

TEMA MEDICO DE ACTUALIDAD

La determinación de la Transaminasa Sérica nueva prueba de laboratorio para la ayuda de la clínica

por el

Dr. Rodrigo Cordero Zúñiga*

Recibido para su publicación el 11 de diciembre de 1957

Es hecho bien reconocido en medicina y biología, que los aminoácidos al formar péptidos, o al sufrir diferentes cambios químicos se transforman en sustancias de gran interés biológico, y representan la materia prima con que el organismo fabrica moléculas de la importancia de la Histamina, glutatión, y hormonas como la tiroxina, adrenalina o insulina (1). Esta importancia justifica que los más recónditos procesos químicos en relación con los aminoácidos hayan sido escudriñados por los investigadores y desde hace 20 años (1937) se conoce el proceso químico de la transaminación usando músculo de pichón al producirse un cambio en el grupo alfa-amino de un aminoácido por un grupo queto de un grupo alfa-quetoácido (transaminación), (2). Sin embargo, la enzima transaminasa había pasado desapercibida en la literatura médica utilizada por el clínico hasta 1954 y no es sino hasta los años 1955 - 56 - 57 con diversas publicaciones (2-3-4) (5-6) (7-8-9) asequibles en nuestro medio en que la importancia de esta enzima viene a ponerse de manifiesto.

Numerosas pruebas de laboratorio aparecen a diario, pero el ajetreo clínico impone un criterio de selección para aquellas de positiva utilidad en la ayuda diagnóstica, o en la mejor comprensión de los casos, y es mi criterio formado a la luz de la literatura revisada que este nuevo examen (determinación de la transaminasa sérica) obtendrá carta de ciudadanía en el arsenal diagnóstico rutinario por su utilidad en el manejo de enfermedades tan comunes e importantes como son el infarto del miocardio y las ictericias, padecimientos que a menudo plantean dificultades diagnósticas para las que cualquier ayuda valedera es bien recibida. Bien sabido es en efecto, que el diagnóstico diferen-

* Sección de Medicina Interna, Hospital San Juan de Dios.

cial de las ictericias suscita con frecuencia, para médicos y cirujanos verdaderos rompe cabezas y ahora a las ya bien reputadas pruebas de floculación y a todo el conjunto de determinaciones que en nuestro medio se conocen con el nombre de mosaico hepático, se agrega la determinación de la transaminasa; por lo demás "El diagnóstico definitivo de infarto del miocardio en su fase temprana es un problema. No existe ningún método asequible al clínico que le ayude a establecer la existencia de la lesión durante el intervalo crucial antes de que los hallazgos auscultatorios y electrocardiográficos sean conclusivos. Aún así, una vez determinada la participación cardíaca, la diferenciación entre insuficiencia coronaria, infarto transmural o subendocárdico, puede permanecer en duda y a menudo, aún probada la existencia de oclusión coronaria durante los subsecuentes dos a cinco días, el tamaño del área afectada del miocardio permanece sin resolver" (13). Es también bien conocida la dificultad diagnóstica que se establece en numerosas ocasiones entre pericarditis idiopática e infarto del miocardio, a lo que se refieren numerosos artículos (14).

Paradójicamente, en una prueba que maneja elementos bioquímicos tan finos como son en los que interviene la transaminación, el fundamento de la actividad aumentada de esta enzima en el plasma sanguíneo, se refiere a dos situaciones que pueden considerarse de gruesa fisiopatología: o bien que dicha enzima no pueda drenarse normalmente por su habitual desagüe que es la bilis, o que las células alteradas por la necrosis la dejen pasar al plasma en cantidades aumentadas y correlativas al tejido injuriado; ahora bien, es sabido que la transaminasa tiene diferentes concentraciones en diferentes tejidos, y que en el hombre está presente en el corazón, el hígado, el músculo esquelético y los riñones en orden decreciente (2-9) por lo que bien se explica, que en las afecciones de las dos primeras vísceras se reflejen los cambios importantes en la actividad de la transaminasa determinables en el suero sanguíneo, para lo cual se han usado métodos cromatográficos, espectrofotométricos y colorimétricos (15). Dado que en nuestro medio la técnica colorimétrica es fácilmente realizable y la cual ya hemos practicado por la colaboración del Lic. C. A. Echandi, Bacteriólogo del Hospital San Juan de Dios, y a fin de que con los fotocolorímetros corrientes se pueda realizar en nuestros Hospitales y Laboratorios particulares, al final de este artículo se transcribe la Técnica de Cabaud y colaboradores (10).

Veamos ahora revisando la literatura (1-10) los cambios obtenidos en los valores de la transaminasa tanto en condiciones experimentales como en diferentes enfermedades, las cuales se refieren como lo habíamos enunciado, principalmente, a condiciones hepáticas y cardíacas.

Al obtenerse experimentalmente un infarto del miocardio en el perro, donde se puede simular la situación clínica del proceso patológico del hombre, al ligar una arteria coronaria o bien al embolizar estas mismas arterias con esferas plásticas o con la inyección intravenosa de papaína (en conejos), se produce una elevación de la actividad de la transaminasa. Lo mismo ocurre al determinar una miocarditis experimental por virus, en la cual se produce una necrosis. Por el contrario, al producir una pericarditis sin participación miocárdica, o al provocar una embolia pulmonar, no se obtienen elevaciones de la

actividad de la transaminasa (2); el infarto del miocardio transmural humano se traduce en una elevación de la actividad de la transaminasa que se inicia de las 6 a las 12 horas después de ocurrida la oclusión (11) (2). Esta elevación alcanza su acmé de la 9ª a la 24ª hora de producido el infarto y retorna a lo normal del 4º al 7º día de ocurrido el accidente vascular (12).

En relación con los procesos hepáticos al producir Hepatitis por virus experimental en ratones, se ha encontrado igualmente un aumento en la actividad de la transaminasa, existiendo una relación entre el nivel de transaminasa y el tamaño del inóculo, el título del virus en la sangre, y el grado de necrosis hepática. La lesión del tejido hepático que acompaña a la hepatectomía parcial en los ratones se acompaña igualmente de elevación de la transaminasa; situaciones experimentales y con elevaciones paralelas de la transaminasa se han obtenido al intoxicar el hígado con tetracloruro de carbono, al producirse cirrosis o tumores hepáticos experimentales, o al ligar la vía biliar excretora en los perros, con la observación de que la transaminasa retorna a lo normal al desaparecer la obstrucción. En relación con las enfermedades hepáticas humanas los cambios cuantitativos seriados han sido suficientemente característicos para que ayuden al diagnóstico (2).

Para analizar los resultados obtenidos por diversos autores los cuales se han basado en series muy grandes de pacientes señalamos que la mayoría de ellos, consideran que lo normal de la actividad de la transaminasa sérica varía de 5 a 40 unidades, cifra dada por Wroblewsky y colaboradores en 500 casos normales estudiados (3); cuatro estadísticas más de diferentes autores (8) refieren cifras intermedias a éstas, pero ningún caso ni menos de 5 ni más de 40. Sin embargo, Walsh y colaboradores en artículo muy reciente (16) en vista de haber obtenido elevaciones de la transaminasa en un caso de infartos pulmonares y renales múltiples llaman la atención en la cautela con que deben interpretarse las curvas y consideran como límite normal el mismo de 40 unidades; elevación anormal pero no diagnóstica entre 40 y 100 unidades y como definitivamente anormal por encima de las 100 unidades.

SUMARIO DE LA ACTIVIDAD DE LA TRANSAMINASA SERICA
EN 701 PACIENTES

*(Chinsky y colaboradores, Sección Médica del Instituto de Investigación del Hospital
Judío de San Luis y del Departamento de Medicina de la Escuela de Medicina de la
Universidad de Washington)*

DIAGNOSTICO	Total casos	Normal	Niveles de Transaminasa	
			Límite normal	Alta
Infarto agudo miocardio	222	4	5	213
A. ECG. diagnóstico	169	4	1	164
B. ECG. no diagnóstico	53	0	4	49
1) Evidencia de autopsia	13	0	1	12
2) Evidencia clínica	40	0	3	37
Síndrome anginoso	109	99	10	0
Arritmias cardíacas	22	13	0	9
Edema Pulmonar agudo	27	19	7	1
enfermedades cardíacas varias	39	39	0	0
A. Insuficiencia congestiva crónica	26	26	0	0
B. Infarto Pulmonar	5	5	0	0
C. Pericarditis idiopática benigna	5	5	0	0
D. Miocarditis Tóxica	2	2	0	0
E. Endocarditis lenta	1	1	0	0
Hepatitis	21	0	0	21
A. Mononucleosis infecciosa	8	0	0	8
B. Hepatitis infecciosa o sérica	13	0	0	13
Cirrosis	19	6	1	12
Obstrucción biliar	23	4	1	18
Pancreatitis	26	6	3	17
Carcinoma metastático	30	15	2	2
Accidente vascular cerebral	15	13	0	2
Uremia	12	12	0	0
Postoperatorio	11	10	1	0
Lesiones traumáticas	13	8	2	3
Enfermedades misceláneas	112	98	5	9

Estas cifras estadísticas de extraordinario valor para dar validez general a la prueba ameritan un comentario en el cual se debe recalcar cómo el comportamiento de los niveles de la transaminasa aunque elevados en cirrosis, hepatitis, obstrucción biliar, y carcinoma metastático del hígado el grado de elevación y las curvas seriadas permiten inclinarse por una u otra condición, así en la hepatitis por virus y en las hepatitis tóxicas es donde se obtienen los niveles más altos de transaminasa de 10 a 40 veces las cifras normales, en tanto que la cirrosis de Laennec, lleva los niveles entre 50 a 250 unidades, algo más altos en la obstrucción biliar, aunque los límites entre estas dos afecciones así como en el carcinoma primario o secundario son tan estrechos, que son de pequeño valor en el diagnóstico diferencial a no ser que se hagan determinaciones seriadas.

La literatura sobre esta prueba, día con día se enriquece y va fijando cada vez en forma más precisa, sus utilidades y limitaciones. Ha sido nuestro interés al efectuar el presente trabajo despertar la inquietud en nuestros médicos y laboratoristas a fin de realizarla en nuestro medio, obtener resultados en nuestro rico material patológico el cual tan a menudo presenta peculiaridades y diferencias con el que nos relata la literatura extranjera, y al mismo tiempo contribuir a la difusión de una prueba que por sus fundamentos bioquímicos, es lógica, practicable en nuestros laboratorios y que bien interpretada al conocer su fisiopatología nos ayudará indudablemente en numerosas circunstancias.

TECNICA COLORIMETRICA PARA LA DETERMINACION CUANTITATIVA DE TRANSAMINASA EN SUERO

Los métodos primeramente descritos para la determinación cuantitativa de la TRANSAMINASA (glutámica oxalacética) son métodos espectrofotométricos que requieren el uso de aparatos y reactivos especiales que no todos los laboratorios tienen la facilidad de conseguir.

El método colorimétrico descrito por Tonhazy y colaboradores para la determinación de ésta enzima en tejidos, puede ser usado para la determinación de la actividad enzimática en el suero sanguíneo. Los resultados obtenidos por este método son perfectamente comparables con los que se obtienen por los métodos espectrofotométricos y presenta la ventaja de que la estimación de la enzima es muy simple, los reactivos son fáciles de preparar y se puede utilizar un fotocolorímetro del tipo corriente.

El método está basado en que la enzima al transferir el alfa amino nitrógeno del ácido aspártico al ácido alfa-ketoglutarico da como resultado la síntesis del ácido glutámico y del ácido oxalacético. Este último es convertido en piruvato por acción del citrato de anilina, y el piruvato reacciona con la 2-4 dinitro fenil hidrazina para dar lugar a la formación de la hidrazona correspondiente, esta es extraída con tolueno y en presencia de una solución fuerte de álcali da un compuesto coloreado cuya intensidad es medida en el **fotocolorímetro**.

La técnica descrita por Cabaud es la siguiente:

- 1) Agregar 0.5 de suero y 0.5 cc de agua destilada a cada uno de dos tubos de ensayo.
- 2) Añadir a ambos tubos 0.5 cc del reactivo SUSTRATO.
- 3) Inmediatamente después de que el sustrato ha sido agregado, colocar la gota de solución de ácido tricloracético y una gota de solución de citrato de anilina a uno de los tubos que servirá como ensayo en blanco.
- 4) Incubar ambos tubos por 20 minutos a temperatura ambiente (aproximadamente 26°C) y después de transcurrido este tiempo agregar una gota de ácido tricloracético y una gota de citrato de anilina, al segundo tubo el cual va a ser analizado para ver la actividad de la enzima (SGO-T).
- 5) Mezclar el contenido de ambos tubos y dejar en reposo por 20 minutos.
- 6) Agregar a cada uno de los tubos 0.5 cc. de solución reactivo de 2-4 dinitro fenilhidrazina y mezclar bien. Dejar en reposo por 5 minutos.
- 7) Agregar 2 cc. de tolueno y agitar vigorosamente.
- 8) Centrifugar por espacio de 5 minutos.
- 9) Retirar de la capa sobrenadante 1 cc. de tolueno y colocar en tubos especiales del colorímetro.
- 10) Agregar 3 cc. de solución alcohólica de hidróxido de potasio a cada tubo.
- 11) Leer en el foto-colorímetro con filtro 490, llevando a 100 por ciento de transmisión con el blanco.

El colorímetro puede ser calibrado usando una solución patrón de ácido pirúvico de la cual se hacen diluciones que contengan desde un microgramo hasta 500 microgramos por cc. Estas diluciones son tratadas igual que como se hace para la determinación. El porcentaje de transmisión, llevando a 100 por ciento con un blanco de agua destilada tratada de igual forma, se inscribe en papel semilogarítmico para obtener la curva de calibración.

Una unidad de SGO-T* se define como la actividad de 1.0 cc. de suero que da como resultado la formación de material cromogénico equivalente a 1 microgramo de ácido pirúvico bajo las condiciones de la prueba (20 minutos a 26 grados centígrados).

Reactivos:

- | | |
|---|-------------|
| 1) SUSTRATO: Acido d1- aspártico | 2.66 gramos |
| Fosfato monobásico de potasio | 2.00 gramos |
| Acido alfa ketoglurático | 0.60 gramos |
| Agua destilada c.sp. | 100 cc. |
| pH final.....7.4 (ajustado con solución de hidróxido de potasio). | |

* Transaminasa glutámica oxalacética sérica.

- 2) Solución de ácido tricloracético al 100%.
- 3) Solución de citrato de anilina:

Anilina	5 cc.
que son agregados a una solución que tenga 5 gramos de ácido cítrico en 5 cc. de agua destilada.	
- 4) Solución reactivo de 2-4 dinitrofenilhidrazina:

2-4 dinitrofenilhidrazina	100 mg.
Acido clorídrico concentrado	20 cc.
Agua destilada	80 cc.
- 5) Solución alcohólica de hidróxido de potasio:

Hidróxido de potasio	2.5 gramos
Alcohol etílico	100 cc.
- 6) Solución patrón de ácido pirúvico:

Acido pirúvico	1 gramo
Agua destilada casp.	1000 cc.

R E S U M E N

Se hace una revisión sucinta de la bibliografía asequible en nuestro medio de los fundamentos en que se basa la utilidad de la determinación de la transaminasa oxalacética glutámica en la ayuda diagnóstica de diferentes condiciones patológicas, con énfasis en procesos cardíacos y hepáticos. Se transcribe una técnica colorimétrica que se ha comprobado fácilmente realizable en nuestro medio con resultados satisfactorios. Se propone iniciar investigaciones en nuestro material patológico dadas las peculiares condiciones de nuestra patología regional.

S U M M A R Y

A brief bibliographical discussion on the fundamentals for the determination of glutamic oxalacetic transaminase is given, as a diagnostic procedure in several pathologic conditions, mainly in cardiac and hepatic diseases.

A colorimetric technique on the subject is recommended, since it is feasible in our environment with satisfactory results. Due to the peculiar conditions of our regional pathology research on this subject will be encouraged.

B I B L I O G R A F I A

1. CORONA, LEONIDAS.
Química normal y patológica de la sangre. Pág. 940. Empresa Editora Zig-Zag, S. A. Santiago de Chile, 1948.
2. MASON, H., AND WROBLEWSKI, F.
Serum Glutamic Oxalacetic transaminase activity in experimental and disease States. Arch. Int. Med. 99: 245-252. 1957.

3. WROBLEWSKI, F., AND LA DUE, J. S.
Serum Glutamic Oxalacetic transaminase activity as index of liver cell injury: a preliminary report. Ann. Int. Med. 43: 345-360.
4. WROBLEWSKI, F., JEWIS, G., AND LA DUE, J. S.
The diagnostic, pronostic and epidemiologic significance of serum glutamic oxalacetic transaminase (S-GO-T) alterations in acute hepatitis. Ann. Int. Med. 45: 782-800.
5. WROBLEWSKI, F., AND LA DUE, J. S.
Serum glutamic piruvic transaminase (SGP-T) in hepatic disease: a preliminary report. Ann. Int. Med. 45: 801-811.
6. LIEBERMAN, J., LASKY, I. I., DULKIN, S. I., AND LOBSTEIN, O.
Serum Glutamic Oxaloacetic transaminase in conditions associated with Myocardial Infarction I bodily trauma. Ann. Int. Med. 46: 485-496.
7. LIEBERMAN, J., LASKY, I. I., DULKIN, S. I., AND LOBSTEIN, O.
Serum Glutamic Oxaloacetic transaminase activity in condition associated with myocardial infarction. II Cerebral vascular accidents and Congestive heart failure. Ann. Int. Med. 46: 497-505.
8. CHINSKY, M., AND SHERRY, S.
Serum Transaminase as a diagnostic aid. Arch. Int. Med. 99: 556-568.
9. NYDICK, I., WROBLEWSKY, F., AND LA DUE, J. S.
Evidence for increased Serum Glutamic Oxalacetic Transaminase (SGO-T) Activity Following Graded Myocardial Infarcts in Dogs. Circulation. 12: 161. 1955.
10. CABAUD, P., LEEPER, R., AND WROBLEWSKI, F.
Colorimetric measurement of serum glutamic oxalacetic transaminase. The Amer. Jour. of Clin. Pat. 26 (9):1101-1105.
11. LA DUE, J. S., NYDICK, I., AND WROBLEWSKY, F.
Serum Glutamic Oxalacetic Transaminase as an Index of acute Heart Muscle Cell Damage. Circulation 12735. 1955.
12. OSTROW, B. H., AND STEINBERG, D.
Serum Transaminase in Myocardial infarction. Clin. Res. Proc. 3:112, 1955.
13. LOSNER, S., VOL. K. B. W. AND ARONSON, S. M.
Diabnostic aids in acute myocardial infarction: Clinical and experimental. AM. Heart J. 54: 225. 1957.
14. CHRISTIAN H. A.
Nearly ten decades of interest in idopathic pericarditis. Am. Heart J. 42: 645, 1951.
15. WROBLEWSKI, F.
Clinical significance of serum enzyme alterations associated with myocardial infarction. Am. Heart J. 54: 219, 1957.
16. WALSH, J. R., HUMOLLER, F. L., AND GILLICK, F. G.
Ann. Int. Med. 46: 1105, 1957.