

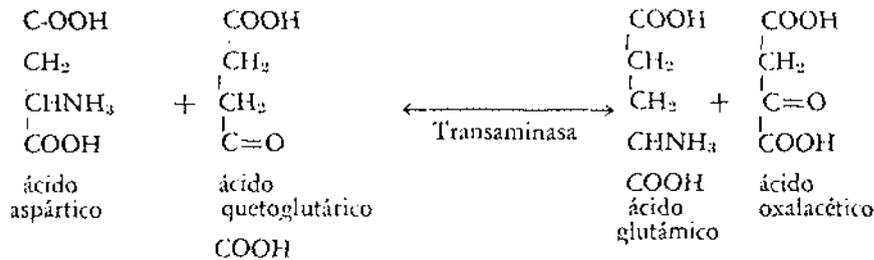
## Evolución natural de la transaminasa glutámica oxalacética y de la bilirrubina en la hepatitis viral

por

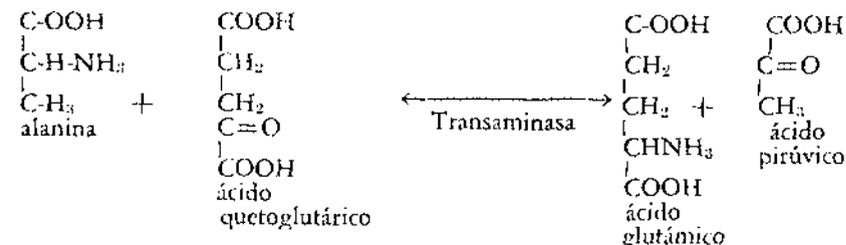
Dr. Guido Miranda G.\*

Dr. Rodolfo Vinocour G.\*

Transaminación es un mecanismo fisiológico mediante el cual, un aminoácido puede transponer un radical amínico a un queto-ácido, para formar en nuevo aminoácido y un nuevo queto ácido. Esta conversión reversible se lleva a cabo mediante enzimas llamadas transaminasas, que se pueden encontrar principalmente en el músculo estriado, hígado, cerebro y riñón, aunque se ha demostrado su presencia en otros tejidos (1). Las más conocidas de estas transaminasas son, las llamadas "oxalacética" y "pirúvica". La transaminasa glutámica oxalacética transporta el grupo amínico del ácido aspártico, al ácido queto-glutámico, formando un nuevo amino-ácido, el glutámico y un nuevo queto-ácido, el oxalacético.



La transaminasa glutámico-pirúvica hace la transferencia del radical amino de la alanina al ácido queto-glutámico para transformarlo en ácido glutámico y otro queto-ácido, el ácido pirúvico.



Las concentraciones de estas enzimas, han sido determinadas en los distintos tejidos y especies. Giusti y Coltorti (8), señalaron que la transaminasa

\* Servicio de Medicina, Hospital Central de la Caja Costarricense de Seguro Social.

glutámico pirúvica alcanza en el tejido hepático humano, concentraciones cuatro veces superiores a las correspondientes al miocardio, mientras que esta misma enzima se encuentra en concentraciones superiores, en el músculo cardíaco de las ratas, según Awapara y Seale (1). En el miocardio de la especie humana, es mayor la proporción de la transaminasa glutámica-oxalacética que la de la transaminasa pirúvica, mientras que ésta alcanza nuevamente concentraciones superiores que la oxalacética en el tejido hepático (19) (21) (9). Simultáneamente se ha determinado la presencia de estas enzimas en el suero humano, aceptándose en la actualidad los valores de 5 a 40 unidades, como sus límites normales (19).

Wroblewsky y La Due introdujeron hace pocos años en la clínica, el concepto de que el sufrimiento con necrosis de los tejidos ricos en estas enzimas, al liberar su contenido en la proximidad del torrente circulatorio, elevaría sus niveles séricos. De inmediato, esta prueba adquirió un enorme valor práctico en su aplicación clínica. Demostraron que en diferentes padecimientos hepáticos o miocárdicos, debido a agentes infecciosos, isquémicos, o tóxicos, los valores circulantes elevados de estos fermentos, permiten precisar su diagnóstico y seguir la evolución con características hasta entonces desconocidas (19) (21) (22) (20) (7) (18). Como era de suponer, tanto Wroblewsky y La Due, como muchos otros investigadores que han reportado su experiencia posteriormente, han continuado enriqueciendo el concepto de la utilidad de la determinación de las transaminasas. En esta forma ha llegado a ser considerada entre las pruebas de primera importancia para el diagnóstico de cardiopatías como el infarto del miocardio y en las hepatopatías, su determinación en los padecimientos agudos asociados a necrosis, tales como las infecciones por virus o en intoxicaciones por distintas sustancias de uso terapéutico o industrial, permite hacer una mejor evaluación de cada caso, especialmente en lo que se refiere a diagnóstico, evolución y pronóstico (17) (9) (10) (3) (14). Es más, si se tiene en mente el concepto de que la elevación de la transaminasa representa puramente necrosis celular, se puede hacer el diagnóstico de algunas lesiones parenquimatosas hepáticas, que no van ligadas necesariamente a gran trastorno funcional (17) (16) (4) (12) (15). De ahí que la aparición y evolución de la ictericia, como evidencia de trastorno funcional, no guardará más relación con el nivel de transaminasa, que la existente en cada caso entre necrosis celular y disfunción hepática (19) (21) (22). Incluso se ha demostrado una directa proporción (2) (23) (17) (7), entre la elevación de los niveles de la transaminasa del suero y el grado de necrosis celular, lo que permite evidenciar y cuantificar la destrucción del parénquima hepático, como secuela activa en cualquier síndrome icterico. En los procesos crónicos, tales como cirrosis, carcinomatosis primaria o secundaria, también ha resultado una prueba de gran valor, sobre todo para estimar la progresión de estos padecimientos (13).

En el curso del tiempo, la transaminasa glutámica oxalacética ha adquirido mayor utilidad y empleo que la transaminasa glutámica pirúvica, por ser aplicable indistintamente tanto a las cardiopatías como a las hepatopatías ya mencionadas, así como también, por la mayor constancia en los resultados obtenidos. La transaminasa glutámica pirúvica, por su concentración selectiva en el hígado

de la especie humana, adquiere valor casi específico en los padecimientos crónicos de la célula hepática (21) (17) (10) (20) (18) (13) (14) (11) (5)

Son muchos los autores que han demostrado los altos niveles obtenidos en las determinaciones de transaminasa glutámica oxalacética, en el suero de pacientes con hepatitis por virus. Siendo este un padecimiento de gran frecuencia en nuestro medio, nos hemos propuesto analizar en el presente trabajo, la curva natural de la transaminasa glutámica oxalacética que presentan estos pacientes.

En una publicación anterior, uno de nosotros (16), señaló la gran frecuencia de la cirrosis post-necrótica en nuestro medio. Es bien sabido que la hepatitis viral constituye uno de los agentes causales de este tipo de cirrosis. Por lo tanto, conviene estimar la participación de la necrosis celular en nuestras hepatitis virales y su tiempo de evolución, por la importancia que pueda tener en el correcto tratamiento de esta afección. Desde hace mucho tiempo se conoce la importancia del reposo en el tratamiento de la hepatitis viral y de ahí que estas pruebas hayan venido a ser un valioso complemento en la aplicación de ciertas pautas terapéuticas. Por otra parte, la existencia de algunos procesos parenquimatosos sin ictericia y que mantienen un carácter inflamatorio con participación de necrosis, cuya magnitud es muy difícil de precisar, hacen que una prueba como la determinación de la transaminasa glutámica oxalacética en el suero, revele todas estas condiciones.

Así, es nuestro propósito en el presente trabajo, observar el comportamiento de la transaminasa glutámica oxalacética en la hepatitis por virus, conocer sus niveles y sus fluctuaciones en el tiempo, así como su utilidad en comparación con resultados de otras pruebas especialmente usadas en el diagnóstico de las ictericias.

### MATERIAL

Hemos reunido 50 casos con diagnóstico clínico de hepatitis por virus, hospitalizados durante el último año y medio en el Servicio de Medicina del Hospital Central de la Caja Costarricense de Seguro Social. Todos fueron sometidos al tratamiento rutinario de reposo en cama, dieta hipograsa, aporte vitamínico y lipotrópicos. Se excluyen los pacientes a los que se les prescribió corticoides, o no se han tomado en cuenta las determinaciones de transaminasa a partir del momento en que a algunos se les comenzó a suministrar dicho medicamento. Estos 50 casos comprenden hombres y mujeres mayores de quince años. En todos se hizo determinación periódica de bilirrubina directa al minuto y total, para los efectos del presente trabajo. La determinación de esta transaminasa se efectuó en 35 pacientes, también en forma periódica, desde que ingresaron al Servicio hasta que se les declaró curados. Los valores han sido inscritos en forma de una curva, a fin de establecer comparación entre los resultados obtenidos para las determinaciones de transaminasa glutámica oxalacética y de bilirrubina fraccionada.

### EVOLUCION DE LA TRANSAMINASA GLUTAMICA OXALACETICA SERICA.

Si bien es cierto que en la especie humana las cantidades de esta enzima

son menores en el hígado que en el miocardio (19) (21), la extensión de la masa afectada hace que las elevaciones reportadas en los procesos inflamatorios del hígado, sean las más altas conocidas (19) (21) (22) (17) (20) (7).

En la hepatitis por virus, la elevación de la transaminasa se encuentra tanto en el período anictérico como durante la fase icterica. Asimismo se la aprecia elevada en las llamadas formas anictéricas.

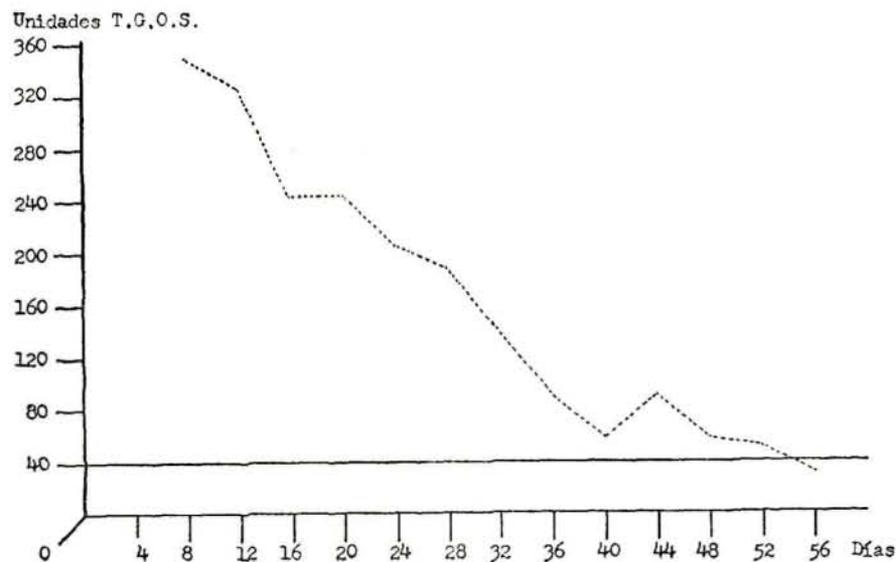
Wroblewsky y La Due (19) (21) y posteriormente otros, han demostrado su elevación no sólo en las formas clínicamente sintomáticas, sino también en simples contactos que no desarrollan enfermedad posterior. De igual manera se conoce la importancia del esfuerzo físico durante la fase activa del padecimiento, que también produce aumento de la transaminasa sérica.

Zelman, Wang y Appelhanz, encontraron una directa proporción entre el grado de necrosis existente en el parenquima hepático y la elevación del fermento en el torrente circulatorio (23). Friend, Wroblewsky y La Due, demostraron que la necrosis está en proporción directa con la cantidad de virus inoculado experimentalmente (7).

Nuestros 35 casos en estudio comenzaron a ser observados al final de la primera semana de sintomatología, período que representó la época más temprana de consulta. Para efectos de esquematización hemos dividido los resultados obtenidos en períodos de cuatro días y los hemos inscrito en una curva en que la abscisa representa el tiempo comprendido como período sintomático y la ordenada, los niveles de transaminasa oxalacética, en unidades.

## COMPORTAMIENTO DE LA TRANSAMINASA

COMPORTAMIENTO DE LA TRANSAMINASA



En esta forma observamos que el nivel promedio más alto de transaminasa, se registró al final de la primera semana de síntomas, con un valor de 351 unidades. Las determinaciones del día doce, 326.4 unidades, ya tienen un promedio inferior a las primeras y las del día dieciséis continúan en descenso: 242.4 unidades. Los resultados del día veinte son prácticamente iguales a los anteriores (243 unidades), pero los del día veinticuatro van decreciendo: 225.7 unidades; al final de la cuarta semana, el día veintiocho, los valores han bajado a 138 unidades y cuatro días después son de 138.5 unidades. El día treinta y seis del período sintomático, el promedio de transaminasa es de 91.9 unidades y el día cuarenta ha llegado a 59.7 unidades. Se registró una pequeña elevación a 89.7 unidades, al final del día cuarenta y cuatro, pero el día cuarenta y ocho vuelve a 59.1 unidades y el día cincuenta y dos, a 50 unidades. El día cincuenta y seis, prácticamente al término de la octava semana del inicio de los síntomas, los valores de transaminasa alcanzan por fin su límite normal: 30 unidades.

En resumen, la curva de las determinaciones periódicas de la transaminasa glutámica oxalacética en la hepatitis a virus, demuestra que cuando los pacientes son hospitalizados una semana después de iniciarse los síntomas, aquella se encuentra ya en una etapa de descenso, lo que hace suponer que su acmé fue alcanzado poco tiempo antes. La caída de los niveles de transaminasa en el suero, se produce en forma paulatina y gradual, alcanzando su normalización en el curso de la octava semana posterior al comienzo de la sintomatología.

Hacemos notar, que habiendo tenido muchos casos de hepatitis por virus, que consideramos en condición muy severa, en ningún caso encontramos los niveles extraordinariamente altos de transaminasa, que reportan algunos autores (19) (21) (22) (17) (20) (18) (15), ya que el nivel individual máximo obtenido, fue de 673 unidades.

### COMPORTAMIENTO DE LA BILIRRUBINEMIA

La ictericia es uno de los principales motivos de consulta del enfermo y para el clínico representa probablemente el dato principal para orientar su diagnóstico, casi siempre fácil. En contraste, la forma anictérica de hepatitis viral es de diagnóstico difícil y no cabe duda de que la determinación y comportamiento de las transaminasas, significa uno de los principales hallazgos. Clásicamente el cuadro clínico de la hepatitis viral comprende, además del período de incubación, de magnitud variable, una corta etapa preictérica que termina con la aparición de la ictericia, para dar lugar a la de niveles altos de bilirrubina en la sangre, que se prolonga habitualmente por cuatro o seis semanas y constituye la parte más llamativa de la enfermedad. Por mucho tiempo la observación de la ictericia, a través de las determinaciones periódicas de sus niveles de bilirrubina directa al minuto y total, sirvió de base al criterio clínico, para estimar la evolución de cada caso. Se sigue aceptando como índice para declarar curado un caso, la normalización de los niveles de bilirrubinemia, puesto que el hígado ha recuperado entonces su capacidad funcional, por lo menos en lo que a pigmento biliar se refiere y que parece ser una de sus funciones más delicadas, (6).

En nuestros 50 casos se hicieron determinaciones periódicas y conjuntas de bilirrubina directa al minuto y bilirrubina total. Siguiendo el mismo criterio que para la transaminasa, hemos dividido las determinaciones en períodos de cuatro días. Desglosaremos en primer término los resultados correspondientes a la bilirrubinemia pronta o minuto.

### COMPORTAMIENTO DE LA BILIRRUBINA PRONTA



Al final de la primera semana del período sintomático, o sea el día octavo, la bilirrubinemia directa alcanzó 4.7 mgms%. En el día doce los niveles han ascendido a 5.1 mgms%, valor que se mantiene el día dieciséis, para mostrar otro ascenso el día veinte, en que se registró una bilirrubinemia directa al minuto de 5.9 mgms%, valor que representa el promedio más alto alcanzado. De ahí en adelante comienza el descenso en una forma tan rápida y pronunciada, que constituye una característica propia de este período, con 3.9 mgms% el día veinticuatro y 2.4 mgms% el día veintiocho. El día treinta y dos los valores son aún más bajos, 2.2 mgms%; el día treinta y seis llegan a 1.1 mgms%. El día cuarenta, la caída del nivel ya no es tan rápida y se encuentra en 0.9 mgms%; para el día cuarenta y cuatro se consigna 0.85 mgms% y para el día cuarenta y ocho, 0.65 mgms%. Del día cincuenta y dos en adelante, los niveles obtenidos son prácticamente normales.

Es decir, la bilirrubinemia directa minuto o pronta, comenzó a ascender con la aparición de la ictericia y al final de la tercera semana alcanzó sus valores máximos, para iniciar entonces un descenso rápido y pronunciado, entre los días veinte y treinta y seis (cuarta y quinta semanas), haciéndose paulatino después, hasta normalizarse enteramente durante la octava semana, o sea, a los cincuenta y dos días del período de estado, apenas unos pocos días antes de la normalización de los niveles de transaminasa en el suero.

La conducta de la bilirrubinemia total es sorprendentemente semejante.

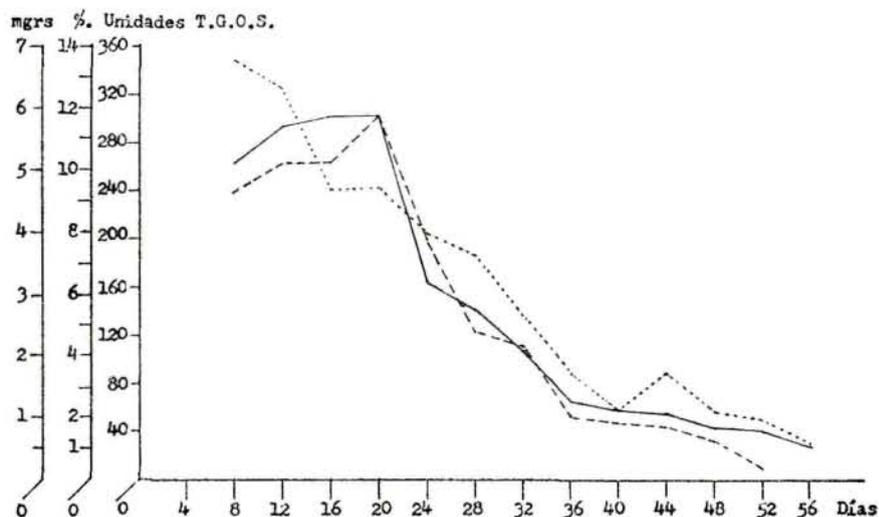
Al final de la primera semana del período sintomático, la ictericia alcanza 10.1 mgms% de bilirrubina total. En el día doce continúa el ascenso a 11.5 mgms% y llega el día dieciséis a 11.7 mgms%, nivel que se mantiene al final del día veinte y que corresponde al nivel promedio máximo de bilirrubinemia total, que coincide cronológicamente con el acmé logrado por la bilirrubinemia pronta o directa. De ahí en adelante también se inicia el descenso con una rápida caída a 6.4 mgms% el día veinticuatro y 5.5 mgms% el día veintiocho. El día treinta y dos los niveles han descendido a 4.1 mgms% y el día treinta y seis llegan a 2.5 mgms%. En adelante el descenso es menos pronunciado, registrando 2.2 mgms% el día cuarenta y 2.1 mgms% el día cuarenta y cuatro. En el día cuarenta y ocho el dato obtenido fue 1.7 mgms% y el día cincuenta y dos, 1.6 mgms%, para lograr su normalización el día cincuenta y seis, con 1.2 mgms% de bilirrubinemia total. Es decir, que en la octava semana tenemos también, normalización de los niveles de bilirrubinemia directa pronta y bilirrubinemia total, alcanzándose el fenómeno en forma simultánea.

Merece destacarse el hecho de que la ictericia de la hepatitis viral alcanza su punto máximo al final de la tercera semana, para iniciar entonces un descenso rápido y pronunciado durante dos semanas; paulatino y gradual el resto del tiempo, hasta una completa normalización al final de la octava semana. Entre la bilirrubinemia pronta y la total, existe un estrecho paralelismo. La primera constituye el 60% de la segunda durante el período de máxima ictericia, para oscilar después sus porcentajes alrededor del 40% durante la fase de decrecimiento.

### COMPORTAMIENTO DE LA BILIRRUBINA TOTAL



Si inscribimos en un gráfico las curvas obtenidas para los niveles de transaminasa glutámica oxalacética en el suero, así como las determinaciones de bilirrubina directa al minuto y total, podremos ver que existe una disociación



absoluta hasta el final de la tercera semana del período sintomático, ya que los niveles de transaminasa son muy altos desde el comienzo de las determinaciones y las hemos encontrado en fase decreciente en nuestro estudio, mientras que los niveles de ictericia se encuentran en una fase ascendente y sólo alcanzarán su máximo en el día veinte, momento en el cual las tres curvas se juntan para iniciar entonces una evolución descendente, paralela, alcanzando así una normalización simultánea en el curso de la octava semana. O sea, que si bien es cierto, la transaminasa glutámica oxalacética nos ilustra acerca del grado de necrosis existente en la hepatitis por virus, en los casos de evolución benigna su recuperación se hace al mismo tiempo que desaparece la ictericia. Coinciden nuestros hallazgos con lo ya expuesto por Katz, Ducci y colaboradores (11), en el sentido de que la evolución de la transaminasa, en los casos de hepatitis por virus que van a la recuperación completa, no ofrece mayor ventaja que el estudio de la bilirrubina. Es decir en este padecimiento, a juzgar por los resultados de la transaminasa y la bilirrubina, el parenquima hepático parece presentar un más importante componente necrótico que trastorno funcional. Posteriormente alcanza una recuperación anatómica y funcional, completa y simultánea y si bien es cierto que cada prueba nos ilustra acerca de las condiciones de cada uno de los factores mencionados mostrando facetas diferentes, su evolución es paralela.

## R E S U M E N

1. Se conoce con el nombre de transaminasas, a las enzimas que tienen a su cargo la función de transaminación, la cual consiste en la transposición de un radical amínico de un amino ácido a un queto ácido, para dar origen a un nuevo amino ácido. Las más conocidas de estas transaminasas son las llamadas glutámico oxalacética y glutámico pirúvica.

2. Las transaminasas se encuentran en diferentes concentraciones en los tejidos, especialmente hígado, miocardio, músculo esquelético, cerebro y riñón. La transaminasa glutámico pirúvica, en la especie humana se encuentra concentrada mayormente en el hígado y la glutámico oxalacética en el miocardio.

3. Wroblewsky y La Due demostraron que cuando tejidos ricos en transaminasa, tales como el miocardio y la célula hepática, presentan necrosis, la liberación de estas enzimas puede ser detectada en el suero sanguíneo, por elevación de sus niveles normales.

4. La determinación del nivel sérico de transaminasa glutámico oxalacética, ha alcanzado una extraordinaria difusión en la clínica, dada su gran aplicación en algunas cardiopatías y hepatopatías, especialmente aquellas que presentan un proceso necrótico agudo. La transaminasa glutámico pirúvica tiene un valor casi específico, en los padecimientos hepáticos crónicos.

5. Se han reunido 50 pacientes con hepatitis por virus, a los cuales se les hicieron determinaciones periódicas de transaminasa glutámico oxalacética y bilirrubina pronta un minuto y total, con el objeto de establecer comparación entre la conducta de cada una de estas pruebas de laboratorio. El estudio de la transaminasa glutámico oxalacética se practicó solamente en 35 pacientes del total de 50.

6. Las determinaciones de la transaminasa glutámico oxalacética, se iniciaron al final de la primera semana, continuándose periódicamente cada cuatro días. Las determinaciones iniciales fueron las que mostraron valores más altos, con un promedio de 351 unidades.

7. En la hepatitis por virus, de evolución benigna, la transaminasa va cayendo paulatinamente desde los altos niveles encontrados al iniciarse el período icterico, hasta su normalización, la cual coincide con la desaparición de la ictericia, que se prolonga hasta la octava semana.

8. Se deja anotado, que en ninguna de las determinaciones obtuvimos los niveles extraordinariamente altos que reportan algunos autores, no obstante la presencia de varios casos de hepatitis viral en condición severa.

9. La conducta de la bilirrubinemia total es del todo semejante a la de la bilirrubinemia directa.

Cuando los pacientes ingresaron al Hospital, al término de la primera semana del período sintomático, su ictericia se encontraba en la fase ascendente, alcanzando su acmé al final de la tercera semana, con un valor promedio de 11.7 mg de bilirrubina total y 5.1% para la directa al minuto.

10. Las semanas cuarta y quinta del período de estado, se caracterizan por una rápida caída de la bilirrubina, que forma un verdadero componente rá-

pido en la curva de resolución de la ictericia. La regresión de ambas bilirrubinas al nivel normal, se produjo en el transcurso de la octava semana del período de estado.

11. Existe una disociación en el comportamiento de la transaminasa glutámica-oxalacética y de las bilirrubinemas directa y total, en el período de inicio de la hepatitis por virus, puesto que al ingreso, los niveles de transaminasa eran los más altos, para ir decayendo paulatinamente, en tanto que los de ictericia solamente se alcanzan al final de la tercera semana de la fase sintomática.

12. A partir de la tercera semana, la evolución de la ictericia y del nivel de transaminasa son completamente paralelos, alcanzando ambos una normalización completa en el curso de la octava semana del período sintomático. Estas observaciones parecen demostrar, que en la hepatitis por virus la fase de necrosis precede al trastorno funcional.

13. A juzgar por los niveles de bilirrubinemia directa y total y de transaminasa glutámica oxalacética, la recuperación anatómica y funcional del hígado se produce simultáneamente y en forma integral.

#### S U M M A R Y

1. Transaminases are organic enzymes that transport the amina group of an aminoacid to a ketoacid, resulting in a knew aminoacid compound. The glutamic-oxalacetic transaminase and the glutamic-pyruvic transaminase are the better known, among all organic transaminases.

2. Transaminases are found in many organic tissues, in particular in liver, myocardio, skeletal muscle, brain and kindney. In the human body, glutamic pyruvic transaminase reaches it highest concentration in liver cells, while glutamic-oxalacetic transaminase gets it in myocardio.

3. Tissue necrosis releases these enzymes, increasing their serum levels above normal range. Wroblewsky and Laue applied this phenomena to clinical work, and found high abnormal levels of serum glutamic-oxalacetic transaminase (SGO-T) in cases of cardiac and liver necrosis, meanwhile glutamic-pyruvic transaminase (SGP-T) rises it serum levels, specifically, in chronic liver damage.

4. Fifty patients with viral hepatitis were studied, performing periodic determinations of serum and total bilirubine. SGO-T determinaciones were also perfomed in 35 patients and we established the relationship of jaundice and necrosis of the liver cells, during the desease course.

5. Clinical symptoms and jaundice reached their peak at the end of the third week, with a mean level of 11.7 mgm per cent of total bilirubine, and 5.1 mgm. of direct serum bilirubine.

6. During the fourth and fifth weeks of the illness course, a marked fall of the icteric pigmentation was noted and bilirubine returned to normal concentration on the eighth week.

7. In viral hepatitis, SGO-T showed it highest level during the first week of the icteric period (mean value = 351 U.) From there on, it levels began to decrease gradually until it approached the normal range at the eighth week, at the same time of bilirubine declining.

8. We call the attention that we never find the extraordinary high levels of SGO-T reported by some workers in the literature, evendough we have had very severe cases of viral hepatitis. In our series of patients, the highest SGO-T determination was 673 U.

9. In conclusion, during the first half of the illness, necrosis seems to be a far more important fact than the functional disturbance. In the second half, the rate of decline of the necrosis and the functional improvement, follows a similar pattern.

#### BIBLIOGRAFIA

1. AWAPARA, J. y SEALE H.  
Distribution of transaminases in rat organs. *The Journal of Biological Chemistry*: 194: 497, 1952.
2. BANG, N. V; IVERSEN, K. JAGT, T. y TOBIASSEN, G.  
Serum glutamic oxalacetic transaminase activity as an index of centrilobular liver cell necrosis in cardiac and circulatory failure. *Acta Médica Scandinavica*: 164: 385, 1959.
3. CHINSKY, M. y SHERRY, S.  
Serum transaminase as a diagnostic aid. *American Medical Association Archives of Internal Medicine*: 99: 556, 1957.
4. CHINSKY, M; SHMAGRANOFF, G. L. y SHERRY, S.  
Serum transaminase activity. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*: 47: 108, 1956.
5. CHINSKY, M; WOLFF, R. J. y SHERRY, S.  
Serum transaminase activity: a comparison of the pyruvic & oxalacetic transaminase. *The American Journal of the Medical Sciences*: 233: 400, 1957.
6. DUCCI, H.  
Hepatitis infecciosa. *Anales del Hospital del Salvador*. Volumen 5: 303, 1946. Santiago de Chile.
7. FRIEND, C. WROBLEWSKY, F. y LA DUE, J. S.  
Transaminase activity of serum in mice with viral hepatitis. *Journal of Experimental Medicine*: 102: 699, 1955.
8. GIUSTI, G. y COLTORTI, M.  
Attività transaminasiche in alcuni tessuti dell' uomo: midollo osseo, fegato, miocardio. *Bioch. Applicata* 2: 63, 1955.

9. GOLDSTEIN, F.; SELIGSON, D. y BOCKUS, H. L.  
Serum glutamic oxalacetic transaminase and iron in the differential diagnosis of jaundice. *Gastroenterology*: 36: 487, 1959.
10. HILL, E. y ZIEVE, L.  
Discrimination between obstructive and hepatocellular jaundice by means of the commonly used serum tests. *American Journal of Clinical Pathology* 27:6, 1957.
11. KATZ, R; DUCCI, H; VELASCO, M. y CERUTTI, E.  
Las transaminasas en las enfermedades hepatobiliares. *Revista Médica de Chile* 46: 25, 1958.
12. KESSLER, G; HALPERN, PH. y BRODY, H.  
Serial serum glutamic oxalacetic transaminase and electrophoresis studies in thorazine-induced jaundice. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 50: 250, 1957.
13. LEVINE, R.  
The rationale and clinical interpretation of Laboratory tests. *The Medical Clinics of North American*: 43: 379, 1959.
14. LOBO PARGA, G. y PARROCHIA, E.  
Valor práctico de las transaminasas. *Boletín Hospital San Juan de Dios* 6: 19, 1959.
15. MERRILL, J. M.; LEMLEY-STONE, J; GRACE, J. T. y MENEELY, G. R.  
Clinical experiences with serum aminophesase (transaminase) determinations. *Journal of the American Medical Association*: 160: 1454, 1956.
16. MIRANDA, G.  
Algunas características anatómo clínicas de la cirrosis hepática en Costa Rica. *Acta Médica Costarricense*: 1: 219, 1958.
17. MOLANDER, D. W.; SHEPPARD, E. y PAYNE, M. A.  
Serum transaminase in liver disease. *Journal of the American Medical Association*: 163: 1461, 1957.
18. MOLANDER, D. W.; WROBLEWSKY, F. y LA DUE, J. S.  
Serum glutamic oxalacetic transaminase as an index of hepato cellular integrity. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 46: 831, 1955.
19. WROBLEWSKY, F. y LA DUE, J. S.  
Serum glutamic oxalacetic transaminase activity as an index of liver cell injury: a preliminar report. *Annals of Internal Medicine* 43: 345, 1955.
20. WROBLEWSKY, F. y LA DUE, J. S.  
Serum glutamic oxalacetic aminophesase (transaminase) in hepatitis. *Journal of the American Association*, 160: 1130, 1956.
21. WROBLEWSKY, F. y LA DUE, J. S.  
Serum glutamic piruvic transaminase in hepatic disease: a preliminary report. *Annals of Internal Medicine* 45: 801, 1956.
22. WROBLEWSKY, F.; JERVIS, G. y LA DUE, J. S.  
The diagnostic, prognostic and epidemiologic significance of serum glutamic oxalacetic transaminase alterations in acute hepatitis. *Annals of Internal Medicine* 45: 782, 1956.
23. ZELMAN, S.; WANG, CH. y APPELHANZ, I.  
Transaminase in serum and liver correlated with liver cell necrosis needle aspiration biopsies. *The American Journal of the Medical Sciences* 237: 323, 1959.