

REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Director: C. JIMENEZ DIAZ. Secretarios: J. DE PAZ y F. VIVANCO

Redacción y Administración: Antonio Maura, 13. Madrid. Teléfono 22 18 29

Editorial Científico-Médica

TOMO XXIX

31 DE MAYO DE 1948

NUM. 4

REVISIONES DE CONJUNTO

HEPATITIS POR VIRUS

M. GARRIDO PERALTA y J. ABAD GARCÍA

Clinica Médica Universitaria. Director: Prof. C. JIMÉNEZ DÍAZ

CONSIDERACIONES GENERALES.

A partir de la guerra de Liberación estamos asistiendo en nuestro país a un enorme incremento en la incidencia de la tan llamada ictericia catarral benigna. Sin embargo, aún más importante que este aumento de presentación es el hecho de que tal calificativo de benignidad no es en la actualidad justo, porque si bien es verdad que una gran mayoría de casos evolucionan favorablemente, no es menos cierto que en otros un final desastroso angustia al clínico, para quien un desenlace fatal no tuvo cabida en su mente.

Muy distintas denominaciones ha tenido esta enfermedad en el transcurso de los años. A la primera, que diese VIRCHOW, de ictericia catarral con la idea de una inflamación y catarro de las vías biliares, han sucedido las de ictericia catarral epidémica, ictericia hepática infecciosa común, hepatitis epidémica aguda, ictericia infecciosa no espiroquetósica y hepatitis infecciosa. Esta última ha sido la más corrientemente utilizada en estos últimos tiempos por parte de los diferentes autores que se han ocupado del problema en sus distintos aspectos (NEEFE, STOKES, OLIPHANT, SODEMAN, etc.); pero tal vez esta designación no sea la más correcta; infecciones generales, incluyendo la sífilis, paludismo, mononucleosis infecciosa, infecciones neumocócicas y locales, como la hepatitis amebiana, pueden condicionar la presentación de una ictericia de indudable causa infecciosa. No obstante, el clínico, cuando habla de hepatitis infecciosa, no se refiere precisamente a las formas antes anunciadas. Por ello debía tener una gran acogida el nombre propuesto recientemente por el propio NEEFE de "hepatitis por virus", y es así como nosotros encabezamos este artículo.

A su conocimiento actual se ha llegado principal-

mente a través de dos direcciones. La primera, la aparición de epidemias más o menos extensas en lugares concurridos por gran número de personas, como instituciones sociales, campamentos, cuarteles, etcétera, y cuyos brotes han presentado un serio problema para las autoridades sanitarias de los ejércitos beligerantes durante la pasada guerra mundial.

La segunda, ha nacido a raíz de la observación de que gran número de personas con hepatitis recibieron algunas semanas antes la administración de plasma total fraccionado o sangre, o bien suero con que se prepararon los medios de vacunación contra la fiebre amarilla. Intimamente coligada a este tipo de ictericia postransfusional se encuentra la hepatitis que ocurre en individuos sujetos a tratamiento salvarsánico, y que durante mucho tiempo se ha considerado como producida por la acción tóxica del salvarsán.

Para la primera forma se ha reservado el nombre de hepatitis infecciosa epidémica o esporádica, y para la segunda, el de ictericia por suero homólogo de una forma genérica, en un intento a marcar un deslinde entre ellas, que si bien clínicamente es inaceptable, desde un punto de vista etiológico tiene muchos visos de verosimilitud.

Epidemiológicamente habría lugar, por tanto, a distinguir cuatro tipos de hepatitis: hepatitis epidémica, forma esporádica, ictericia por suero homólogo, ictericia salvarsánica. Sin embargo, como después veremos, tal diferenciación no puede hacerse no solamente en la clínica, sino tampoco en la autopsia. Un especial interés tiene la hepatitis que se desarrolla después de la administración de plasma.

La entidad ictericia por suero homólogo fué descrita por primera vez por LÜRMAN en 1885, cuando comunicó una epidemia de ictericia entre trabajadores del puerto de Bremen, que habían sido vacunados con una vacuna que contenía linfa humana. De un total de 1.289 personas enfermaron con hepatitis 191, en un plazo variable de uno a siete meses después de la vacunación; 800 trabajadores del mismo puerto que vacunaron con un lote de linfa diferente permanecieron libres de la enfermedad. Después no se hizo ninguna comunicación hasta que FINDLAY y MAC CALLUN observaron el mismo fenó-

meno en un cierto número de personas varios meses después de ser vacunados contra la fiebre amarilla cuyo medio de vacunación contenía suero humano. Poco después MAC NALT descubrió casos similares en niños a los que se administró inyecciones de suero de convalecientes con sarampión como medida profiláctica. Se conoció que el agente icterógeno residía en el suero humano que se utilizaba en este último caso como plasma total, y en el primero para la preparación de la vacuna, cuando TURNER, SNAVELY, GROSMAN, BUCHANAN y FOSTER observaron que cuando la vacuna para la fiebre amarilla se preparó sin suero humano desapareció la presentación de casos de hepatitis.

La aparición de ictericia después de la administración de plasma especialmente, y en menor grado de sangre total, ha tomado tal cuerpo, que una gran cantidad de investigadores se han ocupado de este problema, que tanto valor resta a una medida terapéutica de tan gran eficacia y predicamento como la plasmoterapia.

SPURLING, SHONE y VAUGHAN han observado la presentación de hepatitis después de la administración de plasma con una frecuencia tan elevada como el 8,6 por 100 entre 1.054 casos que fueron seguidos durante cinco meses después de recibir plasma conservado o suero; uno de sus casos tuvo una evolución grave y dos fallecieron. SCHEINBERG, KINNEY y JANEWAY observaron 11 casos de hepatitis entre 2.443 transfusiones de sangre o plasma en el Peter Bent Brigham Hospital, lo que hace que un caso de cada 200 sujetos que recibieron plasma o sangre desarrollaron la enfermedad. Por otra parte, esta complicación es mucho menos frecuente después de la transfusión de sangre que cuando se administra plasma conservado, y así, en los protocolos de SPURLING, SHONE y VAUGHAN puede observarse, como después de la transfusión de sangre en 891 casos no se presentó hepatitis, en tanto en los 1.054 pacientes que recibieron plasma o suero se presentó la enfermedad con una incidencia del 8,6 por 100, como anteriormente hemos dicho.

GROSSMAN y SAWARD, entre 501 casos de transfusión de plasma conservado, observó 8 casos de ictericia; por tanto, el porcentaje de frecuencia en este estudio es de un 2 por 100. BRIGHTMAN y KORNIS han estudiado el problema siguiendo una serie de pacientes durante seis o más meses después de la administración de plasma y haciendo una investigación sobre personas fallecidas por hepatitis acerca de si habían recibido con anterioridad y en un plazo determinado plasma, suero o sangre total; entre 649 pacientes que recibieron transfusión pudieron demostrar una presentación de hepatitis en 4,5 por 100, con una mayor gravedad de la afección en los pacientes con más de cincuenta años de edad, y sin relación alguna a la cantidad de plasma administrado; de los 51 casos fallecidos por hepatitis aguda, 15 de ellos habían recibido transfusión en los seis primeros meses con anterioridad a la fecha de su muerte, y 12 de ellos sólo recibieron plasma.

Teniendo en cuenta que de 367 donadores estudiados por SAWYER, MEYER, EATON, BAUER, PUTNAM y SCHWENKER, 23 de ellos tenían una historia de haber padecido ictericia, se comprende la magnitud del problema, sugiriendo los mencionados autores que una proporción tan alta, como el 6 por 100 de la población total, contiene en su sangre el virus de la hepatitis. Aunque FOX, MANSO, PENNA y PARA creen que existe un segundo factor etiológico en el mecanismo causal de la ictericia por suero homólogo,

representado por la desnutrición que irroga la enfermedad primera del paciente y que lleva a que se le administre plasma, el papel principal queda reservado para el agente icterógeno, un virus cuya transmisión experimental no es tan fácil de lograr como el de la hepatitis epidémica (PAUL, HAVENS, SABIN y PHILIPP). Aunque la enfermedad se presente con más frecuencia en personas de edad, lo cual ha servido para hacer hincapié en la diferencia existente entre esta forma de ictericia y la de aparición epidémica, conviene, sin embargo, recalcar que la ictericia por suero homólogo no es privativa de las personas adultas. BREUYN ha comunicado recientemente las observaciones clínicas y patológicas de un niño que murió de hepatitis por suero homólogo cuando tenía quince semanas de edad; sesenta a cien días antes del comienzo de la enfermedad el niño recibió una transfusión de sangre sin que en los donadores de ésta existiese antecedentes de hepatitis.

Frente a la ictericia por suero homólogo, y probablemente por un mecanismo muy análogo, puede desarrollarse una ictericia durante el tratamiento salvarsánico, y que ha dado lugar a epidemias en Centros dermatológicos. Durante mucho tiempo se ha tenido esta ictericia como la manifestación de la lesión hepática por la acción tóxica del salvarsán; otros la consideraron como expresión de una sífilis activa del hígado. Sin embargo, actualmente parece demostrado que dicha hepatitis no es debida a la acción del salvarsán ni a la manifestación sifilitica del hígado, sino similar en su etiología a la ictericia por suero homólogo. Lo más probable es que sea originada por la transmisión del mismo virus de la hepatitis infecciosa en la sangre, que se pasa de un paciente a otro durante las inyecciones intravenosas; hepatitis transmitidas por jeringuillas pueden ocurrir en cualquier clínica en las que se pongan muchas inyecciones, y, por lo tanto, la esterilización no sea del todo adecuada. LAIRD ha probado cómo sometiendo las jeringuillas a una cuidadosa esterilización puede eliminarse la presencia de hepatitis.

ETIOPATOGENIA.

La tesis de EPPINGER, según el cual la acción tóxica de ciertos productos formados en el intestino serían los causantes de la inflamación serosa característica de la hepatitis infecciosa, no encontró eco entre aquellos que pudieron asistir y observar brotes epidémicos de la enfermedad, que argumentaron lo anterior en pro de un agente infeccioso, probablemente un virus, como el mecanismo causal de la ictericia catarral, tanto en la forma esporádica como en la epidémica. No obstante este aserto etiológico, no comenzó a tener confirmación hasta que VOGT, por vez primera, consiguió transmitir experimentalmente la enfermedad a voluntarios con la administración de jugo duodenal y orina de enfermos con hepatitis. Posteriormente HAVENS consiguió resultados similares. NEEFE y STOKES, durante una epidemia acaecida en un campamento de jóvenes en Pensilvania, consiguieron transmitir la enfermedad a voluntarios tras la ingestión de heces de pacientes ictericos, en tanto la administración de orina de 23 pacientes o el líquido del lavado nasal de otros 38 no fué capaz de producir la enfermedad; así llegaron a la conclusión de que el modo de transmisión de la epidemia fué a través del agua infectada por el agente icterógeno. FINDLAY y WILCOX consiguieron producir la enfermedad experimentalmente, después de

la ingestión de heces y orina de casos esporádicos que habían sido pasados a través de un filtro Seitz. Ya anteriormente FRASER, en 1931, comunicó un estudio cuidadoso de una epidemia de hepatitis que ocurrió en una institución benéfica; el mencionado autor creyó que el brote fué ocasionado por la *Salmonella Schottmülleri*, pero las pruebas epidemiológicas hacen creer que el medio transmisor fué el agua.

Recientemente, HARRISON ha hecho un estudio de un brote de hepatitis en un campamento militar, llegando a la conclusión de que la epidemia se extendió por el agua. BARKER ha llamado igualmente la atención acerca de este hecho.

La ingestión de leche ha sido también incriminada como un modo de transmisión de la enfermedad (MURPHY, PETRIE, WORK), lo que, unido a las anteriores experiencias, abonan fuertemente en favor de la vía oral como medio de contagio. Sin embargo, no solamente se ha conseguido producir la afección experimental utilizando esta vía, ya que MAC CALLUM y BRATLEY, mediante la pulverización nasal a voluntarios del producto del lavado faríngeo de casos de hepatitis epidémica, ha logrado originar la ictericia, siempre que el líquido del lavado faríngeo se obtuviese durante la fase preictérica o en las primeras veinticuatro horas del período icterico. FINDLAY y MARTIN, utilizando el mismo método, han conseguido la transmisión de la enfermedad; el período de incubación estuvo comprendido entre treinta y cincuenta días. Estas experiencias apoyan, por el contrario, la idea de que la hepatitis infecciosa epidémica sea una infección que se transmite por gotitas de Pflügge. En contra de ello existe el hecho, aparte de las razones anteriormente aducidas, de que ANDERSON, en el estudio que ha hecho de los brotes de ictericia catarral acaecidos en Islandia durante los últimos veinte años, pudo demostrar que el porcentaje de personas afectas fué mucho mayor en las zonas rurales que en las pequeñas poblaciones, lo que habla en contra de una infección aérea, ya que si tal fuese, la enfermedad ocurriría mucho más frecuentemente en las poblaciones donde el contacto entre las personas y las posibilidades de contagio son igualmente mayores. Sobre estas bases parece muy verosímil que el agente icterógeno se transmita a través del agua polucionada por las heces de pacientes ictericos, al igual que se ha demostrado para otras infecciones por virus, como la poliomielitis.

A pesar del avance que en los conocimientos acerca de esta enfermedad ha supuesto la transmisión experimental de la misma a voluntarios, actualmente se conoce poco del agente etiológico; la falta de susceptibilidad de los animales de laboratorio y el no haberse obtenido el cultivo del virus en la corioalantoides del huevo, dificultan en gran manera el problema. VAN ROOYEN y GORDON utilizaron diferentes roedores, así como monos y chimpancés, para la transmisión de la enfermedad, con resultados negativos. Más recientemente, MAC CALLUM y MILES han descrito la transmisión a ratas de un agente icterógeno filtrable, que se obtuvo de pacientes con hepatitis infecciosa, pero estos resultados no pueden pesarse definitivamente, ya que NICOLAUS, PORTICALA y MORVE han descrito la aparición de hepatitis producidas por un agente filtrable en colonias de ratones sanos. ESSEN y LEMBEKE han comunicado no hace mucho que el virus de la hepatitis infecciosa es un cuerpo poliédrico con un diámetro aproximado de 180 milimicras cuando se observa con el microscopio electrónico. Ni este agente, ni el que produce la

hepatitis en los roedores, se ha descrito que produzcan la infección en voluntarios humanos, por lo que deben mirarse con ciertas dudas.

También la sangre de pacientes con hepatitis epidémica, cuando se obtiene durante los dos primeros días de la enfermedad, se muestra eficaz como medio transmisor (HAVENS, PAUL y VAN ROOYEN). Con este último problema está íntimamente relacionada la ictericia por suero homólogo, o sea, los casos de hepatitis que ocurren después de la administración de plasma o sangre, de vacunas contra la fiebre amarilla que se preparan con suero humano en los Dispensarios dermatológicos por la esterilización deficiente de las jeringuillas, o después de administrar suero de convalecientes para el tratamiento del sarampión, como ya hemos dicho.

El que la enfermedad, tanto en el caso de la hepatitis infecciosa epidémica o esporádica, como en la ictericia por suero homólogo, o la transmitida por jeringuillas, se presente con similar cuadro clínico, hasta el punto de no poder hacerse una separación sistemática entre ellas, obligaría a considerar que no es sino una misma afección. Sin embargo, varios hechos que a continuación aduciremos, llevan en la actualidad a la creencia de que se trata de una afección que puede ser originada por virus, diferenciando por lo menos en sus propiedades antigénicas. Clínicamente, la mayoría de los casos de hepatitis epidémica ocurren en individuos jóvenes; por el contrario, el mayor número de personas afectas de ictericia por suero homólogo cae en el grupo por encima de la cuarta década de la vida. El índice de letalidad en la ictericia por suero homólogo es mucho más elevado que en la hepatitis epidémica; WOOD, entre 32 casos de ictericia probablemente del tipo por suero homólogo, comunicó 6 casos de muerte, o sea, un porcentaje de letalidad del 19 por 100, en franco contraste a los resultados de LUCKE, que encontró una letalidad de un 0,13 a 0,44 por 100. No obstante esta evolución habitualmente más benigna de la hepatitis epidémica cuando se la compara con la ictericia por suero homólogo, no siempre se mantiene, y precisamente en estos últimos tiempos se va insistiendo acerca del gran número de fallecimientos por hepatitis epidémica o esporádica. Así en el estudio que ha hecho ALSTED de 136 casos, la mitad de ellos tuvo una evolución maligna. MÜLLER comunicó una mortalidad de un 50 por 100 en los enfermos con ictericia catarral estudiados durante el año 1946 en un Hospital de Basilea. JERSILT ha insistido igualmente acerca de la gran malignidad que a partir del año 1944 se viene observando en los individuos afectados de ictericia en Dinamarca, llegando a ser la mortalidad en algunas ocasiones de 61 por 100. Vemos así, pues, que esta pretendida diferencia de evolución entre la hepatitis epidémica y la ictericia por suero homólogo no tiene una base real. Pero es que no es únicamente ciertas diferencias clínicas lo que inclina a considerar como diferentes a los agentes icterógenos, en el caso de la hepatitis infecciosa y en el de la ictericia por suero homólogo, sino muy fundamentalmente sus propiedades inmunobiológicas.

HAVENS observó cómo pacientes que habían padecido con anterioridad hepatitis infecciosa de forma epidémica o esporádica, y cuya refractariedad para padecer nuevos brotes de hepatitis de forma similar, han puesto de manifiesto NEEFE, MILLER y CHORNOCK, desarrollaban ictericia por suero homólogo después de ser vacunados contra la fiebre amarilla un año después. NEEFE, STOKES y GELLIS demostraron cómo voluntarios que habían curado de ictericia por sue-

ro homólogo y luego fueron inoculados con material que contenía el agente icterógeno de la hepatitis epidémica, desarrollaron hepatitis, en tanto aquellos a los que se hacía la reinoculación con el agente icterógeno de la ictericia por suero homólogo no presentaban la enfermedad. La experiencia de HAVENS demostrando cómo el haber producido hepatitis infecciosa no hace al individuo refractario para padecer ictericia por suero homólogo, han sido confirmadas por RARMADY y HARDWICK, OLIPHANT, NEEFE, MILLER y CHORNOCK, así como NEEFE, STOKES, REINHOLD y LUKENS.

El modo de transmisión es también enteramente diferente para ambas clases de virus; el de la ictericia por suero homólogo se transmite a través del plasma conservado o suero y en menor grado por la sangre total transfundida o jeringuillas deficientemente esterilizadas, en tanto en la hepatitis infecciosa el contagio se hace por medio de gotitas expulsadas al hablar o toser o más probablemente por la vía oral debido al agua infectada, y en menor escala por alimentos contaminados por las heces del portador. Así se explica que, GROSSMAN y SWARD hayan observado una ausencia de casos secundarios en las familias de pacientes con ictericia por suero homólogo. En comparación con lo anterior, un análisis de las familias de 77 pacientes con hepatitis infecciosa probó la existencia en 13, o sea, 17 por 100 de los miembros, de antecedentes de haber padecido hepatitis con anterioridad.

Independientemente de estos hechos, lo más sorprendente es el distinto periodo de incubación en ambas formas de hepatitis por virus. NEEFE, STOKES, REINHOLD y LUKENS, en sus experiencias de transmisión experimental a voluntarios del virus de la ictericia por suero homólogo, observaron un periodo de incubación variable entre 73 a 110 días, aunque 7 sujetos inoculados manifestaron síntomas de hepatitis, ya en un periodo de doce a cincuenta días. El periodo de incubación en los casos de ictericia por suero homólogo estudiados por BRIGHTMAN y KORNOS osciló entre un mínimo de cuarenta y tres días y un máximo de ciento sesenta y cuatro. En las series de SCHEINBEWG y colaboradores, entre treinta y ocho y ciento cinco días.

Así se ha considerado como necesario para que se manifieste la ictericia por suero homólogo un periodo de incubación alrededor de tres a siete meses.

Por el contrario, el periodo de incubación en la hepatitis infecciosa es mucho más corto: ZIMMERMAN, LOWRY, UYEMAMA y REIXER, en el estudio de sus 295 pacientes con hepatitis infecciosa, el periodo de incubación osciló entre tres a seis semanas. Un gran número de estos enfermos comenzaron a beber agua a la que aún no se había añadido cloro por haber ocupado recientemente las tropas la nueva zona. A los pocos días comenzaron a padecer diarrea algunos de ellos, y a las tres semanas apareció el primer caso de ictericia. DUNCAN, CRISTIAN, STOKES, REXAR, NICHOLSON y EDGAR consideran el periodo de incubación de la hepatitis infecciosa comprendido entre dos y cinco semanas.

Existen, por lo tanto, una serie de caracteres en parte clínicos y fundamentalmente inmunológicos, que permiten presumir exista una diferencia por lo menos antigénica entre ambas clases de virus. El no poderse conseguir una inmunidad cruzada entre una cepa de virus de hepatitis infecciosa y otra de ictericia por suero homólogo (NEEFE, STOKES y GELLIS), y el distinto periodo de incubación, son las bases inmunológicas. El afectar la hepatitis infecciosa a

personas jóvenes, con una evolución más benigna, y el manifestarse la ictericia por suero homólogo generalmente en sujetos por encima de cuarenta años con una mayor malignidad, es el apoyo clínico.

Mas en cualquiera de los dos casos, tanto las lesiones anatómicas a nivel del hígado, como las manifestaciones clínicas, son totalmente indiferenciales.

ANATOMÍA PATOLÓGICA.

Es bien conocido que las lesiones principales se encuentran en el hígado, aunque se han descrito también alteraciones en otros órganos, especialmente el bazo y ganglios linfáticos. La descripción de las lesiones hepáticas, esplénicas y de los ganglios se ha limitado casi uniformemente a casos en que la enfermedad se manifestó de una forma subaguda, por lo que las lesiones principales ha quedado en su mayor parte reducidas a las observaciones de biopsia. En 1939, ROHOLM e YVERSEN introdujeron en la clínica la técnica de biopsia hepática por aspiración, que posteriormente fué ampliada por AXENFED y BRASS y en Inglaterra por DIBLE, MAC MICHAEL y SHERLOCK, lo cual permitió hacer un estudio sistemático de la hepatitis en sus fases precoces. Se pudo llegar así a la conclusión de que en el estudio histológico de las piezas de biopsia no existe ninguna diferencia entre las formas epidemiológicas de las hepatitis, o sea, entre la hepatitis epidémica, esporádica, ictericia por suero homólogo e ictericia salvársica. LUCKE y MALLORY han demostrado en sus observaciones de necropsias este mismo hecho, haciendo una separación en dos tipos de los casos que evolucionan fatalmente; una forma subaguda y otra fulminante que correspondería en gran parte a individuos heridos a los que se administró plasma.

Para ello las lesiones patológicas más evidentes en los estudios de biopsia consisten en la degeneración acidófila y necrosis hialina de células individuales que pueden tener una predilección por las zonas centrolobulillares, o bien distribuirse uniformemente. Esta necrosis parece ser la responsable de la desorganización de las trabéculas hepáticas, que es un hecho tan evidente en los estadios siguientes. Pero ésta no es la lesión histológica de los casos que evolucionan fatalmente y que pueden estudiarse en la autopsia, ya que entonces lo que se encuentra invariablemente es una necrosis de tipo central afectando a los hepatocitos, pero sin alterar las sinuosidades ni la malla reticular, ocurriendo muy rápidamente la autólisis de las células hepáticas lesionadas. Debido a la distribución irregular de las lesiones, grandes zonas de parenquima pueden aparecer destruidas, en tanto en las porciones vecinas no existe destrucción o ésta es incompleta. Se considera como muy característico de la hepatitis por virus la limitación del proceso destructivo a los hepatocitos, quedando preservada la estructura lobular, lo cual es debido a la falta de destrucción de los sinusoides y malla reticular. En el estudio tan detallado que hizo LUCKE sobre 125 casos existía en una gran mayoría de ellos en la fase más precoz infiltración del estroma hepático por células inflamatorias, especialmente linfocitos, fagocitos, mononucleares y leucocitos en proporción variable, sin que a pesar de ello se observaran fenómenos de retracción cicatricial.

Generalmente el proceso destructivo afecta a las células hepáticas situadas alrededor de la vena central del lobulillo, aunque en fases posteriores puede afectar a cualquier parte del mismo, y extenderse

uniformemente, como ha sido la observación constante en los casos estudiados por MALLORY. La vena central del lobulillo muestra fenómenos de endoflebitis, que se hace más evidente en los primeros estadios de la enfermedad, y nunca se han observado "cuerpos de inclusión", como se ha podido demostrar en otras infecciones por virus.

Las lesiones histológicas de las hepatitis fatales muestran un cuadro microscópico que no difiere en nada del descrito en la "atrofia amarilla aguda", y esta relación entre una y otra enfermedad es tanta como para considerarse actualmente como dos extremos de una misma cadena. Sin embargo, este conocimiento no es reciente, ya que en 1890 FLINDT demostró que la ictericia catarral, tanto de forma epidémica como esporádica, puede terminar en atrofia aguda amarilla. En 1912 COCKAYNE, independientemente, llegó a la misma conclusión, y más tarde se tuvo una rotunda confirmación a partir de los trabajos de LINSTEDT, EHRTROM y WALLGREN, en los países escandinavicos, que apuntaron sobre el paralelismo entre la incidencia de hepatitis y muertes por atrofia aguda amarilla. Sin embargo, hasta que en 1930 BERGSTRAND comunicó su célebre epidemia de atrofia amarilla aguda, la opinión médica general no prestó la debida atención a esta relación de hepatitis y atrofia aguda. En aquellos casos en que la evolución no ha sido fatal, pero la enfermedad se ha presentado con un cuadro grave o bien cuando el exitus letal se alcanza de una forma subaguda, se observan fenómenos de regeneración por hiperplasia de las células hepáticas residuales, localizadas periféricamente y posiblemente de los conductillos biliares peri-lobulares. Aun así, la restitución del plan lobulillar no es nunca perfecta del todo aun en los casos que ofrecen una evolución benigna. Los detritus originados por la autólisis de las células hepáticas desaparecen rápidamente, y aunque el mecanismo exacto de la desaparición de estos detritus no es bien conocido, piensa LUCKE está producido por un proceso enzimático a causa de su rapidez; en las observaciones de WOOD este fenómeno ya se pudo sorprender al séptimo día de comenzada la hepatitis.

Los intentos de regeneración de los hepatocitos, unido a la distribución zonal de las lesiones, da en estos casos que evolucionan fatalmente de una forma subaguda un aspecto rugoso a la superficie hepática, así como al corte del tejido hepático, que tiene un color amarillo rojizo, sobre cuyo fondo sobresalen pequeños granos que a primera vista pueden confundir con el hígado granular de la cirrosis. Se ha considerado como muy típico de estas formas subagudas las mencionadas alteraciones, que no son sino la representación de la presencia coexistente de los fenómenos de regeneración y las zonas de necrosis hepatocelular con un aumento del estroma por condensación.

Pero el virus no afecta exclusivamente al hígado, sino que, como dijimos al principio, son también lesionados otros órganos, muy especialmente el bazo y los ganglios linfáticos. El bazo suele estar agrandado, con aumento evidente de peso y disminución de su consistencia, mostrándose blando cuando el curso clínico ha sido corto, y duro y firme cuando la evolución se ha mantenido más tiempo. El estudio histológico demuestra en los estadios precoces de la enfermedad una esplenitis bien definida, caracterizada por la aparición ocasional de necrosis focales afectando la porción central de los cuerpos de Malpigio, que están grandes e hiperplásticos; al mismo tiempo

existe una infiltración linfocitaria del retículo de la pulpa y área de edema en el estroma básico.

Estas alteraciones son variables de intensidad, y ocurren únicamente en el estadio precoz de la enfermedad; más tarde los cuerpos de Malpigio se hacen pequeños y compactos.

La cápsula del bazo se muestra tenue y friable en un principio, pudiendo ocurrir la ruptura de la misma con hemoperitoneo fatal. Como las lesiones de esplenitis son más marcadas en los estadios precoces, antes de que se observe el proceso de necrosis celular en el hígado, parece lo más probable que la lesión esplénica sea debida a la acción directa del agente icterígeno, que es responsable de las lesiones del resto de los órganos afectados, en contra de la hipótesis mantenida por LUCKE de que "la hiperplasia precoz linfoide es probablemente una reacción a los productos de autólisis hepática". El aumento del tamaño del bazo en los estadios más avanzados y después que el agrandamiento esplénico de un principio ha regresado, es lo más seguro debido a la congestión e hiperplasia de la pulpa.

Junto a estas alteraciones esplénicas se suelen observar con gran frecuencia fenómenos de linfadenitis aguda regional. Estos cambios están caracterizados no solamente por edema, hiperplasia linfoide e infiltración de linfocitos y fagocitos mononucleares, sino también, ocasionalmente, por áreas locales de necrosis. Estas áreas afectan principalmente a los centros germinativos de los folículos linfoides, y se parecen extraordinariamente a la necrosis del centro de los cuerpos de Malpigio del bazo.

La suspensión de los procesos de espermatogénesis se observan en una gran mayoría de casos, lo cual se puede explicar por una serie de factores ligados que actúan conjuntamente, tales como la infección, la fiebre, debilitación y especialmente por la alteración en la utilización de los estrógenos concomitantes con la afectación hepática. Sin embargo, el hecho de que algunos de estos casos, como en los observados por WOOD, se presentan verdaderas orquitis, hace que este factor haya de ser evaluado para ciertas alteraciones químicas, que más tarde reseñaremos.

No se suelen observar alteraciones neurológicas en el estudio microscópico, lo que hace pensar que los trastornos neurológicos de la clínica tengan un origen metabólico por la alteración posiblemente de algún sistema enzimático relacionado con los hidratos de carbono.

CLÍNICA.

Al igual que para las lesiones causadas por el virus de la hepatitis epidémica y la ictericia por suero homólogo, la sintomatología, independientemente de que se pueda establecer con seguridad el período de incubación (cuatro semanas para la hepatitis aguda y cuatro meses para la ictericia por suero homólogo), es común a las dos formas de hepatitis por virus, tanto en su comienzo como en los estadios posteriores.

Por otra parte, la presencia de estos síntomas no es constante en todos los casos. La ictericia, que es el más importante en cuanto al diagnóstico se refiere, puede no existir e incluso se han encontrado casos sin síntomas, pero con suficientes pruebas que indicaban la presencia de una hepatitis silente, como en los casos de HALLGREN. POLLOCK ha comunicado casos en niños pequeños, que él cree son ataques asintomáticos de hepatitis infecciosa. De 295 casos,

estudiados por ZIMMERMAN, LOWRY, UYEFYAMA y RAI-SER, 35 de ellos no manifestaron ictericia, en tanto el resto del cuadro clínico era similar al de los casos con ictericia; o sea, un 10 por 100 de los enfermos con hepatitis por virus, pueden no manifestar ictericia, y esto es de primordial importancia el retenerlo.

En el 83 por 100 de los casos de BARKER, CAPPS y ALLEN, y en los de HAVENS, antes de que apareciera la ictericia existían diversas manifestaciones, de las cuales la más importante, y en la mayoría de los casos, la primera es la anorexia. Al mismo tiempo, los enfermos comienzan aquejar de una debilidad extrema, se cansan al más mínimo esfuerzo, acompañados de una sensación molesta en epigastrio, que puede variar desde simplemente inflazón hasta verdadero dolor, que en algunos casos se hace tan intenso y se localiza en el reborde subcostal derecho, como para hacer pensar en una afección de las vías biliares; este dolor en forma de cólico hepático es más intenso y frecuente en estos primeros estadios, y su presentación puede hacer sospechar al clínico, cuando se ha hecho un diagnóstico de hepatitis por virus, en una posible evolución maligna, ya que de los 136 casos de ALSTED este dolor más o menos intenso se manifestó solamente en el 23 por 100 de los casos que tuvieron una evolución benigna, en franco contraste al 67 por 100 de los casos de hepatitis maligna. Náuseas y vómitos, así como emisión de orinas oscuras, suelen hacer su aparición también en este período. La presentación de orinas oscuras es tan importante como para formar, junto con la anorexia, laxitud y molestias epigástricas, la tetrada sintomática del período preictérico.

En 2/3 de los casos de ZIMMERMAN y colaboradores, y en 13 de 54 casos estudiados por BERCOVICZ y KNOCH, los pacientes manifestaron síntomas estrechamente parecidos a la gripe o infecciones del tracto respiratorio, tales como cefaleas, dolores articulares y musculares, calambres, tos e irritación de la mucosa buco-faríngea, etc. La cefalea es tan constante como para alcanzar la cifra de un 70 por 100 en algunas estadísticas, generalmente de localización fronto-orbital, notando algunos pacientes un incremento de su intensidad con los movimientos oculares.

En aquellos casos en que domina en el cuadro al principio el dolor abdominal y la anorexia, se puede hacer un diagnóstico erróneo de apendicitis o cólico hepático o renal. Errores han sido cometidos, y no dudamos que seguirán cometiéndose.

Otras veces el comienzo de la afección no se manifiesta hasta que el enfermo comienza a teñirse de color amarillo, primero en las escleróticas y luego en toda la piel. Por el contrario, existen casos de comienzo violento, como los comunicados por YENIKONSHIAN y DENNIS, de los cuales el 70 por 100 comenzó con escalofríos y fiebre de altura moderada. En estos casos la temperatura suele descender veinticuatro o cuarenta y ocho horas antes de que el paciente comience a teñirse. SOMERVILLE y CLARK comunicaron una serie de pacientes en los cuales casi la mitad comenzó también de una forma aguda con fiebre, anorexia y dolor abdominal.

A continuación transcribimos el tipo de comienzo de los casos de ZIMMERMAN, LOWRY, UYEFYAMA y REIKER, por considerar de interés esta polimorfia clínica precoz, que puede llevar a los mayores errores.

Tipos de comienzo de la hepatitis en 295 casos:

1.º	Gripal. (Comienzo agudo, escalofríos o sensación de escalofríos, dolores generalizados, fiebre, cefalea, con o sin síntomas respiratorios)	95	32 %
2.º	Síntomas de tipo gripal con signos y síntomas simultáneos de afectación hepática (fiebre, dolores generalizados, cefalea, anorexia, náuseas, dolor abdominal y orinas oscuras)	99	33,6 %
3.º	Comienzo insidioso (malestar, laxitud, anorexia, náuseas, dolor abdominal, orinas oscuras)	86	29 %
4.º	Dolor abdominal simulando un abdomen agudo	15	5,1 %

Con estas manifestaciones de comienzo, cuya duración suele oscilar cuando se presentan alrededor de unos cinco días, la enfermedad suele pasar al estadio llamado icterico, y en el cual la aparición de la ictericia facilita en gran manera el diagnóstico. Durante el período preictérico los juicios clínicos pueden ser variados, mas cuando tras ellos el paciente comienza a teñirse, aun para el clínico menos avezado el diagnóstico se acaba rápidamente. Sin embargo, no conviene olvidar que un 10 por 100 de hepatitis por virus no manifiestan ictericia durante su evolución, y que, por otra parte, no todos los casos presentan un período preictérico rico en sintomatología.

Una vez que ha aparecido la ictericia, los síntomas que han hecho aparición en la fase preictérica se incrementan en intensidad, y de esta manera la anorexia se hace pertinaz e invencible y las náuseas y vómitos muy reiterados. Las molestias dolorosas en el hipocondrio derecho persisten con igual carácter o se aumentan, tomando un evidente carácter cólico, y cuyo parecido a una enfermedad abdominal aguda puede ser tan extraordinario que lleve al ánimo del médico la idea de una intervención quirúrgica bajo el diagnóstico, por ejemplo, de colecistitis. Tanto más si a la anterior se suma una nueva elevación febril, que nunca suele alcanzar la altura del período preictérico. En muchos pacientes el dolor no es localizado en hipocondrio derecho o en epigastrio, sino que es de tipo generalizado, difuso, con sensibilidad aumentada a la presión. La profundidad de la ictericia varía mucho; puede ser ligera e intensa, y la duración media es de tres a cuatro semanas, aunque se han descrito casos en que ha persistido el tinte amarillo durante setenta y cinco días, y nosotros observamos un caso en el cual la ictericia sólo duró cuatro días. La ictericia alcanza generalmente su mayor intensidad hacia el décimo día, y luego suele ir decreciendo. En cuanto a la presentación de prurito, si bien es cierto que sólo se presenta en el 20 por 100 de los casos, también lo es que cuando hace su aparición sume al enfermo en una continua intranquilidad, impidiéndole el sueño, con crisis de rascamiento, que van seguidas de postración para luego renovarse aún con mayor intensidad. Aproximadamente, una mitad de los enfermos suele aquejar durante este período alteraciones de la función intestinal en forma de diarrea o más frecuentemente de estreñimiento. Las orinas son oscuras, de color cacao, y las heces algo decoloradas, pero las típicas heces de color creta son poco frecuentes.

En la exploración, en el 90 por 100 de los casos se encuentra ictericia, y aproximadamente en 2/3 de los mismos el hígado está aumentado de tamaño alrededor de tres traveses de dedo por debajo del re-

borde costal, aunque ZIMMERMAN y colaboradores observaron un caso en el que el hígado estaba enormemente agrandado, llegando a la altura del ombligo. Los caracteres palpatorios suelen ser los de un hígado grande, de borde liso y doloroso a la presión. Es frecuente el no poder palpar el hígado aumentado de tamaño en hipocondrio derecho y si encontrarlo agrandado a nivel del epigastrio en forma de lengüeta.

Sólo en un 10 a 25 por 100 de los casos se puede palpar el bazo aumentado de tamaño, aunque en el brote de hepatitis infecciosa descrito por YEMKOMSHIAN y DENNIS se palpó el bazo en un tercio de los casos. El bazo suele ser duro y no es sensible a la palpación. El hecho de palpar el bazo en un paciente con hepatitis por virus debe hacer pensar al clínico en una probable evolución maligna de la enfermedad.

La participación ganglionar, que es tan evidente en el estudio histológico, no lo es menos en el clínico. La frecuencia de adenopatías puede ser tan alta como un 81 por 100 (PAUL), y su presencia en estos casos de invasión masiva del sistema linfático puede dar a la enfermedad caracteres peculiares. En la mayoría de los casos, sin embargo, las adenopatías suelen aparecer con una distribución regional, generalmente cervicales, habiendo considerado BARKER, como ayuda en el diagnóstico, la aparición de una gruesa adenopatía detrás del esternocleidomastoideo derecho o izquierdo. No obstante este aserto de BARKER, no se ha confirmado en la experiencia de otros autores. En un principio las adenopatías suelen ser pequeñas, blandas, rodaderas y poco sensibles; más tarde se transforman en duras y se reducen al mismo tiempo de tamaño, tomando una consistencia de perdigón (FINSKS y BLUMBERG).

Menos de la mitad de los pacientes con la hepatitis por virus manifiestan bradicardia de moderada intensidad. A veces se presenta un eritema macular en la cara o pecho, y en otros casos se pueden observar pápulas de urticaria, petequias y áreas purpúricas.

La presencia de manchas de MORTON, con su típico color rojo violáceo, brillantes, haciendo relieve sobre la piel y de tamaño variable entre puntiformes y un grano de mijo, así como las arañas vasculares, tienen su asiento en aquellos casos de curso prolongado.

Después de un período variable entre dos y cuatro semanas, todas las molestias regresan paulatinamente; en los casos favorables la ictericia disminuye de intensidad, el hígado de tamaño y los vómitos de frecuencia; el malestar epigástrico desaparece, y la sensación de bienestar vuelve de nuevo. Sin embargo, puede el enfermo no aquejar ninguna molestia mientras se mantiene en reposo y si manifestarla después de verificar ejercicio, por moderado que éste sea. Por ello se ha propuesto por BARKER, CAPPS y ALLEN la práctica del ejercicio físico, como una prueba que permita al clínico asegurarse de un restablecimiento adecuado, ya que no hay que olvidar que la enfermedad después de haber regresado en sus síntomas y signos más groseros puede continuar de una forma larvada durante un período largo.

Pero la hepatitis por virus no siempre regresa; en muchas ocasiones el cuadro clínico, lejos de desaparecer, se incrementa en severidad y aparecen nuevos síntomas, que indican una evolución fatal, habiéndose entonces de hepatitis maligna. Sucede a veces, y esto es de una gran importancia, que el paciente cometa alguna indiscreción, muy fundamentalmente no guardar el reposo en cama, y cuando ya parecía ha-

ber comenzado a regresar la enfermedad, todas las molestias vuelven de nuevo, aún con mayor intensidad; la ictericia se hace mayor, la insuficiencia hepática se incrementa, aparecen síntomas nerviosos en forma de somnolencia o coma, alternando con inquietud, excitación, delirio, debilidad muscular y exaltación de los reflejos. Cuando se presenta este cuadro suele ocurrir entre los diez y veinte días de enfermedad.

Junto a estas alteraciones nerviosas, que llevan rápidamente a una terminación fatal, aparecen otros síntomas que pueden existir a un mismo tiempo o independientemente; así puede observarse ascitis, el hígado se hace aún más duro y grande, el bazo se aumenta y el cuadro clínico puede tomar un aspecto indistinguible de la cirrosis verdadera; aparecen las típicas manchas hepáticas e incluso telangiectasias vasculares; la ictericia puede persistir o por el contrario desaparecer, tomando el paciente un aspecto pálido y emaciado. Cuando tal ocurre, la evolución maligna de esta hepatitis no es tan rápida como en la anteriormente mencionada, y aquí se habla de hepatitis maligna con evolución hacia la cirrosis. El desarrollo de ascitis y edema debe, por tanto, considerarse como signos muy serios, ya que no son sino la manifestación de un proceso parcialmente cirrótico del hígado y provocado por un descenso de la presión oncótica del plasma por la deficiente formación de proteínas en el hígado. En la serie estudiada por ALSTED, ninguno de los casos que tuvieron una evolución benigna presentó edemas o ascitis a su ingreso, en tanto los que siguieron una evolución maligna presentaron estos signos ya a su ingreso o bien durante la estancia en la clínica. Esta evolución maligna ha querido interpretarse como una forma especial de hepatitis en cuanto al agente ietorógeno se refiere, basándose especialmente en el hecho del gran porcentaje de letalidad observada en algunas epidemias, que ha ascendido hasta un 50 por 100 ó más (JERSILD, ALSTED); no existe, sin embargo, criterio alguno de fuerza suficiente que permita considerar a la hepatitis que evoluciona de una forma maligna, como entidad etiopatogénica desligada de las formas benignas.

Mas no es únicamente esta evolución fatal la que preocupa al médico. Puede la enfermedad regresar aparentemente, en tanto se mantiene de una forma larvada la infección. CAVAMETI pudo observar durante el estudio de una epidemia de hepatitis infecciosa cómo un gran número de enfermos, a pesar de que las pruebas de laboratorio indicaban una función hepática normal, manifestaban gran cansancio, dolorimiento en el cuadrante superior derecho, dispepsia, intolerancia para las grasas, inestabilidad emocional y desnutrición. Este cuadro, que más recientemente BARKER y colaboradores han querido aislar como una forma especial nosológica (hepatitis crónica), y que ya fué descrito por VON BERGMANN en 1925, es de suma importancia para el práctico, que no puede abandonar al paciente creyendo completamente restablecido, sino que, por el contrario, debe extremar su vigilancia para evitar un nuevo brote de hepatitis o una evolución hacia la cirrosis.

En la serie de 2.614 pacientes estudiados por FINLAY, MARTÍN y MITCHELL, sólo 4 de ellos manifestaron más de un episodio de ictericia. Por el contrario, NELSON comunicó dos pacientes que habían tenido cinco brotes de ictericia, y que él consideró como originados todos ellos por el virus de la hepatitis infecciosa. La falta de conocimiento exacto alrededor de los virus patógenos de la hepatitis ocasiona la difi-

cultad de interpretar si tales brotes repetidos de ictericia son ocasionados por el mismo agente o por otros que difieren antigénicamente. Incluso no se sabe de cierto si en esta forma de hepatitis crónica el germen se mantiene en el individuo; STOKES, NEEFE y GELLIS han administrado heces y plasma de pacientes con hepatitis crónica a voluntarios, obteniendo resultados un tanto irregulares, y de los cuales no puede sacarse una conclusión concreta acerca de si en la hepatitis crónica persiste el virus y su acción.

En cuanto a la segunda posibilidad, o sea, la transformación a la larga en una cirrosis hepática, BLOOMFIELD piensa que algunos de estos casos de hepatitis por virus, que posteriormente presentan un cuadro de hepatitis crónica, pueden progresar silenciosamente hasta desarrollar una verdadera cirrosis de LAENNEC. Por otra parte, existe la observación de RATNEFF y PATEK confirmando el anterior punto de vista, al encontrar una historia de anterior hepatitis por virus en el 6,5 por 100 de los enfermos con cirrosis. JONE y MINOT estudiaron 26 casos de ictericia catarral, que en cinco de ellos progresó hacia una indudable cirrosis portal, que se confirmó en la autopsia en dos casos. HOWARD y WATSON han estudiado más recientemente 100 pacientes con cirrosis en cuanto a los antecedentes de ictericia catarral se refiere; 33 por 100 de los pacientes habían tenido ictericia en franco contraste con el grupo control de 100 pacientes sin cirrosis, en los cuales solamente un 7 por 100 de ellos tenían una historia de ictericia. WATSON y HOFFBAUER han descrito en detalle el caso de una mujer de cuarenta y ocho años de edad que tuvo un ataque de hepatitis infecciosa en 1912, permaneciendo intermitentemente ictericia durante un periodo de treinta años y con el cuadro clínico de una cirrosis de Hanot; en la autopsia se encontró una típica cirrosis.

PRUEBAS DE LABORATORIO.

El laboratorio es de primordial importancia para seguir la evolución en la hepatitis por virus. Antes de que aparezca la ictericia, el índice icterico se encuentra elevado, y cuando la ictericia comienza, lecturas de 100 y 150 mgr. no son infrecuentes. Esta prueba es una excelente medida para seguir el curso de la enfermedad, y en general se puede decir que cuanto mayor es el tiempo requerido para que el índice icterico se haga normal, más larga es la duración de los síntomas. Existen diferentes pruebas más o menos sensibles que son de una ayuda enorme para el estudio de la hepatitis por virus; sin embargo, una de las dificultades mayores radica en la falta de criterio para hacer una correlación entre ellas.

Dos de los problemas clínicos más importantes asociados con la hepatitis por virus son: 1.º El establecimiento del diagnóstico de aquellos casos que no presentan ictericia. 2.º El poder decir cuándo ha regresado por completo la enfermedad. El uso de un grupo de pruebas de función hepática ofrece algunas posibilidades para ayudar en estos dos problemas. NEEFE y REINHOLD han hecho un estudio de las pruebas de función hepática en el comienzo, durante la enfermedad y en el estado convaleciente. En el estadio pre-ictérico, la bromosulfaleína, la determinación de la bilirrubina en la orina por la técnica de HARRISON, la floculación del colesterol (HANGER) y la floculación del timol (MACLAGAN), fueron las mejores

pruebas para hacer una evaluación de la afectación hepática. Durante el estadio de convalecencia la floculación y turbidez del timol fueron las pruebas más finas para indicar el regreso de la afectación hepática, y en lugares posteriores dieron resultado el oro coloidal, el Hanger, la determinación de la bilirrubinemia y la bromosulfaleína. MACLAGAN ha hecho recientemente un análisis de 200 casos de ictericia desde el punto de vista diagnóstico y en relación con las pruebas de función hepática. Ha estudiado en estos enfermos la fosfatasa alcalina, turbidez del timol, floculación del timol y oro coloidal; en este análisis las reacciones de floculación con el timol cuando fueron intensas y la fosfatasa alcalina por debajo de 15 unidades King-Armstrong, sugieren una ictericia no obstructiva. Por el contrario, reacciones de floculación débiles y fosfatasa por encima de 35 unidades, apoyan la idea de una obstrucción biliar. Aproximadamente, la mitad de los pacientes observados por BARKER y colaboradores presentaron un Hanger positivo durante el periodo pre-ictérico, y en el acmé de la enfermedad la floculación del colesterol se hace fuertemente positivo, en tanto el MacLagan asciende a lecturas de 6,7 y hasta 12 unidades. No obstante, ambas pruebas de función hepática, el Hanger y el MacLagan, no son muy útiles para seguir el curso de la enfermedad durante largo tiempo. GELLIS y STOKES han propuesto la prueba del azul de metileno para determinar la urobilinuria, como un medio diagnóstico precoz y de fácil realización. La determinación cuantitativa del urobilinógeno en la orina ha sido considerada por STEIGMAN y POPPER, STEIGMAN y DYNEWICZ y WATSON como uno de los medios más sensibles para medir la función hepática. CAMERON ha observado una curva difásica en la urobilinogenuria en la hepatitis por virus con una elevación primera en la fase preictérica y otra en el momento en que comienza a declinar la ictericia. La determinación de la urobilinogenuria es de una importancia extraordinaria en los casos de hepatitis sin ictericia, en los que se puede fácilmente hacer una confirmación del diagnóstico mediante esta prueba; durante el curso de la enfermedad la urobilinogenuria es también interesante, y cuando después de haber alcanzado una cifra normal vuelve a elevarse, sirve para indicar una recaída en la enfermedad. El tiempo de protrombina, medido con el método de QUICK, puede mostrarse prolongado en los casos de gran afectación hepática, y no es corregido por la administración de vitamina K.

Las proteínas del plasma están disminuidas en algunos casos y normales en otros, pero existe en la mayoría de ellos una alteración del cociente albúminas-globulinas, con aumento de estas últimas, lo que hace que, utilizando el método de Proske y Watson, diese una reacción positiva esta prueba en 25 de los 27 casos estudiados por WARTMAN y SHLIMOVITZ.

La velocidad de sedimentación al principio es normal y más tarde, durante la fase icterica, está regularmente elevada (10 a 30), para luego volver a decrecer. Después de que el paciente ha mejorado, la determinación frecuente de la velocidad de sedimentación puede ayudar a reconocer el comienzo de una recaída, que se manifiesta por una nueva elevación de la misma.

No existen alteraciones especiales en el hemograma, a excepción de la presencia de linfocitos atípicos, parecidos a los que se ven en la mononucleosis infecciosa y en una proporción del 5 al 20 por 100, como ya fué descrito primeramente por MINOT y JONES, y posteriormente por diversos autores.

COMPLICACIONES.

No suelen presentar los pacientes con hepatitis por virus complicaciones frecuentes. Las alteraciones nerviosas, como inquietud, apatía y coma, que fueron en un principio tenidas como complicaciones, no son sino la representación de una afectación profunda de la estructura hepática y, por tanto, la enfermedad misma en su forma maligna. STOKES, OWEN y HOLMES han descrito casos con rigidez muscular localizada o generalizada, pareciendo un cuadro extrapirramidal. ZIMMERMAN y LOWRY han observado un caso que a continuación de padecer la hepatitis manifestó un síndrome de Guillain-Barré. Otros muchos autores han descrito casos con neuritis más o menos generalizadas. KLATSKIN y RAPPAPORT han comunicado dos pacientes en los que apareció ginecomastia siete y catorce semanas, respectivamente, después de haber padecido hepatitis por virus. Ya desde CORDA se conoce la presentación de ginecomastia en los enfermos cirróticos, pero no ha sido explicada adecuadamente hasta los trabajos recientes de GLASS, EDMUNDSON y SOLL, demostrando que existe en estos enfermos una alteración del metabolismo de los estrógenos, debido a la falta de destrucción de los estrógenos por el hígado afecto. Parece razonable suponer que en otros tipos de enfermedad hepática pueda ocurrir un disturbio similar conduciendo a la presentación de ginecomastia. Pero aparte de esta hiperestrinemia como factor causal de la ginecomastia, no conviene olvidar que WOOD observó cierta constancia de lesiones testiculares en esta enfermedad, cuyo papel patogénico no pueda ser desestimado.

En cuanto a las medidas terapéuticas que deben ser utilizadas para un tratamiento racional de las hepatitis por virus, remitimos al lector al reciente artículo publicado por ROMEO y ALBERDI en esta misma Revista.

BIBLIOGRAFIA

- ALSTED, G.—Am. J. Med. Sci., 213, 257, 1947.
ANDERSON, L. S.—Lancet, 1, 778, 1947.
AXENFED, H. y BRASS, K.—Frankfurt. Ztschr. f. Path., 57, 147, 1942.
BARKER, M. H., CAPPS, R. B. y ALLEN, F. W.—Journ. Am. Med. Ass., 128, 997, 1945.
BROOMFIELD, A. L.—Diseases of the Alimentary Tract (in Internal Medicine, 4 ed. Phila. 1945.)
BRIGHTMAN, J. y KORN, R. F.—Journ. Am. Med. Ass., 135, 269, 1947.
BARKER.—Cit. GINSBERG.
BERGSTRAND, H.—Cit. EPPINGER.
CAMERON, J. O.—Quart. J. Med., 12, 139, 1943.
CAVAMATI, C. M.—South Med. J., 251, 1944.
COCKAYNE, E. A.—Quart. J. Med., 6, 1, 1912-1913.
CORDA, L.—Minerva Med., 5, 1067, 1925.
DARMADY, E. M. y HARDWICK, C.—Lancet, 2, 106, 1945.
DIBLE, J. H., MCMICHAEL, J. y SHERLOCK, S. P. V.—Lancet, 2, 402, 1943.
DUNCAN, G. G., CHRISTIAN, H. A., STOKES, J., RESER, W. F., NICHOLSON, J. T. y EDGAR, A.—Am. J. Med. Sci., 213, 53, 1947.
EPPINGER, J.—Enfermedades del hígado. Editorial Labor, 1947.
ESEN, K. W. y LEMBKE, A.—Bull. War. Med., 6, 143, 1945.
EHRSTROM, R.—Acta Med. Scand., 65, 573, 1927.
FINLAY, G. M., MARTIN, N. H. y MITCHELL, J. B.—Lancet, 2, 301, 340, 365, 1944.
FINLAY, G. M. y WIFLOX, R. R.—Lancet, 2, 594, 1945.
FINLAY, G. M. y MARTIN, N. H.—Lancet, 1, 678, 1943.
FINKS, R. M. y BLOMBERG, R. W.—Arch. Int. Med., 76, 102, 1945.
FOX, J. P., MANSO, C., PENNA, H. H. y PARA, M.—Am. J. Hyg., 36, 68, 1942.
FINLAY, J. y MAC CALLUM, L.—Tr. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg., 31, 297, 1937.
FRASER, R.—Canad. Pub. Health., 22, 396, 1931.
FLINDT, N.—Biblioth. f. Caeger., 1, 420, 1890.
GELLIS, S. S. y STOKES, J.—Journ. Am. Med. Ass., 128, 782, 1945.
GELLIS, S. S., STOKES, J., BROTH, G. H., HALL, W. M., GILMORE, H. R., BEYER, E. y MORRISSEY, P. A.—Journ. Am. Med. Ass., 128, 1962, 1945.
GELLIS, S. S., STOKES, J., GORSTER, H. W., BROTH, G. M. y HALL, W.—Journ. Am. Med. Ass., 128, 1158, 1945.
GILDER, H. y HOAGLAND, G. L.—Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 61, 262, 1946.
GLASS, S. J., EDMUNDSON, H. A. y SOLL, S. N.—Endocrinology, 27, 749, 1940.
GROSSMAN, G. M. y SAWARD, E. W.—New England. J. Med., 234, 181, 1946.
GROSSMAN, E. B., STEWART, S. G. y STOKES, J.—Journ. Am. Med. Ass., 129, 991, 1945.
HALLFREN, R.—Acta Med. Scandinav., 115, 22, 1943.
HALLOCK, P. y HEAD, D. P.—Bull. H. S. Army. Med. Dept., 5, 236, 1946.
HAVENS, W. P.—Journ. Am. Med. Ass., 126, 17, 1944.
HAVENS, W. P., PAUL, J. R. y VAN ROOYEN, C. E.—Proc. Soc. Esp. Biol. and Med., 57, 206, 1944.
HAVENS, W. P. y PAUL, J. R.—Journ. Am. Med. Ass., 129, 270, 1945.
HOMBURGER, F.—Am. J. Med. Sci., 212, 68, 1946.
HOWARD, R. y WATSON, C. J.—Arch. Int. Med., 80, 1, 1947.
HARRISON, F. F.—Arch. Int. Med., 79, 622, 1947.
JERSILDT, M.—New Engl. J. Medicine, 237, 8, 1947.
KLATSKIN, G. y RAPPAPORT, E. M.—Am. J. Med. Sci., 214, 121, 1947.
LUCKE, B.—Am. J. Path., 20, 471, 595, 1944.
LURMAN.—Cit. GINSBERG (en Arch. Int. Med.), 79, 554, 1947.
LUCKE, B. y MALLORY, T. B.—Am. J. Path., 22, 867, 1946.
LAIRD, S. M.—Glasgow. Med. J., 28, 199, 1947.
LUNSTEDT, F.—Nord. Med. Ark., 2, 583, 1919.
MAC CALLUM, F. O. y BRADLEY, W. H.—Lancet, 2, 228, 1944.
MINOT, G. R. y JONES, C. M.—Boston Med. and Surg. J., 189, 531, 1923.
MURPHY, W. J., PETRIE, L. M. y WOORK, S. D.—Am. J. Pub. Health., 36, 169, 1946.
MAC LAGAN, N. F.—Brit. Med. J., 197, 1947.
MALLORY, T. B.—Journ. Am. Med. Ass., 134, 655, 1947.
MÜLLER, T.—Schw. Med. Wschr., 77, 796, 1947.
MAC CALLUM, F. O. MILES, J. A. R.—Lancet, 1, 3, 1946.
MACNALLY.—Cit. GINSBERG.
NEEF, J. R., MILLER, T. G. y CHORNOCK, F. W.—Am. J. Med. Sci., 207, 638, 1944.
NEEF, J. R., STOKES, J. y GELLIS, S. S.—Am. J. Med. Sci., 210, 561, 1945.
NEEF, J. R., STOKES, J., REINHOLD, J. G. y LUKENS, F. D.—J. Clin. Invest., 23, 836, 1944.
NEEF, J. R. y STOKES.—Journ. Am. Med. Ass., 128, 1063, 1945.
NEEF, J. R.—M. Clin. North. America, 30, 1407, 1946.
NELSON, J. D. Mil Surg., 98, 134, 1946.
NICOLAU, S., PORTICALA, R. y MOTVE, A.—Cit. HAVENS.
NEEF, J. R. y REINHOLD, J. G.—Gastroenterology, 7, 393, 1946.
OLIPHANT, S. W.—Pub. Health Rep., 59, 1614, 1944.
PAUL, J. R., HAVENS, W. P., SABINI, A. B. y PHILIP, C. B.—Journ. Am. Med. Ass., 128, 911, 1945.
POLLOCK, M. R.—Lancet, 2, 626, 1945.
POLLOCK, M. R.—Brit. Med. J., 2, 878, 1945.
POLLOCK, M. R.—Brit. Med. J., 2, 598, 1945.
RATNOFF, O. D. y PATEK, A. J.—Medicine, 21, 207, 1942.
ROHLM, K. e INVERSEN, P.—Act. Path. Scand., 16, 427, 1939.
ROMEO y ALBERDI.—Rev. Clin. Esp., 28, 269, 1948.
SAWYER, W. A., MEYER, K. F., EATON, M. D., BAUER, J. H., PUTNAM, P. y SCHWENTKER, F. F.—Am. J. Hyg., 39, 337, 1944.
SCHEINBERG, H., KINNEY, T. D. y JANEWAY, C. A.—Journ. Am. Med. Ass., 134, 841, 1947.
SODEMAN, W. A.—Am. J. Med. Sci., 212, 94, 1946.
SOMERVILLE, A. y CLARK, J. S.—Canad. Med. Assn. J., 51, 120, 1944.
SPURLING, N., SHONE, J. y VAUGHAN, J.—Brit. Med. J., 1, 401, 1946.
STOKES, J. F., OWEN, J. R. y HOLMES, E. G.—Brit. Med. J., 2, 642, 1945.
STOKES, J. y NEEF, J. R.—Journ. Am. Med. Ass., 127, 144, 1945.
STEIGMAN, F. y POPPER, H.—Gastroenterology, 1, 645, 1943.
STEIGMAN, F. y DYNEWIER, J. M.—Gastroenterology, 1, 855, 1943.
TURNER, R. H., SNAVELY, J. R., GROSSMAN, E. B., BUCHANAN, R. N. y FOSTER, S. O.—Ann. Int. Med., 20, 193, 1944.
VOBET, H.—München. Med. Wschr., 89, 76, 1942.
VAN ROOYEN, C. E. y GORDON, J.—Cit. HAVENS.
WARTMAN, W. B. y SHLIMOVITZ, N.—Am. J. Med. Sci., 212, 60, 1946.
WATSON, C. J.—Am. J. Clin. Path., 14, 129, 1944.
WOOD, D. A.—Arch. Path., 41, 345, 1946.
WATSON, C. J. y HOFFMAN, F. W.—Ann. Int. Med., 25, 193, 1946.
WALLGREN, A.—Acta Paediat., 9, 1, 1930.
YENIKOMSHIAN, H. A. y DENNIS, E. W.—Cit. SODEMAN.
ZIMMERMAN, H. J., LOWRY, C. F., UYEYANA, J. y REISER, R.—Am. J. Med. Sci., 213, 395, 1947.