

Este informe recoge la opinión colectiva de un grupo internacional de especialistas y no representa necesariamente el criterio ni la política de la Organización Mundial de la Salud.

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

SERIE DE INFORMES TECNICOS

Nº 285

COMITE DE EXPERTOS DE LA OMS EN HEPATITIS

Segundo informe

	Página
Introducción	3
Terminología y clasificación	4
Morbilidad y mortalidad por hepatitis vírica	5
Epidemiología de la hepatitis vírica	9
Clasificación anatomoclínica de la hepatitis aguda y de sus secuelas	13
Anatomía patológica de la hepatitis vírica	16
Posibles secuelas tardías de la hepatitis vírica	17
Hepatitis medicamentosa	18
Las pruebas de laboratorio en la hepatitis vírica	19
Etiología	21
Lucha contra la hepatitis vírica	23
Recomendaciones	27

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

GINEBRA

1964

COMITE DE EXPERTOS DE LA OMS EN HEPATITIS

Ginebra, 10-16 de diciembre de 1963

Miembros :

Profesor B. K. Aikat, Director, Department of Pathology, Institute of Post-graduate Medical Education and Research, Calcuta, India (*Vicepresidente*)

Profesor R. Katz, Servicio de Medicina, Hospital del Salvador, Santiago, Chile

Profesor J. Kostrzewski, Departamento de Epidemiología, Instituto Estatal de Higiene, Varsovia, Polonia (*Presidente*)

Profesor Saul Krugman, Department of Pediatrics, New York University School of Medicine, Nueva York, Estados Unidos de América

Dr. J. W. Mosley, Chief, Hepatitis Surveillance Unit, Communicable Disease Center, Atlanta, Georgia, Estados Unidos de América (*Relator*)

Profesor F. de Ritis, Director de la Clínica de Enfermedades Infecciosas, Universidad de Nápoles, Nápoles, Italia

Profesora Sheila Sherlock, Department of Medicine, Royal Free Hospital, Londres, Inglaterra

Secretaria :

Dr. W. C. Cockburn, Jefe del Servicio de Virosis, División de Enfermedades Transmisibles, OMS (*Cosecretario*)

Dr. R. W. McCollum, Department of Epidemiology and Public Health, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, Estados Unidos de América (*Consultor*)

Dr. J. Pečenka, Servicio de Virosis, División de Enfermedades Transmisibles, OMS (*Cosecretario*)

Dr. K. Raška, Director de la División de Enfermedades Transmisibles, OMS

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos, que contiene no implican, de parte del Director General de la Organización Mundial de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de ninguno de los países o territorios citados, o de sus autoridades, ni respecto de la delimitación de sus fronteras.

COMITE DE EXPERTOS DE LA OMS EN HEPATITIS

Segundo informe

El Comité de Expertos de la OMS en Hepatitis se reunió en Ginebra del 10 al 16 de diciembre de 1963. El Comité eligió Presidente al Profesor Jan Kostrzewski, Vicepresidente al Profesor B. K. Aikat y Relator al Dr. J. Mosley.

INTRODUCCION

Para la preparación del presente informe el Comité ha reunido y analizado toda la documentación actualmente disponible sobre las hepatitis víricas.¹ No se han tenido en cuenta las provocadas por ciertos virus como el de la fiebre amarilla, el de Coxsackie y el del herpes simple. Siempre que ha parecido oportuno se han reproducido los datos ya publicados en el primer informe del Comité de Expertos en Hepatitis² cuya edición inglesa está agotada y que no se tradujo al español. El término hepatitis vírica (o hepatitis por virus) comprende las enfermedades designadas de ordinario con los nombres de hepatitis infecciosa y hepatitis sérica, dos procesos que, aunque estrechamente relacionados entre sí y clínicamente muy parecidos, difieren en algunos puntos importantes: la hepatitis infecciosa se propaga en general por vía digestiva aunque a veces también lo hace por vía parenteral, afecta en general a los niños y a los adultos jóvenes, tiene un periodo de incubación de 15 a 20 días y en las regiones templadas es más frecuente en otoño y en invierno; en cambio, la hepatitis sérica no se propaga más que por vía parenteral, ataca sobre todo a los adultos, su periodo de incubación es de 50 a 160 días y su frecuencia no presenta variaciones estacionales.

La hepatitis vírica es una enfermedad frecuente en todo el mundo. Durante estos últimos años su incidencia parece haber aumentado en ciertos países, lo cual se debe sobre todo a la mejor notificación de casos.

¹ Algunos de los datos clínicos y anatomopatológicos, así como buena parte de la información sobre posibles agentes etiológicos recientemente identificados, han sido obtenidos por la OMS mediante cuestionarios enviados a investigadores de los siguientes países: Alemania Oriental, Checoslovaquia, Chile, Estados Unidos de América, India, Italia, Nigeria, Polonia, Reino Unido, Rumania y URSS.

² *Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn.; Wld Hlth Org. Techn. Rep. Ser.*, 1953, 62.

En los países donde la incidencia es más elevada, esta hepatitis constituye sin duda alguna un importante problema sanitario y económico. En los casos típicos existe una fase preictérica y una fase icterica; ahora bien, los casos anictéricos no son nada raros, sobre todo entre los niños. Las infecciones asintomáticas son asimismo muy frecuentes. Entre los signos y síntomas característicos cabe citar la anorexia, las náuseas, los vómitos, las molestias abdominales, la hepatomegalia y la ictericia. La enfermedad dura normalmente de dos a ocho semanas, y a veces más tiempo. La sintomatología suele ser más grave en los sujetos de edad que en los jóvenes, en los que el proceso es a veces muy benigno y fugaz. No existe un tratamiento específico. El diagnóstico de laboratorio se basa en una serie de pruebas bioquímicas que no son específicas de la hepatitis vírica y que no permiten distinguir entre las dos formas de la enfermedad. Los estudios virológicos y serológicos sobre la hepatitis se han visto considerablemente dificultados por la ausencia de un método experimental adecuado para el aislamiento y la propagación de los agentes patógenos y por la incertidumbre que reina en la actualidad en cuanto a la importancia de los muchos virus recientemente aislados en casos esporádicos y en epidemias. Los gérmenes presentes en las heces o en el suero de los sujetos infectados son más termorresistentes que los virus habitualmente patógenos para el hombre. La globulina gamma es eficaz para la prevención de la hepatitis infecciosa, pero frente a la hepatitis sérica su utilidad profiláctica es menos evidente. Los métodos generales de lucha contra la hepatitis infecciosa son similares en muchos aspectos a los empleados contra las demás infecciones intestinales; la lucha contra la hepatitis sérica es un caso aparte, ya que esta enfermedad se transmite casi siempre como consecuencia de una intervención médica.

TERMINOLOGIA Y CLASIFICACION

En el presente informe, la expresión « hepatitis vírica » engloba indistintamente las hepatitis infecciosas y las hepatitis séricas.

En la actual Clasificación Internacional de Enfermedades¹ se establece una distinción entre la hepatitis infecciosa, incluida entre las enfermedades infecciosas (092), y la hepatitis sérica, clasificada entre las complicaciones debidas a intervención médica, en el capítulo dedicado a traumatismos, según la naturaleza de la lesión (clave N) y según la causa externa (clave E). También se hace una distinción según el carácter profiláctico (N997, E943) o terapéutico (N998.5, E951) de la intervención médica: en este último caso, para la clasificación de fallecimientos por causa única se da preferencia a la enfermedad inicial.

¹ Organización Mundial de la Salud (1957) *Manual de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades, Traumatismos y Causas de Defunción, séptima revisión*, Ginebra.

El Comité ha estudiado las disposiciones de la Clasificación Internacional de Enfermedades a la luz de los últimos conocimientos adquiridos y teniendo en cuenta los nuevos principios de clasificación y terminología, la necesidad de identificar las secuelas precoces y tardías, y la conveniencia de recoger en forma tabular todos los datos correspondientes a los procesos diagnosticados.

El Comité no ignora las ventajas que se obtendrían si en la sección de enfermedades infecciosas se incluyera una rúbrica para la « hepatitis vírica » con tres subdivisiones : « hepatitis infecciosa », « hepatitis sérica » y « hepatitis vírica no especificada ». Ahora bien, tampoco se le escapa la conveniencia de clasificar la hepatitis sérica en un capítulo distinto, entre las demás infecciones y complicaciones de la intervención médica, como se hace actualmente en la Clasificación Internacional de Enfermedades. Así, pues, ha llegado a la conclusión de que no es necesario trasladar la hepatitis sérica al capítulo de enfermedades infecciosas a condición de que quede claramente identificada entre las complicaciones de la intervención médica y siempre que se la tenga en cuenta en las tablas de morbilidad y mortalidad cada vez que aparezca en los registros médicos.

Para las secuelas precoces y tardías convendría crear una rúbrica independiente en la que pudieran incluirse la necrosis hepática consecutiva a la hepatitis vírica y la cirrosis posthepatítica. Se ha propuesto que las expresiones « atrofia amarilla aguda y subaguda del hígado » se sustituyan por « necrosis aguda y subaguda del hígado » y que la denominación « cirrosis posthepatítica » se emplee para designar la cirrosis hepática cuando se considere que ésta es una secuela de la hepatitis vírica.

El Comité ha tomado nota de que la Octava Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades está prevista para 1965 y recomienda que se tengan en consideración las opiniones expuestas en la medida en que sean compatibles con los demás aspectos del proyecto de revisión y con otras disposiciones relativas a casos análogos.

MORBILIDAD Y MORTALIDAD POR HEPATITIS VIRICA

La sucesión de las epidemias de ictericia señaladas en la literatura médica de los últimos cien años hace pensar que durante todo ese tiempo la enfermedad ha evolucionado por ondas, adquiriendo cada vez una mayor prevalencia. El reciente aumento de la frecuencia aparente de la enfermedad debe enjuiciarse pues desde esta perspectiva histórica.

En 1928 se estableció en Dinamarca la declaración obligatoria de la hepatitis vírica y hacia 1950 han adoptado esa norma la mayor parte de los países ; no obstante, la declaración de casos dista mucho de ser universal. Así, pues, sólo se dispone de datos relativos a un número limitado de países y a un tiempo relativamente breve.

Como por ahora no hay forma segura de distinguir clínicamente la hepatitis infecciosa de la hepatitis sérica, las dos entidades nosológicas suelen presentarse en las estadísticas bajo una rúbrica común. Aunque la proporción real entre la hepatitis infecciosa y la hepatitis sérica puede variar según los países y las épocas, en general se considera que la hepatitis infecciosa es, con gran diferencia, la más frecuente. En el cuadro adjunto se presentan, a modo de ejemplo, los índices de casos notificados de hepatitis en cierto número de países entre 1950 y 1962. En algunos países se observan entre las ondas epidémicas variaciones cíclicas con intervalos de cinco a diez años, mientras que en otros se ha producido un aumento progresivo durante el tiempo en que la enfermedad ha sido objeto de notificación, debido probablemente a que las declaraciones son cada vez más completas. Los datos procedentes de los países escandinavos y sobre todo de Dinamarca ponen de manifiesto variaciones cíclicas con una disminución global progresiva de la incidencia.

Si se comparan las tasas de hepatitis vírica registradas en diferentes regiones se observará con toda claridad que la frecuencia de la enfermedad varía considerablemente. La morbilidad declarada no representa más que una fracción del verdadero número de casos, fracción más o menos grande según los países y los momentos. Este hecho limita, aunque sin anularla por completo, la utilidad de la declaración, que de hecho es sólo un paso previo para el estudio de toda enfermedad infecciosa. La exactitud de las cifras de morbilidad puede comprobarse mediante encuestas efectuadas con técnicas de muestreo adecuadas.

El Comité recomienda que se dé carácter obligatorio a la declaración de casos de hepatitis vírica en los países donde todavía no se haya tomado esa medida y subraya la necesidad de someter a un examen crítico los datos recogidos.

La obligatoriedad de la declaración se impone por varias razones. Los casos aislados comunicados por los médicos o los hospitales proporcionan los datos necesarios para analizar las fluctuaciones de la incidencia general y para evaluar la importancia del factor geográfico, de la edad y del sexo en un país determinado; basándose en esta información es posible determinar la importancia del problema en una colectividad. La declaración constituye además una primera etapa indispensable para organizar la lucha contra la enfermedad, toda vez que las distintas posibilidades de transmisión de la hepatitis infecciosa y de la hepatitis sérica exigen medidas muy diversas, cada una de las cuales debe evaluarse por separado. En el formulario de declaración deberán indicarse los siguientes datos: nombre del enfermo, lugar de trabajo o escuela, edad, sexo, domicilio, diagnóstico, fecha de comienzo de la enfermedad, nombre del médico que formula la declaración y fecha de ésta. Una buena solución para estudiar la evolución de la infección en la colectividad es que el departamento sanitario local utilice un formulario de control en el que, además de los datos contenidos

MORBILIDAD POR HEPATITIS INFECCIOSA (CASOS POR 100 000 HABITANTES) EN CIERTOS PAISES.
ORDENADOS SEGUN LA TENDENCIA DE LA MORBILIDAD

Países	1950	1951	1952	1953	1954	1955	1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962
Italia	0,7	0,6	1,1	1,2	2	3	3	4	5	6	10	14	11
Yugoslavia	—	—	—	—	—	—	46	67	85	80	81	137	125
Alemania oriental	—	5	19	35	47	97	163	211	197	246	281	292	163
Checoslovaquia	159	282	281	277	392	375	301	184	190	252	286	272	207
Polonia	—	—	3	7	35	72	90	93	151	260	258	192	155
Hungría	—	—	76	134	133	159	200	195	197	185	163	176	152
Estados Unidos de América	—	—	12	22	31	20	12	9	10	13	23	41	29
Canadá	—	—	17	22	30	25	18	18	27	27	34	66	64
Suiza	15	17	33	56	78	67	29	20	18	22	20	20	18
Países Bajos	—	26	46	53	57	35	21	20	24	84	147	51	12
Bélgica	0,3	1	8	7	7	5	3	5	4	8	10	9	5
Israel (población judía)	103	111	69	72	96	76	76	57	87	77	149	65	115
Finlandia	101	73	90	95	157	163	168	141	76	50	40	37	29
Noruega	24	20	25	57	69	88	82	43	32	35	29	17	14
Suecia	36	17	17	15	15	14	28	10	12	16	12	13	9
Dinamarca	158	129	119	90	103	118	121	75	56	39	32	27	24

— = No existen datos.

en el formulario de declaración propiamente dicho, se dé información sobre los puntos siguientes :

- a) antecedentes de contactos directos con un enfermo durante los dos meses anteriores a la infección ;
- b) antecedentes de transfusiones de sangre (o de fracciones sanguíneas) durante los seis meses últimos ;
- c) antecedentes de inyecciones (medicamentos, vacunas, extracciones de sangre para análisis o cutirreacciones) o de intervenciones dentales durante los seis meses últimos ;
- d) cuando se trata de una mujer en edad fértil, si está embarazada o no ;
- e) si ha habido ictericia y, en caso afirmativo, fecha en que se ha descubierto.

Estos datos de morbilidad, sin constituir un fin en sí mismos, son el medio de descubrir precozmente cualquier variación del tipo de morbilidad habitual. Una vez analizados convenientemente permiten observar, en efecto, interesantes hechos epidemiológicos nuevos : así, por ejemplo, las modificaciones de los índices de casos nuevos clasificados por edad y por sexo suelen tener gran interés, pues informan a la autoridad sanitaria sobre la existencia de una situación epidemiológica anormal. El hecho de que en Suecia y en los Estados Unidos de América los adultos consuman más mariscos crudos que los niños y los varones más que las mujeres ha influido claramente sobre la distribución habitual de casos por edad y por sexo durante las recientes epidemias transmitidas por ese alimento. Asimismo se observa un predominio de casos entre los adultos cuando las hepatitis séricas representan una proporción importante del total de casos registrados en la colectividad. Una vez identificado de ese modo el mecanismo de transmisión podrán aplicarse con conocimiento de causa las medidas preventivas que resulten más eficaces.

Si bien cabría esperar que los datos de mortalidad fuesen más fidedignos que los de morbilidad, la situación actual en materia de declaración de casos hace que no suceda así. Los fallecimientos por hepatitis vírica se atribuyen a veces a otras muchas causas y, por el contrario, diversas ictericias de distinta etiología pueden diagnosticarse por error de hepatitis vírica. En el caso de los fallecimientos atribuidos a necrosis aguda o subaguda del hígado o a otras posibles secuelas de la hepatitis vírica, muy pocas veces es posible determinar en qué medida ese diagnóstico es fidedigno. Una comparación de los cocientes morbilidad/mortalidad obtenidos en distintos países puede resultar muy útil para saber si ambos tipos de datos se notifican con mayor o con menor frecuencia de lo debido.

EPIDEMIOLOGIA DE LA HEPATITIS VIRICA

Los datos de que actualmente se dispone acerca del periodo de contagiosidad de los enfermos con hepatitis sérica o infecciosa proceden de estudios epidemiológicos y de experiencias en voluntarios.

Contagiosidad de la hepatitis infecciosa

Se ha demostrado que los filtrados de materias fecales procedentes de sujetos con hepatitis infecciosa, administrados por vía oral a voluntarios, pueden transmitir la enfermedad. También el suero es infectante, tanto por vía bucal como por vía parenteral. La transmisión de un individuo a otro puede hacerse pues por vía digestiva o bien por una transfusión de sangre que entrañe cualquier clase de ruptura de la piel o las mucosas. La sangre y el suero conservan su poder infectante aproximadamente durante el mismo tiempo que las heces; los sujetos infectados por vía parenteral eliminan también el virus en las heces. En sujetos infectados experimentalmente se ha visto que durante la fase preictérica existen una viremia y una excreción del germen por vía fecal que cesan unas tres semanas después del comienzo de la ictericia. Los estudios realizados en la orina y los exudados rinofaríngeos han sido limitados y no permiten sacar conclusiones.

En una serie de ensayos de transmisión experimental de un virus que producía un periodo medio de incubación de 40 días, se observó que el agente aparecía en las heces de los sujetos infectados desde unos 16 días antes del comienzo de la ictericia hasta 1 a 8 días después de éste; se cree que en los casos anictéricos los virus se eliminan durante un periodo de tiempo análogo. No se ha estudiado la eliminación de virus entre los 8 y los 18 días después del comienzo de la ictericia. Las tentativas de transmisión de la enfermedad mediante mezclas de heces recogidas durante la convalecencia, entre los 19 y los 33 días después de iniciarse la ictericia, no han dado resultado. En otro estudio hecho con dos niños que padecían una hepatitis crónica anictérica se obtuvieron heces infectantes 5 y 15 meses después de haberse formulado el diagnóstico, pero se ignora si estas heces han sido infectantes durante todo ese tiempo.

Contagiosidad de la hepatitis sérica

Se ha podido transmitir experimentalmente la hepatitis sérica por medio de sangre tomada 89 días antes de iniciarse la sintomatología y de 4 a 8 días después de aparecer la ictericia. Los estudios de control realizados después de practicar transfusiones de sangre muestran que la sangre de ciertos donantes puede permanecer infectante continuamente o de forma intermitente durante muchos años. La sangre y las fracciones sanguíneas

contaminadas por el virus de la hepatitis sérica han permitido transmitir la enfermedad experimentalmente, pero sólo cuando se han administrado por vía parenteral. Las heces, la orina y los lavados rinofaríngeos administrados por vía oral no han resultado infectantes.

Factores ambientales

Los datos disponibles indican que la mayor parte de los casos de hepatitis infecciosa se transmiten directamente de persona a persona y tanto más fácilmente cuanto más estrecho es el contacto. Las personas que viven en el domicilio del enfermo son las que corren mayor riesgo; la transmisión de una familia a otra y dentro de una comunidad suele estar causada por los contactos estrechos que se establecen entre los niños de edad preescolar y escolar. En la mayor parte de los estudios los niños más afectados por la hepatitis infecciosa son los pertenecientes a las clases sociales menos acomodadas, a causa probablemente del hacinamiento, de la insuficiencia de instalaciones sanitarias y de una higiene personal menos satisfactoria.

La observación de epidemias de hepatitis transmitidas por el agua y por los alimentos ha hecho que cada vez se conceda más importancia a este posible modo de transmisión. En Delhi (India) se calcula que en los años 1955 y 1956 se produjeron unos 29 000 casos a causa de la contaminación de la red municipal de distribución de agua. Se tiene noticia también de cuatro epidemias transmitidas por la leche en otros puntos del globo: en dos de ellas la causa había sido el agua utilizada para la limpieza del material de las lecherías. Se sabe que la ingestión de ciertos mariscos crudos procedentes de aguas contaminadas ha originado ya tres brotes epidémicos. Las almejas y ostras incriminadas se distribuyeron por todo el país y los casos se presentaron tan diseminados que resultó muy difícil determinar el vehículo de la infección. Si se contaminan durante la preparación, otros alimentos (cremas, bocadillos, jugo de naranja, ensaladas y carnes cocinadas) pueden convertirse en vehículos de la enfermedad.

Se ha pensado en la posibilidad de que las moscas o las cucarachas transporten mecánicamente los virus desde las heces a los alimentos o a los utensilios culinarios; sin embargo, nada demuestra que este modo de transmisión sea digno de tenerse en cuenta.

La transmisión parenteral de la hepatitis sérica o de la hepatitis infecciosa tiene lugar, en general, de una de las tres maneras siguientes: 1) por administración terapéutica de sangre o de fracciones de sangre no esterilizadas o, con menos frecuencia, por el trasplante de un tejido humano; 2) por el empleo de un instrumento contaminado que produzca una efracción cutánea en dos personas, la primera de las cuales sea un portador, y 3) por cortes o arañazos accidentales.

El riesgo de transmisión de la hepatitis vírica por el empleo de sangre o de fracciones de sangre no tratadas puede resumirse de la siguiente manera :

Sangre total. La frecuencia de las hepatitis víricas consecutivas a una transfusión de sangre total varía entre 0,09 % y 4,1 %; en general, sin embargo, no llega a 1 %. El riesgo de transmisión de la enfermedad es tanto más grande cuanto mayor es el número de unidades administradas. En ciertas regiones se ha observado que la sangre procedente de donantes remunerados causa hepatitis con más frecuencia que la de donantes voluntarios.

Plasma. Las mezclas no tratadas de plasma humano entrañan un riesgo mayor que la sangre total; este riesgo es directamente proporcional a la cantidad de mezcla utilizada. En los diferentes estudios la proporción de casos oscila entre 0,12 y 12,2 %.

Fibrinógeno. No se puede esterilizar el fibrinógeno sin que pierda sus propiedades biológicas. Es difícil determinar el riesgo de hepatitis que éste implica, puesto que se suele administrar con sangre total. La proporción de contagios, que en un caso fue del 17 %, parece estar en relación con el volumen de la mezcla utilizada para preparar el fibrinógeno.

Globulina antihemofílica. El riesgo que implica la administración de globulina antihemofílica es probablemente análogo al del fibrinógeno.

Trombina. La trombina preparada por el método del etanol o por el de éter puede transmitir la hepatitis sérica.

No se ha dado ningún caso de hepatitis atribuible a la globulina gamma preparada por el método de Cohn con etanol en frío y sólo se tiene noticia de un caso dudoso imputable a la globulina gamma preparado por el método del éter en frío. Los datos de que se dispone indican que las técnicas de precipitación por el sulfato de amonio y por la etacridina (Rivanol) constituyen también métodos seguros de preparación; sin embargo, todavía no se ha publicado ningún estudio sobre la evolución de los sujetos así tratados. Hay otros productos preparados con mezclas de plasma que pueden ser esterilizados por el calor. Las soluciones estabilizadas de proteínas plasmáticas, la albúmina, la esponja de fibrina y el plasminógeno, convenientemente tratados, carecen de riesgos.

La hepatitis vírica puede transmitirse por vía parental a través de los frascos, jeringas, agujas y tubos utilizados para las inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas e intradérmicas; de las agujas y jeringas empleadas para las punciones venosas; de las lancetas utilizadas para escarificaciones o extracciones de sangre capilar; del instrumental odontológico; de las agujas de tatuaje y, por último, de material improvisado que utilizan los toxicómanos.

Son bien conocidos los casos de inoculación accidental del personal médico, de enfermería o de laboratorio que cuida a los enfermos o que manipula su sangre. En Suecia se ha observado recientemente una curiosa forma de infección accidental en los corredores de campo a través que se hacen arañazos en las piernas.

Se ha señalado la transmisión transplacentaria de la hepatitis sérica ; sin embargo, las observaciones publicadas son muy escasas y habrán de ser confirmadas.

No hay indicios de transmisión de la hepatitis infecciosa o sérica por medio de artrópodos hematófagos.

Factores relativos al huésped

La exposición no siempre da lugar a una infección. La infección, cuando se produce, puede ser manifiesta o inaparente. El cálculo de la relación entre casos manifiestos e inaparentes varía mucho según las pruebas de laboratorio utilizadas para el diagnóstico y según la población estudiada. El que aparezca o no la infección puede depender en cierta medida de la resistencia natural ; por desgracia, no existe ningún método que permita evaluar este factor. La inmunidad adquirida interviene también en la protección contra el agente homólogo ; aunque no se sabe cuánto dura esta protección, por las observaciones epidemiológicas realizadas cabe pensar que casi siempre es definitiva.

Hasta un 5 % aproximadamente de los enfermos pueden sufrir un segundo ataque de ictericia, probablemente causado también, como el primero, por el virus de la hepatitis infecciosa. El intervalo entre estos episodios puede variar entre algunos meses y muchos años.

Se ha observado también en fecha reciente que los sujetos con una infección inaparente pueden presentar meses más tarde una ictericia manifiesta ; aunque para explicar este segundo ataque pueden utilizarse distintas hipótesis (por ejemplo, infección por virus antigénicamente distintos o reactivación de un proceso crónico), mientras no se conozcan mejor la etiología y la inmunología de la infección no será posible comprender claramente el mecanismo de este segundo ataque.

Las epidemias de hepatitis infecciosa y sérica, transmitidas por un vehículo común y en las que importantes poblaciones han estado expuestas al mismo grado de infección, han demostrado que sobre la tasa de contagios pueden influir otros factores además de la inmunidad adquirida. Durante las epidemias de hepatitis infecciosa transmitida por el agua que se han producido en Suecia, la India y los Estados Unidos de América, la tasa de contagios aumentaba con la edad hasta los 25 años. En Delhi, la incidencia era considerablemente más elevada en las mujeres embarazadas que en el resto de la población femenina del mismo grupo de edad.

Hacia 1940 se inmunizó a gran número de personas contra la fiebre amarilla valiéndose de una vacuna que contenía suero humano contaminado por el virus de la hepatitis sérica; de este modo pudo comprobarse que la tasa de contagios de hepatitis vírica varía con la edad y el grupo étnico. Los individuos más afectados fueron los de mayor edad y de raza blanca.

CLASIFICACION ANATOMOCLINICA DE LA HEPATITIS AGUDA Y DE SUS SECUELAS

Aunque la hepatitis vírica en su típica forma aguda no ofrece dificultades de diagnóstico, la enfermedad adopta con frecuencia formas clínicas muy diversas o sigue un curso asintomático; por otra parte, el diagnóstico puede resultar difícil en los casos esporádicos, sobre todo entre sujetos de edad.

Entre la hepatitis infecciosa y la sérica no parece haber diferencias clínicas apreciables; tanto las manifestaciones iniciales como las tardías son análogas. Ahora bien, según ciertas observaciones hechas en el curso de epidemias, parece que existe una mayor proporción de casos graves de hepatitis sérica que de hepatitis infecciosa. A continuación se estudian las formas clínicas habituales.

Hepatitis anictérica aguda

La hepatitis anictérica aguda se caracteriza por malestar, anorexia, trastornos gastrointestinales y a veces fiebre. En el niño estas manifestaciones pueden ser poco aparentes y por tanto difíciles de reconocer. El diagnóstico se funda en la aparición de los síntomas en épocas de epidemia o a raíz del contacto con un enfermo o con cualquier otra fuente conocida de infección. Confirma el diagnóstico la existencia de una hepatomegalia ligeramente dolorosa a la palpación, con bilirrubinuria y aumento de las transaminasas séricas. Aunque clínicamente no hay ictericia, con frecuencia se encuentra un aumento de la bilirrubina conjugada en el suero, signo éste de importancia diagnóstica. La punción-biopsia del hígado, si bien no es recomendable como procedimiento habitual de exploración, permite confirmar casi siempre el diagnóstico; la importancia de las alteraciones histológicas es variable y no siempre concuerda con la moderación del cuadro clínico.

Hepatitis icterica aguda

Esta forma va precedida de pródromos — malestar, anorexia, fiebre moderada y molestias en el hipocondrio derecho — que suelen durar algunos días, aunque pueden prolongarse durante dos semanas. Las heces se decoloran, se oscurece la orina y aparece la ictericia. Síntomas menos

frecuentes son la cefalea, las artralgias y mialgias y las erupciones cutáneas. Estas manifestaciones regresan al tiempo que se va desarrollando la ictericia, que suele acentuarse durante la primera semana y persistir de 7 a 14 días. En este momento las heces vuelven a adquirir su color obscuro normal y la ictericia desaparece gradualmente. En el niño los pródromos, y sobre todo la fiebre, pueden ser moderados o no existir y la ictericia puede durar un número escaso de días.

Confirman el diagnóstico el aumento de las transaminasas séricas y la positividad de las pruebas de floculación; el número de leucocitos suele ser normal o estar ligeramente disminuido, con linfocitosis relativa. La biopsia hepática permite confirmar el diagnóstico, pero pocas veces es necesaria.

Después de un tiempo variable tras la crisis aguda no es raro observar que de nuevo aumentan las transaminasas séricas o la bilirrubina conjugada del suero. Las alteraciones bioquímicas son en ciertos casos más importantes y pueden acompañarse de una reaparición de la sintomatología del primer ataque y de una nueva ictericia. Estas recaídas suelen terminar en una curación completa.

Hepatitis colostática

El curso de la hepatitis vírica puede prolongarse por la aparición de una ictericia de tipo obstructivo o colostático. El proceso suele comenzar por una ictericia que se oscurece rápidamente, acompañándose de intenso prurito y a veces, pero no siempre, de hepatomegalia.

La ictericia y el prurito persisten de dos a seis meses, pero el restablecimiento es completo. La biopsia hepática muestra una imagen histológica típica de hepatitis con intensa estasis biliar.

Hepatitis fulminante

Esta forma rara de la enfermedad suele conducir a la muerte en los diez primeros días. Tras un comienzo agudo aparentemente típico, aparece una ictericia marcada con vómitos persistentes, aliento fétido (*fetor hepaticus*), confusión, somnolencia, delirio y coma. La ictericia se acentúa todavía más y el hígado se retrae. Pueden producirse hemorragias extensas (equimosis, petequias y hemorragias digestivas). A veces hay leucocitosis. Esta forma puede evolucionar tan rápidamente que la ictericia no llegue a manifestarse y la enfermedad puede confundirse con una psicosis aguda o con una meningoencefalitis.

Hepatitis crónica

La hepatitis crónica se caracteriza por una sucesión de remisiones y reactivaciones durante un año aproximadamente.

En algunos enfermos el primer ataque es un típico episodio icterico agudo ; en otros no ocurre así. Las reactivaciones suelen manifestarse como crisis agudas leves con trastornos gastrointestinales, vago dolor abdominal alto y sensación de malestar. Entre los trastornos bioquímicos cabe mencionar una hiperbilirrubinemia moderada y un aumento de la transaminasa sérica.

La biopsia hepática muestra una infiltración celular con fibrosis periportal y focos inflamatorios intralobulillares ; pueden observarse asimismo diversos grados de necrosis hepatocelular, aunque se conserva la estructura normal.

El pronóstico es generalmente favorable.

Hepatitis evolutiva o subaguda

En esta forma clínica, en lugar del restablecimiento habitualmente observado en la hepatitis aguda, persiste una ictericia de intensidad variable, una pirexia moderada y crisis de vómitos ; el hígado sigue engrosado y el bazo se hipertrofia. Aparecen signos de insuficiencia hepatocelular como ascitis, hipotensión y, por último, coma. Los análisis bioquímicos de la sangre ponen de manifiesto una grave insuficiencia hepatocelular con una albúmina sérica notablemente disminuida, hipergammaglobulinemia y pruebas de floculación positivas. La muerte por insuficiencia hepática sobreviene en general al cabo de uno a tres meses. Ciertos enfermos pueden fallecer por infección intercurrente o por hemorragias gastrointestinales. La enfermedad no siempre es mortal, habiéndose observado curaciones clínicas inesperadas, pero las alteraciones bioquímicas suelen persistir. Invariablemente hay signos anatomopatológicos de cirrosis hepática.

Cirrosis posthepatítica

Si la hepatitis vírica aguda llega a provocar una disrupción de la estructura lobulillar, aparece inevitablemente la cirrosis. En general se admite que esta evolución es posible aunque rara, pese a que ciertos estudios catamnésicos contradicen tal teoría.

Síndrome posthepatítico

Ciertos enfermos presentan síntomas persistentes de fatiga, ansiedad, imposibilidad de recuperar el peso perdido, intolerancia para las grasas y dolores abdominales, pero sin anomalías bioquímicas o histológicas. Las razones de este síndrome no están claras, si bien una parte de la sintomatología podría tener un origen psicógeno. Es raro que el síndrome persista más de un año.

Hiperbilirrubinemia posthepatítica

Algunos autores han señalado la persistencia de una bilirrubinemia elevada después de una curación aparentemente completa. La biopsia hepática da resultados normales. Resulta extremadamente difícil diferenciar este síndrome de cualquiera de los trastornos hereditarios del metabolismo de la bilirrubina, así como de una enfermedad hemolítica bien compensada.

Otras posibles secuelas

Las relaciones que puedan existir entre la hepatitis vírica y la cirrosis evolutiva que afecta por lo general a los sujetos jóvenes (llamada también cirrosis evolutiva juvenil, hepatitis plasmocitaria o hepatitis lupoide) no están claramente determinadas, pero ciertos indicios permiten suponer que la hepatitis constituye un punto de partida. El cáncer primitivo del hígado es más frecuente en sujetos con cirrosis nodular que en los que padecen una cirrosis de tipo septal. Se ha señalado, sobre todo en Africa, la posibilidad de que exista una relación entre la hepatitis vírica, la cirrosis nodular y el cáncer primitivo del hígado; esta posible asociación merece estudiarse a fondo.

ANATOMIA PATOLOGICA DE LA HEPATITIS VIRICA

La biopsia hepática ha permitido conocer mucho mejor el cuadro anatomopatológico de la hepatitis vírica; a pesar de ello todavía no se poseen más que datos fragmentarios sobre las alteraciones existentes en el periodo de incubación, en las formas benignas (en las que la biopsia no suele estar indicada) y en las formas graves, en las que la biopsia está contraindicada por el trastorno de la coagulación sanguínea. La biopsia no es indispensable en los casos típicos pero puede resultar muy útil cuando el diagnóstico es inseguro, sobre todo al principio de la enfermedad. Los caracteres histológicos no permiten distinguir por sí solos las lesiones de la hepatitis sérica de las de la hepatitis infecciosa. Apenas parece existir relación entre el cuadro clínico y el anatomopatológico, si bien esto puede deberse en parte a los errores de muestreo propios de la técnica de biopsia por punción, que no permite tomar más que pequeñas cantidades de tejido. No existe ningún rasgo histológico patognomónico de la hepatitis vírica. Se observa en general una desorganización de la estructura celular del hígado con alteración de las células hepáticas, reacción mesenquimatosa y habitualmente conservación de la trama de reticulina. Las células hepáticas sufren una alteración necrótica, en general multifocal, con frecuencia más intensa en las zonas paracentrales y a veces masiva. Algunas células

pueden aparecer hinchadas o contener granulaciones acidófilas. Los núcleos muestran picnosis y cariólisis y son de tamaño variable. La infiltración grasa suele ser mínima y en general la presencia de un exceso de lípidos en las células hepáticas es incompatible con el diagnóstico de la hepatitis vírica. Puede observarse en cambio una infiltración grasa durante la convalecencia o después de un tratamiento con corticosteroides.

La modificación mesenquimatosa característica es la proliferación de células mononucleares (linfocitos, monocitos y células plasmáticas) en los espacios portales, dispersas por las sinusoides y agrupadas en focos intra-lobulillares compactos, relacionados con la necrosis celular y acompañados de una condensación de la reticulina. Al principio del proceso o cuando la colostasis es muy marcada se observa una reacción polimorfonuclear.

Se observa asimismo una proliferación e hinchazón de las células de Kupffer y de las células endoteliales, cuyo citoplasma está con frecuencia pigmentado por un exceso de lipofuscina.

La reacción de los canaliculos biliares es variable. Se observa con frecuencia una proliferación de canaliculos en las zonas portales.

La regeneración hepatocelular se manifiesta por atipias celulares, poliploidia, mitosis frecuentes, numerosas células binucleadas y basofilia citoplásmica. Estas modificaciones regenerativas pueden acompañar o no a la destrucción de la textura hepática característica de la cirrosis.

Las biopsias renales e intestinales practicadas en sujetos que contrajeron hepatitis víricas agudas en Corea han demostrado la existencia de lesiones duodenales, yeyunales y renales. Son necesarios nuevos estudios sobre la naturaleza y la localización de estas lesiones extrahepáticas.

POSIBLES SECUELAS TARDIAS DE LA HEPATITIS VIRICA

Se define la cirrosis como una lesión hepática difusa y crónica caracterizada por la aparición de bandas de tejido fibroso que se extienden desde las venas centrolobulillares hasta el sistema portal y desorganizan así la estructura hepática. La regeneración nodular es constante.

Las opiniones divergen en cuanto a la frecuencia con la que la hepatitis va seguida de cirrosis; según algunos autores la hepatitis vírica no evoluciona nunca en este sentido, mientras que otros consideran que la hepatitis crónica evolutiva y la cirrosis pueden presentarse a continuación de una enfermedad que es clínicamente imposible de distinguir de la hepatitis vírica. Este concepto es especialmente importante cuando se piensa en la posibilidad de que una infección subclínica o anictérica evolucione hacia una afección hepática crónica. El Comité considera que la cirrosis puede suceder a la hepatitis y que en este caso se trata en general de una cirrosis de tipo nodular grueso.

Los estudios sobre la evolución de los casos registrados en las epidemias de hepatitis vírica no parecen indicar que las secuelas hepáticas tardías diagnosticables sean particularmente frecuentes. El Comité no ignora los problemas que en el momento actual plantea la preparación y la ejecución de estos estudios en lo que respecta sobre todo a la constitución de grupos testigo adecuados de cuyos componentes se pueda asegurar que no han padecido hepatitis. La punción biopsica sería el mejor medio de evidenciar las alteraciones histológicas en el curso de esos estudios, pero esta exploración no se justifica en sujetos asintomáticos y sin signos de enfermedad. Sería interesante poder estudiar comparativamente durante mucho tiempo, y después en la autopsia, a sujetos con antecedentes seguros de hepatitis y a otros que no hayan padecido esta enfermedad. Convendría reunir sistemáticamente datos seguros sobre la incidencia de la hepatitis vírica, sobre sus posibles secuelas y sobre las enfermedades hepáticas afines en niños y en adultos de distintos países; también sería conveniente conservar series de sueros tomados durante el periodo agudo y la convalecencia, así como muestras únicas o en serie procedentes de sujetos afectados de una enfermedad hepática crónica, a fin de estudiarlos una vez confirmado el papel etiológico de la hepatitis vírica.

HEPATITIS MEDICAMENTOSA

Se sabe que algunos fármacos provocan formas de hepatitis cuyo diagnóstico diferencial con la hepatitis vírica puede ser muy difícil. Estos medicamentos pueden clasificarse en tres grandes grupos:

1. Medicamentos que dan lugar a una hepatitis muy parecida a la hepatitis vírica desde los puntos de vista clínico, bioquímico y morfológico; entre ellos figuran la piracinamida, la iproniacida y sus derivados, la zoxazolamina, el cincofeno y quizás el halotano. Hay quien piensa que estos medicamentos actúan activando una infección latente o sensibilizando al sujeto a la infección de un virus causante de hepatitis; nada demuestra ni contradice estas hipótesis.
2. Medicamentos que dan lugar a un cuadro clínico parecido a la forma colostática de la hepatitis vírica y que comprenden el grupo de la fenotiacina, del que forma parte la cloropromacina.
3. Ciertos derivados esteroideos, como la metiltestosterona, que dan lugar también a una ictericia colostática pero raramente acompañada de manifestaciones clínicas.

Por la importancia que tiene el diagnóstico de la hepatitis medicamentosa es esencial informarse con todo cuidado sobre los tratamientos sufridos anteriormente por el enfermo, tanto más cuanto que en el periodo de estado la enfermedad puede ser indistinguible de la hepatitis vírica.

LAS PRUEBAS DE LABORATORIO EN LA HEPATITIS VIRICA

No hay ninguna prueba de laboratorio que sea específica de la hepatitis vírica.

Dosificación de las transaminasas séricas

Cuando por razones clínicas o epidemiológicas se sospecha la existencia de una hepatitis vírica, la determinación de las concentraciones séricas de l-aspartato : 2-oxoglutarato aminotransferasa (transaminasa sérica glutámico-oxalacética) y de l-alanina : 2-oxoglutarato aminotransferasa (transaminasa sérica glutámico-pirúvica) puede proporcionar un valioso índice de lesión de la célula hepática.

Ambas pruebas pueden resultar útiles en los casos incipientes en fase preictérica y en los pacientes anictéricos, así como para el diagnóstico diferencial de una ictericia y para la búsqueda de casos asintomáticos en el curso de encuestas epidemiológicas. Las series de determinaciones que permiten observar un claro aumento y después una disminución de la actividad enzimática son preferibles a las pruebas aisladas; las cifras máximas suelen observarse uno o dos días después de aparecer la ictericia.

Las alteraciones de la concentración de estas dos enzimas difieren en cierta medida por el momento de su aparición, por su evolución y según que se trate de niños o de adultos. La determinación de la transaminasa glutámico-pirúvica puede ser preferible por ser más específica de las lesiones hepatocelulares y porque su actividad sigue siendo elevada durante un tiempo mayor en el curso de la enfermedad; por ello, cuando sólo se va a hacer una determinación, por ejemplo en el curso de una encuesta, es probable que la determinación más conveniente sea la de la transaminasa glutámico-pirúvica. Ahora bien, cuando el diagnóstico clínico es difícil, la mejor información es la que se consigue mediante el estudio de ambas pruebas.

Para facilitar la comparación entre los datos procedentes de distintos laboratorios, el Comité aconseja que se emplee la unidad recomendada por la Comisión de Enzimas de la Unión Internacional de Bioquímica,¹ y que se define de la siguiente manera :

« Se entenderá por *unidad* (U) de cualquier enzima la cantidad necesaria para catalizar la transformación de un micromol de sustrato por minuto o, cuando la acción se ejerza sobre más de un enlace de cada una de las moléculas que constituyen el sustrato, la de un microequivalente del grupo en cuestión por minuto, en condiciones especificadas. Si dos moléculas idénticas reaccionan simultáneamente, la unidad será la cantidad de enzima que cataliza la transformación de 2 micromoles por minuto. La temperatura debe

¹ Unión Internacional de Bioquímica (1961) *Report of the Commission on Enzymes*, Londres y Nueva York, Pergamon Press, pág. 45.

hacerse constar, siendo la más recomendable la de 25°C. Las demás condiciones, con inclusión del pH y de la concentración del sustrato, deben ser en lo posible las óptimas para la reacción. Para mayor facilidad en la notación podrán emplearse divisores y múltiplos de la unidad, como miliunidades (mU), kilounidades (kU), etc.»¹

Dosificación de la fosfatasa alcalina en el suero

La determinación de la actividad de la fosfatasa alcalina sérica puede ser muy útil para distinguir una ictericia colostática de una ictericia por lesión hepatocelular, en particular cuando simultáneamente se determinan las transaminasas séricas.

Pruebas de floculación en el suero

En los laboratorios no equipados para la dosificación de transaminasas pueden ser útiles las pruebas de floculación, con tal de que no se ignoren sus limitaciones, sobre todo en los lugares donde el resultado normal de estas pruebas puede obedecer a causas distintas de la hepatitis. La prueba de turbidez del timol se considera más segura.

Bilirrubina sérica

Esta determinación tiene un valor muy limitado para el diagnóstico de la hepatitis vírica. La dosificación de la bilirrubina total y, si es posible, la bilirrubina conjugada en un primer análisis, seguido de dosificaciones seriadas de la bilirrubina total, puede ser una ayuda considerable para seguir el curso de la enfermedad.

Bilirrubina urinaria

Esta prueba puede tener importancia diagnóstica en las formas anictéricas y al principio de la fase preictérica. No obstante, carece de suficiente sensibilidad para las encuestas epidemiológicas.

Recuento leucocitario

El recuento y la fórmula leucocitarios se practican sistemáticamente y son especialmente útiles para el diagnóstico diferencial entre la hepatitis y la ictericia de la mononucleosis infecciosa.

Pruebas serológicas

No se dispone por ahora de ninguna prueba serológica específica de la hepatitis vírica. Se han descrito pruebas de aglutinación con hematíes

¹ Traducción de la Secretaría de la OMS.

de *maccacus rhesus* y con hematíes de pollo de un día, pero no se considera que éstas sean suficientemente específicas para que resulten útiles en la práctica.

Pruebas aplicables a los contactos y a la población general

Las pruebas de laboratorio actualmente disponibles no resultan útiles para las encuestas de población. Cuando se desea estudiar a sujetos que han estado en contacto con enfermos de hepatitis o a grupos de población expuestos de alguna otra forma a la infección, la determinación de transaminasas séricas puede facilitar la localización de casos anictéricos y preictéricos; su valor está en relación con la frecuencia con que se practique el análisis en el mismo sujeto, pues cualquier aumento de concentración puede no ser más que transitorio. Las pruebas de floculación son positivas durante más tiempo, pero en las encuestas resultan menos específicas de la hepatitis vírica que cuando se utilizan para el diagnóstico de casos aislados. Las determinaciones de bilirrubina, aun cuando se efectúen diariamente, tienen un valor muy limitado.

ETIOLOGIA

Se conocen diversos virus capaces de provocar hepatitis en los animales (perros, ganado lanar y vacuno, caballos, cerdos, ratones, patos y canarios) pero no se posee ningún dato indicativo de que exista una relación etiológica entre esas hepatitis y las hepatitis infecciosas o séricas del hombre. Recientemente se han observado en los Estados Unidos de América más de 90 casos de hepatitis en personas que habían estado en contacto con primates recién importados (en su mayoría chimpancés, pero había también gorilas, lagotricos y monos de Célebes). Aunque la relación epidemiológica es evidente, los animales en cuestión no presentaban síntoma alguno de hepatitis y por otra parte no se conoce tampoco la causa de su infección. Los intentos de infectar al chimpancé con materiales de origen humano (tanto de casos de hepatitis infecciosa como de hepatitis sérica) no han tenido éxito. Aun cuando los casos de hepatitis humana por contacto con chimpancés apenas tienen importancia como problema de salud pública, desde los puntos de vista virológico y epidemiológico ofrecen interés suficiente para que se fomenten los estudios sobre los animales que pueden estar infectados y se vigile regularmente a las personas que se ocupan de la captura, envío y manejo de estos animales.

Varios virus patógenos para el hombre y que generalmente dan lugar a cuadros clínicos específicos que no afectan el hígado provocan a veces manifestaciones clínicas y anatomopatológicas de trastorno hepático; entre estos virus figuran el del herpes, algunos de los virus ECHO y Coxsackie,

el virus de las inclusiones citomegálicas, etc. No obstante, nada autoriza a pensar que algunos de estos agentes tenga una relación etiológica con las formas habituales (esporádicas, epidémicas o endémicas) de la hepatitis infecciosa o de la hepatitis sérica.

Entre 1950 y 1958 se publicaron varios informes, al principio alentadores, sobre aislamientos del virus de la hepatitis humana; sin embargo, todos los esfuerzos realizados por entonces para reproducir o ampliar las observaciones originales fracasaron. Durante los últimos cinco años son cada vez más frecuentes los informes, publicados o inéditos, en los que sus autores, miembros de laboratorios de varios países, describen métodos de cultivo tisular para el aislamiento del virus de la hepatitis; no obstante, ninguno de ellos ha sido confirmado hasta la fecha. Basándose en los datos de que actualmente se dispone acerca de 18 virus o grupos de virus emparentados que podrían tener relación con la hepatitis humana, el Comité hace notar lo siguiente:

1) Los gérmenes en cuestión no son uniformes en sus características culturales, biológicas, etc. La mayor parte figuran entre los más pequeños virus humanos conocidos y sobreviven a temperaturas de 56 a 60°C durante 30 minutos o más. Algunos de esos gérmenes han sido identificados con precisión como tipos o subtipos de nuevos virus ya conocidos (por ejemplo, adenovirus, virus REO), mientras que otros parecen carecer de relación antigénica con los mencionados grupos.

2) No se ha podido establecer una relación general segura entre cualquiera de estos agentes y los casos esporádicos de hepatitis vírica de origen natural. Algunos de ellos, sin embargo, provocan en voluntarios un cuadro clínico y bioquímico que recuerda el de la hepatitis.

El Comité, después de considerar las numerosas investigaciones actualmente en curso sobre la etiología de la hepatitis vírica, reconoce que el problema es sumamente complejo. No obstante, considera que podrían vencerse algunas dificultades mediante el libre intercambio de datos y de materiales entre los investigadores, a cuyo fin hace las siguientes sugerencias:

1) Todo investigador que aisle un virus que a su juicio tenga importancia etiológica en la hepatitis vírica debe, tras efectuar cuidadosas investigaciones preliminares en su propio laboratorio, tratar de conseguir las cantidades suficientes de antígeno estable y de antisuero específico para su uso en investigaciones definitivas ulteriores; consistirán éstas en ensayos de aislamiento del virus y en análisis de series de sueros procedentes de casos bien estudiados de hepatitis, esporádicos o epidémicos, descubiertos en colectividades locales y en instituciones de distintas localidades.

2) Dicho investigador, para los estudios de comprobación, deberá poner a la disposición de otros laboratorios competentes de distintas regiones la cepa del virus, el antígeno, el antisuero y cualquier otro material especial que pueda ser necesario para la repetición de las experiencias.

El Comité sugiere, por otra parte, que se estudien a fondo las nuevas técnicas de cultivo tisular, así como cualquier otro procedimiento nuevo de laboratorio, a fin de determinar su posible valor para el aislamiento o la identificación de los agentes de la hepatitis vírica. Conviene utilizar en estos estudios un material que, según las experiencias previas sobre voluntarios o las observaciones epidemiológicas, pueda considerarse como infectante.

LUCHA CONTRA LA HEPATITIS VIRICA

Hepatitis infecciosa

El virus de la hepatitis infecciosa empieza a eliminarse en las heces desde las dos semanas anteriores a la aparición de la ictericia. Es probable asimismo que en el enfermo anictérico la excreción sea igualmente precoz. El virus tiene así ocasión de difundirse ampliamente en la población antes de que la infección se diagnostique y, por esta razón, el aislamiento y la cuarentena de los enfermos y sus contactos no suelen frenar apenas la propagación de la epidemia. Por lo general no es necesario hospitalizar a los enfermos a menos que su estado clínico lo exija.

Las medidas generales para limitar la propagación de la infección a partir de casos diagnosticados y de sus contactos son las mismas que se suelen adoptar en el caso de otras infecciones intestinales: higiene personal y evacuación higiénica de las heces y orinas de los enfermos y sus contactos. El agente de la hepatitis infecciosa es más resistente al calor y a los productos químicos que la mayor parte de los gérmenes patógenos para el hombre, trátese de virus o de bacterias; la ropa de cama y los vestidos contaminados por los enfermos han de ser esterilizados en autoclave o por ebullición, si los tejidos lo soportan. Hay que evitar asimismo la contaminación directa o indirecta de los alimentos, del agua y de la leche por los enfermos y sus contactos o por las aguas residuales. Aunque no es necesario someter a cuarentena a los contactos, habrá que exigir la más estricta higiene personal de todos aquellos que tengan por misión manipular los alimentos; tampoco es necesario que dejen el trabajo a menos que las instalaciones de higiene personal se consideren insuficientes. En cambio, es indispensable aislarlos tan pronto como aparecen los síntomas. Si se sospecha una contaminación del agua, no ha de olvidarse que la cloración sólo es eficaz cuando el agua se ha sometido previamente a una sedimentación y una filtración; incluso en ese caso aún persiste cierto riesgo.

La mejor forma de evitar la transmisión accidental de la hepatitis infecciosa por jeringuillas, agujas u otros instrumentos médicos o dentales consiste en emplear material que pueda desecharse una vez usado o bien aplicar las técnicas de esterilización que se recomiendan después en la sección dedicada a la hepatitis sérica.

La globulina gamma en la prevención de la hepatitis infecciosa

La eficacia de la globulina gamma como profiláctico de la hepatitis infecciosa clínica ha quedado confirmada en estudios efectuados en muchos países. La selección de los sujetos a los que conviene administrar en prioridad la globulina gamma ha de hacerse en función de las condiciones del país ; el objetivo de todo programa debe ser la protección, con las cantidades disponibles, del mayor número posible de personas especialmente expuestas a contraer la enfermedad o, como sucede con las mujeres embarazadas, a formas particularmente graves de ésta.

La globulina gamma en dosis de 0,02 a 0,04 ml por kg de peso de una concentración del 16 % impide la aparición de una hepatitis icterica después de una exposición normal de breve duración, por ejemplo, en el seno de una familia. La globulina gamma es eficaz en todos los momentos del periodo de incubación ; ahora bien, cuanto antes se administra mejores resultados da. Su valor terapéutico es nulo. Las dosis de 0,06 a 0,12 ml por kg proporcionan un periodo de protección más prolongado, que puede llegar a ser hasta de 5 ó 6 meses. Por ello, y cuando las cantidades disponibles lo permiten, esas dosis altas pueden estar indicadas para proteger a los sujetos susceptibles que hayan de desplazarse a regiones con una morbilidad aparentemente elevada ; en esas condiciones lo más probable es que baste con administrar dos dosis separadas por un intervalo de 5 a 6 meses, toda vez que cuando la exposición es intensa, toda infección inaparente contraída durante el periodo de protección pasiva provocará una inmunidad de carácter activo.

Hepatitis sérica

Diversas medidas permiten combatir con bastante éxito la hepatitis sérica : adopción de cuantas precauciones sean necesarias para reducir el riesgo que implica la administración de sangre y de sus fracciones ; empleo, siempre que sea posible, de material que pueda desecharse después de usado en gran número de intervenciones médicas, dentales o sanitarias ; limpieza y esterilización de todo el material que se vaya a emplear de nuevo, y declaración rápida de los casos. Estas mismas medidas pueden reducir el riesgo de transmisión parenteral de la hepatitis infecciosa.

Precauciones relativas al empleo de sangre y de fracciones sanguíneas capaces de transmitir la hepatitis sérica

Sangre total. Se practican demasiadas transfusiones inútiles. Rara vez está indicada la transfusión de un solo frasco de sangre ; por lo tanto, y teniendo en cuenta el riesgo de transmisión de hepatitis en estos casos, siempre habrá que evaluar cuidadosamente la indicación. Nunca se debe

practicar una transfusión sanguínea si las ventajas que de ella cabe esperar no son superiores al riesgo de transmisión de hepatitis.

Selección de donantes. La práctica habitual de rechazar a todo donante que tenga antecedentes, incluso lejanos, de ictericia se basa en la idea de que algunos de estos sujetos pueden seguir siendo portadores. No obstante, existen numerosos portadores comprobados que jamás han tenido ictericia y, por otro lado, la mayor parte de los adultos han padecido probablemente una infección asintomática por el virus de la hepatitis infecciosa. No se dispone por ahora de una prueba de laboratorio que permita descubrir con precisión una proporción apreciable de portadores del virus de la hepatitis. Para la selección habitual de donantes las pruebas con que se cuenta carecen de valor. Por consiguiente, de momento hay que seguir rechazando a los donantes que tengan antecedentes de hepatitis vírica.

Se recomienda además que se rechace a todo donante :

- a) que haya recibido una transfusión en los seis últimos meses ;
- b) que haya estado en contacto con un caso de hepatitis durante los últimos seis meses ;
- c) que sea sospechoso de haber causado alguna hepatitis postransfusional.

Habrá que buscar cuidadosamente, a fin de excluirles, a los donantes toxicómanos y los que sean inadecuados por cualquier otra razón.

Plasma. Nunca debe recurrirse al plasma cuando se pueda emplear en su lugar una solución estable de proteínas plasmáticas o seroalbúmina. La irradiación ultravioleta del plasma líquido no constituye un medio eficaz de inactivar el virus de la hepatitis sérica. Como el riesgo de contaminación aumenta con el número de donantes utilizados para cada mezcla es posible reducirlo si se limita ese número a 10 ó 20 sujetos ; por otra parte, puede aumentarse considerablemente la seguridad conservando el plasma líquido a una temperatura media de 27 a 31,6°C durante seis meses. Ninguno de los procedimientos químicos de esterilización del plasma puede ser considerado como totalmente satisfactorio. Los resultados obtenidos mediante el empleo combinado de beta-propiolactona y de rayos ultravioleta resultan alentadores ; las investigaciones sobre la acción del óxido de etileno están aún en sus comienzos.

Otras fracciones sanguíneas. El fibrinógeno, la globulina antihemofílica y la trombina preparados por los métodos actuales pueden transmitir la hepatitis sérica.

Registros de sangre y de fracciones sanguíneas. El registro metódico de los datos relativos al origen, la distribución y la administración de sangre y de sus fracciones supone un importante medio de lucha contra la infección. Esta labor habrá de comprender :

- a) el registro de los datos de identidad de los donantes utilizados para cada uno de los productos ;
- b) el registro de los números de los lotes enviados a los hospitales y de todos los datos relativos a esos lotes, y
- c) el registro cuidadoso en la historia del enfermo del número del lote utilizado con la fecha de administración, así como la indicación del nombre del enfermo en el registro hospitalario de productos recibidos y suministrados.

Recomendaciones relativas a las intervenciones médicas que implican una penetración parenteral

Las intervenciones médicas que exigen una penetración parenteral deberán practicarse, a ser posible, con material estéril que se pueda desechar una vez usado ; el material de este género que existe actualmente comprende jeringuillas, agujas, equipo de transfusión, pipetas para tomas, lancetas, pipetas para dilución de sangre, etc.

En caso de que no se disponga de material de este tipo se recomienda utilizar una jeringa y una aguja distintas para cada inyección y esterilizarlas sistemáticamente antes de emplearlas de nuevo. Las jeringuillas, agujas y otros instrumentos deben lavarse cuidadosamente con agua inmediatamente después de su uso para impedir que se adhieran a su superficie materias orgánicas que dificultarían la esterilización.

Para la esterilización habrá que introducir los instrumentos en agua hirviendo durante diez minutos por los menos o someterlos a vapor a presión o a calor seco. Las lancetas e instrumentos análogos utilizados para las escarificaciones o extracciones de sangre capilar pueden esterilizarse a la llama después de haber sido lavados cuidadosamente en agua fría.

En las campañas de vacunación en masa en las que por falta de material o de personal suficiente es imposible esterilizar las jeringuillas entre inyecciones sucesivas, se cambiará y esterilizará la aguja después de cada punción y se esterilizará la jeringuilla (si contiene varias dosis) cada vez que quede vacía.

Estas medidas permiten reducir el riesgo de transmisión, pero sin eliminarlo totalmente.

Según los datos actualmente disponibles no hay ningún desinfectante químico seguro para la esterilización del instrumental.

La hepatitis sérica se da con bastante frecuencia entre los enfermos que acuden a dispensarios (antivenéreos, antidiabéticos, etc.) en los que se practican numerosas inyecciones y tomas de sangre. Conviene pues vigilar muy especialmente la inocuidad de las técnicas empleadas en esos establecimientos.

La globulina gamma en la prevención de la hepatitis sérica

Los estudios hechos sobre la prevención de la hepatitis sérica post-transfusional mediante la globulina gamma han dado resultados contradictorios. En un reciente ensayo se administraron 10 ml de globulina gamma en la semana siguiente a la transfusión y otros 10 ml un mes más tarde; un grupo comparable de enfermos se utilizó como testigo. Entre el grupo tratado con globulina gamma se observó un 1 % aproximadamente de casos de hepatitis, mientras que en el grupo testigo la proporción fue del 4 %; los casos de hepatitis anictérica fueron aproximadamente los mismos en los dos grupos (un 7 % aproximadamente). Estos datos precisan confirmación. Por ahora no sería razonable, ni estaría justificada, la recomendación de administrar globulina gamma con cada transfusión; es necesario poseer 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 globulina gamma disponibles serían totalmente insuficientes si hubiera que administrarla a todos los enfermos que reciben una transfusión de sangre.

RECOMENDACIONES

El Comité recomienda que en la Octava Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades, que tendrá lugar en 1965, se tengan en cuenta las opiniones expuestas en el apartado sobre « Terminología y clasificación » (página 4) en la medida en que sean compatibles con los demás aspectos del proyecto de revisión y con otras disposiciones relativas a casos análogos.

La declaración de casos deberá hacerse obligatoria en los países donde aún no lo sea y los datos así obtenidos habrán de someterse a una evaluación apropiada. Los departamentos locales de sanidad utilizarán un formulario adicional de control que les permitirá seguir la evolución de la infección en la colectividad (véase la página 6).

Las relaciones entre la hepatitis vírica y la cirrosis y otras posibles secuelas tardías deben ser objeto de nuevos estudios a pesar de las dificultades que ofrece la obtención de datos fidedignos sobre esta cuestión.

El Comité aconseja que se emplee la unidad recomendada por la Comisión de Enzimas de la Unión Internacional de Bioquímica (véase la página 19) para la dosificación de las transaminasas glutámico-oxalacética y glutámico-pirúvica del suero.

Respecto a los estudios sobre la etiología de la hepatitis vírica, se recomienda fomentar el libre intercambio de materiales y datos entre investigadores. Convendría estudiar a fondo los nuevos sistemas de cultivo

tisular y otros progresos técnicos de laboratorio a fin de determinar su valor para el aislamiento e identificación de los agentes de la hepatitis vírica.

Las intervenciones médicas que exijan una penetración parenteral deberán practicarse, a ser posible, con material estéril que se pueda desechar una vez usado. A falta de este material se recomienda emplear una jeringuilla y una aguja distintas para cada inyección y esterilizarlas sistemáticamente antes de volverlas a utilizar. En la página 26 se formulan recomendaciones más detalladas sobre estas intervenciones médicas.

El orden de prioridades para la administración de globulina gamma varía necesariamente de unos países a otros; en las páginas 24 y 27 se formulan recomendaciones para su empleo y posología.

En la página 24 y siguientes se hacen recomendaciones sobre la lucha contra la hepatitis sérica.