

2008



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL NORDESTE
FACULTAD DE MEDICINA
CATEDRA DE BIOQUIMICA

ENZIMAS

Distribución de las enzimas en los espacios extra e intracelular	1
Variantes enzimáticas	1
Fundamentos clínicos de la enzimología	1
Enzimas Plasmoespecíficas:	1
Enzimas secretadas o exocitoenzimas	1
Enzimas celulares o endocitoenzimas	1
Determinación de enzimas séricas hepáticas	2
Transaminasas	2
Gammaglutamiltranspeptidasa	2
Fosfatasa Alcalina	3
Determinación de enzimas séricas pancreáticas	3
Determinación de enzimas séricas en el infarto de miocardio	4
Creatininafosfoquinasa	4
Láctico Deshidrogenasa	4

INTRODUCCIÓN

Todas las reacciones metabólicas que ocurren en nuestro organismo se hayan mediados por enzimas, estas en su mayoría son de naturaleza proteica (algunas son ARN).

Puede definirse a las enzimas (ez) como catalizadores, capaces de acelerar las reacciones químicas en ambos sentidos, sin consumirse en ella, ni formar parte de los productos. La diferencia fundamental es que tienen gran especificidad de reacción o sea por el sustrato sobre el cual actúan.

Ciertas ez requieren de ciertos compuestos orgánicos, termoestables para poder cumplir con su función catalítica, estas moléculas se denominan coenzimas, generalmente tiene bajo peso molecular y suelen ser claves en el mecanismo catalítico. La apoenzima unida a la coenzima constituye la holoenzima. Estas moléculas termoestables generalmente son vitaminas o metales.

Según el tipo de reacción que catalizan las enzimas se dividen en 6 clases o grupos:

- 1) Oxidorreductasas.
- 2) Transferasas.
- 3) Hidrolasas.
- 4) Liasas
- 5) Isomerasas
- 6) Ligasas

Brandan, Nora

Profesora Titular. Cátedra de Bioquímica. Facultad de Medicina. UNNE.

Llanos, Cristina

Jefa de Trabajos Prácticos. Cátedra de Bioquímica. Facultad de Medicina. UNNE.

Barrios, Belén Itatí

Ayudante Alumno por Concurso. Cátedra de Bioquímica. Facultad de Medicina. UNNE.

Escalante Marassi, Andrea P.

Ayudante Alumno por Concurso. Cátedra de Bioquímica. Facultad de Medicina. UNNE.

Ruíz Díaz, Daniel A. N.

Ayudante Alumno por Concurso. Cátedra de Bioquímica. Facultad de Medicina. UNNE.

Distribución de las enzimas en los espacios extra e intracelular

En la célula las enzimas pueden encontrarse en el líquido celular (citoplasma) o bien pueden estar fijadas a determinadas organelas (ej. Adheridas a las mitocondrias).

Hay enzimas 100 % citoplasmáticas es decir que se encuentran solamente en el citoplasma, a estas se las llama *uniloculadas*. Por ejemplo GPT (glutámico-pirúvico transaminasa) ó LDH (láctico deshidrogenasa).

Otras enzimas están en un cierto porcentaje en las organelas y otro porcentaje en el citoplasma, es decir que son *biloculadas*, como la GOT (glutámico-pirúvico transaminasa) que está 60% en el citoplasma y 40% en mitocondria, MDH (malato deshidrogenasa) 50 % en citoplasma y 50% en mitocondria.

En las células somáticas normales, las actividades catalíticas de las numerosas enzimas se mantienen muy constantes, ya que existe un equilibrio entre la síntesis y la degradación enzimática, pero constantemente llegan al espacio extracelular pequeñas cantidades de muchas enzimas intracelulares. En muchas enfermedades orgánicas está aumentada la salida de enzimas desde el interior celular, esto puede deberse por un aumento de la permeabilidad de las membranas celulares, o bien por disolución de la estructura celular. De esta manera se originan modificaciones del nivel enzimático en el plasma sanguíneo, de indudable valor que ayudan a realizar un diagnóstico.

Variantes enzimáticas

Las enzimas se subdividen en 3 grupos:

- 1) **Isoenzimas:** son variaciones en la molécula de la enzima que le da características físico-químicas (distinto pH, distinto Km, diferente acción de inhibidores y activadores) e inmunológicas diferentes, localización o lugares de origen diferentes; de modo que realizan el mismo tipo de reacción y actúan sobre el mismo sustrato pero en condiciones distintas. Las *causas* de estas múltiples formas enzimáticas pueden ser 3:
 - ❖ La información genética para estas moléculas enzimáticas están localizadas en distintos genes. Por ejemplo la MDH tiene 3 isoenzimas que están codificadas en los cromosomas 1, 4 y 6.
 - ❖ Cuando los monómeros constituyentes de una enzima (enzima oligomérica) están codificadas en genes diferentes. Por ejemplo la LDH, tiene 2 monómeros el M se encuentra en el cromosoma 11 y el H se encuentra en el cromosoma 12.
 - ❖ Mutaciones: hay genes que codifican para ciertas enzimas que están predispuestos a mutar más que otros. Por ejemplo la Glutámico Deshidrogenasa (GLDH), presenta hasta 50

formas diferentes, todas son normales, pero difieren en algunos aminoácidos, estas diferencias aminoacídicas se deben a mutaciones puntuales.

- 2) **Heteroenzimas:** enzimas de función semejante, específica de las diversas especies biológicas, por ejemplo la LDH del hombre y del conejo.
- 3) **Aloenzimas:** variante de enzima e isoenzima condicionadas genéticamente que solo aparecen en determinados individuos de una misma especie. La mayoría de las aloenzimas no conducen a las manifestaciones patológicas. *Sirven para caracterizar el tipo bioquímico de un individuo.* Por ejemplo hay aloenzimas de la Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa y de la Pseudocolinesterasa.

Fundamentos clínicos de la enzimología

Las enzimas plasmáticas se clasifican de acuerdo a Bücher en 3 grandes grupos:

Enzimas Plasmoespecíficas:

Serían las enzimas que tienen su lugar de acción en el plasma.

Estas enzimas son sintetizadas en determinados tejidos y vertidas a la sangre activamente, que es su lugar de acción, donde se encuentran su sustrato y su coenzima. Por ejemplo las enzimas del complejo protrombínico, lipoproteinlipasa, plasminógeno y pseudocolinesterasa. Este grupo de enzimas son sintetizadas fundamentalmente por el hepatocito y son muy activas en el plasma (a diferencia de otras que si están aumentadas indican daño). Entonces de este grupo de enzimas nos interesa saber sus valores inferiores; porque una disminución de su actividad (normalmente alta en suero) indica una alteración en la síntesis, y como la mayoría son producidas en el hígado esto nos estaría indicando una alteración de la funcionalidad hepática.

Enzimas secretadas o exocitoenzimas

Son enzimas secretadas por glándulas ó tejidos muy especializados, su lugar de acción está alejado, es el caso de las enzimas digestivas segregadas por el páncreas y que van al duodeno a ejercer su acción, como por ejemplo la amilasa, lipasa, tripsina, etc.

Clínicamente, estas enzimas en sangre están en baja actividad. Aumentarían sus niveles en la patología aguda como la pancreatitis y en casos de patología crónica, donde la glándula está hipofuncionante, por lo que su actividad estaría disminuida en su lugar de acción; en este caso en duodeno.

Enzimas celulares o endocitoenzimas

Son todas las enzimas que tienen su lugar de acción dentro de la misma célula que las sintetiza, no tienen acción en plasma por falta de sustrato y de coenzima. Se dividen en 2 grupos:

- 1) **Ubicuas:** Son todas las que intervienen en el metabolismo general como por ejemplo LDH, MDH, ALT o Alanina-aminotransferasa, AST o Aspartato-aminotransferasa. A estas se las denomina comúnmente transaminasas y su otra

sinonimia es GPT y GOT.

- 2) **Organoespecíficas:** Enzimas específicas de determinados órganos o tejidos que actúan en procesos metabólicos específicos de ciertos tejidos. Por ejemplo la GLDH, y SDH.

dependía del tipo de metabolismo que desarrollaba y esto está en relación con la disponibilidad de oxígeno que tienen los hepatocitos. Los hepatocitos cercanos al espacio porta tienen mayor disponibilidad de oxígeno que los hepatocitos cercanos a la vena centrolobulillar, por lo cual es diferente el incremento de enzimas en sangre ya sea que provengan de hepatocitos de la zona centrolobulillar o periportal.

División de las enzimas que aparecen en el plasma según su origen		
Grupo		Ejemplos
Específicas del plasma		Protrombina, plasminógeno, ceruloplasmina, lipoproteín lipasa, pseudocolinesterasa
De secreción		Amilasa pancreática, salival, fosfatasa prostática, pepsinógeno.
Enzimas celulares	De vías principales	LDH; MDH; Glicerol-3-fosfato Deshidrogenasa; 1,6 difosfo-fructo-aldolasa; GOT; GPT.
	Organoespecíficas	Ez del ciclo de la urea; glucosa-6-fosfatasa; 5'ND.

Transaminasas

Son enzimas que realizan reacciones de transaminación (consiste en la transferencia del grupo amino de un aminoácido dador a un cetoácido aceptor; convirtiéndose el aminoácido dador en un cetoácido y el cetoácido aceptor en un aminoácido) dando lugar a aminoácidos y cetoácidos distintos de los originales.

En el hígado se han detectado no menos de 60 reacciones de transaminación, pero las únicas transaminasas con valor clínico son la GOT y la GPT. Estas enzimas no son específicas del hígado y se hallan también en músculo, corazón, páncreas y cerebro. La GOT está constituida por dos isoenzimas, una citoplasmática y otra mitocondrial, mientras que la GPT es exclusivamente citoplasmática.

Las concentraciones normales de estas enzimas en plasma traducen la normal destrucción de las células que las contienen, el cociente normal GOT/GPT es de aproximadamente 1,3.

En todas las enfermedades hepáticas que cursan con necrosis celular existe hipertransaminasemia, más intensa cuanto más aguda sea la lesión. Las hepatitis víricas y tóxicas, y más raramente la insuficiencia cardíaca de instauración súbita y el hígado de shock, suelen producir niveles más de 10 veces superiores a los normales.

El hallazgo de una elevación moderada de las transaminasas (menos de 10 veces los valores normales) es más difícil de interpretar y puede corresponder a una hepatitis crónica, a una hepatitis aguda de poca intensidad, a la fase de regresión de una hepatitis aguda, pero también a una cirrosis, a una enfermedad biliar o a muchos otros procesos. Un cociente GOT/GPT superior a la unidad con hipertransaminasemia moderada sugiere una hepatopatía alcohólica o neoplásica.

Gammaglutamiltranspeptidasa

La γ GT, conocida también como gammaglutamiltransferasa, cataliza la transferencia de grupos gammaglutamil de un péptido a otro o de un péptido a un aminoácido. El tejido más rico en esta enzima es el riñón, seguido del páncreas, el hígado, el bazo y el pulmón. En las células se localiza en las membranas, fundamentalmente del retículo endoplásmico liso, en los microsomas, en la fracción soluble del citoplasma y en los conductillos biliares. Los valores séricos normales de γ GT difieren en ambos sexos, siendo más

Para la valoración enzimática hay que tener en cuenta:

- Distribución de las enzimas;** o sea conocer la topología enzimática frente a un aumento de una enzima para saber que correlación clínica tiene.
- Localización de las enzimas dentro de la célula;** para poder entender que tipo de daño sufrió la misma. Por ejemplo si encontramos un aumento de enzimas citoplasmáticas indica que la alteración no es tan severa, pero si además aumentan las enzimas mitocondriales significa que existen en ese tejido focos necróticos que permiten el pasaje de las mismas que solamente aparecen en sangre en casos de necrosis intracelular.
- Conocer el tiempo de vida media de esa enzima;** para poder interpretar los tiempos de desaparición de esas actividades enzimáticas aumentadas. Por ejemplo si estamos frente al aumento plasmático de una enzima de vida media larga, llevará más tiempo la normalización de sus valores desde el momento de su entrada al plasma. En cambio, si están aumentado los valores de cierta enzima y su vida media es corta, esta se normaliza más rápidamente.

Determinación de enzimas séricas hepáticas

El hígado es una glándula importante porque allí no solo se realiza la síntesis proteica, sino también la detoxificación de una serie de compuestos que deben ser eliminados de nuestro organismo. Contiene un gran número de enzimas, pero las que tienen mayor interés clínico son las transaminasas, la fosfatasa alcalina, la gammaglutamiltranspeptidasa y 5'ND.

Schmidt y colaboradores llegaron a determinar que no todas las células del hígado tenían la misma concentración enzimática, sino que la concentración

elevados en los varones que en las mujeres.

La γ GT aumenta en la mayoría de las enfermedades del hígado, por lo que su especificidad es escasa. La γ GT es una enzima sumamente sensible, aumenta en menor o mayor grado en todas las hepatobiliopatías, los mayores aumentos se ven en procesos obstructivos o neoplásicos, también está aumentada en hepatitis.

Los aumentos más importantes se observan en procesos tumorales, en la colestasis intrahepática o extrahepática por proliferación de conductillos biliares, además su síntesis es inducida por el alcohol y también por barbitúricos. Tener en cuenta estos 2 factores cuando se solicita su determinación. La actividad de la enzima es inhibida por estrógenos y progesterona, importante a tener en cuenta porque existe una colestasis del embarazo que cursa con γ GT normal por estar inhibida la enzima por esas 2 hormonas que están aumentadas en el embarazo. La γ GT es una enzima sumamente sensible, aumenta en todas las hepatobiliopatías, en menor o mayor grado.

La γ GT es un parámetro muy útil para el control de los pacientes alcohólicos, aunque también pueden traducir la exposición a tóxicos industriales. La interrupción del consumo de alcohol, en ausencia de otras causas de inducción enzimática, es seguida de una reducción inmediata de los valores plasmáticos de γ GT, hasta normalizarse completamente al cabo de 6-8 semanas.

Fosfatasa Alcalina

La FAL sérica tiene varios orígenes (hígado, riñón, placenta, intestino, huesos, leucocitos), aunque las fuentes más importantes son el hígado, los huesos y el intestino. Durante el crecimiento, los niveles séricos son altos debido al aumento de la fracción ósea, que traduce la actividad osteoblástica en el hueso. Lo mismo ocurre durante el embarazo, sobre todo en el tercer trimestre, en el que las elevaciones se deben a fosfatasa alcalina de origen placentario.

La FAL tiene tres isoenzimas porque se origina en tres genes diferentes, una isoenzima de origen placentario, una intestinal y una que se llama no placentaria/no intestinal.

Para establecer el origen del aumento de la fosfatasa alcalina se recurre a la separación electroforética de sus isoenzimas.

Otro método consiste en la determinación de las fracciones termoestable (hepática) y termolábil (ósea). La modificación de la proporción de ambas fracciones permite conocer cuál es la responsable de la elevación de los niveles séricos. Sin embargo, en la práctica es suficiente efectuar una valoración indirecta mucho más sencilla, que consiste en la determinación de otras enzimas que se elevan en caso de colestasis, como la γ GT o la 5-nucleotidasa.

El aumento de fosfatasa alcalina de origen hepático revela obstrucción biliar intra o extrahepática, con ictericia (coloración amarillenta de piel y mucosas, producidas por el aumento de bilirrubina por encima de 2 mg/dl) o sin ella, o la existencia de un proceso hepático expansivo, infiltrativo o de naturaleza granulomatosa.

Determinación de enzimas séricas pancreáticas

La comprobación de cifras elevadas de las diferentes enzimas pancreáticas en plasma y orina apoya fuertemente la existencia de una lesión pancreática. Este hallazgo, junto con la clínica y los datos obtenidos mediante las técnicas de imagen, constituyen los pilares del diagnóstico de la pancreatitis aguda.

Las principales causas de pancreatitis son las enfermedades de las vías biliares y el alcoholismo crónico, situación en la que las enzimas pancreáticas elevan sus niveles en sangre. Sin embargo no existe relación directa entre la duración y la altura de los aumentos de actividad enzimática en suero con la gravedad y pronóstico de esta enfermedad. Una enzima que se dosa es la **amilasa**, ya que en la práctica y en condiciones normales, sólo el páncreas y las glándulas salivales contribuyen de forma significativa al mantenimiento de los niveles séricos de esta.

No obstante, además de originarse en el páncreas, esta enzima proviene de otros órganos, como las trompas de Falopio, los ovarios, las glándulas salivales, el intestino, el pulmón, la próstata y el hígado. Por esta razón, procesos inflamatorios desarrollados en estos órganos pueden provocar elevaciones de las cifras de amilasa.

Debido a la inespecificidad de la enzima suele utilizarse como recurso la detección sérica de la fracción P₃ de la amilasa (isoenzima de origen exclusivamente pancreático, aislada por electroforesis) que ha sido observada de forma casi constante en la pancreatitis aguda y está prácticamente ausente en los abdomenes agudos de otras etiologías.

Pero además pueden emplearse otras alternativas, como es la cuantificación de la **lipasa sérica**, que es la segunda determinación más frecuentemente empleada para diagnóstico de la pancreatitis aguda. La lipasa es más específica del páncreas, aunque no totalmente, ya que también es producida por el intestino, la faringe, el riñón y el bazo que en procesos inflamatorios de alguno de estos provocará elevaciones de la enzima.

Otra posibilidad es fraccionar la amilasa en sus isoenzimas salival (S) y pancreática (P). La inhibición de la isoamilasa tipo S, por un doble anticuerpo monoclonal, es un método sencillo y rápido que permite juzgar la elevación aislada de la enzima de origen pancreático, evitando así el problema de confusión con hiperamilasemias extrapancreáticas.

En oposición al aumento de amilasa, que también puede estar elevado en enfermedades no pancreáticas (ejemplo parotiditis) el aumento de lipasa solo puede deberse a afecciones del páncreas.

La amilasa, se filtra por el glomérulo por su bajo peso molecular, en cambio la lipasa al presentar un alto peso molecular no se filtra y en consecuencia no aparece en orina. Por tal motivo, es posible determinar la amilasa en orina, recogiendo la muestra de dos horas. Sin embargo, en ocasiones, es posible detectar niveles urinarios de amilasa elevados durante algo más de tiempo que en sangre, ya que en algunos casos la elevación de amilasa sérica puede ser fugaz.

Las enzimas pancreáticas pueden ayudar también en el

caso de pancreatitis crónica. En esta enfermedad, la disminución de los niveles de amilasa total, amilasa pancreática, lipasa y tripsina orientan hacia la existencia de pérdida avanzada de parénquima exócrino. Por el contrario, su elevación, aunque con intensidad discreta, coincidiendo con brotes de dolor, señalaría la permanencia de actividad inflamatoria aguda sobre tejido funcionante, aun en el contexto de enfermedad crónica.

No menos importante es el tener en cuenta que en los casos graves de necrosis pancreática pueden disminuir rápidamente las actividades enzimáticas elevadas. En las determinaciones enzimáticas que no se realizan con suficiente precocidad deja de ser posible el comprobar actividades elevadas.

Determinación de enzimas séricas en el infarto de miocardio

Creatininafosfoquinasa

La CK es una ez dimérica formado por monómeros que pueden ser de 2 tipos: M y B. Por lo tanto la CK tiene 3 isoenzimas:

- ✚ CK-MM (localización muscular) o CK 3
- ✚ CK-MB (localización cardíaca) o CK2
- ✚ CK-BB (localización cerebral) o CK1

Los distintos órganos presentan distribuciones diferentes de las isoenzimas. En el cerebro solamente se observa CK-BB. La barrera hematoencefálica intacta parece ser impenetrable para la CK, por lo que en general no debe contarse con la presencia de CK-BB en el suero.

En individuos sanos la actividad total de CK en suero se compone fundamentalmente de CK-MM.

En el infarto, no solo es de importancia la comprobación de la actividad CK-MB sino también su proporción en la actividad total de la CK. Las determinaciones de CK y CK-MB ayudan también a reconocer precozmente reinfartos o la extensión del infarto. Además del infarto pueden encontrarse aumentos de la actividad sérica de la CK y CK-MB en otras lesiones del miocardio. p.ej. en miocarditis, arritmias graves, intervenciones quirúrgicas.

La CK está aumentada en esfuerzos físicos, inyecciones intramusculares, heridas musculares y daño hipóxico de los músculos esqueléticos. Este aumento se debe casi exclusivamente a lesiones de la musculatura esquelética.

Láctico Deshidrogenasa

Tipo	Composición	Localización
LDH ₁	HHHH	Miocardio, eritrocito, riñón, páncreas
LDH ₂	HHHM	Miocardio, eritrocito, riñón
LDH ₃	HHMM	Páncreas, pulmón, leucocitos
LDH ₄	HMMM	Hígado, músculo esquelético
LDH ₅	MMMM	Hígado, músculo esquelético

Es una ez. tetramérica formada por la combinación de dos tipos de cadenas diferentes: las designadas H del miocardio y las M del músculo estriado esquelético. Estas subunidades pueden combinarse de cinco maneras diferentes dando lugar a las isoenzimas correspondientes.

El infarto de miocardio es la muerte celular de las miofibrillas causada por falta de aporte sanguíneo a una zona del corazón que en la mayoría de los casos es a consecuencia de la oclusión aguda y total de la arteria que irriga dicho territorio.

Esta patología ocasiona diversas alteraciones humorales, como leucocitosis y aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG). No obstante, desde el punto de vista diagnóstico, sólo tiene importancia el aumento en la actividad sérica de ciertas enzimas, liberadas al torrente circulatorio como consecuencia de la necrosis.

Normalmente en el plasma la concentración de la LDH 1 es menor que la de la LDH 2. En el infarto la alteración que se manifiesta es el aumento de LDH1 que llega a valores que superan a la LDH 2. Esta alteración aparece precozmente antes que los valores de LDH total supere su valor normal y permanece alterado el isoenzimograma tiempo después que los valores de LDH total retornaron a la normalidad por eso tiene valor para diagnóstico tardío dado que la alteración de la LDH1 es patognomónico del infarto, en cambio la LDH2 es característica de los procesos de hemólisis de los glóbulos rojos.

En la práctica se determinan tres de ellas, CK, GOT y LDH, la velocidad con que se activan es diferente para cada una de ellas. La más precoz es la CK (6-8 hs), intermedia la GOT (16-48 hs) y más tardía la LDH (24-60 hs). Los valores de las dos primeras se normalizan al cabo de 3-4 días, mientras que la LDH permanece elevada entre 8 y 14 días. Es importante recordar que estas enzimas no son específicas del corazón, puesto que se encuentran en otros tejidos; por consiguiente, un valor anormal de cualquiera de ellas puede deberse a un proceso distinto al infarto. Así pues, para sustentar el diagnóstico de necrosis miocárdica se realizan determinaciones seriadas durante los primeros 3-4 días y se requiere que muestren la curva de ascenso y su normalización típica para cada una de ellas. La determinación de las isoenzimas de la CK y de la LDH facilita el diagnóstico y permite conocer si el aumento se debe específicamente a un infarto de miocardio, ya que las isoenzimas CK-MB y la LDH₁ son casi exclusivas del corazón. Además, la primera puede estar anormalmente elevada en algunos casos en que la actividad de la CK total es normal. Recientemente se ha demostrado que ciertos marcadores como la mioglobina pueden ser más precoces, y también las troponinas T e I, las cuales son más específicas que las enzimas utilizadas clásicamente. Los valores máximos de estas enzimas presentan una correlación discreta con la extensión de la necrosis y se han utilizado con fines pronósticos; no obstante, existen muchos factores diferentes que influyen en el grado de actividad enzimática, por lo que este parámetro sólo tiene un valor orientativo.

Desde el punto de vista bioquímico los cambios que se producen en esta enfermedad son:

Iniciada la isquemia (falta de aporte sanguíneo) se producen cambios iónicos intracelulares, la célula usa el oxígeno disuelto en el espacio intersticial. El miocito pierde actividad contráctil;

Se observa una reducción del metabolismo oxidativo por ende una disminución de la disponibilidad del ATP, para compensar esto la célula usa las reservas de creatinina fosfato, allí actúa la CK, la cual es rica en el tejido cardíaco, como consecuencia se observan cambios electrocardiográficos inespecíficos;

Posteriormente se produce la activación de la glucólisis anaeróbica con aumento de la captación de glucosa, vasodilatación y una pérdida de potasio y fosfato. Como consecuencia de la activación de la glucólisis anaeróbica se produce un aumento de la concentración de lactato y protones que ocasiona acidosis celular. Estos cambios son reversibles y se producen como un intento para tratar de compensar la falta de oxígeno. Si la isquemia se prolonga en el tiempo estas alteraciones se tornan irreversibles.

BIBLIOGRAFIA

1. Revista Factores de riesgo hoy. Laboratorios Phoenix. Numero 2. Talleres Gráficos Valdez. Abril 2001.
2. Raquel Osatinski, Luis Garnek. Revista de la Asociación Bioquímica Argentina. Año 1997.
3. Raquel Osatinski. Proteínas plasmáticas. Revista de la Asociación Bioquímica Argentina. Año 1997.
4. Lorena L. Enzimología Clínica. Año 1990.
5. Smith-Thier. Fisiopatología Clínica. Editorial Panamericana. Año 1986.
6. Anderson SC, Cockayne S. (1995). Química Clínica. Méjico. Ed. Interameericana McGraw-Hill.
7. KAPLAN. Clinical Chemistry. Interpretation and Techniques. Buenos Aires. Ed. Panamericana.
8. www.uned.es/pea-nutricion-y-dietetica-I/guia/guianutr/enzimas.htm
9. www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/encyclopedia_Ah-Ap.htm
10. www.alfa1.org/info_alfa1_higado_pruebas_funcion_hepatica.htm
11. www.cun.es/areadesalud/pruebas-diagnosticas/analisis-diagnosticos-en-un-infarto-agudo-de-miocardio