

Hepatitis Infecciosa *

Por F. O. MacCALLUM, B. Sc., M. D.

Aunque durante el siglo XIX la ictericia ha aparecido en forma epidémica en varias ocasiones en diferentes países, no fué hasta 1912 cuando Cockayne en Inglaterra hizo observar que parecía haber dos formas de ictericia infecciosa, una que se caracterizaba por fiebre alta y mortalidad considerable y otra casi afebril y relativamente benigna. La forma grave, descrita por primera vez por Weil, se demostró ser causada por una leptoespira. La forma benigna consiste principalmente en casos de hepatitis infecciosa que pueden ser epidémicos y quizás esporádicos. También existe probablemente un pequeño número de casos de verdadera ictericia catarral y obstructiva, a consecuencia de bloqueo de las vías biliares debido a un tapón mucoso o a inflamación de sus paredes. Ciertos grupos de investigadores, especialmente en Alemania, consideran que existe una distinción clínica entre estos dos tipos de forma benigna, y que el tipo catarral es el causante de los casos esporádicos. Esto resultaría un punto debatible que sólo puede ser resuelto mediante un número extraordinario de biopsias hepáticas en dichos casos, o por aislamiento de un agente causante junto con una prueba diagnóstica de laboratorio.

Distribución de los casos

La enfermedad sigue de ordinario un curso benigno, ocurriendo la mayoría de los casos en niños en edad escolar. Sin embargo, de vez en cuando se presentan brotes de tipo más severo que se extienden a la población adulta y pueden resultar en un aumento en el número de casos fatales según fué comunicado por Wallgren (1930) y Bergstrand (1930) en Suecia.

Como en guerras anteriores, esta enfermedad se ha hecho muy frecuente en las fuerzas combatientes. Van Rooyen & Gordon (1942) y Cameron (1943) han descrito un gran número de casos en Libia, Egipto, y Palestina. Dietrich (1942), Gutzert (1942), Stuhlfauth (1941), Jacobi (1942) y otros, han descrito gran número de casos entre las tropas alemanas, en los Países Ocupados y en los diversos frentes. Ford (1943) ha hecho una buena descripción de una epidemia de hepatitis en la población civil inglesa.

* Cortesía del B. M. I. S.

Cuadro clínico

Los síntomas y signos de los casos individuales y grupos de casos pueden variar considerablemente, pero un cuadro de conjunto de la enfermedad sería poco más o menos como sigue: La aparición va frecuentemente marcada por fatiga, dolor de cabeza, pérdida de apetito y un sarpullido urticarial o morbiliforme. Puede presentarse fiebre, náuseas y vómitos, diarrea o estreñimiento y dolor abdominal o una sensación de pesadez, así como dolores y molestias generalizados y rigidez de las articulaciones. Cuando estos síntomas han durado un período variable, aparece por regla general la ictericia. Como alternativa, puede haber un período libre antes de su presentación, o puede ser el primer signo que se observe. Algunos casos pueden presentar una biliuria pasajera y no llegar a ser nunca clínicamente ictericos. El paciente suele sentirse mucho mejor al aparecer la ictericia. En la inmensa mayoría de los casos la ictericia desaparece en una a cuatro semanas, pero algunos casos pueden progresar a una atrofia aguda subhepática, y alguno que otro puede fallecer con atrofia amarilla aguda.

Etiología y modo de transmisión

Las observaciones de exposiciones breves y las únicas posibles hechas por Booth & Okell (1928) y Pickles (1939), indican que el período de incubación es aproximadamente de 20 a 40 días. Sin embargo, debe tenerse en cuenta la posibilidad de un período más largo de incubación en determinadas condiciones, porque se han visto casos en los que parecía que una infección latente se había manifestado cuando la resistencia del paciente quedó disminuida por otra enfermedad o por extremada fatiga. Se ha considerado que el modo de difusión tiene lugar con mayor frecuencia mediante la infección por gotitas respiratorias. Algunos autores en Escandinavia y Alemania han dado preferencia a la vía oral mediante agua contaminada, etc. pero no hay indicios en Gran Bretaña de que la infección pueda proceder de leche, agua, o alimentos.

En los últimos años se han producido casos de ictericia clínicamente semejante a consecuencia del empleo de determinadas series de suero de convaleciente de sarampión, suero adulto, plasma de convaleciente de paperas, y vacuna de fiebre amarilla que contenía

suelo de adultos al parecer sanos. En 1937 Findlay & MacCallum describieron casos de ictericia acaecidos en individuos a los dos a siete meses de haber sido inoculados con determinadas series de vacuna contra la fiebre amarilla. Para la vacuna se usó suero humano de donadores normales y en la mayoría de los pacientes se dió con la vacuna suero hiperinmune procedente de casos restablecidos. Ninguno de los sueros utilizados pudo ser seguido hasta un donador que se supiese atacado de ictericia en el momento de ser sangrado. Todos los sueros se conservaron mediante la adición de tricresol al 0.2 por ciento, y se guardaron en ampollas cerradas a 2° C. Antes de usarlo, el suero se pasó por un filtro Seitz K y a continuación todos los sueros se calentaron a 56° C. durante media hora. En 1939, después de cuidadosa comprobación de todas las fases del proceso. Findlay, Mac Callum & Murgatroy llegaron a la conclusión de que el origen del agente icterógeno era probablemente el suero humano que había sido introducido en los cultivos de tejidos con virus de fiebre amarilla del cual se había hecho la vacuna y posiblemente propagado allí con el virus de la fiebre amarilla. Esto no ha quedado todavía confirmado. Incidentes semejantes en mucho mayor escala han sido comunicados por Soper & Smith (1940) y por Fox, Manso, Penna & Pará (1942) del Brasil, así como por lo Oficina del Cirujano Jefe del Ejército de los Estados Unidos en 1942. En la mayor parte de los casos la enfermedad sigue un curso benigno semejante al de una hepatitis infecciosa, pero también se ha presentado un corto número de casos fatales. Ha quedado establecido que la afección no es propiamente una forma de fiebre amarilla. En el momento actual, la diferencia más notable entre ambas afecciones estriba en la ausencia aparente de casos secundarios entre las personas en contacto con individuos atacados de ictericia post-vacunal. El intervalo entre la inoculación y la aparición de la enfermedad es asimismo considerablemente más larga que el período de incubación ordinariamente aceptado en la hepatitis infecciosa, pero esto puede estar relacionado con la vía de la infección. La opinión más favorecida es que en la mezcla común de sueros empleados en tales ocasiones se ha incluido suero procedente de un individuo en la fase de incubación de la hepatitis infecciosa. Sin embargo, hasta tanto se aisle el agente infectivo no puede quedar descartada la posibilidad de que la enfermedad esté causada por algún otro factor presente en determinados sueros humanos.

Desde la introducción de drogas arsenicales en el tratamiento de la sífilis, muchas clínicas diferentes han comunicado casos de ictericia ocurridos en fases variables del tratamiento. En los primeros días algo de ello pudiera haber sido una verdadera intoxicación arsenical debida a series impuras de la droga. Sin embargo, en los últimos años, la prueba ulterior de cantidades que se suponía culpables por toxicidad animal no vinieron en apoyo de tal hipótesis. Desde la última guerra el interés por la ictericia debida a arsenoterapia no ha sido tan grande como debiera, pero en la actualidad ha resucitado debido a los efectos de esta enfermedad entre los soldados. Muchos venereólogos consideran que el problema ha quedado resuelto mediante el empleo de preparados menos tóxicos, tales como mafarseno (*m*-amino-*p*-hidroxifenilarsenoxido). Por otra parte, muchos patólogos se inclinan a creer en la posibilidad de que, a consecuencia del tratamiento con la droga, el hígado se vuelve más susceptible al virus hipotético de la hepatitis infecciosa. Otra posibilidad, según fuera mencionada por Bigger (1943) y otros, es la de que sangre infecciosa procedente de un paciente pase a otro debido a esterilización defectuosa de las jeringas.

Andersen (1937) pretende haber infectado cerdos con material procedente de casos con hepatitis infecciosa en Dinamarca, pero por desgracia en el país existía hepatitis porcina en aquel momento, de manera que los resultados son difíciles de determinar. Siede & Meding (1941), y Siede & Luz (1943) han comunicado la transmisión a embriones de pollo en desarrollo. Otros investigadores no han logrado confirmar ninguno de dichos resultados ni transmitir la enfermedad a ningún animal de laboratorio. Sin embargo, Dresel, Meding & Weineck (1943) han dado cuenta recientemente de la infección de canarios inoculando jugo duodenal y orina procedente de seres humanos en la fase preictérica de la enfermedad. Varios investigadores han llevado a cabo experimentos con voluntarios humanos, en pequeña escala. Voegt (1942) ha dado cuenta de la transmisión positiva mediante administración oral de pequeñas cantidades de jugo duodenal e inyección subcutánea e intramuscular de suero y sangre procedente de casos de hepatitis infecciosa. Cameron (1943) inyectó suero y sangre completa subcutáneamente en 7 voluntarios. De los seis que pudo seguir viendo, todos ellos tuvieron ictericia al cabo de uno a seis meses. Recientemente, Oliphant, Gilliam & Larson (1943) han conseguido de-

mostrar que el suero de un grupo de individuos que habían presentado ictericia a consecuencia de inoculación con series icterógenas de vacuna de fiebre amarilla, fué capaz de producir la enfermedad cuando se inoculó subcutáneamente a un segundo grupo de individuos. Fué posible practicar otro nuevo pase a un tercer grupo de normales con el suero de los del segundo grupo que habían tenido ictericia. El suero tomado durante la fase pre-ictérica fué icterógeno pero el tomado de un enfermo a los dos meses y medio de haber tenido ictericia no consiguió producirla en 15 voluntarios inoculados. El agente icterógeno no se inactivó por calentamiento a 56° C. Durante 30 minutos, pero después de la exposición a rayos ultra-violeta de 2650 A durante una hora y de 2537 A durante hora y media, una serie icterógena de vacuna no logró producir ictericia en 10 voluntarios. Como en todos los experimentos comunicados anteriormente, los intentos para infectar animales de laboratorio, incluso el hámster de Siria (*Cricetus auratus*) y el "cotton rat" (*Sigmodon hispidus*) fracasaron todos. Con el propósito de demostrar la naturaleza infecciosa de la llamada ictericia por vacuna de fiebre amarilla, Findlay & Martin (1943) recogieron lavados nasofaríngeos de tres pacientes que se creyó padecían la enfermedad. Los lavados se instilaron intranasalmente en tres individuos supuestos normales, todos los cuales se dice que presentaron ictericia a los 28, 30 y 56 días respectivamente. Si la ictericia por vacuna de fiebre amarilla es una forma de hepatitis infecciosa, es notable que no haya habido gran cantidad de casos registrados entre los individuos en contacto con dichos casos. Es preciso una gran labor todavía antes de poder llegar a una conclusión obtenida de dichos resultados experimentales.

Biopsia por aspiración del hígado tal como la practicaron Iverson & Rhoholm (1939) y Dible, McMichael & Shedlock (1943), es un gran paso, que ayuda a aclarar nuestra comprensión del cuadro histológico concomitante que anteriormente estaba basado casi por completo en material post-mortem de casos que presentaron atrofia aguda. La labor de Dible y sus colegas, al demostrar un cuadro común en la hepatitis infecciosa, ictericia por arsenoterapia y la llamada ictericia de suero, tiene especial interés.

Hasta que se aísle el agente causante y se transmita la enfermedad a un animal de laboratorio, o se descubra alguna prueba diagnóstica de laboratorio, la cuestión de modo de transmisión y relación

etiología de estas diversas afecciones debe permanecer en gran parte teórica.

Tratamiento

El tratamiento de la afección ha cambiado algo últimamente dándose mayor importancia a un mayor contenido en la dieta tanto en proteínas como en hidratos de carbono. Como resultado de la labor experimental en ciertos tipos de intoxicación, tal como la de Miller, Ross & Whipple (1940), con cloroformo en perros, se ha considerado que las proteínas con un elevado contenido de aminoácidos conteniendo azufre, metionina y cistina, pudieran ser útiles en el tratamiento de esta afección.

(Como el espacio no permite mencionar todos los trabajos importantes sobre los temas discutidos, a continuación se dan algunos trabajos o referatas seleccionados en los cuales se describen los métodos).

- Andersen, T. T. (1937), *Acta med. scand.*, 93, 269.
 Andersen, T. T., & Tuboius, S. (1938), *Acta med. scand.*, 95, 497.
 Bergstrand, H. (1930). *Ueber nie akute und chronische gelbe Leberatrophie*. Leipzig.
 Bigger, J. W. (1943), *Lancet* 7, 457.
 Booth, W. G. & Cecil, C. C. (1928), *Publ. Hlth.*, 41, 397.
 Cameron, J. D. S. (1943), *Quart. J. Med.*, 12, 139.
 Cochkrayz, E. A. (1912), *Quart. J. Med.*, 4, 1.
 Dible, J. A., McMichael, J. & Sherlock, S. P. V. (1943), *Lancet*; 2, 402.
 Diebich, S. (1942), *Dtsch. med. Wschr.*, 68, 5.
 Dresel, E. G., Meding, B., & Weirack, E. (1943), *Z. Immun-Forsch.*, 103; 129.
 Findlay, G. M., & MacCallum, F. O. (1937); *Trans. roy. Soc. trop. Med Hyg.*, 31, 297; (1938), *Proc. roy. Soc. Med.*, 31, 799.
 Findlay, G. M., MacCallum, F. O. & Murgatroyd, F. (1939); *Trans. roy Soc. trop. Med. Hyg.*, 32, 575.
 Findlay, G. M., & Martin, N. H. (1943), *Lancet*; 1, 678.
 Fox, J. P., Marco, C., Penna, H. A., & Pará, M. (1942), *Amer. J. Hyg.*, 36, 68.
 Gutzeit, K. (1942), *Münch, med. Wschr.*, 89; 161 & 185.
 Hoyle L. (1943) *Monthly Bulletin Min Hlth. & Emerg. Pub. Hlth Lab. Service*, 2, 99.
 Iversen, P., & Roholm, K. (1939); *Acta med. scand.*, 102; 1.
 Jacobi, J. (1932), *Münch, med. Wschr.*, 89, 615.

- Miller, L. L., Ross, J. F., & Whipple, G. H. (1949), *Amer. J. med. Sci.*, 199, 204.
- Mitchhell, H. S. (1943). *Canad med. Ass. J.* 48; 94.
- Oiphant, J. W., Guillian, A. G., & Larson, C. L. (1943); *Pub. Hlth. Rep. Washington*; 58; 1233.
- Pickles, W. H. (1939). *Epidemiology in Country Practice*; Bristol.
- Siede W. & Luz, K. (1943). *Klim Wschr.*, 27.70.
- Siede W.; & Meding; G. (1941); *Klin. Wschr.*; 20; 1065.
- Soper, F. L.; & Smith; H. H. (1938); *Amer. J. trop. Med.*; 18; 11.
- Stuhlfauth, K. (1941); *Dtsch. Medicarzt.* 6; 591.
- Surgeon-General's Office. Washington; Circular Letter No. 95 (1942); *J. Amer. med. Ass.* 120; 51.
- Van Rooyen; C. E.; & Gordon; (1942); *J. R. A. M. C.*; 79; 213.
- Voegt, H. (1942); *Münch; med. Wschr.* 89; 76.
- Wallgren, A. (1930); *Acta paedatr.* Stockh.; 10; Supp. 1; 1.

B. M. I. S.

ACTUALIDADES

Un brote de ictericia catarral epidémico

por L. R. Edwards, *British Medical Journal*, 1, 474-475, 17/4/43.

En el pasado, la mayoría de los brotes de ictericia catarral epidémica en Gran Bretaña han atacado áreas rurales. Parecería, sin embargo, que el habitante de las ciudades tiene escasa inmunidad contra la enfermedad como lo demuestra el presente artículo acerca de un brote en una área urbana.

Entre los niños y los maestros de las escuelas de una gran ciudad se produjeron 64 casos de ictericia catarral. La epidemia comenzó en una escuela, durando varios meses, y luego apareció después de unas vacaciones de verano en otras escuelas de los alrededores. Comenzó en la primavera y continuó hasta el otoño. Ambos sexos se vieron igualmente afectados. Las incidencias más elevadas fueron en los grupos de edad de 6 a 10 años y de 20 a 30 años. Este último grupo comprende los maestros. Ocho niños en el grupo de edad entre los 4 y los 5 años se vieron afectados, 42 entre