

EPIDEMIOLOGIA Y PROFILAXIS DE LAS HEPATITIS POR VIRUS (*)

S. PUENTE VELOSO

Médico de número de la Beneficencia Provincial de Madrid

Introducción

EN un suscito trabajo que vio la luz en 1898, debido al botánico holandés Martinus Willem Beijerinck, titulado «Contagium vivum fluidum» (líquido viviente contagioso), aparece por vez primera el término Virus. En ese mismo año, Loeffler y Frosch, descubren el virus de la glosopeda del ganado, y tres años más tarde, Walter Reed y James Carroll descubren el virus de la fiebre amarilla, sucediéndose a partir de aquí las investigaciones por botánicos, biólogos, químicos y virólogos con el fin de descubrir la presencia y existencia de enfermedades víricas en las plantas, en los animales y en el hombre, confirmándose que los virus son capaces de transmitirse me-

dante la administración de un «líquido transparente que pasa a través de un filtro a prueba de bacterias», y que tanto los animales, como los insectos, las plantas verdes y el hombre, se infectan en algún momento de su vida por los virus, y tienden a proseguir infectados el resto de su vida, sin que lleguen nunca a enfermar.

La importancia de las enfermedades producidas por los virus es tal que en ocasiones han modificado el curso de la historia de los pueblos; así aconteció en la gran epidemia de viruela que azotó a los indios de Méjico; en el gran conflicto que estalló entre la Gran Bretaña y la India, y en la «guerra» de los tulipanes acaecida en el siglo XVII en Holanda.

Los virus existen muy posible-

* Memoria presentada para optar al Premio «Félix Gallardo», de la Real Academia de Medicina de Barcelona. Concurso de 1966. Declarada «meritoria». Lema: «Tu quoque sacerdos, medice...».

mente mucho antes de que el hombre apareciese en la tierra, conceptuándoles algunos biólogos y virólogos como la primera forma de vida, en tanto que para otros serían la degeneración última de la evolución.

Los virus son muy exigentes en la elección del órgano o sistema que van a infectar, y su transmisión tiene lugar a través de alimentos y líquidos contaminados, de insectos, por contacto de persona o personas, a través del aire, por el uso de instrumentos, de procedimientos terapéuticos, etc., resistiendo a los más modernos y potentes agentes quimioterápicos.

Los virus poseen, aparte de un gran poder de infectividad, una gran variabilidad en cuanto a su comportamiento y características físicas, biológicas e inmunológicas. El número de enfermedades por virus en el hombre, que hasta hace algunos años aparecían como muy escasos, hacen que hoy pasen de ciento cincuenta, opinando sobre el particular algunos virólogos, que el decrecimiento en el número de las infecciones debidas a bacterias tenga como contrapartida el incremento de las infecciones víricas.

Se piensa que los virus bien pudieran ser los precursores de las células vivas, que actúan como bacterias-parásitas de otras células; como fragmentos de nucleoproteínas o de ácidos nucleicos, que al desprenderse de las células ad-

quieren la capacidad de multiplicarse en su interior.

La asociación entre célula y virus en la producción y liberación de partículas virales es tan íntima, que hace pensar como muy posible que los virus sean originados durante las fases de crecimiento, división y envejecimiento de las células. Este origen celular es muy verosímil para los virus más pequeños, no pudiendo establecerse de qué células se derivan.

La idea que hoy poseemos de que los primeros virus que infectaron al hombre, e incluso a otros vertebrados, y que se multiplicaban a través de los insectos, tendría lugar según Waterson, en parte en los tejidos de los mismos, y en parte también en diminutos organismos muy similares a las bacterias que viven en forma simbiótica en las células de muy diferentes insectos.

Con el descubrimiento del ultrafiltrado por William J. Elford (National Institut for Medical Research, de Hampstead-London), se ha podido demostrar que los virus necesitan vivir y reproducirse en el interior de una célula huésped viva, conceptuándoles no como una estructura celular, sino como una partícula proteica de estructura físico-química; hecho este que se debe a las investigaciones del químico Wendell M. Stanley al obtener por vez primera en 1934-35 la cristalización del virus del mosaico del tabaco (M. T. V.), suscitándose

con este descubrimiento la controversia de si el poder de cristalización de tal virus era de naturaleza orgánica o molecular, o si no sería más bien una forma de vida intermedia —orgánica y química—, dependiendo esta concepción de si se le considera fija en la célula-huésped, o como transeúnte; llegando Stanley a afirmar el 28 de junio de 1935 que sus «cristales» son proteínas, no organismos vivos, sino moléculas vivas. Hecho éste que fue más adelante confirmado por Frederick C. Bawden y Norman W. Pirie en 1937, al demostrar que la molécula del virus del mosaico del tabaco era una proteína constituida por carbón, hidrógeno, oxígeno, nitrógeno y fósforo, y que la presencia de este último era debida a la existencia de un ácido nucléico, de igual tipo al aislado en la levadura; confirmando Stanley con prioridad a estos hallazgos, que el virus del mosaico del tabaco era una nucleoproteína, en la que el 94 % es proteína y el 6 % ácido nucléico.

Estos grandes descubrimientos motivaron que uno de los discípulos de Stanley, Russell L. Steere, mediante el microscopio electrónico, comprobase que el M.T.V. no era un verdadero «cristal», sino un «paquete» de virus con aspecto de cristal, los cuales aparecían unidos unos a otros por sus extremos, formando varias capas (paracristales)

Con el andar del tiempo prosiguen las investigaciones y con ellas

el descubrimiento de nuevos tipos de virus, destacando en 1955 las observaciones y resultados de Carlton E. Schwerdt y de Frederick L. Schaeffer al conseguir cristalizar el virus de la poliomielitis mediante el ultracentrifugado y el microscopio electrónico, comprobando que la mayor diferencia que hay entre los virus de las plantas y los virus de los animales estriba en que éstos se presentan en concentraciones más bajas, siendo por ello difícil su obtención en forma de cristales, y también por la presencia de anticuerpos capaces estos de actuar a la defensiva y poder rechazar a los invasores.

Hasta hoy los virus de las hepatitis han resistido a los embates de los más afamados investigadores en el campo de la virología, siendo en 1939 Findlay, juntamente con Mac Callum y Murgatroyd, los primeros en señalar que la causa etiológica de las hepatitis era debida a un virus, hecho que más adelante fue confirmado por Havens mediante la transmisión a voluntarios. Muy valiosos han sido los esfuerzos de biólogos, químicos, bioquímicos y virólogos para encontrar la presencia de un eventual huésped no humano, y ello después de efectuarse los más diferentes procedimientos y técnicas de cultivo —celulares y tisulares—, mas sin poder obtener éxito alguno, llegando a la actual etapa, en que un grupo de investigadores pretenden obtener la solución mediante

cultivos de tejidos, destacando entre otros muchos virólogos, los trabajos de Richtsel, Keltsch, Tekushan y Mac Lean, en 1956-57, quienes dicen haber logrado aislar un determinado tipo de virus de las hepatitis, mediante el cultivo de tejido en médula ósea humana (células Detroit-6). Mas estos resultados no han permitido hasta el momento aclarar si tales virus obedecen a un proceso de división o de reproducción, figurando hoy entre estos uno de los treinta virus descritos como «virus candidatos» a una responsabilidad en materia de hepatitis.

Aunque hoy se conocen bien los signos y manifestaciones clínicas que caracterizan a los dos tipos de hepatitis (infecciosa y sérica), el día que la tenacidad y el esfuerzo de los investigadores les permita encontrar el adecuado medio de cultivo, obtener la transmisión experimental a un huésped no humano, y conocer si existe una o varias cepas antigénicas como responsables de estos cuadros clínicos de hepatitis, se habrá dado un paso de gigante para vencer una de las enfermedades infecciosas que hoy producen el mayor índice de morbilidad en el mundo.

Con el poeta hemos de decir «misteriosa, ni siquiera a plena luz del día descubre la naturaleza su velo, y aquello que se niegue a mostrar a tu vigilante espíritu, no esperes lograrlo ni levantándolo con palancas ni con tornillos».

HEPATITIS INFECCIOSA

Concepto y terminología

El término «hepatitis infecciosa» se debe a Cockaine (1912), y es el primero en individualizarlo, sospechando en 1942 Bergstrand su naturaleza viral, aunque ya en 1939 Findlay, Mac Callum y Murgatroyd lo habían comprobado. En 1940 Vögt demuestra el carácter contagioso de la hepatitis al transmitirla a voluntarios, utilizando para ello jugo duodenal, heces, orina y líquidos procedentes de lavado de faringe, resultados que fueron en 1942 confirmados por Havens.

Se han descrito dos tipos de hepatitis por virus; una es la «Hepatitis infecciosa», la que los ingleses denominan «epidemic hepatitis», «viral hepatitis (I H)», «catharral jaundice», «infectious hepatitis», y que los franceses llaman «hepatite a virus», «ictère catharral», y que Frolich y Bormann dan el calificativo de «ictericia de campaña», y «enfermedad de los militares», y la otra es la «Hepatitis por suero homólogo» (ictericia sérica, post-transfusional), debida a la accidental introducción por vía parenteral del virus B.

Actualmente el término «hepatitis por virus» engloba indistintamente la hepatitis infecciosa y la hepatitis sérica.

En la clasificación Internacional de enfermedades (Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 1957), el Comité de expertos de la

O.M.S. en hepatitis, establecía una distinción entre la hepatitis infecciosa, la que incluía entre las enfermedades infecciosas (092), y la hepatitis sérica, incluida entre las complicaciones debidas a intervenciones médicas, figurando en el capítulo de traumatismos, diferenciándola en dos grupos: en un primer grupo aparecía según la naturaleza de la lesión (clave N), y en otro grupo cuando la causa era de naturaleza externa (clave E).

El comité sugiere las ventajas que se obtendrían si en la sección o capítulo de enfermedades infecciosas apareciese incluida una rúbrica para la hepatitis sérica, con estas tres subdivisiones: «hepatitis infecciosa», «hepatitis sérica» y «hepatitis vírica no especificada», pudiendo figurar la hepatitis sérica en un capítulo distinto: en el grupo de las infecciones y complicaciones de la intervención médica.

Schiff y otros autores han comprobado que histológicamente tanto en la hepatitis infecciosa como en la hepatitis sérica se producen análogas e idénticas lesiones, y para el propósito de la discusión los dos tipos de hepatitis habrán de ser incluidos en un solo grupo; lo que habrá de ser identificado es el tipo de virus de cada una.

Tipos de virus. — Caracteres diferenciales.

Hasta el año 1955 las investigaciones llevadas a cabo por quími-

cos, bioquímicos y biólogos, sumaban más de veinte los virus o grupos de virus que aparecían emparentados con la hepatitis humana. En 1957 el Comité de expertos de la hepatitis en la O.M.S. hacía constar que dichos virus aparte de no ser uniformes en sus características biológicas y culturales, fueron identificados después como tipos o subtipos de nuevos virus (virus herpéticos, neovirus, enterovirus, virus coxsackies, adenovirus), sin que se haya podido garantizar una relación segura entre estos agentes etiológicos y los casos de tipo esporádico de hepatitis vírica de origen natural, aunque en algunos de ellos se hayan podido desencadenar en voluntarios ciertas características bioquímicas que recuerdan a los de la hepatitis viral; habiéndose descartado igualmente diferentes agentes filtrables, aislados en: el suero de enfermos de hepatitis, y en los que existe un claro cuadro clínico, y a los que se ha responsabilizado poseer efectos citogénicos en determinados tipos de células, pero que hasta hoy no han sido reconocidos como los auténticos virus de la hepatitis humana. Determinados virus se les ha relacionado con procesos aislados y hasta con casos de hepatitis que han podido sobrevenir en tiempo muy limitado. Estos virus como presuntos «candidatos» de la hepatitis habrán de tener como dice Mac Callum «una confirmación serológica, pudiendo ser obtenidos a

partir de un número variable de «testigos», habida cuenta del amplio espectro de manifestaciones clínicas de este tipo de infección». Constituiría un elemento formal, las respuestas específicas de anticuerpos, un aislamiento a partir de iguales fuentes, estar bien probados y demostrados, el examen metódico de los datos epidemiológicos (edad, sexo, factor estacional, comportamiento clínico en el ámbito escolar y familiar), estudios serológicos en los que habrían de figurar métodos de tipo standard, tales como la fijación del complemento, la hemoaglutinación y neutralización, el intercambio de antígenos estandarizados en los centros de investigación, y reiterar los estudios acerca de la transmisión en voluntarios adultos.

En 1956-57 un equipo de virólogos presididos por Richtsel en Detroit, y otro de clínicos bajo la dirección de Bogg, en Ann-Arbour, dicen haber identificado y aislado tres tipos de virus de la hepatitis, mediante el cultivo de tejido de médula ósea humana (células Detroit-6), la ultrafiltración y ultracentrifugación analítica, y que observados al microscopio electrónico poseen forma redondeada, con 150 angströms de diámetro, y una constante de sedimentación de 100 unidades de Svedberg, siendo resistentes a la temperatura de 60° durante treinta minutos, y que inoculados aparecen en el citoplasma bajo la forma de partículas aisla-

das o en grupos, produciendo pasados tres a siete días una degeneración de los mitocondrios, del citoplasma y unas irregularidades celulares, muy similares a las que fueron observadas por Taylor en los estudios biopsicos de hígado, y que aparecen en el curso clínico de la hepatitis infecciosa. La inoculación de estos tres tipos de virus a voluntarios adultos, bien directamente con suero de enfermos con hepatitis, en la fase aguda, o bien indirectamente, después de realizar diferentes pases del cultivo efectuado en el tejido, dieron como respuesta que de los tres tipos de virus, en dos se desencadenó una hepatitis clínica que fue bien comprobada no sólo desde el punto de vista clínico, anatómico y biológico, sino también serológico (viremia, investigación de anticuerpos neutralizantes, tests de hemoaglutinación), habiendo desencadenado el tercero una viremia y una formación de anticuerpos, pudiendo en todos ellos ser cultivado de nuevo el virus a partir del suero de los enfermos, habiéndose comprobado la viremia del 35 al 45.º día, y haciendo acto de presencia los anticuerpos a partir del 56.º día. Resultados que fueron más tarde confirmados por Mc Lean y cols. en estos últimos cinco años.

Muy recientemente Kubelka y su escuela, dicen haber aislado tres cepas de un virus en diferentes enfermos de hepatitis infecciosa. Para ello utilizan suero de enfermos

con hepatitis infecciosa, llevándose a la práctica la inoculación en el saco alantoideo del embrión del huevo de gallina, inoculándose el líquido alantoideo, pasados cuatro días, en cultivo de riñón de mono, manifestándose al cuarto día un efecto citopatogénico con formación de células redondas pudiéndose comprobar en el ratón, el desarrollo de una hepatitis letal al inyectar por vía intraperitoneal el líquido procedente del medio de cultivo. Las características histopatológicas resultantes eran muy similares a las de la hepatitis viral humana.

Con el fin de aclarar cuál era la relación existente entre el virus «Motol» y la hepatitis, Kubelka inactiva el virus con formalina al 0.03 %, y mediante diferentes tests cutáneos inyecta el medio que contiene el virus, así como un medio de cultivo de tejido no infectado, a convalecientes y sujetos con una anamnesis negativa. En un total de 4.000 sujetos examinados, obtienen en el grupo primero (convalecientes), un test de positividad que variaba entre el 70 y el 91 %, en tanto que en el grupo control, el porcentaje de positividad oscilaba entre el 18 y el 34 %. El virus visualizado al microscopio electrónico posee un diámetro de 100 m μ , su estructura es cúbica, siendo sensible al éter y a la tripsina, e inyectado al ratón desarrolló una hepatitis manifiesta.

En 1963, Mendelof sugiere como

muy posible que lo que se viene llamando hepatitis por virus puede tener como causa etiológica no sólo el virus A y B, sino también a un gran número de virus, algunos de los cuales permanecen «endémicos» en la sangre de sujetos aparentemente sanos, y ello hace sugerir a este autor como un hecho muy probable, que el virus B no sería más que el virus A, el cual se ha adaptado al organismo del huésped en la corriente sanguínea, o en la circulación de la sangre de cualquier sujeto a la que este huésped dé su sangre.

Los resultados de estas investigaciones, juntamente con las llevadas a cabo en 1961 por Hillis al comprobar la presencia de hepatitis en los individuos que manipulan con chimpancés en estado de aparente salud, y que permanecen en estado de cautividad para los estudios de vuelos espaciales en los Estados Unidos, sugiere que bien podrían estos animales actuar como verdaderos «portadores de virus», abriéndose con ello un amplio camino para el estudio y comprobación de los diferentes tipos de virus de la hepatitis y su identificación.

Caracteres diferenciales de la hepatitis infecciosa y sérica

Estos caracteres diferenciales, se basan en los puntos siguientes:

- 1.º En la hepatitis infecciosa (H.I.) el período de incubación es de

- diez a cuarenta días, siendo en la hepatitis sérica (H.S.) de veintiocho a ciento sesenta días.
- 2.º En la hepatitis infecciosa se ha podido descubrir en las heces la presencia del virus A, no sucediendo así en la hepatitis sérica, siendo muy dudosa la presencia del virus B de la hepatitis sérica en la orina y en el líquido procedente del lavado faríngeo de estos enfermos. Todo lo contrario acontece en la hepatitis infecciosa.
 - 3.º La transmisión por vía oral del virus B al utilizar sangre o suero de enfermos con hepatitis sérica no ha podido ser obtenida.
 - 4.º No hay inmunidad cruzada, pudiendo un enfermo de hepatitis sérica ser afectado de hepatitis infecciosa y quedar inmune para la inoculación del mismo virus.
 - 5.º La inmunización pasiva con gamma-globulina cuando se administra precozmente, evitará

el desarrollo de la hepatitis infecciosa inoculada experimentalmente, e igualmente en la espontánea, fracasando en la hepatitis sérica.

- 6.º Desde el punto de vista clínico, existen algunas características que pueden diferenciar la hepatitis infecciosa de la sérica. Destacan las siguientes: en la hepatitis infecciosa el comienzo es agudo, febril, con claras manifestaciones gastroentéricas, en tanto que en la hepatitis sérica, su iniciación es afebril y apenas si da síntomas generales. En cuanto al comportamiento de las pruebas funcionales, suelen ser positivas en el período preclínico de la hepatitis sérica, en tanto que ya son positivas en el lapso de tiempo de los dos a siete días de haberse iniciado la enfermedad en la hepatitis infecciosa.

Neefe en 1956 aclara estos caracteres diferenciales de los dos tipos de hepatitis viral:

CUADRO I

Diferencias observadas en los dos tipos de hepatitis por virus

Observación	Virus A (I.H.)	Virus B (S.H.)
Virus demostrado en	Sangre y heces	Sangre
Vías de inoculación	Oral y parenteral	Parenteral
Período usual de inoculación	2 a 6	II/2 a 6
Características clínicas	Abrupta y febril	Insidiosa y afebril
Test hepático anormal (inmunidad after)	Usual y anormal	Frequently negative or only weakly positive
A — Infección por virus I.H.	Presente	Ausente
B — Infección por virus S.H.	Ausente	Presente largo tiempo (un año)
Incidencia after 30 años de edad	«Srap» decrease	No apparent decrease
Acción preventiva de la G. Globulina	Sí	Dudosa

En 1962, Taylor y cols., trabajando con títulos de anticuerpos neutralizantes para las cepas de virus que se desarrollan en cultivos de tejidos, comprobaron la existencia de la especificidad de un anticuerpo aún después de haber administrado la dosis inicial de ur. virus.

El Comité de la O. M. S. acerca de la hepatitis ha delimitado en 1964 las peculiares características de los dos tipos de hepatitis por virus en lo que concierne a inmunidad, incubación y transmisión, características diferenciales que aparecen expresadas en el Cuadro II.

CUADRO II

Cuadro epidemiológico	HEPATITIS	
	Infecciosa	Sérica
Agente causal	Virus A	Virus B
Periodo de incubación	15-40 días	60-160 días
Incidencia estacional	Otoño-invierno	Sin predominio
Edad más frecuente	Niños y adultos	Todas las edades
Huésped susceptible	Hombre	Hombre
Presencia del virus		
Heces	Fase aguda	No comprobada
Duodeno	Fase aguda	No comprobada
Sangre	Tres días antes de iniciarse la fase aguda	Periodo de incubación y fase aguda
Resistencia al calor	56° C., 30'	56° C., 60'
Vías de infección (experimental)	Oral-Parenteral	Parenteral
Duración del estado de portador en sangre	Desconocida	Hasta 5 años
Duración del estado de portador en heces	16 meses	No comprobada
INMUNIDAD		
Homóloga	Presente	Insegura
Heteróloga	No aparente	No aparente
Profilaxis con G. Globulina	Buena	Dudosa e incierta

Propiedades de los virus de las hepatitis

Aparecen bien condensadas en el trabajo de Schiff (1963), y esquematizadas son: los pases por L2 Chamberland o filtro de Seitz hacen resistir al calor a la temperatura de 56° durante treinta minutos, siendo transmisible al hombre por el alimento o por inoculación

parenteral del material infectado. Las propiedades del virus B, del suero homólogo, son muy similares a las del virus A de la hepatitis infecciosa.

Inmunidad

La infección producida por el virus A de la hepatitis infecciosa puede ser aparente o manifiesta; de

pendiendo de las técnicas analíticas efectuadas, y del estudio de la población.

La aparición o no de la infección por el virus A, no ha podido ser bien evaluada, ya que dependerá de la resistencia general del individuo, aunque no sabemos con certeza el tiempo de duración de ese estado de protección. Nosotros en nuestras observaciones clínicas hemos podido observar que cerca del cinco por ciento de los enfermos que padecieron una hepatitis infecciosa sufrieron posteriormente un segundo ataque, y que enfermos que ingresaron en el Servicio con un cuadro sospechoso —inaparente— de hepatitis por suero homólogo, más adelante hizo acto de presencia una clara y manifiesta ictericia. Ante ello pensamos que su causa pudiera ser debida a la reactivación de un proceso crónico, o bien ser dependiente de una infección por un virus antigénicamente distinto.

Además del estado de inmunidad adquirida en las epidemias por hepatitis infecciosa, se hace necesario tener presente el factor edad, ya que sabemos la importancia de este factor en las epidemias habidas en la India, Suecia y en los Estados Unidos, al comprobarse que la tasa de contagios aumentaba con la edad hasta los 25 años; tasa de contagios que varía según el grupo étnico, siendo los más afectados los de la raza blanca.

Los recientes estudios llevados a cabo en 1962 por Krugman y cols., en una institución infantil, comprueban que niños que padecían una hepatitis por virus A, con y sin ictericia, adquirieron un determinado grado de inmunidad para un segundo ataque por virus A, no protegiéndose contra dosis masivas subsiguientes de virus A y de otras cepas de virus.

Taylor y cols., en 1962, trabajando con títulos de anticuerpos neutralizantes para las cepas de virus desarrollados en cultivos, comprobaron la especificidad de anticuerpos dos meses y más, después de haber administrado una dosis inicial de virus. En ese mismo año (1962), Herriot, demuestra que los ácidos nucléicos libres de partículas víricas pueden ser infecciosos, incluso en presencia de anticuerpos, y ser capaces de disminuir el sentido que pueda tener el anticuerpo circulante en las hepatitis por virus, pero sólo sucederá así cuando la invasión tenga lugar en fase temprana.

Las pruebas de inmunidad cruzada comprueban que hay una gran diferencia antigénica entre los dos tipos de virus de las hepatitis. En las transmisiones llevadas a cabo en voluntarios adultos se ha comprobado que la infección por una cepa del virus A origina una inmunidad definitiva para dicha cepa, y una inmunidad parcial para una segunda cepa de ese mismo

virus; hecho éste que fue demostrado por Havens, Murphy, Neefe y Stokes.

Krugman y Ward, en una epidemia de hepatitis infecciosa fulminante acaecida en un centro escolar de Islandia, encontraron una variación del virus A, comprobando que el común período de incubación fue más prolongado de lo normal —35-40 días—, así como que la frecuencia de las formas atípicas eran también mayores de lo normal.

Un ataque de hepatitis por virus ordinariamente confiere un estado de inmunidad contra el virus específico causante de la enfermedad aunque sabemos que este grado de inmunidad es variable en los distintos enfermos. Cuando el cuadro clínico de la hepatitis tiende a prolongarse, es muy posible que su causa se deba a la falta de anticuerpos protectores, produciéndose una alteración entre las células hepáticas y el virus; hecho éste muy similar al que se observa en los enfermos con infección herpética (virus del herpes), y también en la encefalitis herpética.

El grado de inmunidad adquirida está en una relativa proporción con la gravedad del primer ataque de hepatitis, y también con el número de ataques leves o asintomáticos, no pudiendo confiarse en que haya inmunidad para un segundo ataque de uno de los dos tipos de virus.

Estado de portador

El estado de portador en las enfermedades debidas a virus aún hoy no es bien conocido, aunque sí sabemos que los portadores humanos con infecciones de tipo subclínico desempeñan un importante papel en la transmisión de las hepatitis por virus.

Los niños, y muy particularmente los lactantes, parecen disponer de importantes reservorios de virus A. La hepatitis neonatal suele observarse en niños enfermos, portadores asintomáticos, adquiriendo la enfermedad por transmisión del virus al feto a través de la placenta (Klatskin y Harrison).

Las investigaciones llevadas a cabo en voluntarios han permitido demostrar que tanto en la hepatitis por virus A, como en la hepatitis debida al virus B, es cierto el estado de portador, siendo más persistente el estado de portador en la hepatitis sérica, durando a veces años, en tanto que aquellos que curaron de hepatitis por virus A, pueden tener «limpia» la sangre durante un año o menos.

Neefe en 1945, Stokes en 1946, y en 1954 Murray comprobaron: a) que el virus de las hepatitis puede ser transmitido por individuos que aparentemente no padecieron nunca la enfermedad, y en los que el suero era un auténtico y verdadero «refugio» para el virus; b) que individuos que habiendo padecido una hepatitis y en los que el

cuadro clínico aparecía acertado, con una buena recuperación clínica, sin embargo se comprueba que el virus persiste en la sangre; c) que sujetos en los que persiste la hepatitis anictérica, y que esta coincide con unas muy discretas manifestaciones clínicas, contrasta con la persistencia de la viremia.

Historia epidemiológica

La hepatitis infecciosa fue ya conocida en la antigüedad, siendo descrita en el siglo VIII en carta del Papa Zacarías a San Bonifacio. La hepatitis en la edad media sólo fue ensombrecida como enfermedad epidémica por el cólera y la peste. Fue mencionada como «ictericia epidémica» por primera vez por Mende, durante las guerras napoleónicas.

En la guerra civil americana son bien características las descripciones hechas por Woodward y Smart en los años 1863 y 1868, acerca de la llamada «ictericia de campaña» y años después, en 1875 Gleghorn, relata la presencia de una gran epidemia de ictericia durante el asedio de Menorca por el ejército inglés. En 1875 Frölich describe en un recopilado trabajo, más de treinta epidemias habidas en el mundo, y más adelante, en 1890, V. Henning comprueba que de un total de 80 epidemias por «ictericia», 26 de ellas afectaron exclusivamente al elemento militar, y 6 al militar y civil.

La hepatitis es enfermedad que acompañó a Napoleón en la campaña de Egipto, fue observada en la guerra de Secesión americana, en la guerra de los Boers (Harris y Lucke), siendo la responsable en parte de la paralización de la campaña británica en Mesopotamia, del fracaso de algunas de las operaciones bélicas en Africa del Norte en la segunda guerra mundial; estuvo presente en la campaña de los ejércitos americanos en Corea, en nuestra guerra de liberación, y en el cuerpo expedicionario de los Dardanelos en 1915 (Railg y Clunet).

Son muy ilustrativos los trabajos de recopilación histórica efectuados entre otros autores por Dietrich, Paul y Gardner, referentes a la frecuencia y presencia de la hepatitis en la Armada alemana y en los Ejércitos aliados durante la ocupación alemana, siendo tal el porcentaje de frecuencia que en ocasiones era mayor el número de enfermos por hepatitis que el de heridos (Harris), hasta tal punto que ocasionó una tasa de morbilidad en el Ejército americano de 250.000 casos (Snell); de ellos 30.000 pertenecían al ejército de Africa del Norte (Harris). Muy similares son los datos epidemiológicos recopilados por Mac Callum en 1951 referentes a la morbilidad por hepatitis en los ejércitos ingleses.

Las publicaciones de Gil Sanz, Garrido y Abad, y la de 1960 por

Puente Veloso, comprueban que la presentación de la hepatitis viral en su forma epidémica ocupa un importante lugar en la patología infecciosa de los ejércitos en campaña, y menor en épocas de paz, yendo asociada a la presencia de grandes desastres (terremotos), gran aglomeración de seres humanos, sin que se descarte su presencia en la forma esporádica, y así lo confirman los trabajos de Deschamps y Steer, los de Gauld en el aspecto militar, los de Paul en el elemento civil (1957), y en la población rural los de Raska y Radkovsky (1956).

Fuentes y vías de contagio de la hepatitis infecciosa

Filtrados de materias fecales procedentes de sujetos que padecen una hepatitis infecciosa, cuando se administran por vía oral a voluntarios adultos, son capaces de transmitir la enfermedad, teniendo igualmente carácter infectante el suero de estos enfermos, tanto si se administra por vía oral como parenteral.

La transmisión de la hepatitis por virus A de un sujeto a otro, puede llevarse a efecto por la vía digestiva, o bien por una transfusión de sangre, conservando la sangre y el suero su poder infectante durante igual período de tiempo que las heces. Los sujetos

que han sido infectados experimentalmente, ha podido demostrarse que durante la fase preictérica padecen una viremia, eliminando el virus por la vía fecal, cesando esta eliminación pasadas 3 semanas de haber dado comienzo la ictericia.

En las investigaciones efectuadas acerca de la transmisión experimental de un virus que producía un período de incubación de 40 días, se comprobó que este virus aparecía en las heces de sujetos infectados, 16 días antes de que se iniciase la ictericia, y 1 a 8 días después de que esta apareciese, siendo igual el período de eliminación en los enfermos con hepatitis infecciosa anictérica, fracasando cuantas tentativas de transmisión fueron efectuadas al mezclar heces procedentes de enfermos de hepatitis infecciosa en la fase de convalecencia clínica; es decir en el lapso de tiempo que existía entre los 19 y los 38 días después de haberse iniciado la ictericia.

La hepatitis infecciosa se propaga y extiende entre aquellos individuos que han permanecido en más íntimo contacto, pudiendo ser ya infectante 17 días antes de haber hecho acto de presencia los signos y síntomas de la infección.

Hemos de destacar la importancia del «agua contaminada» como factor de transmisión de la hepatitis infecciosa, al vehicular el virus A, confirmándolo los 29.500 casos de hepatitis infecciosa que hu-

bo en Nueva Delhi al desbordarse el río Yumma en el año 1955, y la epidemia que tuvo lugar en la Bahía de Raritan, al recoger los pescadores en Nueva Jersey, una cosecha de almejas en aguas que estaban contaminadas, habiendo comprobado Dougerthy y Alman, en 1962, la presencia de tres epidemias de hepatitis infecciosa debidas a la ingestión de mariscos crudos.

Los alimentos pueden igualmente ser fuente de contagio de la hepatitis infecciosa, describiéndose en la historia epidemiológica de las hepatitis por virus, el curioso caso de haberse vehiculado el virus A en el jugo de naranjas, al ser elaborado este por una empleada del servicio de cocina de un centro asistencial, y comprobarse después que el marido había sufrido anteriormente una hepatitis infecciosa.

Se han observado brotes periódicos de hepatitis infecciosa en los corredores a campo través, en Suecia, al arañarse las manos y los pies en zarzas y cercos de alambre, transmitiéndose el virus A mediante el simple contacto físico.

Son de interés conocer los escasos casos descritos en la epidemiología de la hepatitis infecciosa, respecto al contagio y transmisión de la hepatitis infecciosa en los cuidadores de chimpancés, debido a que estos animales recibieron sangre humana portadora del virus A procedente de sus captores africanos,

con el fin de liberarlos de otras enfermedades del hombre.

En 1962 Tarshis sugiere que es muy posible que la *cucaracha del hogar* sea una de las fuentes de contagio de la hepatitis infecciosa, describiéndose en la historia epidemiológica de la hepatitis infecciosa el hecho de que en un sector de Los Angeles (Estados Unidos), fue inculpada como clara fuente de transmisión de la hepatitis por virus A, la presencia de un gran número de cucarachas en la zona donde se proyectaba un gran plan de edificación para viviendas, comprobándose que en dicho sector se declaró una cuarta parte de los casos de hepatitis infecciosa, entre el personal obrero, infección que decreció y llegó a cero, al procederse a una escrupulosa limpieza de dichos insectos.

En las investigaciones llevadas a cabo por Krugman y col., en 1942, fue detectado el virus A en las deposiciones de los enfermos con hepatitis infecciosa, realizándose la transmisión dos o tres semanas antes de que tuviese lugar el brote icterico, sin que se pudiese demostrar la presencia de virus alguno tres semanas después de haber hecho acto de presencia la ictericia. Resultado que concuerda con los obtenidos por Havens en 1946, al comprobar que no existía en las charcas de aguas contaminadas virus alguno después de 25 días de haberse declarado la hepatitis por virus A.

Morbilidad y mortalidad

Por su gran interés epidemiológico y por las graves repercusiones que la hepatitis infecciosa causa a distancia, se hace preciso que demos a conocer cuáles son los índices respecto a morbilidad y mortalidad.

La hepatitis infecciosa ocasiona una muy baja mortalidad, en tanto que la morbilidad rebasa en ocasiones a la del resfriado común y a la de la gripe, calificándola Watson como «la enfermedad vírica más importante que aún queda por conquistar y vencer».

El total de casos por hepatitis infecciosa, según datos estadísticos consultados por nosotros, representa el total de los casos declarados por los médicos, siendo bien conocido que la declaración obligatoria de la infección fué hecha en la mayoría de los países del mundo (menos en el nuestro), a partir del año 1950, y aún así es ciertamente difícil hoy día poder obtener claros y precisos datos respecto a la morbilidad por virus. S. Puente Veloso recopiló los índices de morbilidad por hepatitis infecciosa habidos en los años comprendidos entre 1950 y 1953 (ambos inclusive), en Europa, Oceanía, América e Israel. Las cifras de morbilidad fueron de 86.668 en Europa, 3.894 en Oceanía, 61.297 en los Estados Unidos de América, 158 en Alaska, 74 en Puerto Rico y 4.648 en Israel, su-

mando un total de 156.739. Contrastando Puente Veloso los índices de morbilidad por hepatitis infecciosa habida en un departamento de New York (Midde Atlantic) en los años 1952, 1953 y 1954, alcanzaron las cifras de 1.271, 4.149 y 7190, y su porcentaje de frecuencia por 100.000 habitantes ascendió en 1952 a 8,4; a 27,2 en 1953, y en 1954 a 46,6, índices que comparados con la morbilidad habida en esos mismos años (1952, 1953 y 1954), en los Estados Unidos, y con la morbilidad en igual período de tiempo en Dinamarca, Suecia, Finlandia y Noruega, los valores eran muy similares a los obtenidos en los Estados Unidos. La morbilidad habida entre la población judía con ocasión de un brote de hepatitis infecciosa en el año 1941 en Palestina, llegó a ser de un 4 % (Zondek y Bromberg).

Respecto a la tasa de mortalidad, la hepatitis infecciosa en la epidemia padecida por las tropas americanas de los ejércitos en campaña fue muy variable, oscilando entre el 0,3 y el 0,4 %, alcanzando en Nueva Delhi en la última epidemia registrada, un 10 y hasta un 13 % en las enfermas embarazadas, según pudieron constatar Metcalf y Fruch en los años 1951 y 1954.

Cuadros III, IV, V y VI.

Incidencia según edad y sexo

La hepatitis infecciosa es enfermedad de la edad infantil y de

CUADRO III

	MORBILIDAD POR HEPATITIS INFECCIOSA (POR 100.000 HABITANTES)				COMITE DE EXPERTOS DE LA O.M.S. EN HEPATITIS GINEBRA 1964							VARIOS PAISES				
1962	163	207	155	152	24	14	9	5	18	12	29	125	115	11	64	29
1961	292	272	192	176	27	17	13	9	20	51	37	137	65	14	66	41
1960	281	286	258	163	32	29	12	10	20	147	40	81	149	10	34	23
1959	246	252	260	185	39	35	16	8	22	84	50	80	77	6	27	13
1958	197	190	151	197	56	32	12	4	18	24	76	85	87	5	27	10
1957	211	184	93	195	75	43	10	5	20	20	141	67	57	4	18	9
1956	163	301	90	200	121	82	28	3	29	21	168	46	76	3	18	12
1955	97	375	72	159	118	88	14	5	67	35	163		76	3	25	20
1954	47	392	35	133	103	69	15	7	78	57	157		96	2	30	31
1953	35	277	7	134	90	57	15	7	56	53	95		72	1,2	22	22
1952	19	281	3	76	119	25	17	8	33	46	90		69	1,1	17	12
1951	5	282			129	20	17	1	17	26	73		111	0,6		
1950		159			158	24	36	0,3	15		101		103	0,7		
	ALEMANIA ORIENTAL	CHECOSLOVAQUIA	POLONIA	HUNGRIA	DINAMARCA	NORUEGA	SUECIA	BELGICA	SUIZA	PAISES BAJOS	FINLANDIA	YUGOSLAVIA	ISRAEL (pobl. judia)	ITALIA	CANADA	EE.UU. AMERICA

CUADRO IV

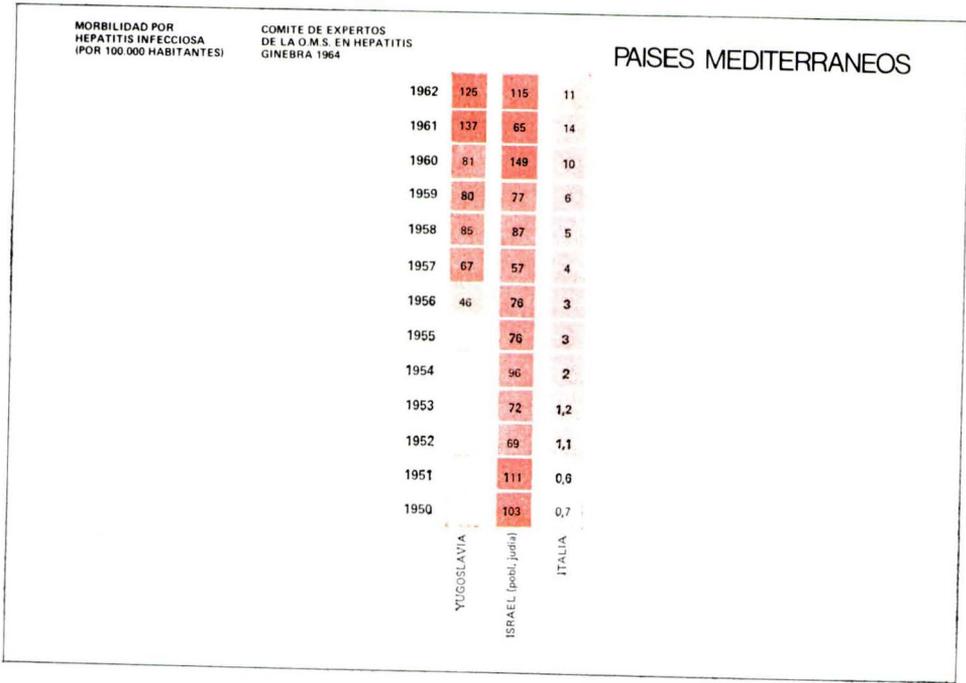
MORBILIDAD POR
HEPATITIS INFECCIOSA
(POR 100.000 HABITANTES)

COMITE DE EXPERTOS
DE LA O.M.S. EN HEPATITIS
GINEBRA 1964

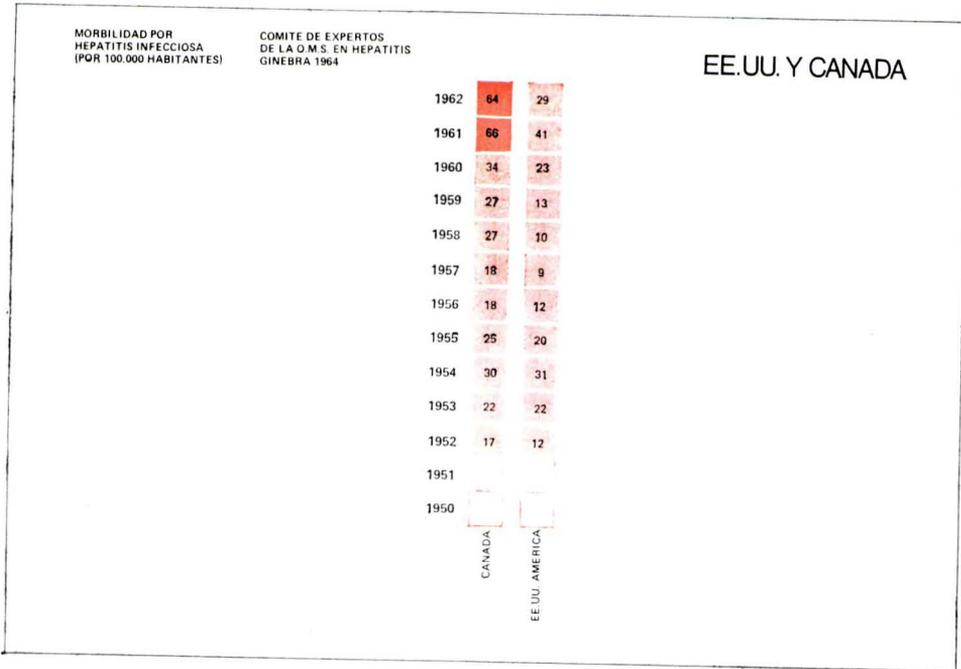
PAISES ANGLOSAJONES

1962	163	207	155	24	14	9	5	18	12	29
1961	292	272	192	27	17	13	9	20	51	37
1960	281	286	258	32	29	12	10	20	147	40
1959	246	252	260	39	35	16	8	22	84	50
1958	197	190	151	56	32	12	4	18	24	76
1957	211	184	93	75	43	10	5	20	20	141
1956	163	301	90	121	82	28	3	29	21	168
1955	97	375	72	118	88	14	5	67	35	163
1954	47	392	35	103	69	15	7	78	57	157
1953	35	277	7	90	57	15	7	56	53	95
1952	19	281	3	119	25	17	8	33	46	90
1951	5	282		129	20	17	1	17	26	73
1950		159		158	24	36	0,3	15		101
	ALEMANIA ORIENTAL	CHECOSLOVAQUIA	POLONIA	DINAMARCA	NORUEGA	SUECIA	BELGICA	SUIZA	PAISES BAJOS	FINLANDIA

CUADRO V



CUADRO VI



la juventud, apareciendo los chicos jóvenes más propensos a contraer la infección que las muchachas, frecuencia que acrece aún más en los jóvenes que aún no cumplieron los quince años, al igual que sucede en la mujer cuando ha pasado ya la menopausia (Sherman y Eichenwald) decreciendo su frecuencia después de los 25 y 30 años, ya que a partir de esa edad se ha producido en la gran mayoría de los individuos un estado de inmunidad al haber sufrido con anterioridad uno o más ataques subclínicos, solapados o inaparentes de hepatitis infecciosa. El acmé de los índices de morbilidad por hepatitis infecciosa, varía entre los 6 y los 10 años de edad (Wickstrom), siendo mayor el estado de susceptibilidad en el adulto joven, y en general, en aquellos individuos cuyas edades figuran por debajo de los treinta años.

En la reciente estadística de Escola y Giudici (1966), y en un total de 97 enfermos con hepatitis infecciosa ingresados en el servicio de Pediatría del Hospital de Rho, de los que 57 pertenecían al sexo femenino y 47 al masculino, y de los cuales 54 estaban en edad preescolar y 63 en edad escolar, el mayor porcentaje por morbilidad tuvo lugar en las niñas con edades comprendidas entre los 5 y los 6 años, siguiéndoles en frecuencia los niños con edades de 11 y 12 años.

Respecto a los índices de morbilidad por hepatitis infecciosa en

los años 1950 a 1962 en los diversos países del mundo, queda bien reflejada en el cuadro estadístico confeccionado por el Comité de expertos de la O.M.S. en 1964.

Estos índices de morbilidad no representan sin embargo más que una fracción del verdadero «número» de casos, ya que será mayor o menor según los países y los «momentos», quedando por ello un tanto limitados estos valores, sin que ello signifique que pueden ser anulados totalmente, pues como dice el Comité de expertos en hepatitis en la O. M. S. (1964), «es sólo un paso previo para el estudio de toda enfermedad infecciosa».

Un dato que hemos de destacar al hablar de morbilidad en la hepatitis infecciosa, y que se ha podido constatar, es que la aparición y presentación de las epidemias de hepatitis infecciosa suele hacerlo en forma de «ondas» en determinados países del mundo, «ondas» que hacen acto de presencia con intervalos de tiempo de 5 a 10 años, y que nos recuerdan en cierto modo a las observadas en las epidemias gripales.

Transmisión experimental de la hepatitis infecciosa

Las pruebas experimentales practicadas por diferentes autores para transmitir la enfermedad al animal de experimentación han fracasado hasta la fecha, destacando las investigaciones llevadas a cabo

en el cerdo por Andersen y Tulinius (1938), administrando por vía oral hígado de animal enfermo de hepatitis infecciosa, a los que se sumaba una dieta alimentaria deficitaria, o bien, jugo duodenal procedente de pacientes con hepatitis infecciosa, o administrando por vía intravenosa sangre de enfermos con hepatitis infecciosa a diferentes animales de experimentación (monos, conejos de indias, ratas, pollos, ratones, palomas, patos, gatos, erizos y topos) y, finalmente, inoculando material infectante a embriones de pollo. Resultados todos negativos, que fueron reafirmados después por Findlay, Mac Callum y Murgatroyd.

En 1951, Jordan y Mirick repitiendo idénticos procedimientos de transmisión a los efectuados en 1946 por Mac Callum y Miles, dicen, sin embargo, haber obtenido alteraciones histológicas en el hígado que «recuerdan» a las de la hepatitis infecciosa, pero que no pueden ser comparables a las observadas en el hombre, siendo ello muy posible por haber tenido lugar la transmisión accidental de un agente distinto al de la hepatitis humana (Schiff).

Los investigadores rusos Schwaitz y Vladimirova en 1951, afirman haber obtenido con éxito la transmisión de la enfermedad de Botkin (hepatitis infecciosa), a conejillos de indias después de administrarles por vía oral, con la dieta alimentaria, contenido gástrico

procedente de enfermos con hepatitis infecciosa, confirmando igualmente que fue hecha la transmisión por «contacto» a conejillos de indias, al colocar dichos animales en una única jaula, sin que anteriormente ni después hubieran recibido material infectante.

Aunque un tanto prematuras, son también las afirmaciones sobre la transmisión a animales dadas a conocer en 1952 por los japoneses Hara, Kashiwagi, Obaayashi, y otros col., así como los resultados de las investigaciones llevadas a la práctica por Bang y Marwick en 1959 en cultivos de tejidos, y los más recientes de Ruebne (1961), en ratones.

Respecto a la transmisión de la hepatitis infecciosa a voluntarios adultos, son de destacar las investigaciones de Bradley en 1944, y las de Findlay y col., en 1945, valiéndose para ello de la administración por vía oral de caldo de heces fecales a través del sondaje duodenal, instilando y pulverizando en fosas nasales secreciones y exudados nasofaríngeos procedentes de enfermos con hepatitis infecciosa, inyectando suero sanguíneo con evidentes manifestaciones clínicas y biológicas de una hepatitis por virus A, administrando jugo duodenal al que se añadió caldo de carne concentrado caliente (Vögt y Gutzeit). Resultados todos que pusieron en clara evidencia la aparición de una franca y demostrativa ictericia en un elevado por-

centaje de estos voluntarios. Muy demostrativos son los resultados de las investigaciones de Findlay y Wilcox a los que se les hizo ingerir heces contaminadas por el virus a un grupo de 47 voluntarios. De estos, en 11 los resultados fueron totalmente positivos, y en cuatro de ellos se presentó una hepatitis anictérica. De cinco de los once enfermos se inocularon extractos fecales a un segundo grupo de dieciséis voluntarios, declarándose en 6 una hepatitis infecciosa subictérica.

Profilaxis de la hepatitis infecciosa

La profilaxis de la hepatitis infecciosa se llevará a la práctica siguiendo estos procederes; a) con una mejoría de la higiene y de los saneamientos públicos; b) efectuando una inmunización pasiva después de haberse identificado los contactos.

El plan de lucha de la hepatitis infecciosa deberá contar con un programa de carácter general, y en él habrá de figurar:

- 1° Un adecuado control del enfermo y de los procederes terapéuticos.
- 2° El empleo preventivo lo más frecuente posible y en dosis suficiente de globulina gamma.
- 3° Estructuración de un plan de lucha contra la hepatitis infecciosa en el que tomarán parte

activa la Dirección General de Sanidad, los médicos y especialistas de aparato digestivo y de enfermedades infecciosas, los centros asistenciales hospitalarios y de enfermedades infecciosas, y los catedráticos de Microbiología y Parasitología de las Facultades de Medicina.

- 4° Que por la Dirección General de Sanidad, al igual que ya tiene lugar en la mayoría de los países del mundo, se especifique que la hepatitis viral habrá de figurar como enfermedad de declaración obligatoria.

Con este programa de lucha contra la hepatitis conseguiremos: a) un mejor y más exacto conocimiento de la enfermedad (fuentes, vías de contagio y transmisión humana), y a ser posible experimental); b) un mejor y más exacto estudio de los verdaderos índices de morbilidad y mortalidad; c) un mejor conocimiento de sus secuelas; y d) un certero y adecuado plan de lucha para evitar su difusión y propagación.

Sabido es que la hepatitis infecciosa tiende a difundirse con una gran rapidez entre la población, aún antes de que el cuadro clínico se manifieste, ya que ni el aislamiento ni tampoco la cuarentena son procederes que pueden frenar la difusión y propagación de la enfermedad, y por ello habrán de ponerse en marcha algunas de las siguientes medidas:

- 1.º Proceder a una escrupulosa higiene de las excretas y ropas de los enfermos.
- 2.º A ser posible el internamiento en centros asistenciales de enfermedades infecciosas.
- 3.º Evitar la posible contaminación directa o indirecta de la hepatitis infecciosa a través del agua, leche, alimentos, etc.
- 4.º Siendo el virus A resistente al calor y a los más variados procedimientos químicos, se hace necesario que las ropas de cama, y las prendas de uso personal del enfermo sean sometidas a su esterilización en el autoclave o sometidas a ebullición.
- 5.º Severa vigilancia periódica de todo enfermo que ha padecido una hepatitis infecciosa, para evitar se convierta en un posible portador.
- 6.º Rigurosa esterilización al calor seco del material instrumental diario en uso (jeringas, agujas, lancetas, tijeras, tubos de goma para sangre, suero y plasma), etc., siendo el ideal el empleo de material único que pueda ser desechado después de su uso (jeringuillas de plástico con aguja individual).
- 7.º Detallado historial clínico del enfermo.
- 8.º Administración lo más precozmente posible de globulina gam-

ma, con dosis suficientes y sostenidas, no sólo en el enfermo sino en cuantas personas hubiesen tenido contactos o convivían con él.

La gamma globulina en la profilaxis de la hepatitis infecciosa

La indicación del empleo profiláctico de la gamma globulina aparece bien establecida en toda enfermedad vírica en la que no es practicable la inmunización activa por falta de la vacuna apropiada. De aquí su éxito en la hepatitis infecciosa. Por lo que respecta al momento más adecuado para su aplicación es ya admitido que su administración deberá efectuarse lo más precozmente posible, o sea, poco antes de la infección, durante el período de incubación, ya que sólo es de esperar un efecto protector de los anticuerpos humorales aportados durante la breve fase virémica de la enfermedad. Con el fin de poder mantener un nivel constante hemático de globulina gamma, Fisher y Manning, Lo Grippo, Gitlin, Gross y Janeway, son decididos partidarios de que su administración debe ser hecha a intervalos de tiempo regulares, y ello en virtud de la constante medida de desintegración de la gamma globulina inyectada (3 a 4 semanas).

En el informe del Comité de expertos en hepatitis de la O. M. S. (1964), quedó plenamente demostrado que la gamma globulina es

un proceder eficaz en la profilaxis de la hepatitis infecciosa, hasta tal punto que su pronta administración es capaz de modificar el cuadro general hasta hacerse subclínico.

A pesar de cuantas incógnitas existen respecto a la hepatitis infecciosa (modo de infección, grado de receptividad, riqueza de la gamma globulina en anticuerpos) y no existiendo un riguroso criterio de uniformidad en lo que hace referencia a la dosificación óptima de gammaglobulina, se puede asegurar que las dosis comprendidas entre 10 mg y 20 mg/kg. de peso corporal proporcionan un período de protección más que suficiente, oscilando la dosis óptima entre 165 mg y 330 mg/kg. de peso corporal; estado de protección eficaz que fue confirmado entre otros autores por Neefe y Stokes, por Havens y Paul, después de comprobar que en varios grupos testigos enfermaron ocho y diez veces más individuos con una hepatitis clínicamente manifiesta que entre los sujetos expuestos a la infección y que fueron protegidos por la globulina gamma.

Krugman y Ward, en 1961, realizando diversas investigaciones respecto a si una «dosis» demasiado elevada de globulina gamma impediría el desarrollo de una inmunidad activa espontánea, comprueban que la aplicación de globulina gamma a la dosis de 16,5 mg a 33 mg por kg. de peso corporal, no

siempre evita la aparición de una hepatitis diagnosticada en virtud del resultado patológico de las pruebas funcionales hepáticas.

Las principales *indicaciones* de la globulina gamma en la hepatitis infecciosa son: *a)* sospecha de contactos, principalmente en niños menores de tres años; *b)* en los enfermos con procesos hepáticos pasados; *c)* en la mujer embarazada; *d)* en los individuos que residiendo en una zona endémica aparecen expuestos a contraer la infección y *e)* en aquellos pacientes con hepatitis que puedan presentar algunas complicaciones.

Los actuales preparados de globulina gamma se encuentran hoy en el comercio, principalmente en forma liofilizada y en frascos con 125, 250 y 500 mg, siendo su concentración aproximadamente 16 veces mayor que la gamma globulina del plasma normal humano. Los preparados de globulina gamma se elaboran a partir del plasma unificado, procedentes de 1.000 donadores de sangre al menos, garantizándose así un contenido uniforme en anticuerpos.

La aplicación endovenosa de la gamma globulina tipo produce ciertos riesgos, entre ellos reacciones anafilactoides sumamente peligrosas, principalmente en aquellos enfermos afectados de un síndrome carencial de anticuerpos. Por ello esta vía de administración de la globulina gamma aparece sujeta hoy a nuevas investigaciones.

Por todo ello y en evitación de los posibles peligros de complicaciones que pueda acarrear la hepatitis infecciosa, por la inocuidad en la administración por la vía parenteral, y por la inmunoprofilaxis, la gamma globulina habrá de ser propuesta, al menos teóricamente en cada posible caso de hepatitis infecciosa; prestando un gran servicio en las infecciones por hepatitis que tienen lugar en el ámbito familiar, en los centros escolares, en las epidemias, principalmente en los ejércitos en campaña, pero siempre es necesario que sea aplicada precozmente, y con una adecuada y suficiente dosificación, repitiendo la inyección al menos con un intervalo de cuatro semanas.

Hepatitis por suero homólogo

Datos históricos

En el año 1937, Findlay y Mac Callum son los primeros en vislumbrar el problema epidemiológico de la hepatitis sérica en el hombre, aunque ya en 1885 había descrito Lurman una epidemia de «ictericia» entre el personal obrero de Berna al recibir éstos la vacuna contra la viruela y estar ésta elaborada con linfa humana. De los 1.829 obreros vacunados, 199 padecieron «ictericia», en tanto que en un segundo grupo de 500 obreros vacunados en los que no se em-

pleó linfa humana en su elaboración, no hubo ningún enfermo con ictericia.

Aunque en el orden experimental Theiler en 1919, Gordon en 1935 y Marsh en 1937, fueron los primeros en observar en la raza equina la presencia de ictericia después de proceder a la vacunación, el mérito del estudio epidemiológico de la hepatitis postvacunal en el hombre se debe a Findlay y Mc Callum, a Mc Nalty, Propert y Jervis, al comprobar los primeros que de 3.500 individuos que fueron vacunados contra la fiebre amarilla, 82 padecieron una franca ictericia, atribuyéndose la causa al virus de la fiebre amarilla, tesis que no prosperó merced a las investigaciones de Findlay y Mac Callum y que más adelante prosiguieron con Murgatroyd, comprobándose que la verdadera causa desencadenante era debida a la presencia de un agente contagiante, un virus, el virus B de la hepatitis sérica.

En 1939 Sergiew y col., al llevar a cabo la inmunización con suero de convalecientes de fiebre Papataci en un grupo de individuos, se ve sorprendido porque de los 350 que fueron vacunados, en 92 apareció una ictericia pasados 85 y 95 días, comprobándose que el suero de uno de estos enfermos al ser inoculado a otro sujeto sano desencadenó una ictericia con análogas características.

En 1941 tuvo lugar la vacunación en masa de los ejércitos ame-

ricanos en campaña con vacuna contra la fiebre amarilla provocando una grave epidemia de «ictericia». Posteriormente en 1944 Morgan y Willianson, al transfundir plasma y suero a 50 enfermos que padecían alteraciones circulatorias periféricas, comprueban en 9 la presencia de ictericia, variando el tiempo de incubación entre los 47 y los 107 días. Son igualmente de interés las observaciones llevadas a cabo por Beeson y col., en 1944, al comprobar que la administración de suero de convalecientes a soldados que padecían parotiditis, fue seguida de una hepatitis.

Es importante señalar aquí que cuantas inoculaciones han sido llevadas a la práctica en animales de experimentación (ratas, ratones, conejos, cobayas, canarios, cerdos, monos), etc., todas han dado resultados fallidos, en tanto que sí ha sido posible la transmisión experimental de la hepatitis sérica entre animales de una misma especie, mas no a especies distintas. En el hombre las inoculaciones efectuadas a voluntarios adultos, van seguidas frecuentemente de la aparición de ictericia, con idénticas características clínicas a las que se producen de manera ocasional y accidental.

Fuentes y vías de infección de la hepatitis sérica

El suero es la mayor fuente de infección de la hepatitis sérica, le

siguen la sangre y las más variadas sustancias, destacando entre estas últimas la Arzforemanina. La frecuencia de la ictericia tras su inyección llegó a alcanzar hasta un 60 % según Cabeatte y Marshall. La frecuencia de hepatitis sérica en los enfermos de diabetes, a los que se les administra insulina fue observada por Droler, Mendelshon y Wits (1945), quienes comprobaron que una mínima cantidad de suero infectado por virus B existente en la jeringuilla, era suficiente para que se desencadenase la ictericia; observación ésta que fue anteriormente demostrada, en 1944, por Darmady y Mardwick.

Son fuentes de contagio de la hepatitis sérica además del suero, la sangre y el plasma, así como las vacunas elaboradas con linfa humana, el empleo de muy diverso material instrumental (agujas, lancetas, jeringas, instrumentos de puntura.), etc.

Hepatitis postvacunal

Hemos señalado en páginas anteriores la primera hepatitis postvacunal que tuvo lugar en Alemania en 1885, a la que siguió años después la observada en los ejércitos americanos, descubriendo más adelante Max Theiler el virus 17 D. Con el fin de evitar y contribuir a aminorar la frecuencia de la hepatitis sérica, se administró en forma masiva a los ejércitos en campaña una vacuna elabo-

rada por Theiler (virus crecido en embrión de pollo y que lleva en suspensión suero sanguíneo de sujetos no inmunes), lo que motivó se desencadenaran tres epidemias de «ictericia». En la primera fueron afectados 1.072 de los que 32 fallecieron. Ante tal fracaso, Theiler elaboró una segunda vacuna en la que sustituyó el suero humano por jugo de embrión de pollo, y añadía agua destilada, procediéndose a la vacunación de 200.000 individuos, sin que en ninguno de ellos apareciera ictericia. Stokes y Sawyer, mediante un stock de huevos incubados procedentes de la raza Leghorn blanca, llevaron a cabo el desarrollo del virus 17 B. Para ello procedieron a una suspensión en suero humano, previo calentamiento del mismo a una temperatura de 60° C, durante una hora, obteniéndose en los laboratorios del Rockefeller Institut siete millones de dosis de esta vacuna, de la que un 50 % fue destinada al ejército, desencadenándose en las tropas operantes en Filipinas, bajo el mando de Mac Arthur, principalmente en las estacionadas en Batán y Corregidor, una grave epidemia de ictericia. Mas no sólo se circunscribió aquí la epidemia, ya que estalló igualmente en los primeros días de marzo de 1942 en los campos de entrenamiento del ejército de los Estados Unidos, en Stateside, enfermando 25.585 jóvenes reclutas pasado un lapso de tiempo superior a los dos meses

de habérseles administrado la vacuna contra la fiebre amarilla, arrojando una mortalidad en 62 reclutas. La encuesta llevada a cabo por Sawyer y Meyer (Comité Sawyer) entre otros destacados virólogos, dio como resultado los siguientes hechos aclaratorios:

- 1.º Que en tanto que la hepatitis sérica hace acto de presencia entre las 13 y 16 semanas después de haber recibido la vacuna, y que ésta tiene lugar en forma de brotes, en la hepatitis infecciosa —epidémica—, su presencia no guarda relación alguna con la vacuna.
- 2.º Que los lotes de vacuna contaminados, contenían suero en su mayoría procedente de donadores del John Hopkins Hospital, los cuales habían ya padecido con anterioridad «ictericia», comprobando Sawyer, que el virus de la hepatitis sérica estaba en el suero.
- 3.º A partir de aquí se desechan hoy las vacunas elaboradas con suero humano, y si las que van vehiculadas con agua (virus 17 D en suspensión con agua), y así se llegó a suministrar al ejército de los Estados Unidos un total de 28.000.000 de dosis, cuyos buenos resultados fueron dados a conocer en el Simposium del año 1956, en el Henry Ford Hospital de Detroit.

Hipótesis que se fundamenta

Así como en los primeros momentos la causa de la presencia de ictericia en los post-vacunados contra la fiebre amarilla, se atribuía a una relación de dependencia entre el virus causal (fiebre amarilla), y la ictericia, más adelante al revisarse las estadísticas, se logra aclarar que su verdadera causa era debida al virus B. Mac Callum sintetiza en los adjuntos cuadros (cuadros VII y VIII, los resultados de éstas revisiones, destacando cuáles fueron los porcentajes de frecuencia de la ictericia según el material de procedencia; la vía seguida, la cuantía de las dosis administradas, el número de receptores y el período de incubación.

Hepatitis post transfusional

La hepatitis post-transfusional, que va seguida de la presencia de ictericia en el transcurso de los seis siguientes meses, suele presentarse según Senior con un índice de frecuencia del 2,6 a un 8,8 %, es decir, en 30.000 casos anuales de hepatitis, con un índice de mortalidad del 10 al 12 %.

Hasta el momento actual han fracasado cuantos intentos se han llevado a la práctica con el fin de inactivar el agente patógeno de la hepatitis en la sangre conservada, complicándose aún más este problema, como bien dice Senior, por

los siguientes hechos: en primer lugar, al ser más frecuentes los casos que cursan con ictericia, 20 veces más frecuentes, y en segundo término al observarse la presencia de ictericia, 12-14 días después de practicada la transfusión, en lugar de los 60-180 días como es ya clásica su aparición. Hecho éste que en nuestra experiencia personal hemos confirmado muy recientemente en sujetos adultos a los que se les había practicado transfusiones de sangre. Estos hechos nos mueven a pensar en la necesidad real que precisa el enfermo al administrarle sangre total. Ante estos graves contratiempos es por lo que médicos y cirujanos se esfuerzan en sustituir la sangre, y quizás el mejor sustituto sea el plasma, poseyendo entre otras ventajas el que previene el déficit de proteínas y evita frecuentemente el shock, con otra gran ventaja, la de poderse almacenar indefinidamente, y así fue cómo logró su gran utilidad en la segunda guerra mundial al ser empleada por la Cruz Roja, aunque su contaminación hizo que ésta se suspendiese, habiendo observado Cole que no provocó ningún caso de hepatitis al recibir el enfermo plasma sanguíneo líquido conservado a la temperatura ambiente por espacio de varios meses, contrastando con la gran frecuencia de la hepatitis después de ser transfundida sangre total, o bien una mezcla de sangre y plasma líquido (Allen).

CUADRO VII

Autor	Procedencia	Vía	Dosis	Receptores	Ictericia	Incubación Días
BEESON CHESNEY MCFARLAN	Plasma de convalescentes de parotiditis epidémica.	I.V.	4-14 c.c.	266	101	44-123
BRADLEY LOUITT MAUNSELL	Transfusión de suero.	I.D. Tr.	0'10 c.c. 1.400 c.c.	47 17	26 10	46-104 45- 96
FINDLAY	Exudados nasofaríngeos de enfermos convalescentes de H. sérica tras vacunación con fiebre amarilla.	I.N.	10 c.c.	4	3	28- 30
MCCALLUM MCCALLUM	Transfusión suero A Transfusión suero B	S.C. S.C.	0'5-2 c.c. 1 c.c.	11 18	4 9	59-129 60-144
NEEFE	Suero	I.V.	1-10 c.c.	7	4	73-100
STOKES	Heces de enfermo con H. sérica.	Oral	4-15 c.c.	19	0	—
OLIPHANT	Vacuna fiebre amarilla.	S.C.	0'5 c.c.	50	12	—
PAUL	Plasma de convalescentes de parotiditis epidémica.	S.C.	1 c.c.	10	4	72- 94

CUADRO VIII

Autor	I Ataque	REINOCULACION			
		H. S.		H. E.	
		Número	Ictericia	Número	Ictericia
BEESON McFARLAN CHESNEY	H. E.	11	8	—	—
HAVENS	H. S.	—	—	3	3
MCCALLUM BAUER	H. S.	10	0	—	—
	H. E.	2	1	—	—
NEEFE STOKES GELLIS	H. S.	6	0	6	2—(3)
	H. E.	—	—	8	0
OLIPHANT	H. S.	10	0	—	—
	H. E.	—	—	10	0

Con el fin de poder comprobar la utilidad del plasma «envejecido» y «conservado» a la temperatura del medio ambiente, se procedió a un estudio exhaustivo por el Public Health Service Laboratory of Biologic Control de Bethesda, llevándose a cabo en un grupo la administración de plasma fresco procedente de sujetos que padecían hepatitis sérica en actividad, a voluntarios, produciéndose en un 52 por 100 una clara hepatitis; y a otro grupo de 20 voluntarios se administró un lote de ese mismo plasma que fue «almacenado» (envejecido), durante seis meses a la

temperatura ambiente, de los que un solo voluntario padeció una hepatitis seis meses después, comprobándose que en este caso el plasma había sido conservado a una temperatura de 22° C, temperatura inferior a unos 8° C, que era la que aconsejaba Allen. La incidencia de la hepatitis decreció del 52 % al 5 %.

Estos resultados satisfactorios fueron contrastados en 1954 por Allen al revisar y controlar 124 bancos de sangre, procedentes de diversos centros hospitalarios de los Estados Unidos, comprobando que de un total de 25.207 transfu-

siones de plasma desecado, congelado o refrigerado, se desencadenaron 259 casos de hepatitis sérica, y que de un total de 1.428.439 transfusiones con sangre total, el total de hepatitis sérica fue de 544. Véase pues, como claro contraste, que los resultados obtenidos al emplear plasma «envejecido», con un total de 191.887 transfusiones llevadas a cabo, no se presentó ningún caso de hepatitis. Resultados que fueron más adelante confirmados entre otros por Hoxworth y Haesler.

Hemos de resaltar las investigaciones llevadas a la práctica muy recientemente por Grady y Risk (1964), respecto a la importantísima relación que guardan las transfusiones de sangre con las hepatitis virales, en las que se hace mención de la duración del período de incubación y la aparición y frecuencia (morbilidad y mortalidad) de la hepatitis sérica.

Morbilidad por hepatitis sérica

Respecto a la frecuencia de la hepatitis sérica como consecuencia de las transfusiones de sangre, es de 0,3 a 1,9 % en los hospitales civiles, alcanzando hasta un 3,6 % en los ejércitos en Corea. Respecto al índice de morbilidad anual por hepatitis sérica en los Estados Unidos, oscila entre los 16.000, con un índice promedio de 0,5 a 0,6 %

de portadores existentes entre la población general.

En los estudios estadísticos efectuados por Nils, Bang y col., se comprobó que la posibilidad para padecer hepatitis sérica es de 1 por cada 173 en los individuos que recibieron una transfusión de sangre. Valores que concuerdan con los recogidos por nosotros. En un primer grupo de 1.371 individuos estudiados, el 2,8 % desarrollaron una hepatitis por suero homólogo; en un segundo grupo de 603 individuos que recibieron sangre con actividad SGO-T normal, el 1,5 % presentó una hepatitis; y en un tercer grupo de 620 enfermos que recibieron sangre con actividad S. GO-T de 44 y 91 unidades, el 3,5 % presentaron hepatitis. Finalmente, en el estudio de un cuarto grupo de un total de 144 individuos en los que la actividad SGO-T era mayor de 100 unidades, enfermaron de hepatitis sérica el 5,5. Ello nos muestra que la prueba con SGO-T es un buen proceder para descubrir el estado de portador de la hepatitis sérica.

Los productos sanguíneos como factores productores de la hepatitis sérica

Entre los diversos productos sanguíneos que figuran como factores productores de la hepatitis sérica, hemos de destacar la trombina (Leses y col.), la fracción IV del plasma post-partum— Hsia y

col.), y como exentos están la fracción albúmina y la globulina gamma.

En el segundo informe del Comité de expertos en hepatitis de la O.M.S. (Ginebra, 1964), se hace destacar que los riesgos y porcentajes de transmisión de la hepatitis por suero homólogo al utilizar o emplear sangre o fracciones de sangre no tratadas figuran los siguientes:

Sangre total

Los porcentajes de frecuencia de la hepatitis sérica al emplear sangre total, varían entre el 0,09 % y el 4 %, y de manera general no llegan a alcanzar el 1 %, siendo el riesgo de transmisión tanto mayor cuantas más unidades de sangre se administran, observándose que la sangre de donantes remunerados, suele desencadenar más frecuentemente una hepatitis sérica que la procedente de donantes voluntarios

Plasma

El riesgo para contraer la hepatitis sérica es mayor al administrar plasma que sangre total; el riesgo será proporcional a la cantidad de mezcla utilizada, variando su proporción entre el 0,12 % y el 12,2 %.

Trombina

Cuando es elaborada por el método del etanol y del éter, puede transmitir la hepatitis sérica.

Fibrinógeno

Apenas si se puede precisar el riesgo que se corre al administrar fibrinógeno, puesto que suele administrarse con sangre total. En cuanto a la hepatitis sérica que se produce con motivo de un tratamiento antisifilítico, hoy sabemos que se debe al uso del material instrumental, principalmente la jeringa, siendo suficiente la existencia de una mínima cantidad de sangre —0,001 c. c.—, para que se desencadene una hepatitis sérica.

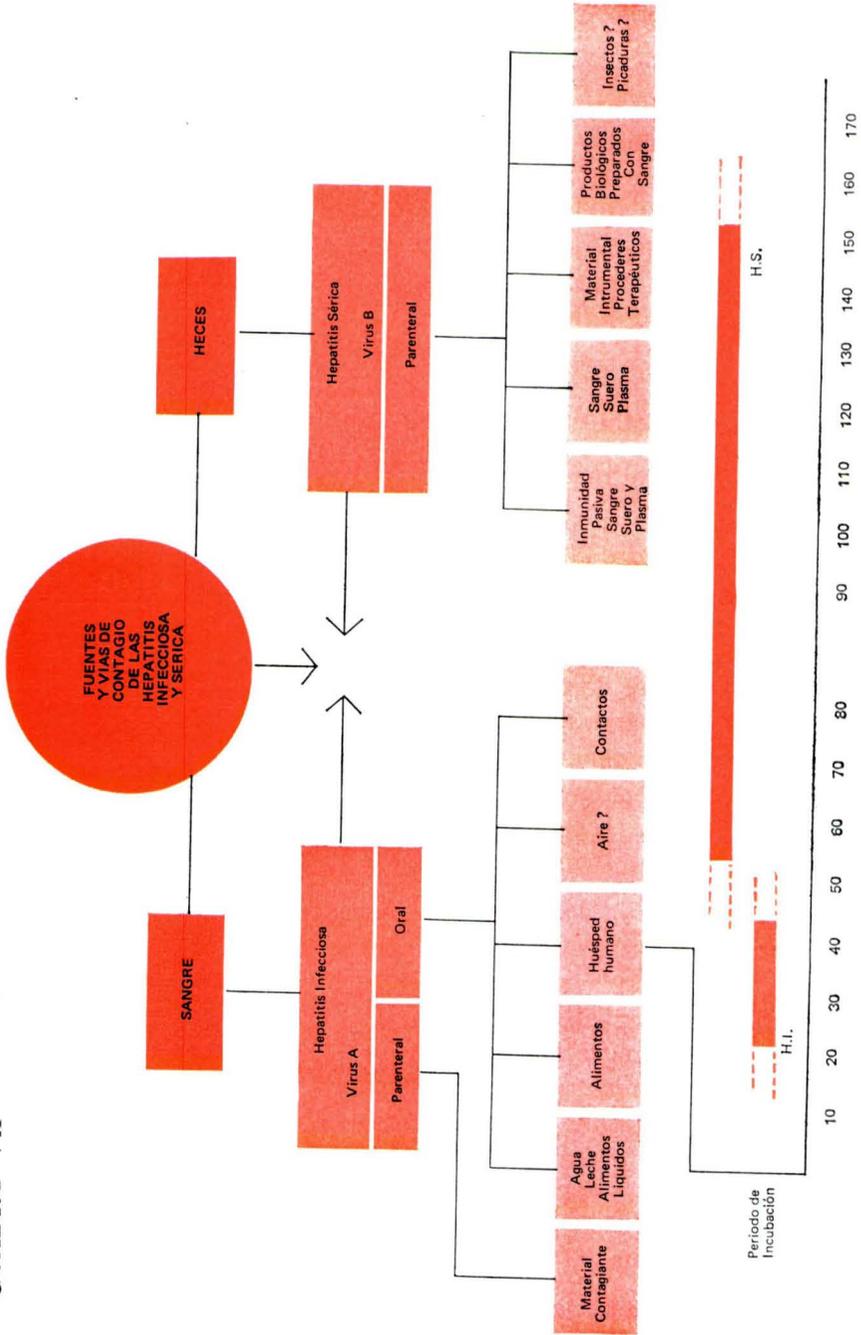
Estudios de control llevados a la práctica después de haberse efectuado un número crecido de transfusiones de sangre, permiten comprobar que la sangre de muchos donantes puede permanecer infectante de manera continuada, o bien con un carácter intermitente durante un largo período de tiempo (años).

Como esquema-resumen de todo lo anterior, damos a conocer en el cuadro IX las vías y fuentes de contagio de la hepatitis infecciosa y sérica (modificado de Neefe).

Factor inmunitario en la hepatitis sérica

Los diferentes estudios epidemiológicos, así como la serie de investigaciones llevadas a cabo acerca de la transmisión del virus B, hacen que podamos diferenciar en virtud de ciertas y determinadas características clínicas, aquéllas

CUADRO VII



que corresponden al cuadro clínico-epidemiológico de la hepatitis por virus A. Características diferenciales que podríamos resumir diciendo, que la hepatitis sérica en fase preictérica es por lo general asintomática, siendo más prolongado su período de incubación, estando más que limitada su transmisión a la vía parenteral, el existir una total ausencia de la inmunidad cruzada, siendo mayor la gravedad de las manifestaciones clínicas.

Un hecho que hace resaltar Chalmers y que nosotros hemos constatado y que frecuentemente ha sido descrito como una característica de la hepatitis por virus B, es la no presencia de un período febril preictérico, constatando por nuestra parte que dos de nuestros enfermos con evidente hepatitis por virus B —post-transfusional— tuvieron previamente un cuadro febril bien ostensible. Es muy posible que los casos de transmisión accidental por virus B con la sangre o el plasma que los albergan, sean los responsables de la aparición que con carácter esporádico tiene lugar en los centros hospitalarios y en las zonas de combate, al igual que tendrían igual causa aquellas hepatitis por virus B consecutivas a diferentes terapéuticas (arsenicales) (Stokes), y a otros procedimientos terapéuticos antisifilíticos, y también en aquellos casos en que se procede a la extracción de sangre con las más diversas

técnicas (Mendelshon). En lo que hace referencia al período de incubación, se ha de tener presente, como dice Chalmers, de que a pesar de que sabemos que la cepa vírica habitual del tipo A (hepatitis infecciosa), es de 15 a 40 días, tanto si la transmisión tuvo lugar por vía oral como parenteral, el agente patógeno descrito recientemente por Krugman y col. en 1962, ha permitido demostrar que este período de incubación puede ser de 40 a 60 días para las dos vías de propagación.

Recientemente, Schiff y Watson hacen destacar como factor importante en la inmunología de la hepatitis por suero homólogo el hecho de que «aunque la gamma globulina ha sido señalada para poder conferir inmunidad pasiva a la hepatitis homóloga del suero B, sin embargo ni la fracción gamma globulina del suero adulto, ni la fracción gamma globulina del suero tomado después de una infección por virus B, ni el suero de convalecientes de un paciente con hepatitis por suero homólogo, resultaron ser efectivos en la prevención de la hepatitis por virus B».

Profilaxis de la hepatitis sérica

El plan de lucha contra la hepatitis sérica requiere una serie de medidas a adoptar si queremos combatirla con verdadero éxito. Entre estas medidas hemos de destacar las que se refieren a las

mínimas precauciones a adoptar referentes al riesgo que lleva consigo la administración de sangre y sus fracciones, a la escrupulosa esterilización y limpieza del material empleado (intervenciones médicas, dentales, etc.), al empleo del material instrumental que pueda ser desechado después de su uso, tanto en el campo médico como en el odontológico, a la selección meticulosa de los donantes, a la declaración obligatoria de la enfermedad, medidas de prevención a adoptar en el empleo de sangre y fracciones sanguíneas.

Respecto al empleo de sangre total, la indicación deberá estar perfectamente fundamentada, no debiendo llevarse a cabo una transfusión de sangre si sus ventajas no son superiores al riesgo que reportaría la transmisión de una hepatitis.

Se han propuesto diferentes procedimientos para inactivar el virus B, al emplear sangre total y suero, destacando entre ellos el empleo de métodos físicos (calor, radiaciones ultravioleta). La irradiación con 2,650 angströms durante una hora, de 2,535 angströms durante treinta minutos y de 2,575 angströms durante tres cuartos de hora, y el calentamiento a 85° logró una total esterilización (Oliphant). A muy parecidos resultados llegaron Mac Callum, Stewart y Bradley cuando proceden al calentamiento a 95°, con idéntico tiempo de duración, irradiando con una longitud

de onda de 2,536 angströms. Mas como el suero se coagula a los 60° y la irradiación determina alteraciones en las fracciones proteicas del plasma, muy principalmente de la globulina gamma, ello restará un elemento eficaz inmunoterápico (Kerwick). Con el fin de poder obviar estos inconvenientes propone Janeway el calentamiento a 60° C, durante varias horas, o bien se procederá a una intensa irradiación en un tiempo muy breve, no produciéndose con esta técnica alteraciones de las fracciones proteicas (Wolf y colaboradores).

El método del «tiempo» para llegar a inactivar el virus A, ha fracasado, ya que se ha demostrado que en el suero extraído año y medio después, aún persistía activo el virus B.

Como dice Senior «han fracasado cuantos intentos se han hecho con el fin de inactivar el agente de la hepatitis en la sangre conservada, quedando como problema de mayor urgencia la reducción al mínimo indispensable de las transfusiones y hacer una certera y más adecuada selección de los donadores».

En 1957 Stokes, con motivo de la segunda guerra mundial, demostró que el plasma envasado era el responsable de la alta incidencia en todos los lugares donde se llevaron a cabo transfusiones con esta fracción sanguínea, llegando Mac Callum a justificar el no empleo de

plasma, más que en casos precisos, y dice respecto al particular: «un hecho que todavía me llena de perplejidad es que médicos y cirujanos de todo el mundo continúan inyectando suero o plasma de gran número de donantes sin que exista una indicación justificada, a lo que se añade la práctica de muchas transfusiones innecesarias». Todo esto representa no solamente un contratiempo, sino que puede conducir a la muerte en un porcentaje que puede alcanzar hasta el 15 y el 20 %.

Para Allen el problema de los riesgos y accidentes en cuanto a sangre y plasma como vehiculadores del virus B, se circunscribe a que la hepatitis hará acto de presencia cuando el individuo hubiese recibido sangre total o mezcla de sangre y plasma líquido, plasma desecado, conservado, congelado o refrigerado, mas no cuando el paciente reciba plasma sanguíneo líquido, conservado a la temperatura ambiente durante varios meses. Resultados éstos que fueron confirmados por las investigaciones llevadas a cabo por Hoxworth y Haesler.

En cuanto al proceso de envejecimiento del plasma en su forma habitual, se corre el riesgo de que aparte de la transmisión del virus B, exista la posible contaminación bacteriana.

En el IV Congreso Francés de Transfusiones Sanguíneas celebrado en Tours, en junio de 1966, se

propone que sacos de materia plástica, sustituyan a las botellas de cristal para el almacenamiento y utilización de sangre, suprimiéndose también la fecha límite de conservación de la sangre, que hasta ahora venía siendo de tres semanas a partir de la donación, y siguiendo el proceder de congelación a -200° , hace que pueda conservarse al menos durante un año, aconsejándose que cada individuo deberá constituir un «capital» de su propia sangre y retirarla del «banco» en un caso de necesidad.

Un importante punto a debatir en este IV Congreso, fue el que hace referencia a la puesta en marcha de los centros de distribución de sangre, así como la necesidad de llevar a la práctica los controles para dar una mejor «calidad» de sangre y evitar los posibles riesgos y accidentes en las transfusiones. Para ello será necesario proceder a reiterados controles con aparatos automáticos, en los que la precisión, la fidelidad y la rapidez habrán de permitir el poder excluir todo posible error, y esto se conseguirá mediante los ordenadores electrónicos, los cuales, aparte de poder seleccionar las fichas de los donantes, podrán prever las demandas urgentes de sangre en determinados momentos (graves accidentes, cataclismos, etc.), presentando como modelo de Organización el Centro de transfusión sanguínea y la sociedad I. B. M. francesa y Technicon France. Un

centro similar funciona ya en New York con gran éxito (New York Blood Center).

Procederes para la esterilización de la sangre y del plasma sanguíneo

Ha sido el microbiólogo del Henry Ford Hospital, Gerald A. Lorigripo, el primero en utilizar la droga beta- propriolactona (BPL) en el plasma, administrándola a 672 pacientes. En los cultivos de tejidos se comprobó que la BPL mata las bacterias, virus y hongos, mas no las células de los tejidos. Las investigaciones llevadas a cabo en cinco voluntarios que recibieron plasma que contenía el virus de la hepatitis sérica y B.P.L. se pudo comprobar que el tratamiento del plasma con dicha droga no resolvía el problema de la hepatitis, ya que de los cinco voluntarios que la recibieron, cuatro contrajeron la hepatitis; y si a esto se añade el gravísimo inconveniente demostrado en 1959 por la New York Academy of Science, de que la BPL es un potente carcinógeno queda fuera de toda duda que esta droga, lejos de resolver el problema lo agrava.

Allen en colaboración con Dawson, Sayman, Benham e Isabelle Havens, investigando en 1959, dicen haber obtenido la actividad antibacteriana en grado sorprendentemente elevado, añadiendo una muy pequeña cantidad de monoclo-

roacetato a un cuarto de litro de plasma o sangre total contaminada con virus B, y aunque efectivamente se comprobó dicha acción antibacteriana, principalmente para el estafilococo dorado, y que es un «viricida prometedor», después de haberlo administrado tanto en el animal (perro), como en el hombre, y de que no provocaba molestia alguna, ni elevación febril, ni se afectaba la sangre, ni tampoco la médula ósea, no desnaturando las proteínas, y que puede ser inyectada directamente en la sangre de los pacientes sin peligro alguno, queda aún como dice Allen el «poder demostrar su potencial como agente viricida sobre el virus de la hepatitis».

Plan de lucha contra la hepatitis sérica

El plan de lucha contra la hepatitis sérica comprenderá como puntos fundamentales los siguientes:

- 1.º Utilización a ser posible de sangre conservada del mismo enfermo. Sangre que deberá ser extraída semanas antes del acto quirúrgico.
- 2.º Rigurosa selección de los donadores de sangre (historial clínico detallado y pruebas bioquímicas).
- 3.º No se llevará a cabo transfusión alguna si no está ésta perfectamente indicada.

- 4.º Deberá llevarse a la práctica un exhaustivo estudio de los enzimas séricos en todo donador de sangre.
- 5.º Proseguir las investigaciones respecto a dosis y tiempo de aplicación de la globulina gamma.
- 6.º Riguroso registro por lo que respecta al origen, distribución y resultados de la administración de sangre y fracciones. En este registro se hará constar la identidad de los donadores, el número del lote o lotes que son enviados por los bancos de sangre a los centros asistenciales, centros hospitalarios y de urgencia, fecha en que fue administrada y sus resultados.

La selección de los donadores de sangre se llevará a la práctica rechazando a los que hubiesen estado «en contacto» con enfermos de hepatitis sérica en los últimos seis meses, a los que hubiesen causado una ictericia post-transfusional o padecido un cuadro icterico sospechoso, los que presentan una positividad de la prueba del tímolo, en los que aparezca alterada la prueba de la bromosulfotaleína, que los valores sean elevados para la bilirrubina en sangre, los que tengan actividades incrementadas en los enzimas séricos, etc., pruebas que aunque carecen de valor específico, sin embargo deberán siempre ser tenidas presentes para

una mejor orientación y selección de los donadores.

El Comité de expertos en hepatitis de la O.M.S. (Ginebra, 1964), recomienda que sea rechazado todo donador que haya recibido una transfusión de sangre o de plasma en los últimos seis meses; que hubiese tenido contacto con un enfermo de hepatitis viral en los últimos seis meses; que se «sospeche» haber desencadenado una hepatitis transfusional. Será igualmente motivo de exclusión todo donador tóxicomano o alcohólico.

Cuando haya de ser empleado material instrumental en campañas de vacunación en grandes masas de población y ante la imposibilidad del uso individual de jeringuillas, se hace indispensable un perfecto lavado con agua fría y esterilización una vez vacía, siendo aconsejable el uso de jeringas provistas de pistón especial, así como retirar la aguja antes de que se afloje o quite la ligadura del brazo. Se hace necesario vigilar meticulosamente en los centros dispensariales (antituberculosos, antineóreos, antidiabéticos), la presencia de posibles enfermos de hepatitis vírica, y por ello se hace necesario una estrecha vigilancia de los procedimientos técnicos empleados en los referidos centros asistenciales.

Respecto a la Gamma globulina en la lucha contra la hepatitis sérica sus resultados son muy contradictorios; nos referimos al em-

pleo de la gamma globulina añadida a la sangre conservada. En recientes ensayos se ha procedido a administrar en un primer grupo 100 mg. de gamma globulina a la semana siguiente de la transfusión, y 100 mg. un mes más tarde. Un segundo grupo de enfermos se utilizó como testigo, observándose en el primer grupo un 10 % de casos de hepatitis, en tanto que en el grupo testigo, la frecuencia de la hepatitis fue del 4 %, siendo los casos de hepatitis anictérica aproximadamente igual en los dos grupos (7 %).

Para el Comité de expertos de la O.M.S. en hepatitis (Ginebra, 1964), no sería razonable, ni estaría justificada la recomendación de administrar gamma globulina en cada transfusión; siendo preciso una mayor información antes de decidir la posología y pauta de administración más eficaces. «Además desde el punto de vista práctico, hay que recomendar cierta prudencia, pues las cantidades de gamma globulina disponibles serían totalmente insuficientes si hubiera que administrarla a todos los enfermos que reciben una transfusión de sangre».

Procederes a seguir con el fin de evitar la transmisión de la hepatitis sérica en las intervenciones médicas

Es indispensable que todo material de tipo instrumental empleado

para la penetración por vía parenteral, sea sometido previamente a una meticolosa esterilización, deseándose a ser posible una vez utilizado (agujas, lancetas, jeringas, tubos de goma para el empleo de sueros, pipetas para tomas de sangre, etc.). Si ello no fuese posible en la práctica diaria, se procederá a una rigurosa limpieza y lavado con agua fría inmediatamente después de su uso, impidiéndose la adherencia de materias orgánicas y coágulos de sangre. Un buen proceder de esterilización es el someter el instrumental médico a vapor de presión o calor seco durante 20 minutos en el autoclave. Aquellos instrumentos que corrientemente se emplean en las escarificaciones y extracciones de sangre capilar, deberán ser esterilizados a la llama una vez lavados con agua fría; igual proceder se seguirá cuando se utilicen lancetas para los tatuajes.

Las hepatitis por virus como enfermedad de declaración obligatoria

Para un certero y adecuado plan de lucha contra la hepatitis, la primera medida a adoptar por los altos organismos de nuestra sanidad española, será su inclusión en el grupo de las enfermedades infecciosas, lo cual llevará implícitamente la obligación por parte del médico de proceder a su declaración ante la más mínima sospecha.

o bien al confirmar el diagnóstico. Esta primera etapa nos llevará a un mejor conocimiento de cuáles pueden ser las fuentes y vías de transmisión y contagio, su distribución geográfica en el país, sus características clínicas y biológicas, su incidencia estacional, la existencia de posibles focos endémicos, los procedimientos clínicos y analíticos para un mejor diagnóstico de la enfermedad, y todo ello en un detenido historial clínico, en el que habrán de figurar entre otros, los datos siguientes:

1.º Antecedentes de contactos directos en etapas anteriores o durante el curso de la hepatitis infecciosa.

2.º Antecedentes de transfusiones de sangre o fracciones sanguíneas, al menos en los seis meses anteriores.

3.º Si ha habido ictericia, fecha en que se descubrió, antecedentes de inyecciones practicadas (medicación, vacunas, sueros, extracciones de sangre, cutirreacciones), intervenciones dentarias practicadas en los seis últimos meses, etc. Aparte de estos datos, tienen gran valor la información que el médico general y el hepatólogo nos suministra en lo que respecta a características clínicas diferenciales de la enfermedad, posibles fuentes y vías de transmisión, marcha evolutiva del proceso, etc., datos todos que habrán de ser recopilados

y agrupados según las diferentes áreas y regiones de nuestro país y con ellos a la vista se podrá proyectar una adecuada planificación en la lucha contra las hepatitis por virus, aparte de que con estos datos obtendríamos un mejor conocimiento de las verdaderas fuentes de la enfermedad, un más exacto conocimiento de los métodos virológicos para un más preciso y cierto diagnóstico, y el poder prevenir a tiempo con una adecuada profilaxis la enfermedad, y en su día proceder a la administración de una vacuna.

Experiencia personal

Desde el punto de vista clínico las hepatitis por virus ocupan un primerísimo lugar entre los procesos difusos del parénquima hepático. En tanto que la sintomatología y la histopatología del estadio agudo de las hepatitis por virus han podido esclarecerse, los conocimientos que hoy poseemos acerca de los procedimientos curativos y de sus secuelas quedan en tanto imprecisos y difuminados.

Sabido es que una gran mayoría de las hepatitis por virus curan después de haber transcurrido un plazo de semanas o meses, mas, sin embargo, en otras la evolución clínica tiende a evolucionar de forma lenta pero progresiva, hacia la cronicidad. Es por ello que debemos prestar toda nuestra atención hacia el comportamiento clínico y

evolutivo del proceso, bajo una severa vigilancia, y esto sólo podrá hacerse bajo revisiones periódicas (clínicas y bioquímicas), lo que nos permitirá valorar en su justa medida, no sólo cuál es el comportamiento clínico sino también el bioquímico.

Material y métodos

A partir del año 1955 venimos estudiando el comportamiento clínico y bioquímico de las hepatitis por virus, así como las posibles fuentes y vías de contagio, la respuesta inmunitaria contra la precoz administración de la globulina gamma, efectuando periódicas y sistemáticas revisiones de los enfermos una vez finalizada la ictericia, a su salida del servicio hospitalario.

Entre los años 1955 y 1956 hemos podido estudiar un total de 120 enfermos de hepatitis por virus, correspondiendo el mayor porcentaje a la hepatitis sérica. El diagnóstico fue fundamentado de una parte por el historial clínico y bioquímico, y de otra por el resultado histopatológico de la biopsia hepática. De este total en 15 pacientes pudimos llevar a la práctica un exhaustivo control a la salida del hospital, y de estos en 7 los controles duraron hasta cuatro años. Todos ellos fueron readmitidos en el hospital para nuevo examen y estudio.

Entre las medidas de control, fi-

guraban las determinaciones de las transaminasas séricas, la prueba del tímol y de la bromosulfotaleína. curvas electroforéticas, pruebas de la función hepática (Kunkel, Mc Lagan), etc., bilirrubina sérica, banda de coagulación de Weltman, pigmentos biliares y urobilina en orina. En 10 enfermos, se practicó biopsia hepática, se contrastó la curva ponderal, la existencia o no de molestias subjetivas, el estado actual de la exploración del hígado y bazo, el resultado de la terapéutica instituida, juntamente con otros exámenes de carácter general.

Desde el punto de vista epidemiológico agrupamos en estos cuatro apartados a nuestros enfermos:

Grupo I. — Hepatitis post-transfusionales.

Grupo II. — Hepatitis después de efectuados actos médico-terapéuticos (vía parenteral).

Grupo III. — Hepatitis por contagio (agua, alimentos), etc., y por contactos.

Grupo IV. — Hepatitis de causa no bien especificada.

En el grupo I figuraban un total de setenta enfermos; doce en el grupo II, veinte en el grupo III, y 28 en el grupo IV. De este total (120), 94 pertenecían al sexo masculino y 26 al femenino; las edades aparecen distribuidas según el adjunto cuadro.

<i>Edades</i>	<i>Varones</i>	<i>Hembras</i>
7 a 25 años	14	8
26 a 40 años	30	9
41 a 55 años	43	6
51 a 70 años	7	3
	94	26

La duración del tratamiento y observaciones periódicas, figuran en el cuadro:

<i>Control periódico Duración del tratamiento</i>	<i>Varones</i>	<i>Hembras</i>	<i>Total</i>
Menos de un año	38	13	51
De uno a dos años	42	9	51
Más de dos años	14	4	18

El promedio del período de incubación para los grupos I y II, osciló entre los 35 y los 165 días; de 15 a 45 días para el grupo III, siendo mayor la frecuencia de la hepatitis post-transfusional entre los que recibieron plasma que sangre total. El total de pacientes de hepatitis después de recibir una única transfusión (grupo I), fue de 15, de 26 aquellos que recibieron dos, y con más de dos 29.

De los enfermos sometidos a control periódico de menos de 1 año, que duró el tratamiento, 12 respondieron a un único control posterior, comprobándose en 8 que las pruebas funcionales hepáticas así como las pruebas bioquímicas eran normales, persistiendo discretas

molestias subjetivas; en 2 existía una hiperbilirrubinemia, y en los otros 2 el hígado aparecía discretamente aumentado de tamaño, duro en su reborde y doloroso.

De los enfermos que figuraban con una duración de tratamiento de uno a dos años, cinco fueron observados periódicamente cada 8 a 12 meses en tres controles sucesivos, comprobándose que en 4 de ellos eran mínimas las molestias, siendo normales las pruebas de función hepática y la bilirrubina, en otro enfermo las molestias eran muy acusadas, el hígado aparecía más engrosado, rebasando hasta tres traveses de dedo el reborde costal, borde romo y doloroso a la presión y palpación; la ictericia

reapareció a los tres meses. No existían aquí manifestaciones patológicas del colecisto, ni tampoco alteraciones gástricas. Del grupo de enfermos que prosiguieron más de dos años la terapéutica, solamente tres se sometieron pasado este tiempo a un único control, no observándose en ninguno de ellos alteración alguna patológica.

Las pruebas bioquímicas que nos permitirán obtener un mejor enjuiciamiento de la evolución de la hepatitis por virus, son a decir de Rieder; el test de la bromosulfotaleína, el enturbiamiento del tímolo y del sulfato de zinc, el test del lugol y la banda de coagulación de Weltman. Según este autor para poder hablar de la curación de una hepatitis tan sólo puede admitirse que como máximo una de las citadas pruebas resulte ligeramente positiva, y ante la duda habrá de procederse a un estudio laparoscópico y a la biopsia hepática, y sólo en casos aislados pueden aún demostrarse en la punción biopsica infiltrados mínimos periportales de células redondas, o los denominados «nódulos residuales», entre los lobulillos hepáticos, los cuales pueden retrasar la curación clínica del proceso, pero no guardan relación para un ulterior pronóstico. Si contrastamos los datos de nuestras observaciones con los de Rieder, vemos que los datos suministrados por la bilirrubina sérica poseen un papel escaso, y sí en cambio los factores adicionales, modificacio-

nes en la cura de reposo, el embarazo, el uso y abuso del alcohol y las infecciones intercurrentes.

Por lo que respecta a la duración habitual de la enfermedad, vemos que los datos que nos suministran las estadísticas consultadas, son un tanto discordantes, y así vemos que es de una a dos semanas lo que tarda en finalizar la ictericia (Popper), de 4 a 12 semanas (Beckman) de 4 meses (Neefe y Silva), de 6 meses (Kunkel), y hasta de 8 meses (Havens). Las molestias tienden a subsistir y persistir pasado este período de tiempo (2 a 8 meses), siendo normales las «pruebas del funcionalismo hepático»; habiendo regresado la inflamación hepática, que denomina Rieder «Síndrome post-hepatítico», síndrome que aquejaban dos de nuestros enfermos. Sus causas habrán de ser dirigidas hacia la presencia de perturbaciones en la motilidad gastrointestinal (Beckman), alteraciones en la función pancreática (Dietrich), o bien son debidas a disturbios disquinéticos de las vías biliares (Beckman); estos son los más frecuentes, según hemos podido constatar en tres de nuestros enfermos.

Desde el punto de vista profiláctico de las hepatitis por virus A, será norma fundamental la precoz y sostenida administración de globulina gamma, con una dosis inicial para el sujeto adulto de 0,2 mg./kg. de peso corporal, y en el niño de 0,1 mg./kg. por kilo de pe-

so corporal, a la que habrá de añadirse la correspondiente cura total y el absoluto reposo hasta la total desaparición de la ictericia, la adecuada dieta alimentaria (rica en hidrocarbonados, limitándose las grasas), con aporte rico en vitami-

nas, sales minerales, aporte de levadura, y en casos graves se administrarán preparados de cortisona o de prednisolona durante breves días (8 a 10), a los que se añadirán hidrolizados de hígado.

BIBLIOGRAFIA

AYCOCK y ORENS: *Am. J. Med. Sc.*, 214, 483, 1947.
 ALLEN, INOUIE y SYKES: *Am. Surg.*, 138, 476, 1953.
 ALLEN, EMERSON, BARRON y SYKES: *J.A.M.A.*, 154, 103, 1954.
 ALLEN, DAWSON, SAYMAN, HUMPHREYS, BENHAM y HAVENS: *Ann. Surg.*, 150, 455, 1959.
 ALLEN y SAYMAN: *J.A.M.A.*, 180, 1.079, 1962.
 ANDERSEN y TULINIUS: *Acta Med. Scand.*, 95, 497, 1938.
 ANDREWS: *Lancet*, 2, 159, 1944.
 ARIAS VALLEJO: *Hepatitis Infecciosa*. Barcelona, 1950.
 BEATTIE y MARSHALL: *Brit. Med. J.*, 1.547, 1944.
 BEESON: *J.A.M.A.*, 121, 1.332, 1943.
 BEESON, MC FARLAN y CHESNEY: *Lancet*, 1.814, 1944.
 BOCKUS: *Gastroenterology*. V-III, 29 ed., 1965.
 BOOGS, CAPPS, WEISS, y MC LEAN: *J.A.M.A.* 177, 621, 1965.
 BRIGTMAN y KOKNS: *J.A.M.A.*, 135, 268, 1.947.
 CAMERON: *Quart. J. Med.*, 12, 139, 1943.
 CAPS, BOROV y SCHEIFFER: *J.A.M.A.*, 136, 189, 1948.
 CAPPS y STOKES: *J.A.M.A.*, 149, 557, 1952.
 CARLE: *J. Bact.*, 48, 45, 1944.
 Comité de expertos de la O.M.S. en hepatitis. Segundo Informe; Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 1964.
 CHALMERS, y col.: Report Submitted to the Surgeon General of the Army, Noviembre, 1953.
 COCKAINE: *Quart. J. Med.*, 6, 1, 1912.
 DARMAY y HARWICK: *Lancet*, 2, 106, 1944.
 DAMODORAN, HARTFALL: *Brit. Med. J.*, 2, 587, 1944.
 DESCHAMPS y STTER: *Am. J. Med.*, 13, 674, 1953.
 DIETRICH: *Deutsche Med. Wchn.*, 68, 5, 1942.
 DIXON: *J. Roy. Army. Med. Corps.*, 82, 44, 1944.
 DOUGHERTY y ALTMAN: *Am. J. Med.*, 34, 704, 1962, y *Am. J. Pub. Health*, 53, 1.618, 1963.
 DRILL: *Am. New York Acad. Sc.*, 57, 654, 1954.
 DROLL: *Brit. Med. J.*, 1, 623, 1945.
 DULL: *J.A.M.A.*, 176, 413, 1961.
 Expert Comitee on Hepatitis. Fm. Report. World Health Organization Technical Report Series. N.º 62. Ginebra, 1953.
 EPPINGER: *Die Leberkrankheiten*. Viener, 1937.
 FINDLAY y MC CALLUM: *Trans. R. Soc. Med. Hyg.*, 31, 297, 1937.
 FINDLAY: *Proc. Roy. Soc. Med.*, 31, 799, 1938.
 FINDLAY y MC CALLUM: *Proc. Roy. Soc. Med.*, 31, 779, 1938.
 FINDLAY, MC CALLUM, y MURGATROYD: *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 32, 575, 1939.
 FINDLAY y MARTIN: *Lancet*, 1, 678, 1943, y *Lancet*, 247, 301, 1944.
 FINDLAY: *Lancet*, 2, 365, 1944.
 FINDLAY y WILCOX: *Lancet*, 249, 594, 1945.
 FINDLAY: *Verh. Gess. Verdgskrh.*, 15, 271, 1950.
 FOX, MANSO, PARA, y PELINA: *Am. J. Hyg.*, 36, 68, 1942.
 FRANCIS, FRISCH, y QUILIGAN: *Proc. Soc. Exp. Biol. y Med.*, 61, 276, 1946.
 FRUCHT y METCALFE: *New England J. Med.*, 251, 1.094, 1954, y 25, 158, 1955.
 GAULD: *Am. J. Hyg.*, 43, 2.929, 1946, y 43, 248, 1946.
 GARCEAU y CHALMERS: *New England J. Med.*, 268, 469, 1962-63.
 GARDNER: *Am. J. Med.*, 8, 561, 1960, y 8, 561, 1951.
 GARRIDO PARALTA y ABAD GARCÍA: *Rev. Clin. Esp.*, 29, 215, 1948.
 GIBSON: *J.A.M.A.*, I, 86, 272, 1963.
 GOLBER: *J. Biol. y Med.*, 21, 355, 1949.

- GORDON: Proc. Roy. Soc. Med., 41, 799, 1935.
- GRADY y col.: New England. J. Med., 271, 337, 1964, y 272, 662, 1965.
- GROSSMAN, STEWART, y STOKES: J.A.M.A., 121, 991, 1945.
- HAMPERS, PRAGER, y SENIOR: New Engl. J. Med., 271, 749, 1964.
- HANGER: New York Yosich Meg. Jr. Fundation, 1953-54.
- HARA, HASHIWADI, OBAYASHI y col.: Proc. Japan Acad., 28, 270, 1952.
- HARTMAN y LOGRIFFO: Hepatitis Frontiers. Boston, Little. Brown y Co., 1957.
- HARRIS: Mil. Surgeon, 113,355, 1953.
- HAVENS y PAUL: J.A.M.A., 1,929, 270, 1945.
- HAVENS: I. Exp. Med., 83, 251, 1946.
- HAVENS: Medicine, 27, 279, 1947.
- HAVENS y WILLIAMS: J. Clin. Investigation, 27, 340, 1948.
- HAVENS: I.A.M.A., 9, 91, 1957.
- HAVENS: J. Biol y Med., 34, 314, 1961-62.
- HERRIOT: Science, 134, 256, 1962.
- HILLISS Am. J. Hyg., 73, 316, 1961.
- HUEBER: Deut. Milit. Zeitsch., pág. 1, 1890.
- YANFEWAY: J.A.M.A., 134, 841, 1947.
- Jaundice following Yellow fever vaccination. Edit. J.A.M.A., 119, 1.110, 1042.
- YERVIS y JOHNSON: Report on the Health Sanitary administration of Leeds to 1939-1940.
- JONES y MAURER: Bull. M.S. Army Med. Dpt., 76, 115, 1944.
- JORDAN y MIRICK: Bull. Johns Hopkins Hosp. 89, 326, 1951.
- KUBELKA, SLAVIK: Zbl. Bakt., 171, 401, 1958.
- KUBELKA: Klin. Wschr., 38, 727, 1960.
- KLATSKIN y HARRISON: Principles of Int. Medicine. Ed. 4. New York. The Blakiston Division. Mc Graws Hill Book Company, Inc. VII, 1962.
- KUNIN: Am. I. Med. Sci., 237, 293, 1959.
- KRUGMAN, WARD, GILES, BODANSKY, y JACORS: New England. J. Med., 261, 229, 1959.
- KRUGMAN y WARD: Infectious Diseases of Children. Ed. 2.. St. Louis. The C. N. Mosby, Co., 1960.
- KRUGMAN y WARD: J. Biol. Med., 34, 329, 1961.
- KRIGMAN, WARD y GILES: Am. J. Med., 32, 717, 1962.
- KRUGMAN: New England J. Med., 209, 195, 1963.
- KRUGMAN: Section of Experimental Medicine and Therp.; V, 57, noviembre 1964.
- LOGRIFFO y RUPE: Clinical Sterilization of Whole Blood and Plasma With Beta-pronilactone. Hepatitis Frontiers. Boston, Little, Brow y comp., 1957.
- LOGRIFFO: VIII Int. Congr. Blood Transfusion. Bibliot. Hemat., 13, pág. 504, 1960.
- LONG, BOYSEN y PRIEST: Am. J. Obst. and Gynec., 70, 282, 1955.
- LÓPEZ GARCÍA: An. Inst. Llorente, IX, 40, 1951.
- LOUITIT y MAUNSELL: Brit. Med. J., 2, 759, 1945.
- LUCKE: Am. J. Path., 20, 471, 1944.
- LUCKE y MALLORY: Am. J. Path., 22, 867, 1946.
- LURMAN: Berlin Klin. Wschr., 22, 20, 1885.
- MC CALLUM: Proc. Roy. Soc. Med., 34, 449, 1944, y 39, 655, 1944.
- MC CALLUM y BAUER: Lancet, 1,622, 1944.
- MC CALLUM y BRADLEY: Lancet, 2, 228, 1944.
- MC CALLUM y MILES: Lancet, 1, 3, 1946.
- MC CALLUM y col.: Med. Resp. Council Spec. Ref Series, N.º 273, Londres, 1951.
- MC COLLUM: Am. J. Med., 32, 657, 1962.
- MC FARLAN: Quart. J. Med., 14, 125, 1945.
- MC LEAN: Hepatitis Frontiers. Michigan, 1957.
- MARSH: J.A.M.A., 91, 88, 1937.
- MENDELOR: Clínicas Médicas Norteamericanas, mayo 1963.
- MENDELSON y WITTS: Brit. Med. J., 1,625, 1945.
- MENDELSON y WITTS: Lancet, 8, 8.116, 1945.
- MELNICK: Hepatitis Frontiers. Henry Ford Hosp. Int Symp., p. 2, Boston, Little, 1957.
- MICKEL: Am. J. Obst. y Gynec., 62, 409, 1951.
- MILES: Lancet, 1, 3, 1946.
- MIRICK, WARD, y MC COLLUM: Gamms globulin in control of hepatitis fello-Wing Blood Transfusions. Wox- Sang, 7, 125, 1962.
- MORGAN y WILLIAMSON: Brit. Med. J., 1,750, 1942.
- MURAY, DIEFENBACH, RATNER, y LEONE: J. A.M.A., 154, 1.072, 1954.
- OLIPHANT: J.A.M.A., 154, 1.072, 1954.
- MURRAY, RATNER, DIEFENBACH, y GELLER: J.A.M.A., 155, 13, 1954.
- NEEFE, STOKES, REINHOLD, y LUTKENS: J. Clin. Invest., 23, 836, 1944.
- NEEFE: Med. Clin. North America, 30, 1.047, 1946.
- NEEFE, GELLIS, y STOKES: Am. J. Med., 1, 3, 1946.
- NEEFE, BATTY, REIHOOLD, y STOKES: Am. J. Pb., Health., 37, 365, 1947.
- NEEFE: New England J. Med., 240, 445, 1949.
- NEEFE: Am. J. Med., 16, 710, 1954.
- NEEFE: Viral Hepatitis. In Schiff. (Ed.) Philadelphia, Lippincolt., Co., 1963.

- OLIPHANT, GILLIAM, y LARZON: *Pub. Health. Rep.*, 58, 1,233, 1943.
- OLIPHANT: *Pub. Health. Rep.*, 59, 1,614, 1944.
- OLIPHANT: *Bull. New York Acad. Med.*, 20, 419, 1945.
- PAUL y GARDNER: *Am. J. Med.*, 8, 565, 1950.
- PAUL: *Hepatitis Frontiers. Henry Ford Hospital. Int. Symp.*, p. 1.838, Boston Little, 1957.
- PUENTE VELOSO: *Anales de la R. Acad. de Med. y Cir.*, V, XL, n.º 157, enero-febrero 1960, Barcelona.
- POPPER: *Clinical Symposia «Ciba»*, V, 8, núm. 3, mayo-junio 1953.
- PROPERT: *Brit. Med. J.*, 2, 677, 1938.
- RASKA y RADKOVSKY: *Rev. Czech. Med.*, 2, 311, 1956.
- RATNOF y RICK: *Bull. Johns Hoptkins Hosp.* 85, 299, 1949.
- RIGHTSEL, KELTSCH, TEKUSHAN, y MC LEAN: *Science*, 124, 226, 1956.
- RIGHTSEL y col.: *J.A.M.A.*, 177, 107, 1961.
- ROBINSON TWADDELL, y HAVENS: *Ann. Int. Med.*, 22, 1,019, 1950.
- Role of Syringes in the transmission of jaundice: *Editorial, Lancet* 2, 116, 1945.
- SAWYER, MEYER y col.: *Am. J. Hyg.*, 39, 337, 1944.
- SENIOR: *Gastroenterology*, 49, 315, 1965.
- SERGIEV, TAREEN, y GONTAEVA: *Terap. Arkh.*, 18, 595, 1940.
- SHERWOOD: *An. Int. Med.*, 33, 880, 1950.
- SMIZU y KITAMATO: *Gastroenterology*, 44, 740, 1963.
- SMITH: *J.A.M.A.*, 144, 1,074, 1950.
- SCHWARTZ y VLADIMIROVA: *Klin. Med. Moskva.*, 29, 51, 1951.
- SCHIEF y WATSON: *Diseases of the Liver*. 2.ª Ed., Pitman Medical Publishing Co. Ltd., 1963.
- SHERMAN y EICHENWALD: *An. Int. Med.*, 44, 1,049, 1956.
- SIEDE y MEDING: *Klin. Wschr.*, 20, 1,065, 1941.
- SMART: *The Medical and Surgical History of the War of the Rebellion*, vol. I, pág. 874. Washington, D. C., Government Printing office, 1888.
- SENLL: *Gastroenterology*, 24, 467, 1953.
- SOPER y SMITH: *An. J. Trop. Med.*, 18, 111, 1938.
- SPURLING, SHONE y VALLGHAN: *Brit. Med. J.*, 1, 409, 1946.
- SPOONER: *Proc. Roy. Soc. Med.*, 37, 171, 1944.
- STOKES, FARQUHAR, y col.: *J.A.M.A.*, 147, 715, 1951.
- STOKES, WOLMAN y cols.: *An. J. Dis. Child.*, 82, 213, 1951.
- STOKES: *An. J. Med. Sc.*, 225, 349, 1953.
- STOKES: *J.A.M.A.*, 154, 1,059, 1954.
- STULBERG, BERMAN, y RUDLE: *Proc. Soc. Exp. Biol. y Med.*, 89, 438, 1955.
- SULTZ: *An. J. Pub. Health.*, 34, 1,263, 1964.
- Symposium on the laboratory propagation and detection of the agent of hepatitis. Publication 322. Washington, D.C., 1954. National Academy of Science, National Research Council.
- STEELE: *Gastroenterology*, 15, 59, 1950.
- SWAYER y col.: *Am. J. Hyg.*, 40, 35, 1944.
- TAYLOR: *Ref. Vet. Resp. S. Afri.*, 5, 7, 1919.
- TAYLOR y col.: *Am. J. Med.*, 34, 679, 1962.
- TARSHIS: *An. J. Trop. Med.*, 11, 705, 1962.
- TESCOLA y GIUDICI: *Medicina e Higiene*, 5, 15, julio 1966.
- THOMA, CHALMERS, y GRADY: *The practitioner. Ed. Española*, n.º 5, V. I, 1964.
- VOEGT: *Munch. Med. Woch.*, 89, 76, 1942.
- VOEGT: *Klin. Wosch.*, n.º 48 a 51, 764, 1943.
- WALLGREN: *Acta pediat. (Supl. 2)* 9, 1, 1930.
- WICKSTROM: *Acta paediat.*, 28, 385, 1941.
- WILLIAMS: *J.A.M.A.*, 80, 532, 1923.
- WINKLER y PENELL: *VII Int. Congr. Blood. Transfusion (Bibliot. Hamat, 13)*, p. 500, 1960.
- WISWANATHAN: *Hepatitis Frontiers. Boston. Little, Brom y Co.*, 1957.
- WOODWARD: *Outlines of the chief camp diseases of the U.S. Armies. Philadelphia, J. B. Lippman Colt. Co.*, 1963.
- WOLFF y col.: *J.A.M.A.*, 135, 462, 1947.
- ZIMMERMAN, LOWRY, UYEYAMA, y REISER: *An. J. Med. Sc.*, 213, 395, 1947.
- ZONDEK y BROMBERG: *J. Mt. Sinai Hosp.*, 14, 222, 1947-48.

OTRAS FUENTES BIBLIOGRAFICAS

- BEHREND, W., y col.: *Hepatitis de virus después de transfusiones de sangre. Dtsch. Med. Wschr.*, 86, 5, 207, febrero, 3, 1961.
- BERNARD, J. G., y col.: *Hepatitis virales mortales. Rev. Int. Hep.*, 171, 964, y *Prensa Méd. Argentina*, 52, 18, 1,249, 28 mayo 1965.
- Clinicas Médicas de Norteamérica. *Hepatitis, Prevención, difusión y métodos para proteger a los contactos*, mayo 1963, Ed. Esp.
- Clinicas Médicas de Norteamérica. *Hepatitis. Estado del portador*, mayo 1963, Ed. Esp.

- Clinicas Médicas de Norteamérica. Hepatitis. Inmunización, septiembre 1963. Ed. Esp.
- DÍAZ RUBIO, M.: Hepatitis aguda por virus y sus tipos evolutivos. *Hisp. Med.*, 180, 239, junio 1959.
- Editorial: a Organização Mundial de Saude e a hepatitis epidémica. *Jor. Do Med.*, 597, 557, 3 julio 1954.
- Editorial: Viral Hepatitis. *J.A.M.A.*, 152, 7, 612, junio 1963.
- EVEN, P.: Identificación y cultivo del virus de la hepatitis epidémica. *Sem. Hosp. Paris*, 38, 383, 1962, y *Rev. As. Soc. Biol. Arg.*, 145-46, 68, 1963.
- FLOREZ TASCÓN, F., y col.: Aspectos actuales de las hepatitis por virus. *Enf. Apar. Dig. Nutr.*, XVIII, 3, 465, marzo 1959.
- FLORIANI, C.: Hepatitis a Virus. *Méd. Proct.*, XI, 122, 5 junio 1965.
- HUERGO PINO, M., y col.: Hepatitis a virus. *Gac. Sanit.*, 1-2, 38, 1957.
- JIMENO, J. F.: Hepatitis a virus, Ed. Méd. 5, 36, Ap. 1954.
- KALK, H.: L'Hepatitis virale et ses complications, epidemiologie et clinique. *Med. e Hyg.*, 520, 778, octubre 18, 1961.
- KRUGMAN, S., WARD, R., y GILES, J. P.: The natural history of infectious hepatitis. *An. J. Med.*, 32, 717-728, mayo 1962.
- MATILLA, V.: Formas clinicas de las hepatitis a virus. *Anal. Real. Acad. Nac. Med.*, 82, 437, cuaderno 3.º, 1965.
- MATILLA, V.: El diagnóstico de las enfermedades virales. *Hosp. General*, Vol. VI, núm. 5, sept.-oct., 1966.
- MENDELOFF, A. T.: Viral Hepatitis in 1963. *Med. Clin. N.A.*, 47, 787, 1963.
- ORTEGA, M.: Nuestra experiencia sobre las hepatitis por virus. *Enf. Apar. Dig. Nutr.*, XVIII, 3, 462, 1959.
- SCHETTLER, G.: Tratamiento de la hepatitis epidémica. *Progresos Terap. Clin.*, XIX, 1.º, 143, 1965.