

# CORRELACION DE LOS HALLAZGOS BIOQUIMICOS E HISTOPATOLOGICOS EN LA HEPATITIS VIRAL AGUDA\*

HÉCTOR VALDIVIA CARPIO Y ROLANDO FIGUEROA B.

La presencia y extensión de las lesiones hepáticas, así como el subsecuente grado de funcionalidad, pueden ser valoradas con relativa seguridad por una serie de procedimientos bioquímicos. Estos estudios correlativos han venido realizándose desde hace años (1-6) y los resultados han sido concordantes en el sentido que existe una asociación adecuada con algunas pruebas y muy significativa con otras. Es la finalidad del presente trabajo tratar de establecer qué pruebas funcionales reflejan mejor el grado del daño hepático y, por ende, un índice diagnóstico y evolutivo de la enfermedad en un medio como el nuestro, donde la biopsia hepática muchas veces resulta dificultoso llevarla a cabo, particularmente en forma seriada.

## MATERIAL Y METODOS

Los estudios correlativos se realizan en 100 pacientes con hepatitis viral aguda, a cuyo diagnóstico se llegó mediante el examen clínico, bioquímico e histopatológico. La biopsia punción del hígado fue practicada teniendo en cuenta una concentración mínima de protrombina del 51%. En los especímenes hepáticos se estudiaron las *lesiones parenquimales* (necrosis, degeneración balonante y hialina, pérdida de la basofilia, aumento del glicógeno del pigmento biliar y del acúmulo de hemosiderina); *fenómenos inflamatorios* (actividad de las células de Küpffer y el infiltrado linfohistiocitario de los espacios porta); *fenómenos regenerativos*, y *el grado de colestasis* (cantidad de trombos biliares). El grado de las alteraciones se valoró de 0 a 3† indicando desde ausencia hasta daño severo. Estos hallazgos se relacionaron con los siguientes

---

\* Trabajo realizado en el Hospital Central del Seguro Social del Empleado y con la colaboración del Instituto de Patología de la Facultad de Medicina de la U. N. M. S. M.

exámenes de laboratorio: bilirrubina total, fosfatasa alcalina, transaminasas, pruebas de turbidez y floculación, concentración de protrombina y con los niveles del proteinograma electroforético. Para el efecto, de la correlación se dividieron a los pacientes en dos grupos, el grupo A con pruebas bioquímicas normales o ligeramente alteradas y el grupo B con resultados francamente patológicos, para lo cual se establecieron niveles arbitrarios. (Cuadro 1). Solo se consideran las pruebas

**Cuadro N° 1. Valores normales y arbitrarios de seleccionadas pruebas de función hepática que han de correlacionarse con la histopatología hepática.**

Pruebas	Valores normales	Niveles arbitrarios	
		Grupo A	Grupo B
Bilirrubina	0-1 mgm%	1-5 mgms%	Más de 5 mgms
Fosfatasa alcalina	1-5 UB	Hasta 5 UB	Mas de 5 UB
Transaminasas	0-50 u	Hasta 500 u	Mas de 500 u
Floculación de Cef. colesterol	Negativa	Negativa	2+ o más
Turbidez timol	0-4 u	Hasta 4 u	Más de 4 u
Floculac. timol	Negativa	Negativa	1+ o más
Turbidez zinc	0-10 u	Hasta 10 u	Más de 10 u
Floculac. zinc	Negativa	Negativa	2+ o más
Concentración de protrombina	Más de 80%	De 54 a 60%	De 60 a 80%
Albúmina	52-60%	Más de 48%	Menos de 48%
Alfa I globul.	4-6%	4-6%	Mas de 6%
Alfa II globul.	7-10%	7-10%	Menos del 7%
Beta globulina	12-15%	Hasta 15%	Más de 15%
Gamma globulina	14-20%	Hasta 25%	Más de 25%

hechas dentro de los 10 días antes o después de la biopsia; este es un lapso mas o menos adecuado, ya que los cambios morfológicos varían muy poco, sobre todo desde el punto de vista de la recuperación histológica.

A fin de lograr algunas diferencias, realizamos la correlación separando a los pacientes según la forma *clínica* en que se presentó la hepatitis viral: *clásica* o *infecciosa* (HI) 74 casos; *Sérica* o *a suero homólogo* (HS) 12 casos; *Colangiolítica* o *colestásica* (HC) 14 casos. El diagnóstico de la HS se fundamentó en el antecedente de inyectables dentro de los 2 a 6 meses antes del inicio de la enfermedad, generalmente dadas en serie y por empíricos. En los casos de HC se tomó en cuenta el que no existiera antecedentes de ingestión de medicamentos ni estar en contacto con sustancias tóxicas, conocidas de producir colestasis intrahepática; que tuvieran manifestaciones predominantes de obstrucción biliar y que al examen histológico presentaran marcados signos de colestasis con mínimo daño parenquimal.

**Cuadro N° 2. Histopatología e hiperbilirrubinemia**

Alteración	Hepatitis Clásica	Hepatitis Sérica	Hepatitis Colangiolítica
Lesión Parenquimal	++	+	0
Inflamación	+++	++	+
Regeneración	(↓) +	(↓) +	0
Colestasis	+	+	+++

## RESULTADOS

Se expone una serie de cuadros donde se resalta el grado de relación de las diferentes pruebas bioquímicas identificadas con la función hepática con los hallazgos histopatológicos, mediante la siguiente escala:

- 0 : Ninguna asociación
- 1† : Escasa relación
- 2† : Buena relación
- 3† : Asociación significativa
- (↓) : Indica relación con la disminución



**Cuadro Nº 5. Histopatología y pruebas de turbidez y floculación**

Alteración	Hepatitis colangioliítica				
	CC	TT	TF	ZT	ZF
Lesión parenquimal	++	++	±	+	++
Inflamación	++	++	0	+	+
Regeneración	0	0	0	0	0
Colestasis	0	0	(↓)±	(↓)+	0

**Cuadro Nº 6. Histopatología y el proteinograma electroforético, considerando en conjunto las tres formas clínicas de hepatitis viral.**

Alteración	Albúmina	Alfa I globul. globul.		Beta glob.	Gamma glob.
		Alfa I globul.	Alfa II globul.		
Lesión parenquimal	+	0	0	0	++
Inflamación	0	+	0	0	++
Regeneración	++	+	0	0	±
Colestasis	0	0	0	0	0

**Cuadro Nº 7. Histopatología y concentración de protrombina, considerando en conjunto las tres formas de hepatitis viral.**

Alteración	Grado de relación
Lesión parenquimal	0
Inflamación	+
Regeneración	++
Colestasis	0

## DISCUSION

La correlación bioquímica-histopatológica ha sido estudiada desde hace mucho tiempo, pero casi siempre en forma parcial, desde diferentes puntos de vista y sin un plan de integramiento fisiopatológico de las pruebas funcionales hepáticas. Aún así, se ha demostrado que muchas veces la presencia de lesiones parenquimales no se refleja en una alteración bioquímica y, por otra parte, que estas últimas no siempre guardan paralelismo con la intensidad de aquellas. Es por esto que las relaciones que puedan establecerse no deben tomarse como absolutamente fidedignas. Sin embargo, en la práctica clínica, las asociaciones resultantes de estos estudios son un índice de real aproximación suficientes para valorar el reconocimiento de la enfermedad y seguir su evolución.

I. *Correlación de la histopatología con los niveles de bilirrubina sérica.*

La hiperbilirrubinemia se ha asociado a fenómenos compresivos de los capilares biliares por los hepatocitos sobrecargados de glicógeno (7), por el edema inflamatorio y exudado de los espacios porta (8); estos hallazgos no han sido corroborados por otros trabajos; sin embargo, en el presente estudio, los mayores niveles de bilirrubina sérica se encontraban en los casos de mayor compromiso portal, tanto en la HI como en la RS. Por otro lado, su relación al grado del daño parenquimal tiene muchos discordantes (3) (9) (10), los cuales reportan que existe cierta independencia y que la gravedad de una hepatitis no es posible valorarla por las cifras de bilirrubinemia; los que están a favor (6) (11) (12) refieren que a medida que se incrementa el daño parenquimal sube también la cifra media de bilirrubina sérica. Wellin (9) y Mallory (10) hacen hincapié sobre los casos de hepatitis anictérica en que las lesiones hepáticas pueden ser más severas que las formas icterígenas y Popper (12) alude a los casos de necrosis masiva de la hepatitis fulminante que cursan sin ictericia.

El mismo Popper (4) duda de que la regurgitación de los pigmentos biliares ocurra a través de los hepatocitos dañados y que, más bien, se produciría a través de los colangiolos. Esto estaría de acuerdo con nuestros resultados en los casos de HC (colestásica), pero no podemos tomarlo como comparación, desde que uno de los fundamentos diagnósticos fue el menor daño parenquimal. Sin embargo, Gall (13) estudiando 14 pacientes con esta forma colestásica, encontró que el

90%, (cuyas bilirrubinemias eran mayores de 5m.%) tenían igual grado de daño parenquimal que los casos de HI (Clásica).

Nosotros hemos encontrado buena asociación con la intensidad del daño parenquimal, es decir, los mayores niveles de bilirrubinemia mostraban histológicamente los más marcados grados de necrosis o degeneración parenquimal. Además, un hecho que favorece la existencia de esta relación proporcional, es lo concerniente al acúmulo de hemosiderina y de pigmentos biliares en el hepatocito. Según Mendeloff (14) y Smetana (15) estos pigmentos provienen de los hepatocitos dañados; hemos encontrado los mayores grados de estos acúmulos parenquimales precisamente en los pacientes con mayores cifras de bilirrubina sérica.

Al igual que Popper (4) y M. Franklin (3), hallamos buena asociación con la actividad de las células de Küpffer. Explicable, porque la presencia de pigmentos libres y de necrosis parenquimal actúan como estímulos de aquellas y del RES en general, manifestándose por un incremento en su proliferación y fagocitosis.

Uno de nuestros hallazgos más interesantes ha sido el relacionado a los fenómenos regenerativos. Se afirma que estos marchan paralelos al grado de daño parenquimal (15), excepto en los casos de hepatitis fulminante. Sin embargo, los pacientes con mayores grados de hiperbilirrubinemia presentaban daño del hepatocito más intenso, pero a la vez los menores grados de regeneración comparado a los que tenían leves hiperbilirrubinemias. El tiempo de enfermedad fue semejante en ambos grupos, lo que indicaría escasa influencia de este factor. Quizás los pigmentos biliares actúen como frenadores de la capacidad regenerativa del hígado cuando se encuentran en gran cantidad. En la literatura no hallamos referencias sobre este punto y es por eso que sólo nos limitamos a exponer nuestros resultados, teniendo siempre en mente la afirmación de que una alteración morfológica puede estar asociada a valores anormales de una prueba bioquímica, sin que esto signifique necesariamente que una sea la causa de la otra (4) (3), o viceversa, tal vez.

## II. *Correlación de la histopatología con los niveles séricos de fosfatasa alcalina.*

La actividad de esta enzima ha sido correlacionada a ciertas alteraciones morfológicas, especialmente, sobre todo al inicio de estos trabajos, al grado del daño parenquimal (6) (12). Actualmente se afirma que guarda buena correlación con la interferencia de la excre-

ción biliar (12) (16) y, secundariamente, a una mayor elaboración hepática, relacionada particularmente con los fenómenos regenerativos (16) (17) (18) (19). M. Franklin no encuentra ninguna asociación (3). Nuestros resultados concuerdan con los de la mayoría, es decir, escasa relación con el daño parenquimal, tendencia a elevarse cuando los fenómenos regenerativos son mayores y una buena asociación con el grado de colestasis, en las tres formas clínicas de hepatitis. Estos hechos corroboran las observaciones de que el hígado es un importante productor y no un simple excretor de fosfatasa alcalina.

### III. *Correlación de la histopatología con los niveles séricos de las transaminasas.*

La actividad incrementada de estas enzimas, particularmente la glutámico pirúvica, constituye una de las pruebas que refleja con más exactitud no sólo la presencia y extensión de las lesiones parenquimales, sean necróticas o degenerativas, sino también la intensidad de los fenómenos inflamatorios (12) (20) (21) (22) (23). Nuestros hallazgos concuerdan con estos reportes. Sin embargo, muchas veces, la severidad de los fenómenos necróticos son moderados y no guardan paralelismo con la marcada elevación de estas enzimas. Balcells (24) comunica una referencia, donde se afirma que no siempre es necesaria la presencia de necrosis celular para que se liberen transaminasas y que basta un trastorno reversible de la permeabilidad celular para que se produzca esta liberación. Por otro lado, Madsen (21) reporta elevación moderada de estas enzimas en los trastornos biliares extra-hepáticos cuando están asociados a fenómenos inflamatorios. Se puede deducir entonces que el incremento de las transaminasas no indica necesariamente necrosis celular, como afirma Wroblewski (23), sino que es principal factor y que, muchas veces, participan fenómenos inflamatorios u otros tipos de alteración parenquimal, tumores por ejemplo.

### IV. *Correlación de la histopatología con las alteraciones de las pruebas de turbidez y floculación.*

La explicación más aceptada sobre la positividad de estas pruebas, es que ellas casi siempre significan alteraciones cuali o cuantitativas de las proteínas séricas, generalmente disminución de las albúminas, consideradas como factores de estabilización, y, o aumento de las globulinas, particularmente la fracción gamma, consideradas como factores de precipitación. O sea que, directa o indirectamente,

están relacionadas a la función hepática, a través de una menor formación de albúmina por el hepatocito dañado o por una mayor elaboración de globulinas a nivel del mesénquima, especialmente de las células de Küpffer.

Independiente de su fisiopatología, la positividad de estas pruebas, particularmente la floculación de la cefalina colesterol, la turbidez del timol y la floculación del zinc, guardan buena asociación con la presencia y extensión de las lesiones hepáticas, como bien ha sido puntualizado por varios autores (2) (3) (4) (12) (25) (26). Sin embargo, esto no siempre sucede así, ya que se encuentran falsos negativos (30) que varían desde un 10% hasta un 30% en las series reportadas. En nuestro estudio, estos falsos negativos ascienden hasta un 70% si consideramos aisladamente la floculación del timol y la turbidez del zinc; en cambio, si tomamos en cuenta la floculación de la cefalina-colesterol, la turbidez del timol y la floculación del zinc, el porcentaje de falsos negativos es semejante a los reportados por otros autores. A pesar de todo, es evidente que mientras mayores sean las alteraciones hepáticas, el porcentaje de negatividad disminuye notablemente. Esto lo confirmamos en los casos de HS, donde todos los pacientes presentaron positividad de estas pruebas y el examen histológico mostraba los mayores grados de lesión parenquimal en el presente estudio. La turbidez del timol constituyó la prueba de más sensibilidad en detectar daño hepático, hallazgo que no concuerda con el reportado por Neefe (27), el cual encontró frecuente negatividad en los casos de HS. Por otra parte, en las hepatitis colangiолíticas, donde las lesiones parenquimales son mínimas, predomina la negatividad de estas pruebas como también lo reportan Hanger (25), Popper (12) y Spellberg (16). Los dos últimos postulan la existencia de un factor de depresión de la floculación de estas pruebas, lo que produciría la negatividad, y que este factor depresivo se manifiesta mejor cuando la colestasis es intensa, como ocurre, por ejemplo, en la coledocolitiasis o en los tumores comprensivos de las vías biliares extrahepáticas.

Merece destacar la buena asociación que existe entre la positividad de estas pruebas, especialmente la turbidez del timol y del zinc y el grado de los fenómenos inflamatorios (actividad de las células de Küpffer e infiltración de los espacios porta). Iguales hallazgos fueron reportados por Neefe (26). Esto induciría a pensar que guardan asociación significativa con el aumento de las globulinas, especialmente la fracción gamma. Estos hallazgos se observan mejor en nuestros pacientes con hepatitis colangiолítica, donde la actividad de las células de Küpffer es marcada y el compromiso parenquimal mínimo.

En base a nuestros resultados, podemos deducir que las pruebas de turbidez y floculación reflejan adecuadamente, en la mayor parte de los casos, la presencia y, mejor aún, la extensión de las alteraciones parenquimales (floculación de cefalina-colesterol, turbidez del timol y floculación del zinc) y mesenquimales (turbidez del timol y turbidez del zinc). Más aún, se reportan asociaciones significativas con los fenómenos regenerativos (3) (28), resultados que estarían de acuerdo con la observación de que la turbidez del timol, particularmente, permanece alterada en la hepatitis viral por más tiempo que las otras pruebas. En nuestro estudio no hemos encontrado ninguna relación con la regeneración hepática.

#### V. *Correlación de la histopatología con el proteinograma electroforético.*

Es sabido que la determinación de las proteínas por medio de la electroforesis, es un índice de mayor valor en la variación de las variaciones proteínicas, comparado al dosaje simple de ellas en forma total y fraccionada. Al igual que las pruebas de turbidez y floculación, esta determinación electroforética no es específica de hepatopatía, sin embargo, debido a la relación que existe entre la síntesis de albúmina por el hepatocito y la elaboración de globulinas por el RES, es considerada una prueba de relativa seguridad del menoscabo funcional hepático y de la actividad del mesénquima.

Es de suponer que mientras mayor sea el grado de lesión parenquimal menor será la formación de albúmina; sin embargo, hemos podido constatar que esta asociación es mínima, que prácticamente no existe paralelismo entre la morfología y el funcionalismo hepático, excepto, quizás, en los casos de necrosis masiva. Semejantes resultados reportan la mayoría de autores (29) (30) (4) entre otros, en todas las formas clínicas de la hepatitis viral. En esta enfermedad la hipoalbuminemia refleja la presencia de daño parenquimal; pero, no la extensión de él, salvo en los casos de necrosis o degeneración masiva, donde la alteración bioquímica también será manifiesta. Incluso presentamos algunos pacientes cuya correlación era contradictoria, es decir, lesiones parenquimales intensas con leves hipoalbuminemias y viceversa. Lo primero se trata de explicar por la llamada reserva funcional hepática (el hígado puede responder casi normalmente aun en condiciones muy desfavorables) y, posiblemente, por una mayor intensidad de los fenómenos regenerativos encontrada en nuestro estudio.

Lo segundo no tiene explicación, salvo que muchas veces la disminución de la capacidad funcional no se refleja histológicamente.

Los niveles de globulinas han sido asociadas con las lesiones parenquimales, con la actividad del RES y con el grado de colestasis. Popper (12) reporta incremento de las alfa globulinas, mientras que Osserman (31) reporta disminución de ellas, cuando las correlacionan con el daño parenquimal. Satoskar (32) refiere que una disminución significativa sólo ocurre en los casos más severos de hepatitis viral aguda. Nosotros no hemos encontrado ninguna relación entre los niveles de las alfa y beta globulinas con la presencia y extensión de las lesiones parenquimales. El mismo Popper (12), reporta cierta asociación entre el grado de colestasis y una disminución de las beta globulinas, hallazgos no observados en este estudio, aún en los pacientes con la forma colangioliítica donde el grado de colestasis era marcado, pero, siendo escaso el número de pacientes no podemos extraer conclusiones. En cambio, hemos observado una buena correlación entre el aumento de las alfa globulinas, particularmente la fracción I, y la actividad incrementada de las células de Küpffer, especialmente en la hepatitis colangioliítica, y esto, hasta cierto punto, indicaría actividad de la enfermedad, ya que sabemos que la proliferación de estas células es mayor en presencia de lesiones del hepatocito.

En cuanto a las gamma globulinas, la asociación con las alteraciones hepáticas es significativa. Estos hallazgos concuerdan con lo reportado por algunos autores (2) (3) (6) (4), en el sentido de que la elevación de esta fracción proteica guarda buena relación con la intensidad de las lesiones parenquimales y con la actividad de las células de Küpffer. Popper (4) encuentra, además, buena asociación con la infiltración linfocitaria de los espacios porta. Refiere que las células de Küpffer están activadas en muchas formas de daño parenquimal y que, por consiguiente, la hipergammaglobulinemia corre paralela con el grado de daño parenquimal, a excepción de las ictericias obstructivas graves, donde la elevación es lenta, ya sea porque las células de Küpffer están sobrecargadas de pigmento biliar y no pueden producirla o porque en estas alteraciones la reacción del mesénquima es menos intensa. Podría añadirse otro factor, que es el de la menor estimulación de su actividad, ya que en estos casos de obstrucción biliar las lesiones del hepatocito son mínimas.

Por otra parte, merece mencionar el trabajo de Osserman (31), en el sentido que la actividad de las células de Küpffer, reflejada en el aumento de las gammaglobulinas, no sólo permite valorar bioquímicamente la presencia y extensión de las lesiones parenquimales, sino

también seguir su evolución. La hipergammaglobulinemia es una de las últimas pruebas en normalizarse en la hepatitis viral aguda, y esto ocurre generalmente meses después. Según este autor, la persistencia de esta hipergammaglobulinemia indicaría que aún existen alteraciones del hepatocito y actividad del RES y, por ende, una evolución desfavorable de la enfermedad.

#### VI. *Correlación de la histopatología con las concentraciones de protrombina.*

Los resultados obtenidos nos demuestran la ausencia de alguna relación entre los niveles de protrombina y las lesiones hepáticas, quizás debido en gran parte, a que sólo realizamos la biopsia cuando la concentración era mayor de 51%. Posiblemente en los casos donde las concentraciones de protrombina eran menores, se hubieran observado asociaciones paralelas entre la intensidad del daño parenquimal y la hipoprotrombinemia. La protrombina es una proteína que se forma en el hepatocito y, por lo tanto, era de esperar alguna asociación, sin embargo no fue así. Pero, se pueden sacar algunas deducciones interesantes; en los 3 grupos de pacientes (concentraciones entre 54% y 60%; entre 60% y 80% y los que tenía mayores de 80%) no fue observada ninguna asociación con el daño parenquimal. Semejantes hallazgos reportan otros autores (33) (34) (35) (3). Estos autores nuevamente hacen referencia a la reserva funcional de la glándula y a las ocasiones en que las alteraciones morfológicas no son detectables por los métodos corrientes de estudio histopatológico. Spellberg (33) remarca que la hipoprotrombinemia constituye manifestación tardía de una lesión hepática severa.

Un hallazgo importante en nuestro estudio ha sido la observación de que los pacientes con mayores concentraciones de protrombina presentaban los mayores grados de regeneración, lo que indicaría una mayor elaboración de esta proteína, compensando de esta manera el déficit funcional producido por el daño parenquimal. Una observación semejante ha sido reportada por Popper (35), el cual refiere que la asociación de las alteraciones encontradas al microscopio con el laboratorio no es mayor, porque las primeras se compensarían desde el punto de vista funcional con el grado de regeneración.

### CONCLUSIONES

Casi todas las pruebas bioquímicas han mostrado algún grado de correlación con las alteraciones hepáticas, resaltando varias de ellas

en reflejar mejor el daño parenquimal, y, es de acuerdo a esta mayor asociación, que se establecen las siguientes conclusiones:

1. La bilirrubinemia guarda relación proporcional con la presencia e intensidad de la colestasis y de los fenómenos inflamatorios y en menor grado, con el daño parenquimal.

2. La elevación de la fosfatasa alcalina muestra buena asociación con el grado de colestasis y escasa relación con los fenómenos regenerativos y lesiones parenquimales.

3. La presencia y extensión del daño parenquimal se refleja fielmente en el aumento sérico de las transaminasas, sin que este incremento indique necesariamente encontrar al examen histopatológico grandes signos de necrosis o degeneración del hepatocito.

4. Entre las pruebas de turbidez y floculación, son el aumento de la turbidez del timol y la positividad de la floculación de la cefalina colesterol, las que guardan una asociación significativa con la presencia y extensión de las lesiones parenquimales y de los fenómenos inflamatorios.

5. La negatividad o normalidad de estas pruebas de turbidez y floculación no excluyen la presencia de daño parenquimal pudiendo presentarse esta eventualidad hasta en un 25% considerando a las de mayor sensibilidad (turbidez del timol y cefalina colesterol), incrementándose estas cifras de falsos negativos hasta un 70% si se considera las otras pruebas aisladamente.

6. Las hipoalbuminemias e hipoprotrombinemias moderadas no guardan asociación con el grado de daño parenquimal, mientras que su normalidad muestra buena asociación con los fenómenos regenerativos.

7. Entre las globulinas, es la fracción gamma la única que guarda una asociación significativa con la presencia e intensidad de los fenómenos inflamatorios y del daño parenquimal.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Davis D. Correlation of results of liver function tests and liver biopsy in hepatic diseases. *Gastroenterology* 17: 469, 1951.
2. Moyer J. Hepatic biopsy: correlation with clinical and biochemical observations. *Am J. Sci.* 221: 28, 1951.
3. Murray F. Relations between structural and functional alterations of the liver. *J. Lab. & Clin. Med.* 33:435, 1948.
4. Popper H. Quantitative correlation of morphologic liver changes and clinical tests. *Am. J. Clin Path.* 19:710, 1949.

5. Schaffner R. Uso clínico de la biopsia hepática. *Clin. Med. N. A.* Mayo 1960.
6. Sherlock S. Biochemical investigations in liver disease: some correlations with hepatic histologic. *J. Path. and Bact.* 58:523, 1946.
7. Himsworth H. Lectures on the liver and its diseases. Harvard University Press 1947 (Referencia extraída del texto: "Estructura y función del hígado". Popper pág. 229, 1962).
8. Steigmann F. Severe interference with bile flow in primary hepatitis. *Arch. Surgery* 59: 101, 1949.
9. Weling G. Needle biopsy and liver function tests in acute hepatitis and cirrhosis of the liver. *Acta Med. Scandinav.* 143:268, 1952.
10. Mallory T. Pathology of epidemic hepatitis. *J. A. M. A.* 134:655, 1947.
11. Michael J. Disease of the liver: a review of some clinical and biochemical problems as reviewed by sistematic biopsy studies *J. A. M. A.* 137:234. 1948.
12. Popper H. El hígado: estructura y función. Texto. Edit. Noguer, Barcelona, 1962.
13. Gall E., Hepatitis with manifestations simulating bile duct obstruction. *Am J. Clin Path* 25:1113, 1955.
14. Mendeloff A. Hepatitis por virus en 1963. *Clin. Med. N. A.* Mayo 1963.
15. Smetana H., The histologic diagnosis of viral hepatitis by needle biopsy. *Gastroenterology* 26:612, 1954.
16. Spellberg M. Pruebas funcionales hepáticas. Significación clínica *Clin. Med. N. A.* pág. 358 Marzo 1959.
17. Cantarow A. Non excretion of jaundice serum alkaline phosphatase in bile on normal dogs. *Am. J. Physiol.* 153:144, 1948.
18. Lizárraga R., Observaciones sobre la protrombina y fosfatasa alcalina en las hepatitis infecciosas. Tesis 5678 UNMSM (Facultad de Medicina) 1963.
19. West M. Enzimas séricas en las enfermedades hepáticas. *Clin. Med. N. A.* Marzo 1959.
20. Donato R. Transaminase activity and morphologic alterations in human livers. *Am. J. Clin. Path.* 28:377, 1957.
21. Madsen J. Serum glutamic oxalacetic transaminase in disease of the liver and biliary tract. *Brit. Med. J.* 1:543 March 1958.
22. Mosley T. Elevations of serum transaminases activities following infections hepatitis. *Gastroenterology* 41: 9, 1961.
23. Wroblewsky D. Serum glutamic oxalacetic transaminase as an index of liver cell injury. *Ann. Int. Med.* 43: 35, 1955.
24. Balcells A. La clínica y el laboratorio. 4ta. edición, Edit. Marín Barcelona, 1963.
25. Hanger F. The meaning of liver function tests *Am. J. Med.* 16: 665, 1954.
26. Neefe J. Results of hepatic tests in chronic hepatitis without jaundice. *Gastroenterology* 7:1, 1946.
27. Neefe J. The meaning of liver function tests *Am. J. Med.* 16:710 1954.
28. Kunkel H. Persistence of elevated values for the thymol turbidity test

- following infection hepatitis. Proc. Med. Expert Biol. Med. 62:258, 1946 (Referencia extraída del trabajo de Murray Franklin).
29. Berk J. E. Liver Biopsy and liver function tests. J. A. M. A. 148:109, 1952.
  30. Kourias B. Notas sobre la hepatitis satélite de la litiasis biliar. Estudio histopatológico y clínico de alrededor de 90 casos. Lyon Chirurgicale 55:179, 1959.
  31. Osserman E. Proteínas plasmáticas y enfermedades del hígado. Clin. Med. N. A. Mayo 1963.
  32. Satoskar R. Electrophoretic studies of the plasma proteins in virus hepatitis. J. Lab. & Clin. Med. 44:349, 1954.
  33. Spellberg M. Enfermedades del hígado. Texto. 3ra. Edic., Edit. Científico-Médica, Barcelona, 1961.
  34. Sweet N. A., Clínico pathological correlation between hepatic damage and plasma prothrombin concentration. Am. J. Med. Sci. 203:665, 1942
  35. Popper H. The liver: Structure and functions. New York, Mc Graw-Hill Book Comp., 1957.