que la fracción más catódica, que corresponde a la LD<sub>1</sub>, aumenta su porcentaje con respecto a la LD total y/o supera a la fracción correspondiente a la isoenzima 2. Estos hallazgos, publicados en numerosos artículos (1,2), han demostrado su adecuada fiabilidad analítica así como su utilidad diagnóstica.

En 1979, Usategui-Gómez y cols. (3) describen un método basado en la inmunoprecipitación de los monómeros "M" de la LD y posterior cuantificación de la concentración catalítica de la LD<sub>1</sub>.

(1) Servicio de Análisis Clínicos,

(2) Unidad de Coronarias,

(3) Servicio de Bioquímica del Hospital de Bellvitge "Prínceps d'Espanya". Feixa Llarga s/n. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

Basado en esta técnica, el presente trabajo estudia el comportamiento de esta isoenzima en el IAM y compara su utilidad diagnóstica frente a la 2-hidroxiacetil-CoA deshidrogenasa (EC 1.1.1.27) (2-HBD) y a la isoenzima MB de la creatina cinasa (EC 2.7.3.2) (CK-MB) en diferentes períodos de la evolución del proceso.

## Material y métodos

Se ha estudiado un grupo de pacientes diagnosticados de IAM no complicado, según criterios modificados de la OMS (4). Los resultados de CK-MB, LD<sub>1</sub> ni 2-HBD no se utilizaron en el diagnóstico de los enfermos que fueron ingresados en la Unidad Coronaria con menos de 6 horas de evolución del cuadro.

Los pacientes que presentaron otros procesos patológicos distintos del IAM capaces de producir elevación de las enzimas estudiadas no fueron incluidos en los resultados. Según este criterio se han seleccionado 24 pacientes, 21 varones de edades comprendidas entre 27 y 74 años y 3 mujeres de 65 a 75 años de edad en los que se ha determinado la concentración catalítica sérica de LD, LD<sub>1</sub>, 2-HBD, CK y CK-MB, y se han calculado los cocientes LD<sub>1</sub>/LD y CK-MB/CK a las 6, 12, 18, 24, 48, 72 y 96 horas del inicio del dolor.

Las concentraciones catalíticas de LD, LD<sub>1</sub>, 2-HBD, CK y CK-MB fueron determinadas según los métodos recomendados por la Sociedad Alemana de Química Clínica (5,6,7) a 30° C utilizando reactivos Boehringer Mannheim (Mannheim, Alemania Federal).

La CK (kit n° 620114) y CK-MB fueron determinadas inmediatamente a la obtención de la muestra en un analizador Hitachi 705® (Boehringer Mannheim, Mannheim, Alemania Federal). La concentración catalítica de la CK-MB fue determinada del mismo modo que la CK tras inmunoinhibición de los monómeros "M" (kit n° 418234), Boehringer Mannheim.

Tras conservación del suero a temperatura ambiente durante un período no superior a 72 horas se determinó la concentración catalítica de LD (kit n° 124893) y 2-HBD (kit n° 124800) (Boehringer Mannheim), con un analizador ABBA 100® (Abbot Laboratoires, South Pasadena, California, USA). La isoenzima LD<sub>1</sub> fue determinada con el mismo método que la LD total, tras inmunoprecipitación de las subunidades "M" (reactivos Roche kit n° 43145, Hoffman La Roche, Nutley, New Jersey, USA).

La sensibilidad diagnóstica (SD) se ha estimado mediante la fórmula siguiente:  $\frac{PC}{PC + NF}$ , donde PC: pacientes con IAM y con el resultado de la magnitud en estudio mayor que el límite superior de referencia de la misma; NF: pacientes con IAM con el resultado de la magnitud en estudio inferior o igual al límite superior de referencia.

## Resultados

En la Tabla I se presentan los datos obtenidos para las enzimas CK-MB, 2-HBD, LD<sub>1</sub> y el cociente LD<sub>1</sub>/LD en las diferentes horas de evolución.

Los valores discriminantes utilizados para estas 3 enzimas y el cociente LD<sub>1</sub>/LD corresponden a los límites

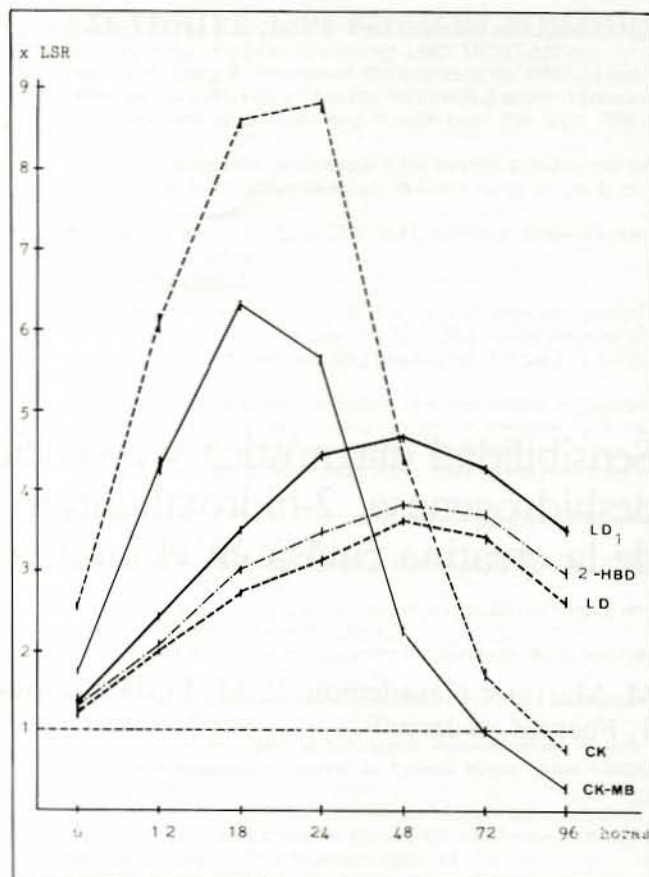


Figura 1: Variación en el tiempo de la relación entre el valor medio observado y el límite superior de referencia (LSR) de las tres enzimas estudiadas.

superiores de referencia de una población supuestamente sana (8) y se muestran en la Tabla II.

La Figura 1 muestra la elevación de las enzimas CK-MB, LD<sub>1</sub> y 2-HBD en múltiplos de su límite superior de referencia.

Los niveles de imprecisión y de inexactitud obtenidos a lo largo del estudio se encuentran representados en la Tabla III.

En la Tabla IV aparecen los resultados de sensibilidad diagnóstica para cada uno de los constituyentes estudiados.

## Discusión y conclusiones

Desde la descripción de un método inmunoquímico para la determinación de la LD<sub>1</sub> (3) han aparecido varios artículos en los que se pone de manifiesto su utilidad diagnóstica (9). Las ventajas que tiene este método sobre la electroforesis son claras; mayor rapidez, mayor practicabilidad y mejor precisión, así como mayor sensibilidad del método inmunoquímico sobre el electroforético (3,10,11).

En nuestro estudio, la sensibilidad diagnóstica (SD) de CK-MB y LD<sub>1</sub> (Tabla IV) durante las primeras 24 horas es muy parecida y no ha sido posible en la mayoría de los casos la aplicación de la prueba de "chi cuadrado" para averiguar si las aparentes diferencias encontradas en sus respectivas sensibilidades diagnósticas resultaban significativas. A las 6 horas en que la SD

**Tabla I**  
**Valor medio y amplitud de los resultados obtenidos, expresados en  $\mu\text{kat/l}$ .**

	6 h	12 h	18 h	24 h	48 h	72 h	96 h
CK-MB	0,53 0,08-1,90	1,30 0,23-3,78	1,93 0,42-4,75	1,75 0,50-4,53	0,72 0,13-2,20	0,30 0,08-0,93	0,16 0,02-0,32
2-HBD	2,8 1,6-8,2	4,7 1,6-11,3	6,5 2,2-10,9	8,1 2,6-16,4	8,8 2,7-16,6	8,6 3,9-17,2	6,8 3,0-13,9
LD <sub>1</sub>	2,1 0,6-9,7	3,8 0,9-11,4	5,6 1,5-11,6	7,2 1,7-12,8	7,6 2,2-18,9	7,0 1,8-14,3	5,7 2,1-14,2
LD <sub>1</sub> /LD	0,4 0,2-0,7	0,5 0,2-0,7	0,5 0,3-0,8	0,6 0,3-0,8	0,5 0,2-0,8	0,5 0,2-0,7	0,6 0,3-0,7

**Tabla II**  
**Límites superiores de referencia utilizados**

Constituyente	Sexo	Límite superior de referencia
CK	varones	* 2,2 $\mu\text{kat/l}$
	mujeres	* 1,8 $\mu\text{kat/l}$
CK-MB	ambos	* 0,27 $\mu\text{kat/l}$
LD <sub>1</sub>	ambos	1,6 $\mu\text{kat/l}$
LD	ambos	4,0 $\mu\text{kat/l}$
2-HBD	ambos	2,2 $\mu\text{kat/l}$
LD <sub>1</sub> /LD	ambos	0,58

\* Valores bibliográficos tomados de Lang H. Creatine Kinase Isoenzymes. Pathophysiology and Clinical Application. Berlin: Springer-Verlag, 1981.

de la CK-MB es de 0,62 y la de la LD<sub>1</sub> es de 0,48 (la máxima diferencia encontrada), no existían diferencias significativas entre ambos valores, si bien es de destacar el elevado riesgo beta que conlleva esta afirmación. Este hecho apoya, en parte, la buena sensibilidad de la LD<sub>1</sub> incluso en periodos tempranos del IAM. Estos resultados son similares a los obtenidos por otros autores (9). A partir de las 48 horas, la SD de la LD<sub>1</sub> es de 1,00 y se mantiene a este nivel por los menos 96 horas después del inicio del proceso, momento en el cual la CK-MB tiene una SD de 0,09, que la convierte en ineficaz para la utilización clínica a los 3 ó 4 días del inicio del IAM.

Algún estudio concede mayor importancia al cociente LD<sub>1</sub>/LD que al valor absoluto de la determinación de la isoenzima LD<sub>1</sub> (15). En este trabajo, si bien los resultados obtenidos para el cociente LD<sub>1</sub>/LD en pacientes con IAM no difieren de los descritos por otros autores, la SD hallada es menor (9,11), probablemente debido a que el valor discriminante que hemos utilizado para el cálculo de la SD ha sido el límite superior de referencia calculado a partir de una muestra de 132 sujetos supuestamente sanos y que con seguridad no padecían de en-

**Tabla III**  
**Resultados de la imprecisión y de la inexactitud.**

Constituyente	Material de control	Valor asignado $\mu\text{kat/l}$	Nº de datos	Imprecisión Interserie	Inexactitud relativa
LD <sub>1</sub>	A	0,9	30	15%	-2%
LD	B	4,8	32	10%	-8%
	C	6,8	30	10%	-5%
2-HBD	B	2,9	29	10%	-8%
	C	4,3	28	13%	-5%

A: LDH Isoenzyme Control Serum (Hoffman La Roche), B: Precinorm U (Boehringer Mannheim), C: Precipath U (Boehringer Mannheim).

**Tabla IV**  
**Sensibilidad diagnóstica de las enzimas estudiadas y los cocientes, en las diferentes horas de evolución.**

	6 h	12 h	18 h	24 h	48 h	72 h	96 h
LD <sub>1</sub>	0,48	0,83	0,96	1,00	1,00	1,00	1,00
2-HBD	0,67	0,87	0,96	1,00	1,00	1,00	1,00
LD	0,67	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
LD <sub>1</sub> /LD	0,19	0,30	0,29	0,33	0,33	0,36	0,36
CK-MB	0,62	0,96	1,00	1,00	0,79	0,41	0,09
CK	0,81	1,00	1,00	1,00	0,88	0,68	0,32
CK-MB/CK	0,76	0,91	0,96	0,96	0,76	0,75	0,57
CK-MB y/o LD <sub>1</sub>	0,71	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00

fermedades que pudieran alterar la concentración de LD (Tabla IV), mientras que los autores citados han utilizado valores discriminantes obtenidos de diferente forma.

En las publicaciones aparecidas, no se ha descrito la variación de la concentración catalítica de la LD<sub>1</sub> y del cociente en las horas siguientes al IAM. En la Tabla I y la Figura 2 se detallan las variaciones halladas en nuestros pacientes; cabe destacar que las variaciones del cociente LD<sub>1</sub>/LD son poco notorias en relación a las de las enzimas estudiadas.

Por otra parte, la enzima 2-HBD descrita hace unos 20 años fue sustituida por la electroforesis de la LD como integrante del protocolo diagnóstico del IAM más empleado en Estados Unidos, habiendo sido utilizada escasamente, quizás por ser una estima aproximada de la actividad de la isoenzima 1 de la LD. Desde el punto de vista analítico se puede abogar a favor de la determinación de la 2-HBD por su bajo coste económico, mayor practicabilidad y fácil automatización. Su evolución a lo largo de los días que suceden al IAM, como era de esperar, es totalmente paralela a la LD<sub>1</sub>, si bien en la Figura 2 muestra que su elevación con respecto al límite superior de referencia es menor que el de la LD<sub>1</sub>. La prueba de "chi cuadrado" entre 2-HBD y LD<sub>1</sub> sólo pudo ser aplicada en el grupo de las 6 horas de evolución y no demostró diferencias significativas.

Desde la perspectiva analítica, la determinación de la LD<sub>1</sub> por el método inmunológico supera ampliamente a la electroforesis por su mayor practicabilidad y menor coste, si bien la 2-HBD supera a ambas en estos aspectos.

Desde el punto de vista de la utilidad diagnóstica, la LD<sub>1</sub> consigue una buena sensibilidad a las 24 horas pudiéndose comparar a la CK-MB, y combinadas ambas consiguen en una SD de 1,00 a las 12 horas de iniciarse el cuadro clínico.

La LD<sub>1</sub> es el mejor marcador de IAM a partir de las 48 horas ya que la isoenzima de la CK tiende a la normalidad, y la LD<sub>1</sub> persiste elevada francamente por lo menos 96 horas.

Aunque la LD<sub>1</sub> también se libera en circunstancias diferentes del IAM como son las enfermedades hemolíticas, renales o cerebrales, la coexistencia de tales procesos en enfermos con IAM es, sin duda alguna, muy escasa (12), por lo cual puede considerarse que la LD<sub>1</sub> posee una elevada especificidad diagnóstica para el IAM (13,14).

La determinación de LD<sub>1</sub> es de elección ante casos de macrocreatinina cinasa, evitando así la determinación de las isoenzimas de la CK por electroforesis para descartar o comprobar el diagnóstico de IAM.

#### Agradecimientos

Agradecemos a D. Antonio Bonet Ros la colaboración técnica prestada a lo largo de todo el estudio.

#### Bibliografía

- 1) Galen RS, Reiffel JA, Gambino R. Diagnosis of acute myocardial infarction. JAMA 1975; 232: 145-147.
- 2) Papadopoulos NM. Improving reliability of the ratio LD<sub>1</sub>/LD<sub>2</sub> in diagnosis of myocardial infarction. Clin Chem 1979; 25: 1185-1186.
- 3) Usategui-Gómez M, Wirks RW, Warshaw M. Immunochemical determination of the heart isoenzyme of Lactate Dehydrogenase (LDH<sub>1</sub>) in human serum. Clin Chem 1979; 25: 729-734.
- 4) World Health Organization. Task force on standardization of clinical nomenclature. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society

- and Federation of Cardiology. *Circulation* 1979; 59: 607-608.
- 5) **Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie.** Standard-Methode zur Bestimmung der aktivität der lactatdehydrogenase. *Z. Klin Chem u Klin Biochem* 1970; 8: 658-663.
  - 6) **Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie.** Standard-Methode zur Bestimmung der aktivität der lactatdehydrogenase. *Z. Klin Chem u Klin Biochem* 1972; 10: 182-187.
  - 7) **Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie.** Standard-Methode zur Bestimmung der aktivität der creatin-kinase. *J Clin Chem Clin Biochem* 1977; 15: 249-254.
  - 8) **Commission "Valeurs de référence". Société Française de Biologie Clinique.** Traitement des valeurs de référence et détermination de l'intervalle de référence. *Ann Biol Clin* 1983; 41: 63-79.
  - 9) **Bruns DE, Emerson JC, Intemann S, Bertholf R, Hill Jr KE, Savory J.** Lactate dehydrogenase isoenzyme-1: Changes during the first day after acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1981; 27: 1821-1823.
  - 10) **Wang Teh Y, Godfrey JH, Graham LG, Haddad MN, Hamilton TC.** Clinical evaluation of immunochemical assay of lactate dehydrogenase isoenzyme-1 in early detection of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1982; 28: 2152-2154.
  - 11) **Majid Ali, Braun Ev, Laraia S, Olusagun Fayemi A, Nalebuff DJ, Palladino PH.** Immunochemical LD, assay for myocardial infarction. *Am J Clin Path* 1981; 76: 426-429.
  - 12) **Liu f, Belding R, Usategui-Gómez M., et al.** Immunochemical determination of LDH-1. *Am J Clin Path* 1981; 75: 701-707.
  - 13) **Fogh-Andersen N, Sorensen P, Moller-Petersen J, Ring T.** Lactate dehydrogenase isoenzyme-1 in the diagnosis of myocardial infarction. *J Clin Chem Clin Biochem* 1982; 20: 291-294.
  - 14) **McCoy MT, Aguanno JJ, Ritzmann SE.** A rapid assay for ischemic myocardial disease. *Arch Intern Med* 1983; 143: 434-436.
  - 15) **Bruns D.** Immunochemical assay of lactate dehydrogenase isoenzyme-1: Application to the early diagnosis of acute myocardial infarction. *J Clin Chem Clin Biochem* 1981; 19:628.