

# LOS MAPAS ENZIMÁTICOS TISULARES Y SÉRICOS Y LA UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE LOS COCIENTES ENZIMÁTICOS. UNA REVISIÓN.

Oscar M. Alarcón-Corredor<sup>1</sup>, María Ramírez de Fernámdez<sup>1</sup> y Elizabeth Carnevalí de Tatá<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Laboratorio de Bioquímica y Nutrición. Escuela de Nutrición y Dietética. Facultad de Medicina. <sup>2</sup> Departamento de Bioanálisis Clínico. Facultad de Farmacia. Universidad de Los Andes. Mérida 5101.

## *Resumen*

La determinación de la actividad enzimática es una parte del diagnóstico clínico (enzimología clínica) establecida desde hace varias décadas. Desde cuando se observó que las enzimas relacionadas con el metabolismo de los tejidos ocurren en el suero, el número de pruebas diagnósticas ha aumentado de manera considerable y particularmente en los años recientes. El adelanto más grande en el uso de las enzimas como ayuda para el diagnóstico se originó del estudio de las enzimas involucradas con el metabolismo de los tejidos. Los diferentes órganos difieren cuantitativa y también cualitativamente en sus maquinarias enzimáticas. Estos "modelos enzimáticos" son característicos para un órgano en particular y permiten su identificación sin el recurso de los métodos morfológicos. El modelo enzimático encontrado en el suero, cuando las células parenquimatosas de un órgano se lesionan por un proceso patológico, es característico y claramente diferente de lo que ocurre cuando otro órgano está enfermo. La similitud entre el modelo enzimático del suero y el del órgano lesionado se ve más claramente en el infarto del miocardio que en la hepatitis. Por consiguiente, el objetivo de esta revisión es dar una información completa sobre los mapas enzimáticos séricos y tisulares y sobre la utilidad de los cocientes enzimáticos en el diagnóstico clínico.

Palabras claves: Enzimología clínica, modelos enzimáticos, cocientes enzimáticos.

## *Abstract*

### **The tissue and serum enzyme patterns and the diagnostic use of enzymatic quotients. A review.**

The determination of enzyme activity has been an established part of clinical diagnosis (clinical enzymology) for several decades. Since the observation that enzymes concerned with tissue metabolism also occur in serum, the number of diagnostic assays has greatly increased, particularly in recent years. The greatest advance in the use of enzymes as aids to diagnosis has originated from the study of enzymes involved in tissue metabolism. Different organs differ quantitatively and also in part qualitatively in their enzyme make up. These "enzyme patterns" are characteristic for a particular organ and allow identification without recourse to morphological methods. The pattern of the enzyme found in serum if the parenchymal cells of a particular organ are injured by disease is characteristic and clearly different from that which occurs if another organ is diseased. The similarity between the enzyme pattern of the serum and that of the diseased organ is more clearly seen in myocardial infarction than in hepatitis. Therefore, the objective of this review is to give a complete information on these serum and tissue enzyme patterns and on the use of enzyme quotients in clinical diagnosis.

Key words: Clinical enzymology, enzyme patterns, enzyme quotients

## **ENZIMOLOGÍA CLÍNICA**

El artículo de Warburg y Christian, publicado en 1943, sobre la presencia de las enzimas de la glicólisis en la sangre de ratas portadoras de tumores, marcó un punto decisivo en esta área del conocimiento y el principio de la presente era de la enzimología clínica.

Las determinaciones enzimáticas forman parte en la actualidad de la rutina diagnóstica. Se han convertido en un elemento indispensable del diagnóstico. La

ampliación de espectro enzimático diagnóstico mediante la determinación de la actividad sérica de la colinesterasa y de la  $\gamma$ -glutamyl-transpeptidasa, entre otras enzimas, constituyó en los últimos años un logro patente para la práctica. La enzimología clínica se ha hecho indispensable para el enjuiciamiento de las hepatopatías y otros procesos patológicos, entre ellos el cáncer.

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. Esas últimas acontecen en el transcurso de diversas noxas, por lo cual las enzimas adquieren valor diagnóstico y a veces pronóstico. Este es el caso de las "enzimas de colestasis", reveladoras de la hipertensión biliar que caracteriza a diversos síndromes hepatobiliares. El descenso sostenido de la actividad colinesterásica se interpreta como indicador de la disminución de la capacidad de proteinogénesis del hepatocito. La lesión del tejido miocárdico provoca la elevación de la actividad sérica de un conjunto de enzimas: aspartato aminotransferasa o trasaminasa glutámico-oxalacética, láctico dehidrogenasa y creatinquinasa que, estudiadas con criterio, permiten seguir la evolución de la cardiopatía. La ausencia de la actividad trípica en la secreción pancreática es un signo de la fibrosis quística. También se han realizado progresos en la investigación de las bases y fundamentos de la enzimología clínica. Resulta particularmente decisivo el hecho de que la velocidad de eliminación individual de las enzimas que llegan al plasma no se ve alterada por las afecciones; ésto significa que el nivel del aumento de las actividades enzimáticas en el plasma viene determinado exclusivamente por la intensidad de la lesión enzimática, es decir, del volumen de la lesión celular. En los laboratorios clínicos, especialmente, las actividades enzimáticas se miden en los líquidos corporales o en muestras de tejido obtenidas por biopsia. Pueden deducirse valiosas conclusiones diagnósticas o pronósticas de valores patológicamente alterados, cuando se comparan con los de personas sanas.

Es tan rápido e incesante el aumento de los conocimientos que, en esta ocasión, en lugar de una revisión y ampliación de los mismos, necesarias desde hace tiempo, presentamos a continuación un breve fundamento de la enzimología clínica, de los mapas enzimáticos tisulares (enzimogramas tisulares) y séricos (enzimogramas séricos) y de los cocientes enzimáticos para la adecuada interpretación de los resultados obtenidos en los diferentes pacientes.

#### Clasificación de las enzimas séricas

En el plasma de los individuos sanos, y especialmente en el de enfermos, se encuentra un gran número de estas enzimas (Schmidt y Schmidt 1974), susceptibles de ser cuantificadas y valoradas mediante técnicas adecuadas. La determinación de la actividad enzimática, como parte del diagnóstico clínico, se estableció desde hace varias décadas. Desde la observación inicial, de Warburg y Christian (1943), quienes demostraron que las enzimas relacionadas con el metabolismo celular también se detectan en el plasma, el número de ensayos diagnósticos enzimáticos se ha incrementado considerablemente,

especialmente en los años recientes. Para clasificar las numerosas enzimas detectadas en el plasma sanguíneo se ha propuesto que éstas se ordenen de acuerdo con su función y su sitio de origen (Bergmeyer 1976) (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de las enzimas según su función y su origen.

Grupos de enzimas	Ejemplos
PLASMA-ESPECÍFICAS	protrombina, plasminógeno, ceruloplasmina, CHE, lipoproteína lipasa
SECRETADAS	amilasa, pepsinógeno, fosfatasa ácida prostática
CELULARES*	LDH, MDH, ALDOLASA, TGO (AST), TGP (ALT), $\alpha$ -glicerofosfato dehidrogenasa
ÓRGANO-ESPECÍFICAS	HÍGADO: enzimas de la ureogénesis, arginasa, ornitintrascarbamilasa (OTC) Glucosa-6-fosfatasa  HUESO: ALP PRÓSTATA: AcP

(\*) Enzimas del metabolismo celular

En las enzimas específicas del plasma se incluyen aquellas que despliegan su función en el plasma y que son secretadas activamente por determinados órganos, como la ceruloplasmina (Cp) y las enzimas de la coagulación sanguínea, secretadas por el hígado mientras que la actividad catalítica de las enzimas no plasma-específicas (que comprenden a su vez, las "enzimas secretadas y las celulares") no es necesaria para las funciones del plasma. La actividad catalítica de las "enzimas secretadas" y de las "enzimas celulares" no es necesaria para la función del plasma. Estas enzimas sólo se encuentran en el espacio intravascular porque la sangre circula a través de las áreas de elevada actividad enzimática. En ciertas condiciones patológicas las "enzimas secretadas" pueden estar claramente asociadas con su sitio de origen. Su determinación inauguró el uso de las enzimas en el diagnóstico clínico. El grupo de "enzimas celulares" incluye las enzimas del metabolismo de los tejidos que son inactivas en el plasma o en el suero porque sus coenzimas y la mayoría de sus substratos están ausentes. De las enzimas en este grupo que han sido estudiadas desde un punto de vista clínico, la mayoría pertenece a las principales vías metabólicas celulares, algunas vinculadas con los mecanismos productores de energía; es decir, que ellas

están presentes en todos los tejidos del organismo (Bergmeyer 1976).

### **Enzimas órgano-específicas**

Las enzimas del metabolismo celular asociadas con un órgano en particular se denominan "enzimas órgano-específicas" (Waserstein 1973, Bergmeyer 1976). Tal es el caso de la sorbitol dehidrogenasa (SDH) que, en condiciones normales, se encuentra en muy pequeña proporción en el plasma. Como su localización es sobre todo hepática, en el trascurso de una hepatitis aumenta en exceso la actividad sérica de la enzima. Lo mismo ocurre con la alcohol dehidrogenasa, la arginasa y la ornitintrascarbamilasa (OTC) (Wolf *et al.* 1973).

Del estudio de estas enzimas podemos entresacar conclusiones sobre el estado anatómico y funcional de ese órgano en particular (Waserstein 1973, Bergmeyer 1976). En la actualidad la búsqueda permanente, en el campo de la enzimología clínica, es la de encontrar la mayor cantidad de enzimas órgano-específicas, lo cual permitirá efectuar, con gran seguridad, diagnósticos de lesión por medios bioquímicos.

Cuando las enzimas son ubicuas, es decir, tienen distintas localizaciones, entonces el incremento de su actividad pone en juego todo un mecanismo deductivo para poder apreciar cuál es el tejido que contribuye al incremento de la actividad sérica (ejemplo: la dehidrogenasa láctica).

### **Mapas o modelos enzimáticos tisulares (enzimogramas tisulares)**

Las enzimas órgano-específicas, conjuntamente con todas las señaladas (plasmaespecíficas, secretadas y celulares) entran a formar parte de los denominados mapas o modelos enzimáticos tisulares. El mapa o modelo enzimático tisular está constituido, de acuerdo con Schmidt y Schmidt (1966a, 1996b, 1972) por la cantidad de cada una de las enzimas que contienen todas las células de un determinado órgano.

Cuanto mayor sea la cantidad de enzimas que se determinen más completo será el mapa y mejor se podrán evidenciar las diferencias existentes en cuanto a la riqueza enzimática de los diversos órganos. La determinación de los diversos mapas enzimáticos séricos, por su parte, constituye el intento de lograr la especificidad bioquímica de los órganos (Waserstein 1973). Para la correcta interpretación de cualquier mapa enzimático sérico es necesario tomar en cuenta los siguientes puntos (Waserstein 1973, Schmidt y Schmidt 1974, Bergmeyer 1976): 1) La existencia de diferencias cuantitativas y cualitativas para una misma enzima en los diferentes órganos. Por ejemplo, la alanina aminotransferasa (ALT, antiguamente denominada TGP: transaminasa glutámico-pirúvica) predomina en hígado a diferencia de la aspartato aminotransferasa (AST,

antiguamente transaminasa glutámico-oxaloacética) que es más abundante en riñón, corazón, músculos cardíaco y esquelético y en el suero (Rej 1981); y, 2) La localización intracelular de una enzima puede variar de un órgano a otro, y dentro del mismo órgano. En unos puede ser citoplasmática; en otros, mitocondrial, lisosomal, etc. Por ejemplo, en la mayoría de las especies y tejidos, la AST se presenta en dos formas: una mitocondrial (m-AST, catódica) y una soluble o citoplasmática (s-AST, anódica) (Rej 1981). La determinación de la m-AST en el suero es útil para detectar el daño mitocondrial y evaluar las enfermedades hepáticas y la severidad del infarto cardíaco (Rej 1981).

El médico, por consiguiente, debe conocer que cuando un órgano se lesiona, el mapa enzimático sérico (enzimograma sérico) es una reproducción de su modelo enzimático tisular normal. En consecuencia, se esperan modelos enzimáticos séricos atípicos cuando la composición celular y enzimática del órgano de origen ha cambiado debido al proceso patológico existente (Bergmeyer 1976). El hecho de encontrar en el suero sanguíneo cantidades anormales de enzimas intracelulares significa que existe una alteración funcional u orgánica de la célula, que permite la salida de las enzimas intracelulares y su paso al medio circulante (Schmidt y Schmidt 1974). La lesión mínima que permite la salida de las enzimas desde la célula, hacia la sangre, es la alteración en la permeabilidad de la membrana celular. Cuanto mayor sea la lesión celular o tisular, afectará de manera progresiva primero al citoplasma, luego a los organoides y por último al núcleo; aumentando también progresivamente la cantidad de enzimas que de la célula pasarán a la sangre. Las lesiones celulares permiten en primer lugar la salida de las enzimas citoplasmáticas y luego las enzimas de los organoides y finalmente, las nucleares, por ejemplo, la glutámico dehidrogenasa. Cuanto mayor sea el área hepática lesionada y más intensa la agresión, más debe esperarse su incremento en el suero (Bergmeyer 1976, Schmidt y Schmidt 1974).

El aumento de las enzimas celulares y el volumen de las alteraciones de las enzimas plasma-específicas dependen, sobre todo, de la extensión, de la gravedad y del carácter agudo de la lesión celular. Como la velocidad de eliminación del espacio intravascular es constante para cada enzima, y no se modifica incluso en caso de enfermedad, el nivel enzimático en suero depende exclusivamente del aflujo de enzimas desde el tejido dañado (Escalona 1982, Bergmeyer 1976, Schmidt y Schmidt 1974). Sin embargo, un aumento enzimático en el suero no significa siempre que existe una necrosis celular, ya que a partir de células escasamente lesionadas, en las cuales puede realizarse

una síntesis enzimática creciente, y que son susceptibles de regeneración, es posible que se formen enzimas en grandes cantidades (Schmidt y Schmidt 1974). También es digno de destacar que las lesiones o dolencias superadas, por lo general, no alteran los niveles enzimáticos, los cuales siempre reflejan un cuadro actual (Schmidt y Schmidt 1974).

De acuerdo con Schmidt y Schmidt (1974), Escalona (1982) y Carnevali de Tatá (1995) es adecuado determinar más de una enzima en el suero, por el hecho de no existir enzimas que sean simultáneamente órgano-específicas y lo suficientemente sensibles. Por consiguiente los diagnósticos clínicos y diferenciales sólo pueden apoyarse, la mayoría de veces, en las relaciones de las diversas enzimas entre sí; es decir: en los correspondientes patrones enzimáticos.

Las informaciones que un patrón enzimático sérico de composición adecuada puede ofrecer al clínico se muestran en la tabla 2. Los patrones enzimáticos insólitos son, a menudo, signo de una superposición de fenómenos patológicos en varios órganos (Bergmeyer 1976). Estas informaciones no son difíciles de deducir, aunque requiere de algunos conocimientos de fisiopatología o de una cierta práctica. Para una mejor perspectiva sobre las diversas variables y sus relaciones mutuas pueden formarse *cocientes enzimáticos* basados en las actividades enzimáticas particulares.

### ¿En qué radica la utilidad de los cocientes enzimáticos (Schmidt y Schmidt 1974) ?

De acuerdo con la opinión de Schmidt y Schmidt (1974) tan sólo raras veces es posible establecer el diagnóstico clínico con un hallazgo único. La mayoría de los parámetros diagnósticos no carecen de relaciones e interpretaciones. En especial cuando son escasas las alteraciones, únicamente ganan en significación e importancia a partir de su relación con otras magnitudes: así tenemos, el peso en relación con la estatura, la edad y el sexo; el índice de leucocitos respecto al cuadro hemático diferencial; el nivel de estatura, la edad y el sexo; el índice de leucocitos respecto al cuadro hemático diferencial; el nivel de actividad de la fosfatasa alcalina en el suero teniendo presente la edad, etc. Los conocimientos acerca de la importancia diversa de las magnitudes diagnósticas concretas es la clave que las convierte en útiles. También las actividades enzimáticas en el suero llegan a ser un instrumento valioso tan sólo cuando se valoran respecto del hallazgo clínico y de otros parámetros clínico-químicos y se ponen en relación, asimismo, las actividades entre sí. Actividades más elevadas de la AST (TGO) que de ALT (TGP), o a la inversa, no constituyen un error de medición, sino un indicador de procesos fisiopatológicos diversos y, con

ello, de procesos fisiopatológicos diversos y, con ello, de diferentes afecciones o de distintos estadios patológicos.

Tabla 2. Informaciones clínicas que se pueden obtener de un patrón enzimático sérico alterado.

Información	Que se obtiene al
1. El órgano de origen de las enzimas alteradas en el suero	Relacionar entre sí las modificaciones de las enzimas celulares presentes en todos los tejidos y las de las enzimas específicas para un órgano o grupos de órganos
2. La localización de la lesión celular	Relacionar entre si las enzimas séricas con diferentes distribuciones en los tejidos.
3. La severidad y la gravedad de la lesión celular	Relacionar entre si las enzimas citoplasmáticas y las mitocondriales.
4. La fase evolutiva de una afección aguda y/o el reconocimiento de una enfermedad crónica	Relacionar entre si las enzimas de vida larga en el plasma (p. ej. TGP, LDH <sub>1</sub> ó $\alpha$ -HBDH) con las de vida corta (p.ej. TGO, LDH <sub>5</sub> , CPK)
5. El estadio de una dolencia crónica	En el caso del hígado, la reducción de su masa funcional se deduce al comprobar en la sangre la disminución de las enzimas plasma-específicas de origen hepático (como la colinesterasa o CHE)
6. En las enfermedades hepáticas el volumen de la colestasis, la presencia de una lesión ocupante de espacio o la existencia de una lesión tóxica que cursa con la inducción de esas enzimas (p.ej., el alcoholismo) y/o en las lesiones de las vías biliares.	Relacionar las enzimas "indicadoras o marcadoras de colestasis" y las otras enzimas celulares "indicadoras o marcadoras de lesión hepatocítica" .

Estas causas y la importancia clínica de las variadas relaciones enzimáticas son susceptibles de deducción fisiopatológica o de enjuiciamiento con base en la experiencia. Para abreviar este proceso mental se han acreditado determinadas relaciones enzimáticas: los *cocientes enzimáticos*, los cuales facilitan el enjuiciamiento y permiten, en unión con el nivel absoluto de la actividad enzimática, una aproximación diagnóstica con grupos de afecciones más o menos importantes. Su seguridad de acierto es diversa, dependiendo de la calidad de la técnica de medición. Sin

embargo, en los cuadros clínicos típicos su sensibilidad diagnóstica es muy buena (del 80 % aprox.).

Tabla 3. Cociente de De Ritis

**Cociente de De Ritis (TGO (AST)/TGP (ALT):**

**Inferior a 1:**

Hepatitis viral aguda y persistente  
Hepatitis tóxica (en parte)  
Mononucleosis infecciosa  
Hígado graso leve  
Ictericia obstructiva reciente  
Hepatositis colestásicas

**Alrededor de 1:**

Forma colestásica de la hepatitis viral  
Hepatitis crónica por hígado graso  
Hepatitis crónico-agresiva (en parte)  
Hepatitis reactiva  
Ictericia obstructiva antigua  
Colangitis

**Superior a 1:**

Forma necrotizante de la hepatitis viral  
Hepatitis tóxica (en parte)  
Hepatitis crónico-agresiva (en parte)  
Cirrosis  
Hígado de estasis (continúa>>)  
Intoxicaciones agudas  
Muy superior a 1:  
Cirrosis descompensadas  
Carcinoma hepático primario  
Hígado con metástasis  
Afecciones de otros órganos sin participación hepática, p. e., infarto cardíaco, afecciones de la musculatura esquelética.

Nota: En la actualidad las transaminasas se denominan aminotransferasas, y en consecuencia la TGO (transaminasa glutámico-oxaloacética) se conoce como aspartato aminotransferasa (AST) y la TGP (transaminasa glutámico-pirúvica) se designa como alanina aminotransferasa (ALT).

Cociente TGO (AST)/TGP (ALT) (cociente de De Ritis)

La diferente localización de las aminotransferasas o transaminasas en el interior de la célula condujo a De Ritis *et al.* (1957) a sugerir el cociente TGO/TGP como un medio para distinguir las lesiones predominantemente inflamatorias de los procesos necróticos. El valor normal de la relación es de 0.70-0.88. Los valores muy inferiores a 1 (es decir, por debajo de 0.7) indican inflamación (por ej., hepatitis viral, hepatitis tóxica, ictericia obstructiva reciente, etc.) mientras que los cocientes superiores a 1 sugieren necrosis, debido a que la TGO se libera de las mitocondrias (por ej., cirrosis hepática descompensada, carcinoma hepático primario, hígado con MT, etc.). Desafortunadamente, los métodos empleados a veces no son lo suficientemente precisos para permitir el uso de estos cocientes. Para la correcta interpretación de este

cociente ver la tabla 3. Para otros índices ver las tablas 4 y 5.

Tabla 4. Cocientes CPK/TGO y TGO+TGP/GLDH\*

**Cociente CPK/GOT:**

**Inferior a 9:** Lesión del miocardio, especialmente infarto cardíaco

**Superior a 9:** Lesión de la musculatura esquelética, especialmente shock.

$$\text{Cociente } \frac{TGO + TGP}{GLDH}$$

**Superior a 50:** Hepatitis viral aguda, incluida la forma de curso colestásico

Hepatitis tóxica-alcohólica aguda

**20-50:**

Brotos agudos en las hepatitis crónicas  
Hepatositis colestásicas

**Inferior a 20:**

Ictericia obstructiva  
Hígado metastásico  
Cirrosis biliares

(\*) GLDH= glutámico dehidrogenasa

Tabla 5. Cociente  $\gamma$ -GT/GOT:

**Inferior a 1:**

Hepatitis viral aguda

Hepatitis persistente crónica

Lesiones hepáticas tóxicas (en parte, p.e., halotano, tetracloruro de carbono, fosfamida, anticonceptivos)

**1-3:**

Hepatitis crónico-agresiva

Cirrosis poshepatíticas y criptógenas

Hepatitis tóxica-alcohólica aguda y otras lesiones hepáticas tóxicas.

**3-6:**

Cirrosis alcohólica

Ictericia obstructiva reciente

**Superior a 6:**

Hepatitis tóxica-alcohólica crónica

Ictericia obstructiva antigua

Cirrosis biliares

Hígado metastásico

Carcinoma hepático primario

Los hallagos de Nanji y Frohlich (1981) sugieren que el cociente LDH/TGO es un "indicador o marcador" útil para señalar la presencia o la ausencia de MT hepáticas. De acuerdo con estos investigadores en un grupo de 106 pacientes con tumores malignos, en 29 de 34 pacientes con MT hepáticas se encontró este cociente con un valor superior a 1.8. El valor diagnóstico total de este cociente era mayor cuando se comparaba con los resultados

obtenidos al estudiar 6 enzimas hepáticas por separado y la diferencia era aún más evidente cuando esta relación se empleaba para diferenciar (diagnosticar) entre los pacientes con MT hepáticas y los portadores de otros tipos de enfermedades hepáticas, en los cuales se incrementaba la actividad de la **LDH sérica**.

## CONCLUSIONES

La determinación de los modelos enzimáticos de los órganos o de las enzimas órgano-específicas y sus isoenzimas permite detectar el origen de un aumento patológico en las actividades enzimáticas séricas en el caso de daño agudo y considerable a órganos ricos en enzimas o a órganos que contienen enzimas especiales. En el caso de daño crónico o ligero es menos fácil y con tejidos pobres en enzimas o menos diferenciados es difícil. Todas las gradaciones y combinaciones intermedias son posibles.

## REFERENCIAS

- Bergmeyer HU.** 1983. Methods of Enzymatic Analysis. Vol.1. Fundamentals. Verlag Chemie. Weinheim. Germany.
- Bergmeyer UH.** 1976. Methods of Enzymatic Analysis. Vol.1. 2<sup>nd</sup> English Edition. Academic Press. New York.
- Bohinski RC.** 1991. Bioquímica. 5<sup>a</sup> ed. Editorial Addison-Wesley Iberoamericana. USA.
- Carnevali de Tatá E.** 1995. El enzimograma o modelo enzimático sérico en pacientes cancerosos. II. Carcinomas de mama, de ovario, de cuello uterino y de pulmón. Trabajo de Ascenso a Profesor Asociado. Facultad de Farmacia. Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela. (Mecanografiado).
- Coodley EL.** 1972. Diagnóstico Enzimológico. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires. pp. 17-54.
- Crofton PM.** 1982. Biochemistry of alkaline phosphatase isoenzymes. C.R.C. Crit. Rev. Clin. Lab. Sci., 16: 161-194.
- Escalona W.** 1982. El enzimograma sérico en el diagnóstico diferencial de las ictericias. Tesis de Acreditación en Cirugía General. Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela. (Mecanografiado).
- Fernley HN.** 1971. Mammalian Alkaline Phosphatases. In: P.D. Boyer (Ed.). The Enzymes. Vol. IV. Academic Press. New York. pp. 417-447.
- Galen RS.** 1978. Isoenzymes and myocardial infarction. Diagnostic Med. 1: 40-52.
- Goldberg DM.** 1976. Clinical Enzymology. Progr. Med. Chem. 13: 1-158.
- Hamilton HK, Rose MB.** 1985. Diagnóstico Clínico. Nueva Editorial Interamericana. México. pp. 105-142.
- Herrera E.** 1991. Bioquímica. 2<sup>a</sup> ed. Tomo I. Interamericana. McGraw-Hill. Nueva York.
- Iovine E, Selva AA, Iovine J.** 1979. El Laboratorio en el diagnóstico de la Enfermedad. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires. pp. 103-116.
- Matthews CK, Van Holden KE.** 1998. Bioquímica. 2<sup>a</sup> ed. McGraw-Hill. Interamericana. Madrid.
- Nanji A, Frohlich J.** 1981. Serum lactate dehydrogenase/glutamic oxaloacetic transaminase ratio and liver metastasis. Can. Med. Assoc. J. 125: 56-60.
- Rej R.** 1981. Multiple molecular forms of human cytoplasmic aspartate aminotransferase. Clin. Chim. Acta 112: 1-11.
- Schmidt E.** 1972. Diagnóstico Enzimológico. Metodica e Información. En: Informaciones Terapéuticas. Editorial Bayer. Dept. Farmacéutico. Munich. Alemania. pp. 33-38.
- Schmidt E, Schmidt F.** 1966a. Cuestiones Básicas del Diagnóstico Enzimático. Ed. Boehringer-Mannheim. Dept. Bioquímico. Barcelona. España. pp. 1-50.
- Schmidt E, Schmid TF.** 1966b. El Médico y las Enzimas. Editorial Boehringer-Mannheim. Barcelona. España. pp 1-36.
- Schmidt E, Schmidt F.** 1974. Breve Manual Enzimático. Diagnóstico Enzimático Práctico. Editorial Boehringer Mannheim. Dept. Bioquímico. Barcelona. España.
- Warburg O, Christian W.** 1943. Garugsfermente in Blutserum von Tumor-Ratten. Biochem. Ztschr. 314: 399-408.
- Waserstein M.** 1973. Enzimología Clínica en la Patología Hepática. Editorial PUMA. Buenos Aires.
- Wilkinson JH.** 1976. The Principles and Practice of Diagnostic Enzymology. YearBook Medical Publishers. Chicago; pp. 35-36.
- Wolf PL, Williams D, Von Der Muehl E, Wolf P.** 1973. Practical Clinical Enzymology: Techniques and Interpretations and Biochemical Profiling. John Wiley and Sons. New York. pp. 190-205.
- Zondag HA.** 1964. Enzyme activity in dysgerminomas and seminoma. A study of lactic dehydrogenase isoenzymes in malignant diseases. Rhode Island Med. J.

**MedULA le invita a publicar en sus páginas,  
los resultados de sus investigaciones u otra  
información en ciencias de la salud.  
Apartado 870. Mérida. Venezuela.**