

LAS TRANSAMINASAS Y OTRAS ENZIMAS DEL SUERO
SU LIBERACION EN DISTINTAS LESIONES PARENQUIMATOSAS

DR. JESÚS KUMATE*

ENTRE los componentes del plasma sanguíneo, las enzimas constituyen el 0.02% de las proteínas o el 0.001% del peso de dicho líquido¹ y su estudio se había enfocado —hasta hace poco— desde un punto de vista de archivo; i.e.: se había reportado la existencia de: fosfatasas, amilasa, diversas proteasas, esterasas y de coliesterasa. En la gran mayoría la determinación de esas actividades biocatalíticas ha servido para ayudar a resolver problemas diagnósticos de los órganos que las contienen o las estructuras que los metabolizan y la investigación se había limitado a cierto número de sistemas enzimáticos en base a que no existían —en condiciones normales— otros sistemas, a los que se consideraba estrictamente intracelulares; sin embargo, el perfeccionamiento de técnicas espectrofotométricas en escala semi micro, ha permitido descubrir que existen muchas otras enzimas además de las antes mencionadas.

En cualquier momento los niveles de actividad enzimica en el suero son la resultante de los siguientes componentes:

1° *Contribución orgánica*; cuya magnitud va a decidir, en primera instancia, la actividad periférica, vgr.: hiperfosfatemia ácida en carcinoma prostático (más acentuada si existen metástasis);² hipercolineste-

* Laboratorio de Inmunoquímica, Hospital Infantil, México, D. F.

rasemia en síndrome nefrótico³ o hipocolinesterasemia en lesión hepática de diversa índole.⁴⁻⁵

2º *Depuración a través de emuntorios*: cualquier impedimento en su eliminación —con producción normal— conduce a elevaciones séricas como son los casos de: amilasa en pancreatitis aguda o uremia;⁶ lipasa en carcinoma pancreático;⁷ fosfatasa alcalina en obstrucción biliar de cualquier etiología⁸ o hiperactividad en la desoxirribonucleasa en casos de insuficiencia hepática por lesión orgánica⁹ o funcional.¹⁰

3º *“Escape de enzimas intracelulares a la circulación sistémica*: esta posibilidad que no ocurre en condiciones normales ya que implica la existencia de un proceso de necrobiosis, había sido mal interpretada o se le había prestado escasa atención hasta los trabajos iniciales de Bruns y col.¹¹⁻¹² sobre exoisomerasa y aldolasa y los de La Due y asoc.¹³ sobre transaminasa glutámico-oxalacética; desde entonces (finales de 1954), se han venido sucediendo una serie de estudios con el mismo enfoque: determinar actividades enzimáticas séricas de aquellos sistemas que abundan en los órganos donde se sospecha una lesión necrótica.

La riqueza enzimática de alguno órganos es garantía de que la dilución de la actividad escapada en un volumen de aproximadamente 3×10^3 ml. (plasma circulante) será suficiente para que alcance a manifestarse por alteraciones objetivas en los métodos ordinarios; es así que: en el músculo esquelético, 10% del miógeno es aldolasa y otro 10% lo constituye la 3-fosfo-gliceraldehido-deshidrogenasa¹⁴ y a la miosina se le adjudican actividades adenosintrifosfatásica, apirásica y adenildesaminásica¹⁵ y en el caso de la deshidrogenasa láctica, el contenido esplácnico (unidades/g. de tejido fresco) es del orden de más de 10^5 unidades¹⁶ en tanto que los valores normales en suero son de aproximadamente 10^2 U. por lo que si el factor de dilución es de 10^3 , la necrosis de 1 g. de tejido es suficiente para elevar la actividad sérica de la deshidrogenasa láctica al doble; por último en el caso de la transaminasa glutámico-oxalacética un 1.5% del peso seco del miocardio es transaminasa¹⁷ o sea que si 1 g. de miocardio fresco se diluye en 3 litros de plasma, se produce un aumento de 160 unidades/ml. y como los valores normales fluctúan entre 10 y 40 u./ml., esa aportación será suficiente para inducir un aumento de 400%.¹³

Los estudios previos a 1954, manejaron situaciones clínicas en donde indudablemente se produjeron escapes enzimáticos pero fueron interpretados en otro sentido o simplemente se presentaron los hechos sin proponer correlación, vgr.: Meister¹⁸ reportó elevación en la ATPasa del suero en padecimientos hepáticos con sustrato necrótico; Popper y asoc.¹⁹ describieron alteraciones en xantínoxidasa y colinesterasa cuando se envenenaron

animales con agentes hepatotóxicos diversos (CCl_4 , etionina y bromobenzeno) y Tsuboi & Stowell²⁰ reportan disminución del contenido hepático en succín-oxidasa y citocromo-a₃ en ratones intoxicados con CCl_4 , pero no determinaron los niveles séricos ni especularon acerca del destino de la actividad desaparecida.

Mencionamos a continuación algunos de los estudios realizados en sistemas enzimáticos séricos y su aplicación clínica:

I. TRANSAMINASAS: ($22,1 \pm 6.8$ unidades para la GO y 15 ± 9 para la GP).

La Due y asoc.¹³ reportaron —los primeros— la elevación sérica en 30 casos de infarto miocárdico transmural hasta niveles de 100-600 u. (dentro de los primeros 5-6 días) 12 horas después de iniciado el ataque; estudios clínicos y experimentales posteriores ²¹⁻²⁶ han confirmado el hallazgo original. Los trabajos en perros han enseñado que la hiperactividad transaminante se correlaciona íntimamente con el grado de necrosis miocárdica; con la disminución del contenido enzimático en el sincicio cardíaco así como con las alteraciones electrocardiográficas características; la isquemia transitoria no produce alteraciones enzimáticas ²⁷ y clínicamente la aparición de sintomatología sugestiva de lesión miocárdica (dolor subesternal, fiebre, estado de choque, leucocitosis y aumento de la velocidad de eritrosedimentación) se acompañó en muchos casos dudosos de transaminasa normal.

El infarto pulmonar y la pericarditis no alteran el nivel enzimático²⁸ pero en fiebre reumática aguda, 50 a 88% de los casos²⁹ muestran hiperactividad (menos marcada que en los casos de infarto). Wróblewski y La Due³⁰ estudiaron esta enzima en pacientes con lesiones hepáticas diversas y encontraron elevaciones hasta de 1,000 veces el valor normal coincidiendo la elevación y evolución subsecuente con el cuadro clínico; la experimentación animal; las intoxicaciones accidentales con CCl_4 y las hepatitis por virus del ratón ³¹⁻³² han confirmado la utilidad diagnóstica de dicha prueba en lesión necrótica difusa del hígado. En la cirrosis no hay patrón definido pero existe aumento franco cuando el proceso está en actividad.

Kumate y asoc.³³ han encontrado elevaciones de consideración durante la fase activa de la tifoidea con tendencia significativa a volver a niveles normales cuando la enfermedad cede bajo terapéutica; y asociada en forma directa con la temperatura. Se la ha reportado normal en diversas enfermedades infecciosas tales como: neumonía, tuberculosis, endocarditis

bacteriana, colangitis, colecistis, empiema, gastroenteritis, cistitis, pieleonefritis y abscesos perinefríticos. La administración parenteral de endotoxina de *S. typhi* en conejos o de *S. typhi-murium* en ratas produce simultáneamente a los aumentos séricos una elevación del Q-transaminación de preparaciones hepáticas.

Se le ha encontrado elevada en linfomas humanos²¹ y, en leucemias transplantables de ratones se ha establecido una correlación directa entre número de células inyectadas, grado de lesión hepática y aumento de la actividad enzimática;³⁴ no se han relatado alteraciones en neoplasias tales como: carcinomas, sarcomas osteogénicos, neurofibromas, melanomas y teratomas. Los infartos cerebrales humanos o su producción en perros mediante inyección intracarotídea de acetato vinílico³⁵⁻³⁶ se acompañan de elevaciones en el líquido céfalorraquídeo proporcionales a la severidad y extensión del infarto.

Las radiaciones ionizantes a dosis de 500-1,000 r (como radiación total) producen elevaciones hasta de 362% que se inician desde las 3 horas siguientes a la radiación y se normalizan en 24 hs.³⁷⁻³⁸

Estudios recientes de Chinsky³⁹ muestran que en lesión miocárdica, se eleva muy discretamente la Transaminasa sérica G-P en tanto que en lesión hepática ambas transaminasas séricas sufren un aumento considerable; la diferencia estriba en la diferente distribución orgánica de dichas enzimas: el miocardio posee 20 veces más TGO que GP en tanto que el hígado las contiene en igual proporción.

II. ALDOLASA: 7.14 ± 0.73).

Warburg y Christian⁴⁰ la estudiaron en el suero de enfermos con neoplasias diversas y describieron su hiperactividad desde 1943; Sibley y Fleisher⁴¹ en 1954 hicieron una exploración exhaustiva en 880 enfermos y anotaron su elevación en miopatías, infartos del miocardio, neumonía, gangrena, anemia hemolítica, pancreatitis, cáncer, hepatitis y psicosis alcohólicas. Su asociación definida a un proceso necrótico fué hecha por Bruns y asoc.¹¹⁻¹² con especial énfasis a los padecimientos hepáticos. Dada la riqueza aldolásica del músculo esquelético y tejido nervioso, la tendencia actual es: aplicar su estudio en las enfermedades degenerativas neuromusculares; Schapira⁴²⁻⁴³ ha iniciado esa corriente y White⁴⁴ y Aronson⁴⁵ recientemente han relatado que en las distrofias musculares y en algunas mielopatías nucleares progresivas (amiotonía congénita y enfermedad de Tay-Sachs) la actividad sérica de aldolasa se encuentra francamente aumentada. Estudios experimentales en perros han revelado salida

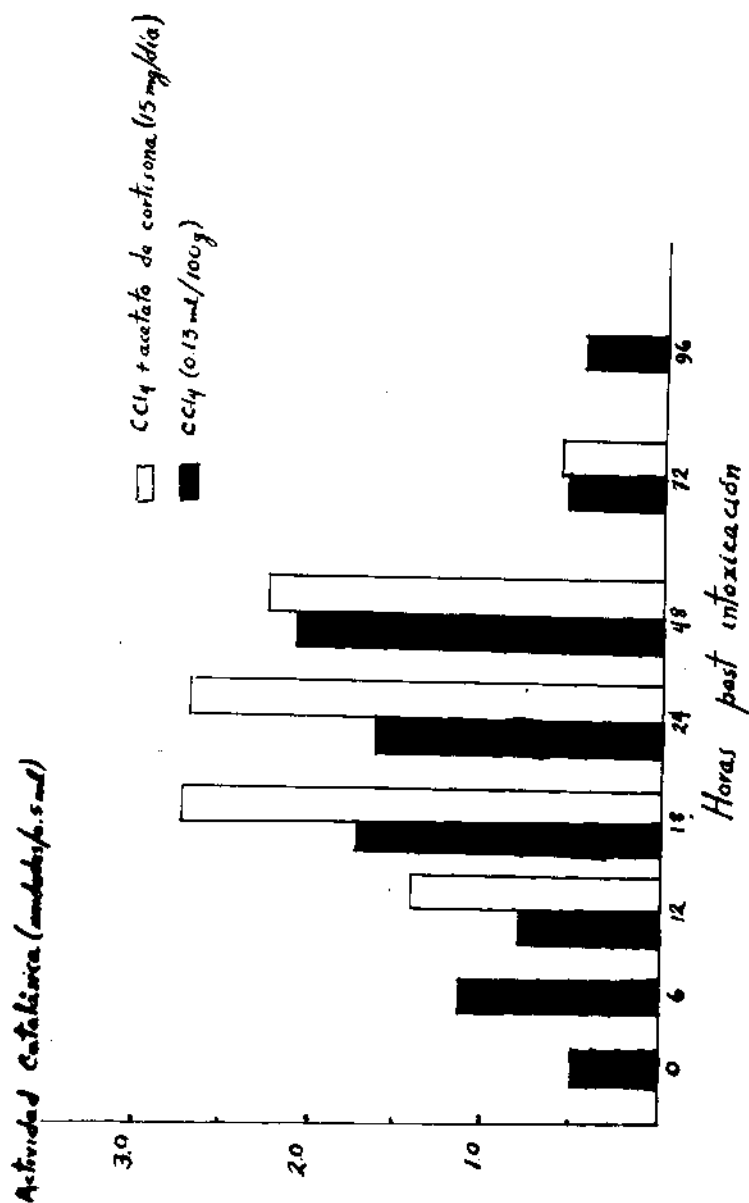


FIG. Nº 2

de aldolasa miocárdica cuando se ha ligado la rama descendente de la coronaria izquierda abajo de su bifurcación⁴⁶ o cuando se han intoxicado ratas con CCl_4 .⁴⁷

III. OXOISOMERASA: (100 ± 12)

Los estudios con esta enzima han sido casi siempre simultáneos con los de aldolasa¹²⁻⁴⁷ y sólo recientemente se ha estudiado en forma aislada en necrosis hepática experimental por CCl_4 y en hepatitis viral humana;⁴⁸⁻⁴⁹ las alteraciones de esta enzima en suero son paralelas a los de transaminasa y aldolasa. Bodansky la ha explorado especialmente en cáncer.⁵⁰

IV. ARGINASA: (0.31 ± 0.17 unidades/100 ml. en niños)

Con base en la riqueza arginásica del hígado,⁵¹ la localización selectiva a la célula parenquimatosa así como la escasez relativa en otros tejidos⁵² ya que la relación del contenido hígado, riñón, mama es 400:1:10, se planteó por Kumate y asoc. un estudio de los cambios en la actividad sérica de animales (ratas) intoxicados con CCl_4 , así como del metabolismo de ese probable escape; los resultados ⁵³⁻⁵⁵ enseñan que la administración de CCl_4 se acompaña de elevaciones de más de 300 veces los niveles normales en la actividad sérica; que dichas elevaciones se inician a las 6 horas post-intoxicación, alcanzan un máximo a las 18-24 para descender hasta niveles casi normales a las 96 horas (figura I); que el contenido hepático disminuye desde las 24 hs para iniciar una recuperación progresiva desde las 48; la orina que normalmente no contiene arginasa, muestra actividad desde 12 hs. después del máximo alcanzado en suero e inicia su descenso en forma similar a la actividad sérica con un retraso de 12 hs.

Con objeto de estudiar la sensibilidad de este escape se investigó por el mismo grupo del Hospital Infantil: 1º La aplicación de 650 r (en radiación total) que provoca alteraciones similares a las del CCl_4 aunque los niveles alcanzados en el acmé son menos pronunciados; el contenido de arginasa h disminuye durante las primeras 24 hs. post-intoxicación y por último que el tratamiento pre y post-intoxicación con acetato de cortisona a dosis de 15 mgs./día es concomitante de una elevación más pronunciada, respecto al grupo intoxicado en forma idéntica y que no recibió cortisona (figura II).

El estudio seriado en 25 casos de tifoidea³³ muestra que hay una correlación inversa entre arginasa y días de evolución y directa con la temperatura; la comparación de la actividad arginásica con las pruebas tra-

dicionales de funcionamiento hepático⁵⁶ revela que hay una asociación muy estrecha entre dichos parámetros.

V. DESHIDROGENASA LÁCTICA: (181 ± 45 unidades).

Wróblewski y asoc.¹⁶ iniciaron los estudios de esta actividad enzimática en padecimientos con sustrato patológico de necrosis y encontraron niveles elevados en infarto del miocardio, linfomas, carcinomatosis generalizada y aumento moderado en enfermedad cardiovascular sin infarto. Zimmerman y Weinstein⁵⁷⁻⁵⁸ confirman dichos hallazgos y los extienden a casos con lesión hepática activa. Wacker y col.⁵⁹ han estudiado la enzima en infarto del miocardio en forma simultánea con el Zn^{++} sérico (la enzima es una metaloproteína que posee Zn) y han encontrado aumentos de ambos constituyentes del suero en esos enfermos.

VI. CATALASA: (17.8 ± 0.65 unidades)

Yamagata y Scino⁶⁰ reportaron la hipercatalasemia en plasma de conejos intoxicados con fósforo e interpretaron dicho hallazgo como índice de lesión del sistema retículo-endotelial; Dela⁶¹ y Fukui⁶² estudiaron la actividad catalásica en biopsias hepáticas (obtenidas mediante punción) y encontraron disminución en su concentración; Benavides y asoc.⁵²⁻⁵³ han reportado aumentos en el plasma de ratas intoxicadas con CCl_4 que se acentúa cuando dichos animales se tratan con acetato de cortisona (figura III).

VII. DESOXIRIBONUCLEASA: (51 ± 3.5 unidades)

Kurnick⁶³ describió la presencia de esta enzima en el suero y la ha estudiado como índice de la depuración hepática ya que la lesión del hepatocito se acompaña de incapacidad para excretarla a través de la bilis;⁹⁻¹⁰ Kowlessar y asoc.⁶⁴ la han reportado en cantidades aumentadas en la circulación sistemática después de radiación total en ratas y su eliminación —en las mismas condiciones— a través de la orina.⁶⁵

VIII. VARIOS:

La deshidrogenasa láctica,⁵⁹ la deshidrogenasa succínica del miocardio⁶⁶ y la hepática⁶⁷ así como la uricasa⁶⁷ se han reportado aumentadas en suero, la primera en infarto del miocardio y disminuída en músculo cardíaco y

parénquima hepático las otras cuando se han producido isquemias miocárdicas o lesión mediante CCl_4 .

La ocurrencia de estos fenómenos de escape enzimático brindan la oportunidad de estudiar índices directos de lesión orgánica específica en contraste con los métodos empíricos que señalan (estadísticamente en alta proporción) el daño celular de hígado o miocardio tales como pruebas de floculación; proteína C-reactiva y critrosedimentación,⁶⁸ entre otras, ya que en el caso de las enzimas, la elevación de su actividad sérica es de tal magnitud que no deja lugar a dudas respecto a la posible fuente de origen; se debe tener en cuenta que en la mayoría de los casos, las enzimas estudiadas tienen localizaciones en varios órganos y así; en el caso de las músculo esquelético o hígado y la deshidrogenasa láctica puede aumentar su tasa sérica como reflejo de un daño en: riñón, músculo estriado, hígado, miocardio, páncreas, bazo o cerebro; otro tanto puede decirse de la aldolasa. La arginasa cuya estirpe hepática es tan pronunciada, es la única prueba casi específica en el caso de lesión necrótica de ese órgano.

Es claro que la determinación simultánea de varias enzimas, puede resolver la imbricación de su origen y así se comprende que en un infarto del miocardio estarán elevadas la Transaminasa glutámico-oxaloacética, la deshidrogenasa láctica y baja o normal la arginasa en tanto que en una situación análoga en riñón, se elevará la deshidrogenasa láctica y permanecerán normales la transaminasa y la arginasa. La diferenciación entre lesión miocárdica y hepática puede establecerse mediante TGO y TGP. Una orientación muy prometedora para resolver el posible origen múltiple de una misma enzima es la determinación de su cinética en función de la concentración del sustrato: constante de Michaelis⁶⁹ tal como se ha estudiado por Hill⁷⁰ en deshidrogenasa láctica de leucocitos.

REFERENCIAS

1. *Krebs, H. A.*: Chemical composition of blood plasma and serum. "Annual Review of Biochemistry". Vol. XIX, p. 416. Stanford, Annual Reviews, Inc., 1950.
2. *Gutman, A. B. y Gutman, E. B.*: "Acid" phosphatase and functional activity of the prostate (man) and preputial glands (rat). *Proc. Soc. Biol. & Med.* 39:529, 1938.
3. *Kunkel, H. B. y Ward, S. M.*: Plasma esterase activity in patients with liver disease and with nephrotic syndrome. *J. Exp. Med.* 86:325, 1947.
4. *Vorhaus, L. J. y Kark, R. M.*: Serum cholinesterase in health and disease. *Am. J. Med.* 14:707, 1953.
5. *Kumate, J., Benavides, V. L., Pérez, N., J. L., Criollos, T. O. y Carrillo, J.*: Pathological physiology of Salmonellosis. II. Plasma cholinesterase in infections due to enterobacteriaceae. *J. Infect. Dis.* 98:1, 1956.
6. *Somogyi, M.*: Diastatic activity of human blood. *Arch. Int. Med.* 67:665, 1941.

7. *Dreiling, D. A. y Janowitz, H. D.*: Seminar on diseases of the pancreas. Exocrine pancreatic secretion. Effects of pancreatic disease. *Am. J. Med.* 21:98, 1956.
8. *Hanger, F. M.*: Seminars on liver disease. The meaning of liver function tests. *Am. J. Med.* 16:57, 1954.
9. *Kurnick, N. B. y Carrera, A. E.*: Reduction in plasma desoxyribonuclease activity on circulation through the liver: index of liver function. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*
10. *Obrinsky, W., Kurnick, N. B. y Fichter, E. G.*: Serum Desoxyribonuclease activity in premature and term infants. *Pediatrics.* 15:264, 1955.
11. *Bruns, F. y Puls, W.*: Die Aktivität der Serumaldolase bei Erkrankungen der Leber: ein neuer enzymatischer Test. *Klin. Wschr.* 32:656, 1954.
12. *Bruns, F. y Jacob, W.*: Studien über Serumenzyme bei Erkrankungen der Leber. Die Aktivität der Phosphohexoseisomerase, Aldolase und alkalischen Phosphatase. *Klin. Wschr.* 32:1041, 1954.
13. *La Due, J. S., Wróblewski, F. y Karmen, A.*: Serum glutamic oxaloacetic transaminase activity in human acute transmural myocardial infarction. *Science.* 120:497, 1954.
14. *Haurowitz, F.*: The Muscle and muscular contraction. "Progress in Biochemistry." p 324, Nueva York, Interscience Pub. Inc., 1950.
15. *Szent-Györgyi, A.*: Chemical Physiology of contraction in body and heart muscle. Nueva York, Academic Press, Inc., 1953.
16. *Wróblewski, F., Rueggesser, P. y La Due, J. S.*: Serum Lactic dehydrogenase activity in acute transmural myocardial infarction. *Science.* 123:1122, 1956.
17. *Cohen, P. P. y Hekhuis, G. L.*: Rate of transamination in normal human tissues. *J. Biol. Chem.* 140:711, 1941.
18. *Meister, A.*: Dephosphorylation of adenosinetriphosphate by normal and pathological human sera. *J. Clin. Invest.* 27:262, 1948.
19. *Popper, H., Koch-Weser, D. y De la Hueraga, J.*: Serum and hepatic enzymes in experimental liver damage. *J. Mt. Sinai Hosp.* 19:256, 1952.
20. *Tsuboi, K. K. y Stowell, R. F.*: Enzyme alterations associated with mouse liver degeneration and regeneration after single carbon tetrachloride feeding. *Cancer Res.* 11:221, 1951.
21. *Karmen, A., Wróblewski, F. y La Due, J. S.*: Transaminase activity in human blood. *J. Clin. Invest.* 34:126, 1955.
22. *Steinberg, D. y Ostrow, B. H.*: Serum transaminase as a measure of myocardial necrosis. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* 89:31, 1955.
23. *Rudolph, L. A., Dutton, R. y Schaefer, J. A.*: Glutamic-oxaloacetic transaminase levels in experimental tissue damage. *J. Clin. Invest.* 34:960, 1955.
24. *Nydic, I., Wróblewski, F. y La Due, J. S.*: Evidence for increased serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGO-T) activity following graded myocardial infarcts in dogs. *Circulation.* 12:161, 1955.
25. *Pearce, J. M. y Presus, J. W.*: Serum transaminase changes in rabbits with cardiac lesions produced by virus III. *Lab. Invest.* 5:145, 1956.
26. *Chinsky, M., Shmagranoff, G. L. y Sherry, S.*: Serum transaminase activity. Observations in a large group of patients. *J. Lab. & Clin. Med.* 47:108, 1956.
27. *Rudolph, L. A., Schaefer, J. A., Dutton, R. E. y Lyons, R. H.*: Serum glutamic oxaloacetic transaminase in experimental tissue injury. *J. Lab. & Clin. Med.* 49:31, 1957.
28. *Nydic, I., Rueggesser, P., Wróblewski, F. y La Due, J. S.*: Variations in serum glutamic oxaloacetic transaminase activity in experimental and clinical coronary insufficiency, pericarditis and pulmonary infarction. *Circulation.* 15:326, 1957.
29. *Nydic, I., Tang, J., Stollerman, G. H., Wróblewski, F. y La Due, J. S.*: The influence of rheumatic fever on serum concentrations of the enzyme, glutamic oxaloacetic transaminase. *Circulation.* 12:795, 1955.
30. *Wróblewski, F. y La Due, J. S.*: Serum glutamic oxaloacetyl transaminase as index of hepatocellular integrity. *J. Lab. & Clin. Med.* 46:831, 1954.
31. *Molander, D. W., Wróblewski, F. y La Due, J. S.*: Serum Glutamic oxaloacetic transaminase as an index of hepatocellular integrity. *J. Lab. & Clin. Med.* 46:831, 1955.

32. *Wróblewski, F.*: The significance of alterations in serum glutamic oxaloacetic transaminase in experimental and clinical states. *Trans. N.Y. Acad. Sci.* 18: 444, 1956.
33. *Kumate, J., Benavides, V. L., Carrillo, J., Rangel, L. y Santos, M.*: Arginasa y transaminasa glutámico oxalacética en niños tifoidicos. (En prensa).
34. *Friend, C., Wróblewski, F. y La Due, J. S.*: Glutamic-oxaloacetic transaminase activity of serum in mice with viral hepatitis. *J. Exp. Med.* 102:699, 1955.
35. *Green, J. B., Odoherty, S., Oldewartel, H. A. y Forster, F. M.*: Cerebrospinal-fluid transaminase concentrations in clinical cerebral infarctions. *New Eng. J. Med.* 256:220, 1957.
36. *Wakim, K. G. y Fleischer, G. A.*: The effect of experimental cerebral infarction on transaminase activity in serum, cerebrospinal fluid and infarcted tissue. *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.* 31:391, 1956.
37. *Milch, L. J. y Albaum, H. G.*: Serum transaminase activity in X-irradiated rabbits. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* 93:595, 1956.
38. *Petersen, D. F., Lushbaugh, G. C. y Lee, P.*: Serum glutamic-oxaloacetic transaminase activity in irradiated animals. *Fed. Proc.* 16:327, 1957.
39. *Chinsky, M., Wolff, R. J. y Sherry, S.*: Serum transaminase activity: a comparison of the pyruvic and oxaloacetic transaminase. *Am. J. Med. Sci.* 233: 400, 1957.
40. *Warburg, O. y Christian, W.*: Gärungsfermente im Blutserum von Tumor-Ratten. *Biochem. Ztschr.* 314:399, 1943.
41. *Sibley, J. A. y Fleisher, G. A.*: The clinical significance of serum aldolase. *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.* 29:591, 1954.
42. *Schapira, F., Dreyfus, J. C. y Schapira, F.*: L'elevation du taux de l'adolase sérique, test biochimique des myopathies. *Semaine des hop.* 29:1917, 1953.
43. *Schapira, F. y Kruh, J.*: Glycogenolytic enzymes in human progressive muscular dystrophy. *Am. J. Phys. Med.* 35:313, 1955.
44. *White, A. A. y Hess, W. C.*: Some alterations in serum enzymes in progressive muscular dystrophy. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* 94:541, 1957.
45. *Aronson, S. M. y Volk, B. W.*: Studies on serum aldolase activity in neuromuscular disorders. I. Clinical applications. *Am. J. Med.* 22:414, 1957.
46. *Volk, B. W., Losner, S., Aronson, S. M. y Lew, H.*: The serum aldolase level in acute myocardial infarction. *Am. J. Med. Sci.* 232:38, 1956.
47. *Bruns, F. y Neuhaus, J.*: Glycolytic serum and liver enzyme activities in experimental liver damage. *Arch. Biochem. & Biophys.* 55:588, 1955.
48. *Coltorti, M. y Giusti, G.*: Comportamento dell'attività fosfoglicomutásica del siero nella necrosi epatica sperimentale da CCl₄. *Boll. Soc. ital. biol. sper.* 32: 384, 1956.
49. *De Ritis, F., Giusti, G. y Coltorti, M.*: Attività fosfoglicomutásica del siero nella epatite virale umana. *Ibid.* 32:383, 1956.
50. *Bodansky, O. y Calitri, D.*: Serum phosphohexose isomerase in cancer. I. Method of determination and establishment of range of normal subjects. *Cancer.* 7:1191, 1954.
51. *Roberts, F.*: Estimation of arginase activity in homogenates. *J. Biol. Chem.* 176:213, 1948.
52. *Folley, S. J. y Greenbaum, A. L.*: Effects of adrenalectomy and of treatment with adrenal cortex hormones on the arginase and phosphatase levels of lactating rats. *Biochem. J.* 40:46, 1946.
53. *Kumate, J., Arrieta, D., Benavides, V. L. y Rangel, L.*: Escape de enzimas hepáticas a la circulación sistémica en lesión experimental por CCl₄. Reporte a la Asoc. de Inv. Ped. (México), Dic. 1955.
54. *Benavides, V. L., Arrieta, A. D., Kumate, J. y Rangel, L.*: Dinámica de algunas alteraciones enzimáticas en lesión hepática experimental de animales. *Ibid.* Jun. 1956.
55. *Benavides, V. L., Arrieta, A. D., Kumate, J., Rangel, L. e Izazaga, A.*: Acción de la cortisona sobre arginasa sérica y catalasa plasmática en ratas intoxicadas con CCl₄. *Ibid.* Jun. 1956.
56. *Kumate, J. y Suárez, C.*: Arginasa sérica en enfermedad hepática. Comunicación personal.

57. *Zemmerman, H. J. y Weinstein, H. G.*: Lactic dehydrogenase in human serum. *J. Clin. Invest.* 35:748, 1956.
58. ———. Lactic dehydrogenase activity in human serum. *J. Lab. & Clin. Med.* 48:607, 1956.
59. *Wacker, W. E. G., Ulmer, D. D. y Vallee, B. L.*: Metalloenzymes and myocardial infarction. II. Malic and lactic dehydrogenases activities and zinc concentration. *New Eng. J. Med.* 255:449, 1956.
60. *Yamagata, S. y Seino, S.*: Studies on blood and plasma catalase. VI. Influence of the liver upon the blood and plasma catalase content. *Tohoku J. Exp. Med.* 57:249, 1953.
61. *Dale, B. G.*: Catalase and esterase content of human liver obtained by needle biopsy. *Am. J. Med. Sci.* 226:42, 1953.
62. *Fukui, O., Kawata, H., Wada, M., Oji, K. y Yoshida, T.*: Studies on catalase activity if human liver obtained by needle biopsy in patients with liver diseases. *Med. J. Osaka Univ.* 5:397, 1954.
63. *Kurnick, N. B.*: Desoxyribonuclease activity of sera of man and some other species. *Arch. Biochem. & Biophys.* 43:97, 1953.
64. *Kowlessar, O. D., Altman, K. I. y Hempelmann, L. H.*: The effect of ionizing radiation on desoxyribonuclease of body fluids. II. The plasma Nases after total body irradiation. *Arch. Biochem. & Biophys.* 54:355, 1955.
65. ———. I. The effect of total body exposure on the urinary excretion of desoxyribonucleases. *Ibid.* 52:362, 1955.
66. *Smetters, G. W., Kaltenbach, J. P. y Jennings, R. B.*: Enzymatic changes in acute myocardial ischemic injury. *Fed. Proc.* 16:373, 1957.
67. *Thomson, J. F. y Moss, E. M.*: The effect of oral administration of carbon tetrachloride on the intracellular distribution of uricase and succinic dehydrogenase activity of rat liver. *Cancer.* 8:789, 1955.
68. *Boltax, A. J. y Fischel, E. E.*: Serologic tests for inflammation. Serum complement, C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in myocardial infarction. *Am. J. Med.* 20:418, 1957.
69. *Neilands, J. B., Stumpf, P. K. y Stanier, R. Y.*: "Outlines of Enzyme Chemistry". Nueva York, John Wiley & Sons, Inc. 1955.
70. *Hill, B. R.*: Some properties of serum lactic dehydrogenase. *Cancer Res.* 16:460, 1956.