

ORIGINALES

EPIDEMIOLOGIA Y PROFILAXIS DE LA HEPATITIS VIRAL *

Dr. S. PUENTE VELOSO **

CAPITULO PRIMERO

INTRODUCCION Y CONCEPTO ACTUAL DE LA HEPATITIS VIRAL

Introducción

LA *Hepatitis viral* constituye uno de los capítulos de la Patología infecciosa, que ha motivado en el transcurso de estos quince últimos años un gran número de trabajos experimentales con el fin de aclarar los grandes problemas que la enfermedad ha planteado, principalmente en la última contienda mundial; problemas casi todos ellos de naturaleza epidemiológica y profiláctica y que en su mayoría no han acabado hasta hoy día de ser bien dilucidados.

La sucesión de trabajos experimentales, principalmente de americanos y anglosajones, sin olvidar la de los españoles, y con ellos el

descubrimiento de la etiología viral de la enfermedad, y el conocimiento de sus dos vías de transmisión, oral y parenteral, hacen que nazcan a la luz variados términos sinónimos, y que la antigua denominación de «ictericia catarral» se sustituya por el de *Hepatitis viral*, adquiriendo así en toda su amplitud un gran valor esta nueva terminología, aunque es preciso señalar aquí que existen y se sospecha la existencia de otras localizaciones extrahepáticas debidas a *virus icterígenos*.

Aceptada con carácter universal la denominación de *Hepatitis viral* hemos de tener presente que además de las dos formas ya clásicas, espontánea (infecciosa) y por inoculación (sérica), es preci-

* Premio de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Palma de Mallorca.

** Ex-Profesor Auxiliar de Patología General de la Facultad de Medicina de Madrid. Profesor de Sala de la Beneficencia Provincial de Zamora

so admitir también como formas de la primera, la epidémica y la esporádica, la icterica y la anictérica.

La denominación *Hepatitis infecciosa* fue propuesta en 1912 por Cockaine, y su naturaleza viral fue sospechada en 1930 por Bergstrand, siendo Voegt (1942) el primero en obtener la transmisión experimental, utilizando para ello filtrado abacteriano de sangre, suero, heces y jugo duodenal a través de la vía parenteral en los dos primeros, y en los dos últimos por vía oral

El cultivo del virus A de la hepatitis infecciosa fue logrado por primera vez en el embrión de pollo por Siede y Meding (1941), habiendo ya anteriormente (1937) Findlay y Mac Callum demostrado la presencia de este tipo de hepatitis en soldados americanos vacunados contra la fiebre amarilla, y comprobado por Hirsch (1947) al administrar vacuna con linfa variólica. Sawyer y col. en 1944, y Spurling en 1946, fueron los primeros en comprobar que la sangre, el suero y el plasma humano son fuentes de infección de la hepatitis sérica, vislumbrando Bigger en 1943 por primera vez, que una de las causas de la hepatitis sérica podría ser debida al utilizar material clínico insuficientemente esterilizado (agujas, jeringas, lancetas), etc. Bigger, Mac Callum, y Paget (1943), confirman que la hepatitis icterica sifilote-

rapéutica era debida a un virus transmitido por la «jeringa», y ello motivó las denominaciones de «homologus serum jaundice», y el de «ictère par serum homologue», y que Bickel reemplazó por el de «hepatitis por inoculación», y más tarde Mollaret y Reyilly en 1947 denominaron «hepatitis de la jeringa».

Concepto actual de la hepatitis viral

Frente al concepto unicista sustentado principalmente por Aschoff, Gergmann, Gutzeit y Beckmann entre otros, de que la ictericia catarral y la hepatitis infecciosa son dos síndromes de una sola enfermedad, se alzó el concepto de la escuela de Eppinger, y con ella Holler y Bürger, consideran que en tanto la ictericia catarral posee un cuadro etiológico y clínico, cuya principal causa es de naturaleza tóxico alimentaria, la hepatitis infecciosa es una enfermedad general infecto-contagiosa que, aparte de la hepatoenteropatía, como síntoma de localización posee entre otras manifestaciones generales el cuadro febril, su preciso y definido período de incubación, la elevación de la velocidad de sedimentación, la astenia, y como hecho, el más importante, la presencia del virus A en las heces del enfermo. Si a esto unimos la aparición de frecuentes epidemias, así como la presencia no infrecuente de formas esporádicas y

atenuadas tanto en la guerra como en la paz, aparece fuera de toda duda el conceptuar a la hepatitis epidémica como una enfermedad general de naturaleza infecciosa y contagiosa cuya causa etiológica es un virus. Este concepto de la hepatitis infecciosa ha sido bien fijado después de un largo período de confusión, y su claridad nos viene principalmente de su mejor y más perfecto conocimiento epidemiológico.

Si repasamos aunque sea brevemente cuáles han sido los puntales en que se basaba el concepto bacteriológico de la hepatitis infecciosa en estos últimos años, veremos que hasta hace relativamente poco tiempo se atribuía a la espiroquetosis un elevado porcentaje como agente responsable de la enfermedad, porcentaje que en algunas de las estadísticas consultadas, y entre ellas las de Gannier y Reyly (1920), alcanzaban hasta un 36 por 100. Para otros autores y entre ellos Carnot y Weill-Hullé (1915), y también para Railhé y Clunet (1918), la ictericia sería la localización hepática de una septicemia paratífica atenuada, en tanto que Troisier nos describe (1930), una ictericia «febril» a la que denomina «troisième ic-tère», cuyo agente etiológico sería un virus desconocido. La comprobación certera de la naturaleza viral de la hepatitis fue posible a partir de las grandes epidemias habidas en la segunda contienda

mundial, pero a pesar de su hallazgo estamos en un todo de acuerdo con Cachin cuando dice «que las concepciones actuales acerca de la hepatitis viral, deberán ser tenidas en cierto modo como provisionales».

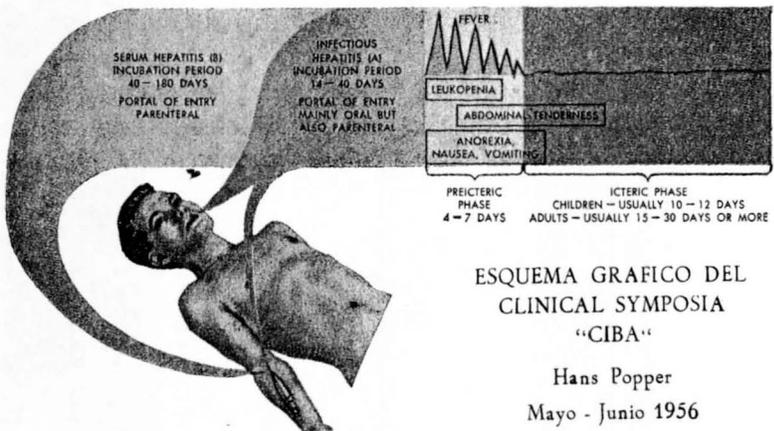
Definición. — La hepatitis infecciosa es enfermedad general infecciosa y contagiosa, que ataca y afecta con determinada predilección a la edad infantil (por debajo de los quince años), sin excluir su aparición en edades avanzadas. Es enfermedad de carácter endémico-epidémico, aunque no son infrecuentes las formas esporádicas; suele acompañarse o no de ictericia, produciendo una gran morbilidad y escasa mortalidad, sin que estos datos vayan ligados a determinada raza ni sexo. El contagio tiene lugar preferentemente por contacto directo sin que se excluyan otras vías de contaminación. El período de incubación es de 14 a 40 días, y una vez padecida produce una inmunidad que dura desde meses a años. Su repetición se da en un 3 % de los casos.

Terminología. — La denominación de hepatitis infecciosa se debe a Cockayne (1912). Lindsted en 1919 introduce el término hepatitis epidémica. Los términos y denominaciones empleados hasta la fecha para designar la hepatitis infecciosa han sido muy diversos, y así los ingleses la denominan

«infectious hepatitis», «infective hepatitis», «epidemic hepatitis», «viral hepatitis (IH)», y «catharral jaundice». Los franceses adoptan los términos de «hépatite infectieuse», «hépatite épidémique», «ictère catharral», y «hépatite a virus». Se la conoce también con los términos «enfermedad de los militares» (Frohlich y Borrmann), así como por el de «ictericia de campaña».

En 1953 el Comité d'Experts de l'hépatite señala que el término «hepatitis a virus» o «hepatitis

sérica los ingleses han adoptado los términos «inoculation hepatitis», «transfusion hepatitis», «homologous serum hepatitis», «serum hepatitis» y el de «viral hepatitis (SH)», denominándola los franceses «hépatite par serum homologue», «hépatite sérique», «ictère du serum homologue», y «hépatite d'inoculation». Al aceptar el Comité d'Experts de l'hépatite el término hepatitis sérica, con ello no condena ni desecha las otras denominaciones, y es por ello que la denominación de «hepatitis a vi-



viral» no está desprovisto de valor, creyendo que la denominación de «hepatitis infecciosa» deberá ser aceptada como la hepatitis que sobreviene en condiciones naturales, pudiéndose seguir utilizando el término «hepatitis epidémica» para aquellos países donde la enfermedad adquiere tal carácter.

Por su vinculación al tipo y vías de contaminación de la hepatitis

rus» o «hepatitis viral», recoge en su más amplia expresión y significado los dos tipos de hepatitis: la hepatitis A (infecciosa), y la hepatitis B (sérica). La primera puede ser endémica, epidémica y esporádica, siendo su agente causal el virus A y teniendo lugar la transmisión a través de las vías oral y parenteral. Son sus fuentes de contagio la sangre, heces, el agua contaminada, los alimentos

infectados por las deyecciones de los enfermos, y en ocasiones la transmisión tiene lugar por insectos (moscas). En la hepatitis sérica su agente causal es el virus B, y son sus fuentes de contagio la sangre, el suero, el plasma, así como el empleo de material clínico insuficientemente esterilizado. Su vía de transmisión es la parenteral. En tanto que en la primera (hepatitis infecciosa), su período de incubación es de 14 a 40 días, en la hepatitis sérica éste es de 40 a 180 días. Estos caracteres bien diferenciados de la hepatitis infecciosa y sérica aparecen perfectamente aclarados en el adjunto gráfico del Clinical Symposia «Ciba» de 1956 (Hans Popper).

Dualidad y caracteres diferenciales de los virus A y B. Inmunidad

Hay dos tendencias entre los autores que se han ocupado de este problema. Unos que admiten la existencia de dos virus, el A y el B (Mac Callum) como agentes causales de los dos tipos de hepatitis viral, y otros que opinan que más bien se trata de dos variedades de un solo y único virus. El «virus A», hoy se admite como responsable de la hepatitis infecciosa que sobreviene en condiciones naturales, en tanto que el «virus B» es el agente existente en la sangre humana y que por inoculación parenteral es capaz de provocar y desencadenar una hepatitis des-

pués de un período de incubación que varía entre los cuarenta y ciento ochenta días. Su origen exacto es, a decir del Comité d'Experts de l'hépatite, actualmente desconocido. Los virólogos que lograron aislar el virus A han comprobado que, inmunológicamente hablando, éste posee caracteres bien diferenciados del virus B. Entre estos caracteres diferenciales figuran:

1. — El virus A tiene dos vías de contaminación; la oral y la parenteral, en tanto que el virus B sólo la vía parenteral .

2. — El período de incubación del virus A de la hepatitis infecciosa es de 14 a 40 días, en tanto que el del virus B es de 40 a 180 días.

3. — El virus A resiste a temperaturas de 56° C. durante treinta minutos, y el virus B a 56° C. durante sesenta minutos .

4. — El virus A está presente en las heces fecales durante el período agudo de la enfermedad, no así el virus B.

5. — El virus A está presente en el suero tres días antes del comienzo de la enfermedad, en tanto que el virus B sólo lo está durante el período de incubación de la misma.

6. — El virus A está presente

durante el período agudo de la enfermedad, no pudiendo precisarse este dato hasta el momento actual en lo que al virus B se refiere.

7. — Es desconocido el tiempo que dura el estado de «portador de virus A» en la sangre, observándose la presencia del virus B en

9. — La hepatitis infecciosa tiene cierta similitud desde el punto de vista epidemiológico con la poliomielititis. Se basan estos hechos de similitud en:

a) La difusión debida a un virus encontrado en las heces; b) la misma puerta de entrada (oral);

CUADRO VI

Estudio comparativo de los caracteres diferenciales de las hepatitis infecciosa y sérica y de los virus A y B

	HEPATITIS VIRAL	
	Infecciosa (HI)	Sérica (HS)
Agente causal	Virus A.	Virus B.
Edad	Niños y adultos.	Todas las edades.
Sexo	Los dos sexos.	Los dos sexos.
Incidencia estacional	Primavera, invierno.	Todo el año.
Duración del período de incubación	14-40 días.	40-180 días.
Vías de transmisión	Oral y parenteral.	Parenteral.
Presencia del virus en la sangre	Fase aguda y 3 días antes del período de comienzo.	Período incubación.
Presencia del virus en las heces	Fase aguda.	No comprobada.
Presencia del virus en el contenido duodenal.	Fase aguda.	No comprobada.
Resistencia al calor	56° C., 30'.	56° C., 60'.
Persistencia del virus en la sangre	Desconocida.	Hasta 5 años.
Persistencia del virus en las heces	Hasta 16 meses en el niño.	No comprobada.
Inmunidad homóloga	Presente.	Presente (?).
Inmunidad heteróloga	No.	No.
Efecto profiláctico de la gamma globulina ...	Eficaz.	Negativa.

un «portador» cinco años después de finalizada la enfermedad.

8. — El estado inmunológico «homólogo» existe en el virus A; se supone en el virus B, aunque la mayoría de los autores lo dan como cierto; no siendo aparente en ninguno de los dos virus para un estado inmunológico cruzado.

c) la presencia de numerosos casos abortivos atípicos; d) su gran morbilidad en el medio rural, y su menor frecuencia en centros de gran población.

Con Neefe y Cachin podríamos diferenciar esquemáticamente los ciclos de infección de los virus A y B como sigue:

Virus A. — Ciclo normal: hombre —materias fecales— agua de bebida—hombre. Ciclo accidental: hombre — sangre — inyección parenteral—hombre.

Virus B. — Ciclo conocido: transmisión de hombre a hombre por inyección de sangre.

Para Stokes el virus A es una entidad antigénica indiscutible inmunizante, determinando en la sangre gran cantidad de anticuerpos. Para Aycock la diferencia del período de incubación entre el virus A y el B no es un argumento formal a favor de la dualidad de virus, ya que según dicho autor «la prolongación del período de incubación en la hepatitis sérica sería debida a una inactivación parcial del virus por el suero humano». Aparte de las experiencias realizadas en voluntarios humanos y también a la ausencia de inmunidad cruzada entre la hepatitis infecciosa y la sérica, una de las principales características diferenciales que explican la dualidad de virus, es que el virus B no ha podido ser transmitido experimentalmente por vía oral y del que nunca se ha podido comprobar su presencia en las heces.

Como resumen de todo lo anterior exponemos en el Cuadro VI los caracteres diferenciales fundamentales de estos dos tipos de hepatitis viral y de sus dos agentes causales.

Inmunidad

La inmunidad, tanto para el virus A como para el virus B es aún mal conocida. Ya en 1948, Paul señala la existencia en una determinada población de un cierto nivel inmunitario debido a infecciones «subclínicas». Generalmente se admite un estado inmunitario, ni absoluto ni definitivo, y ello explicaría en parte la progresión y regresión lenta de epidemias de hepatitis viral en forma de ondas. Diferentes resultados experimentales realizados por Havens en 1946 han confirmado el hecho de que la hepatitis infecciosa es inmunizante; resultados que posteriormente fueron confirmados por Neefe y por Stokes, aunque sin poder precisar el tiempo que dura esta inmunidad. Es un hecho tanto epidemiológico como experimental, el que en la gran mayoría de los individuos que han sufrido un ataque por el virus A se inmunizan contra una infección por dicho virus, y que un ataque por virus B provoca y crea una inmunidad homóloga; pero nunca una inmunidad cruzada. La hepatitis viral es, pues, enfermedad inmunizante aunque temporalmente y así ha podido ser comprobado al practicarse inoculaciones tardías en voluntarios humanos precedentemente infectados y también en individuos que meses atrás padecieron la enfermedad.

CAPITULO II

E P I D E M I O L O G I A

Historia epidemiológica

Los primeros relatos históricos de enfermos que habían contraído «ictericia» se remontan al siglo XVI, siendo así descrita por vez primera en 1629 por Henry de Baer. Años después, en 1745, Gleighorn relata la aparición de una epidemia de ictericia en el ejército inglés durante el sitio y asedio de Menorca. En los años 1861-1865, de 2.200.000 combatientes que componían el ejército americano de las tropas gubernamentales en la guerra de Secesión, 45.569 contrajeron ictericia, es decir, un 2 por 100 del total de combatientes (Blumer). No escaparon a ella las tropas prusianas en 1870, las inglesas en la guerra de los Boers, las tropas napoleónicas en su campaña de Rusia, ni las tropas españolas y americanas en la guerra de Cuba. En 1875, Frolich, recopila en un documentado trabajo un total de treinta descripciones de otras tantas epidemias de la «ictericia del soldado», comprobando años después, en 1890, Von Henning, que de un total de 80 epidemias de ictericia, 26 afectaron solamente al elemento militar, y 6 al militar y civil.

A partir de aquí hay una etapa de silencio hasta que tiene lugar la aparición de la «jaunisse des camps» y la «jaundice of camps», descritas por franceses e ingleses con ocasión de la primera contienda mundial, detallando Railhe y Clunet la aparición de una grave epidemia de ictericia en el cuerpo expedicionario de los Dardanelos en el año 1915. Más tarde, con la explosión de la segunda guerra mundial, se producen frecuentes epidemias de hepatitis infecciosa, principalmente en Europa y países Escandinavos, señalándose por su gran importancia y gran difusión las del Extremo Oriente y Medio (1940 y 1942), siendo descritas magistralmente por Roogen, Gear, Spooner y Dixon. Posteriormente, hace su aparición la gran epidemia del Alamein (1942), y la que atacó en ese mismo año al elemento militar y civil en Noruega (Stuhffauth).

Son dignas de conocerse las graves epidemias de hepatitis infecciosa que diezmaron grandes contingentes de tropas en el teatro de operaciones, entre ellas las que tuvieron lugar en Alemania (Paul y Gardrer), la de los países escandinavos (Salver y Loden), así

como la aparición de pequeños focos epidémicos en zonas de retaguardia atacando a niños y adolescentes, caracterizándose principalmente por el acortamiento del período de incubación, por su aparición en forma de ondas con fases de latencia, y su mayor incidencia con los meses de invierno. Tales son las descripciones hechas, entre otros, por Brodribb en 1952 y por Knight, Drake y colaboradores en 1954.

Pero, si estas epidemias de hepatitis infecciosa fueron bien contrastadas en épocas de guerra, su presencia y extensión en etapas de paz no dejaron de ser también frecuentes, y así fueron descritas las del Estado de Nueva York, en los años 1920-21 y 22; la de Luisiana en 1925 (Musser); en 1930 en Suecia (Wallgreen); en igual fecha en Inglaterra (Findlay); la de Pensilvania en 1931 (Hunt); y en Finlandia (Wickstrom); sucediéndose posteriormente la de los años 1930 y 1933 en Suiza (Bloch) y en Viena (Chomel); la de 1937 en Wil-Helmsburg (Holm), un año después en 1938 en Michigán (Molner y Kasper); Heidelberg (Bader e Imholz) y la del estado de Nevada (Norton); en 1938-39 en Thalheim (Mancke, Siede y Gartner), hasta llegar al año 1945 con la epidemia de Malta (Stowman), la descrita por Neefe en 1949, así como los recientes relatos de epidemias aparecidas en los años 1956, 1957 y 1958, descritas por

Sherman y Einchenwald, por Havens, y por Ward respectivamente. Entre nosotros destacan las epidemias descritas por Oliver Pascual (1937), por Arrese (1942), por Sala Roig (1943), y por Arias Vallejo (1950).

Si importante es el conocimiento histórico de la Epidemiología de la hepatitis infecciosa, no lo es menos saber cuál es su correlación con la distribución geográfica en el mundo, así como el estudio de su frecuencia en relación con la edad, con el sexo y cual es su incidencia estacional.

Características epidemiológicas de la hepatitis infecciosa. Distribución geográfica en Europa, América, Oceanía e Israel (Asia). Morbilidad y mortalidad según edad y sexo. Incidencia estacional

El conocimiento de la distribución geográfica y de la morbilidad y mortalidad según edad y sexo, de la hepatitis infecciosa en los diferentes países del mundo, constituyen un valioso dato para determinar cuales son sus características epidemiológicas y con estos a la vista nos van a permitir seguir paso a paso la incidencia de la enfermedad, no solo por lo que respecta a su morbilidad y mortalidad, sino también a su curva de prevalencia estacional y a su correlación con la edad y el sexo. Siendo la hepatitis infecciosa enfermedad de declaración obligatoria en Europa, América, Ocea-

nía e Israel, la Organización Mundial de la Salud ha podido contrastar desde el año 1950 al 1953 (ambos inclusive), el total de enfermos por hepatitis infecciosa, y ello nos va a permitir exponer seguidamente en cuadros conjuntos, cuál es la relación de su frecuencia, (—de mayor a menor—), así como el poder mostrar la correlación porcentual existente en los países de mayor morbilidad por hepatitis con la de morbilidad y mortalidad habida por 100.000 habitantes en esos mismos años. En el cuadro I insertamos la relación de frecuencia de la hepatitis infecciosa existente en los años 1950, 1951, 1952 y 1953, en Europa, así como el total general de frecuencia de la enfermedad en estos cuatro años. Similares son los datos estadísticos que figuran en el Cuadro II, (Oceanía), en el Cuadro III (América), y en el Cuadro IV, (Israel).

Conocida cuál es la frecuencia de la hepatitis infecciosa en los Estados Unidos en los años 1950 a 1954, y contrastando esta frecuencia año por año con el porcentaje de morbilidad general por 100.000 habitantes, en esos años, y teniendo presente que en el año 1950 la hepatitis infecciosa fue declarada en 38 estados, en 45 en el año 1951, en 47 en 1952, en 48 en 1953, y en 49 en 1954, y siendo el total de enfermos declarados en esos años de 2.820, 7.349, 17.428, 33.700, y 50.093, respectivamente.

el promedio de morbilidad total por 100.000 habitantes fue de 2,5 para el año 1950; 5,5 para 1951; 11,8 para 1952; 21,7 para 1953 y 31,3 para el año 1954. Si estudiamos cuál fue el porcentaje de morbilidad por hepatitis infecciosa en algunas regiones de los Estados Unidos, esta alcanzó en los años 1952, 1953, y 1954 en New England (departamento del Maine) 306, 725 y 785 respectivamente, siendo el porcentaje de morbilidad total por 100.000 habitantes 34,6 en 1952, 81,6 en 1953 y 84,4 en 1954. En Midde Atlantic (departamento de Nueva York) el total de enfermos por hepatitis infecciosa en los años 1952, 1953 y 1954 fue de 1.271, 4.149 y 7.190 respectivamente y su porcentaje de frecuencia por 100.000 habitantes, ascendió a 8,4; a 27,2 y a 46,6. Al estudiar comparativamente en 1954 la World Health Organisation la morbilidad por hepatitis infecciosa habida en los años 1952, 1953 y 1954 en los Estados Unidos, con la acaecida en esos mismos años en Dinamarca, Suecia, Finlandia y Noruega, y su porcentaje de morbilidad por 100.000 habitantes, los resultados estadísticos obtenidos son muy similares a los de los Estados Unidos.

Edad y sexo. — La incidencia de frecuencia de la hepatitis infecciosa en relación con la *edad*, suele coincidir en la mayoría de las estadísticas consultadas. e

CUADRO I
Distribución geográfica de la hepatitis infecciosa en EUROPA

PAISES	Año 1950	Año 1951	Año 1952	Año 1953	TOTAL
Dinamarca	7.326	5.547	5.177	3.950	22.000
Alemania	6.911	4.605	3.317	—	14.833
Finlandia	4.079	2.952	3.683	3.938	14.652
Países Bajos	—	2.635	4.705	5.512	12.852
Suecia	2.522	1.221	1.192	1.088	6.023
Suiza	690	802	1.574	2.724	5.790
Noruega	796	662	825	1.940	4.223
Italia	304	292	495	559	1.650
Bélgica	30	90	675	574	1.369
Irlanda del Norte	478	177	235	418	1.308
Islandia	199	148	339	432	1.118
Escocia	57	59	74	79	269
Portugal	56	44	56	62	218
Grecia	43	51	48	46	188
Irlanda	1	58	97	7	163
Islas Feroes	2	2	8	—	12
TOTAL	23.494	19.345	22.500	21.329	86.668

CUADRO II
Distribución geográfica de la hepatitis infecciosa en OCEANIA

AÑOS	Australia	Cock y Nue	Samoa Occidental	Hawai	Islas Fiji	Nueva Guinea	Guinea Austra liana	Samoa Ameri cana	Gilbert y Elice	Tonja	TOTAL
1950	475	2	49	6	32	38	5	15	4	4	630
1951	732	567	95	5	25	33	29	23	1	5	1.515
1952	952	632	—	57	41	16	31	29	12	5	1.505
1953	—	5	57	82	29	7	17	8	34	5	244
TOTAL	2.159	936	201	150	127	94	82	75	51	19	3.894

CUADRO III
Distribución geográfica de la hepatitis infecciosa en AMERICA

AÑOS	E.E. U.U.	Alaska	Puerto Rico	TOTAL
1950	2.820	2	—	2.822
1951	7.349	132	—	7.481
1952	17.428	2	13	17.443
1953	33.700	22	61	33.783
TOTAL	61.297	158	74	61.529

CUADRO IV
Distribución geográfica de la hepatitis infecciosa en ISRAEL (Asia)

Años	Israel
1950	1.141
1951	1.466
1952	990
1953	1.051
TOTAL	4.648

igual la nuestra, con una mayor prevalencia en edades muy tempranas de la vida; frecuencia que es mayor por debajo de los quince años. En cuanto al *sexo*, el predominio es ligero en el varón, sin que ello aparezca muy acusado. Es muy posible que el aumento en frecuencia en los primeros años de la vida coincida con una mayor

servicio hospitalario de medicina interna en el transcurso de estos últimos doce años.

La mortalidad total habida por hepatitis infecciosa en los años 1949, 1950, 1951, 1952 y 1953 en los Estados Unidos por lo que respecta a su incidencia con la edad y el sexo al estudiarla comparati-

CUADRO V
Mortalidad por hepatitis infecciosa según edad y sexo

Años	TOTAL DE FALLECIDOS 1949 - 1953		INDICE DE MORTALIDAD POR 100.000 HABITANTES	
	VARONES	HEMBRAS	VARONES	HEMBRAS
4	18	16		
3	16	13		
2	19	16	38	.26
1	25	11		
Hasta 1 año	87	52		
5 - 9	51	55	.14	.16
10 - 14	41	49	.14	.17
15 - 19	49	69	.18	.26
20 - 24	56	100	.21	.35
25 - 29	59	118	.20	.38
30 - 34	89	112	.31	.37
35 - 39	103	133	.53	.55
40 - 44	89	130	.34	.49
45 - 49	123	130	.53	.55
50 - 54	145	138	.70	.65
55 - 59	154	125	.83	.67
60 - 64	127	98	.82	.62
65 - 69	130	99	1.08	.72
70 - 74	111	86	1.32	.92
+ de 75	202	158	2.25	1.44
TOTAL	1.694	1.708	.45	.44

y más íntima convivencia familiar y escolar; destacándose el hecho de que dicha frecuencia acrece también en la adolescencia y en la juventud cuando es mayor la convivencia (cuarteles, campamentos militares, centros universitarios), etcétera. Resultados estos que hemos podido observar en nuestro

vamente con el porcentaje de mortalidad total por 100.000 habitantes según datos estadísticos recogidos por Sherman y Eichenwald nos dan los valores indicados (cuadro V).

Por ello la hepatitis infecciosa es enfermedad de predominio in-

fantil y de la juventud, siendo ambos sexos igualmente susceptibles de contraer la enfermedad. Por lo que a la mortalidad por hepatitis infecciosa se refiere, esta acrece con la edad, adquiriendo un pronóstico más sombrío en los individuos de más avanzada edad. Los anteriores datos estadísticos de Sherman y Eichenwald referentes a la mortalidad según edad y sexo revelan un mayor aumento en la mujer en los años intermenárgicos y en la menopausia, y en el varón en sujetos que han traspuesto los 50 años.

Incidencia estacional.—La gran mayoría de las epidemias conocidas por hepatitis infecciosa tienen lugar en los primeros meses de la primavera y en los últimos del invierno. Así lo han podido comprobar entre otros autores, Selander y Dietrich (1939-42), en 1941 y 1945 Beckmann, y también muy recientemente los estudios realizados sobre el particular en 1954 por el colega cubano Sánchez Menéndez. Para Albrecht, el acmé anual de frecuencia de la hepatitis infecciosa en el norte del Ecuador tiene lugar ordinariamente a fines de otoño, en tanto que al sur del Ecuador la frecuencia es mayor a fines de la primavera. La hepatitis infecciosa es enfermedad de todos los climas, y en una misma nación su frecuencia, dentro del mismo año, es muy variable de una a otra región. La temperatura por sí misma no creemos sea factor aquí im-

portante, figurando como factor «indirecto», los cambios bruscos de temperatura en sujetos lábiles.

Vías de contaminación de la hepatitis infecciosa

Es un hecho cierto que la contaminación en la hepatitis infecciosa tiene lugar la mayoría de las veces a través de la vía oral y ello explica la gran extensión y difusión que adquiere la enfermedad en su marcha epidemiológica, y también el que la hepatitis infecciosa se presente más con carácter epidémico que contagioso.

Analicemos someramente las principales vías de contaminación.

Contaminación alimentaria

Desde el punto de vista epidemiológico el mayor vector del virus A es el agua de bebida contaminada por heces fecales de los enfermos de hepatitis, siendo bien demostrativas las epidemias descritas por Piraino (1942), por Hallgren (1943), y por Neefe y Stokes (1945). Epidemia hídrica ésta última que tuvo lugar en un campamento del ejército norteamericano enfermando de hepatitis infecciosa 350 soldados. La ingesta de leche contaminada ha sido en otros casos la causa de epidemias de hepatitis y así las describieron en 1946 Murphy y col., en 1949 Brown, y en 1950 Bellance,

en un Colegio de Oxford, en el que de un total de 59 estudiantes, 49 padecieron una hepatitis infecciosa después de haber ingerido en las comidas crema fermentada. Nosotros, en esta primavera hemos asistido cuatro casos de hepatitis infecciosa cuya causa en tres fue alimentaria, uno de ellos por agua contaminada, y los otros tres por ingesta de conservas en putrefacción y fermentación, con manifestaciones gastrointestinales primarias.

Contaminación interhumana directa

Epidemiológicamente hay que admitir también esta vía de contagio. En la mayoría de las epidemias escapan a primera vista los casos iniciales, y más tardíamente hacen acto de presencia los casos aterrantes.

Uno de los vehículos intermedios suele ser las manos infectadas. Como típicos ejemplos hemos de destacar la descripción hecha en 1952 por Brodribb en un internado donde se desencadenó una epidemia de hepatitis que afectó a 50 alumnos. En ese mismo año (1952) Capps y Stokes, describen una epidemia de curso prolongado que tuvo lugar en una guardería infantil. Su causa fue debida a la presencia entre el personal auxiliar femenino de portadores de gérmenes, teniendo lugar la contaminación por vía fecal-oral, bastando unas escrupulosas

medidas higiénico - profilácticas para detener la epidemia. Semejante es la descripción de una epidemia acaecida en una escuela maternal en el año 1952 en Francia, descrita ésta por Doreau y Cachin. La presencia de pequeños focos epidémicos suele tener lugar en orfeñatos, escuelas y guarderías infantiles, no siendo grande su extensión y difusión. Su causa en su gran mayoría obedece a «manos sucias».

Contaminación por vía transplacentaria

Problema éste aún poco estudiado aunque se describen casos de hepatitis infecciosa bien controlados figurando entre ellos los descritos en 1951 por Stokes y por Wahi en 1953.

Portadores de virus

Problema éste de suma trascendencia desde el punto de vista epidemiológico. Su descubrimiento plantea grandes dificultades y por ello debemos tener presente:

1. La posible y frecuente existencia de portadores de virus bajo formas de hepatitis anictéricas.
2. La persistencia del virus de la hepatitis en las heces de los enfermos durante largo tiempo, en ocasiones hasta cuatro y más años después de finalizada la enfermedad.

3. El grave peligro de los portadores de virus sin que en ellos se dé el clásico antecedente de contactos.

Es importante hacer resaltar aquí, como bien señalan nuestros compatriotas Oliver Pascual y Sanz Ibáñez, que el virus de la hepatitis no solo puede persistir en la sangre sino también en los tejidos del organismo infectado durante largo tiempo, en algún caso más de tres años, convirtiéndose el individuo en portador de virus con «salud aparentemente buena», y en los que desde el punto de vista clínico solo se encuentran pequeñas manifestaciones, lo que hace que estos autores los califiquen de «hepatitis febrícula», o de «dispepsia biliar». Casos éstos que han sido comentados y observados en 1953 por Beckmann, por Neefe en 1954, y en 1955 por Kalk, al denominarlos «hepatitis subclínicas».

Como factores «favorecedores» de la hepatitis infecciosa, Cantacuzene, Brugs, y Oliver-Pascual, hacen resaltar la existencia de un déficit alimentario al igual que la fatiga corporal, criterio éste no compartido por Bormann. Corroboramos con Gutzeit como factor «predisponente» fundamental la existencia previa de una «dispepsia gastrointestinal», o bien la presencia de un factor tóxico exógeno (Wolter).

Transmision experimental de la hepatitis infecciosa a voluntarios humanos sanos y animales

Los diferentes trabajos publicados, tanto los de pura observación como los de tipo experimental acerca de la hepatitis infecciosa, nos han permitido llegar a conocer que su agente causal es un virus (el virus A), presente éste en la sangre, en las heces, y en ocasiones en el exudado rino-faríngeo durante la fase aguda del proceso.

Experimentalmente se ha llevado a la práctica en voluntarios humanos sanos, la transmisión del virus A a través de la vía oral, correspondiendo a Voegt el éxito de las primeras observaciones y posteriormente Neefe, Stokes, Gellis, Mac Callum y col. (1944-48 y 1945-48).

Tres tipos de pruebas o procedimientos experimentales se han practicado en voluntarios humanos sanos.

a) Siguiendo la vía oral se administraron a voluntarios humanos partículas de heces fecales con caldo a través de la sonda duodenal (Havens, Mac Callum).

b) Practicándose instilaciones y pulverizaciones en fosas nasales y garganta con secreciones y exudados nasofaríngeos de enfermos que padecían hepatitis infecciosa (Findlay, Mac Callum y Bradley).

c) Administrando por vía oral suero sanguíneo procedente de en-

fermos con hepatitis infecciosa (Havens).

Los estudios experimentales en el animal de laboratorio se llevaron a la práctica en conejos, monos, ratones, cerdos y canarios, y la transmisibilidad se hizo con jugo duodenal y heces infectadas procedentes de enfermos de hepatitis infecciosa (Andersen y Tullinius), lográndolo Sans Ibáñez al inocular embriones de pollo con sangre y heces de enfermos ictericos a diversas especies de animales, con papilla de membrana infectada.

Analícemos someramente cada uno de estos procedimientos experimentales y los resultados obtenidos.

La importancia de la experimentación llevada a cabo en voluntarios humanos y en animales ha hecho decir a Stokes «que ella es la base de toda investigación epidemiológica de la hepatitis viral». Los estudios experimentales en voluntarios humanos sanos (estudiantes y objetores de conciencia), fueron practicados por Voegt y Gutzeit y para ello los autores hacían ingerir jugo duodenal mezclado con caldo de carne caliente. El primer grupo experimental se llevó a efecto en cuatro voluntarios, de ellos uno contrajo ictericia febril, pasados 28 días del período de incubación. En 1944 Mac Callum y Bradley logran provocar ictericia en un grupo de voluntarios siguiendo igual proceder que

Voegt, e idénticos resultados son obtenidos en el año 1945 por Findlay y Wilcox en un grupo de 47 voluntarios humanos haciéndoles ingerir heces contaminadas de enfermos de hepatitis infecciosa, obteniendo en once resultados positivos; de éstos, cuatro padecieron hepatitis infecciosa anictérica. De 5 de estos 11 enfermos reinocularon extractos fecales a otro grupo de 16 voluntarios humanos, obteniéndose en 6 una clara hepatitis infecciosa subictérica. A parecidos resultados llegaron Neefe Stokes y Reinhold (1944), siguiendo igual proceder técnico al utilizado por Findlay. Los resultados obtenidos por Paul y Neefe, administrando por vía oral suero sanguíneo procedente de enfermos de hepatitis infecciosa son similares a los obtenidos por los autores antes citados. No sucedió así cuando se administró por vía oral orina de enfermos con hepatitis. Findlay y Martín (1943), instilan en fosas nasales de voluntarios humanos sanos secreciones y exudados de la rinofaringe de enfermos de hepatitis infecciosa, logrando tan sólo provocar un discreto cuadro febril, alcanzando resultados ostensiblemente positivos cuando se inocularon en la mucosa nasal suero procedente de enfermos con hepatitis infecciosa icterica (Oliphant, Gillian y Mac Callum, Bauer, Mac Callum y Bradley).

Transmisión experimental en animales

Trabajos éstos que fueron llevados a la práctica en 1938 por Andersen y Tulinius en el cerdo; en el cobaya por Verlinde y Boer (1943); en la rata por Mac Callum y Miles (1946); en el mono por Berth (1946), y en 1949 en el canario por Herzberg. En 1950, Bertoye y Brette, así como Henle y colaboradores, obtienen cultivos en serie de virus en el embrión de pollo. Hecho éste que confirmó en 1951 Fasquelle y Christol en el embrión de pollo al practicar por inoculación corioatlantoidea pulpa de hígado procedente de enfermos con hepatitis infecciosa. Pero el mayor éxito experimental fué obtenido en 1941 por los autores alemanes Siede y Meding, y en 1943 por Siede y Luz, al inocular jugo duodenal de enfermos en el embrión de pollo. La pulpa de hígado y la membrana corioatlantoidea fueron inoculadas a huevos embrionarios y por pasajes sucesivos estos autores comprobaron siempre la presencia del virus. Estos resultados fueron obtenidos al mismo tiempo que Mancke y colaboradores por nuestro compatriota el profesor Sanz Ibáñez.

Características epidemiológicas de la hepatitis sérica*Definición*

Clínica e histológicamente la hepatitis sérica aparece bien iden-

tificada con la hepatitis infecciosa, siendo su agente etiológico el virus B; virus que es introducido en el organismo humano al efectuar determinados actos médicos. Sus principales características diferenciables con la hepatitis infecciosa, según ya antes exponíamos se fundamentan: a) en la duración del período de incubación; b) en las vías de contaminación, y c) en las vías de eliminación del virus.

Fuentes de infección

Es ya clásica la observación hecha por Müller, al describir la inoculación accidental sufrida por un médico al efectuar la autopsia de un enfermo fallecido por ictericia arsenical, provocándole la muerte por atrofia amarilla aguda. Igualmente es digna de ser señalada la primera descripción hecha por Junet (1946), de una «ictericia infecciosa» ocasionada con motivo de una transfusión de sangre, observación hecha entre nosotros en 1942 por Martínez Díaz.

Hirsch es el primero en describir la hepatitis sérica seguida de la vacunación con linfa variólica, sugiriendo Bigger, Salhman y King que la hepatitis sérica puede ser debida a la contaminación por un virus icterígeno vehiculado por las «jeringas» insuficientemente esterilizadas. Findlay y Von Spurling, son, entre otros, los primeros en atribuir como fuentes de

infección de la hepatitis sérica, a la sangre, el suero y el plasma, no siendo infrecuente que en algunos casos se deba a la administración de trombina humana (Leses y Hamolsky), y a la administración de suero de convalecientes de sarampión. Otras veces la fuente de infección es debida al empleo de material no estéril (lancetas, vacinoestilos, agujas, etc.), o al practicar determinados procedimientos terapéuticos (arsenicales, antibióticos, vacunaciones en serie). También ha podido comprobarse que la causa fué en ocasiones debida a la presencia de pequeñas heridas o escoriaciones de la piel, siendo ésta la puerta de entrada del virus. Hecho éste que se da preferentemente en los médicos analistas y en el personal auxiliar de laboratorio al manipular con sangre procedente de enfermos con hepatitis sérica. La presencia del virus B en la sangre puede ser debida al transfundir sangre de enfermos con hepatitis y así Ratnof y Mirick (1949), lo comprobaron en un total de 183 enfermos, alcanzando un 0,78 por 100 en aquellos sujetos que recibieron una sola transfusión de sangre, cifra que se incrementó hasta un 11,9 por 100 cuando se inyectó plasma mezclado de varios donadores de sangre. Este hecho fue expuesto por Neefe y Aycock en el IV Congreso Internacional de la transfusión celebrado en Lisboa en el año 1951.

En el curso de la reciente campaña del ejército americano en Corea (1953), Sborov y Giges pudieron comprobar que en un grupo de soldados heridos y de 332 transfusiones efectuadas, un 3,6 % padecieron ictericia, elevándose estos valores a un 21,9 % cuando otro grupo de 255 heridos recibieron transfusiones de plasma. La hepatitis sérica debida a la práctica de la inmunización pasiva por inyecciones de suero de convalecientes, fue observada por Morgan y Williamson (1943) y por Beeson (1944), y también al administrar por vía parenteral productos del fraccionamiento del plasma, llegando en ocasiones al 100 por 100 según Janeway y Paine (1952).

Virologia, duración de la viremia, inmunidad

El virus B de la hepatitis sérica no ha sido posible transmitirlo experimentalmente al animal de laboratorio ni al embrión de pollo. Su actividad, ya lo decíamos anteriormente, se conserva durante largo tiempo a veces durante meses y años. Su presencia ha sido demostrada en la sangre, en el suero humano y en el plasma, pudiendo ser transmitida experimentalmente a voluntarios humanos sanos, utilizando para ello la vía parenteral. Su persistencia en la sangre una vez comenzada la enfermedad, no suele trasponer más de 114 días según Mac Callum, habiéndose comprobado su presencia

en la sangre 87 días antes de haberse manifestado la enfermedad. Su existencia en las heces y orinas nunca ha podido ser demostrada.

Bodian y Newss admiten que el virus B de la hepatitis sérica puede ser transmitido de la madre al hijo a través de la placenta.

Siendo el síndrome biológico el mismo para la hepatitis infecciosa y la sérica e idénticos el aspecto histológico de las lesiones hepáticas, su carácter fundamental desde el punto de vista epidemiológico se basa en la duración del período de incubación según ya antes decíamos y que gráficamente aparece en el demostrativo esquema de Hans Popper.

En cuanto al período de duración de la viremia (virus B), éste persiste en la sangre largo tiempo, aun después de finalizada la ictericia, de ahí la gran frecuencia de portadores de virus B en individuos aparentemente sanos. Como pruebas fehacientes de la prolongación de la viremia son las descripciones hechas en 1947 por Neefe, por Ginzburg en 1951, y muy recientemente la de Murray en 1955.

Sabido es que la gamma globulina posee una eficaz acción protectora preventiva en la hepatitis infecciosa, no sucediendo así en la hepatitis sérica, aunque se emplee una gamma globulina homóloga de plasma procedente de sujetos voluntarios o de enfermos que pa-

dezcan hepatitis sérica, según ha podido comprobar experimentalmente en 1953 Stokes.

Modo y vías de contaminación de la hepatitis sérica

La hepatitis sérica puede ser transmitida con motivo de un acto terapéutico, bien por inyección de sangre, de suero o de plasma (ictericia por suero homólogo), y también al emplear material clínico insuficientemente estéril (ictericia de la jeringa). Ya anteriormente decíamos que la diferenciación epidemiológica de la hepatitis sérica con la infecciosa estribaba entre otras causas en que el virus B no puede ser transmitido más que por la vía parenteral, y así lo comprueban entre otros hechos, la ictericia que se desencadenó con motivo de la vacunación efectuada contra la fiebre amarilla, y la que se produce en ocasiones al practicar determinados actos terapéuticos o bien al efectuarse vacunaciones en serie.

Otras veces se produce la hepatitis sérica al administrar suero homólogo, al transfundir plasma, suero de convalecientes y también al administrar productos del fraccionamiento del plasma (fibrinógeno, suero albuminado, etc.).

Otras hepatitis virales

Aparte de la hepatitis infecciosa y de la hepatitis sérica, Pellisier en 1949 describe la ictericia infec-

ciosa de l'Oubangui, siendo su causa etiológica un virus, comprobado este experimentalmente por inoculaciones practicadas en cobayas, en ratas y en el mono cinocefalo. Vachon y Garis (1952), observaron tres casos de ictericia infecciosa de tipo benigno con serorreacciones positivas para la fiebre de Queensland.

Dentro de este grupo deberán incluirse también determinadas hepatitis a virus accidentalmente icterígenas, y entre ellas Cachin incluye la mononucleosis infecciosa. Como dice Fauvert (1951), «la hepatitis infecciosa y la mononucleosis son enfermedades vecinas que realizan una infección general, ictericia en un caso, y localización faringo-ganglionar en otro, y que no son más que el claro reflejo de

un tropismo relativo en el curso de las cuales aparece afectado el organismo en su totalidad». Dentro del grupo con determinado y definido tropismo hepático habrá que incluir la «neumonía atípica primitiva viral», en la que existe, aparte de las manifestaciones respiratorias y faringo-amigdalinas, la presencia de hepatitis. Su frecuencia se da en auténticas epidemias de hepatitis infecciosa con un promedio de un 5 %.

Sterne en 1953, nos ha dado a conocer en un documentado trabajo el hepatotropismo del virus de la poliomiелitis, fundamentado en un caso de afección neurológica asociado a una hepatitis infecciosa, logrando aislar en las heces un virus cuya naturaleza no ha podido ser biológicamente bien contrastada.

CAPÍTULO III

PROFILAXIS

El médico en la lucha contra la hepatitis viral

La profilaxis de las enfermedades infecto-contagiosas, y entre ellas la de la hepatitis viral, tanto en la guerra como en la paz, plantea problemas totalmente nuevos; problemas que han sido magistralmente recogidos por Kirchner en su obra «Aertzliche Kriegs und Friedensgedanken» (Pensamientos médicos en la guerra y en la paz),

y también recientemente en las publicaciones de Cadan, Flügge, Lentz, Neufeld y Jochmann.

Como claros ejemplos de la importancia del papel de la profilaxis en la hepatitis viral destacan los dos hechos siguientes. El primero tuvo lugar en el año 1952 en el estado de Nueva York, al ser sancionado un médico por un tribunal de justicia debido al fallecimiento de un enfermo de hepa-

titis viral, fallecimiento que tuvo lugar por transfundir plasma conservado procedente de un enfermo de hepatitis «no clínica» y ser aquél utilizado como medicación de urgencia sin el adecuado control científico. El segundo acaeció en la ciudad de Varese (Italia), al desencadenarse una epidemia de hepatitis infecciosa, ocasionándose la muerte de cinco personas por la insuficiente esterilización del material clínico, siendo condenado a cinco años el médico.

No hay duda de que es el médico el puntal fundamental en la profilaxis de la hepatitis viral y que de las medidas que éste adopte, así como del plan razonado y metódico a seguir va a depender en su mayor parte la marcha del proceso, su acortamiento, y hasta en determinados casos, la prevención de las posibles secuelas, estas muy importantes, que de no ser atajados precozmente y a su debido momento, van a incapacitar muchas veces al enfermo, cuando no a convertirse en la antesala de una cirrosis. Pero es necesario advertir y saber que no siempre la hepatitis viral se presenta con caracteres clínicos bien definidos, precisos y ostensibles, ya que no son infrecuentes las formas «subclínicas» y las «anictericas», y por ello, el médico general debe conocer y saber cuales son los procedimientos bioquímicos y biológicos llevados a la práctica hasta hoy día y ver si con ellos se podrá for-

mular el diagnóstico lo más precoz y certeramente posible de la enfermedad.

Aunque estos métodos bioquímicos y biológicos son de indudable utilidad en la práctica clínica corriente, y algunos de ellos lo son en materia profiláctica, no se pueden catalogar como «específicos» de la hepatitis viral. De estos hemos de destacar el propuesto por Bang, autor que pretende demostrar la existencia de un factor aglutinante de los hematíes en el suero de los individuos atacados de hepatitis viral, proponiendo Havens como «específico» la reacción de fijación del complemento a partir de antígenos extraídos de las heces de los enfermos de hepatitis. De todos estos métodos destacan los estudios experimentales realizados en 1950 por la señorita Henle en colaboración con Drake y Stokes, practicando intradermoreacciones con líquido amniótico de embrión de pollo infectado con virus de hepatitis y los de Braun y Pauls (1954), quienes comprueban la existencia de valores máximos de aldalosa sérica en sujetos que padecen hepatitis viral. En ese mismo año Tovarnitzki y Voluskaia, emplean un proceder bioquímico para determinar el grado de actividad de la aldalosa sérica; grado de actividad aldalósica que en el sujeto sano es inferior a cinco unidades, en tanto que en los enfermos de hepatitis viral en la fase de comienzo del proceso se

eleva a 45 unidades. Resultados que más tarde fueron ratificados por Suharev en un total de 145 enfermos de hepatitis sérica.

En 1959, Delkeskamp, Schmidt y Schmidt, divulgan un proceder analítico, que a decir de estos autores es de gran sensibilidad en estos enfermos, ya que es útil desde el punto de vista diagnóstico y profiláctico en la hepatitis viral anictérica. Este proceder consta de dos pruebas o fases; la primera la denominan (SGO-T) transaminasa-glutámico-oxalacética, y la segunda (SGP-T), transaminasa-glutámico-pirúvica. Pruebas ambas que se llevaron a la práctica en el servicio del profesor Kalk, del Hospital de Kassel con ocasión de una epidemia de hepatitis viral; epidemia que atacó a 23 enfermos de un total de 136 asilados infantiles, de los que dos de ellos se encontraban en fase anictérica con un cuadro clínico asintomático; dos padecían hepatitis ictérica y otros siete hepatitis anictérica de curso abortivo en pleno estado de remisión clínica.

Los valores tomados obtenidos fueron elevados, oscilando esta de 5 a 40 unidades para la SGO-T y de 5 a 35 unidades para la SGP-T. Los grandes aumentos se observaron en la hepatitis viral.

A - Profilaxis específica: Gamma globulina

Se hace necesario incrementar todos los medios profilácticos en

la hepatitis infecciosa y podemos evitar su aparición si tempranamente administramos por vía intramuscular gamma globulina. Como profilaxis específica de la hepatitis infecciosa la gamma globulina es un puntal fundamental, pero siempre y cuando que esta terapéutica de protección se efectúe lo más precozmente posible. Su principal indicación se da en aquellos individuos que hubiesen permanecido en contacto con enfermos de hepatitis infecciosa (escuelas, colegios, orfanatos, guarderías infantiles, campamentos militares, hospitales, cuarteles, etc.), y, en general cuando existen focos epidémicos y la infección sea virulenta. De su precocidad en la administración —cinco a siete días antes de hacer acto de presencia la ictericia— (de ahí la importancia del diagnóstico precoz) va a depender su éxito o su fracaso. Su efecto profiláctico en las formas benignas es menor.

Observaciones llevadas a la práctica en grupos de niños a los que se administró gamma globulina y que posteriormente fueron éstos expuestos al virus A de la hepatitis infecciosa durante varios meses, confirmaron que su protección fué duradera. Mione a 178 niños que padecían lesiones tuberculosas administra gamma globulina; de éstos, dos contraen hepatitis infecciosa, restableciéndose en un lapso de tiempo muy breve, oscilando esta recuperación entre los

siete y los trece días. El curso clínico en los dos enfermos fue muy atenuado. En otro grupo de niños que igualmente padecían lesiones tuberculosas, y que habían estado en contacto con enfermos de hepatitis infecciosa no se llevó a la práctica esta medida de protección; dos de ellos contrajeron hepatitis infecciosa. La administración de gamma globulina a estos dos niños durante la fase aguda

en 1954-55 por Ashley, autor que comprobó el efecto protector de la gamma globulina en grupos de sujetos sometidos a contactos reiterados con enfermos de hepatitis infecciosa, contrastando estos resultados con un grupo «control» que habiendo sufrido igual prueba no se les administró gamma globulina, y posteriormente son de destacar los trabajos de Mac Callum (1956-57), los de Gibson.

CUADRO VII

Efecto profiláctico de la gamma globulina en sujetos expuestos a reiterados contactos familiares con hepatitis infecciosa, contrastados con otro grupo que no la recibió

EDAD	Número inicial de casos	Número susceptible de contactos familiares	Sujetos en contacto sin G. G.	Sujetos en contacto con G. G.	Sujetos en contacto tratados con G. G.		Sujetos en contacto no tratados con G. G.	
					Número	%	Número	%
5	14	190	124	66	0	0	16	1,29
5-9	93	196	132	64	2	3,1	31	23,5
10-14	48	131	102	29	1	3,4	25	23,5
15-19	23	62	48	14	0	—	14	29,1
20-44	85	315	235	80	0	—	27	11,5
+ 45	6	49	49	16	0	—	3	6,1
TOTAL ...	269	959	690	269	3	—	116	—

de la enfermedad logró un total restablecimiento en un promedio de 22 días, y el período de inmunidad duró de cuatro a cinco meses.

El gran éxito profiláctico de la gamma globulina en la hepatitis infecciosa fué bien demostrado a partir de los primeros trabajos realizados en 1945 por Gellis y Stokes, y más adelante comprobado por Stokes, Farghar y col. en 1951; en 1952 por Capps, Stokes y col.; por Brooks y col. en 1953; en 1954 por Stockes, Neefe y col.; en igual fecha por Drake y Ming;

Crouch y Taylor, Allen y Sayman (1956-57), entre otros muchos.

Como claro ejemplo del éxito profiláctico obtenido con la G. G., insertamos en el Cuadro VII los resultados obtenidos por Ashley.

De este estudio se deduce que la administración de Gamma Globulina en sujetos expuestos a reiterados contactos familiares con enfermos de hepatitis infecciosa produce un decremento en la frecuencia de la misma, no sucediendo así en el grupo que sufrieron igual prueba

y no recibieron G. G. La dosis a administrar de G. G. será, según Drake y Ming de 0,2 c. c. por kilogramo de peso corporal, no debiendo sobrepasar la dosis de 5 c.c. en el niño, y de 10 c. c. en el adulto; dosis menores han dado resultados imprecisos y menos eficaces. Aun cuando no se conoce bien hoy día a qué se debe su mecanismo protector, la inmunidad que confiere la gamma globulina es corta, oscilando ésta entre los treinta y los cuarenta y cinco días, proporcionando siempre un elevado nivel hemático de anticuerpos. Hoy se desconoce si inyectada en dosis suficiente la gamma globulina será capaz de evitar las formas inoperantes de la hepatitis infecciosa. La vía de elección es la intramuscular profunda. La gamma globulina en la hepatitis sérica como medicación profiláctica es nula o ineficaz.

Casística

En las páginas anteriores exponíamos que la Gamma Globulina es un preventivo eficaz en la hepatitis infecciosa a virus, pero siempre que se administre en la primera semana que sigue al riesgo de una posible contaminación; en menor grado lo es en los primeros días en que hace acto de presencia el cuadro febril y las manifestaciones pigmentarias.

Su acción terapéutica ha sido totalmente eficaz en un total de

26 enfermos asistidos en nuestro Servicio hospitalario e, igualmente, en 9 de los enfermos tratados en el ámbito domiciliario. La posología la adaptamos a la propuesta formulada por Havens y Paúl en 1945, y para ello administramos dosis que oscilaban entre 20 y 40 miligramos por kilo de peso corporal, es decir, un equivalente de un 50 a un 70 % menor que las dosis propuestas por Stokes y Neeffe. Las dosis de 3'2 mgs. por kilo de peso corporal son, a todas luces, insuficientes, aun tratando de prevenir la hepatitis infecciosa en niños que no sobrepasen los 6 años. En éstos, las dosis administradas fueron de 800 mgs. cuando el peso corporal oscilaba entre 25 y 35 kilos; 1.300 mgs. entre los 40 y 55 kilos y 1.600 mgs. cuando se sobrepasaban los 60 kgs. de peso. Para el sujeto adulto las dosis administradas fueron de 1.125 a 1.600 mgs. Los intervalos entre inyección e inyección y la cantidad total a administrar están siempre sujetas al curso evolutivo del proceso, aunque, en general, son suficientes dosis totales de 350 a 500 mgs.

De nuestro material de enfermos el mayor porcentaje fue para edades comprendidas entre los 14 y 25 años (19), de 25 a 40 años (9); sobrepasaron los 40 años un total de siete enfermos. Del total de enfermos asistidos, el 78 por 100 correspondían a varones y el 22 % a hembras. La causa más:

frecuente de contagio era por ingesta de agua, verduras y en dos ocasiones lo fue por ingerir alimentos en fermentación. La recuperación fué breve en todos los enfermos, acortándose el cuadro clínico cuanto más precoz fué la administración de Gamma Globulina. El control de 11 enfermos en el transcurso de cinco años, no ha evidenciado la existencia de alteraciones hepáticas de tipo cirrótico.

En todos los casos utilizamos Gamma Globulina Hubber de 125, 250 y 500 mgs.

B - Profilaxis de exposición

a) Del agua y de los alimentos.

b) De las excretas.

En las grandes epidemias y también en los individuos que han permanecido en íntimo contacto con enfermos de hepatitis infecciosa, se hace preciso evitar la contaminación y difusión de la enfermedad por el agua y los alimentos. La práctica de la javelización del agua no es capaz de inactivar la acción patógena del virus de la hepatitis infecciosa, ni tampoco dan resultados los métodos de cloralización, de alúmina y de carbón activado. Pero sabiendo que el período de infectividad de la hepatitis infecciosa tiene lugar en la fase preictérica y que las heces son vehículos de transmisión

de la enfermedad, y siendo una de las más importantes y frecuentes vías de transmisión de la hepatitis infecciosa la vía oral, nuestra atención en materia profiláctica será interrumpir y cortar esta fuente de contagio, y con ello lograremos rápidamente el efecto deseado, y así pudo comprobarlo Oliver Pascual en el frente de Madrid durante la Guerra de Liberación en el año 1937, con motivo de un foco epidémico de hepatitis debido al agua contaminada por deyecciones fecales de enfermos, y nosotros en el departamento de infecciosos de un hospital de retaguardia pudimos observarlo en el año 1938.

Otro factor importante en la profilaxis de la hepatitis viral es el de los portadores «sanos», pero aun capaces de transmitir el virus de la hepatitis. Su diagnóstico exige un detenido historial clínico y una investigación minuciosa.

A - Aislamiento del enfermo

Sabiendo que una de las fuentes de contagio de la hepatitis infecciosa es su transmisión por contacto, una medida profiláctica eficaz es interrumpirla y para ello nos veremos obligados a aislar al enfermo una vez confirmado el diagnóstico; aislamiento que habrá de llevarse a efecto en salas o departamentos especiales, al igual que hoy se procede en general con toda enfermedad infecto-contagiosa. Estas salas o departa-

mentos serán declarados infecciosos por un lapso de tiempo no menor de tres semanas a contar de la fecha de comienzo del proceso y no serán motivo de aislamiento, pero sí de vigilancia y observación periódica los familiares e individuos que hubiesen permanecido en contacto con los enfermos. A éstos se les administrará sistemáticamente gamma globulina, ateniéndonos a los datos ya señalados anteriormente en el apartado A.

Todo contacto con las ropas contaminadas será evitado.

B - De los actos médicos

Demostrado y comprobado que la hepatitis sérica tiene como vía fundamental de transmisión la insuficiente esterilización del material clínico (agujas, jeringas, estiletos, aguja de Frank, sonda de Einhom, etc.), así como el material que se emplea con fines terapéuticos, y que este riesgo de transmisión aparece hoy bien probado cuando al revisar nosotros estadísticas por lo que a la frecuencia de la hepatitis sérica se refiere, y al comprobar que debido a una insuficiente esterilización del material ha acrecido esta frecuencia en un 1 por 200, se hace necesario adoptar las siguientes medidas profilácticas:

a) Todo material clínico una vez utilizado se someterá a lavado con agua fría, evitándose la for-

mación de coágulos y la desecación de materias orgánicas.

b) El material clínico a utilizar para fines de diagnóstico (agujas, jeringas, etc.) deberá ser esterilizado al autoclave o al calor seco.

c) No se deberá en ningún caso pretender esterilizar el material clínico con desinfectantes químicos, ya que está bien probada su total y absoluta ineficacia.

d) Es de aconsejar el empleo de jeringas provistas de pistón especial ya que con ellas se ha comprobado la imposibilidad de que refluyan los líquidos tisulares.

e) Dignos de conocerse son los diferentes procederes físicos y químicos propuestos para inactivar la presencia de los virus A y B. La acción profiláctica es totalmente negativa en cuanto a los antisépticos de uso más frecuente, tales como el alcohol, éter, el cloruro de alquil, el tricresol, el mercuriolato al $\frac{1}{2}$ por mil, el cloro residual al 1/1.000.000 por espacio de treinta minutos, e igual sucede con la mezcla de ácido fénico-éter. El virus A existente en el suero y en las heces es capaz de sobrevivir al calentamiento a la temperatura de 56° C. durante treinta minutos, y aun persiste en actividad durante un año y más a temperaturas de congelación que varían entre -10° y -20° C. La cloralización para el

agua de bebida es ineficaz, pero sí lo es si previamente las materias orgánicas del agua han sufrido un tratamiento de coagulación y precipitación.

f) En cuanto al virus B, presente este en el suero sanguíneo de los enfermos de hepatitis sérica, es capaz de sobrevivir al calentamiento a la temperatura de 60° C. durante una hora, y aun es capaz de permanecer activo por espacio de cuatro y hasta cinco años a temperaturas de -10° y -20° C.

da por calentamiento a la temperatura de 60° C. durante diez horas. El Comité d'Experts de l'hépatite, ha podido comprobar que individuos a los que se administró plasma conservado en estado líquido y mantenido durante tres a seis meses a la temperatura de 22° se logró inactivar el virus B. Mediante este simple proceder la hepatitis sérica ha disminuido en su frecuencia, y por ello los americanos lo emplean actualmente. (Allen y col., 1956 y 1958).

CUADRO VIII

SUBSTANCIAS	PODER INFECTANTE		No infecciosa	Desconocida
	Comprobada	Probable		
Sangre total	+			
Preparación de hematies ...		+		
Suero	+			
Plasma	+		+	
Fibrinógeno	+			
Espuma de fibrina esterilizada al calor seco a 60° C. durante una hora				-
Trombina	+			
Fracción antihemofílica de la globulina				+
Gamma globulina			+	
Albúmina calentada a 60° C. durante 10 horas			+	

Recientemente se ha comprobado la eficacia profiláctica-química contra el virus B empleando mostaza al azufre a la concentración de 500 mg/litro, y también mediante la esterilización química con propiolactona de la sangre total y del plasma a la concentración de 4 grs./litro. (Lo Grippo y Rupe, 1956 y 1957.) En cuanto a la albúmina humana, ésta es inactiva-

C - De la sangre y sus derivados

Con el fin de evitar la transmisión yatrógena de la hepatitis sérica se hace necesario conocer cuáles con las sustancias que poseen o no poder infectante, y entre ellas las comprobadas y las probables, y para su mejor conocimiento las exponemos en el cuadro VIII.

Donadores de sangre

Comprobado que no existe ningún «test específico» para la hepatitis viral, buena norma para la profilaxis de la enfermedad será la exclusión de todo donador de sangre que hubiese sufrido un cuadro icterico en los últimos ocho a doce meses, o bien como dice Neefe se excluirá como donador de sangre a todo individuo cuyos «test» hepáticos presenten las características siguientes: elevada bilirrubinemia, positividad de la prueba del timol, o bien que esté perturbada la prueba de la bromosulfonataleina. El Comité d'Experts de l'hépatite en su reunión de 1953, admite que podrán o no aceptarse como donadores de sangre aun habiendo padecido hepatitis viral, siempre que se tenga presente:

a) No podrán ni deberán ser aceptados como donadores de sangre aquellos individuos que habiendo sufrido una hepatitis viral lleven menos de un año de haber ésta finalizado, y aun habiendo este tiempo transcurrido, la extracción de sangre se llevará a la práctica con las máximas y más rigurosas medidas de esterilización del material.

b) Todo donador de sangre que haya padecido hepatitis icterica será sometido inexcusablemente a las pruebas de floculación del timol, al dosaje de bilirrubina total en suero, así como a la de la bilirrubina directa.

c) La sangre de todo donador que hubiese padecido una hepatitis icterica en ningún caso será utilizada para la preparación de reservas de plasma.

d) Debido a lo impreciso de los conocimientos actuales respecto a los portadores «sanos», y aun siendo en ellos normales las pruebas funcionales hepáticas, su descubrimiento inhabilita a los mismos como donadores de sangre.

e) Trump y col. en 1956-57, así como Pollard en ese mismo año, aconsejan la inactivación del virus B en sangre mediante la radiación gamma del cobalto, la liofilización, y las temperaturas de congelación.

f) Por su gran valor profiláctico se hace preciso divulgar entre la clase médica un modelo de historia clínica para la investigación de la hepatitis viral, por ello damos a conocer la que propone la Public Health Service de los Estados Unidos, y en la que hemos introducido algunas modificaciones.

D.-La hepatitis viral enfermedad de declaración obligatoria

No es posible establecer un plan metódico y ordenado en la lucha contra la hepatitis viral sin un previo y detenido conocimiento de su frecuencia, de su distribución geográfica, de las posibles fuentes de transmisión y contagio, así como de su incidencia estacional

HISTORIA CLINICA PARA LA INVESTIGACION DE LA HEPATITIS VIRAL

Nombre y apellidos del enfermo
 Edad Sexo Residencia
 Grado en la escuela Ocupación
 Fecha de la exploración del médico
 Nombre del médico Dirección
 Comienzo del proceso Brusco : Gradual
 Primeros síntomas

Sintomas: Indicar gravedad: + (benigna); +++ (grave); inexistente: 0.

Síntomas:	Gravedad	Duración	Síntomas:	Gravedad	Duración
Fiebre, escalofrios	Vómitos
Dolor de cabeza	Náuseas
Dolor de garganta	Diarrea
Coriza	Estreñimiento
Tos	Orina oscura
Dolor de espalda	Prurito
Astenia	Erupciones
Mialgia	Dolor abdominal
Artralgia	Heces acólicas
Anorexia	Pérdida peso

Otros síntomas

Hepatomegalia ; hígado doloroso ; esplenomegalia , Linfadenia

Otros datos

Ictericia: No ; Sí , Ictericia limitada a la esclerótica: No ; Sí .

Fecha primera ictericia Duración

Matiz de la ictericia

Pruebas de laboratorio: No ; Sí ; Desconocida , Pruebas de laboratorio realizadas: Floculación de la cefalina-colesterina

Proteínas del suero Turbidez y floculación al timol

Transaminasa Esteres de colesteroína

Bilirrubina (orina) Urobilinógeno

Actividad de la SGO-T y SGP-T

Hospitalizado: No ; Sí , Fecha de admisión

Días en cama Fecha de recuperación

Fecha del regreso al trabajo o a la escuela

Falleció: No ; Sí , Fecha Autopsia: No ; Sí .

Curso clínico: benigno ; moderado ; grave ; asintomático .

Expuesto al contacto con hepatitis dentro de las 2 a 5 semanas del comienzo: No ; Sí . A quien ; desconocido , Se administró gamma globulina el mes anterior al proceso: No ; Sí , Cuando , Dosis

Cantidad total Le fue administrada sangre o productos derivados de la sangre: No ; Sí , Fecha Cantidad

Le fue administrada gamma globulina en los 6 meses sucesivos: No ; Sí

Fecha Cantidad Hay sospecha de germen epidémico Tipo de hepatitis viral: HI ; HS ; indeterminado

Investigar:

Consumo de agua de bebida: Pozo : Fuente : Arroyo : Cisterna
 Enfermos de hepatitis en la familia: No : Si . Enfermos de hepatitis en la
 vecindad: No : Si . Miembros de la familia con historia de hepatitis o de
 ictericia

.....

.....

.....

en España, ya que la hepatitis viral no figura como enfermedad de declaración obligatoria. Por ello los Organismos de la Sanidad Nacional Española habrán de incluirla en el grupo de las enfermedades infecto-contagiosas y en su día podremos saber y conocer todo lo referente a su epidemiología y profilaxis al igual que ya lo hacen la mayoría de los países de Euro-

pa, de América, de Oceanía y parte de Africa, no dejando de reconocer las valiosas aportaciones monográficas y los estudios experimentales realizados por ilustres colegas españoles que han seguido paso a paso las investigaciones realizadas en otros países y que han aclarado muchos puntos dudosos sobre la epidemiología y profilaxis de la hepatitis viral.

R E S U M E N

La hepatitis viral agrupa a dos tipos diferentes de hepatitis; la infecciosa y la sérica. Aunque se señalan otras hepatitis virales, a nuestro parecer aquéllas aparecen bien deslindadas de estas últimas. Es indudable la existencia de la dualidad de virus, siendo el virus A el agente causal de la hepatitis infecciosa, en tanto que el virus B lo es de la hepatitis sérica, aunque hoy se discute la unidad o pluralidad de los tipos antigénicos de la hepatitis por virus B; no así en lo que respecta al virus A. En tanto que el virus A de la hepatitis infecciosa se elimina por las heces, no ha podido esto comprobarse en

la orina y secreciones faríngeas. Así como en la hepatitis infecciosa la fuente de contaminación más frecuente es el agua de bebida, puede desencadenarse también siguiendo la vía oral, al actuar como vehículo las manos «sucias» (fecal-oral). Una característica bien diferenciable entre la hepatitis infecciosa y la sérica estriba en la duración del período de incubación, y en la presencia del virus A en las heces durante el período agudo de la enfermedad; hecho éste que no se da en la hepatitis sérica. Las curvas de frecuencia de la hepatitis infecciosa dan un mayor predominio en las eda-

des tempranas de la vida en los adolescentes y adultos, sin que ello excluya su presencia en edades avanzadas. El método experimental de transmisión de la hepatitis a voluntarios humanos sanos ha constituido el mejor medio de estudio de la hepatitis viral. La hepatitis infecciosa confiere inmunidad directa, e igual sucede en la hepatitis sérica; pero no existe inmunidad cruzada.

La hepatitis sérica puede aparecer por un acto terapéutico, por el aporte de sangre, plasma, suero, por productos derivados de la sangre de enfermos contaminados y por el empleo de «material» clínico insuficientemente esterilizado.

Los enfermos de hepatitis infecciosa serán aislados e internados en departamentos o salas especiales; aislamiento que no deberá prolongarse más de cuatro semanas. Se exigirá una desinfección rigurosa de las excretas de los enfermos; se destruirán las moscas; el agua de bebida será filtrada, hervida y decantada; evitará el enfermo la ingesta de verduras crudas y extremará la limpieza de manos y el aseo corporal. Estas últimas medidas abarcan por igual al personal médico y paramédico. Se evitará el contacto con ropas contaminadas.

Todo individuo que hubiese permanecido en contacto, tanto en el ambiente familiar como en el hospitalario con enfermos de hepatitis infecciosa deberá administrár-

sele G.G. Proceder éste que será inexcusablemente exigido cuando existan focos epidémicos. La acción de protección de la G. G. es nula e ineficaz en la hepatitis sérica.

Será eliminado todo donador de sangre que haya padecido en el transcurso de los últimos cinco años una hepatitis viral comprobada, o un proceso hepático acompañado de ictericia, o bien que presente un test de floculación positiva comprobado reiteradas veces. En caso de epidemia de hepatitis viral no será empleado plasma humano ni desecado, siendo en todo caso aconsejado el proceder propuesto por Allen en 1956 administrándose plasma líquido mantenido durante seis meses a la temperatura de 22°. El material a utilizar para la extracción de sangre y para la terapéutica parenteral, se lavará con agua fría, y seguidamente será sometido a su esterilización al calor seco o al autoclave. Se desechará la esterilización del instrumental con desinfectantes químicos. En todo servicio hospitalario en el que los enfermos hayan de estar sometidos a tratamientos con antibióticos, insulina, curas arsenicales, etc. es aconsejable el uso de material individual; mas si por causas de índole económica ello no fuese posible se utilizará material plástico (jeringas), o aquellas que posean pistón especial capaz de evitar el reflujo de liqui-

dos tisulares. Será desechado el uso de material común y universal, máxime si en el centro hospitalario hubiese enfermos de hepatitis viral. La hepatitis viral figurará inscrita en el grupo de enfer-

medades infecto-contagiosas como enfermedad de declaración obligatoria. Con ello conoceremos mejor su epidemiología y las medidas profilácticas a adoptar para la lucha contra la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- ALBRECHT: Modernas actuaciones clinico-terapéuticas en Medicina Interna. Ed. Labor, 1950.
- ANDERSEN y TULINIUS: Acta Med. Scand., 104, 550, 1940.
- ANDERSEN y TULINIUS: Acta Med. Scand., 497, 509, 1938.
- ARIAS-VALLEJO: Rev. Esp. Enf. Ap. Dig., 15, 7, 1956.
- ARIAS-VALLEJO: Rev. Esp. Enf. Ap. Dig., 5, 383, 1946.
- ARIAS-VALLEJO: Hepatitis Infecciosa. Edit. Salvat, 1950.
- ARRESE: «Ser», 5, 1942.
- ASHLEY: New Engl. J. Med., 250, 412, 1954.
- ASHLEY: New Engl. J. Med., 252, 88, 1955.
- AYCOCK y ORREN: Am. J. Med. Sc., 214, 483, 1947.
- BALLANGE: Brit. Med. J., 4, 870, 1, 071, 1954.
- BANG: Bull. John. Hopk. Hosp., 84, 497, 1929.
- BECKMANN: Hepatitis Epidémica. Colección E. M. M., 1945.
- BECKMANN: Deut. Med. Wschr., 78, 1, 315, 1953.
- BERGMANN: Med. Klin., núms. 47 y 48, 786, 1943.
- BERGMANN: Patología Funcional. Ed. Labor, 1940.
- BERGSTRAND: «Über die akute u. chronische gelbe Leberatrophie». Thieme Leipzig, 1930.
- BEESON y cols.: «Lancet», 5, 246, 814, 1944.
- BERTOYE y BRETTE: Rev. Lyon. Med., 3, 321, 1954.
- BICKEL: Ann. Med., 40, 465, 1948.
- BICKEL: Bull. et Mem. Soc. Hôp. Paris, 64, 937, 1948.
- BIGGER: «Lancet», I, 457, 1943.
- BLUMER: J. Am. Med. Ass., 81, 353, 1932.
- BORMANN: Med. Klin., núms. 49 y 52, 831, 1943.
- BRODRIBB: «Lancet», 262, 339, 1952.
- BROOKS y cols.: New Engl. J. Med., 249, 58, 1953.
- BROWN: Am. J. Publ. Health., 36, 169, 1946.
- CACHIN: Sc. Med. Prat., 27, 1950.
- CACHIN: Press. Med., supl. n.º 49, 592, 1948.
- CACHIN: Semaine Hôp. Paris, 25, 2, 948, 1949.
- CACHIN: Concours. Méd., n.º 39, 73, 3, 129, 1951.
- CACHIN: Rev. Path. Gén. Comp., 56, 794, 1956.
- CACHIN: Rev. Infirm. Asist. Soc., 7, 117, 1957.
- CANTACUZENE: Press. Med., 541, 1918.
- CAPPS, BENNET y STOKES: Arch. Int. Med., 89, 6, 1952.
- CAPPS, BENNET y STOKES: J. Clin. Investigation, 29, 802, 1950.
- CAPPS, BENNET y STOKES: J. Amer. Med. Ass., 149, 557, 1952.
- CLEGHORN: Cit. por Beckmann, Hepatitis epidémica, 1945.
- COCKAINE: Quart. J. Méd., 6, 1, 1912.
- CHABROL: Press. Med., 44, 601, 1946.
- CHABROL: Bull. Acad. Natur. Med., 212, 1946.
- CHABROL y FALLOT: Sem. Hôp. Paris, 24, 1, 227, 1948.
- DELKESKAMP, SCHMID y SCHMID: Dtsch. Med. Wschr., 5, 188, 1959.
- DENBER y LEIBOWITZ: J. Am. Med. Ass., 149, 546, 1952.
- DRAKE y MING: J. Am. Med. Ass., 155, 1, 032, 1954.
- DRESEL, MEDING y WEINCK: Immunoforschung., 103, 129, 1943.
- DIXON: J. Roy. Arm. Med. Corps., 82, 44, 1944.
- DIETRICH: Dtsch. Med. Wschr., 1, 5, 1942.
- DOREAU y CACHIN: Concours Méd., 77, 3, 275, 1955.
- EPPINGER: Die hepatolienalen Erkrankungen. Berlin. Ed. Springer, 1920.
- FARQUHAR: J. Am. Med. Ass., 149, 991, 1952.
- FASQUELLE y CHRISTOL: Encyclopedie Médico-Chirurgicale. Maladies Infectieuses, 1, 8, 065, 1954.
- FAUVERT: Paris Med., 41, 250, 1951.
- FINDLAY: «Lancet», 2, 365, 1944; 1, 212, 1945.
- FINDLAY: Verh. Gess. Verdgskrh., 15, 271, 1950.
- FINDLAY y MARTIN: «Lancet», 245, 678, 1943.
- FINDLAY y MARTIN: «Lancet», 247, 301, 340, 1944.

- FINDLAY y WILCOK: «Lancet», 249, 594, 1945.
- FINDLAY y cols.: Brit. Med. J., 2, 409, 1946.
- FRANKLIN: Cand. J. Microb., 2, 329, 1956.
- FRÖELICH y VANDENBERGHE: Acta Gastr. Bel., 17, 61, 1954.
- GANNIER y REYLLY: Press. Med., 813, 1920.
- GEAR: Brit. Med. J., 1, 383, 1944.
- GELLIS y STOKES: J. Am. Med. Ass., 128, 782, 1945.
- GELLIS y STOKES: Am. J. Med., 1, 3-22, 1946.
- GINZBURG: Surg. Gyn. Obs., 92, 492, 1951.
- GISPEN: «Lancet», 2, 171, 1952.
- GLITZWEIT: Münch. Med. Wschr., 9, 186, 1942.
- GLITZWEIT: Münch. Med. Woch., 89, 161, 1942.
- HALLGREN: Acta Med. Scand., 115, 22, 1943.
- HANS POPPER: Clinical Symposia. «Ciba», n.º 3, v. 8, mayo-junio 1956.
- HAVENS (Jr.): J. Amer. Med. Ass., 126, 17, 1944.
- HAVENS (Jr.): Proc. Soc. Exp. Biol., 58, 203, 1945.
- HAVENS (Jr.): «Lancet», 1, 202, 1945.
- HAVENS (Jr.): Am. J. Publ. Health., 36, 37, 1946.
- HAVENS (Jr.): The J. of the Am. Med. Ass., v. 165, n.º 9, 1957.
- HAVENS (Jr.): J. Am. Med. Ass., 165, 1,091, 1957.
- HAVENS (Jr.) y PAUL: J. Am. Med. Ass., 129, 270, 1945.
- HENLE, HARRIS, DRAKE, MANGOLD y STOKES: J. Exp. Med., 92, 271, 1950.
- HENNING: Klin. Vortrg., 8, 1,890.
- HERZBERG: Klin. Woch., 22, 44, 1943.
- HIRSCH: Z. Alterforsch., 8, 161, 1954.
- HIRST: Viruses, 1950. California Institute of Technology. California. Ed. M. Delbrück, 1950.
- HOLMT: Die Gelbuscht in den Wilheldemburger Zinnverken eine Hepatitis epidemica. Leipzig, 1939.
- HUNT: Pennsylvania M. J., 37, 900, 1934.
- JANEWAY y PAINE: J. Am. Med. Ass., 150, 199, 1952.
- JUNET: Gastroenterologia, t. 71, 4-62, 1946.
- KALK: Cirrosis e hígado cicatrizal. Origen, clínica y terapéutica. Ed. Vallard. Buenos Aires, 1955.
- KATZ y cols.: Rev. Med. Chile., 83, 101, 1955.
- KING: J. Publ. Health., 45, 279, 1954.
- KNIGHT, DRAKE y cols.: Am. J. Hyg., 59, 1, 1954.
- LESSES y cols.: J. Am. Med. Ass., 147, 727, 1951.
- LINDSTEDT: Arch. Inn. Med., 51, 558, 1919.
- LINDSTEDT: Mün. Med. Woch., 170, 1923.
- MAC CALLUM: «Lancet», 249, 342, 1945.
- MAC CALLUM: Int. Cong. Pys. Londres, 1947.
- MAC CALLUM: Brit. Med. J., t. II, 1950.
- MAC CALLUM y BRADLEY: «Lancet», t. II, 228, 1944.
- MAC CALLUM y MILES: «Lancet», 1, 3-4, 1946.
- MC LEOD: J. Ped., 24, 454, 1944.
- MANKE y SIEDE: Dtsch. z. J. Verdund. stoff., 3, 19, 1940.
- MANKE y SIEDE: Med. Klin., t. 39, 356, 1942.
- MARSHALL: Brit. J. Ven. Dis., 19, 52, 1943.
- MOLLARET y REYLLY: B. Med. Soc. Hóp. Paris, 5 y 6, 80, 1947.
- MOLLNER y KASPER: J. Am. Ass., 2,069, 1938.
- MORGAN y WILLIAMSON: Brit. Med. J., 1, 750, 1943.
- MURPHY y cols.: Am. J. Pub. Health., 39, 764, 1949.
- MURPHY: Gastroenterology, 5, 6, 1945.
- MURRAY: J. Am. Med. Ass., 155, 13, 1954.
- MURRAY: Bull. N. J. Acad. Med., 31, 341, 1955.
- MURRAY y cols.: J. Am. Med. Ass., 154, 1,072, 1954; y 157, 8, 1955.
- MUSSER: New Orleans M. and S. J., 79, 114, 1925.
- NEEFEE: J. Clin. Invest., 26, 329, 1947.
- NEEFEE: J. Méd., 240, 445, 1949.
- NEEFEE: Am. Journ. Med., 16, 5, 710, 1954.
- NEEFEE y STOKES: J. Am. Med. Ass., 128, 1,076, 1945.
- NEEFEE, STOKES y GELLIS: Am. J. Med., Sc., 210, 561, 1945.
- NEEFEE, STOKES y REINHOLD: Am. J. Med. Sc., t. 210, 29, 1945.
- NEEFEE, STOKES, REINHOLD y LUKENS: J. Clin. Inv., 23, 286, 1944.
- NEEFEE y cols.: J. Am. Med. Ass., 154, 1,066, 1954.
- NORTON: J. Am. Med. Ass., 113, 916, 1939.
- OLIPHANT: Bull. New York Acad. Med., 20, 429, 1944.
- OLIPHANT: Harvey Lectures, 254-273, Lancaster. The Science Press. Printing Company, 1944.
- OLIPHANT y HOLLAENDER: Publ. Heald. Rep., 61, 598, 1946.
- OLIVER-PASCUAL: Arch. de M. C. y Esp., 1, 633, 1933.
- OLIVER-PASCUAL: Rev. Esp. Enf. Ap. D. y N., 2, 103, 1944.
- OLIVER-PASCUAL y SANZ IBÁÑEZ: Rev. Esp. Enf. Ap. D. y N., T. V, n.º 5, 1946.
- OLIVER-PASCUAL y cols.: Rev. Esp. Enf. Ap. Dig., 5, 1, 1946; t. 10, n.º 3, 1951.
- PAUL: Proc. Royals Soc. Med., 43, 438, 1950.
- PAUL, GARDNER y cols.: Am. J. Med., 8, 565, 1950.
- PAUL, HAVENS, SABIN y PHILIP: J. Am. Med. Ass., t. 128, 911, 1945.
- PIRAINO: Sett Médica, 49, 1,093, 1942.
- PELLISIER: Soc. Pat. Exot. cit. por CACHIN.
- RATNOFF: Bull. John. Hopk Hosp., 85, 299, 1949.

- ROOGEN y GORDON: J. Roy. Arm. Med. Corps., 79, 123, 1942.
- SBOROV y GIGES: Arch. Int. Med., 92, 678, 1953.
- SALVERSEN y LONDEN: Acta Med. Scand., 137, 305, 1950.
- SANCHEZ MENÉNDEZ: Arch. Med. Cuba., 5, 357, 1954.
- SAWYER y cols.: Am. J. Hyg., 39, 337, 1944.
- SAWYER y cols.: Am. J. Hyg., 39, 337, 1944.
- SELANDER: Acta Ped., 23, 4, 1939.
- SHERMAN y EICHENWALD: Am. Intern. Med., 44, 1,049, 1956.
- SIEDE y MEDING: Klin. Wschr., 20, 1,065, 1941.
- SIEDE y LUZ: Klin. Woch., t. 22, n.º 4, 70, 1943.
- SPIRLING y SIHONES: Brit. Med. J., 2, 409, 1946.
- STERNE: Press. Med., 61, 663, 1953.
- STOKES (Jr.): Studies on viral hepatitis. Linner Dis., 235-245. J. A. Churchill, Londres, 1951.
- STOKES (Jr.): Am. J. Med., 225, 349, 1953.
- STOKES y NEEFE: J. Am. Med. Ass., 127, 144, 1945.
- STOKES y NEEFE: J. Am. Med. Ass., 128, 1,076, 1945.
- STOKES y cols.: J. Am. Med. Ass., 1,059, 1954.
- STOKES, OWEN y HOLMES: Brit. Med. J., 442, 642, 1945.
- STOKES, FARGHAR, DRAKE, CAPS, WARD y KITSS: J. Am. Med. Ass., 147, 714, 1951.
- STUHFATH: Bull. War. Med., 12, 233, 1942.
- SUHAREW: Cit. B. C. Coleg. Med., 1958.
- TROISIER y CLEMENT: Les icteres infectieuses. Ed. Doin, Paris, 1930.
- VACHON: Rev. Lyon Med., 3, 328, 1954.
- VACHON y GARIS: Rev. Lyon Med., 187, 33, 1952.
- VERLINDE y BOERS Cit. por Oliver Pascual en la Rev. Esp. de las Enf. del Ap. D. y de la N. n.º 5, T. V, 1946.
- VOEGT: Klin. Woch., nos. 48 a 51, 764, 1943.
- VOEGT: Münch. Med. Woch., 89, 76, 1942.
- WADSWORTH y cols.: J. Am. Med. Ass., 78, 1,120, 1922.
- WAHI y ARORA: New Engl. J. Med. 248, 451, 1953.
- WALLGREN: Acta Med. Scand., 26, 118, 1928.
- WARD: New Engl. Med., 258, 407, 1958.
- WEINECK: Deut. Med. Woch., 39, 711, 1943.
- WILLIAMS: J. Am. Med. Ass., 80, 532, 1923.
- ZIEGLER: Schw. Med. Woch., 4, 426, 1942.
- Printif Office, Washington Annual Supplement on Notifiable Diseases, 1951-1954.
- Annual Statistical Summaries. Florida Morbidity Statistics, State Board of Health, 1953; Public Health Report, California State Department of Public Health, 1952; Public Health Statistics, State of Oklahoma, Part I, 1953.
- BERGMAN, STAHELLIN y SALLE: Enfermedad del Aparato Digestivo, Tratado de Patología Médica. T. II, Ed. Labor, 1943.
- BLANCO MORALES: Medios de transmisión de las hepatitis agudas a virus. Rev. Clin., 52, 40, 1954.
- BRITTEN: Incidence of infections hepatitis in the Navy; applicability of mass prophylaxis with gamma globulina. U. S. Armed Forces med. J., 5, 648, 1954.
- Editorial: Jaundice following yellow fever vaccination. J. A. M. A., 119, 1,110, 1942.
- EICHENWALD: Viral Hepatitis. Clinical, Laboratory, and Public Health aspects. U. S. Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, 1955.
- GERMER: Enfermedades por virus, Ed. Científico-Médica, Madrid, 1955.
- HANS POPPER: Hepatitis and Hepatic Tests. Clinical Symposia «Ciba», V. 8, n.º 3, Mayo-junio, 1953.
- HSIA, LONSWAY y GELLIS: Gamma Globulin in the prevention of infectious hepatitis; studies on the use of small doses in family outbreaks. New Engl. J. Med., 250, 417, 1954.
- HASSIG, HEIZ, STAMPELLI: Zur prophylaxe von hepatitisübertragungen bei Plasma-transfusion. Schweiz. med. Wschr., 85, 614, 1955.
- CHABROL: Contribution a l'histoire bacteriologique des icteres epidemiques, Actualités clinique et thérapeutique de la pathologie du Foie. Ed. Masson, 1950.
- YALIN y ONEKTEM: La nouvelle conception de l'epidemiologie et du traitement de l'hépatite infectieuse et de l'hépatite sérique. Press. Med., 64, 33, 1956.
- LENOIR: Hepatitis a virus; epidemiologie, diagnostic, prophylaxie. Rev. cps. Sante Militaire, 10, 440, 1954.
- MELNOTTE: Hépatite a virus, epidemiologie et virologie. Rev. med. Nancy, 79, 835, 1954.
- Organisation Mondiale de la Santé. Serie Rapp. techn., 62, 1953. (Comité d'Experts de l'hépatites, Geneve.)
- OLIVER PASCUAL, E.: Las deficiencias de Nutrición y los ultravirus en la etiología de las cirrosis hepáticas. Pub. Científicas Md., Madrid, 1959.
- POPPER y SCHENER: Liver: Structure and

Otras fuentes informativas

Annual Summaries of the Vital Statistics of the United States, 1949-1953, Government

- Function. The Blakiston Division, Mac
Gran-Hill Book Co, Inc. New York,
1957.
- ROEMER: Aetiologie, Epidemiologie und Pro-
phylaxe der Virushepatitis., Dtsch. med.
Wschr., 79, 719, 1954.
- RUMBOLL et GREINER: L'ictère du serum ho-
mologue, maladie professionnelle. J. A. M.
A., t. 145, 965, 1951.
- Symposium on Laboratory Propagation and
Detection of Agent of Hepatitis. Publica-
tion 322, National Academy of Sciences,
National Research Council, 1954.
- Society of Geographical Pathology in Liege,
Belgium, 1952.
- WELSCH: Les hépatites a virus. Brux. med.,
36, 959-970, 1956.
- World Health Organisation. Epidemiologi-
cal and Vital Statistics Report. V. 7, nú-
meros 3 al 12, 1954.