

# LAS TRANSAMINASAS EN LA ENFERMEDAD DE WEIL

Estudio Clínico y Experimental(\*)

MANUEL CUADRA (\*\*)

GUILLESIMO CONTRERAS (\*\*\*)

ENRIQUE DÁVILA (\*\*\*\*)

Las transaminasas fueron descubiertas en 1937 por Braunstein y Kritzman (1); estos biocatalizadores cumplen la función de catalizar la transferencia del radical amina ( $\text{NH}_2$ ) de los aminoácidos a los cetoácidos. Han logrado tener aplicación clínica de importancia las transaminasas que catalizan la transferencia amínica del ácido glutámico (aminoácido) al ácido oxalacético (cetoácido), transaminasa glutámico-oxalacética (TGO); y del ácido glutámico al pirúvico (cetoácido), transaminasa glutámico-pirúvica (TGP).

En 1954 La Due, Wroblewski y Karmen (2), descubrieron un aumento notable de la transaminasa glutámico-oxalacética en el suero de pacientes con infarto cardíaco; posteriormente se encontró que ambas transaminasas, pero principalmente la TGP, estaban aumentadas en diversos procesos lesionales de tipo necrótico del hígado, entre ellos la hepatitis a virus (3, 4, 5, 6, 28, 65). La experiencia clínica ha demostrado la enorme importancia de estas enzimas para el diagnóstico de los procesos agudos que cursan con necrosis de los tejidos, particularmente del miocardio y del hígado.

---

(\*) Trabajo presentado al "Sétimo Congreso Internacional de Medicina Tropical y Malaria". (Río de Janeiro, 1-11 Setiembre de 1963).

(\*\*) Profesor Asociado de Medicina Tropical. Departamento de Medicina. Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

(\*\*\*\*) Jefe Instructor de Patología Clínica del Laboratorio de las Clínicas del Hospital Dos de Mayo. Departamento de Medicina. Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

El presente trabajo fué planeado considerando que la ictericia causada por leptospiros, frecuente en nuestro medio (7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19), se confunde clínicamente, y a menudo, con la de origen viral; se pensó que las transaminasas tendrían en estas entidades valores diferentes, desde que en la hepatitis a virus el tejido lesionado es el hepático, mientras que en la leptospirosis, aparte del tejido hepático, son lesionados la musculatura esquelética (20, 21, 22), el tejido miocárdico (23), los riñones (24, 25, 22, 26) y aún los pulmones (14, 27), fuentes no desestimables de transaminasas y cuyo rol vamos a tratar de precisar.

### MATERIAL Y METODOS

Las transaminasas glutámico-oxalacética (TGO) y glutámico-pirúvica (TGP) fueron determinadas en el suero de 7 pacientes con Enfermedad de Weil diagnosticada clínicamente y por reacciones de aglutinación-lisis (Cuadro Nº 1). Esta prueba fue realizada en el Instituto Nacional de Salud por el Dr. Arístides Herrero, habiéndose empleado las siguientes cepas serológicas: *L. icterohemorrhagiae*, *L. canicola*, *L. autumnalis*, *L. bataviae*, *L. seiroe*, *L. pomona*, *L. ballum*, *L. hyos*, *L. gripo-typhosa*, *L. hebdomadis* y *L. pyrogenes*.

También las enzimas fueron determinadas en condiciones experimentales en cobayos en los que se indujo la enfermedad por inoculación intraperitoneal de emulsión de órganos infectadas (riñón de *Mus norvegicus* o hígado de cobayos enfermos). Se hicieron dos determinaciones de transaminasas, una primera, previa a la inoculación, en 12 cobayos, y una segunda en animales enfermos, cuando la ictericia hubo aparecido, en 6 animales (Cuadro Nº 2).

En la determinación de las transaminasas se utilizó el stock de reactivos preparado por la casa Dade Reagents, Inc. Miami, Florida, siguiendo la técnica de Reitman y Frankel (66) adaptada al fotocolorímetro Klett Summerson.

La extracción de sangre de los animales se hizo por punción cardíaca mediante jeringas embadurnadas con vaselina líquida y heparina como anticoagulante, evitándose con estas precauciones la hemólisis.

# RESULTADOS

Transaminasas en 7 pacientes con Enfermedad de Weil  
Cuadro Nº 1

Caso	Edad	Bilirrubina mg. %-días de enfermedad	Urea mg %-días de enfermedad	Transaminasas U/ml - días de enfermedad		Aglutinación-días de enfermedad
				TGO	TGP	
1	26	28.50	232	50	10°	1:10,000 10° L. icteroh.
		6.72	117	—	—	1:3,000 18° L. icteroh.
		3.18	32	13	49°	16
2	55	7.25	30	42	9°	1:3,000 13° L. canícola.
3	35	12.96	182	47	6°	1:300 12° L. icteroh.
		4.96	39	34	15°	19
4	41	29.52	165	83	10°	Negativo 9°
5	43	15.20	90	48	10°	1:1,000 9° L. icteroh.
		13.04	254	165	9°	38
6	42	15.10	234	62	21°	1:1,000 20° L. icteroh.
		12.00	38	62	21°	136
7	30	2.75	252	125	8°	1:1,000 21° L. icterohem.
		18.25	252	112	8°	8°

El paciente Nº 2 presentó cuadro meníngeo: 1.8 gm. % de albúmina y 29 células por mmc. en el L.C.R. El paciente Nº 3 falleció (Síndrome hepato renal grave y ataques epi lépticos a repetición), y también el Nº 7 (síndrome renal grave).

Cremer (69) encontró en el suero del caso N° 2, 240 U.W.W.A. de dehidrogenosa isocítrica (tasa normal); el mismo autor (69) encontró en un caso anterior de leptospirosis 171 U.

Cuadro N° 2

**Transaminasas en cobayos normales e infectados con *L. icterohemorrhagiae***

Cobayo N°	Animales normales (pre inoculación)		Animales enfermos (con ictericia)	
	TGO	TGP	TGO	TGP
1	10	33	15	56
2	67	65		
3	48	52		
4	49	133		
5	43	25	50	65
6	46	66		
7	31	34		
8	31	34		
9	28	49	42	88
10	43	51	67	125
11	42	64	58	105
12	46	60	67	89
cifra máxima	67	133	67	125
Promedio	40.3	55.9	49.8	88.0
Cifra mínima	10	25	15	56

Los cobayos numerados del 1 al 12 fueron inoculados después de hecha la determinación de las transaminasas; de éstos, los cobayos N° 2 y 3 presentaron fiebre más no ictericia y las cifras de transaminasas encontradas en estas condiciones fueron TGO 78 y TGP 82 para el cobayo N° 2 y TGO 140 y TGP 70 para el N° 3. Seis animales presentaron ictericia, cuyos valores de transaminasas aparecen en el cuadro N° 2; en los 4 animales restantes o no prendió la infección o murieron por causas extrañas.

## DISCUSION

De los resultados que hemos obtenido es posible adelantar que en la Enfermedad de Weil prácticamente las transaminasas no experimen-

tan incremento en contraste con el enorme aumento que se constata en las hepatitis a virus.

En la enfermedad de Weil experimental, en cobayos, hemos encontrado cifras muy ligeramente aumentadas, prácticamente normales, que no guardan relación con la gravedad de la infección y con la intensa ictericia que se observó en los animales. Esperamos que nuevas observaciones, en una casuística más numerosa y con mayor exactitud diagnóstica, basada en la comprobación etiológica directa, ratificará nuestra afirmación; ésta se sustenta en el presente caso en el estudio del cuadro clínico de 7 enfermos, en la presencia de aglutininas contra leptospiras en el suero de ellos y una indagación experimental en cobayos.

Llama poderosamente la atención que casos de hepatitis infecciosa como los Nos. 1 y 4, con hiperbilirrubinemias muy acentuadas, tuvieran cifras de transaminasas relativamente bajas. En la hepatitis a virus en cambio (hepatitis epidémica, hepatitis por suero homólogo), la ictericia se acompaña siempre de aumento notable de transaminasas (3, 4, 5, 6, 28, 65). Molander y col. (28) refieren cifras entre 524 y 3,600 en la hepatitis por suero homólogo y entre 540 y 1890 en la hepatitis viral epidémica; según ellos la máxima cifra de transaminasas se registra de 6 a 10 días después de aparecida la ictericia y declina gradualmente hasta retornar a valores basales varias semanas y aún meses después.

Ambas ictericias, la causada por leptospiras y la por virus, son ictericias infecciosas; el origen de la discordancia en las cifras de transaminasas debemos buscarlo en el substratum anatómopatológico respectivo.

Las transaminasas son fundamentalmente enzimas endocelulares y que, cuando por causas diversas, infecciosas, tóxicas, físicas o mecánicas (29) se destruyen las células que las contienen, quedan en libertad e ingresan en la circulación general; la hipertransaminasemia es por tanto un índice de necrosis celular (3). En la hepatitis viral epidémica la lesión anatómica fundamental es la necrosis de las células hepáticas (30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37), produciéndose en consecuencia alzas acentuadas; según sean el grado, la extensión y la velocidad de la necrosis de un lado, y la respuesta regenerativa del parénquima hepático del otro, se producen tres eventualidades fundamentales: a) La forma benigna (necrosis focal) (30, 31, 32, 33, 34), la modalidad más frecuente, con transaminasas elevadas; b) La forma maligna (necrosis masiva (35, 36, 37), con transaminasas muy elevadas; y c) La cirrosis (cirrosis postnecrótica) con cifras variables y sujetas a la eventualidad de la necrosis.

En la hepatitis a virus del ratón (38), que entraña también un proceso necrótico de las células hepáticas, las transaminasas han sido encontradas igualmente elevadas y proporcionales al grado de la necrosis y ésta a su vez a la dosis de virus inoculado (39).

En casos de necrosis de las células hepáticas por sustancias químicas también las transaminasas se elevan en el suero; en efecto Wroblewski y La Due (3) encontraron cifras de 27,800 y 12,000 unidades en dos pacientes que sufrieron intoxicación por tetracloruro de carbono; y Molander, Wroblewski y La Due (40) cifras igualmente altas en ratas intoxicadas experimentalmente demostrándose proporcionalidad entre la cantidad del tóxico, el grado de la necrosis y la tasa de transaminasas. La clorpromazina (41) y varios otros fármacos (6,40) pueden igualmente ocasionar hepatonecrosis y aumento correspondiente de las transaminasas en el suero.

Si es un hecho evidente que las transaminasas se elevan cuando tiene lugar la necrosis de los tejidos, en la Enfermedad de Weil no debe producirse tal tipo de lesión a juzgar por las cifras de transaminasas, normales o muy ligeramente aumentadas, que nos ha sido posible encontrar (algunos casos con intensa ictericia y tasa relativamente baja

Cuadro N° 3  
Contenido en transaminasas de los órganos.  
Wroblewski y La Due (5)

Tejidos	Unidades/gm. de tejido fresco (x 1000)	
	TGO	TGP
Corazón . . . . .	156	7.1
Hígado . . . . .	142	44
Músculo esquelético . . . . .	99	4.8
Riñón . . . . .	91	19
Páncreas . . . . .	28	2
Bazo . . . . .	14	1.2
Pulmones . . . . .	10	0.7
Suero . . . . .	0.02	0.016

de transaminasas). Vamos a revisar brevemente entonces la anatomía patológica de esta enfermedad. Los órganos fundamentales comprometidos son el hígado, la musculatura esquelética y los riñones. El contenido en transaminasas de los principales órganos de la economía (5), fuentes primarias cuyo conocimiento juzgamos útil como referencia para la comprensión de las cifras anormales que aparecen en el suero sanguíneo, pueden apreciarse en el cuadro N° 3.

En lo concerniente al hígado, uno de los órganos aparentemente más afectados por la leptospira, debemos precisar en forma tajante si existe o no necrosis y el mecanismo probable de la ictericia. Rimpau (42) compagina datos tomados de diferentes autores (Beitzke 1916, Pick R. 1917, Miller 1918, Draeger 1934 y Rosenthal 1934) y dice que: "Existe tumefacción turbia, escasa degeneración adiposa y disociación de las células hepáticas, también de las células estrelladas y necrosis de las mismas". "No hay por lo regular, grupos de destrucción celular, ni tampoco necrosis central de los acini". Pero el hígado icterico de la leptospirosis —dice Rimpau— no corresponde al de la atrofia aguda amarilla, por quedar muy en segundo término la degeneración adiposa de las células". Según Eppinger (43), quien se basa principalmente en las muy extensas observaciones anatómopatológicas de la escuela japonesa contenidas en la monografía de Konako (44), en el período inicial de la hepatitis se encuentra tumefacción turbia, degeneración de escaso grado y, eventualmente, necrosis. En los períodos ulteriores se describen focos necróticos centrolobulillares grandes a la par que disociación más o menos generalizada de las células que conforman los acinis hepáticos.

Schiff (45), basándose en los estudios de diferentes autores (24, 25, 26, y 46), hace énfasis en un hecho importante, en la discordancia existente entre la severidad de la ictericia y la insignificancia de las lesiones histopatológicas encontradas en la autopsia. Señala que las lesiones histopatológicas más usuales son las siguientes: 1º Disociación de las células hepáticas y desorganización de la arquitectura centrolobulillar; 2º Activa regeneración hepatocelular evidenciada por la presencia de células binucleadas y mitosis; 3º Cambios degenerativos mínimos en el citoplasma y en el núcleo de las células parenquimales; 4º Estasis biliar especialmente en los canaliculos centrolobulillares; 5º Una infiltración predominantemente mononuclear en los espacios porta. Según Sheldon (20), en algunos casos severos de la enfermedad tienen lugar pequeñas áreas de necrosis focal y que, casos con necrosis masiva han sido muy raramente comunicados. Según Sheehan (26) la necrosis es evidentemente no común y que el hígado en realidad puede no mostrar cambios aún en casos de ictericia severa. No hay evidencia de que la leptospira se multiplique dentro de las células hepáticas ni que las invada, pues Ashburn (47) en observaciones histológicas seriadas del hígado de ratones experimentalmente infectados no encontró gérmenes en el interior de las células hepáticas sino alrededor de ellas formando coronas. De otro lado, el hígado de los animales mostró disociación de las columnas de células lobulillares y ocasionalmente necrosis de éstas.

Según Popper (48), los hallazgos patológicos que se describen en la enfermedad de Weil han sido recogidos de cadáveres; factores extraños tales como la uremia, el shock terminal y la descomposición cadavérica intervendrían distorsionando el cuadro primario; son escasos los informes recogidos de fragmentos biópsicos (51). Popper (48), ateniéndose a datos recopilados de diferentes autores (24, 49, 50, 42, 51, 52, 53) afirma que frecuentemente se ha descrito necrosis centrolobulillar, pero que él, probablemente, es determinado por el shock y la uremia; que necrosis de tipo focal no ocurre regularmente en el hombre (52), aunque fué extensa en un único caso de infección intrauterina, en un feto (53). Las alteraciones más saltantes, de acuerdo a la revisión hecha por Popper (48), son: disociación de las células que forman los acini lobulillares, degeneración de las células hepáticas sin una significativa intromisión grasa, haciendo la salvedad de que la disociación es esencialmente un proceso agónico o post mortem. Según el mismo autor la muerte no se produce en la mayoría de los casos por insuficiencia hepática, pese a que la ictericia, frecuentemente muy intensa, puede hacer pensar así, sino por lesión renal (62). No han sido señaladas fibrosis hepática residual o cirrosis consecutiva a Enfermedad de Weil.

De la revisión que acabamos de hacer podemos, pues, concluir que la necrosis de la célula hepática no es lesión genuina de la Enfermedad de Weil, ni ella parece ser, en caso de existir, consecutiva a la agresión que la leptospira ejerce contra el hígado; la necrosis es eventual y dependiente probablemente de factores extraños, tal vez idiosincrásicos, aún no bien conocidos.

Ahora vamos a tratar de precisar el mecanismo de la ictericia en la E. de Weil, intrincado problema cuya dilucidación vamos a hacerla en base a algunas opiniones autorizadas. Todos los autores descartan que élla pueda ser producida por un obstáculo mecánico alojado en las vías biliares extralobulillares (tramo que va de los espacios porta al esfínter de Oddi); existen si trombos en los canalículos intralobulillares.

Todos los autores sitúan a la perturbación determinante en el interior del aparato lobulillar. Eppinger (43) achaca la ictericia a lesiones intralobulillares y ella se produciría por dos mecanismos: 1º "Porque está dificultado el flujo biliar por la producción anormal cualitativa y cuantitativa de bilis que, a su vez, puede ser la secuela de un trastorno funcional de las células acinosas hepáticas"; o 2º "Porque también se trate en este caso de la inflamación serosa como factor causal lo mismo que en otras hepatopatías parenquimatosas". Para Eppinger



(43) la ictericia en la E. de Weil es mixta, hemolítica y parenquimatosa.

Lephene (67), citado por Eppinger (43), dice que las células de Kupfer y los histiocitos esplénicos contienen muchos hematíes fagocitados y médula ósea hiperplástica (índices de hemólisis) Asimismo Rimpau (42) cree en la existencia de un ingrediente hemolítico; lo demostrarían los depósitos de hemosiderina en las células epiteliales del hígado, bazo y riñones, y el hecho de que se encuentren hematíes y restos de ellos en las células estrelladas y en el sistema retículo endotelial del bazo (ictericia de un origen hepato-hematógeno).

Popper (48) opina que la ictericia es causada en parte por daño de la célula hepática, y en parte por la hemólisis que se produce en los focos hemorrágicos intratisulares.

Ashburn (47) en su estudio experimental en ratones constata marcada eritrofagia en el hígado y en bazo, hecho que refuerza la tesis del componente hemolítico de la ictericia.

Sheehan (26) acepta que la ictericia casi con seguridad es producida por injuria de la célula hepática; desde que élla puede ocurrir en ausencia de cambios histológicos demostrables en el hígado, se debe aceptar que las células, morfológicamente intactas, sufren una falla funcional en la excreción de la bilirrubina.

De la revisión que acabamos de hacer podemos manifestar nuestra impresión de que no existe una explicación satisfactoria acerca del mecanismo íntimo de la ictericia en la E. de Weil. Frecuentemente se ve un hecho paradójal, casos de intensa ictericia con, relativamente, pocas alteraciones histológicas del hígado, podría decirse que la ictericia es más funcional que orgánica. Este rasgo acercaría a la E. de Weil a las ictericias colangiolíticas (48,54), y la positividad de las pruebas de floculación (Cefalina-colesterol, oro coloidal, timol) (14,55) la colocaría al lado de las ictericias hepatocelulares. La ausencia de lesiones destructivas de las células hepáticas en casos de intensa ictericia nos llevan a admitir que ésta es determinada por una mayor permeabilización de las células hepáticas como resultado de los cambios degenerativos que sufren por efecto de la toxina de la leptospira, añadiéndose a ello la gran solubilidad y difusibilidad de la fracción de la bilirrubina conjugada al ácido glucorónico (56) (Bilirrubina directa); los trombos biliares alojados en los canalículos biliares, que probablemente son secundarios en su formación a la injuria de las células hepáticas, facilitarían la reabsorción del pigmento.

Las icterias, desde el ángulo de las transaminasas, podemos dividir las en dos grupos: a) Icterias con transaminasas elevadas; b) Icte-

ricas con transaminasas normales. Una y otra condicionada a la presencia o ausencia, respectivamente, de necrosis de las células hepáticas como hecho primario, esencial y dominante. En el primer grupo colocamos a la hepatitis viral epidémica, hepatitis por suero homólogo, fiebre amarilla (no hemos encontrado referencias), mononucleosis infecciosa (57) y a las hepatitis tóxicas (tetracloruro de carbono) (3,40) (clorpromazina (41)).

En el segundo grupo estarían incluidos: la hepatitis colangioliítica (virus) (43,54), la hepatitis por leptospiras, las colangitis bacterianas y las ictericias obstructivas. Algún grado de destrucción celular (necrosis) ha de producirse en este segundo grupo, explicándose así los aumentos leves de transaminasas que se dan en la práctica clínica; nada excluye tampoco la posibilidad de que algunas veces puedan producirse necrosis importantes.

Hemos buscado una explicación anatómopatológica, a nivel hepático, a las tasas relativamente bajas de transaminasas encontradas en nuestros pacientes; ahora vamos a tratar de definir el rol de los otros órganos que comúnmente son lesionados en la E. de Weil (musculatura estriada, riñones, corazón y pulmones). Las transaminasas han sido encontradas elevadas en numerosas afecciones musculares tales como la distrofia muscular progresiva, la polimiositis y la dermatomiositis (58,59) especialmente en esta última y tanto más elevadas cuanto más agudo el proceso; en casos de mioglobinuria paroxística (59); en accidentes severos que implican atricción o desgarros musculares (60) y en intervenciones quirúrgicas en las que los tejidos, especialmente los músculos, son injuriados (61). En todas estas circunstancias hay un común denominador, la necrosis de las fibras estriadas, que explica la hipertransaminasemia. Tratándose de el E. de Weil, en relación al síndrome miálgico característico de esta dolencia, han sido descritas en las fibras estriadas focos múltiples de necrosis (20,21, 22), más algunas otras lesiones que conforman un cuadro histopatológico peculiar. Las cifras de transaminasas que hemos encontrado son relativamente bajas y no concuerdan con las citadas lesiones musculares y desechar lo que durante el planeamiento del presente trabajo habíamos pensado encontrar, alzaz marcadas de transaminasas. Lo reducido de nuestra casuística nos impide buscar la explicación correspondiente. La E. de Weil es una enfermedad proteiforme; nosotros hemos visto pacientes con mialgia universal y muy intensa (músculos intocables) (14) y otros con apenas discreta dolorabilidad de las pantorrillas; es posible que la necrosis sea de diferente grado en uno y otro caso, y, por ende, las cifras de transaminasas.

El compromiso de los riñones es serio en la E. de Weil y la causa más frecuente de muerte, la que sería determinada por nefritis intersticial aguda, necrosis tubular, imbibición por bilis de los tubos y uremia (62). Se considera que un 15% de los pacientes escapan al albur de la nefritis (63); y que hay casos de nefritis sin componente icterico (64). En nuestra casuística han habido pacientes con evidente compromiso renal (hiperbilirrubinemia, marcada oliguria, retención de urea y test de Addis patológico) pero las transaminasas no experimentaron alzas de importancia. Los riñones son órganos relativamente ricos en transaminasas; tal vez debamos suponer que la cantidad de tejido necrosado (tubos renales) no sea lo suficiente como para ocasionar alzas mensurables en el suero.

En lo que toca al corazón, han sido descritos cambios degenerativos en la fibra miocárdica e infiltración a células redondas (23). Finalmente, en lo que concierne a los pulmones, son conocidos los focos hemorrágicos múltiples en los cobayos (68, 70, 71) y diversas imágenes halladas radiológicamente en seres humanos (14, 27); el examen post mortem de dos casos reveló que las imágenes consideradas neumónicas radiológicamente, eran debidas a hemorragia pulmonar y edema (27).

## SUMARIO

Se hizo una determinación de transaminasas, glutámico-oxalacética y glutámico-pirúvica, en siete pacientes con Enfermedad de Weil, todos ellos ictericos, diagnosticados clínicamente y por reacciones de aglutinación; las cifras encontradas estaban dentro de límites relativamente normales.

Se hizo determinación de transaminasas glutámico-oxalacética y glutámico-pirúvica en 6 cobayos infectados con leptospira icterohemorrhagiae mediante inoculación intraperitoneal, todos ellos ictericos. Las cifras encontradas resultaron dentro de límites prácticamente normales.

Es conocido que las transaminasas se elevan notablemente en la hepatitis epidémica (virus), entidad que plantea problemas de diagnóstico diferencial con la ictericia por leptospiras. La prueba de las transaminasas resulta útil, por consiguiente, para hacer la diferenciación.

## BIBLIOGRAFIA

1. Braunstein, A. E. and Kritzman, M. G.: Formation and breakdown of amino acids by intermolecular transfer of amino groups. *Nature* 140: 503-504; 1937.

2. La Due, J. S., Wroblewski, F. and Karmen, A.: Serum glutamic-oxaloacetic transaminase activity in human acute transmural myocardial infarction. *Science* 120: 497-499; 1954.
3. Wroblewski, F. and La Due, J. S.: Serum glutamic axaloacetic transaminase activity as an index of liver-cell, injury. A preliminary report. *Ann. Int. Med.* 43: 345-360; 1955.
4. Wroblewski, F. and La Due, J. S.: Serum glutamic pyruvic transaminase (SGP-T) in hepatic disease. A preliminary report. *Ann. Int. Med.* 45: 801-811; 1956.
5. Wroblewski, F. and La Due, J. S.: Serum glutamic-piruvic transaminase in cardiac and hepatic disease. *Proc. Soc. Exper. Biol and Med.* 91: 569-571; 1956.
6. Wroblewski, F., Jervis, G. and La Due, J. S.: The diagnostic, prognostic, epidemiologic significance of alterations of serum glutamic-oxaloacetic transaminase in hepatitis. *Ann. Int. Med.* 45: 782-800; 1956.
7. Arce, J. y Ribeyro, R. E.: Sobre un caso de espiroquetosis icterohemorrágica. *La Cron. Med., Lima*, Nº 25, 1917.
8. Ribeyro, R. E.: Espiroquetosis icterohemorrágica en las ratas de Lima. *La Cron. Med., Lima*, Nº 52, 1918.
9. Arce, J.: Espiroquetosis icterohemorrágica. *La Cron. Med., Lima*, 1921.
10. Roggero Casas, P.: La espiroquetosis ictero-hemorrágica. Tesis de bachillerato, Nº 1636. Facultad de Medicina de Lima, 1941.
11. González Olaechea, M.: La hepatitis icterígena espiroquetósica. *Amer. Clin.* 7, Nº 1-2, 1944.
12. Roggero Casas, P.: La leptospirosis icterígena. *Rev. San. Polic., Lima*, Nº 37, 1947.
13. Ayulo, R. V. y Dammert, T. O.: Incidencia de la infestación con *Leptospira icterohemorrhagiae* en las ratas grises (*Mus norvergicus*), de la ciudad de Lima. *Rev. Med. Exper., Lima*, 6 Nº 1, 2, 3 y 4, 1947.
14. Cuadra, M.: Sobre siete casos de Enfermedad de Weil en Lima, *Rev. Med. Perú.* 26: 121-158; 1955.
15. Herrer, A. Liceras de Hidalgo, J. y Meneses, O.: Leptospirosis en el Perú. I - Identificación de las cepas de leptospirosis presentes en el perro y el gato e incidencia de la infección. *Rev. Med. Exper. Lima*, 12: 65-86; 1958.
16. Herrer, A. y Liceras de Hidalgo, J.: Leptospirosis en el Perú. II - Incidencia de la infección en las ratas (*Rattus norvergicus*) de la ciudad de Lima e identificación de la cepa infectante. *Rev. Med. Exper. Lima*, 13: 84-107; 1959-1960.
17. Herrer, A. y Liceras de Hidalgo, J.: Leptospirosis en el Perú. III - Encuesta serológica en el Mercado Central de Lima, *Rev. Med. Exper. Lima*, 13: 108-112; 1959-1960.
18. Herrer, A., Alva Valentín y Lung, J.: Leptospirosis en el Perú. IV - Observaciones serológicas en la Hacienda Pucalá (Departamento de Lambayeque. *Rev. Med. Exper. Lima*, 13: 113-118; 1959-1960.
19. Herrer, A., Liceras de Hidalgo, J. y Meneses, O.: Nota preliminar sobre leptospirosis en los cerdos del Perú. *Rev. Med. Exper. Lima*, 13: 119-123; 1959-1960.

20. Sheldon W. H.: Lesions of muscle in spirochetal Jaudice (Weil's disease; spirochetosis icterohemorrhagica) Arch. Int. Med. 75: 119-124; 1945.
21. Pick, L.: Zur pathologischen Anatomie des infektiösen Ikterus. Berl. Klin. Wochensh. 54: 451 and 481; 1917 (citado por 20).
22. Jeghers, H. J., Houghton, J. D. and Foley, J. A.: Weil's disease: Report of a case with post-mortem observations and review of recent literature. Arch. Path. 20: 447-476; 1935.
23. Bertucci, E. A.: Leptospirosis. Am. J. Med. Sc. 209: 86; 1945.
24. Ashe, W. F., Pratt-Thomas, H. R., and Kumpe, C. W.: Weil's disease; complete review of american literature and an abstract of the world literatura; seven cases reports. Medicine 20: 145; 1941.
25. Dawson, B., Hume, W. E. and Bedson, P.: Infective jaundice. Brit. Med. J. 2: 345; 1917
26. Sheehan, H. L.: Outbreak of Weil's disease in the British Army in Italy. II. Postmortem and histological findings. Brit. M. J. 1: 83; 1946.
27. Silverstein, C. M.: Pulmonary manifestations of leptospirosis. Radiology. 61: 327-334; 1953.
28. Molander, D. W., Sheppard, E. and Payne, M. E.: Serum transaminase in liver disease, J. A. M. A. 163: 1461-1465; 1957.
29. Rudolph, L. A., Schaefer, J. A., Dutton, R. E. and Lyns, R. H.: Serum glutamic oxalacetic transaminase in experimental tissue injury J. Lab. Clin. Med. 49: 31-40; 1957.
30. Mallory, T. B.: The pathology of epidemic hepatitis. J. A. M. A. 134: 655-662; 1947.
31. Sborov, V. M. and Keller, T. C.: The diagnosis of hepatitis. Gastroenterology 19: 424-440; 1951.
32. Smetana, H. F.: The histopathology of acute nonfatal hepatitis. Bull. N. Y. Acad. Med. 28: 482-487; 1952.
33. Smetana, H. F.: The histologic diagnosis of viral hepatitis. Gastroenterology. 26: 612-625; 1954.
34. Weinbren, K.: The pathology of hepatitis. J. Path Bact. 64: 395-413; 1952.
35. Lucké, B.: The pathology of fatal epidemic hepatitis. Am. J. Path. 20: 471-593; 1944.
36. Lucké, B., and Mallory, T.: The fulminant form of epidemic hepatitis. Am. J. Path. 22: 867-945; 1946.
37. Wood, D. A.: Pathologic aspects of acute epidemic hepatitis, with especial reference to early stages. Arch. Path. 41: 375; 1946.
38. De Ritis, F., Coltory, M. and Giusti, G.: Serum and liver transaminase activities in experimental virus hepatitis in mice. Science 124: 32; 1956
39. Friend, C., Wroblewski, F., and La Due, J. S.: Glutamic oxalacetic transaminase activity of serum in mice with viral hepatitis. J. Exper. Med. 102: 699; 1955.
40. Molander, D., Wroblewski, F., and La Due, J. S.: Serum glutamic transaminase as an index of hepatocellular integrity. J. Lab. Clin. Med. 46: 831-839; 1955.
41. Shay H., and Siple, H.: Study of chlorpromazine Jaundice, its mechanism and prevention; special reference to serum alkaline phosphatase.

- tase and glutamic oxalacetic transaminase. *Gastroenterology* 32: 571-591; 1957.
42. Rimpau, W.: *La leptospirosis*. Editorial Alhambra, S. A. Madrid, 1956.
  43. Eppinger, H.: *Enfermedades del Hígado*. Editorial Labor S. A., Barcelona, 1947.
  44. Konako.: *Pathologische Anatomie der Spirochaetosis ictero-haemorrhagica*. Viena, 1922.
  45. Schiff, L.: *Disease of the liver*. J. B. Lippincott Company. Philadelphia and Montreal, 1956.
  46. Mc Nee, J. W.: Spirochaetal jaundice; the morbid anatomy and mechanism of production of jaundice. *J. Path. Bact.* 23: 342; 1919-1920.
  47. Ashburn, L. and Packchianian, A.: Histogenesis of experimental ictero-hemorrhagic spirochetosis in albino american deer mice (*Peromyscus maniculatus gambelii*). *Am. J. Trop. Med.* 23: 607-613; 1943.
  48. Popper, H. and Schaffner, F.: *Liver: Structure and Function*. The Blakiston Division, New York, 1957.
  49. Harris, W. H. Jr.: Comparison of pathologic observation in Weil's disease and in yellow fever. *Arch. Path.* 34: 663-673; 1942.
  50. Rathbun, H. K. and Waghelstein, J. M.: Weil's disease; report of 6 cases. *Ann. Int. Med.* 15: 395-407; 1941
  51. Ostertag, H. *Ztschr. Hyg.* 131: 482; 1950, (citado por 48).
  52. Wylie, J. A. H.: Relative importance of renal and hepatic lesions in experimental leptospirosis icterohaemorrhagica *J. Path. Bact.* 58: 351-358; 1946.
  53. Germer, W. D.: Endocarditis lenta. Pathogenese und Beziehung zwischen Verlaufsform. Errgerart und ausheilungs möglichkeit. *Ergebn. inn Med. u. Kinderh.* 2: 296-338; 1951 (citado por 48).
  54. Watson, C. J. and Hoffbauer, F. W.: The problem of prolonged hepatitis with particular reference to the cholangiolitic type and to the development of cholangiolitic cirrhosis of the liver. *Ann. Int. Med.* 25: 195-227; 1946.
  55. Chinn, A. B., Roth, H. P. and Moore, R. D.: Hepatic function tests in Weil's disease. 22: 530-534; 1951.
  56. Schmidt, R.: *Clin. Chem.* 2: 245; 1956 (citado por 72).
  57. Rennie, L. and Wroblewski, F.: The clinical significance of serum transaminase in infections mononucleosis hepatitis. *New Engl. J. Med.* 257: 547-553; 1957.
  58. Siekert, R. G. and Fleisher, G. A.: Serum glutamic oxalacetic transaminase in certain neurologic and neurologic diseases. *Proceed Staff. meet. Mayo Clinic.* 31: 459-464; 1956.
  59. Pearson, C. M.: Serum enzymes in muscular dystrophy and certain other muscular and neuromuscular disease. I - Serum glutamic oxalacetic transaminase. *N. Engl. J. Med.* 256: 1069; 1957.
  60. Lieberman, J., Lasky, I. I., Duikin, S. I. and Lobstein, O. E.: Serum glutamic oxalacetic transaminase activity in conditions associated with myocardial infarction. I Bodily trauma. II Cerebral vascular accidents and congestive heart failure. *Ann. Int. Med.* 46: 485 and 497; 1957.

61. Lawrence, S. H. and Schulkins, S. H.: Serum transaminase levels following prolonged surgical anesthesia. *Anesthesiology*. 17: 531; 1956.
62. Mc Intyre and Montgomery, G. L.: Renal lesions in leptospira canicola infection in dogs. *J. Path. Bact.* 44: 145-160; 1952.
63. Walch Sorgdrager, B.: Leptospirosis. *Bull. Health. Organ., League of Nations* 8: 143; 1939.
64. Stiles, W. W., Goldstein, J. D. and Mc Cann, W. S.: Leptospiral nephritis. *J. A. M. A.* 131: 1271; 1946.
65. Wroblewski, F.: The clinical significance of transaminase activities of serum. *Am. J. Med.* 27: 911-923; 1959.
66. Reitman, S. and Frankel, S.: A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalacetic and glutamic piruvic transaminase. *Am. J. Clin. Path.* 28: 56; 1957.
67. Lepehene: *Med. Klin.* 1918, 366; *Zieglers Beitr.* 65, 163 (1919) (citado por 43).
68. Thiel, P. H. Van: *The leptospirosis. Universitaire Pers. Leiden. Leiden, 1948.*
69. Cremer Nicoli. G.: *Determinación de Dehidrogenasa Isocrítica Sérica en Pacientes con Enfermedades Hepatobiliares. Tesis de Bachiller, 1963. Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Marcos.*
70. Wolff, J. W.: *The Laboratory diagnosis of Leptospirosis. Charles C. Thomas, Publisher Springfield. Illinois. U. S. A. 1954.*
71. Faine, S.: Virulence in leptospira. I: Reactions of guinea-pigs to experimental infection with leptospira icterohemorrhagiae. *Brit. J. Exper. Path.* 37: 1-7; 1957.
72. Kleiner, I. S. and Orten, J. M.: *Biochemistry. The C. V. Mosby Company S. Louis, Sixth edition, 1962.*