

DETERMINACION DE DESHIDROGENASA ISOCITRICA SERICA EN PACIENTES CON ENFERMEDADES HEPATOBILIARES

GUILLERMO CREMER NICOLI

Los notables avances alcanzados en la Enzimología en el curso de los últimos años, han encontrado pronta y útil aplicación en diversos campos de la ciencia médica. Son muchas las enfermedades hoy atribuibles a disturbios en la actividad de enzimas específicas o de sistemas enzimáticos; por otro lado los efectos de muchas drogas dependen de su influencia en los procesos enzimáticos; son diversas las enzimas que han encontrado hoy útil aplicación dentro de la terapéutica moderna; finalmente la determinación de enzimas tiene también creciente uso en el diagnóstico y diagnóstico diferencial de diversas enfermedades.

Estas y muchas otras razones hacen sostener a Abderhalden (1), que estamos en la actualidad en el umbral de una nueva fase en el desarrollo de la Medicina, la era de la Enzimología Clínica.

Las enzimas, catalizadores orgánicos, son responsables de la mayoría de las reacciones químicas del organismo, y se encuentran ampliamente distribuidas en todos los tejidos.

Determinaciones enzimáticas pueden hacerse en los jugos digestivos, orina, sangre, líquido céfalo raquídeo y biopsias tisulares, permitiéndonos una mejor comprensión de la fisiología normal y patológica. Sin embargo, para propósitos diagnósticos, la determinación de enzimas está confinada casi exclusivamente a la sangre, y realmente al suero.

La determinación de varias enzimas séricas ha sido aplicada por varias décadas al diagnóstico de enfermedad pancreática, midiendo

* Resumen de la tesis presentada por el autor para graduarse como Bachiller en Medicina, en abril de 1963.

la actividad de la amilasa o de la lipasa; de enfermedad hepática, determinando los valores de fosfatasa alcalina; o de carcinoma prostático, buscando la actividad de fosfatasa ácida.

El interés en el estudio de las enzimas séricas en la enfermedad, se intensificó al demostrarse en 1953 de que había en el suero una transaminasa, la transaminasa glutámico-oxalacética, cuya determinación era valiosa en el diagnóstico de enfermedades cardíacas o hepáticas. Se van sucediendo luego un gran número de estudios, que demuestran la presencia en el suero de múltiples enzimas (7), aplicando luego estos hallazgos en el diagnóstico de diversos procesos patológicos.

Como resultado de estos estudios se ha tratado de establecer patrones o cuadros de anomalías enzimáticas (24), especialmente en enfermedades hepáticas, cardíacas, pancreáticas, musculares, y en diversos tipos de cáncer.

Se está evaluando la aplicación clínica que puedan prestar enzimas de la vía glicolítica, de la vía de la hexosa monofosfato y del ciclo del ácido cítrico, enzimas que también se encuentran en el suero sanguíneo según ha podido demostrarse. De las enzimas que intervienen en el ciclo del ácido cítrico se ha estudiado a la deshidrogenasa málica, la fumarasa y la deshidrogenasa isocítrica, prestándose especial atención a la determinación de esta última como un índice sensitivo de enfermedad hepática.

A partir de 1957 aparecen diversas comunicaciones sobre la utilidad de la deshidrogenasa isocítrica sérica en el diagnóstico y diagnóstico diferencial de diversas enfermedades hepatobiliares, estudios que han continuado hasta la actualidad, confirmándose que la determinación de dicha enzima es de gran utilidad en el diagnóstico de la mencionada patología siendo casi específica para ella, a diferencia de muchas otras enzimas que pueden elevar su nivel sérico en afecciones de diversos aparatos o sistemas.

En el presente estudio hacemos la determinación de Deshidrogenasa Isocítrica sérica en más de 100 pacientes de nuestro medio hospitalario portadores de diversas afecciones hepatobiliares, de modo que podamos, con los resultados obtenidos y la comparación con los de las comunicaciones ya existentes, hacer una evaluación de la utilidad que presta dicha determinación para los propósitos clínicos del diagnóstico diferencial.

MATERIAL Y METODOS

A.. PACIENTES ESTUDIADOS

Hemos efectuado la determinación de actividad de deshidrogenasa isocítrica sérica en un total de 108 pacientes hospitalizados, distribuidos de la siguiente manera de acuerdo a la afección de que eran portadores:

Hepatitis Viral:

42 casos. En todos ellos el diagnóstico fue establecido teniendo en cuenta los datos de anamnesis, examen físico, pruebas de laboratorio usuales, y evolución clínica del paciente.

En 14 de estos pacientes se hicieron determinaciones seriadas de deshidrogenasa isocítrica sérica (DICs) con intervalos de una semana, durante todo el período de hospitalización o hasta que los valores enzimáticos retornaran a valores normales.

En 11 pacientes con Hepatitis Viral hicimos determinaciones simultáneas de Deshidrogenasa Isocítrica sérica (DICs) y de Transaminasa Glutámico-Pirúvica sérica (TGPs) para establecer comparaciones entre ambas actividades enzimáticas.

Cirrosis Hepática:

21 casos, todos ellos con signos clínicos de descompensación, distribuidos de la siguiente manera:

a) Cirrosis Postnecrótica:

7 casos; en 5 de ellos el diagnóstico se estableció mediante biopsia-punción del hígado; en los dos restantes teniendo en cuenta los antecedentes del paciente y los caracteres anatómicos macroscópicos del hígado, al realizar en ellos una intervención quirúrgica con el objeto de practicar una derivación venosa porto-cava.

b) Cirrosis Portal:

14 casos; en 5 de ellos el diagnóstico se confirmó mediante biopsia-punción del hígado; en los 9 restantes se estableció el diagnóstico

teniendo en cuenta los antecedentes de ingesta alcohólica, los datos de anamnesis, examen físico, pruebas de laboratorio y evolución clínica del paciente.

En 8 de los pacientes portadores de Cirrosis Hepática, se efectuaron determinaciones simultáneas de DICs y TGP.

Neoplasias Hepáticas:

12 casos, distribuidos de la siguiente manera:

a) Neoplasias Primarias:

5 casos, en todos los cuales el diagnóstico se confirmó con biopsia-punción del hígado.

b) Neoplasias Secundarias:

7 casos; en 5 casos se demostró en el acto operatorio o necrópsico la presencia de carcinoma primario del estómago con metástasis hepáticas; en 1 caso la necropsia demostró la presencia de un carcinoma de cuerpo y cola de páncreas con metástasis hepáticas; en el caso restante se demostró mediante biopsia la presencia de un carcinoma de cérvix uterino, y hubo evidencia clínica y de laboratorio de metástasis hepáticas.

En 9 de los pacientes portadores de neoplasias hepáticas, se efectuaron determinaciones simultáneas de DICs y de TGP.

Entermedades de Vías Biliares:

23 casos, distribuidos de la siguiente manera:

a) Litiasis de Vías Biliares:

19 casos, en 14 de los cuales hubo confirmación en el acto operatorio; en los 5 restantes hubo evidencias clínicas, de laboratorio y radiológicas.

b) Neoplasias de Vías Biliares:

2 casos, ambos con confirmación en el acto operatorio, el mismo que demostró también la presencia de metástasis hepáticas.

c) Enfermedades del Páncreas con comprensión extrínseca del Coledoco:

2 casos; 1 de Carcinoma de la cabeza del páncreas y otro de pancreatitis crónica, confirmados ambos casos mediante biopsia quirúrgica.

En 12 de los pacientes portadores de enfermedades de vías biliares se efectuaron determinaciones simultáneas de DICs y TGP.

Miscelánea: En este grupo incluimos los 8 casos sig.:

Esteatosis hepática: 3 casos, todos ellos confirmados mediante biopsia-punción del hígado.

Quiste hidatídico infectado del hígado: 1 caso, confirmado en el acto operatorio.

Abscesos hepáticos amebianos múltiples con infección secundaria: 1 caso, con confirmación necrótica.

Hepatitis granulomatosa: 1 caso, confirmado mediante biopsia-punción del hígado.

Hígado congestivo: 1 caso, con diagnóstico clínico.

Leptospirosis icterohemorrágica: 1 caso, con diagnóstico basado en los datos clínicos y de seroaglutinaciones.

En 3 de estos 8 pacientes efectuamos determinaciones simultáneas de DICs de TGP.

Finalmente efectuamos determinaciones de DIGs y de TGP en 2 casos de neoplasia gástrica sin compromiso hepático, para los fines que comentaremos al efectuar la discusión del presente trabajo.

Procedimientos y Técnicas

Se obtuvieron muestras de sangre por punción venosa, sin que necesariamente los pacientes estuvieran en estado de ayuno ya que la ingestión de alimentos no influencia los niveles enzimáticos de DICs (14, 25).

Se separó el suero por centrifugación de la sangre coagulada, a 3000 r.p.m. durante 10 minutos, para eliminar completamente los glóbulos rojos. Se descartaron las muestras de suero con hemólisis visible, ya que los hematíes tienen una alta concentración de DIC (25).

Las muestras que no se utilizaron inmediatamente fueron conservadas en refrigeradora a 4°C, máximo durante un período de 24 horas, aunque se señala que a esta temperatura la actividad de DIC es constante por semanas (5). Los sueros dejados a temperatura ambiente por más de 5 horas, comienzan a perder su actividad de DIC (25).

*Método para la Determinación de Deshidrogenasa
Isocítrica Sérica*

Se empleó el método de Wolfson y Williams Ashman (25) modificando tan sólo las cantidades de los reactivos usados de acuerdo al Boletín Técnico N° 150 de la Casa Sigma (18).

La determinación se hizo en el Espectrofotómetro Beckman modelo DU, con acondicionamiento térmico mediante baño de agua a temperatura constante (25° C), ya que el factor técnico más importante para la adecuada precisión del método es el cuidadoso control de la temperatura (5).

El procedimiento seguido fue el siguiente:

Se emplearon dos cubetas de sílica de 1 cm. de paso de luz.

En la primera, a ser utilizada como blanco, se colocan 2.6 ml de NaCl 0.15 M.

En la cubeta problema se colocan sucesivamente los siguientes reactivos, los cuales siempre deben conservarse en refrigeradora o en cuba de hielo:

NaCl 0.15 M	0.5 ml
Tris buffer (Hidroximetilaminometano 0.1 M, pH 7.5)	1.0 ml
TPN (2.5 mg de TPN en 3.7 ml de NaCl 0.15 M)	0.5 ml
MnCl ₂ (MnCl ₂ 0.02 M en NaCl 0.15 M)	0.5 ml
Isocitrato (Isocitrato de sodio 0.1 M)	0.1 ml

Las cubetas se colocan durante 5 minutos (tiempo de incubación) en la celda del espectrofotómetro regulado a 25° C.

La reacción se inicia añadiendo 0.5 ml de suero a cada una de las cubetas, mezclándolas rápidamente, y registrando los cambios de densidad óptica a una longitud de onda de 340 mμ, a intervalos de 2 minutos durante 14 minutos.

De esta manera seguimos la reacción enzimática midiendo la formación de TPN reducido. La posibilidad de observar la transformación cuantitativa del TPN en su forma reducida (TPNH), se ve facilitada por la gran diferencia que existe en los espectros de absorción de las dos formas, teniendo el TPN reducido una banda de absorción bien definida con un máximo a 340 mμ, banda que desaparece en el espectro de la forma oxidada (11).

Calculada por este procedimiento la variación de la Densidad Óptica por minuto (D.O./m), se hizo el cálculo de la actividad de DIC en unidades, mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Unidades DIC} = \frac{\text{D.O./m} \times 2 \times 3.1 \times 60}{0.00622}$$

a) La D.O./m dividida entre 0.00622 convierte la D.O. a micromoles de TPNH formados por minuto por litro de la mezcla de reacción, o lo que es lo mismo a milimicromoles de TPNH formados por minuto por ml de la mezcla de reacción. 0.00622 es el coeficiente de extinción micromolar de TPNH a 340 mμ, a pH 7.5, por cm de paso de luz 12).

b) Multiplicamos por 2 para referir los hallazgos a 1 ml de suero (en la prueba se emplea 0.5 ml).

c) 3.1 es el volumen total de la mezcla de reacción.

d) 60 es el factor que convierte la tasa por minuto a tasa por hora.

Podemos simplificar la anterior fórmula de la siguiente manera:

$$\text{Unidades DIC} = \text{D.O./m} \times 60,000$$

Unidades: La actividad de Deshidrogenasa Isocítrica es expresada por Wolfson y Williams Ashman como: "número de milimicromoles de TPNH formados por 1 ml de suero, por hora, a 25° C" (25).

Método para la Determinación de Transaminasa Glutámico Pirúvica

Hemos seguido el procedimiento colorimétrico Sigma-Frankel (19), empleando el espectrofotómetro Coleman y fijando para nuestras condiciones de trabajo la temperatura de 37° C para el baño de incubación y la longitud de onda de 505 mμ para las lecturas.

Previamente preparamos una curva de calibración, la cual fue chequeada en dos oportunidades.

RESULTADOS

Los resultados generales de los valores de actividad de Deshidrogenasa Isocítrica sérica se indican en los cuadros N° 1a. y 1b. y en la gráfica N° 1.

Tomamos como referencia para valores normales, los encontrados en los sueros de 50 personas adultas aparentemente sanas, según trabajo recientemente publicado en nuestro medio siguiendo el mismo método al empleado por nosotros (23), el que muestra una media de 113, con valores extremos de 55 a 240 u. de DICs, datos que por

otra parte son similares a los encontrados por diversos autores (5, 14, 21).

En el cuadro N° 1a. consignamos los valores de DICs correspondientes a los cuatro grandes tipos de afecciones hepatobiliares en que hemos agrupado nuestros casos.

Cuadro N° 1a. Análisis estadístico de los valores de la DIC Sérica en pacientes con diversas afecciones hepatobiliares

Tipo de Enfermedad		Nº Casos	Media	Error Standard de la Media	Desviación Standard	Valores Extremos
Hepatitis Viral		42	2345.5	±213.28	±1382.09	420-5700
Cirrosis Hepática	Post necrótica	7	201.4	± 17.38	± 79.63	90- 424
	Portal	14				120- 345
Neoplasias Hepáticas	Primarias	5	680.4	±105.47	± 79.63	308-1371
	Secundarias	7				291-1247
	Litiasis	19	215.1	± 14.72	± 64.04	111- 325
	Neoplasias Vías Biliares	2				490- 574
Enfermedades de Vías Biliares	Cáncer de Cabeza de Páncreas	1	399			
	Obstrucción Biliar por Pancreatitis Crónica	1	345			

Valores normales: 55-240 u. DIC

Cuadro N° 1b. Valores de la DIC Sérica en Pacientes con diversas Afecciones Hepatobiliares

Tipo de Enfermedad	Nº Casos	Valores Encontrados
Esteatosis Hepática	3	150 - 230 - 266
Quiste hidatídico infectado del Hígado	1	72
Abscesos hepáticos amebianos con Infección Secundaria	1	313
Hepatitis Granulomatosa	1	206
Hígado Congestivo	1	180
Leptospirosis Icterohemorrágica	1	171
Valores normales: 55-240 u. DIC		

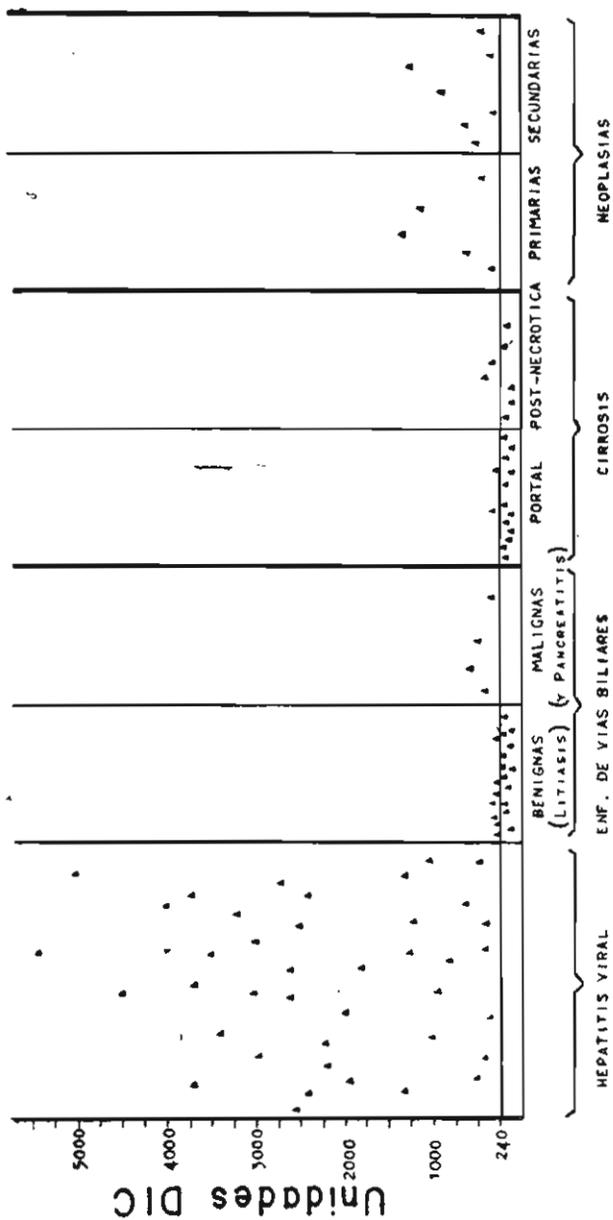
En los pacientes con Hepatitis Viral hemos encontrado una media de 2345.5 u. de DICs, con valores extremos de 420 a 5700, cifras que se encuentran altamente por sobre los valores normales de actividad enzimática.

Valores menos considerablemente elevados, pero que también se distribuyen en forma uniforme por sobre el límite máximo superior de lo normal, hemos obtenido en los pacientes con Neoplasias Hepáticas, sean primarias o secundarias. Para estos casos obtuvimos una media de 680.4 u. de DICs, con valores extremos de 291 a 1371. No hubo diferencias significativas entre el grupo de neoplasias primarias y el grupo de neoplasias secundarias, ambos con valores medios muy similares, por lo que el análisis estadístico se hizo en conjunto para ambos grupos.

En los pacientes con Cirrosis Hepática encontramos una media de 201.4 con valores extremos de 90 a 424, no pudiendo tampoco establecerse diferencia entre el grupo de cirrosis hepática postnecrótica y el grupo de cirrosis portal. La mayoría de los resultados obtenidos cayeron dentro de los límites normales.

En cuanto al grupo de enfermedades de vías biliares, observamos que los pacientes con litiasis mostraron una actividad media de 215.1 u. de DICs con valores extremos de 111 a 325, valores que, igualmente en su mayoría caen dentro de los límites considerados como normales.

GRAFICA Nº 1



DETERMINACIONES DE DIC SERICA EN 98 PACIENTES CON DIVERSAS AFECCIONES HEPATOBILIARES.
 LA LINEA HORIZONTAL A 240 REPRESENTA EL LIMITE SUPERIOR DE ACTIVIDAD NORMAL PARA DIC.

Es importante señalar que la mayoría de estos pacientes se encontraban en estado asintomático y próximos a ser intervenidos quirúrgicamente.

Valores elevados, de 490 y 574 u., se encontraron en los dos pacientes con Neoplasia de vías biliares. También se encontraron valores elevados, aunque de menor cuantía (399 y 345 u.,) en dos pacientes con obstrucción biliar, uno por Cáncer de la cabeza del páncreas, y otro por Pancreatitis crónica.

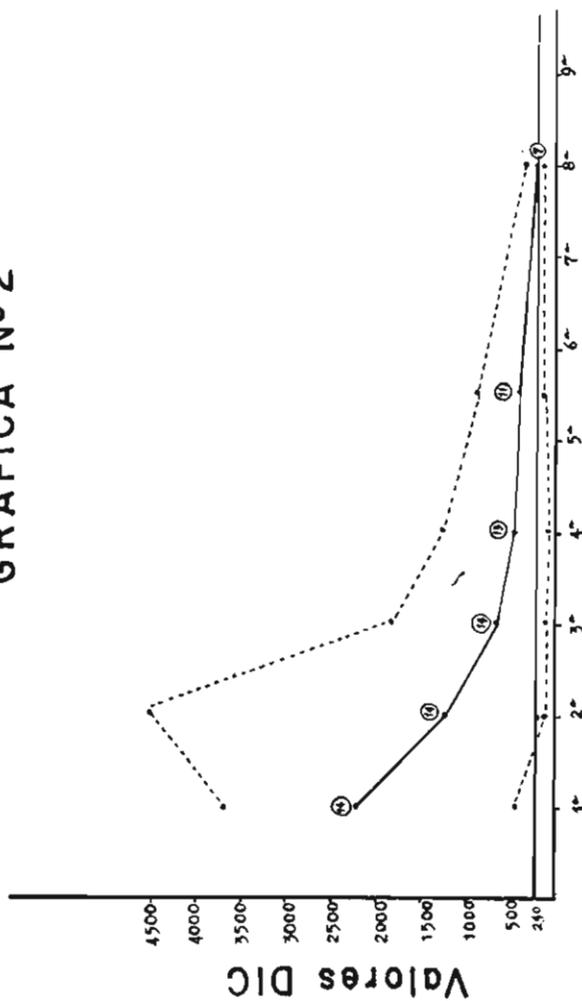
Significación estadística de las diferencias encontradas

	Valor t	Valor P	Grados de Libertad
1) Hepatitis Viral	6.9564	< 0.001	61
Cirrosis hepática			
2) Hepatitis Viral	4.0260	< 0.001	52
Neoplasias Hepáticas			
3) Hepatitis Viral	6.5884	< 0.001	59
Litiasis vías biliares			
4) Cirrosis Hepática	5.6028	< 0.001	31
Neoplasias Hepáticas			
5) Cirrosis Hepática	0.5922	< 0.5	38
Litiasis vías biliares			
6) Neoplasias Hepáticas	5.24927	< 0.001	29
Litiasis vías biliares			

El análisis estadístico de los datos obtenidos y las pruebas de significación estadística de las diferencias encontradas, nos muestra que existen diferencias altamente significativas entre los pacientes con Hepatitis Viral y los pacientes con otro tipo de patología hepatobiliar, datos que igualmente son altamente significativos para el caso de las Neoplasias Hepáticas. No se encontraron diferencias significativas al comparar los grupos de Cirrosis Hepática y Litiasis de vías biliares.

Estos mismos resultados generales se representan en la Gráfica Nº 1, en la cual observamos la distribución de los valores encontrados

GRAFICA N° 2



Semanas de Hospitalización

DETERMINACIONES SERIADAS DE ACTIVIDAD ENZIMÁTICA EN 14 PACIENTES CON HEPATITIS VIRAL NO COMPLICADA

— VALORES PROMEDIO

--- VALORES EXTREMOS

EL NUMERO ENCERRADO DENTRO DE UN CIRCULO INDICA EL N° DE DETERMINACIONES QUE FUERON CONSIDERADAS EN LA OBTENCION DE LA MEDIA RESPECTIVA.

y su relación con los valores considerados normales, cuyo límite máximo superior se ubica a nivel de las 240 u. de DIC.

En el Cuadro N° 1b, señalamos los valores encontrados en una miscelánea de pacientes con afecciones hepáticas, cuya diversidad y escaso número no nos permite hacer ninguna agrupación ni análisis estadístico. Es de interés señalar el valor normal encontrado en un paciente portador de Leptospirosis Icterohemorrágica.

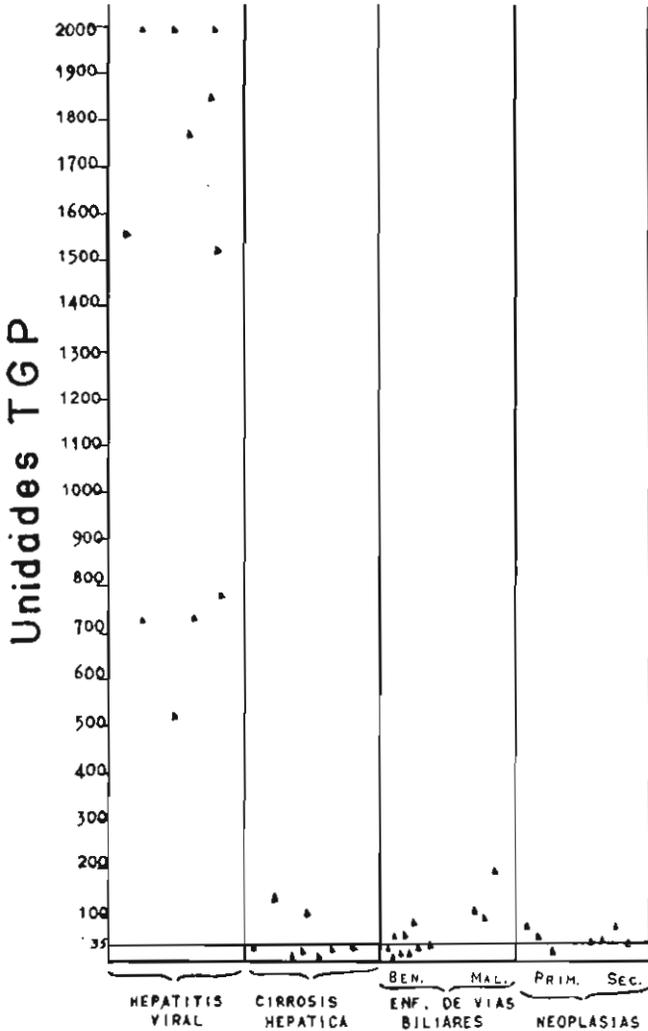
En la Gráfica N° 2 representamos la evolución seguida por los valores de DIC sérica en 14 pacientes con Hepatitis Viral, mediante determinaciones seriadas con intervalos de siete días; en ella observamos una disminución progresiva de la actividad enzimática, que nos permite seguir el curso evolutivo de la enfermedad.

En el Cuadro N° 2, representamos para este mismo grupo de pacientes, los valores encontrados para el período de estado y para el período de recuperación, los que respectivamente tienen unas medias de 2357.2 y 182.8 u. de DIC sérica, con diferencias altamente significativas desde el punto de vista estadístico.

Cuadro N° 2 Valores de DIC Sérica en pacientes con Hepatitis Viral en el período de estado y en el período de recuperación

Caso N°	VALORES DIC SERICA	
	P. Estado	P. Recuperación
1	2226	150
2	2780	205
3	3430	145
4	2620	190
5	1860	230
6	4530	141
7	459	111
8	624	180
9	2412	60
10	2754	200
11	1824	305
12	1425	240
13	3700	220
Media	2357.2	182.8
Error Standard de la diferencia		323.63
t_{12}	6.71	
P	< 0.001	

GRAFICA N°3



DETERMINACIONES DE TGP SERICA EN PACIENTES CON DIVERSAS AFECCIONES HEPATOBILIARES. LA LINEA HORIZONTAL A 35 REPRESENTA EL LIMITE SUPERIOR DE ACTIVIDAD NORMAL PARA DIC.

En la Gráfica N° 3, representamos los valores de Transaminasa Glutámico pirúvica sérica, en 38 pacientes con diversas afecciones hepatobiliares. En ella observamos las altas elevaciones de esta enzima producidas en los sueros de pacientes con Hepatitis Viral, mientras que elevaciones mucho menos acentuadas o valores normales se encontraron en los pacientes con Cirrosis Hepática, Neoplasias Hepáticas o Enfermedades de vías biliares, sin que al parecer pueden establecerse diferencias entre estos tres últimos grupos de enfermedades.

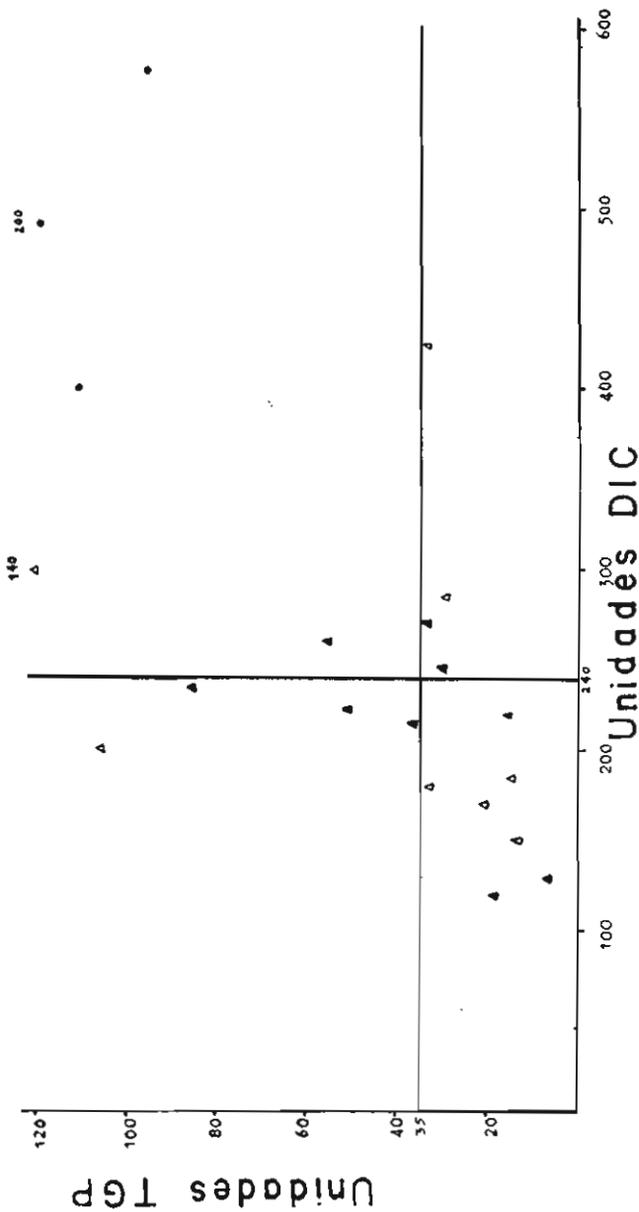
En los cuadros Nos. 3a y 3b, representamos los valores comparativos de DIC y TGP séricas, en 11 pacientes con Hepatitis Viral, 8 con Cirrosis Hepática, 12 con enfermedades de Vías Biliares, y 7 con Neoplasias Hepáticas.

Estos mismos resultados se representan en las Gráficas N° 4a y 4b, en las que las unidades de DIC se representan en el eje de las abscisas, y las unidades de TGP en el eje de las ordenadas. Se señalan los límites superiores de los valores normales, en 240 u. para la DIC, y en 35 u. para la TGP.

Cuadro N° 3a. Valores comparativos de DIC y TGP Séricas en pacientes con diversas Afecciones Hepatobiliares

Tipo de Enfermedad	Caso N°	DIC	TGP
Hepatitis Viral	1	4050	1560
	2	450	730
	3	5700	2765
	4	4500	2600
	5	3279	1775
	6	2679	525
	7	5079	2370
	8	3045	735
	9	1286	780
	10	4663	1850
	11	1026	1520
Cirrosis Hepática	1	424	33
	2	300	140
	3	150	13
	4	171	20
	5	201	105
	6	184	14
	7	283	29
	8	180	33

GRAFICA N° 4b



VALORES COMPARATIVOS DE DIC Y TGP SERICAS EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPATICA (●) LITIASIS DE VIAS BILIARES (▲) Y OBSTRUCCION DE VIAS BILIARES DE CAUSA MALIGNA (•)

Cuadro N° 3b. Valores comparativos de DIC y TGP Séricas en pacientes con diversas Afecciones Hepatobiliares

Tipo de Enfermedad	Caso N°	DIC	TGP
Litiasis vías biliares	1	270	33
	2	128	6
	3	219	15
	4	120	18
	5	236	85
	6	214	36
	7	244	29
	8	261	55
	9	223	50
Neoplasia vías biliares	1	574	96
	2	490	200
Carcinoma cabeza de páncreas	1	399	111
Neoplasias Hepáticas	1	613	76
	2	1371	59
	3	1114	20
	4	900	37
	5	1247	44
	6	347	73
	7	454	36

CONCLUSIONES

1. Se ha efectuado la determinación de Deshidrogenasa Isocítrica sérica (DICs) en 106 pacientes con diversas afecciones hepatobiliares. En 38 de estos mismos pacientes, se hizo la determinación simultánea de Transaminasa Glutámico pirúvica sérica (TGPs).

2. Se encontraron grandes elevaciones de la actividad de DICs en los pacientes con Hepatitis Viral, con una media de 2345.5 u., y valores extremos de 420 a 5700 u.

3. Las determinaciones seriadas de DICs en pacientes con Hepatitis Viral, nos permiten seguir el curso evolutivo de la enfermedad. Usualmente los niveles enzimáticos cayeron a valores normales alrededor de la tercera semana después de iniciada la fase icterica.

4. Se encontraron valores normales de DICs en un paciente con Leptospirosis icterohemorrágica. La determinación de esta enzima parece ser de gran utilidad para diferenciar este proceso de la Hepatitis Viral.

5. En pacientes con Litiasis de vías biliares se encontraron usualmente valores de DICs dentro de límites normales, o discretamente elevados. Se obtuvo una media de 215.1 u., con valores extremos de 111 a 325 u.

6. Pacientes con Neoplasias Hepáticas primarias o secundarias, mostraron en forma uniforme moderadas elevaciones de DICs, con una media de 680.4 u., y valores extremos de 291 a 1371 u.

7. La elevación de los niveles de DICs en un paciente portador de una enfermedad maligna, parece ser indicio de compromiso secundario hepático. Las cifras encontradas muestran paralelismo con el grado de extensión de este compromiso.

8. Valores normales o discretamente elevados de DICs se encontraron en pacientes con Cirrosis Hepática, con una media de 201.4 u., y valores extremos de 90 a 424 u.

9. Consideramos que la determinación de DICs es un buen índice para diferenciar pacientes con Cirrosis Hepática, de pacientes con Neoplasia Hepática, de acuerdo a los resultados ya expresados.

10. Grandes elevaciones de la TGP encontramos en los pacientes con Hepatitis Viral. La determinación de esta enzima sérica en pacientes con Litiasis de vías biliares, Neoplasias Hepáticas, o Cirrosis Hepática, no parece ser de ayuda en el diagnóstico diferencial de estos tres últimos procesos entre sí.

BIBLIOGRAFIA

1. Abderhalden Rudolph: Clinical Enzimology. D. Van Nostrand Company Inc. 1961.
2. Bodansky O. y col.: Infectious Hepatitis: Correlation of Clinical and Laboratory Findings, including Serum Enzymes Changes. A.M.A. Journal of Diseases of Children. 98: 166; 1954.
3. Bodansky O.: Summary of Pannel Discussion on Clinical Significance of Enzymes in Blood. Annals of the New York Academy of Sciences. 75: 380. 1958.
4. Bodansky O. y col.: Comparison of Activities of Isocitric Dehydrogenase and Glutamic-oxalacetic Transaminase in serum in Infectious Hepatitis. Pediatrics. 25: 807; 1960.
5. Bowers G.: Measurement of Isocitric Dehydrogenase Activity in Body Fluids. Clinical Chemistry. 5: 509; 1959.
6. Cohen N., Potter P. and Bowers G.: An evaluation of Isocitric Dehydrogenase in Liver Disease. Annals of Internal Medicine. 55: 604; 1961

7. Davidson I., Wells B.: *Clinical Diagnosis by Laboratory Methods*. Pág. 558-577. Thirteenth Edition. Saunders Company. 1962.
8. England S. and Colowick S.: On the mechanism of the Aconitase and Isocitric Dehydrogenase Reactions. *Journal of Biological Chemistry*. 226: 1947; 1957.
9. Escobar P.: Estudio comparativo de la actividad de las transaminasas con las diferentes pruebas hepáticas. Tesis de Bachiller. Lima 1959.
10. Figueroa R. and Klotz A. P.: Alterations of Liver Alcohol Dehydrogenase and other Hepatic Enzymes in Acoholic Cirrhosis. *Gastroenterology*. 43: 10; 1962.
11. Fruton J. S., Simmonds S.: *Bioquímica General*. Ed. Omega. 1961.
12. Horecker B. and Kornberg A.: The Extinction Coefficients of the Reduced Band of Pyridine Nucleotides. *The Journal of Biological Chemistry*. 175: 385; 1948.
13. Little W. A., Kirpalany G.: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 83: 1346; 1962.
14. Okomura M. and Spellberg M.: Serum Isocitric Dehydrogenase Activity in the Differential Diagnosis of Liver Disease. *Gastroenterology*. 39: 305; 1960.
15. Rose Z. B.: Studies on the Mechanism of Action of Isocitric Dehydrogenase. *The Journal of Biological Chemistry*. 235: 928; 1960.
16. Schmidt B. J., Goncalvez C., Gebara A.: Valor da Desidrogenase Isocitrica no Diagnóstico Diferencial entre Hepatitis por virus e Molesia de Weil. *Revista Paulista de Medicina*. 59: 266; 1961.
17. Siebert G., Carsibitis M., Plaut G.: The Enzymatic Properties of Isocitric Dehydrogenase. *Journal of Biological Chemistry*. 226: 977; 1960.
18. Sigma Technical Bulletin Nº 150; 1960.
19. Sigma Technical Bulletin Nº 505; 1961.
20. Steigman F., Saad A., Dubin A.: The Isocitric Dehydrogenase Test in the Differential Diagnosis Between medical and surgical jaundice. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 58: 960; 1961.
21. Sterkel R. L., Spencer J. A., Wolfson S. K., and Williams-Ashman H. G.: Serum Isocitric Dehydrogenase Activity with particular reference to Liver Disease. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 52: 176; 1958.
22. Stone M. L. y col.: Glutamic Oxalacetic Transaminase and Lactic Dehydrogenase in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 83: 1342; 1962.
23. Villavicencio D.: Determinación de los valores de la Dehidrogenasa Isocitrica en el suero sanguíneo de sujetos aparentemente normales. Tesis de Bachiller. Lima. 1962.
24. White L. P.: Some Enigmas in the Comparison of Multiple Serum Enzyme levels. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 75: 349; 1958.

25. Wolfson S. K. and Williams-Ashman H. G.: Isocitric and 6-Phosphogluconic Dehydrogenase in Human Blood Serum. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 96: 231; 1957.
26. Wolfson S. K. and Williams-Ashman H. G.: Serum TPN — Specific Enzymes in Liver Disease. *Federation Proceedings*. 16: 273; 1957.
27. Wolfson S. K., Spencer J. A., Sterkel R. L. and Williams-Ashman H. G.: Clinical Experimental Studies on Serum Pyridine Nucleotide-Linked Dehydrogenases in Liver Damage. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 75: 260; 1958.
28. Wroblewsky F., Jervis G., La Due J.: The Diagnostic, Pronostic and Epidemiologic Significance of Serum Glutamic Oxalacetic Transaminase (sGO-T) alterations in Acute Hepatitis. *Annals of Internal Medicine*. 45: 782; 1956.
29. Wroblewsky F., La Due J.: Serum Glutamic Pyruvic Transaminase (sGP-T) in Hepatic Disease: A preliminary report. *Annals of Internal Medicine*. 45: 801; 1956.
30. Wroblewsky F.: The Signification of Alterations of Serum Enzymes in the Differential Diagnosis of Jaundice. *A.M.A. Archives of Internal Medicine*. 100: 635; 1957.