

HEPATITIS VIRAL: PROFILAXIS*

Dr. FRANCISCO J. GARAU ARMET

(Presidente de la Real Academia de Medicina de Palma de Mallorca)

El espectro clínico de la hepatitis viral aguda es muy amplio, tanto en su sintomatología como en lo que a sus efectos patológicos se refiere. Aunque es una enfermedad sistémica, el hígado es el órgano mayormente afectado.

Cuando hablamos de hepatitis viral aguda, nos referimos a una de estas dos formas: a la hepatitis infecciosa o a la hepatitis sérica. Ya veremos más adelante lo que entendemos por estos términos de un modo más preciso y actual. Dejamos, pues, así de lado aquellas hepatitis causadas por agentes virales específicos, tales como el virus de la Rubella, Citomegalovirus, Herpes Simplex, Mononucleosis infecciosa...

Etiología. — El término de Hepatitis viral tipo A es sinónimo de Hepatitis infecciosa, una antigua enfermedad descrita por HIPÓCRATES y conocida de antiguo con los nombres de "Ictericia catarral aguda" o "Ictericia epidémica" o "Hepatitis epidémica".

El término de Hepatitis viral tipo B, es sinónimo de Hepatitis sérica, una enfermedad de historia más reciente descrita por vez primera en la literatura médica en 1883, primera epidemia conocida entre un grupo de trabajadores vacunados contra la viruela, con linfa glicerizada de origen humano. Más tarde un aumento en la incidencia de la enfermedad fue observado en aquellos pacientes asiduos a las clínicas venéreas, de diabéticos y similares, donde la administración de inyecciones múltiples sin la adecuada esterilización de agujas y jeringuillas tenía lugar. La mayor epidemia conocida tuvo lugar en 1942 a consecuencia de la vacunación masiva contra la fiebre amarilla utilizando suero humano que causó 28.500 casos de Hepatitis tipo B con ictericia, entre el personal militar de U.S.A. Durante las tres últimas décadas de continuo aumento del uso de sangre y productos derivados, ha jugado un papel importantísimo en la diseminación de la enfermedad. Los sinónimos emplea-

* Conferencia extraordinaria pronunciada en la sesión del día 27-III-73.

dos en la literatura para catalogar este tipo de Hepatitis, son descriptivos y elocuentes: Hepatitis sérica, Hepatitis por suero homólogo, Hepatitis de la jeringuilla, Ictericia postvacunal, Ictericia transfusional. El concepto actual de la Historia Natural de la Hepatitis Vírica nace con los estudios realizados en voluntarios humanos en los años 40: estudios iniciados debido al fracaso en el laboratorio de propagar la enfermedad —su agente— a animales de laboratorio. Estos estudios demostraron de un modo indirecto la existencia al menos de dos tipos diferentes de infección; Hepatitis A o aguda infecciosa, una infección primariamente entérica caracterizada por un período de incubación corto (de 15 a 40 días), viremia y excreción fecal del virus, siendo el modo común de contagio la ruta oral - fecal y considerando la transmisión parenteral también posible.

En contraste con la anterior, la Hepatitis B una infección primariamente parenteral, caracterizada por un tiempo de incubación largo (de 50 a 180 días) y no infecciosa por la ruta oral: se creyó en aquel momento que este segundo tipo de Hepatitis era sólo transmitida por inoculación y que la enfermedad no se transmitía por contacto.

El Epidemiólogo, investigador de la Hepatitis en la comunidad, puede ser usualmente definido y categórico acerca del agente etiológico y del mecanismo epidemiológico de contagio, siempre y cuando el número de casos sea lo suficientemente grande como para poseer validez estadística. Pero

ni el Epidemiólogo ni el Clínico han sido capaces de diferenciar de un modo fidedigno entre Hepatitis tipo A y tipo B en la mayoría de casos de enfermedad esporádica. Es por ello que los términos de Hepatitis infecciosa y Hepatitis sérica se han convertido en términos sin significación.

Tras el descubrimiento del Antígeno Australia sabemos hoy que muchos casos previamente llamados Hepatitis infecciosa en puras bases presuntivas, son de hecho Hepatitis sérica o tipo B. El caso contrario, casos de Hepatitis filiadadas como séricas o tipo B son en realidad ejemplos de transmisión parenteral del virus A. Aquí, desgraciadamente nos falta todavía un "marcador", un método de laboratorio capaz de detectar el virus A o parte del mismo, al igual que ocurre con el virus de la Hepatitis B. Si bien hay que advertir que los estudios realizados por el grupo de investigadores italianos: DEL PRETE, CONSTANTINO, DOGLIA y GRAZIINA, conjuntamente con investigadores ingleses del Royal Free Hospital, en tres epidemias de Hepatitis aguda, dos en Italia, Milán y Lecco y una en Tilbury (Inglaterra) parece que nos acercaría a conocer un antígeno que quizá pueda demostrar su especificidad como uno de los agentes que produce la Hepatitis antígeno negativa. En efecto, este antígeno asociado a la Hepatitis epidémica; EHAA, como le llaman se encontró en el 90 % de casos de dicha epidemia y no se encontró en 2.000 sueros de control y en ninguno de los 50 enfermos con otras formas de enfermedad vírica.

Hoy tras los estudios realizados en el último lustro, con el descubrimiento del antígeno Australia por BLUMBERG, su asociación con la Hepatitis viral tipo B y el desarrollo de métodos de Laboratorio capaces de detectar de un modo reproducible tal antígeno y su anticuerpo poseemos una arma muy poderosa para profundizar en el estudio de la Historia natural de la enfermedad. El conocimiento del "curso" de la enfermedad, lo debemos en gran parte a los estudios realizados en los pacientes de la escuela de Willowbrook State, donde la Hepatitis viral es endémica desde 1949, realizados magistralmente por KRUGMAN.

Siguiendo la bien conocida terminología por él empleada; Hepatitis A, la cepa MS-I tiene un período de incubación aproximado de 32 días (de 29 a 37 días), cuando los niveles de transaminasa empiezan a elevarse, alcanzando el acmé en cinco a siete días. Esta fase de aumento continuo de la actividad de las transaminasas ocurre durante la fase preictérica de la enfermedad, momento usualmente acompañado por fiebre, anorexia, náuseas y dolor abdominal. La Ictericia, cuando se presente se detecta en el período de máxima actividad de las transaminasas. El período de actividad transaminada elevada es normalmente de unas dos semanas persistiendo raramente más de tres. En general la Hepatitis tiende a ser anictérica y más benigna en los niños que en los adultos. En éstos la enfermedad se caracteriza por síntomas constitucionales más severos y por un período de ictericia más pro-

longado. El período de incubación es esencialmente el mismo tanto si la transmisión ha sido oral como parenteral.

Aspectos epidemiológicos. — El modo de transmisión es fundamentalmente a través de la ruta oral - fecal. Sabemos hoy que la transmisión parenteral es también posible. Y en efecto, aunque se ha demostrado que la Hepatitis infecciosa se transmite fácilmente por inyección, no se cree que la fase virémica de la inyección sea prolongada, ni que exista el estado de portador, de modo que el reservorio natural de la infección en la comunidad, está formado por individuos, sobre todo niños, que están transitoriamente infectados. Por otro lado, no obstante, la Hepatitis antígeno Australia negativo es mucho más frecuente de lo que se había esperado después de las transfusiones sanguíneas, o de otras inyecciones parenterales. Si ello significa que existe, contrariamente a lo dicho antes, un número significativo de portadores sanos para este tipo de Hepatitis aguda, queda por establecer. En conjunto la utilización del antígeno Australia como denominador específico de la Hepatitis de largo período de incubación ha demostrado que la clasificación clínica de la enfermedad en "Infecciosa" y "Sérica" es demasiado rígida y necesita modificarse de acuerdo con la Historia natural de la Hepatitis sérica. Pero lo que sí puede afirmarse, es que el papel de la inyección parenteral en la diseminación de la Hepatitis infecciosa ha sido poco valorado en el pasado.

Estudios experimentales han demostrado la presencia del virus en las heces de personas con enfermedad activa (tanto si la enfermedad fue adquirida oralmente o parenteralmente). El virus se detecta en la sangre de dos a tres semanas antes de la aparición de la ictericia clínica: finalmente no se detecta 7 días después del comienzo de la ictericia clínica. El virus se detecta en las heces dos o tres semanas antes del comienzo de la ictericia y dentro de los 8 días que siguen a la aparición de ésta. La presencia del virus en la orina ha sido evidenciada por FINDLAY y WILLCOX y por GILES y colaboradores. En ambos estudios la orina infectante fue coleccionada en el primer día de la aparición de la ictericia.

Aspectos inmunológicos. Diferentes estudios demuestran la presencia de inmunidad homóloga tras la infección causada por Hepatitis A. Sin embargo, no hay evidencia de la existencia de inmunidad heteróloga: la infección producida por el virus A no protege al sujeto contra la exposición subsecuente del virus tipo B y viceversa (no hay inmunidad cruzada).

Hepatitis viral tipo B, cepa MS-2. Tras un período de incubación de aproximadamente unos 60 días, los valores de transaminasa sérica aumentan gradualmente alcanzando su punto máximo unos 30 días más tarde. La ictericia cuando es presente, ocurre en este momento. Artralgias pueden presentarse hasta unas seis semanas antes del comienzo de la ictericia, igualmente urticaria puede observarse en la fase

preictérica de la enfermedad. Fiebre, cuando presente y anorexia se observan inmediatamente antes de la aparición de la ictericia. Dolor abdominal e hígado doloroso a la palpación se observan también en este período. Los valores de transaminasa pueden persistir elevados durante varios meses antes de volver a los valores normales.

El período de incubación de la Hepatitis B depende de la ruta de infección. Tras la exposición parenteral el período de incubación es aproximadamente unos 65 días. Tras la exposición oral de unos 98 días. Los estudios de BARQUER y cols. revelan la existencia de una relación inversa entre la dosis de virus B y el período de incubación. Así notaron un período de incubación medio de unos 77 días tras la inoculación de plasma no diluido infeccioso. El período de incubación se alargó a 114 días cuando el plasma fue inoculado tras dilución previa de 1.000 a 10.000 veces.

El antígeno (MS - 2 que sabemos es idéntico al antígeno Australia descubierto por BLUMBERG) aparece en la sangre unos 30 a 40 días después de la inoculación de suero infectante, es normalmente detectable de dos semanas a dos meses antes de la elevación de las transaminasas. Tras la exposición oral el antígeno aparece en la sangre 70 a 80 días después.

El anticuerpo antígeno Australia es detectado dos semanas a dos meses tras la detección inicial del antígeno.

La duración (la persistencia) del antígeno en la sangre es variable; usualmente es transeúnte, o sea la mayoría

de los portadores depuran el antígeno desapareciendo aproximadamente de una semana a dos meses tras la aparición de la ictericia. Ocasionalmente, sin embargo, un estado de portador crónico puede persistir durante años. Este estado de portador crónico puede asociarse o no a hepatitis crónica.

Aspectos epidemiológicos. — El período de infectividad de pacientes con hepatitis viral tipo B depende de la presencia o ausencia de un estado de portador crónico. La detección del antígeno en la sangre o en cualquier secreción es indicativo de la presencia del virus. Por tanto, todas aquellas secreciones contaminadas con sangre o suero deben ser consideradas infecciosas si el antígeno es detectable.

No hay evidencia objetiva convincente en la literatura de la transmisión placentaria del antígeno. El modo de transmisión del antígeno Australia a recién nacidos es todavía especulativo y además de la posibilidad de transmisión placentaria, otras posibilidades deben ser investigadas, cuales son: contaminación oral de sangre materna por parte del feto en el canal del parto; transmisión oral en el inmediato postpartum debido al contacto íntimo.

La presencia de antígeno Australia en la leche materna, no ha sido demostrada hasta la fecha (esto hasta marzo de 1972).

En cuanto a la transmisión no - parenteral de la enfermedad ha sido realizada por KRUGMAN, administrando oralmente plasma infeccioso. Aunque los tests realizados para la detección

del antígeno en los excretas u otras secreciones corporales han variado desde negativos, equívocos o positivos según los diferentes laboratorios, la evidencia epidemiológica es que el virus de la hepatitis B puede ser transmitido tras la ingesta de estos materiales (puesto que la sensibilidad del test de transmisión biológica es mucho mayor que cualquier test in vitro empleado actualmente, podemos asumir que las secreciones corporales, particularmente aquellas que pueden contener mínimas cantidades de sangre, pueden transmitir la hepatitis B si son ingeridas).

Aspectos inmunológicos. — Los estudios de KRUGMAN indican la existencia de inmunidad homóloga tras la infección por virus productor de la hepatitis B. (Es interesante constatar un caso de *reinfección* que ocurrió en uno de los casos estudiados por KRUGMAN tras la inoculación accidental de suero infectante.)

El anticuerpo (anti - antígeno Australia) no ha sido detectado de un modo consistente tras la hepatitis B en adultos; así el estudio seriado de muestras de sangre obtenidas de 11 adultos con hepatitis viral tipo B indicaron la presencia del anticuerpo en 6 de ellos.

Conclusión. — Parafraseando a KRUGMAN, estudios sobre la historia natural de la hepatitis viral han sido llevados a cabo por diferentes investigadores durante los 30 últimos años. Observaciones prospectivas de pacientes con hepatitis viral, tipo A y B han

clarificado los aspectos clínico, epidemiológico e inmunológico de la enfermedad. El descubrimiento del antígeno australiano y su asociación con el virus productor de la hepatitis B, se ha seguido del desarrollo de tests capaces de detectar tal antígeno y su anticuerpo de un modo reproducible. Esta nueva tecnología ha acelerado enormemente nuestro conocimiento de la historia natural de la enfermedad. Así en el momento actual se cree que, existen:

1.º Un grupo antígeno positivo que es menor numéricamente y probablemente homogéneo.

2.º Un grupo antígeno australiano negativo que quizás esté producido por más de un antígeno; ¿sería el de Milán uno de ellos? Esta *variedad* de agentes de la hepatitis infecciosa, parece se va confirmando, pues parecen existir pruebas derivadas de la transmisión a los marmosetos, según los trabajos de DEINHARDT.

PREVENCIÓN

En la época actual, donde los avances en las ciencias básicas y técnicas de laboratorio ocurren a una velocidad siempre creciente, es lógico pensar en la inmunización activa - vacunación, como el método más idóneo de profilaxis contra las enfermedades virales. No obstante, sabemos por experiencia que entre el descubrimiento e identificación y la obtención subsecuente de la vacuna específica, existe un lapso de tiempo de unos 5 a 10 años. Así el virus causante de la poliomielitis fue

por vez primera obtenido en cultivo puro en 1948, no siendo disponible la vacuna hasta 7 años más tarde, en 1955, cuando pasó a ser de uso general; lo mismo ocurrió en cuanto a la profilaxis del sarampión; el virus fue aislado por vez primera en 1954, la vacuna en 1963. Por otra parte, el problema es más complejo si consideramos que en este caso específico no conocemos con certeza la historia natural de la forma subclínica, inaparente de la enfermedad, que puede ser inducida, teóricamente tras la inmunización activa (peligro teórico de secuelas tardías). Existen, sin embargo, serios intentos en este sentido. Así KRUGMAN y cols., en un reciente artículo publicaron los resultados obtenidos tras el uso de una vacuna experimental contra la hepatitis tipo B, utilizando una preparación inactiva, no infecciosa, inmunogénica de suero infectante; de los 14 niños vacunados, 9 recibieron protección específica, siendo posible detectar títulos altos de anticuerpos hasta el momento presente (marzo 1972). Los 4 niños restantes sufrieron la enfermedad aunque modificada por la vacuna previa. Estudio que ha sido repetido a mayor escala y sus resultados están próximos a publicación.

En el momento presente los métodos usados en la prevención de la enfermedad se basan fundamentalmente en: 1, el uso de gammaglobulina sérica inmune, y 2, medidas de higiene general y medicina preventiva.

Consideremos primero los usos e indicaciones de la *gammaglobulina sérica inmune*.

Hepatitis tipo A

Los primeros ensayos realizados con gammaglobulina sérica inmune para la prevención de la hepatitis tipo A (antiguamente hepatitis infecciosa) fueron realizados en 1944 en el curso de una epidemia en un campamento de verano en Pensilvania. De las personas expuestas, hepatitis clínica con ictericia ocurrió en un 5 % en el grupo tratado con gammaglobulina, frente a un 45 % de casos de hepatitis ictericia en el grupo de los no tratados. Estos resultados fueron rápidamente confirmados por otros estudios similares.

Así la efectividad de la gammaglobulina sérica inmune fue firmemente establecida tras su aparición en el mercado.

La gamma globulina sérica inmune es producida a partir de donaciones de sangre y de sangre placentaria. Todos los laboratorios que la producen usan modificaciones de la técnica de Cohn para la separación de las diferentes proteínas plasmáticas. Aunque todos los lotes de gammaglobulina sérica inmune están teóricamente contaminados por virus hepatitis tipo B no hay casos descritos de hepatitis claramente atribuible a la previa administración de ésta. Que tales lotes son inocuos fue confirmado por estudios experimentales en los cuales la gammaglobulina sérica inmune fue obtenida a partir de un "pool" de plasma icterogénico. Reacciones adversas se limitan generalmente a dolor local en el sitio de la inyección. Algunos casos de shock anafiláctico descritos pueden

haberse debido a la inyección accidental intravenosa inadvertida.

En cuanto al mecanismo de protección proporcionado por la gammaglobulina sérica inmune no está todavía completamente aclarado. Se presume que es protectora porque contiene anticuerpos contra la hepatitis tipo A. La inmunidad pasiva proporcionada por el anticuerpo es una pura presunción, y es concebible, aunque improbable que la protección sea debida a una proteína que no tenga las características de un anticuerpo neutralizante. Por otra parte, si el anticuerpo es realmente el medio de protección, entonces la hepatitis A y el sarampión son las dos únicas enfermedades en las cuales la gammaglobulina (obtenida) procedente de la población general tiene un efecto protector en dosis relativamente pequeñas. De aquí proviene la creencia que la hepatitis infecciosa es una experiencia general y que la inmunidad adquirida tras la contracción de la enfermedad, es duradera.

La inmunidad pasiva es un mecanismo protector en cuanto que suprime las manifestaciones clínicas. En efecto, hay amplia evidencia clínica de que en muchos casos de infección por hepatitis tipo A la gammaglobulina suprime únicamente la enfermedad clínica. La infección inaparente en personas que recibieron gammaglobulina ha sido extensivamente confirmada usando como criterio la determinación de las transaminasas séricas.

STOQUES y cols. han sugerido que la inmunización pasiva parcial conferida por la gammaglobulina se sigue de in-

munidad activa como resultado de infección "de pequeño grado" (inmunización pasiva - activa). Algunos investigadores creen que la inmunidad pasiva - activa ocurre en ausencia de infección adquirida de un modo natural, asumiendo que las preparaciones de gammaglobulina se conducen como vacunas verdaderas debido a la presencia de virus hepatitis A neutralizado o parcialmente neutralizado.

Indicaciones. — La gammaglobulina sérica inmune debe ser administrada tan pronto como sea establecida claramente la presencia de exposición. Su valor profiláctico es mayor cuanto más pronto sea administrada en el período de incubación. Su uso a las seis semanas de la exposición o tras la aparición de la enfermedad clínica, no está indicado. Cuando administrada antes o dentro de las 1-2 semanas de la exposición a la dosis apropiada, previene la enfermedad en un 80 a 90 % de los casos.

Dosis. — Generalmente protección adecuada se obtiene tras la inyección intramuscular de 0,02 milímetros por kilogramo de peso. Durando su actividad unos seis meses.

Recomendaciones específicas. — Es práctico distinguir entre las diferentes situaciones epidemiológicas, pues cada una sugiere un modo peculiar de transmisión y por tanto las medidas preventivas correspondientes.

Contactos familiares. — El contacto

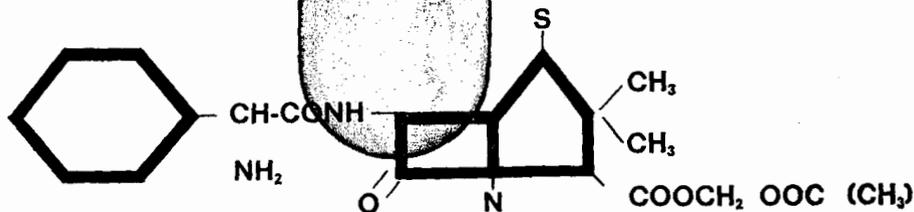
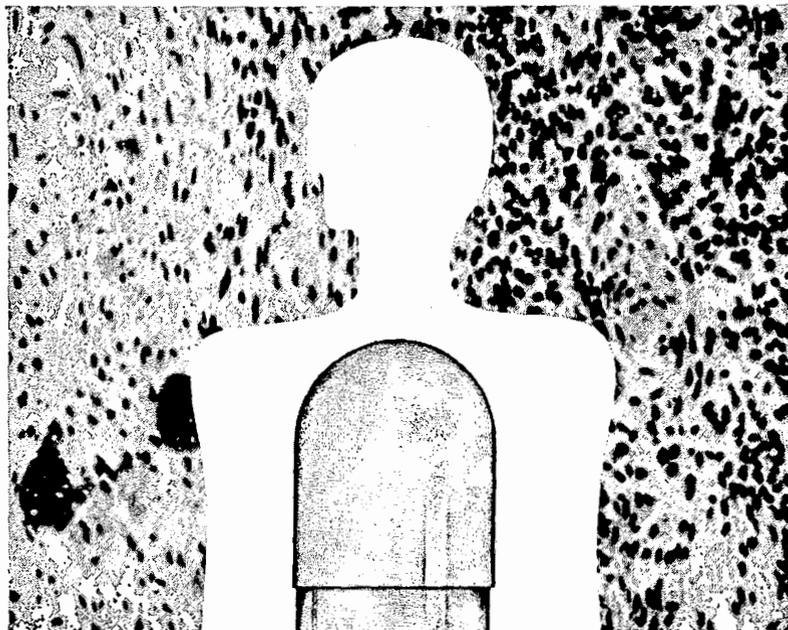
personal como el que ocurre en un medio familiar es una vía importante de diseminación de la enfermedad. Ello es particularmente cierto en niños y adolescentes, siendo menor el índice de contagio entre los adultos. La globulina sérica inmune es altamente recomendable para todos aquellos contactos familiares que no tengan síntomas de enfermedad clínica. Ante un caso de hepatitis aguda en un adulto, con hijos menores de 15 años, tras comprobar la existencia de la enfermedad con el examen clínico y pruebas de laboratorio correspondientes, si el antígeno australiano es negativo, se indica la administración de gammaglobulina a todos los hijos, si la madre es joven también se la trata con gammaglobulina. El embarazo no es una contraindicación. En las clínicas pediátricas cuando el carácter epidémico es evidente, se administra gammaglobulina a todos los contactos familiares, todo esto en el supuesto de que se trate de casos antígeno australiano negativos.

Contactos en la escuela. — Aunque la incidencia de hepatitis es alta entre escolares, no es *normalmente* un medio importante de transmisión de la enfermedad. Por tanto, la administración *rutinaria* de gammaglobulina no está indicada para el alumno o maestro expuesto.

Contactos institucionales. — En contraste con las escuelas, en instituciones tales como prisiones, centros de retrasados mentales, y similares, el índice de transmisión de la hepatitis A es al-

INACILIN

PIVAMPICILINA



RAPIDA Y COMPLETA ABSORCION
CONCENTRACIONES SANGUINEAS Y
TISULARES MAS ELEVADAS
AMPLIO ESPECTRO ANTIBACTERIANO
EFFECTO BACTERICIDA
MAYOR RESISTENCIA A LA ACCION DE LA
PENICILINASA
MAXIMA EXCRECION URINARIA
AUSENCIA DE TOXICIDAD
TOLERANCIA PERFECTA POR VIA ORAL

INACILIN es un antibiótico valioso para el tratamiento de las infecciones producidas por microorganismos gram-positivos y por una serie de bacterias gram-negativas, entre ellas E. COLI, H. INFLUENZAE, SALMONELLA y SHIGELLA. Sus altas concentraciones séricas permiten que extienda su actividad frente a cepas de PROTEUS y KLEBSIELLA

INDICACIONES

INFECCIONES DEL APARATO RESPIRATORIO
 neumonías - bronquitis agudas y crónicas - traqueo
 bronquitis - gripe, etc.
INFECCIONES DEL APARATO URINARIO

INFECCIONES GINECOLOGICAS Y OBSTETRICAS
 aborto séptico - infecciones uterinas - infecciones urinaria
 postoperatorias-endometritis - mastitis
INFECCIONES - GASTROINTESTINALES
 disenteria bacilar - enteritis - colecistitis, etc.
MENINGITIS Y SEPTICEMIA
ENDOCARTITIS BACTERIANA
INFECCIONES DE LOS TEJIDOS BLANDOS
INFECCIONES PIOGENAS EN GENERAL
 otitis - sinusitis - infecciones oculares - amigdalitis -
 osteomielitis, etc.

PRESENTACION

Envase con 12 cápsulas de 175 mg. de Clorhidrato de pivampicilina	P.V.P.	312,20 F
Envase con 24 cápsulas de 175 mg. de Clorhidrato de pivampicilina	P.V.P.	588,90 F
Envase con 12 cápsulas de 350 mg. de Clorhidrato de pivampicilina	P.V.P.	468,50 F



Laboratorios INIBSA Productos farmacéuticos
 C/ Loreto, 8 - BARCELONA-15

en el síndrome
Artropatía-Dolor
Impotencia Funcional
de la
Enfermedad
Reumática

INDOMETACINA LIADE

ANTIINFLAMATORIO
ANALGESICO
ANTIGOTOSO
ANTICOLAGENOSIS

Cápsulas con

25 mg de Indometacina
Frasco de 50 cápsulas
P.V.P. 148,10

Supositorios con

100 mg de Indometacina
Cajas con 10 supositorios
P.V.P. 88,90



to. Gammaglobulina administrada a los contactos limita de modo efectivo la extensión de la enfermedad en tales centros.

Contactos hospitalarios. — La administración rutinaria de gammaglobulina al personal hospitalario no está indicada. Aquí conviene acentuar la importancia de las medidas de higiene y programas de educación.

Hemodialisis. — La mayoría de los casos de hepatitis que afectan a los pacientes o al personal en las unidades de hemodialisis son en su mayoría hepatitis tipo B y por tanto el uso de la gammaglobulina no está indicado.

Inoculación accidental con una aguja en un medio hospitalario. — Para la persona que ha sido expuesta, tras inoculación accidental, a la sangre o suero de un paciente con hepatitis, el uso de la gammaglobulina está formalmente indicado. Aun cuando hay casos en que creemos saber con certeza que se trata de hepatitis tipo B hay que administrar empíricamente, gammaglobulina.

Hepatitis tipo B

Aquí antes de discutir la utilidad de la globulina (gammaglobulina) en la prevención o modificación de la hepatitis tipo B —si es que existe tal efecto—, revisemos primero las medidas de higiene general y medicina preventiva que controlan la diseminación de la enfermedad. Para ello consideremos

por separado las distintas fuentes de contacto y transmisión de la hepatitis tipo B.

Hepatitis asociada a transfusiones de sangre. — Enumeremos primero las medidas que hoy día se efectúan en los centros hospitalarios modernos. Discutamos a continuación las razones que obligan a una tal política preventiva. Estas medidas preventivas comprenden:

A. Aumentar la calidad de la población de donantes de sangre (eliminación de donantes profesionales, eliminación de donantes adictos a drogas, eliminación de donantes con historia de hepatitis, etc.).

B. Notificar al banco de sangre todos aquellos casos de hepatitis B asociados a transfusiones de sangre.

C. Efectuar frecuentes determinaciones de antígeno australia en la población donante para eliminar a los portadores crónicos sin enfermedad clínica aparente. Y aquí cabe preguntar: ¿Es frecuente la incidencia de portadores de antígeno australia en la comunidad? Según recientes estudios de COSSART (1971) que se expresa así: entre 2.048 mujeres, encontró tres positivos y comparándolo con los resultados del estudio americano; 1.200 hombres de las fuerzas aéreas, donde se encontró un positivo, saca como frecuencia de portadores en la población general el 1/800. Y en este mismo trabajo es señalado un hecho que merece ser resaltado: en efecto los cuatro

portadores de antígeno australia fueron comprobados 6 meses después y tres de los cuatro se habían vuelto negativos, pero uno de estos tres es actualmente otra vez positivo. Esta observación parece señalar que existen portadores transitorios de antígeno, y ello constituye una dificultad más para determinar el origen de la infección de la hepatitis postransfusional. SOULIER, desde París, ha estudiado también a los portadores transitorios de antígeno.

Los donantes con anticuerpo positivo merecen comentario aparte.

D. Administrar sangre sólo cuando sea imprescindible.

E. No administrar más sangre que la necesaria.

F. Seguir de cerca la hemoglobina y el hematocrito como índices de la necesidad de transfusión.

Veamos ahora, como dijimos, las razones que animan tales medidas. Factores genéticos y ambientales parecen ser importantes determinantes en la variación amplia de las incidencias del antígeno hepatitis B en diferentes poblaciones. Asimismo, la incidencia de la hepatitis postransfusión y antígeno hepatitis B varían de acuerdo a factores tales como: estatus socioeconómico del donante, si es voluntario o pagado, si el donante pagado es un "transfusionista" y si el donante es un conocido adicto a narcóticos. En un estudio reciente en los U.S.A. (1972) de la incidencia de hepatitis postransfusión, 1,5 % de más de 1.000 pacien-

tes que recibieron como promedio 7 unidades de sangre de donantes *voluntarios* desarrollaron hepatitis clínica, en contraste; 5,3 % de 625 pacientes que recibieron una cantidad similar de sangre proveniente de *donantes pagados* desarrollaron hepatitis.

Estudios realizados han arrojado resultados similares, sugiriendo un riesgo de 5 a 15 veces superior de hepatitis postransfusional tras el uso proveniente de fuentes comerciales (donantes pagados). En estudios realizados en Nueva York, Barcelona, Tokio y Filadelfia, la incidencia de antígeno hepatitis B en sangre comercial fue de 2 a 15 veces mayor que en la sangre proveniente de donantes voluntarios, tal como se indica en la siguiente tabla:

Ciudad	Pagados	D.
		volunt.
Nueva York	1,22 %	0,09 %
Barcelona	1,0 %	0,4 %
Tokio	2,2 %	1,2 %
Filadelfia	1,57 %	0,11 %

Es evidente que para un estudio más crítico de la verdadera incidencia del antígeno en las diferentes poblaciones estudiadas, un análisis detallado de los diferentes métodos empleados para la detección de éste, debe tener presente. Hic et nunc, quiero mencionar el hecho de que este punto tiene particular importancia, y hay todavía cantidad de artículos en la más reciente literatura discutiendo aspectos que atañen a la sensibilidad y especificidad de los diferentes medios empleados para la de-

tección del antígeno (véase, por ejemplo, el artículo LANCET, enero 1973, "Partículas antígeno australia positivas —falsamente positivas— en cirrosis biliar primaria, con microscopia electrónica", donde los autores del artículo concluyen que la microscopia electrónica como único método, no es un método de absoluta confianza para la detección del antígeno. Hecho en contradicción aparente con otra literatura igualmente reciente.

La intención última, al determinar la incidencia de antígeno de la hepatitis B en los diferentes grupos de población —donantes— y el evitar la transfusión de sangre antígeno australia positivo es desde luego disminuir la incidencia de la hepatitis postransfusión. Que tal resultado ha sido alcanzado es un hecho; aunque hasta qué grado no ha sido establecido. Como conclusión, pues, toda aquella sangre que deba ser usada para transfusión, debe ser analizada con los medios más sensitivos disponibles para la detección del antígeno, poblaciones de donantes con mínima incidencia de antígeno hepatitis B deben ser usadas, y a su vez tales poblaciones deberían ser constituidas, cuando factible, por donantes voluntarios.

Conviene hacer notar siguiendo a HOLLAND que aun empleando las técnicas más sensitivas, como es el radioinmunoensayo, para la detección del antígeno, no todos los portadores pueden ser detectados actualmente y por tanto no todas las hepatitis B pueden ser prevenidas, tal como queda ilustrado en un estudio reciente.

Transfusión de sangre anticuerpo antiantígeno australia. — Sabemos que la transfusión de sangre conteniendo antígeno australia positivo está frecuentemente asociada al desarrollo de hepatitis en el receptor. Sin embargo, la inocuidad de la transfusión de sangre conteniendo anticuerpo antígeno australia (anti - HBA) permanece incierta. La posibilidad de que una tal sangre contenga virus infeccioso ha preocupado a los Bancos de sangre y ha creado la duda de si su uso debe ser prohibido. Las razones se basan en la posibilidad de que el virus permanezca infectivo a pesar de hallarse unido al anticuerpo, o que el anticuerpo anti - HBAG esté dirigido contra un componente no estructural del virus. Aunque no existe evidencia objetiva respecto a cualquiera de las dos posibilidades apuntadas, las implicaciones son considerables, pues el desarrollo de tests para la detección de anti - HBAG en la población de donantes requiere técnicas rápidas y sensitivas que en el momento actual están más allá de las posibilidades de la mayoría de los Bancos de sangre. Por otra parte, una tal medida resultaría en la eliminación de un número significativo de donantes potenciales.

Existen dos artículos en la literatura más reciente (1972) que se dirigen a este problema, GUCK y PACNIC de la Columbia Univ, Nueva York, estudiaron dos series de pacientes. La primera serie recibió transfusiones de sangre conteniendo cantidades suficientes de anticuerpo como para ser detectadas por técnicas de inmunidifusión. La se-

gunda serie consistía en receptores de sangre conteniendo pequeñas cantidades de anticuerpo que requerían el uso de la técnica de hemaglutinación, mucho más sensitiva para su detección. El grupo control consistía en receptores de sangre negativa para antígeno australia y anticuerpo. Si bien la hepatitis fue observada en los receptores de sangre con anticuerpo anti - HBAG la frecuencia con que ésta se presentó fue comparable a la del grupo control.

Tal observación descrita constituye un ensayo in vivo de infectividad, y en la ausencia de métodos de cultivo de tejidos, es la única vía disponible actualmente para el estudio de una tal cuestión. Tales hallazgos no confirman la idea de que la transfusión de sangre conteniendo anticuerpo sea especialmente contagiosa y no proveen bases objetivas para la prohibición de la transfusión de sangre anticuerpo positiva. Una experiencia similar realizada por CAGGIANO en Sacramento Foundation Blood Bank, California condujo al mismo resultado, en la pequeña serie estudiada no hubo casos de hepatitis tras la transfusión de sangre anticuerpo positiva. En el momento presente, pues, no existe ninguna regulación o guía a este respecto, estudios prospectivos controlados realizados sobre un mayor número de donantes están por ser realizados. No obstante son varios los investigadores de reconocido prestigio que rechazan donantes con anticuerpo positivo.

En cuanto a los puntos D, E y F, las razones son claras: es evidente que cuanto más unidades de sangre se em-

plean mayor es el riesgo de la hepatitis postransfusión. Por ello cuando una tal situación ocurre es altamente deseable emplear sangre proveniente de una sola fuente.

Hepatitis asociada a transfusión de plasma

Aquí el problema no interesa ser revisado extensivamente, pues no tiene la importancia numérica que tiene el anterior; sin embargo, en centros colectores de hemofílicos donde el uso de productos derivados de la sangre es elevado (para prevenir o parar las hemorragias principalmente intraarticulares de la hemofilia por deficiencia congénita de factor VIII y IX, se emplean grandes dosis de "cryo - precipitate, y "hemophac" productos comerciales obtenidos a partir de plasma humano que contiene cantidades elevadas de factores VIII y IX respectivamente). Ello es factor importante. Conviene, sin embargo, subrayar una vez más que siempre que está indicada la infusión parenteral de coloide en sujetos tales como nefróticos, hipotensos, quemados extensos, se emplearán soluciones puras de albúmina —enormemente caras por cierto— evitando el uso de plasma humano, si se quiere evitar el peligro de hepatitis.

Hepatitis asociada al uso de jeringas u otros instrumentos. — En cuanto al uso de agujas y jeringuillas se refiere serán usados una sola vez. En cuanto a otros instrumentos una esterilización adecuada (autoclave) es obligada.

Hepatitis asociada al uso de narcóticos. — El problema parece no ser importante en nuestro país. Sin embargo, en los U.S.A. y otras naciones es un factor importante en todas las grandes ciudades. Incrementar el nivel de educación, elevar el estatus socio-económico, etc., son medidas que a la larga pueden resultar eficaces.

Hepatitis asociada a los tatuajes. — Control sanitario. Esterilización adecuada del instrumental.

Uso de la gammaglobulina sérica inmune en la hepatitis B

Es un hecho universalmente aceptado que la gammaglobulina es efectiva en la prevención o modificación de la hepatitis tipo A. Su papel en la prevención de la hepatitis tipo B es todavía incierto. El estudio realizado con la cooperación de 14 hospitales y afectando a más de 5.000 pacientes transfundidos que sufrieron diferentes tipos de cirugía vascular, la hepatitis no fue prevenida tras el uso de gammaglobulina administrada en la primera, cuarta y séptima semanas postoperatorias. Sin embargo, en Alemania, CREUTZFELDT y cols., en un estudio controlado mostraron que una solución de gammaglobulina al 5 %, tratada con medios enzimáticos para uso intravenoso, y añadida a la sangre antes de ser transfundida, tenía un efecto profiláctico. Más recientemente KATZ y cols. desde Chile han mostrado una reducción significativa en la incidencia de hepatitis posttransfusional con ictericia en pa-

cientes que recibieron gammaglobulina modificada añadida a la sangre antes de transfusión cuando tal grupo se comparó con controles que recibieron sangre sola. (La gammaglobulina fue previamente modificada con el método suizo - hidrolisis, añadiendo 10 ml en una solución del 6 % a cada unidad de sangre.) Si tales resultados se confirman, y tales preparaciones de gammaglobulina son de verdad valiosas en cuanto a la prevención de la hepatitis posttransfusional se refiere una presión considerable va a ser ejercida en una tal dirección, y es posible que si se demuestra su efectividad de un modo claro, métodos de control para el uso de la gammaglobulina serán necesarios, pues, la producción actual de ésta es insuficiente para tal fin.

Otras alternativas en cuanto a la prevención de la hepatitis B se refiere, deben ser encontradas. Una posibilidad sería el uso de suero con un alto título de anticuerpo específico. En un artículo reciente de PRICE y cols. se describe la preparación de gammaglobulina sérica inmune, conteniendo un alto título de anticuerpo contra el antígeno hepatitis B. Tal gammaglobulina especial tiene un título de 50.000 a 100.000 veces superior a la gammaglobulina sérica inmune standard. Una tal gammaglobulina "hiperinmune" ha sido empleada por KRUGMAN y cols. en la prevención o modificación de la hepatitis B; cuando administrada 4 horas tras la exposición parenteral de suero infectante, de los 10 sujetos que fueron expuestos, sólo 4 desarrollaron hepatitis, comparado a un 90 % de casos cuan-

do una tal exposición se efectúa en grupo de control.

Los artículos previamente citados son los más brillantes y sobresalientes de la literatura actual. Parecen indicar, en conjunto que la gammaglobulina tiene su lugar en la prevención o modificación de la hepatitis tipo B. Sin embargo no podemos sacar conclusiones apresuradas de unos pocos estudios.

Un proyecto más ambicioso y que afecte a un gran número de individuos, para que así tenga validez estadística rigurosa es necesario. Y un tal estudio está ya en marcha en América, participan en él 28 grandes centros, y tres tipos de población son investigados:

- 1.º Sujetos con hepatitis fulminante.
- 2.º Personas con inoculación accidental.
- 3.º Pacientes y personal de las unidades de hemodialisis.

Así todos aquellos casos de inoculación accidental de suero infeccioso hepatitis B, son tratados:

Ya con gammaglobulina sérica inmune.

Ya con gammaglobulina hiperinmune.

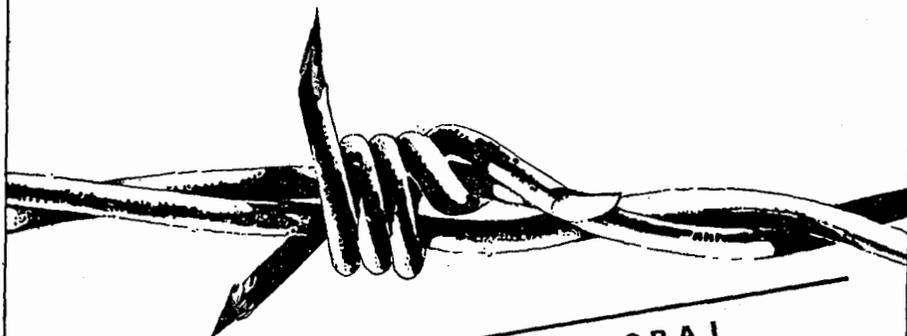
Ya con Placebo.

Siguiendo un código cerrado, en el que ni médico, ni el paciente sabe cuál de ellos ha sido administrado, el código será abierto de aquí a dos años cuando conclusiones más definitivas a este respecto puedan ser anunciadas.

Mi hijo que está en U.S.A., de médico residente en el Michael Reese Hospital (Chicago) y uno de los 28 centros que participan en el programa descrito, me refería el doctor NAUREDA, médico interno de nuestro hospital, se inoculó accidentalmente, cuando estaba sacando sangre a una paciente con hepatitis fulminante, que murió 5 días más tarde en atrofia amarilla aguda. El quiso participar en el programa y tras recibir "unas inyecciones" desarrolló una hepatitis icterica típica, antígeno australia positivo, que curó sin dejar secuelas. No sabremos si las inyecciones recibidas contenían, placebo, gammaglobulina sérica inmune o la hiperinmune de PRICE. Tendremos que esperar dos años para saberlo.

El problema, de gran importancia práctica, de la profilaxis de la hepatitis vírica preocupa intensamente, y es estudiado de una manera exhaustiva, y aunque no se posea un conocimiento completo y total de la historia natural de la hepatitis vírica, una idea concreta, si, emerge de la masa enorme de la literatura publicada y los avances son patentes y constantes en todos los campos. Y como ejemplo de hasta dónde se ha llegado en uno de estos campos: microscopia electrónica, véase el artículo publicado en el New England Journal of Medicine (marzo 1973), donde según los autores el estudio con microscopia electrónica de las partículas que componen el antígeno australia pueden ser de valor pronóstico en la hepatitis aguda: es como decir, cuando se tenga un caso de hepatitis aguda antígeno australia positivo, examinen el suero

tétanos !



¡ AHORA !
CON JERINGA Y AGUJA ESTERILES

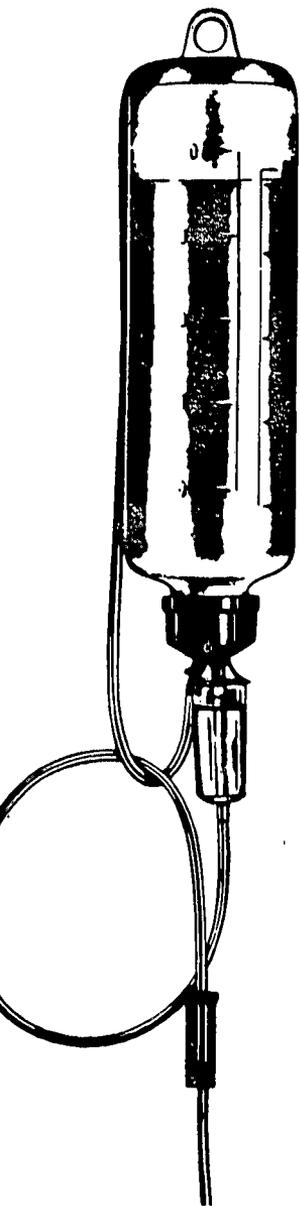
GAMMA GLOBULINA HUBBER ANTITETANICA

P.V.P. 491,10 Ptas.

PRESENTADA EN VIAL CON 500 U.I.

DOSIS PROFILACTICA DE SEGURIDAD EN NIÑOS Y ADULTOS

Hemoce*



sustituto
del plasma
a base de
polipéptidos

siempre
dispuesto

P.V.P. Plas. 363'90



Conocido internacionalmente
como **Haemaccel**



BEHRINGWERKE AG
MARBURG-LANN

Schering

con microscopia electrónica: si el enfermo tiene abundancia de partículas de Dane, es muy probable que desarrolle enfermedad crónica activa, ello de confirmarse será muy importante, pues será el único signo pronóstico al comienzo de la enfermedad.

En nuestro país, y en esta tierra catalana en particular hay ya un muy notable grupo de investigadores de estos problemas; microscopia electrónica incluida, gente joven, pero ya extraordinariamente preparada y que sigue día a día estos estudios interviniendo en ellos. Estoy seguro, conozco la capaci-

dad científica de los catalanes que aportarán mucho, y lo que es importante, formarán escuela, y formar escuela es crear ambiente científico perdurable, pues está claro que sin crear ambiente científico no se puede crear, hacer ciencia.

* * *

Los Académicos doctores A. GALLART ESQUERDO, AGUSTÍN GÓMEZ y el Presidente Prof. PEDRO DOMINGO comentaron favorablemente la disertación del autor, en especial la profilaxis de la enfermedad.