

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE QUERETARO

ESCUELA DE CIENCIAS QUIMICAS

Biblioteca Central
UNIVERSIDAD AUTONOMA DE QUERETARO

DETERMINACION DE FOSFATASA ACIDA EN
PROBABLE CARCINOMA DE PROSTATA

T E S I S
QUE PARA OBTENER
EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
PRESENTA
MARIA EUGENIA LUNA MUÑOZ

No. Reg. H53457

TS

Clas. 616-99463

L961d

Con todo cariño a Raquel Muñoz, mi madre,
por la incalculable herencia que me deja
a costa de sus muchos sacrificios.

A mis hermanos

Rocio

Gabriel

David

Jaime

Araceli

Con un recuerdo especial para el
Sr. Raúl Luna Hernández.

A quienes facilitaron gran parte
del camino y a los cuales debe
gran parte de lo que soy:

Mis Maestros

Con un cariño muy especial para
el Prof. J. Gpe. Ramírez A.
y el I.Q. Jesús Venegas Vázquez

Con agradecimiento al Dr. J. Gpe. LLamas
y al Q.F.B. Sergio Hernández por su valiosa
colaboracion en ésta.

A mis compañeros Ignacio Sarabia
Jorge Villalón

Q ue siempre perdure nuestra amistad
a Lucrecia Ocampo

"DETERMINACION DE FOSFATASA ACIDA
EN PROBABLE
CARCINOMA DE PROSTATA"

I N D I C E

I.- Introducción	1
II.- Cáncer de Próstata	3
III.- Fosfatasas Acidas	8
IV.- Enzimas	13
V.- Material y Método	21
VI.- Resultados y Conclusión	25
Bibliografía	28

==== * =====

I N T R O D U C C I O N

Tomando en cuenta que el cáncer de próstata es uno de los padecimientos más frecuentes, desde el punto de vista urológico, en varones mayores de 40 años de edad; se llevó a cabo en el Instituto Mexicano del Seguro Social en la ciudad de Querétaro, una campaña con el fin de detectar el estadio temprano del carcinoma de próstata.

En 1935 Kutcher y Wolbers descubrieron que el tejido normal de la próstata humana era extremadamente rico en una enzima capaz de hidrolizar los compuestos fosfatados en medio ácido, a la que llamaron fosfatasa Acida. 4,5,7,8.

En 1938 Gutman y Gutman e independientemente Barringer observando el aumento de la fosfatasa Acida en pacientes con carcinoma prostático, desarrollando éste descubrimiento para el uso clínico. 2, 4.

La aplicación de esta observación al diagnóstico, pronóstico y evaluación del carcinoma ha sido sujeto a muchos estudios.

En 1949 Abul.- Fadl y King descubrieron un refinamiento para separar la fracción prostática de la fosfatasa ácida, basados en el principio de que el 1-tartrato no afecta a la fosfatasa ácida del plasma y de los eritrocitos, y en cambio inhibe la fosfatasa prostática. Este hallazgo bioquímico fué desarrollado posteriormente por Fischman y Lerner, quienes en 1953 desarrollaron la primera técnica exitosa de Fosfatasa Acida Fracción Prostática. 2,3,4.

==== * =====

C A N C E R D E P R O S T A T A

El carcinoma de próstata es la neoplasia que se desarrolla con más frecuencia en el hombre a partir de los 50 años , esta frecuencia aumenta en relación con la edad y que es aun más común entre los 65 y 75 años.
14

Hace más de 25 años, Young escribió: El recurso principal en el diagnóstico del carcinoma de próstata es el tacto rectal.¹³ Nada ha mejorado ni modificado ese concepto hasta ahora.

El tacto rectal debe realizarse en forma rutinaria en todos los hombres mayores de 45 años de edad.¹⁴

En las etapas tempranas el desarrollo del tumor es totalmente asintomático y es descubierto en el transcurso de la exploración física.

Vale la pena anotar que en los estadios tempranos del carcinoma de próstata es curable hasta en el 80 %

de los casos y sólo el tacto rectal, hecho cuidadosamente, puede descubrirlo.¹³

A medida que el tumor crece empiezan a aparecer los síntomas, siendo los más frecuentes:

- a).- Obstrucción urinaria (que tiende a ser progresiva)
- b).- Disuria.
- c).- Poliaquiuria.
- d).- Disminución en el calibre y en la fuerza del chorro de orina.
- e).- Retardo al iniciar la micción.
- f).- Goteo Terminal.
- g).- Retención aguda de orina.

La hematuria se encuentra en el 13 % de los casos y se acompaña con frecuencia de piuria acentuada.

Un dolor pélvico o lumbar indicativo de metástasis ósea es el primer síntoma en el 15 % de los casos.

El diagnóstico de carcinoma de la próstata debe descartarse en todos los hombres mayores de 45 años que presentan síntomas de obstrucción urinaria, o que se quejen de dolores pélvicos, lumbares o dorsales, de aparición repentina y de presentación nocturna preponderantemente.

Al tacto rectal, una área de induración en la próstata, aún a dimensiones mínimas, debe considerarse sospechosa de carcinoma hasta no demostrar lo contrario.

Inicialmente el carcinoma aparece como un nódulo duro, de consistencia pétreo que crece generalmente en el lóbulo posterior. Posteriormente invade la cápsula borra los límites de la glándula y se extiende hacia las vesículas seminales, fig. 1.

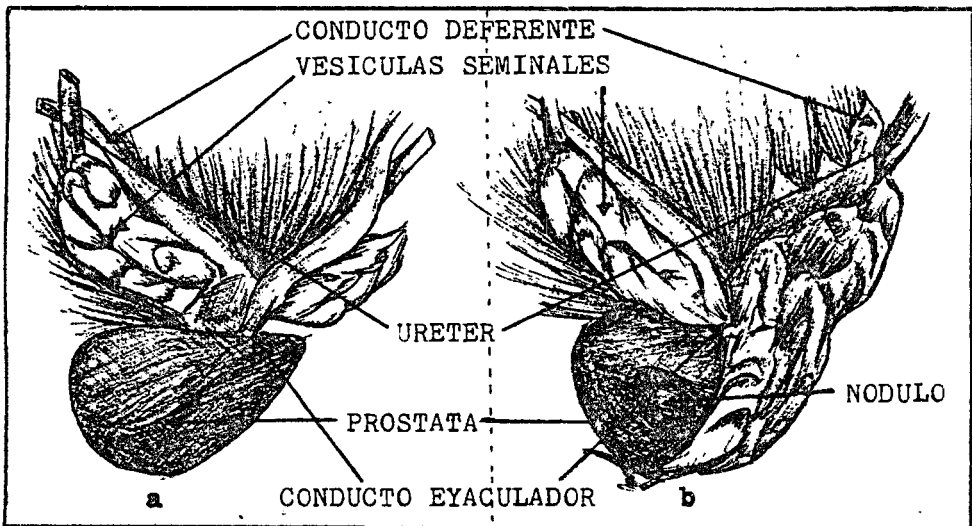


Fig. 1 : a).- Próstata Normal. b).- Carcinoma de Próstata.

El diagnóstico diferencial es en ocasiones difícil y requiere un estudio urológico completo y comprobación histológica definitiva. La litiasis prostática

la tuberculosis prostática y la hipertrofia benigna de esta glándula son los padecimientos que más frecuentemente confunden el diagnóstico.

La urografía excretora es normal en los estadios iniciales, mas tarde, aparece un defecto de llenado en la base de la vejiga por rechazamiento y crecimiento - prostático. Existe hidronefrosis unilateral o bilateral de acuerdo con la severidad de la obstrucción urinaria. No es raro descubrir la existencia de metástasis osteolíticas u osteoblásticas en la pelvis y en la columna vertebral que no son sospechadas clinicamente.

El estudio citológico de la secreción prostática es una rutina recomendable, debe advertirse que en caso de ser negativo, no excluye, de ningún modo, la existencia de un carcinoma.

Las fosfatasas ácida y alcalina, sólo se alteran en los casos avanzados, permaneciendo normales en los estadios iniciales.

El diagnóstico definitivo se establece por biopsia. Esta puede ser obtenida en diversas formas.

La biopsia por resección transuretral o a través del perine con la aguja de Silverman. Esta indicada en

aquellas próstatas en las que se considera que la invasión llega mas allá de la cápsula o estan tomadas las vesículas seminales, haciendo que el caso este fuera - de límite de la cirugía radical.

En cambio un nódulo pequeño de no mas de 2 cm. de diámetro, en el que no existen durante el estudio del enfermo evidencia bioquímica o radiológica de metástasis, justifica el que se haga un exposición quirúrgica por vía perineal de la lesión para poder tomar directamente y en el lugar preciso la muestra de tejido sospechoso, que permita al patólogo establecer el diagnóstico, que en caso de ser positivo ameritará una prostatectomía radical de inmediato.

Es cierto, desgraciadamente el hecho de que en muchos de estos nódulos pequeños, la falsa confianza emanada de una biopsia por aguja de Silverman o por resección en las que no se llegó al lugar preciso, difiere el diagnóstico y permite que el padecimiento evolucione a estadios incurables. 13,14 y 15

_____ * _____

F O S F A T A S A S A C I D A S

Las fosfatasas son definidas como las enzimas que catalizan la hidrolisis de ésteres del ácido ortofosfórico y que son ópticamente activas a un Ph de 7.0. ⁹

Se dividen en Fosfomonoestearasas que atacan los ésteres monofosfóricos solamente; Fosfodietearasas que atacan los ésteres difosfóricos; y Pirofosfatasas que atacan los ésteres pirofosfóricos.

En el suero se encuentran las fosfomonoestearasas las cuales en relación al máximo de PH se dividen en tres grupos:

TIPO I : PH óptimo de 8.6 a 9.4. Los tejidos más ricos en ella son las zonas de crecimiento de los huesos, la mucosa intestinal, la zona cortical del riñón, la placenta, el hígado y en menor grado el cerebro.

TIPO II : Ph óptimo de 5.0 a 5.5. Se encuentra en el hígado, pero principalmente en la glándula pros-

tática. Es llamada en realidad fosfatasa prostática.

TIPO III : Ph óptimo de 5.0 a 6.0. Se encuentra contenida esencialmente en los glóbulos rojos.

Las fosfomonoestearasas II y III se encuentran -- comunmente agrupadas bajo la denominación de Fosfata - sas Acidas, y se distinguen entre ellas por el origen, el Ph óptimo y por la diversa especificación ante al - gunos sustratos e inhibidores.

Las fosfatasas fueron encontradas histologicamente en la mayoría de los tejidos humanos. La próstata fué la que presentó mayor actividad por gramo de tejido.¹⁰ Aparentemente la enzima es elaborada por el epitelio - acinar de la glándula prostática, como demostró Gomori por técnica histoquímica especial. 5

La concentración de la enzima en la glándula humana del adulto es extremadamente alta, la enzima no aparece en apreciable cantidad en el tejido prostático - sino hasta la pubertad. Esta elevación es paralela a la de los andrógenos. 5,6

La alta concentración de la enzima en la próstata dio origen al uso de la determinación de la fosfatasa ácida en el diagnóstico y evolución del carcinoma de - próstata.

Los eritrocitos, riñón, bazo e hígado mostraron menor concentración de la enzima.⁵

Las fosfatasa^s ácidas de diferentes tejidos no son semejantes entre si, muestran marcadas diferencias con sustratos específicos y diferentes inhibidores. Así, la fosfatasa de los eritrocitos hidroliza al alfa - glicerofosfato más rápidamente que al beta - glicero fosfato, mientras que la fosfatasa del bazo actúa opuestamente.

Igualmente, la fosfatasa de los eritrocitos es inhibida por el formaldehído pero no por el tartrato, mientras que la fosfatasa prostática muestra la reacción contraria.

El diferente comportamiento de las fosfatasa^s ácidas respecto a diferentes sustratos e inhibidores forma las bases para los diferentes procedimientos designados para medir específicamente la fracción prostática.

El papel fisiológico de la fosfatasa ácida no es bien conocido. El rompimiento de la fosfocolina, la cuál está presente en alta concentración en el semen puede ser la única función de la fosfatasa ácida prostática. La enzima parece ser una eficiente fosfo-transferasa, catalizando la transferencia del radical

fosfórico del sustrato conveniente a un alcohol aceptor. 9

Cuando el cancer prostático metastatiza, la invasión de los canales sanguíneos y linfáticos se ve acompañada por el escape de la secreción prostática a la circulación. La fosfatasa ácida total se eleva en cerca del 80 % en los casos con metástasis óseas y en un 30 % en casos con invasión local o cuando el cáncer es confinado a la glándula. Puede no elevarse en hipertrofia prostática benigna. 5

Algunos trabajos han reportado aumentos significativos de la fosfatasa ácida después del masaje prostático. 11

Incrementos de la fosfatasa ácida serica fueron también reportados en la enfermedad de Gaucher, algunas enfermedades tromboembolicas, enfermedades renales crónicas y mieloma múltiple. 12

En la practica, los aumentos mas significativos se encuentran en el carcinoma de próstata, derivados de que la glándula prostática es particularmente rica en fosfomonoestearasa Tipo II, y que tal propiedad es conservada o exagerada en los casos de degeneración neoplásica. 4,5,6,9

Debe observarse que algunas formas iniciales de -
neoplásia prostática, los valores de la enzima en cuesti
tión, no muestran aumento significativo y a veces, so-
lo en casos de metástasis, se observa una brusca y eleva
vada subida. 11

== * ==

E N Z I M A S

Las enzimas se pueden definir como proteínas especiales, producidas solamente por células vivas, susceptibles solas o combinadas con varios factores no protéicos, de acelerar y regular los fenómenos químicos de la vida.

Aunque al principio se creyó que la actividad catalítica de las enzimas sólo se expresaba en las células intactas, la mayoría de las enzimas pueden ser extraídas de ellas sin pérdida de su actividad biológica. La localización de una actividad enzimática particular en un tejido o célula, en estado relativamente inalterado, se puede lograr frecuentemente por procedimientos histoquímicos, lo que ha orillado al reconocimiento de la disposición de las enzimas, sustratos y cofactores dentro de la célula.

Originalmente las enzimas fueron clasificadas se-

gún el sustrato sobre el que actuaban agregando el su-
fijo ASA; al presentarse el descubrimiento de los cien-
tos de enzimas existentes fue necesaria otra clasifica-
ción que diera las características específicas y cone-
sas de cada enzima.

La unión internacional de bioquímicos se encargó
de hacer la nueva nomenclatura sistemática de las enzi-
mas designándolas con un número de código con cuatro -
elementos.

La base del nombre de la enzima es la reacción -
global que cataliza, uando origen al primer número del
código, el cual coloca a la enzima dentro de los si- -
guientes seis grupos principales:

1o.)- OXIDOREDUCTASAS; catalizan la oxidación -
entre dos sustratos.

2o.)- TRANSFERASAS; catalizan la transferencia -
de un grupo distinto del hidrógeno entre un par de sus-
tratos.

3o.)- HIDROLAZAS; son aquellas que catalizan la
hidrólisis de los enlaces de tipo éster, éter, peptidi-
co, etc.

4o.)- LIASAS; son las enzimas que catalizan la -
remoción de grupos de los sustratos por mecanismos di-
ferentes de la hidrólisis, formando dobles ligaduras.

50.)- LIGASAS; catalizan la combinación de dos - compuestos acoplados a la ruptura de un enlace pirofosfórico con el ATP o compuestos semejantes.

60.)- ISOMERASAS; incluyen todas las enzimas que catalizan la interconversión de isómeros ópticos, geométricos o de posición.

El segundo número del código suministra una información más específica a cerca de la enzima.

Por ejemplo, en las transferasas este número indica la naturaleza del grupo que se transfiere.

El tercer número indica el tipo de molécula aceptora o bien, la índole química exacta del grupo manejado.

El cuarto dígito es para la enzima particular nombrada.

Un detenido examen revela que las enzimas en su mayoría pueden catalizar el mismo tipo de reacción con varios sustratos emparentados estructuralmente.

Con excepción de las racemasas, que interconvierten a los isómeros ópticos, las enzimas muestran en lo general una especificidad óptica por una porción de la molécula de sustrato o su totalidad.

Otro grupo particular actua sólo sobre agrupamientos químicos particulares; por ejemplo, la glucosidasa sobre los glucosidos, etc. Ciertas enzimas muestran un orden mas alto de especificidad de grupo como es el de la quimiotripsina que hidroliza preferentemente a los enlaces pépticos, en los cuales el grupo carboxilo es aportado por la fenil alanina o tirosina.

Todas las enzimas son proteínas que muestran las propiedades químicas y físicas de estos compuestos. - Muchas exigen para su actividad la presencia de un co-factor no protéico, este puede ser una molécula inorgánica sencilla, en cuyo caso se habla de activadores. - Otras catalizan las reacciones de sus sustratos sólo - en presencia de una molécula orgánica no protéica llamada coenzima. En un sistema en el cual se requiere - de coenzimas, el sistema completo u Holoenzima consiste de una parte protéica o Apoenzima, mas una parte - termoestable, dializable y no protéica o Coenzima. Al gunas coenzimas se encuentran firmemente unidas a las de otras coenzimas, reciben el nombre de Grupos Prostéuticos.

Ciertas enzimas, principalmente las digestivas - son sintetizadas y secretadas como precursores enzimauticos inactivos, recibiendo el nombre de Zimógenos o -

Proenzima. La conversión de la Proenzima a enzima activa es catalizada por enzimas proteolíticas o por hidrogeniones. El proceso de activación emplea la hidrólisis de enlaces peptídicos dejando al descubierto el centro activo de la enzima. Existen enzimas producidas por varios tejidos del cuerpo, en las que aparecen diferencias sutiles físicas, químicas e inmunológicas, pero que catalizan la misma reacción. Este grupo se conoce como isoenzimas y son formas físicamente distintas de la misma actividad catalítica.

La velocidad de las reacciones enzimáticas depende en gran parte de múltiples factores que tienen consecuencias prácticas para la medición de la actividad enzimática. Dichos factores son los siguientes:

TEMPERATURA.- La velocidad de una reacción catalizada por enzimas aumenta cuando se eleva la temperatura. La velocidad de muchas reacciones biológicas se duplica con un alza de 10°C y se reduce a la mitad si se decrece la temperatura 10°C . Fig. 2.

Hay una temperatura óptima a la cual la reacción es más rápida, por arriba de esa temperatura la velocidad de reacción decrece rápidamente debido a la desnaturalización calórica de la enzima. El incremen-

to de la velocidad al aumentar la temperatura óptima - resulta del incremento en la cinética de la molécula - reaccionante. Cuando la temperatura sube aun más la - energía cinética de la molécula enzimática se vuelve - tan grande que excede a la barrera energética para romper los enlaces secundarios que mantienen a la enzima en su estado catalíticamente activo, hay en consecuencia una pérdida de la estructura terciaria y paralelamente una pérdida de la actividad biológica.

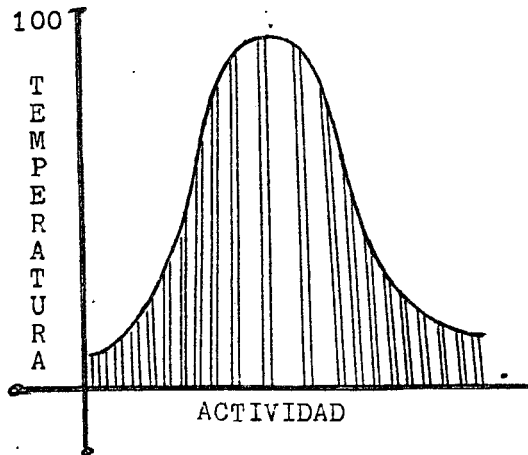


Fig. 2. TEMPERATURA
*
ACTIVIDAD

PH.- Las enzimas como proteínas, comparten con estas la propiedad general según la cual su estado de ionización depende del Ph. Los cambios moderados del Ph afectan el estado iónico de la enzima y del sustrato

probablemente la base de acción sobre el sustrato es un esquema particular de cargas eléctricas que forman el foco activo de la enzima. Fig. 3. Practicamente resulta necesario controlar el Ph del medio, lo que da una disposición más eficaz de las cargas eléctricas en la molécula y por lo tanto, la máxima actividad enzimática.¹⁰⁰

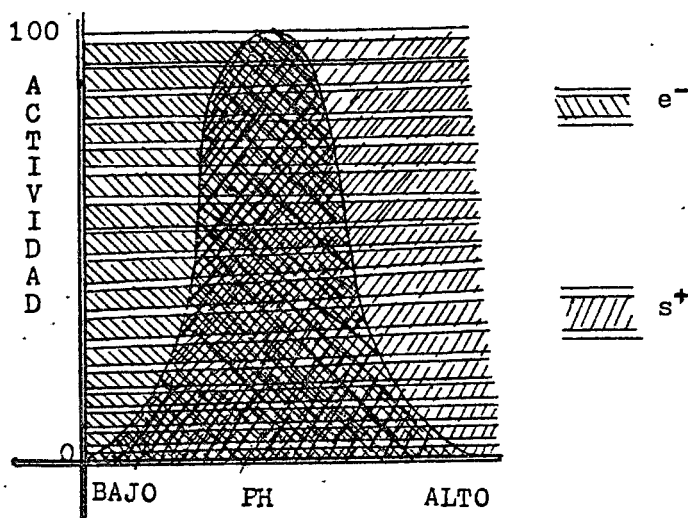


Fig. 3. EFECTOS DEL Ph.

CONCENTRACION DEL SUSTRATO.- Si se aumenta la concentración del sustrato mientras que las demás condiciones permanecen constantes, la velocidad inicial aumenta hasta un valor máximo y no más.

Al aumentar la concentración de moléculas de sus⁺

trato, son ocupados números progresivamente mayores de focos enzimáticos. Cuando todos los focos están cubiertos, la enzima funciona a la capacidad máxima y un nuevo aumento de concentración de sustrato no acelera ya la reacción.

Cuando la mitad de las moléculas de la enzima están saturadas con el sustrato, la velocidad es la mitad de la velocidad máxima alcanzable a la concentración particular de la enzima; la concentración del sustrato que produce la mitad de la velocidad máxima se conoce como K_M o Constante de Michaelis.

CONCENTRACION DE LA ENZIMA.- La velocidad inicial de una reacción catalizada enzimáticamente es directamente proporcional a la concentración de la enzima.^{16,17}

===== *

M A T E R I A L Y M E T O D O

A).- MATERIAL BIOLÓGICO: suero de 148 pacientes mayores de 40 años.

B).- MATERIAL Y EQUIPO: 1).- Substancias.

2).- Reactivos.

3).- Material y Equipo.

1).- Substancias: a.- Acido Nitríco q.p.

b.- Hidróxido de Sódio q.p.

c.- Acido Clorhídrico q.p.

d.- p-nitrofenil fosfato disódico q.p.

e.- p-nitrofenol q.p.

2).- Reactivos: a.- Hidróxido de Sódio 0.2 N

b.- Hidróxido de Sódio 0.1 N

c.- Buffer Acido.

d.- Stock Sustrato en tabletas.

e.- Solución Estandar Concentrada 10ml_v/l

Para preparar las soluciones que se utilizan en el desarrollo de la técnica, hacer las siguientes mezclas:

*Sustrato Buffer Acido - Ph 4.8: Se prepara en el momento de usarse. Disolver una tableta de Stock sustrato en 1.2 ml. de agua destilada y añadir la misma cantidad de Buffer Acido.

*Solución Estandar Diluida 0.05 mM/l: Aforar 5 ml. de la solución estandar concentrada a 1000 ml. con agua destilada.

3).- Material y Equipo: Los habituales en el laboratorio de química clínica.

C).- METODO: Bessey Lowry - Brock.

a).- Fundamento: Las fosfatasas rompen el grupo fosfato del p-nitrofenil fosfato, con formación de p-nitrofenol libre, que en solución ácida diluida es incoloro. En medio alcalino se transforma en nitrofenolato con coloración amarilla intensa, proporcional a la cantidad de enzima presente. La reacción se efectúa durante 30 minutos exactamente y se detiene por la adición de hidróxido de sodio que inactiva la enzima y al mismo tiempo diluye el color del nitrofenolato. La

unidad enzimática se define como el número de milimoles de p-nitrofenol formados en 60 minutos por litro de suero.

b).- TECNICA:

- 1o).- Marcar tres tubos con los números 1,2 y 3.
- 2o).- Agregar 1 ml. de sustrato buffer ácido precalentado a 37°C a los tubos 1 y 2.
- 3o).- Añadir 0.2 ml. de suero problema al tubo 2 y 0.2 ml. de agua al tubo 1.
- 4o).- Incubar a 37°C durante 30 minutos exactamente.
- 5o).- En el tubo 3 mezclar 5 ml. de hidróxido de sodio 0.1 N y 0.2 ml. de suero.
- 6o).- Agregar 4 ml. de hidroxido de sodio 0.1 N a los tubos 1 y 2. Mezclar por inversión.
- 7o).- Leer en 415 ml. o con filtro a 410. Ajustar a 100 por ciento de transmitancia con el tubo 1 y leer el tubo 2.
- 8o).- Ajustar a 100 por ciento de transmitancia con hidróxido de sodio 0.1 N y leer el tubo 3.

Unidades de Fosfatasa Acida = unidades del tubo 2 menos unidades del tubo 3.

VALORES NORMALES: Fosfatasa Acida

Masculino	0.13 - 0.63 U
Femenino	0.01 - 0.56 U

c).- CALIBRACION:

TUBO No.	AGUA DEST. Ml.	HIDROXIDO DE SODIO 0.2N Ml.	SOL. ST. DIL.0.05mm.	UNIDADES ACIDAS
1	10	1.1	0	0
2	8	1.1	2	0.47
3	6	1.1	4	0.94
4	4	1.1	6	1.40
5	2	1.1	8	1.87
6	0	1.1	10	2.34

Llevar a 100 por ciento de transmitancia con el tubo No. 1. Leer a 415 mu en filtro 410.

===== * =====

R E S U L T A D O S Y C O N C L U S I O N

La dosificación de la fosfatasa ácida se llevó a cabo en 148 pacientes, en quienes se encontró por tacto rectal y cuadro clínico, sospecha de carcinoma de próstata. La sospecha se fundó en la aparición del nódulo prostático endurecido en el lóbulo posterior de la glándula. Se les dosificó también fosfatasa alcalina, se les tomó urografía escretora y serie metastásica. A todos ellos se les practicó biopsia transperineal del nódulo sospechoso, estudiando histológicamente el tejido obtenido.

La edad promedio de los pacientes fue de 54.5 años siendo la máxima 74 años y la mínima de 42 años; tomando en cuenta que fue una campaña dirigida a los varones mayores de 40 años. Se encontraron 16 casos sin ninguna sintomatología prostática pero que al tacto rectal resultaron sospechosos. El resto de los pacientes presentaron cuadros de molestias de tipo prostático en mayor o menor grado.

Se cubrierón én los 148 pacientes unicamente 2 - con estadio A del carcinoma, de acuerdo a la escala de Wittmore, estos dos casos fuerón sometidos a prostatectomía radical y se encuentran sin actividad tumoral - aparente.

Se descubrió un caso de carcinoma de próstata en estadio C con metástasis el cual falleció a los 6 me - ses.

De las 148 dosificaciones de fosfatasa ácida, solamente en 3 casos se encontrarón ligeramente aumentadas, que no coincidió con el estudio histológico de la biopsia y que se consideraron como falsas positivas; - se piensa que esta elevación mínima fue causada posi - blemente por el masaje prostático efectuado.

El objeto de este trabajo es demostrar que la dosificación de fosfatasa ácida desde el punto de vista clínico es de muy poca utilidad y que debe efectuarse solo en casos en que las metástasis hayan sido sospe - chosas por gamagrafía o vislumbradas con sus lesiones características en las series óseas metastásicas.

La experiencia de esta pequeña casuística, apoyada en las citas bibliográficas que acompañan al presen

te trabajo es: LA DOSIFICACION DE LA FOSFATASA ACIDA NO TIENE NINGUNA UTILIDAD EN LOS CASOS INCIPIENTES DE CARCINOMA DE PROSTATA Y QUE ES DUDOSA SU UTILIDAD AUN EN CASOS AVANZADOS CON METASTASIS A DISTANCIA, y que sólo ha de solicitarse en aquellos casos que han de - mostrado lesiones óseas, unicamente para compaginar la esperada elevación de la fosfatasa ácida.

==== * =====

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

- 1.- Utilidad de la exploración de las actividades enzimáticas en los Carcinomas de Próstata. Palazzotto et al clínica urológica de la Universidad de Palermo.
- 2.- Prostatic Fraction of Acid Phosphatase Versus Total Acid Phosphatase. Carl Peterson. The Journal of Urology. Vol. 85 No. 4 April 1961 643.
- 3.- Fosfatasa Acida en Urologia. Richard Doe y Ulysses Seal. Universidad de Minnessota.
- 4.- Elevation of the Acid Phosphatase in Bening Prostatic Disease. P. Jay Howar Jr. and Elwin Fraley. - Journal Urology 94N 697 Dic. 65.
- 5.- Serun "Acid" Phosphatase in patients with Carcinoma of the Prostate Gland. Alexander Gutman. M. D. V. BIOL. CHEM. 136, 201, 1940.
- 6.- Acase Report of a High Serum Acid Phosphatase level in Metastatic Prostatic Adenocarcinoma. Sullivan and Rama Murthy. Journal Urology. Vol. 106 Sept. 1971.
- 7.- Serun Prostatic Acid Phosphatase levels in Proved cases of Carcinoma or Bening Hypertrophy of the -

- Prostate. Willet Whitmore Jr. Oscar Bodnasky M.D.
- 8.- Valor Semiológico de las Fosfatasa Acidas. Von - Niderhausen et al. Ann Urol (Paris) 4,205 - 11 Sept. 1970.
 - 9.- Handbook of Clinical Laboratory Data. 2a. Edision pags. 322 - 324.
 - 10.- The Acid Phosphatase of the enlarged and malignant prostate gland with some observations hystopatolgy as reveled by Gomori's stiring. Domwey, Hospital, Swansea.
 - 11.- El masaje prostático en relacion con los niveles de fosfatasa ácida en el plasma. Biss M. Still and Turner Warwick. Institute of Urology London University.
 - 12.- Pruebas Químicas en el Diagnóstico de Carcinoma de Próstata.
 - 13.- Carcinoma de Próstata. JAMA Julio 31 - 1954 Vol. 155.
 - 14.- Carcinoma de la Próstata. British Medical Journal Jun - 9 - 75.
 - 15.- Cáncer de la Próstata. Revista del I. M. S. S.
 - 16.- Métodos de Laboratorio. 2a. edision . Lynch, Raphael, Mellor, Spare, Inwood. pags. 320 - 334.

17.- Química Fisiológica 3a. edision. Jarold Harper.
págs. 138 - 185.

— * —