REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE BARCELONA

EPIDEMIOLOGIA Y PROFILAXIS DE LA HEPATITIS VIRICA

DISCURSO
leído por el Académico Electo
DR. FRANCISCO GONZALEZ FUSTE
el día 26 de mayo de 1974
en el acto de su recepción

DISCURSO
de contestación del Académico Numerario
DR. PEDRO DOMINGO SANJUAN

BARCELONA
1974

EPIDEMIOLOGIA Y PROFILAXIS DE LA HEPATITIS VIRICA

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE BARCELONA

EPIDEMIOLOGIA Y PROFILAXIS DE LA HEPATITIS VIRICA

DISCURSO
leído por el Académico Electo
DR. FRANCISCO GONZALEZ FUSTE
el día 26 de mayo de 1974
en el acto de su recepción

DISCURSO
de contestación del Académico Numerario
DR. PEDRO DOMINGO SANJUAN

BARCELONA
1974

Industria Gráfica Ferrer Coll, S. A. Depósito Legal: B. 24.076 - 1974

Excmo. Sr. Presidente,
Muy Ilustres Sres. Académicos,
Dignísimas Autoridades,
Señoras y Señores:

Permitidme que antes de comenzar la exposición del tema que significará mi ingreso en esta Docta Academia, dedique unas palabras muy cortas pero muy sinceras, para expresar mi gratitud por vuestra benevolencia al elevarme a un cargo al que no alcanzan mis merecimientos. Llego aquí como el poeta «muy pobre de equipaje» pero muy rico de ilusiones. Con la esperanza de que con vuestra ayuda, pueda colaborar en las tareas de esta egregia Academia, que tiene para mí un doble significado, la culminación y el mejor premio a mi vida profesional, y la inmensa alegría de hallarme vinculado a este Seminario, cuyas paredes guardan todavía y para mí, el eco lejano de las palabras de mi padre.

Faltaría a un deber de gratitud, si no me apresurara a expresar mi agradecimiento a mi querido amigo y admirado maestro el Profesor Pedro Domingo, Presidente de esta Corporación, que ha tenido la benevolencia de contestar al tema de mi discurso, dando a mi entrada una solemnidad, fruto exclusivo de este culto a la amistad que tanto honra a nuestro Presidente. Con este motivo me siento integrado con extraordinario orgullo, a esta segunda generación de discípulos de Turró, que en cenáculo del Laboratorio Municipal, velaron sus primeras armas en Bacteriología. Recibo el espaldarazo del representante más genuino de la generación primera, y ello, con significar para mí una gran responsabilidad, ha de fortalecerme para no equivocar nunca el camino.

Es ley de vida que la entrada de un nuevo académico, signifique la triste realidad de un sillón vacío. La desaparición de un miembro numerario de esta Academia, ligado a sus tareas por muchos años de colaboración, significa una pérdida de muy difícil relevo. Este es el caso del Dr. Manuel Salvat y Espasa, ingresado el 8 de mayo de 1921, y que tras cuarenta y ocho años de labor activa y permanente, en los días brillantes y en las etapas difíciles, nos dejó para siempre a principios del año 1969.

Yo no tuve la suerte de conocer personalmente al Dr. Salvat Espasa, pero no me ha sido difícil seguir paso a paso su vida profesional y científica, por tratarse de una relevante personalidad médica, muy interesada en el aspecto social de la medicina preventiva. Ganó por oposición una plaza de Médico Inspector de Escuelas y más tarde fue Presidente del Instituto Médico Farmacéutico. Fue un ilustre pediatra, pero su labor primordial se centró en el estudio de la vida escolar del niño, desde el punto de vista médico y social, destacando su colaboración en tema tan importante como la profilaxis antituberculosa.

Fue el organizador, junto con los Dres. Enrique Ribas y Ribas y Martí Juliá, del primer «Congrès de Metges de Llengua Catalana», que tuvo lugar en la Facultad de Medicina de Barcelona el día 22 de junio de 1913, presidido por el Dr. Fargas.

En compañía de los Dres. León y Salvador Cardenal, Augusto Pi Suñer, Recasens y Ramón Turró, publicaron en el año 1916, el Diccionario Tecnológico de Ciencias Médicas.

Y en el año 1926, fue nombrado primer Presidente de la Sociedad Catalana de Pediatría. Y según refiere el Dr. Oriol Casasas en su documentado libro «La Medicina Catalana del Segle XX», no abandona su activa colaboración con la Sociedad y con el «Butlletí», hasta muy cercana la hora de su muerte.

Formó parte también de la Junta Organizadora del Séptimo Congreso de Médicos de Lengua Catalana, presentando un trabajo en la ponencia de Tisiología, sobre «Diagnòstic de la Tuberculosi intratoràcica de l'infant».

Fue también el creador, junto con el Dr. Conrado Xalabarder, de los «Dispensarios Blancos», que con tanta eficacia han colaborado en la lucha contra la tuberculosis.

Una vida dedicada a la humanitaria labor médica, claro exponente de la personalidad del Dr. Manuel Salvat Espasa, que tuvo en vida innumerables amigos, que todavía le recuerdan.

Pero yo no he venido a ocupar la vacante que dejó en la Sección de Higiene el Dr. Salvat, sino la más reciente del Dr. Pablo Cartañá, Académico electo de esta Real Academia de Medicina, que por motivos circunstanciales de salud, ya felizmente superados, renunció a tomar posesión de su cargo. Grave pérdida para esta Corporación, ya que mi querido amigo y maestro Dr. Cartañá es un hombre sabio, enamorado de su profesión y con una inteligencia y un agotador espíritu de trabajo, que le han llevado a superar las más difíciles empresas, siguiendo siempre el camino recto de la verdad aún en los momentos más difíciles. En una palabra, un hombre insustituible.

La creación científica del Dr. Cartañá, comienza en nuestra ciudad allá por los años 30, cuando había hecho ya largas permanencias de

estudio en París (Institut Pasteur), Londres (School of Hygiene and Tropical Medecine), y Madrid (Escuela de Sanidad), siempre interesado por los problemas sanitarios.

Durante el mes de julio de 1931, inicia en colaboración con el Dr. Balen, y por encargo de la Escuela Nacional de Sanidad, una encuesta sobre los ectoparásitos de las ratas, trabajo que una vez finalizado el brote epidémico de Peste Bubónica acaecido a finales del mismo año, cristaliza en una amplia monografía, bajo el título de «Estudio de las ratas y de sus ectoparásitos, en ocasión del brote epidémico de Peste en Barcelona, en 1931».

Este trabajo se realizó en el Laboratorio Municipal, y sus Directores los Dres. González y Domingo le convencen para que permanezca en Barcelona, ingresando en el cuerpo técnico de esta entidad. En el año 1934, gana por oposición una plaza de Profesor Ayudante, en la Cátedra de Microbiología del Prof. Domingo, en la Universidad Autónoma.

En el año 1953, y también por concurso oposición, se hace cargo de la Jefatura del Instituto Municipal de Higiene, cargo que ha ejercido, con brillante hoja de servicios, hasta su jubilación. Durante este período de tiempo realiza frecuentes visitas al extranjero, en especial a Londres y París, al objeto de ampliar estudios sobre problemas sanitarios de nuestra ciudad. En el año 1967 es promovido al cargo de Jefe de la Unidad Operativa de Salud Pública de nuestro Ayuntamiento.

Es miembro de la Sección de Parasitología del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, de la Royal Society of Health de Londres, y del Patronato de la Asociación Internacional de Higiene y Medicina Mediterránea.

En el año 1969 es nombrado Académico de Número, de la Real Academia de Farmacia de Barcelona, tomando posesión de este cargo en mayo del siguiente año, desarrollando un trabajo sobre «Aspectos de la Virología en la Sanidad Ambiental». Discurso que fue contestado por el académico Dr. Benito Oliver Suñé.

Ha sido uno de los primeros investigadores de nuestro país, que, convencido de la importancia de las infecciones a virus, organizó de una manera sistemática el control de las aguas residuales de nuestra ciudad, con el objeto de investigar la presencia y frecuencia de enterovirus patógenos. Poniendo en marcha en los laboratorios del Instituto de Higiene un departamento de control en cultivo de tejidos.

Cualquier manifestación al servicio del bienestar común, ha encontrado en el Dr. Cartañá al hombre dispuesto a conseguirla sin regatear esfuerzos. Cursos de orientación, asistencia a Congresos, publicaciones, conferencias, contactos con personalidades científicas españolas o extranjeras. Una lista que sería interminable.

Pero no es mi propósito el reseñar uno a uno los trabajos reali-

zados por el Dr .Cartañá en su dilatada actividad científica. Pero si dejar constancia de que con todo ello, no daríamos todavía la dimensión exacta de un hombre entregado a su labor profesional, pero cuya personalidad humana desborda con mucho esta vertiente del trabajo.

No podría terminar este breve preámbulo, sin dedicar un sentido recuerdo al que fue mi primer maestro y me inició en las tareas de estudio e investigación, en este amplio campo de la Microbiología e Higiene, que ha constituido el estímulo de mi vida. Me refiero al Profesor de nuestra Facultad Dr. Justo Covaleda, por desgracia, fallecido en plena juventud.

Y permitidme ahora que entre a exponeros el tema que he elegido para mi presentación en esta docta casa. Un estudio sobre «Epidemiología y profilaxis de la Hepatitis Vírica».

EPIDEMIOLOGIA Y PROFILAXIS DE LA HEPATITIS VIRICA

La Organización Mundial de la Salud, reconoció que la hepatitis vírica constituía un grave problema de salud pública y en 1951, en el transcurso de la tercera Asamblea Mundial de la Salud, invitó al Consejo Ejecutivo y al Director General a tomar las disposiciones necesarias a fin de convocar al año siguiente un Comité de Expertos encargado de examinar los problemas relativos a la hepatitis epidémica y a la hepatitis sérica y de formular las recomendaciones en la materia.

El Comité de Expertos tuvo su primera reunión en Lieja, del 21 al 26 de julio de 1952, habiendo sido elegido Presidente el Profesor G. C. O. Olin y Vicepresidente el Profesor F. D. Mac Callum (165). El primer informe apareció en 1953, siendo publicado por un segundo Comité un nuevo informe en 1962; finalmente, aparece el tercero en 1973, resultado de las reuniones del último Comité de Expertos en Hepatitis (166) (167).

La expresión «Hepatitis Vírica» engloba indistintamente la hepatitis infecciosa y la hepatitis sérica, que podemos definir como dos enfermedades transmisibles que, presentando un cuadro clínico semejante ,se diferencian por su epidemiología y por los caracteres no bien conocidos de los virus causales que hipotéticamente se designan como virus A y virus B [Mac Callum (133)].

Las manifestaciones clínicas de la hepatitis aparecen después de un período de incubación variable según se trate de la hepatitis infecciosa o sérica, caracterizándose por anorexia, náuseas, vómitos, dolores abdominales, hepatomegalia e ictericia. Estos síntomas pueden durar de 1 a 8 semanas y, en algunos casos, la afección hepática puede prolongarse durante varios años. Si bien los casos clásicos están caracterizados por dos períodos, uno preictérico y otro ictérico, también es cierto que este último puede faltar, dando lugar a las formas de hepatitis anictérica.

La técnica de la biopsia hepática ha permitido un mejor conocimiento del cuadro anatomopatológico de la hepatitis vírica; el empleo de esa técnica no es necesario en los casos típicos, pero puede ser muy

útil en casos de incertidumbre diagnóstica. No existe ningún rasgo histológico singular patognomónico de la hepatitis vírica; el cuadro general comprende la desorganización de la estructura celular del hígado con alteración del hepatocito, reacción del mesénquima y de ordinario la preservación del retículo hepático.

La importancia social y económica de la hepatitis vírica estriba en el hecho de que en el curso de ciertas epidemias se ha registrado una mortalidad elevada, especialmente en los indivíduos de más edad, y en que también da lugar a secuelas serias.

La hepatitis epidémica o hepatitis infecciosa, denominada «ictericia catarral aguda», por Virchow, conocida desde hace más de dos siglos como entidad clínica, se designa también con los nombres de hepatitis vírica aguda, hepatitis contagiosa, hepatitis MS-1, etc. Es producida por el virus A.

Existen razones para suponer que la hepatitis infecciosa fue observada en la Grecia antigua, pues ya Hipócrates describió una ictericia acompañada de fiebre que curaba pronto. La presencia de la hepatitis en Europa occidental viene señalada por una carta de Bonifacio, Arzobispo de Maguncia, dirigida al Papa Zacarías en el año 1751 [Gardner (75)].

Desde hace dos siglos se ha reconocido una enfermedad del hígado de presentación epidémica, acaecida en el ambiente militar, principalmente en los ejércitos de campaña, por lo cual uno de los nombres que ha recibido, es el de «ictericia epidémica de Campaña», «Ictericia de los soldados».

La primera epidemia registrada en Europa ocurrió en Menorca en el año 1745. En las últimas guerras, esta enfermedad llegó a ser un problema importante, ya que en muchas ocasiones era mayor el número de enfermos de hepatitis que el de heridos. Durante la guerra de Secesión de los Estados Unidos, las tropas federales registraron unos cuarenta mil casos. En el transcurso de la guerra Franco-Prusiana en 1870-1871, se presentaron 1.344 casos y en Africa se observaron cerca de 6.000 enfermos con ictericia infecciosa durante la guerra entre ingleses y boers.

Extensas epidemias durante la 1.ª y 2.ª guerras mundiales, constituyeron un obstáculo serio para las operaciones militares; se calcula que el ejército americano tuvo unos 200.000 casos. El incremento de la frecuencia de epidemias de ictericia entre las tropas británicas del Mediterráneo entre 1941 y 1943 hizo temer la posibilidad de que epidemias mayores se propagaran entre las fuerzas armadas y aun entre la población civil. En 1943, del 35 al 40 % del personal del Cuerpo Aéreo destacado en Sicilia, fue atacado por la enfermedad durante un período de tres meses; de 1944 a 1945, el quinto Ejército registró una proporción de 13 casos por 1.000 durante un período de intensidad máxima [Smith y Conant (193)].

La hepatitis epidémica, bajo sus diferentes manifestaciones, aumenta hoy en día en el mundo a medida que los progresos de la higiene representan un obstáculo para la inmunización natural de la juventud, proceso que subsiste en gran escala en los países subdesarrollados. En la epidemia aparecida durante la última guerra mundial en el Norte de Africa, fueron más afectados los Oficiales (45 por 1.000) que la tropa (20 por 1.000), y ésta, más que los basureros y gente de baja condición (10 por 1.000), lo cual se explica por una inmunidad consecuente a una mayor exposición.

El aumento del número de casos clínicos y la progresión de la gravedad con la edad de los sujetos afectados, hacen que la hepatitis infecciosa sea la más grave y frecuente de las enfermedadas transmisibles en los países desarrollados. Podríamos decir que es la enfermedad vírica más importante que aún queda por dominar y vencer.

Como dice Mira (150) posiblemente estemos viviendo en la actualidad una nueva ola epidémica, pues no escapa a la observación del sanitario la frecuencia actual de los casos, y las propias administraciones públicas muestran en la actualidad un particular interés por esta enfermedad, señal evidente de su creciente importancia.

La mortalidad directa debida a la afectación hepática, es del orden del 1,8 por 1.000 para el personal Militar, habiendo pasado en USA de 4,4 para el conjunto de la población civil en 1944 a 7,4 en 1961, en aumento regulado. Siempre es más elevada en el grupo de más edad.

El pronóstico aparece aún más grave si consideramos las secuelas de las hepatitis a las cuales hay que atribuir, hoy en día, no solamente la atrofia amarilla aguda del hígado (enfermedad de Rokitanski) sino la casi totalidad de las cirrosis infecciosas, en particular la cirrosis hipertrófica tipo Hanot (44,2 % de los casos).

La hepatitis sérica (SH), ictericia sérica homóloga, hepatitis por inoculación, hepatitis transfusional y otras sinonimias que reflejan su carácter de enfermedad yatrogénica, se conoce también últimamente con los nombres de hepatitis MS-2, hepatitis con antígeno Australia. Es causada por el virus B.

Las primeras observaciones de la hepatitis sérica se remontan a las epidemias de ictericia que acompañaban hacia 1880 la vacunación antivariólica brazo a brazo, que se practicaba en Alemania en gran escala y también a las que aparecían como consecuencia del empleo del suero de convaleciente en la profilaxis del sarampión y la parotiditis. Asimismo, se pueden atribuir a la hepatitis sérica las ictericias arsenicales tardías que se observan en el transcurso de los tratamientos antisifilíticos. Pero fueron las campañas de vacunación contra la fiebre amarilla, con el virus cultivado en embrión de pollo y estabilizado con suero humano, las que llamaron la atención sobre el factor icterógeno introdu-

cido en la vacuna con el suero [Findlay y Mac Callum, (71); Findlay, Mac Callum y Murgatroyd (72)]. Parece ser que se presentaron 50.000 casos en las Fuerzas Armadas Americanas.

La Segunda Guerra Mundial, que vio generalizarse el empleo de la transfusión sanguínea y del plasma, asistió a una explosión de ictericias tardías, que puso el acento sobre la individualidad nosológica de la hepatitis sérica y la dificultad de evitarla.

Como vemos, hace su aparición con posterioridad, al menos en cuanto a entidad nosológica se refiere, coincidiendo con el incremento masivo de las inyecciones parenterales y el uso creciente de transfusión de sangre total, plasma y otros hemo-derivados que tuvo lugar entre las tropas combatientes durante la Segunda Guerra Mundial. Puede afirmarse que la hepatitis sérica homóloga es una enfermedad artificial, pues no se conoce otra fuente de infección que el hombre ni otro modo de transmisión que la inyección al hombre de sangre o derivados de sangre humana. Como veremos, este último aserto tendrá que ser modificado a tenor de las últimas investigaciones llevadas a cabo por S. Krugman y colaboradores (119) y otros autores con el antígeno Australia.

La frecuencia real de la hepatitis sérica o de inoculación es difícil de apreciar; en efecto, varía según el país y aún en cada país con las estadísticas. Entre los elementos susceptibles de influir sobre la frecuencia real, hay que tener en cuenta el número global de transfusiones practicadas en un país y la manera como se hace la selección de donantes. Como dice Soulier (195) una de las causas que nos hacen subestimar la presencia real de la hepatitis de inoculación, es el carácter tardío de la ictericia que a menudo hace que ésta no sea relacionada con su causa verdadera. Al pensar en esta hepatitis se investigan las transfusiones de sangre o de plasma, olvidando reseñar las posibles inyecciones de derivados de la sangre o el hecho de haber recibido alguna inyección.

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

Como por ahora no hay forma segura de distinguir clinicamente la hepatitis infecciosa de la hepatitis sérica, las dos entidades nosológicas suelen presentarse en las estadísticas bajo una rúbrica común. Aunque la proporción entre ambas hepatitis puede variar según los países y las épocas, en general se considera que la hepatitis infecciosa es, con gran diferencia, la más frecuente.

ETIOLOGIA

La prueba de la naturaleza vírica de las hepatitis fue obtenida gracias a las primeras observaciones de Findlay y colaboradores en 1939 (72) al reproducir la enfermedad en el hombre después de inocularle productos filtrados procedentes de enfermos.

Son principalmente las experiencias hechas sobre voluntarios en el medio militar durante la Segunda Guerra Mundial y posteriormente en ciertas prisiones americanas, las que han permitido establecer los caracteres del virus.

En 1942, Voegt (206), en Alemania, transmite la enfermedad a voluntarios administrándoles «per os» el contenido duodenal de los enfermos. En 1943, Cameron (39) demuestra la presencia constante del virus en la sangre de los sujetos afectados de hepatitis. En 1944 Mac Callum y Bradley (134), Havens y colaboradores (99) ponen en evidencia el virus en las heces de los enfermos, su filtrabilidad y los pases en serie.

Los intentos de obtener cultivos de los virus han sido numerosos. Las inoculaciones de los productos infectados a cultivos de tejidos y a embrión de pollo, habían permitido constatar que el producto obtenido después de varios pases, ingerido en el caso del virus A o inyectado cuando se trataba del virus B, provocaba en voluntarios una afección que tenía los caracteres clínicos y biológicos de la hepatitis anictérica. Se admitía entonces que el virus se había multiplicado, pero había sufrido una atenuación.

En 1956 Rightsel y colaboradores (181) señalan el aislamiento en cultivos celulares humanos de unos agentes citopáticos en casos de hepatitis infecciosa y sérica.

En 1957, Boggs (28) observa la aparición de partículas esféricas en cultivos de tejidos derivados de enfermos de hepatitis y puestos de manifiesto con suero de convaleciente de hepatitis conjugado con fluoresceína.

La utilización de los cultivos celulares ha permitido importantes progresos. Taylor, Rightsel, Boggs y Mac Lean (203) afirman haber obtenido el cultivo regular del virus de la hepatitis infecciosa y de la hepatitis sérica, en la cepa celular «Detroit 6 PD» de Berman y colaboradores (17) procedente de médula ósea humana cancerosa, mantenida en línea continuada y también en células normales de primera explantación obtenidas a partir de embriones humanos sobre todo.

La multiplicación del virus se obtiene sembrando la sangre, las heces y la orina de los enfermos de hepatitis A o B y de los voluntarios inoculados. Según estos autores, el virus se multiplicaría en el citoplasma de las células, produciendo alteraciones de las mitocondrias y

retículo-plástico, que pierden su estructura normal, con retracción de la célula sin afectar al núcleo.

Han podido ver el virus en las células infectadas bajo la forma de partículas constituidas por ribonucleoproteínas de forma esférica o poliédrica que se agrupan en masa, en rosetas o agrupaciones icosaédricas.

Después de su concentración y purificación, el virus se presenta bajo la forma de partículas de 15 n.m. siendo por lo tanto un virus que incluimos entre los más pequeños, resistente al éter y al calor (60° durante cuatro horas y aún más). Pequeñas partículas similares se encuentran en los cortes ultrafinos de células «Detroit-6» infectadas y en biopsias de hígado de casos de hepatitis humanas. Existirían al menos tres serotipos, cuyos prototipos serían las cepas AR 17 y WW 55, que se encontrarían indiferentemente en el curso de la hepatitis infecciosa o sérica. No se ha demostrado que el tercer subtipo MR 1 produzca enfermedad.

Consiguen la reproducción de la hepatitis en voluntarios, aislando nuevamente el virus a partir de ellos. Los trabajos citados fueron objeto de duras críticas por parte de muchos autores.

Chang (43) afirma haber aislado el virus en cultivos de células hepáticas humanas y Davis (57) en una línea de células de pulmón humano. Liebhaber y colaboradores (124) dicen haber conseguido el aislamiento del virus de la hepatitis infecciosa a partir de enfermos de hepatitis en períodos de incubación, en cultivos celulares W-38 de fibroblastos con cariotipo diploide procedentes de pulmón de embrión humano.

En 1971 Melnick y colaboradores (145) aislan el virus en la fase aguda de hepatitis de un paciente K que había sido inoculado cuatro semanas antes con suero que contenía el agente MS-1 (hepatitis infecciosa). El virus aislado presentó un efecto citopático en un clon de células «Detroit-6», observándose en los cultivos partículas de 18-20 n.m. de diámetro resistentes a la acción del éter. Este virus producía interferencia frente al virus ECHO tipo 11 en cultivos primarios de células renales humanas y de mono. Encuentran anticuerpos neutralizantes en el suero del individuo del que se aisló el virus, 100 días después de la infección.

Berquist y colaboradores (18) llegan a la conclusión de que el virus K-30 (Kirk-virus) aislado por Melnick y colaboradores (145) pertenece al grupo de los parvorius (picodnavirus) y relacionado inmunologicamente con el grupo H-3 y sin ninguna relación con el agente etiológico de la hepatitis A.

Mirkovic y colaboradores (153) piensan se trate de una reactivación de un virus latente contaminante del cultivo celular.

Brighton y colaboradores (33) emplean un cultivo primario de cé-

lulas hepáticas a las que inoculan sangre de un donante AgHB positivo que había dado lugar a una hepatitis a un transfundido. No se observan lesiones citopáticas, pero mediante la técnica de la inmunofluorescencia se pone de manifiesto la presencia del antígeno en el citoplasma al 5.º día, en la parte periférica del núcleo al 7.º y dentro del núcleo al 11.º día. Los autores no observan cambios cuando emplean otras células de línea continua como las MRC-5 y las BHK-21.

Carver y Seto (41) emplean las células W-38 y no observan fenómenos citoplásticos, pero sí la interferencia con el virus de Newcastle cuando se inoculan con suero AgHB positivo comprobando además que esta capacidad de inducir este estado refractario puede ser neutralizada con suero humano AcHB positivo.

En resumen, podemos afirmar que, si bien ha sido posible, de una manera irregular, aislar en cultivos celulares un virus con características compatibles con las que se esperan de los virus de la hepatitis, el papel etiológico no se ha podido establecer de manera irrefutable.

Algunos autores incluyen el virus A junto al B en un grupo denominado hemovirus, mientras que otros como Henneberg (103) considera que ambos virus y especialmente el A podrían clasificarse entre los adenovirus.

El virus A tiene un tamaño de 12-18 n.m. siendo bastante resistente al calor y a los agentes químicos. Sobrevive a un calentamiento de 56° durante una hora (algunas cepas 4 horas) y de 10 a 30 minutos a 100°. Resiste algunos meses a la temperatura del laboratorio y más de dos años a 15°; no lo inactivan el éter ni el desoxicolato de sodio, siendo necesaria 1,1 p.p.m. de cloro libre residual para neutralizar su acción patógena. En el suero humano escapa a la acción del mertiolato sódico al 0,5 por 1.000 y al tricresol al 2 por 1.000.

En cuanto al virus B, agente causal de la hepatitis sérica, su tamaño parece ser superior al anterior, 26 n.m. según las técnicas de ultra-centrifugación. Presenta también una mayor resistencia a la acción de los agentes físicos y químicos.

La hepatitis causada por el virus A tiene un período de incubación por lo general, inferior a los 50 días (de 15 a 45) verificándose su transmisión esencialmente por vía digestiva, de ahí su contagiosidad. A pesar de una viremia breve (en general inferior a los 15 días) el virus A puede ser transmitido como el virus B por inoculación y en particular por la transfusión.

La incubación de la hepatitis a virus B es superior a los 50 días, pudiendo llegar a los 150. La duración de la viremia es larga, de varias semanas, pero a veces es de algunos meses o años (portadores de virus). Este virus se transmite por vía parenteral y más particularmente por la transfusión de sangre o de sus derivados, como hemos dicho antes.

Sin embargo, algunos autores estiman que no es posible diferenciar de una forma tan estricta ambos virus. Stockes y colaboradores (197) han indicado que la duración de la incubación podría variar dependiendo de la dosis infectante. Rightsel y Mac Lean (180) no hacen ninguna distinción entre el virus A y el virus B como resultado de sus experiencias en prisioneros y consideran que la puerta de entrada y la dosis pueden modificar la duración de la incubación.

Hirschman y colaboradores (105) piensan que un solo virus es el agente causal de ambas infecciones (HI y HS) y que los diferentes períodos de incubación no reflejan más que una distinta puerta de entrada. Gocke y Kavey (85) creen igualmente en la unidad etiológica.

Sin embargo, hay un trabajo muy interesante de Krugman, Giles y Hammond (119) que pone en evidencia la existencia de dos tipos clínicos, epidemiológicos e inmunológicos de infección. Estos autores observan que la hepatitis infecciosa es enfermedad endémica desde 1953 en Willowbrook State-School en State-Island, N. Y. Se trata de una Institución de retrasados mentales; en los últimos doce años se han presentado 1.153 casos de hepatitis infecciosa con ictericia, habiéndose observado al año segundos ataques con ictericia en 23 pacientes (5,5 %) pero también hubo otros casos a los 4 y 7 años del primer ataque, por lo que los autores llegan a la conclusión de que la causa es la existencia de varios tipos de virus, como sucede con los enterovirus, adenovirus y mixovirus.

Debido a la contaminación casi automática de todo niño ingresado (a los 6 - 12 meses) y la benignidad de la hepatitis contraída, se optó por hacer una investigación metódica, naturalmente con el permiso de los padres. Dada la levedad de los casos observados, se decidió emplear las cepas de Willowbrook.

Con estas experiencias, los autores llegan a la conclusión de que existen dos virus diferentes: el MS-1 que se identifica con el virus A, y el MS-2, superponible en todo al virus B. Observan también la existencia de una inmunidad homóloga y un hecho muy interesante: que el virus MS-2 es transmisible por vía oral, aunque la contagiosidad es escasa. En estos casos, el período de incubación es más largo que cuando el virus penetra por vía parenteral.

Los autores no encuentran diferencias entre las afecciones causadas por el MS-1 y el MS-2 si bien las hay biológicas interesantes (SGOT y Test del timol). Las modificaciones de las transaminasas son breves para el MS-1, mientras que se nota una elevación del Test del timol que es significativa y relativamente duradera. Por el contrario, las infecciones por el virus MS-2 dan alteraciones persistentes de SGOT y ausencia de modificación del Test del timol.

Giles y Krugman (78) comprueban la observación de Wolheim (210)

que describe las alteraciones o cambios de las inmunoglobulinas en las hepatitis infecciosas y séricas. Estos autores observan un aumento significativo de IgM en 30 niños con la clásica hepatitis infecciosa, tipo MS-1; este aumento tiene lugar poco antes de la presentación de la ictericia o el máximo nivel de SGOT.

Por el contrario, el nivel IgM es generalmente normal en la fase aguda de la enfermedad, en pacientes con hepatitis tipo MS-2. El resultado de estos estudios indica que la determinación en serie de IgM y SGOT puede servir para la diferenciación de las hepatitis infecciosa y sérica. La persistencia de un nivel bajo o normal de IgM y un nivel anormal de SGOT en pacientes con hepatitis ictérica o anictérica, va a favor del diagnóstico de hepatitis sérica. Un aumento concomitante de IgM y SGOT es compatible con el diagnóstico de una hepatitis infecciosa. Fox y colaboradores (73), comprueban también que la IgM está elevada en la hepatitis epidémica.

Iwarson y Holmgren (112) observan un aumento de la IgM en las hepatitis infecciosas (45 casos) y no en la H. sérica (65 casos). Comprueban en ambos grupos elevación de IgG, pero cantidades normales de IgA. Estos hechos permiten un diagnóstico y, por otro lado, confirman según los autores que la hepatitis AgHB positivo tiene una naturaleza inmunológica distinta a la hepatitis infecciosa no asociada a dicho antígeno.

ANTIGENO AUSTRALIA

Los pacientes que reciben gran número de transfusiones desarrollan precipitinas en su sangre. Estas reaccionan en gel de agar de doble difusión, según la técnica de Outchterlony (168) con lipoproteínas que se encuentran en la sangre de otros individuos. Como estas precipitinas se hallan solamente en sujetos que han recibido muchas transfusiones, se ha pensado se trataría de anticuerpos producidos a causa de las repetidas transfusiones.

Blumberg, Alter y Visnich (21) del Instituto de Investigaciones del cáncer de Filadelfia y del Instituto Nacional de Sanidad de Bethesda, observaron en 1964 que el suero de un aborígen australiano difundiendo en un gel de agar frente a un suero de hemofílico politransfundido, daba lugar a un arco de precipitación. Este arco no se coloreaba con el negro sudán como los antígenos lipoproteicos, tiñéndose, por el contrario, con el azo-carmín, que suele teñir las proteínas en general. El antígeno así descubierto, por casualidad, fue llamado «Antígeno Australia».

El equipo de Blumberg (20), en trabajos posteriores, hace nuevas aportaciones importantes: el 28 % de los hemofílicos politransfundidos

poseen en su suero anticuerpos precipitantes que reaccionan con el antígeno Au. Se trata efectivamente de un anticuerpo, ya que por cromatografía especial, se ha podido localizar su actividad en el pico de las gamma globulinas y esta fracción frente a un suero anti-gamma-globulina, da una sola línea de precipitación. El antígeno, por otro lado, tiene gran peso molecular, diferenciándose de las lipoproteínas del sistema antígeno-anticuerpo por su escaso contenido en lípidos.

El antígeno Au, es raro en la población de Estados Unidos de América y Europa, pero es frecuente en ciertas partes de los trópicos, particularmente en el Sudeste Asiático y Oceanía. La prevalencia es del 3 % en el Sur de la India, 6 % en los vietnamitas y 6 % en los filipinos, 7 % en la Micronesia, etc.

Blumberg y colaboradores (19), (22) (26), encuentran en Estados Unidos el antígeno Au en el 1 por 1.000 de la población normal, mientras que lo hallan en el 27 % de los pacientes con hepatitis aguda (41 % en las postransfusionales y el 22 % de las infecciosas). Con raras excepciones, el antígeno desaparece con el mejoramiento clínico.

En 1968 Prince (173) utilizando el mismo método de inmunodifusión en gel de agar y el suero de hemofílicos politransfundidos, identifica un antígeno en el suero de los enfermos de hepatitis sérica en el período de incubación. Considera este antígeno muy parecido al Au, pero cree que es específico de la hepatitis sérica y propone designarlo bajo el nombre de antígeno «SH».

Giles y colaboradores (79) señalan la presencia del antígeno Au en las hepatitis séricas (19 casos de MS-2), no encontrándolo en 31 pacientes con MS-1 (hepatitis infecciosa).

Posteriormente, Krugman y Giles (118) investigan la presencia del antígeno en 25.000 muestras de suero correspondientes a 700 pacientes con hepatitis vírica. Encuentran el antígeno en las hepatitis causadas por el MS-2, en cambio, no lo encuentran en las hepatitis causadas por el virus MS-1.

Observan también la actividad anti SH en pacientes politransfundidos, como hemofílicos y con anemia de Coley. No se halla en el suero de los convalecientes de casos típicos de hepatitis vírica.

Como afirma Blumberg (26) y parece que Prince (174) también está de acuerdo, el antígeno SH descrito por este último es idéntico al antígeno Au, la diferencia estriba en que el primero lo encuentra en ambas hepatitis.

En 1968 Okochi y Murakami (164) utilizan como anticuerpo el suero de un enfermo renal dializado con frecuencia, encontrando el antígeno en el 1 % de los japoneses normales. Demuestran que los pacientes transfundidos con antígeno Au pueden desarrollar hepatitis asociadas con dicho antígeno o anticuerpo contra el mismo sin enfermedad clínica.

Gocke y Kavey (85) observan un antígeno en el suero de los enfermos de hepatitis vírica. También lo encuentran en algunos donantes de sangre que luego han causado hepatitis a los receptores. Este antígeno es detectado por el mismo sistema empleado por los autores anteriores.

Cuando investigan los sueros dentro de los doce días de comienzo de la enfermedad, encuentran un 80 % de casos positivos, no hallando diferencia entre los casos de hepatitis infecciosa y sérica. Encuentran el acmé del antígeno antes de los síntomas clínicos desapareciendo antes de la resolución de la enfermedad. No encuentran este factor en otros procesos hepáticos, pero sí en 8 de 1.726 donadores normales; de los 8 receptores, dos murieron de su enfermedad y los 6 restantes, 4 presentaron el antígeno, 3 de los cuales tuvieron síntomas claros de hepatitis. Ninguno de 30 receptores de 238 unidades de sangre negativa, por lo que al antígeno se refiere, presentó hepatitis. Estos autores denominan a este antígeno hallado en las dos clases de hepatitis «Antígeno Hepatitis». Junto con Greemberg (90) creen que el antígeno descrito por ellos, está muy relacionado con los antígenos Au y SH, o mejor que se trata del mismo.

En 1970 inician en nuestro país las investigaciones sobre el antígeno Australia y su correspondiente anticuerpo Guardia y colaboradores (92) (93) (94); Bacardí (8), Bruguera y colaboradores (34), Coll Sampol (48) y otros.

Dada la inicial confusión, este antígeno ligado a la hepatitis vírica, fue designado HAA («Hepatitis associated antigen») por no poderse, en aquel momento, no sólo certificar la calidad vírica del antígeno Au, sino tampoco la estricta especificidad para la hepatitis sérica, hecho que de todas formas ha ido tomando consistencia científica. En 1972, Byrne (38) propone las siglas AgHB para designar el antígeno Australia y el AcHB para el anticuerpo correspondiente. Esta denominación fue aceptada por el United States National Research Council y también ha sido propuesta por los Expertos de la OMS, en el último informe de 1973 sobre hepatitis vírica (167).

Bayer, Blumberg y otros (16), estudiando por ultracentrifugación en gradiente de sacarosa los sueros portadores de AgHB, obtienen numerosas partículas de 20 n.m. de aspecto vírico que son aglutinadas por los sueros portadores de AcHB.

Según Prince (173) el antígeno SH estaría localizado en una partícula que presenta una morfología cuando se observa con el microscopio electrónico, una composición y una densidad similar a la de los arbovirus con un diámetro de 25 n.m. aproximadamente.

En 1971, Zuckerman (212) observa en el suero de individuos AgHB positivo, tres estructuras morfológicamente distintas con el microscopio electrónico. En la actualidad, se aceptan tres tipos de partículas: unas

formas esféricas de un diámetro de 20 n.m. con aspecto homogéneo que se consideran como subunidades elementales y que son las más frecuentemente halladas; otras son formas tubulares de una anchura de 20 n.m. y una longitud de 40 a 600, con una luz central. Finalmente Dane y colaboradores (56) consideraron la existencia de una tercera forma, de unos 40 n.m. en ocasiones no totalmente esférica sino con simetría icosaédrica, cuya estructura recuerda a los virus (formas en escarapela o partículas de Dane) caracterizadas por una doble corona que envuelve un centro lleno o vacío «núcleo» de 27 n.m. que muestra una estructura similar a los picornavirus. Cada corona está constituida por sub-unidades de 30 Å.

Todas estas formas descritas pueden estar dispersas o formando agregados más o menos grandes (hasta de 2 micras). En estos últimos Couleru y colaboradores (53 y 54), observan la existencia de unos filamentos que los unen y que podrían muy bien ser los anticuerpos.

En nuestro país, confirman la existencia de estas tres formas del antígeno Au, Martínez Vázquez y colaboradores (137).

Nowoslawski y otros (163) con la técnica de la inmunofluorescencia y también con la microscopía electrónica hallan el AgHB en el interior de las células hepáticas, en seis individuos portadores del antígeno en su suero. Posteriormente, Kater y colaboradores (115) demuestran en 18 pacientes con trastornos hepáticos y AgHB positivo, la presencia del antígeno en el hígado, mediante la técnica indirecta de la inmunofluorescencia. Lo encuentran en el núcleo, en el citoplasma, en la superficie de los hepatocitos y a lo largo de los sinusoides. En 17 de los anteriores observan también depósitos granulares de IgG y complemento a lo largo de la pared de los vasos y sinusoides. Estos hallazgos sugieren que los complejos inmunes están relacionados con la patogenia de la hepatitis viral.

Müller y Maess (160) también comprueban con la misma técnica la presencia del AgBH en el hígado, en el citoplasma y en la superficie de los hepatocitos.

Poco después del descubrimiento del anticuerpo en pacientes politransfundidos, Levene y Blumberg (123) desarrollan un método para producir un suero muy similar, inmunizando conejos con el suero de pacientes con AgHB y absorbiéndolo con el suero normal. Este suero anti de conejo y el anticuerpo humano tienen la misma especificidad en experimentos de inmunodifusión y absorción. Estos mismos autores, empleando suero anti de conejo, descubren una especificidad adicional asociada con el AgHB y que se encuentra presente en el 70 % de los pacientes con hepatitis viral aguda. También se han empleado monos y otros animales para la obtención de anticuerpos.

El antígeno Au es una proteína con variables cantidades de lípidos, que tiene un peso molecular de 160.000 y una movilidad inmuno electro-

forética parecida a la de la alfa-1-globulina. La fracción asociada con la actividad antigénica tiene una densidad de flotación en cloruro de cesio de 1,20 - 1,21 g/cm^3 y 1,16 - 1,18 g/cm^3 en gradiente de sacarosa.

Según Le Bouvier y Mac Collum (121) el coeficiente de sedimentación del AgHB es 110 s. pero se han encontrado valores más bajos.

Se trata de un elemento muy estable, no afectándose su capacidad antigénica por la temperatura de 56° durante 6 horas y la de 60° una hora, ni por repetidas congelaciones y descongelaciones. Resiste el tratamiento con diferentes enzimas y la acción del ClH 1M y de NaOH 6M, siendo parcialmente resistente al éter.

El AgHB puede presentarse en el suero a concentraciones enormes del orden de 10^{13}, lo que llama la atención si consideramos que la mayoría de virus no alcanza en su fase de viremia títulos superiores a 10^6.

Ha tratado de averiguarse si el antígeno Au, en especial las partículas descritas por Dane (56)contenían ácido nucleico en su «núcleo», lo cual por definición, es la condición para establecer efectivamente que se trataría de un virus. Jozwiak y colaboradores (114) encuentran en el AgHB, concentrado y purificado, un 5 % aproximadamente de RNA, mientras no detectan DNA.

Esta concentración de RNA, aunque baja, sugiere una cierta relación entre el antígeno Au y virus conocidos. Estos hechos han sido confirmados posteriormente por Millman y colaboradores (149).

Hirschman y colaboradores (106) comprueban que el antígeno contiene una DNA polimerasa que podría ser originada, como sucede en algunos virus oncogénicos, invirtiendo el sistema DNA-RNA proteína. Como dice Zuckerman (213) antes de afirmar esto último e identificar el AgHB como un virus, es necesario demostrar que dicha enzima es diferente a la de la célula huésped. Sin embargo, podemos decir que es un agente infeccioso ya que el suero que contiene dicho antígeno transmite la enfermedad y por otro lado cuando se diluye, disminuye también su infecciosidad. Pero también se ha observado, que la sangre con antígeno Au, no siempre es infecciosa [Gocke y Kavey (85) comprueban la existencia de hepatitis sólo en 9 de los 12 pacientes que habían recibido transfusiones de sangre con AgHB]. Blumberg, Sutnick y London (27) citan el caso de una criatura que fue inoculada con suero de un enfermo con hepatitis B; no presentó manifestaciones clínicas de hepatitis, pero se transformó en portadora del antígeno, dando lugar a la reproducción de la enfermedad en otro individuo, al actuar como donante de sangre años más tarde.

El AcHB se encuentra como hemos visto en los sujetos politransfundidos y también en el 74 % del personal que está en contacto y manejando sangre o sus derivados (unidades de diálisis, centros de transfusión, laboratorios) que pueden presentar hepatitis aunque se ha visto que no

es necesario haber padecido la enfermedad para presentar anticuerpos. Después de haber sufrido una hepatitis se encuentra el anticuerpo sólo en el 1,4 % de los casos, porcentaje que quizá aumentará a medida que se vaya perfeccionando la técnica de su investigación.

Parece ser que para que se produzca el AcHB es necesario el estímulo antigénico repetido, lo que ocurre en los individuos que reciben múltiples transfusiones de sangre u otros productos (se habla de que son necesarias unas 10 unidades de sangre, plasma o globulina antihemofílica para ello). Al parecer en el caso de enfermedad aguda no existiría esta repetida acción antigénica.

Greemberg y Gocke (90) estudian la formación de AcHB por las técnicas de inmunodifusión y fijación de complemento. Lo encuentran en 5 de 11 hemofílicos existiendo, al parecer, una relación con el número total de transfusiones recibidas; la incidencia es del 0,2 % en 25.216 donantes de sangre. No lo hallan en ninguno de 42 pacientes convalecientes de hepatitis aguda AgHB positiva.

Gavrila y colaboradores (77) encuentran el AcHB en el suero de 0,6 % de los pacientes con hepatitis viral, no encontrándolo en las personas convalecientes de dicha enfermedad. Por otra parte, entre 33 pacientes politransfundidos lo encuentran en 3 (9 %).

Almeida y Waterson (5) describen un nuevo sistema antígeno-anticuerpo en las hepatitis AgHB positivas, cuyos anticuerpos se ponen de manifiesto frente a las partículas de Dane tratadas con detergentes. Estos anticuerpos (antipartículas internas), según los autores, se desarrollarían en el curso de la hepatitis sérica y persistirían hasta dos años después, cuando los AcHB clásicos o no se habrían producido o, en su caso, ya habrían desaparecido. Para Almeida y Waterson (5) la presencia de estos anticuerpos en un suero significa infección previa por virus de la hepatitis B considerando esta respuesta inmunológica como normal, mientras que la respuesta contra el AgHB completo, sería anormal. Posteriormente, Hoofnagle y Gerety (109) en 1973 observan durante la hepatitis sérica, la aparición de los corpúsculos centrales, más densos de las partículas de Dane, en el núcleo de las células hepáticas. Estos corpúsculos purificados a partir del hígado de un chimpancé con infección aguda, son inyectados al cobaya que produce anticuerpos frente a los mismos. Lo más interesante es que aparecen anticuerpos anti «núcleo» (detectados por F. C.) en pacientes de hepatitis sérica, de 12 a 20 semanas después de la exposición, generalmente durante la antigenemia y hasta bastante antes de la posible aparición del AcHB. Los autores encuentran estos anticuerpos descritos en todos los portadores crónicos de AgHB. Es de particular importancia que el 1 % de los donantes voluntarios de sangre y el 5 % de los profesionales, tengan anti«núcleo» en ausencia de AgHB y AcHB.

Todo ello induce a pensar a Hoofnagle y Gerety (109) que la persistencia de estos anticuerpos sea precisamente el índice más sensible, indicando una replicación vírica en estos casos. Sería particularmente útil para el despiste de la hepatitis vírica tipo B, en los donantes de sangre con AgHB indetectable, pero productores a pesar de ello de la infección hepática.

ANTIGENO MILAN

Del Prete y colaboradores (59) estudian tres epidemias de hepatitis de incubación corta en Italia e Inglaterra, en la que los sueros de los enfermos fueron AgHB negativos. Utilizan un nuevo anticuerpo contenido en el suero de un paciente de Milán, con anemia aplástica que había recibido múltiples transfusiones de sangre en un corto período de tiempo y que nunca había padecido hepatitis clínica. Con este suero y mediante la técnica del agar inmunodifusión, detectan un nuevo antígeno que denominan «Epidemic hepatitis associated antigen» (EHAA). Fue encontrado en el 65 % de los individuos de las tres epidemias y en el 90 % de los pacientes que fueron investigados durante las dos primeras semanas de enfermedad, desapareciendo del suero durante la convalecencia. Por otra parte, los autores no encuentran este nuevo antígeno EHAA en 2.000 controles, ni en otros individuos afectos de diferentes afecciones víricas.

El nuevo anticuerpo descubierto en Milán, reacciona no sólo con el EHAA sino también con el AgHB. Del Prete y Constantino (no publicado) encuentran sólo un dador de sangre con anticuerpo frente al EHAA, entre 500 investigados. Taylor y colaboradores (204) hacen fraccionamientos mediante la centrifugación zonal, encontrando que las fracciones que reaccionan con el anticuerpo Milán presentan una densidad de 1,08 g/cm^3 en el cloruro de cesio y de 1,05 g/cm^3 en sacarosa. La línea de precipitación se tiñe con el negro de naftaleno, pero no con el negro sudán. Una fracción similar se obtiene de los sueros de hepatitis aguda con AgHB y que reaccionan con el anticuerpo Milán.

La microscopía electrónica nos muestra partículas redondas como discos o monedas y otras formas alargadas. Las primeras también han sido halladas en sueros positivos al antígeno Milán, pero obtenidos de individuos que padecen procesos distintos a la hepatitis infecciosa. Por otro lado, la fracción de suero normal que presenta una densidad similar a la del antígeno Milán, también presenta este aspecto de disco o monedas, pero ésta no reacciona con el anticuerpo Milán.

Se llega a la conclusión de que el antígeno descrito por Del Prete y colaboradores (59) puede tratarse de una lipoproteína asociada con transtornos hepáticos.

Shulman y Barker (191) señalan que el 95 % de los sueros de 130 casos de hepatitis vírica, son anticomplementarios llegando a la conclusión que ésto es debido a la presencia de complejos antígeno anticuerpo.

El estudio de Almeida y Waterson (5) confirma virtualmente que complejos antígeno-anticuerpo, están presentes en pacientes con hepatitis y sugieren que el estado del antígeno y la presencia del anticuerpo está relacionado con las respuestas del huésped.

Examinan el suero de tres pacientes con el microscopio electrónico. En un paciente portador, sin sintomatología, se observan partículas esféricas y tubulares identificadas como AgHB. Este portador no ha producido anticuerpos frente al antígeno; si se añade suero de conejo AcHB, el microscopio electrónico revela agrupamiento de partículas, pudiéndose ver moléculas de anticuerpos adheridas sobre el AgHB.

En el curso de una hepatitis crónica activa, se ven partículas de antígeno sueltas, pero también complejos antígeno anticuerpo: aquí existe un exceso de antígeno. El tercer caso se trata de una hepatitis de terminación fatal; la imagen del microscopio electrónico es la de exceso de anticuerpo.

La respuesta inmunológica ilustrada en estos tres casos (no producción de anticuerpo, exceso de antígeno y formación en los casos fatales de complejos inmunes anafilactógenos) sugiere cierta similitud entre la hepatitis AgHB positiva y la enfermedad del suero, en la cual la severidad depende del balance entre antígeno y anticuerpo.

Los casos discutidos, no tienen, según los autores, relación con el ataque ordinario de hepatitis vírica, que es de curso lento y usualmente de total restablecimiento. Guardia y colaboradores (96) dudan de la teoría de Almeida y Waterson (5) sugerente de que la hepatitis fulminante deba su gravedad a la presencia de complejo antígeno-anticuerpo y al exceso de este último.

Todos los autores señalan que las manifestaciones preictéricas son consecuencia de los complejos inmunes.

La hipótesis de Dudley y colaboradores (64) del papel directo de la inmunidad celular en la lisis hepática es muy seductor; efectivamente, el hígado muestra una infiltración linfocitaria, pero el principal argumento, es la tolerancia remarcable de una viremia permanente en los sujetos inmuno-deprimidos. La hepatitis viral sería análoga a la coriomeningitis linfocitaria del ratón; el ratón inmuno-deprimido desarrolla una infección viral tan remarcable por su intensidad como por la ausencia de expresión patológica.

El interés de estos estudios parece ser el demostrar en el hombre que un virus puede no ser el responsable del proceso que provoca, al menos de una forma directa, pero si por mediación de la respuesta inmunitaria a que da lugar.

Según Moulias y Couleru (159) la evolución de la hepatitis crónica por virus B dependería del equilibrio o desequilibrio en cada instante, entre el AgHB, la respuesta de anticuerpos bloqueadores y la respuesta celular citotóxica. Según ellos, la persistencia del antígeno en forma dispersa evocaría una tolerancia parcial con estimulación débil de los B-linfocitos, pero no de los T-linfocitos (ausencia de cooperación celular). Insisten además en que el aspecto ultraestructural del AgHB puede dar una información directa sobre el estado inmunitario del sujeto, el cual con inmunodepresión sobre los T-linfocitos presenta un porcentaje de partículas de Dane (formas de escarapela) muy elevado.

En los sujetos con déficit inmunitario completo (B y T-linfocitos) como en el caso de transplantados, hemodializados, el suero está lleno de partículas dispersas. Finalmente Moulias y Couleru (159) señalan que cuando hay un déficit electivo de los T-linfocitos y no de los B (colagenosis, ciertas hemopatías) las formas de virus completo o partículas de Dane son numerosas, pero agrupadas en agregados que son quizás complejos inmunes. Los sujetos con sangre rica en formas completas, son los más peligrosos en cuanto a la difusión del virus.

EPIDEMIOLOGIA DE LA HEPATITIS VIRICA

Hepatitis infecciosa

Se ha visto que los filtrados de materias fecales procedentes de sujetos con hepatitis infecciosa, administrados por vía oral a voluntarios, pueden transmitir la enfermedad. Ward y Krugman (208) demuestran que el virus A puede aparecer en las heces de dos o tres semanas antes de iniciarse la ictericia. Por otra parte, se acepta que el virus se sigue eliminando por las heces hasta 1 - 3 semanas después del comienzo de la ictericia, aunque Capps y colaboradores (40) encuentran virus en las heces de los niños clinicamente curados, después de cinco y quince meses.

También el suero es infeccioso, tanto por vía oral como por vía parenteral. La sangre y el suero conservan su poder infectante aproximadamente durante el mismo tiempo que las heces; los sujetos infectados por vía parenteral, eliminan también el virus por las heces.

La fase de viremia parece ser muy precoz, de dos a tres semanas antes de la iniciación de la ictericia. Los estudios realizados con la orina y los exudados rinofaríngeos han sido limitados y no permiten sacar conclusiones.

Hasta ahora, el único reservorio conocido era el hombre con alguna esporádica alusión al chimpancé, como reservorio animal. Se ha efectuado por parte de Mac Callum (132) una revisión extensa sobre la trans-

misión de los virus de ambas hepatitis a los animales, no encontrando hasta dicho momento ninguno receptivo, lo que explica que los progresos en nuestros conocimientos han sido obtenidos por las experiencias de transmisión a voluntarios.

Deinhardt y colaboradores (58) inoculan heces que contienen virus de la hepatitis (mezcla de heces de casos observados en Willowbrook) a chimpancés que no habían tenido contacto con el hombre. En los dos tercios de los inoculados se observaron alteraciones hepáticas y modificaciones biológicas (en particular las transaminasas).

Mosley y colaboradores (157) describieron un brote pequeño de hepatitis en Oklahoma entre los cuidadores de chimpancés, al ponerse en contacto con dos nuevos animales importados. De seis personas, tres presentaron una hepatitis ictérica y dos anictérica. El único que no enfermó, fue un individuo que había padecido un proceso diagnosticado de hepatitis infecciosa.

Hillis (104) señala que la importación de grandes cantidades de chimpancés para el programa espacial, ha dado lugar a cierto número de casos de hepatitis infecciosa entre el personal de la base de Holloman, de las fuerzas aéreas.

Hillis (104) llega a la conclusión por estudios epidemiológicos, que los chimpancés eran infecciosos para los humanos. Asimismo Held (102) recoge hasta ocho episodios, uno de los cuales ocurrió en 1953.

La explicación más probable de estos hechos es que el hombre transmite el virus de la hepatitis al chimpancé, que pasa de animal a animal. para finalmente pasar nuevamente al hombre. El chimpancé, en la mayoría de los casos no presenta ninguna manifestación clínica de la enfermedad. Los monos llegados a los Estados Unidos, habían sido capturados en el Oeste Africano y antes del viaje, habían sufrido un cautiverio más o menos largo, durante el cual estuvieron en contacto íntimo con el hombre, incluidos niños (no hay que olvidar lo afectivos que son los chimpancés y la gran posibilidad de ponerse en contacto con las heces).

Friedman y colaboradores (74) estudian 8 casos de hepatitis infecciosa ocurrida en el Hospital Veterinario de California, que estuvieron relacionados con la reciente importación de un chimpancé. Tres semanas más tarde ocurrió un probable caso secundario.

Deinhardt en 1970 (58) y Holmes, Wolfe, Deinhardt y Conrad en 1971 (108) demuestran la posibilidad de transmitir la hepatitis infecciosa al tití, mono de América del Sur (marmouset). Para ello, inyectan material infeccioso obtenido de voluntarios a los 30 días de la ingestión de una dosis de plasma MS-1 de Willowbrook (virus A). La hepatitis en los titís fue diagnosticada por la ictericia, por la investigación de la T. glutámico-oxalacética, la dehidrogenasa isocítrica y el contenido de bilirrubina en suero junto a la observación en la biopsia de una injuria hepato-

celular manifestada por la elevación de la actividad de los enzimas del suero y evidencia de necrosis focal lobular y portal. El período de incubación fue similar en todos los animales y estuvo comprendido entre los 30 - 45 días.

Ningún mono tití (Saguinus Fuscicollis o Nigricollis) inoculado con suero humano normal, presentó la enfermedad.

Sin embargo, Parks y Melnick (169) llegaron a la conclusión de que la hepatitis observada en los titís inoculados con suero de enfermos de hepatitis sería más bien la activación de un virus latente en el mismo mono.

No obstante, los trabajos de Holmes y colaboradores (108), demuestran que la hepatitis del tití es producida por el virus humano A. Es interesante la comunicación presentada a la «Society For Experimental Biology and Medecine» resultante de la colaboración de dos equipos, uno dirigido por M. R. Hilleman e integrado por Ph. J. Provost y O. L. Ittensonn (65) pertenecientes todos al Merck Institute for Therapeutic Research en West Point y el otro dirigido por V. M. Villarejos y J. A. Arguedas (65) del Louisiana State University International Center for Research and Training, en San José, Costa Rica. Estos autores aislan una cepa de virus A que denominan «C.R. 326», de monos titís que presentaban hepatitis, después de haber sido inoculados con sangre de un portorriqueño afecto de esta enfermedad. Los monos inoculados presentan alteraciones biológicas y clínicas semejantes a las de la hepatitis humana.

Hilleman (65) realiza una experiencia que consiste en inocular a tres grupos de titís, con el siguiente material: al primer grupo le inyecta la cepa «CR. 326»; al segundo, la misma cepa con suero humano obtenido de individuos en pleno período de incubación de la hepatitis, y al tercer grupo, el virus «C.R. 326» mezclado con suero tardío obtenido de los enfermos a los 29 días de haber comenzado los síntomas. Los resultados fueron los siguientes: entre los animales de los dos primeros grupos, gran número de hepatitis, mientras que entre los del tercer grupo, la enfermedad fue rara y en su caso muy atenuada. Hilleman (65) explica estos hechos por la presencia de anticuerpos específicos en los sueros tardíos; esta protección no se observa, si el suero tardío empleado es el de enfermos de hepatitis B.

Cinco meses más tarde, otra prueba viene a confirmar nuevamente la identidad de los anticuerpos anti virus A, con los de la cepa «C.R. 326». La mayoría de los titís que habían recibido el virus «C.R. 326» junto con el suero tardío, al ser inoculados de nuevo, presentaron la enfermedad mientras que los del grupo que sólo había recibido la cepa en cuestión, quedaron inmunizados y ninguno enfermó. Finalmente las pruebas de neutralización mediante el empleo de globulinas humanas, también fueron positivas.

Si unimos a todo esto que las propiedades del virus «C.R. 326» son superponibles a las del virus A, podemos llegar a la conclusión de que por fin se posee un animal de experimentación al que se puede transmitir una hepatitis infecciosa y que nos permitirá proseguir con mayor soltura toda clase de investigaciones, conducentes a completar su estudio epidemiológico y, lo que es más importante, resolver su profilaxis.

Lorenz y colaboradores (129) llegan a la misma conclusión empleando un tití de otra especie, el Saguinus Nystax.

La transmisión de la hepatitis epidémica, tiene lugar por vía digestiva, contacto directo por el mecanismo de manos sucias y de objetos y alimentos recientemente contaminados, lo que explicaría la importancia del contagio familiar y en colectividades infantiles. La mayoría de los casos esporádicos, se producen por el contacto de persona a persona.

El contacto indirecto a través del agua y alimentos, motiva generalmente las epidemias de brusca eclosión (curva holomiántica). Mosley y colaboradores (158), haciendo una recopilación de las epidemias de origen hídrico, encuentran hasta 1959 sólo 28, presentadas en diferentes zonas del globo.

La contaminación fecal del agua suministrada a un campamento infantil, produjo una epidemia con 350 casos de hepatitis infecciosa entre los 572 niños del campamento. En 1955 en Nueva Delhi, surgió asimismo una extensa epidemia [Chuttani y colaboradores 1966 (46)], como consecuencia del desbordamiento del río Yumma, en que se produjeron contaminaciones del agua de bebida; se advirtió el peligro y se incrementó la adición del cloro al agua, pero la medida no tuvo influencia alguna sobre el virus de la hepatitis, registrándose unos 30.000 casos de la enfermedad. El cloro ,sin embargo, impidió el aumento de otras infecciones intestinales .Poskanzer y Beadenkopf (172) describen una epidemia de hepatitis infecciosa asociada a ingestión de agua clorada. Constantinesco y colaboradores (50) llegan a la conclusión de que las epidemias explosivas de origen hídrico no son muy frecuentes. En 1962, estos autores describen un brote de hepatitis vírica que fue precedido de otro de disentería (Shigella flexneri tipo 2 y Sh. boydii) que tuvo su origen en un agua de bebida, contaminada 48 horas antes por agua de alcantarilla. De 775 personas expuestas al contagio, el 66 % presentaron disentería y sólo el 4,39 % hepatitis cuyo período de incubación fue de 20 - 48 días. Zikmund y colaboradores (211) citan otra epidemia a principio de 1970 que tuvo su origen en la contaminación de un manantial, que surtía de agua la cocina de una escuela, a partir de un pozo negro perteneciente a una casa, uno de cuyos moradores tuvo una hepatitis infecciosa. Enfermaron la tercera parte de los niños expuestos.

Neefe y colaboradores (162), en un estudio realizado en 1944, señalan que el virus de la hepatitis infecciosa se inactiva a los 30 minutos de

contacto con una solución de cloro residual de 1 parte por millón, y también frente a una concentración residual de 0,4 p.p.m. cuando el agua ha sido previamente sometida a coagulación y filtración.

Boyer en 1962 (31), cita los casos adquiridos tras baños de mar o en piscinas.

Los alimentos como transmisores de la hepatitis infecciosa, han sido citados con cierta frecuencia. Cliver (47) cita 22 epidemias entre 1943 y 1966, en las cuales los alimentos fueron los probables diseminadores, incluidos siete brotes en los cuales los crustáceos estuvieron implicados. La ingestión de estos últimos produjeron una epidemia en la Bahía de Raritan, al recoger los pescadores de Nueva Jersey una cosecha de almejas en aguas que estaban contaminadas. Otras epidemias que han tenido su origen en las almejas han sido citadas por Ruddy y colaboradores (187).

Dougerthy y Altman (62), en 1962 comprueban tres epidemias debidas a la ingestión de mariscos crudos. En Estados Unidos, durante el quinquenio 1963-1968, alrededor del 5 % de los casos de hepatitis infecciosa, habían consumido crustáceos crudos en el transcurso de los dos meses anteriores; estos casos fueron dos veces más frecuentes en el hombre que en la mujer y la mayor incidencia tuvo lugar en los de media edad (el 14,1 %).

Mason y Mc Lean (139), citan brotes epidémicos ocasionados por ostras cultivadas en aguas costeras intensamente polucionadas por materias fecales.

También se han producido transmisiones por contaminación de algunos alimentos durante su preparación, como por ejemplo, flanes y natillas, bocadillos, zumo de naranja, ensalada de patata y carne cocida. Ballance (9) describe un brote en un Colegio de Oxford que seguramente tuvo su origen en unas natillas. Eisenstein y colaboradores (66) citan otro por zumo de naranja, y Joseph y colaboradores (113) otro por ensalada de patata.

Se han descrito diseminaciones epidémicas por la leche, relacionadas con la contaminación del agua usada para aguarla y también empleada para la limpieza del equipo de envasado y fabricación de productos lácteos.

Los manipuladores de alimentos, portadores asintomáticos o enfermos, serían la principal fuente de dispersión y contaminación en este sentido, dando lugar a estos pequeños brotes epidémicos.

La epidemiología de la hepatitis infecciosa, como vemos, ofrece grandes analogías con la fiebre tifoidea y la poliomielitis.

Un mecanismo de contagio, sería el representado por el sondaje duodenal con sondas mal esterilizadas, que sirvieron para la exploración biliar de enfermos o portadores asintomáticos. Otro sería la vía paren-

teral, teniendo en cuenta la fase de viremia y la posibilidad de aplicación de medicamentos inyectables, transfusiones sanguíneas y vacunaciones masivas. El material mal esterilizado es el causante, lo mismo sucede en los toxicómanos, prácticas de tatuaje, etc.

Las moscas pueden transportar pasivamente el virus de las excretas a los alimentos. La intervención de vectores activos (insectos picadores) aunque posible, dada la fase de viremia, no se ha podido demostrar.

La transmisión via-placentaria al feto durante el embarazo de la madre, ha sido descrita por Hottinger en 1962 (110).

En las zonas templadas la hepatitis infecciosa presenta una mayor morbilidad durante el otoño y el invierno, mientras que en las regiones tropicales la enfermedad se presenta en cualquier época del año, no siendo influenciada por los cambios estacionales.

La superpoblación, las deficiencias sanitarias ambientales y la renta familiar, son factores que influyen en la presentación de la hepatitis infecciosa. En Estados Unidos de América se ha visto que la enfermedad es más frecuente en el medio urbano que en el rural (en el Estado de Nueva York la incidencia en 1971 por 100.000 habitantes fue de 56,4 y 27,2 respectivamente).

Según Burns (37), dentro del área urbana, la incidencia de la enfermedad está en relación con la densidad de la población.

En los Países Bajos, en donde la hepatitis es de declaración obligatoria, se ha observado que se presenta en determinados sectores de la población afectando con prevalencia a los niños de cuatro a catorce años, que en un 70 % de los casos cursan sin ictericia y un 20 % de la población está infectada. En Inglaterra Bothwell y colaboradores (29) encuentran en Bristol que el 71,5 % de los casos se da en el grupo de los 5 - 14 años y que en los brotes epidémicos los casos se presentan sobre todo en los 5 - 9 años. La distribución de los casos por edades sugiere que son los niños los principales difusores de la hepatitis infecciosa afectándose los adultos a partir de los mismos.

En el Canadá, según datos estadísticos de 1968, la tasa de morbilidad más elevada está en el grupo de 5 a 9 años, seguida por la de 20 - 39 y la de 10 - 14 habiendo alcanzado en 1969 los porcentajes de: 27,9, 26,2, 20,3 respectivamente. En Estados Unidos se ve aumentar la incidencia en el grupo de 15 a 20 años y esto estaría relacionado con una mayor prevalencia de la hepatitis sérica en los jóvenes adultos, relacionada a su vez, con el uso y abuso de las drogas.

Durante los períodos epidémicos, la proporción de niños infectados aumenta comparado con los períodos de pequeña incidencia, empezando los brotes cuando se acumulan niños susceptibles de 5 - 9 años y terminan cuando desarrollan inmunidad.

La hepatitis puede presentar carácter epidémico en las instituciones

cerradas, como en los orfelinatos, sanatorios marítimos, instituciones para enfermos con trastornos mentales, tropas acuarteladas, etc., produciéndose nuevos brotes cada vez que ingresa población receptiva.

La extensión de las infecciones anictéricas dificultan extraordinariamente los estudios epidemiológicos, ya que a pesar de no presentar más que síntomas mínimos, generalmente gastrointestinales, transmiten la infección. Sería interesante el poder aplicar con facilidad (no hay que olvidar que la mayoría de los pacientes son niños) algún test a todos los contactos. Burns en 1967 (37) emplea el Ictotest para la vigilancia de los manipuladores de alimentos.

Morozkyn y Sokolovskaia (154) en 1959 relacionan el porcentaje de casos anictéricos con los distintos grupos de edad, encontrando el 45,7 % de los 4 a los 6 años, el 21,7 de los 7 a los 14, siendo sólo el 6,1 % el número de casos anictéricos en el adulto.

Referente al sexo, podemos decir que no hay diferencia en cuanto a la incidencia.

Estudios realizados en diferentes países sugieren cierta periodicidad en la presentación de la hepatitis infecciosa, aunque no existe una clara evidencia. Sin embargo, la enfermedad muestra una tendencia a presentarse cada 3 - 9 años según las regiones. En el Canadá, en el curso de los años, la incidencia de la hepatitis viral ha evolucionado de forma cíclica. Para el conjunto del país, se ha observado un pico en 1954 y otro más elevado en 1961 - 1962. La tasa de incidencia por 100.000 habitantes ha pasado de 67,5 en 1961 y 1962, a 25,4 en 1966 para subir a 40,0 en 1967 y 54,0 en 1968, bajando a 51,1 en 1969; sin embargo, alcanza el pico (57,6) en 1970, por lo que parece cerrar el ciclo de 7 años. En Estados Unidos también parecen observarse ciclos de 7 años.

Como ya dijimos al principio, es cada vez mayor la frecuencia de esta enfermedad, cuya gravedad aumenta; como dice Boyer (31) cada individuo debe un día u otro presentar una hepatitis infección; la rarificación del virus, secundaria a los progresos de higiene, retarda la aparición de esta hepatitis infección, dando lugar a una mayor frecuencia y gravedad de la hepatitis enfermedad, ya que cuando el virus ataca a un niño, produce lo más a menudo una forma muy atenuada o inaparente, mientras que en el adulto receptivo da lugar a una forma ictérica.

Según Krugman (120), una vez llegado el virus al intestino, existiría una primera fase de multiplicación en el tubo digestivo (período de incubación) que podría ir seguida o no de una segunda fase de afección hepática.

En el caso de la transmisión parenteral, es conveniente señalar que el período de incubación es igual al de la vía oral, de dos a ocho semanas, siempre más corto que el de la hepatitis sérica genuina.

Por otra parte, en estos casos de inoculación parenteral, hay siempre

eliminación fecal del virus, cuando se trata del virus A, cosa que no sucede con la hepatitis sérica (virus B).

EPIDEMIOLOGIA DE LA HEPATITIS SERICA

La hepatitis sérica se creía hasta hace muy poco tiempo que se transmitía sólo por vía parenteral, pero desde los trabajos de Krugman y colaboradores (119) se ha visto que también se puede transmitir por vía oral. Sin embargo, la vía parenteral es la que mayor importancia tiene en las zonas templadas, pudiendo decir, hoy en día, que la hepatitis sérica se observa esencialmente después de transfusiones sanguíneas e inyecciones de plasma; su frecuencia varía según las estadísticas causando su existencia un verdadero problema, sobre todo a causa de la mortalidad, relativamente alta a que da lugar.

También se ha observado, desde hace años, la aparición de brotes de ictericia en clínicas, dispensarios, salas de hospitales, transmitidos por jeringas con la ocasión de la administración de medicamentos diversos. Asimismo se puede transmitir con lancetas de vacunación [Lürman (130) en 1883 cita un brote de ictericia que afectó a 191 obreros portuarios de Bremen en el curso de la vacunación antivariólica]; agujas de tatuaje, instrumentos quirúrgicos y de odontología. Rosemberg y colaboradores (183) en 1971 citan un brote de hepatitis sérica con AgHB positivo que afectó a cuatro cirujanos que operaron a un paciente que posteriormente desarrolló también una hepatitis AgHB positiva. Dicho paciente había recibido antes de la operación 10 unidades de sangre AgHB negativo y 8 unidades más en las que no se practicó la investigación del antígeno. El resto del personal, en total unos 61, que atendieron antes, durante y después de la intervención al enfermo, se libraron de la enfermedad. Los autores creen en que el virus B fue transmitido a los cirujanos durante y después de la operación por instrumentos o material quirúrgico contaminado. Nosotros junto a Coll Sampol (pendiente de publicación), tenemos estudiados dos casos sucedidos durante 1973 a dos cirujanos que operaron a dos pacientes AgHB positivos.

Glazer y colaboradores (82) en 1973 citan tres casos demostrativos sucedidos a cirujanos dentistas en el curso de intervenciones sobre clientes AgHB positivos.

Teniendo en cuenta que durante los últimos años el uso ilícito de drogas por vía parenteral ha aumentado entre varones de ciertas edades, es posible considerar que algunos portadores de AgHB que negaban exposición parenteral, habrían adquirido la infección de este modo.

Resenstein (184) describe un brote de hepatitis entre drogadictos cuya causa fue el virus B transmitido por el equipo de inyección. Insiste

el autor en lo importante que es indagar la posibilidad de tratarse de drogadictos en los casos de hepatitis en los adultos, sobre todo en adictos de tipo intermitente, ya que en estos casos pueden no presentar signos o síntomas, como le pasó en el 41 % de los individuos de este brote. Gust (97) estudia en Melburne una serie de pacientes con hepatitis viral aguda ingresados en el Fairfield Hospital, observando que los AgHB positivos han pasado del 3,3 % en 1969, al 20 % en 1972 llegando a la conclusión que el mayor factor motivador de este ascenso ha sido la explosión de consumidores de drogas. La transmisión es favorecida por la alta capacidad infectiva del virus, por el uso frecuente de jeringas contaminadas con sangre, por el constante intercambio de las mismas y la baja inmunidad de la población. La tendencia de los drogadictos a abandonar el Hospital cuando su sangre todavía está infectada y el hecho de que esta gente se transforma en portadora de AgHB, aumenta el peligro de contagio para la comunidad. Wenzel y colaboradores (209) describen un brote esporádico de hepatitis vírica en Camp Lejeune; de 108 pacientes estudiados, 48 de ellos, es decir, el 44 por ciento, fueron AgHB positivos, de los cuales 23 reconocieron el abuso de drogas parenterales. Se observó que todos los AgHB pertenecían al mismo subtipo y Garibaldi y colaboradores (76) estudian las estadísticas de morbilidad por hepatitis, suministradas por los Departamentos de Sanidad Pública al Centro de Control de Enfermedades, observando unos picos en la incidencia en invierno y primavera durante los años 1954 - 1961. En cambio, de 1966 a 1971 hallan un aumento de las hepatitis anuales con tendencia a la nivelación de la incidencia estacional presentándose el grupo de mayor riesgo entre los varones de 15 a 24 años. Todos estos cambios han coincidido con el aumento del uso parenteral de drogas en Estados Unidos, por lo que Garibaldi y colaboradores (76) consideran a estas como el factor más importante en la epidemiología de la enfermedad. Iwarson y colaboradores (112) insisten en que la hepatitis B, es una de las complicaciones más frecuentes de los drogadictos parenterales y que la enfermedad va seguida de una inmunidad duradera. Para explicar las ictericias recurrentes que se presentan en dichos individuos había que aceptar que la hepatitis A también constituye una complicación de los drogadictos (sabemos que no existe inmunidad cruzada entre ambas hepatitis). Parece confirmar estos supuestos, el que en algunos casos de hepatitis se encuentre el AgHB y en otros no, pero sí un aumento de las inmunoglobulinas M (hepatitis A). En otros casos en que la ictericia no puede atribuirse a ninguno de los virus (A y B) hay que sospechar en una acción tóxica de la droga sobre el hígado.

También es posible la transmisión a través de cortes, arañazos accidentales; Ringertz y Zetterberg en Suecia (182) describen una infección accidental entre los corredores de campo a través que sufrieron lesiones

en sus piernas durante la carrera, y que se infectaron por este mecanismo.

La frecuencia de la transmisión de la enfermedad a través de la sangre total, es según Soulier en 1969 (195) del orden de 0,5 al 4 %, aumentando la frecuencia de la hepatitis con el número de frascos de sangre total transfundida, al menos hasta un total de 6 frascos de sangre. La razón por la cual el número de hepatitis no aumenta por encima de los 6 frascos, no es del todo clara. Según Soulier (195) es probable que cuando se inyectan un gran número de frascos, las probabilidades de administrar el virus, son grandes, pero igualmente las de inyectar anticuerpos frente a ambos virus (A y B). Allen y Sayman (3) señalan que a medida que aumentan las unidades de sangre total transfundida, aumenta el riesgo de la hepatitis hasta seis, en que el número de casos es el de 8,3 %. A partir de este momento, la proporción no aumenta a pesar de aumentar el número de unidades transfundidas, incluso observan estos autores que disminuye. El riesgo de adquirir ambas hepatitis aumenta al principio al aumentar el número de unidades de sangre, pero no hay que olvidar que también aumenta la cantidad de gammaglobulina inyectada y por lo tanto, es de esperar que en un momento determinado deje de presentarse por este motivo la hepatitis infecciosa. Esta tesis ha sido aceptada también por Mirick y colaboradores (152).

La cantidad de gammaglobulina contenida en una unidad de sangre total, equivale aproximadamente a 15 c.c. de solución al 16 % [Ratzan y colaboradores (179)]. Por lo tanto, el individuo que recibe muchas unidades de sangre total, recibe suficientes anticuerpos específicos para modificar las manifestaciones clínicas de la hepatitis infecciosa. Esto explica los escasos períodos cortos de incubación de las hepatitis que presentan los pacientes que reciben múltiples transfusiones de sangre. Allen y Sayman (3) encuentran que el 34,6 % de 113 hepatitis postranfusionales estudiadas (sangre o plasma), desarrollaron la hepatitis antes de los 50 días, Grady y Chalmers (89), encuentran un 32 y Mosley (155) el 35 %.

Gocke (83) señala que cuando se transfunde sangre AgHB positiva, el 52 % de los receptores desarrollan una hepatitis con antigenemia y otro 23 % presenta una respuesta inmunológica; por otra parte, sangre negativa en cuanto al AgHB da lugar a un 16 % de casos de hepatitis anictéricas. Es un hecho, que los receptores de sangre AgHB positiva presentan una enfermedad más severa y que un 20 % de los que muestran antigenemia, se transforman en portadores crónicos.

Mención especial merecen las hepatitis tras las transfusiones masivas (circulación extracorpórea utilizada en cirugía cardiovascular y la diálisis extrarrenal). Shart y Egleton (189) encuentran un 8 % mientras que Chevallier y Durant (45) encuentran una frecuencia del 14 % tras la cirugía cardiovascular.

No hay duda de que entre las infecciones que complican la hemodiálisis renal o la transplantación, la hepatitis ocupa un lugar destacado. Podemos afirmar que ninguna unidad en el mundo que se dedica a estas prácticas, ha escapado a los brotes de hepatitis; hay numerosos casos citados tanto en EE. UU., Europa y otros lugares. En los informes anuales de la European Dialysis and Transplant Association se observa cuál es el alcance del problema en general [Marmion y Tonkin (136) y Parsons y colaboradores (170)]. Se ve en las observaciones realizadas desde 1966 a 1971 que al mismo tiempo que aumentan los Centros, aumentan los casos de hepatitis. El número de enfermos ha pasado de 4,7 % en 1966 a 9,2 % en 1971; durante este tiempo también ha aumentado en números absolutos el número de hepatitis entre el personal. En cuanto a la mortalidad ha variado entre el 6 y el 28 % entre los pacientes en los años citados. London y colaboradores (128) señalan un hecho interesante: los pacientes del Jefferson-Medical Colege Hospital, Filadelfia, presentan hepatitis más leves que el personal, además de una antigenemia prolongada, junto con escasas lesiones hepáticas. Por contraste, los individuos normales que adquieren la enfermedad, lo hacen de una forma más aguda y más severa, pero más corta también. Las diferencias deben atribuirse al hecho de la escasa capacidad de respuesta inmunológica por parte de los enfermos renales crónicos. La gravedad, según Almeida y Waterson (5), sería debida a los complejos antigeno-anticuerpo y al exceso de anticuerpo.

Marmion y Tonkin (136) recuerdan las consecuencias catastróficas de la epidemia desarrollada en Edimburgo durante la cual, el 24 % de los pacientes y el 33 del personal afectos de hepatitis, murieron.

Parece completamente claro que las hepatitis que se presentan en las unidades de diálisis y transplante, son producidas por el virus B, es decir, están asociadas al antígeno Australia. Ahora bien, los modos de difusión del virus en estas unidades son múltiples. Según Marmion y Tonkin (136) la entrada del virus se produce a través de transfusiones de sangre, plasma u otros productos derivados de la sangre; ingreso de pacientes portadores de virus o contaminación de los mismos por el personal o a partir del medio profesional o bien del medio familiar. Se ha demostrado por Dixon (61) que los complejos inmunes pueden producir procesos renales crónicos y entonces se podría dar el caso que el proceso renal de algún paciente fuera debido a la acción del complejo AgAB/AcHB.

La transmisión de la enfermedad de enfermo a enfermo una vez introducido el virus en la unidad, se achaca al equipo de diálisis, ya que se trata de material reutilizable insuficientemente desinfectado; sobre todo, tendría una gran importancia el equipo del manómetro destinado a medir la presión venosa. Por lo que se refiere a la transmisión del

virus, de los enfermos a los miembros del personal, podemos decir que implica un contacto directo con el material contaminado. Esta es la razón por la que la frecuencia de la hepatitis es más elevada entre las enfermeras de los centros de diálisis (4,1 %) seguido por los técnicos (3.4) y los médicos (1,2).

El riesgo es más grande en los servicios hospitalarios no especializados, en donde los dializados se internan por un proceso intercurrente, también en los laboratorios y en las salas de autopsia, en donde las medidas preventivas no son aplicadas con mucho rigor.

Finalmente, los contactos familiares constituyen un riesgo, observándose que las más expuestas son las esposas de los enfermos comparado con los niños y otros habitantes de la casa.

Otros productos sanguíneos, como los concentrados globulares, son naturalmente capaces de transmitir la hepatitis. Algunos autores han pensado que el lavado de los glóbulos rojos podría reducir la frecuencia de la hepatitis de inoculación.

El plasma seco representa una fuente de hepatitis de inoculación clásica. Las mezclas no tratadas de plasma humano entrañan un riesgo mayor que la sangre total y este riesgo es directamente proporcional a la cantidad de mezcla utilizada. En los diferentes estudios, la proporción de casos oscila entre el 0,12 y el 12,2 %.

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

En cuanto a la globulina antihemofílica, el riesgo que implica su administración es probablemente análogo al del fibrinógeno.

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

Se ha demostrado que la gammaglobulina preparada por el método de Cohn con el etanol en frío, no es capaz de transmitir el virus de la hepatitis.

La albúmina y las proteínas estabilizadas que se calientan durante diez horas a 60°, no transmiten el virus de la hepatitis.

Cossart (51) insiste en la importancia epidemiológica que tiene en el embarazo la hepatitis a virus B o bien la presencia del AgHB en sangre, por una parte porque puede dar lugar a una enfermedad neonatal del hígado, y por otra porque puede inducir en el niño por inmunotolerancia, la presencia del antígeno, transformándolo en un portador crónico. Burnet (36) emite la hipótesis de que el virus pasaría al feto en un estadio del desarrollo susceptible de aceptarlo como material propio,

por un mecanismo de inmunotolerancia, convirtiéndose así el feto en portador sin elaborar anticuerpos.

Schweitzer y Spears (188) citan el caso de dos madres que desarrollan una hepatitis un mes después del parto y sus hijos se vuelven AgHB positivos, uno durante siete meses sin signos de enfermedad y el otro sin manifestaciones clínicas, pero sí biológicas de hepatitis. Otras dos mujeres adquieren la hepatitis a finales del embarazo; en el momento del parto los niños son AgHB negativos, pero uno de ellos se hace positivo siete meses después, sin ninguna otra manifestación. Según los autores, tres posibles mecanismos de transmisión pueden ser considerados: por vía trasplacentaria, por vía oral a través de heces o sangre maternal en el curso del parto y por transmisión fecal-oral a partir de la madre durante el cuidado del niño. La transferencia a través de la leche materna, quedó descartada, puesto que ninguna de las madres amamantó a su bebé. Los niños conservaron el virus por mucho tiempo sin manifestar signos clínicos de enfermedad.

Gillespie y colaboradores (80) y otros autores, citan casos de enfermedad hepática con AgHB positivo en niños nacidos de madres que adquirieron una hepatitis a finales del embarazo. Por otro lado, no parece que la hepatitis B al principio del embarazo [London (127)] o el carácter de portadora de antígeno de la madre [Cossart, Hargreaves y Marsh (52)] tengan relación con hepatitis o antigenemia en el niño.

La sangre menstrual puede ser el vehículo transmisor del antígeno Au según Mazzur (142); encuentra que 26 niños nacidos de mujeres con AgHB positivo que sufrieron hepatitis durante el embarazo o dentro de los seis meses después del parto, presentaron el antígeno en la sangre sin ninguna manifestación clínica. No hay duda, de una influencia maternal; se ha visto que los niños nacidos de familias en que la madre era portadora crónica de antígeno se transforman con mucha mayor facilidad en portadores que los nacidos de familias en las que el portador era el padre. No hay duda, según el autor, que esta influencia maternal marcada en la transmisión del AgHB puede estar relacionada con la sangre menstrual.

En la presentación del AgHB intervendrían según algunos autores, no sólo el factor infectante sino también la presencia en el estado homocigótico Au^1/Au^1 de un gen recesivo autosómico que contribuiría a mantener el antígeno en el individuo que lo recibe. Este gen estaría presente en los aborígenes de Australia y también en individuos de otras zonas, lo que explicaría las variaciones geográficas en la prevalencia de los portadores crónicos. Cazal y colaboradores (42) emprenden desde 1970 un estudio para precisar la contagiosidad del virus a partir de su reservorio (portadores sanos) en el medio familiar y verificar si es posible la herencia eventual del carácter de tolerancia al virus, comparando la frecuencia de los portadores crónicos, de una parte en los hijos de los

mismos y en familiares colaterales y, de otra parte, en sus consortes. Estos autores estudian en total 71 familias de portadores crónicos de AgHB. Obtienen la tasa de contaminación sumando los portadores de antígeno, los portadores de anticuerpos y los sujetos que han padecido una hepatitis, observando que varía, según los casos, entre 5,5 y 60 %. En los casos más frecuentes estudiados, en que es el padre el portador de antígeno, la tasa de contaminación es del 28 % en las madres y del 32 % en los niños. Se encuentran portadores crónicos entre los hijos y parientes colaterales, pero no entre los consortes. Bancroft y colaboradores (11) publican también el caso de una familia negra americana en que el padre no presenta ni AgHB, ni AcHB, pero tuvo una hepatitis tres años antes: la madre es portadora crónica del antígeno, dos hijas portadoras crónicas y un hijo afecto de hepatitis con células gigantes, presentando el antígeno.

Nosotros, con Coll Sampol, hemos podido comprobar estos hechos en una familia.

Mirick y Shank (151) indican la posible transmisión de la hepatitis sérica por vía venérea al observar hepatitis en las esposas de individuos que la habían adquirido con anterioridad. En un editorial del Concours Medical de 1972, se señala el caso de seis hombres portadores asintomáticos de AgHB que contaminaron a sus esposas o compañeras. Todas las mujeres enfermaron con ictericia o síntomas intestinales de 2 a 6 meses después de haber tenido relaciones sexuales con sus consortes; todas ellas presentaron AgHB en su suero. Por otro lado, ninguna de las mujeres había sido transfundida con sangre en su vida.

Son bien conocidos los casos de inoculación accidental del personal médico, de enfermería o de laboratorio que cuida a los enfermos. El contagio de la hepatitis puede producirse al manejar muestras de sangre y sus derivados, tejidos, exudados, heces u orina de enfermos o portadores del AgHB. La puerta de entrada puede ser cualquier solución de continuidad en la piel, conjuntiva o mucosa bucal. Se admite la posibilidad de infección por inhalación de aerosoles formados al agitar las muestras, al expulsar la última gota de una pipeta, centrifugación de tubos con bordes húmedos, etc.

Soulier (195) señala la contaminación de un 2 % del personal de los Servicios de Urología, Hepatología y Transfusiones. De todos es conocido el gran número de hepatitis que se presentan entre el personal médico y no médico de los laboraotrios de análisis clínicos. Como dice Soulier (195) se pueden crear problemas, incluso de tipo legal.

Bruguera y colaboradores (34) consideran a la unidad de hemodiálisis renal y al laboratorio general como los dos lugares de máximo riesgo.

No hay duda que los descubrimientos habidos estos últimos años sobre el antígeno Australia han originado grandes progresos en el cono-

cimiento de los aspectos epidemiológicos, inmunológicos y clínicos de la hepatitis sérica. Los hallazgos descritos, demuestran en el suero de pacientes un factor específico importante desde el punto de vista del estudio y diagnóstico de la enfermedad. Se trata de un antígeno, no hay duda, y la especificidad de su asociación con el virus de la hepatitis, está basada en la observación de que no se encuentra en otras enfermedades hepáticas, ni en otros procesos.

Pero existen decenas de millones de personas, en extensas áreas del mundo, que albergan este antígeno que puede perdurar durante años en estos individuos, que no presentan ninguna manifestación clínica y sí quizá algún aumento de SGPT. Si el antígeno Au es el agente causal de la hepatitis, las personas con dicho antígeno persistente o tienen una hepatitis crónica o bien son portadores del virus.

Prince (173) precisa que la presencia del antígeno Au precede a los signos clínicos y aun biológicos (aumento de las transaminasas) de la hepatitis; según Soulier (195) hay que obtener la sangre de 15 días antes de la aparición de la ictericia hasta 8 días después. Si se hace precozmente, el virus no se ha hecho todavía ostensible y si se hace después, ya se encuentra neutralizado por el anticuerpo.

Una vez descubierto, el AgHB tiene tendencia a desaparecer en 5 - 6 semanas, pero en un 4 - 5 % de los pacientes con hepatitis vírica aguda, puede persistir durante meses y años. Según Ross y colaboradores (185) el antígeno desapareció en la mayoría de los pacientes después de la enfermedad.

En algunos pacientes, se presentan manifestaciones clínicas, biológicas o histológicas de hepatitis crónica persistente o bien de tipo agresivo, pero en muchos casos, el individuo puede transformarse en un portador sano durante años sin ninguna manifestación de sufrimiento hepático.

Zuckerman y Taylor (214) observan en 1969 AgHB en un donante identificado como portador sano en 1951. Encuentran igualmente el antígeno en una mezcla de sueros liofilizados en 1944 que había producido el 50 - 60 % de hepatitis con ictericia a los inyectados.

El número de los portadores sanos entre los donantes de sangre ha sido estudiado por muchos autores en diferentes regiones. Soulier (195) en el Centro Nacional de Transfusiones Sanguíneas de París encuentra el AgHB en el 5,8 por 1.000, insistiendo en que puede ser transitorio o intermitente. Melir y Ranque (144), en Marsella, hallan el 8,4 por 1.000; González Molina y colaboradores (86), en Valencia, estudian 12.560 donantes observando una incidencia de 13 por 1.000, señalando que el AgHB es más frecuente en los donantes profesionales que en los voluntarios (15 y 10 respectivamente).

Stratton (199), del Centro Nacional de Transfusiones de Gran Bretaña, lo encuentra en 1,1 por 1.000, cifra aproximadamente igual a la

hallada en Estados Unidos. Grabianska y colaboradores (88), encuentran el 1,4 en Polonia y Skinhoj y colaboradores (192), en personas de zonas polares (Groenlandia), halla un 23 y Merikas y colaboradores (146), en Grecia, el 33 por 1.000.

Barret (14) en aborígenes australianos encuentra 81 entre los adultos, que en algunas regiones como Torres Strait, llega a 130 por 1.000. Finalmente, Cruickshank y colaboradores (55) lo hallan en el 36 por 1.000 de africanos de Salisbury, en el 44 de los Bulawayo y sólo en el 2 de los europeos de Salisbury. Los individuos de raza blanca que viven en regiones tropicales, tienen una mayor incidencia que los de igual raza que viven en zonas templadas, pero siempre muy inferior a los indígenas. En estos se encuentra el AgHB en todas las edades, pero sobre todo, en niños de 5 a 15 años, siendo raro en individuos mayores de 60 años. Un hecho parece claro y es que en todas las regiones el antígeno es más frecuente en el medio urbano que en el rural, y también mayor la incidencia en el hombre que en la mujer.

El AgHB, frecuentemente se encuentra en ciertos enfermos afectados de thalasemia, síndrome de Down (23), lepra lepromatosa (24). Martínez Vázquez y colaboradores (138), encuentran un mayor número de portadores de antígeno Au entre los tuberculosos, que atribuyen quizá a deficiencias inmunológicas, pudiendo existir una similitud con lo que sucede en la lepra. La incidencia del AgHB entre los tuberculosos ingresados es de 10,5 %, y entre los no ingresados, de 2,7; los datos referentes a otros enfermos no hepáticos ingresados en un hospital general son 0,2 % y la incidencia entre los donantes de sangre, de 0,14. También se encuentra en la leucemia [Blumberg (23), creyó que este antígeno estaría relacionado con el virus de la leucemia]. Sutnick y otros (200) en Estados Unidos, examinan 679 casos de diversas formas de leucemia, hallando el antígeno Au en el 7,2 %. Estos investigadores no pudieron encontrar dicho antígeno en 327 pacientes estudiados en Finlandia, Dinamarca y Canadá. Esta diferencia se debería a que en estos últimos países no se emplean los donantes profesionales como en Estados Unidos.

Szmuness y Prince (202), en dos instituciones de retrasados mentales encuentran el AgHB en el 20,4 % de los mongólicos y en el 7,7 % de los no mongólicos, pudiendo atribuir el alto porcentaje en los primeros a una mayor persistencia de la antigenemia.

Szmuness y Prince (202) en otros estudios realizados observan la existencia de tres factores de riesgo que favorecen la presencia del AgHB en los retrasados mentales, en especial los mongólicos. Estos factores son: tener menos de 20 años, estancia de 10 a 19 años e ingreso antes de los 5. Llegan también a la conclusión de que el virus B en estos medios se transmite por vía no parenteral.

El estudio de Krugman y colaboradores (119) plantea el problema

de la transmisión digestiva posible de la hepatitis a virus B. Mirick y Shank (151) en 1959 llaman la atención sobre una epidemia de hepatitis sérica como consecuencia de la inyección de plasma humano asociada a casos secundarios en personas en contacto íntimo con las anteriores y no transfundidas. Soulier (195) cita un caso parecido, en el que se observa el 4,6 % de hepatitis en individuos en contacto con hemofílicos que habían recibido varias transfusiones de plasma.

Almeida y colaboradores (4) en 1971 citan la posibilidad de transmisión del virus B por el aire; en una unidad de diálisis se rompió un frasco de sangre que contenía AgHB. La puerta de entrada del virus no se llegó a confirmar, pero se sospecha que fue la vía digestiva.

Bruguera, Rodes y Teres (35) encuentran el antígeno Au en el 61 % de los pacientes con hepatitis sérica y en el 48,7 % de los casos con hepatitis esporádica en adultos sin historia de exposición parenteral; a estos autores ésto les sugiere que en el medio urbano la hepatitis esporádica está ocasionada por los dos tipos de virus (A y B).

Szmuness y Prince (202) llaman la atención sobre casos esporádicos de «hepatitis infecciosa» observados en adultos de las ciudades con AgHB y que se clasificaban de aquel modo por carecer de antecedentes de exposición parenteral. Estos casos sin antecedentes de inyección, ocurren en los adultos de edades varias casi exclusivamente. También estos autores sugieren que el virus de la hepatitis sérica es responsable de la mayoría de casos de hepatitis en adultos de la ciudad, mientras que el virus de la hepatitis infecciosa es responsable de la mayoría de casos en niños y brotes epidémicos. Según ellos, es por esto que los casos de hepatitis en adultos de la ciudad raramente muestran variaciones seculares, porque los cambios en los resortes inmunitarios de la población, que al parecer son responsable de estas fluctuaciones, tienden más bien a producirse por la incidencia de la hepatitis infecciosa, más fácilmente transmisible. En los últimos años se ha observado en varias ocasiones la presencia del AgHB en la saliva, heces, orina, bilis y otros líquidos orgánicos.

Krugman y Giles (118) llegan a la conclusión de que es posible que portadores y pacientes infectados puedan transmitir el virus vía nasofaríngea (secreciones) que pueden ser una potente fuente de virus infeccioso. Este modo de transmisión es teóricamente posible, ya que las secreciones pueden estar contaminadas por cantidades ínfimas de suero que pueden ser según Barker y colaboradores (13) menores de 0,001 c.c. y contener el virus. Drake y colaboradores (63) señalan que 0,00004 c.c. de suero ictérico se ha demostrado capaz de transmitir la enfermedad por vía subcutánea, lo que quiere decir que contiene virus en cantidad suficiente.

Apostolov y colaboradores (7) encuentran el antígeno Au en la orina de 8 de 13 pacientes con hepatitis aguda que tenían dicho antígeno en el

suero, no encontrándolo en la orina de otros 9 pacientes con hepatitis aguda, que tampoco lo tenían en el suero.

Sin embargo, Heathcote y colaboradores (101) no pueden confirmar dichos resultados ya que no pudieron observar la presencia del AgHB en los concentrados de orina con el microscopio electrónico. Suponen que su método de concentración destruye las partículas AgHB y los determinantes antigénicos que permanecen son los responsables de la positividad de la fijación del complemento. En cuanto a las heces Ferris y colaboradores (70) detectan el antígeno Au en extractos fecales de 90 entre 220 pacientes con hepatitis viral y en 5 de 158 con otras enfermedades; sin embargo los autores admiten que dicho antígeno difiere serológicamente del AgHB.

Grob y Jamelka (91) dicen haberlo hallado también en extractos de heces y en cambio Gust y colaboradores (98) no lo encuentran en 47 muestras de 15 pacientes.

El antígeno Australia hace renacer las sospechas de que ciertos primates no humanos han sido la causa de casos de hepatitis humana.

Blumberg y colaboradores (25) descubren el antígeno Au en tres especies de primates: chimpancés, monos verdes de Africa y monos ardillas. Shulman y Barker (191) por medio de la reacción de fijación del complemento detectan el antígeno en gibones, chimpancés y orangutanes, lo que demuestra que estos primates pueden ser portadores del virus Au.

Hirschman y colaboradores (105) encuentran que en un chimpancé el antígeno Au persistía más de diez meses.

Eyquem (67) en 1955 obtiene de una manera fortuita, la transmisión de la hepatitis humana al chimpancé al intentar provocar en primates no hominidos anticuerpos antieritrocitos humanos; posteriormente Eyquem, Saint Martin y Levaditi (68) en 1970 estudian nuevamente el material obtenido observando que el AgHB es hallado en las muestras de suero de este animal, demostrándose que posee identidad inmunológica con el AgHB encontrado en diversas muestras de suero humano. Por otra parte dicho antígeno no se encontró en el suero de otros once chimpancés, ni en 57 ejemplares de Paio - Paio. Los intentos de transmisión en serie a partir del hígado no tuvieron éxito.

Maynard y colaboradores (140) investigan la presencia de AgHB y AcHB en numerosas muestras de suero de 97 chimpancés que llevaban más de 25 meses en un laboratorio. El AgHB es detectado en el suero del 6 % de los animales y el AcHB en el 5 %.

London y colaboradores (126) logran transmitir en serie en el macacus rhesus, un agente que estimula la formación de anticuerpos frente al AgHB no siendo esto observado en monos no inoculados o inyectados con suero normal de macacus rhesus.

En contraste con estos resultados llegan a la conclusión que el «vervet» es refractario a la infección por dicho agente.

Los anticuerpos que aparecen en el macacus rhesus son similares a los del hombre con hepatitis sérica; el mono no presenta por otra parte manifestaciones clínicas ni aumento del nivel de transaminasas. No visualizan el AgHB con el microscopio electrónico.

Desmyter y colaboradores (60) en 1973 estudian 50 chimpancés, encontrando el AgHB en 1 y el anticuerpo en 6. Inyectan suero AgHB positivo perteneciente a un portador humano, a cinco chimpancés, uno de los cuales había tenido AcHB antes, pero no en el momento de la exposición. Este presenta anticuerpos circulantes después de 13 semanas y seguidamente antigenemia y complejos antígeno - anticuerpo, aumento de transaminasas y alteraciones hepáticas. Otro animal, sin anticuerpos espontáneos, reacciona con la formación de los mismos, lo que sugiere una infección activa. El resto de los chimpancés no presentaron ninguna prueba de infección.

Por lo que llevamos dicho, podemos llegar a la conclusión que primates no humanos pueden intervenir en la epidemiología de la hepatitis sérica.

No hay ninguna duda que los portadores sanos de AgHB son mucho más frecuentes (10-100 veces) en las regiones tropicales que en las templadas. Este hecho había sido objeto de diversas interpretaciones, aunque ninguna de ellas satisfactoria; sin embargo, investigaciones realizadas por Prince y colaboradores (176) parece se acercan a la respuesta correcta: la detección del AgHB en 8 distintas especies de mosquitos recogidas en las selvas de Kenia y Uganda. Para saber qué ocurría con este antígeno los autores hicieron picar un grupo de Aedes Egypti a un portador crónico de AgHB y otro grupo, a un sujeto sano. El antígeno desaparecía del cuerpo del mosquito a medida que digería la sangre ingerida, aunque ello no impedía que fuese claramente detectable durante 90 horas y siguiese presente, aunque con menor intensidad, algunos días más. Smith y colaboradores (194) observan la presencia del AgHB en las glándulas salivares del Culex Pipiens Fatigans tres semanas después de ingerir sangre conteniendo este antígeno. Según éste, en algunas especies de mosquito el antígeno se multiplicaría actuando aquellos como vectores biológicos.

Brothan y colaboradores (30) estudian el papel de los artrópodos de Costa de Marfil (Zona de Abidjan y Ciudad de Tiassale); todas las muestras de insectos fueron comprobadas con el test de la inmunovaloración de Ling y Overby (125). El AgHB fue detectado en el 17% de los mosquitos picadores y chupadores de sangre (en el 5,4 % de chinches) mientras que no fue hallado en 62 muestras que no picaron. Estos mismos autores (no publicado) encuentran el AgHB en el 60-80 % de los africanos de la región del oeste del Nilo en Uganda y en el 70-80 % de la región del Sene-

gal. Entre los ugandeses, la frecuencia de antígeno y anticuerpo se mantiene relativamente constante entre 0-2 y 30 años, para declinar después gradualmente. Llegan a la misma conclusión para los indígenas de Costa de Marfil; Hawkes (100) y otros apuntan resultados semejantes en Nueva Guinea.

Szmuness y colaboradores (201-202) señalan que existe un riesgo creciente de transformarse en portador crónico cuando la exposición se da en edades tempranas, habiéndose demostrado que los artrópodos vectores pueden ser responsables de la alta tasa de exposición.

Metselaar y colaboradores (147) en 1973 hacen experiencias con el Aedes Egypti, a los que alimentan o inoculan con sangre o suero que contiene AgHB. Examinan «pools» de mosquitos por la técnica de la radioinmunovaloración a intervalos de hasta más de 45 días de su exposición. Los autores señalan que el antígeno se detecta mucho después que la sangre fue digerida, sugiriendo estos hallazgos persistencia, pero sin prejuzgar multiplicación dentro de los mosquitos.

No hay duda de que la transmisión del antígeno Au por los artrópodos puede tener lugar con mayor frecuencia en los climas cálidos, ya que los mosquitos hembras toman sangre cada 2-3 días en los trópicos, mientras que lo hacen cada cinco días en los países templados. Algunas especies, según Prince y colaboradores (176) son interrumpidas a la hora de tomar su dieta de sangre, por lo que se ven obligados a picar nuevamente para completarla, aumentando en estos casos las probabilidades de transmisión. La gran difusión del AgHB en los trópicos hay que atribuirla principalmente a la transmisión de persona a persona y también a los insectos chupadores, que tendrían más importancia en la difusión de la hepatitis B entre los visitantes, ya que no están tan en contacto con los nativos.

La transmisión de la hepatitis B en los países tropicales se hace por los mismos mecanismos que en el resto del mundo, pero pueden tener importancia algunas prácticas, como el tatuaje, la circuncisión ritual y quizá también los artrópodos hematófagos. Si esto último se confirmase demostrándose la transmisión activa (multiplicación del virus en el artrópodo) podría tener importantes consecuencias epidemiológicas.

INMUNIDAD

A pesar de las grandes cantidades de antígeno circulante, la formación de anticuerpos incluso en la convalecencia es raro. La inmunoglobulina corriente ha fracasado en cuanto a la protección de los individuos que han recibido transfusiones de sangre. Drake y colaboradores (63) usan una inmunoglobulina preparada a partir de individuos a los que

se les había provocado la hepatitis sérica con anterioridad (incluso cinco años antes), observando que no protegía contra la infección y que además no era capaz de neutralizar al agente infeccioso cuando se mezclaba con él, antes de la inoculación experimental. Holland y colaboradores (107) observan la presentación de la hepatitis postransfusional en dos individuos a los que previamente se les había descubierto AcHB. La concurrencia de anticuerpo y hepatitis sugiere o que dicho anticuerpo no protege completamente contra la hepatitis o bien que pueda explicarse por la heterogeneidad observada en el AgHB por Levene y Blumberg (123), Le Bouvier (122) y otros (10), (117), (87) en cuanto a la existencia de varios subtipos.

Sin embargo algunas personas expuestas al AgHB no sufren enfermedad y no presentan antigenemia. Mac Callum (131) y Neef y colaboradores (161) en observaciones realizadas en voluntarios señalan que no son posibles las reinfecciones con material que contiene el agente de la hepatitis B en individuos previamente expuestos al mismo. Hay que presumir que quedaron inmunes tras la primera exposición.

Cherubin (44) llama la atención sobre el escaso número de hepatitis que se presentan en individuos que reciben sangre AgHB en el Harlem Hospital Center de Nueva York. Seguramente este hecho es debido a que los receptores están inmunizados, ya que se mueven en un ambiente de adictos a los narcóticos y otros que son positivos al AgHB, que posiblemente fueron contagiados.

Está demostrado que una infección previa con el virus B no confiere inmunidad frente a la hepatitis infecciosa.

El antígeno de la hepatitis B no es una entidad única. La primera evidencia de la heterogeneidad del AgHB fue presentada por Levene y Blumberg (123), que identifican un antígeno común encontrado en todos los sueros antígeno positivos y otros dos aparentemente alternativos *b* y *c*.

Le Bouvier (122) confirma la presencia del determinante antigénico específico *a* en todos los sueros AgHB, positivos examinados, descubriendo una nueva reactividad, la *d* que se encuentra en la mitad de estos sueros y que parece ser distinta a los factores específicos *b* y *c* descritos por Levene y Blumberg (123). Le Bouvier (122) describe además dos nuevos determinantes que designa con las letras *x* e *y*. Clasifica los antígenos Au en tres subtipos (D, A, Y) según sean detectables por el anti-*d* o el anti-*y*; cuando no encuentran a ninguno de los dos, clasifican al antígeno como *a* o como *ax*. Kim y Tilles (117) realizan estudios análogos y encuentran igualmente una complejidad antigénica del AgHB. Bancroft (10) describe otros dos determinantes *w* y *r* que parece se encuentran asociados al *d* o *y* de Le Bouvier (122).

El hallazgo de estos distintos determinantes que parecen depender del agente infeccioso nos permiten crear una serie de AgHB subtipos que

presentan diferencias en su distribución geográfica, confirmándose su aparición en situaciones epidemiológicas precisas convenientemente estudiadas y en casos de transmisión experimental.

Gordon y colaboradores (87) en 1972, mediante la técnica del agar gel difusión suplementada con la inmunoelectroforesis, investigan la distribución de los determinantes antigénicos *a* y *d* e *y* del AgHB en 114 pacientes, unos con el cuadro de la hepatitis aguda con presencia del antígeno en dicha fase, otros con perduración de la antigenemia, ya con hepatitis crónica o simplemente considerados como portadores. En ningún caso se hallan al mismo tiempo los determinantes *d* e *y*; el determinante antigénico *a* tiene una especificidad del grupo, mientras que el *d* e *y* se excluyen mutuamente. Al mismo tiempo, estos autores llegan a la conclusión de que no existe correlación entre una forma dada de hepatitis y la presencia de un determinante antigénico. Con diferentes muestras siempre presentan los pacientes el mismo subtipo.

A la misma conclusión llegan Mosley y colaboradores (156), que además observan un predominio del subtipo *y* en los casos que se presentan en las unidades de diálisis.

Se ha demostrado en brotes por contacto y en experiencias de transmisión que siempre es el mismo subtipo el que difunde de individuo a individuo. En cuanto a la distribución geográfica Barshany y colaboradores (15) estudian un grupo de israelitas de los que un 45 % eran inmigrantes recientes. Señalan el predominio *d* en los procedentes de América y en cambio un predominio *y* en los genuinos de Israel; observan también una mayoría *d* en los procedentes del norte de Europa, sin embargo hay un predominio *y* en los del centro de Europa y en la zona del Mediterráneo.

Se deduce que la frecuencia de distribución en poblaciones depende de circunstancias epidemiológicas locales más que de un carácter biológico intrínseco, adquiriéndose estos determinantes en los países de origen por prolongado contacto.

Feinman y colaboradores (69) en 1973 investigan los subtipos AgHB y posibles anormalidades del hígado en 63 donantes de sangre de Toronto, antígeno positivo, pero que no presentan ningún síntoma. El 60 % presentan el determinante *d* y el 40 % el *y*. Hallan que muchos donantes del subtipo *adw* nacieron en el Canadá, China, Alemania e Indias Occidentales, mientras que *ayw* son los originarios de zonas mediterráneas y *adr* los ocho donantes procedentes de China.

En 14 parientes cercanos de 9 donantes, también AgHB positivos, se encontró que el subtipo era el mismo que el de sus parientes. Finalmente estos autores observan que la presencia de pequeños aumentos en T.G.P. y anormalidades en las biopsias hepáticas estaban en la misma proporción en los *adw*, *adr* y *ayw* (30, 25, 26 % respectivamente).

Feinman y colaboradores (69) llegan a la conclusión siguiente: el subtipo de los donantes de la Cruz Roja de Toronto portadores crónicos de AgHB está relacionado con el país de origen más que con el de residencia. No hay ninguna relación entre el subtipo y las anormalidades biológicas o histológicas del hígado que se pueden presentar en los portadores y finalmente el subtipo encontrado en los familiares de los portadores es igual al de éstos.

PROFILAXIS DE LA HEPATITIS INFECCIOSA

El virus de la hepatitis infecciosa, empieza a eliminarse por las heces desde las dos - tres semanas anteriores a la aparición de la ictericia. Es probable asimismo que en el enfermo anictérico, la excreción sea igualmente precoz. Vemos, pues, que el virus tiene ocasión de difundirse ampliamente en la población, antes de que la infección se diagnostique. Es aconsejable el aislamiento del enfermo y de los contactos que presentan pequeños síntomas (fiebre, náuseas); higiene personal y evacuación higiénica de las heces y orina de los enfermos y sus contactos (dosis grandes de cloro); deben considerarse sospechosas y peligrosas las heces, al menos durante las tres semanas siguientes a la aparición de la enfermedad, pero teniendo en cuenta que en algunos casos la eliminación se puede prolongar.

Las ropas de cama y los vestidos contaminados por los enfermos han de ser esterilizados en el autoclave o por ebullición, si los tejidos lo soportan.

Hay que evitar la contaminación directa o indirecta de los alimentos, del agua y de la leche de los enfermos y sus contactos o por las aguas residuales.

Ante una sospecha de contaminación del agua, no ha de olvidarse que la cloración sólo es eficaz con dosis de cloro residual de más de 1 ppm y sólo cuando el agua se ha sometido previamente a una sedimentación y filtración e incluso, en estos casos, aun persiste cierto riesgo.

Aunque no es necesario someter a cuarentena a los contactos, habrá que exigir la más estricta higiene personal de todos aquellos que tengan por misión manipular los alimentos; tampoco es necesario que dejen el trabajo a menos que las instalaciones se consideren insuficientes. En cambio, es indispensable aislarlos tan pronto aparezcan los síntomas.

La mejor forma de evitar la transmisión accidental de la hepatitis infecciosa por jeringuillas, agujas u otros instrumentos médicos o dentales, consiste en emplear material desechable una vez usado, o bien aplicar las técnicas de esterilización que recomendamos después.

GAMMA - GLOBULINA EN LA PREVENCION DE LA HEPATITIS INFECCIOSA

Vista la forma de transmisión por contaminación fecal, no es extraño que la hepatitis se haya mostrado como un serio riesgo sanitario para todos cuantos visitan los países subdesarrollados, donde los standars de higiene y especialmente los sistemas de alcantarillado, son inadecuados, existiendo la posibilidad de contaminación de los abastecimientos de agua.

La inmunidad adquirida parece estar asociada con anticuerpos humorales; la eficacia de la globulina gamma, como profiláctico de la hepatitis infecciosa clínica, ha quedado confirmada por estudios efectuados en muchos países y, sobre todo, por Stokes y Neefe (198) durante la Segunda Guerra Mundial.

La dosis óptima debe ser de 0,1 a 0,2 c.c./kg. de gamma - globulina al 16 %, que reduce notablemente la incidencia de la hepatitis infecciosa en los contactos, protegiendo el 90 % de los expuestos si se administra en tiempo oportuno. Su valor terapéutico es nulo.

Estas dosis altas, pueden estar indicadas para proteger a los sujetos susceptibles que hayan de desplazarse a regiones con una morbilidad aparentemente elevada, pudiendo llegar la protección hasta los 5-6 meses.

En experiencias realizadas entre voluntarios del American Peace Corps se llega a la conclusión, de que la protección disminuye unos cuatro meses después de la inmunización. La prevención está igualmente indicada en el embarazo (riesgo de embriopatía y enfermedad grave).

Ignatieva (111) en Moscú hace un estudio de la eficacia de la gamma globulina en la hepatitis epidémica, observando que es superior su acción profiláctica a la de la albúmina neutralizando las manifestaciones clínicas, aumentando la incidencia de las formas anictéricas y abortivas. La profilaxis pre - estacional de la hepatitis epidémica con gamma globulina, es efectiva hasta seis meses después de la inoculación.

Boyer (31) insiste que, en ausencia de vacuna, toda medida que tienda a retrasar la edad de aparición de la hepatitis infecciosa, es desaconsejable, salvo entre los enfermos de otras afecciones, ya que cuando más edad tenga el individuo más grave será la hepatitis infección, inevitable.

PROFILAXIS DE LA HEPATITIS SERICA

Dada la excepcional resistencia del virus B al calor, no debemos contentarnos con la sola ebullición del material médico quirúrgico. La desinfección por el calor seco (180° una hora) y mejor aún, el autoclave a 120°, durante 20 minutos, se impondrá si queremos suprimir todo el riesgo de

hepatitis de inoculación. La ebullición durante media hora, con agua a la que se ha añadido un desinfectante eficaz, puede emplearse en casos de urgencia. Las jeringuillas de plástico desechables, son de recomendar, sobre todo en campañas de vacunación; puede emplearse el flameado en el caso de lancetas, agujas, etc.

Sangre total. — Nunca debe practicarse una transfusión sanguínea si las ventajas que de ella cabe esperar, no son superiores al riesgo de transmisión de hepatitis. Allen (2) cita el caso de un paciente a quien se administró un frasco de sangre porque tuvo un descenso transitorio de la tensión arterial, durante la anestesia raquídea aplicada para una apendicectomía, este paciente murió de hepatitis, siete semanas más tarde. El cirujano que insiste en que la concentración de hemoglobina alcance del 93 al 100 % antes de la operación es tan culpable como el médico, que trata una simple anemia, por déficit de hierro, con una transfusión. Allen (2) señala que más de la mitad de los pacientes a quienes se les pone sangre, se les administra solamente uno o dos frascos, y si la mayor parte de estas transfusiones se eliminasen, el número de enfermos se reduciría a la mitad. Además, no se deben dar dos o tres frascos, cuando uno o dos son suficientes. En los EE.UU. durante el año 1964 se utilizaron tres millones de litros de sangre en practicar transfusiones, advirtiéndose en 30.000 pacientes la hepatitis vírica, mortal para la cifra aproximada del 10 % [Allen (2)].

Se recomienda la utilización, a ser posible, de sangre conservada del mismo enfermo, que deberá ser extraída semanas antes del acto quirúrgico (límite de conservación normal, 3 semanas).

En los casos de transfusión, lo mejor y más recomendable, es el empleo de material no recuperable, debiendo tomar grandes precauciones en los centros de transfusión sanguínea, constituyendo la selección de donantes de sangre, la clave de la profilaxis.

En la mayoría de los países, se excluye como donante a todo individuo que haya tenido una ictericia en los últimos cinco años, sabiendo que estos individuos pueden haber padecido una hepatitis a virus A, pudiendo estar inmunizados frente a dicho virus. Se sabe igualmente que los portadores sanos, no tienen habitualmente antecedentes de ictericia; como vemos la selección es imperfecta y sobre todo de una gran ingenuidad cuando se trata de donantes profesionales.

Se pueden emplear tests biológicos en particular la titulación de transaminasas; Bang y colaboradores (12) en 1959 en un estudio sobre 900 pacientes, observan que utilizando donadores con menos de 40 unidades de transaminasa glutámico oxalacética, el riesgo de hepatitis es de una por cada 163 transfusiones (0,6 %); si hay más de 100 unidades, el riesgo es de 1 por 47 (2,1 %). No hay que olvidar que los portadores de

virus, suelen tener los tests normales. Soulier (195) llega a la conclusión de que el test de las transaminasas no sirve para detectar los portadores de virus, ya que lo tienen normal.

La investigación del AgHB en el suero de los donantes de sangre, empleando la técnica de Ouchterlony (168) o bien otras más sensibles, nos permitirán hacer selección. Gocke, Greemberg y Kavey (84) observan hepatitis en 9 individuos de 12 que habían recibido sangre que contenía AgHB mientras que en 69 que recibieron sangre que no lo contenía, sólo se presentó la hepatitis en 4 (5,7 %).

Guardia (95) llega a la conclusión que la sistemática búsqueda del AgHB en los donantes de sangre, tendría como consecuencia una notable reducción del número de hepatitis post - transfusionales y de sus secuelas.

Stratton (199) del Servicio Nacional de Transfusiones de Sangre de Gran Bretaña concluye que la hepatitis sérica se ha reducido considerablemente cuando el AgHB se investiga correctamente.

La investigación del AgHB y del AcHB se empezó con la técnica de la inmunodifusión bidimensional descrita por Ouchterlony (168) a continuación se emplea la reacción de fijación del complemento que parece más sensible [Purcell y colaboradores (178)], pero menos específica. Seguidamente se introduce la técnica de la inmunodifusión bajo campo eléctrico que puede ser de bajo voltaje [Pesendorfer (171)] o alto [Prince (175)]. Finalmente otras técnicas han sido introducidas y parece que han llegado casi al óptimo de sensibilidad; la hemaglutinación pasiva [Vyas - Shulman (207)], la hemaglutinación por inmunoadherencia [Mayumi (141)] y finalmente la radioinmunovaloración [Aach (1)]. Los reducidos porcentajes logrados con las primeras técnicas, han pasado con las tres últimas, casi al cien por cien de resultados.

La técnica que empleamos actualmente con Coll Sampol es la de Milmer (148) (inhibición de la electrodifusión), que es una variante de la técnica de Pesendorfer (171).

De todas formas, se eliminará a todo individuo que haya estado en contacto con algún ictérico en el curso de los últimos seis meses o que haya sido transfundido.

Por lo que se refiere al plasma hay que evitar los «Pools» demasiado importantes, máximo mezclas de dos a cinco donantes. Nunca debe recurrirse al plasma cuando se pueda emplear en su lugar una solución estable de proteínas plasmáticas, seroalbúmina u otro substituto. El plasma, siempre procedente de individuos controlados desde el punto de vista del AgHB.

Para la esterilización de la sangre y hemoderivados, se han utilizado los rayos ultravioleta que sabemos no son eficaces; la betapropiolactona y el óxido de etileno parece que destruyen el virus, pero al mismo tiempo

provocan la desnaturalización de ciertas proteínas lábiles. Además, al primero se le atribuyen propiedades cancerígenas.

Allen (2) ha empleado plasma envejecido durante seis meses a 32°, con buenos resultados, ya que, según el autor, el virus atenuado o destruido podría tener incluso un poder inmunizante. Se considera por algunos que el plasma así conservado, puede transmitir la hepatitis.

El valor preventivo de la gamma - globulina en la hepatitis de inoculación, es discutido. Mirick y colaboradores (152) estudian 1.590 transfundidos encontrando en el grupo protegido el 1,07 % de casos de hepatitis y en el no protegido, el 3,89 %.

Se da una dosis de 10 c.c. de gamma - globulina y otra igual al mes; según el Comité de Expertos en Hepatitis de la OMS [segundo informe (166)], por ahora no sería razonable ni estaría justificada la recomendación de administrar gamma - globulina en cada transfusión.

Krugman (143) sugiere que la hepatitis sérica puede prevenirse por inmunización activa y pasiva. Este autor para la primera empleó suero MS-2 que había sido hervido durante un minuto, con lo que se eliminaron sus propiedades infecciosas conservando, sin embargo, las antigénicas, observando que dos inoculaciones de suero inactivado pueden ser inmunizantes.

Para la inmunización pasiva Krugman (143) emplea la gamma - globulina hiperinmune, obtenida por Prince y colaboradores (143) mediante técnicas de fraccionamiento normales, utilizando el plasma de un mismo donante hemofílico. Los estudios preliminares parecen indicar que los niños que reciben 0,025 c.c./kg de peso, presentan títulos detectables de anticuerpos por la técnica de la hemaglutinación durante dos o tres meses. Estas cantidades de anticuerpo pueden proteger a los individuos frente a infecciones por contacto que implica un pequeño número de partículas virales y también podrá resultar efectivo frente a algunas infecciones transmitidas por agujas contaminadas.

Pero se preguntan estos autores, si los niveles del anticuerpo serían suficientes para neutralizar la cantidad de virus presente en una transfusión de sangre. Hay que tener en cuenta que una unidad de sangre de un portador de AgHB se calcula contiene un número de partículas virales del orden de 10^{15} a 10^{16}.

Soulier y colaboradores (196) en 1972 emplean también antígeno calentado para la inmunización activa. Usando gamma - globulina específica administrada durante la primera semana de la contaminación (accidental o por transfusión de sangre) con AgHB observa que la prevención fue efectiva.

También observan la eficacia de la inmunidad pasiva mediante el empleo de gamma - globulina de alto título (1 : 1280). Ginsberg y colabora-

dores (81) entre las Fuerzas Armadas de Corea dan dosis de 5 c.c. que tendría un efecto protector de hasta seis meses.

Según Kerr (116) el Instituto Lister prepara cantidades limitadas de inmunoglobulinas que contiene un alto título de anticuerpos frente a la hepatitis asociada al antígeno Australia. No hay duda del gran interés que tiene el poder disponer de este preparado que puede ser empleado como profiláctico sobre todo en personal médico y auxiliar, que se ha inoculado accidentalmente con material que contiene AgHB. En Escocia, una inmunoglobulina similar es preparada por el Centro de Fraccionamiento de Proteínas. La eficacia de estos preparados está siendo investigada por el Medical Research Council.

Se ha observado que el título de gamma - globulina convencional es de 1 : 2 a 1 : 64, mientras que la procedente de hemofílicos (politransfundidos) puede llegar hasta 1 : 512.000 según Prince y colaboradores (177). Por otra parte los donantes retribuidos tienen títulos de AcHB, 10 veces mayores que los voluntarios [Prince y colaboradores (177) y Conrad (49)], por lo que podemos decir que estos sueros de más alto título serían los más apropiados en su caso para preparar la gamma - globulina específica.

Según Alter y colaboradores (6) y Prince y colaboradores (177), el empleo sistemático de gamma - globulina específica para la protección de la hepatitis sérica, podría favorecer el desarrollo de la enfermedad crónica del hígado o del estado de portador crónico de AgHB, especialmente después de una primera exposición.

Deben tomarse grandes precauciones en los laboratorios, sobre todo en aquellos destinados a los análisis de las muestras procedentes de las unidades de diálisis y transplante renal. En el informe del grupo de Científicos de la OMS sobre hepatitis vírica (167) se dan una serie de recomendaciones muy interesantes.

Los desinfectantes indicados son el hipoclorito concentrado o diluido (10 g ó 1 g por litro respectivamente), no olvidando sus efectos corrosivos sobre los metales. También el glutaraldehido al 2 % que incluso puede emplearse para objetos metálicos, pero insistimos que el calor es el sistema más recomendable (autoclave, una atmósfera durante 20 minutos). Los productos y materiales que deben eliminarse, se colocarán en bolsas de plástico que, bien cerradas, serán incineradas.

En los servicios de diálisis una buena profilaxis consistirá en reducir al mínimo la cantidad de sangre transfundida que debe ser negativa al AgHB. Efectuar pruebas a los enfermos que excluyan la infección antes de su ingreso; controlar el traslado de los mismos para evitar que la infección pase de un servicio a otro y dar el alta lo más rápido posible para continuar la diálisis a domicilio. Es necesario el cambio de ropa de todo ingresado en la Unidad de diálisis.

Referente al personal deberá usar batas largas (a ser posible desecha-

bles) y guantes, debiéndose cambiar al atender a un nuevo paciente. Debe estar rigurosamente prohibido el comer y fumar en la unidad.

Examen periódico del personal y también de los pacientes, con análisis de transaminasas y sobre todo investigación del AgHB. Evitar la rotación del personal de los servicios de diálisis, de mantenimiento y transplante renal. Hay que señalar el riesgo de contagio en las intervenciones quirúrgicas y asistencia odontológica por ser estos pacientes, como hemos visto, una de las fuentes de infección más peligrosas.

En cuanto a los equipos de diálisis, las partes no desechables deben desinfectarse a ser posible con el calor y en su defecto con hipoclorito, formol o mejor con glutaraldehído.

Mac Farlane y Mason (135) recomiendan que los dentistas tomen precauciones para la prevención de la hepatitis, sobre todo con el material contaminado con sangre que debe ser esterilizado, en especial cuando se ha tratado a enfermos de alto riesgo (pacientes sometidos a diálisis renal). Todas estas medidas no son sólo para impedir la difusión de la afección entre la clientela, sino también para proteger al dentista de la infección.

Estas recomendaciones pueden hacerse también extensivas a los cirujanos, sobre todo cuando se trata de pacientes AgHB positivos o que han recibido gran número de transfusiones de sangre o derivados.

Visoulis (205) señala que en la Fuerza Aérea Helénica se investiga sistemáticamente la presencia de AgHB entre los reclutas desde 1971. Los portadores sin transaminasas elevadas hacen el servicio normal, pero no se les asignan destinos desde los que pudieran difundir la enfermedad; los que además tienen aumento de las transaminasas son sometidos a una exploración complementaria en busca de una posible hepatitis activa. Su destino ulterior depende de los resultados de dichos exámenes.

Branescu (32) sugiere la necesidad de la investigación del AgHB entre los contactos para tomar las medidas preventivas adecuadas.

Hemos revisado una serie de investigaciones que han puesto de manifiesto nuevos aspectos de la epidemiología de la hepatitis vírica en la que hemos podido adelantar mucho, pero falta un hecho primordial: el aislamiento de los virus causales. Con ello completaríamos los estudios epidemiológicos y sobre todo resolveríamos el problema de la profilaxis, ya que con toda seguridad se podrían preparar las correspondientes vacunas.

Como hemos dicho al principio, la hepatitis vírica constituye hoy, un problema sanitario, en especial, de los países más desarrollados, pero podemos decir también, que éstos han dedicado en muy poco tiempo tanta atención y esfuerzos al estudio de dicha enfermedad como jamás se había hecho con ninguna afección vírica.

BIBLIOGRAFIA

1. AACH, R. D.; GRISHAM, J. W.; PARKER, C. W.: Detection of Australia Antigen by Radio-immunoassay. *Proc. Nat. Acad. Sci. Wash*, 60, 814-821, 1968.
2. ALLEN, J. G.: Immunization againts serum hepatitis from blood transfusion. *Ann. Surg.*, 160, 752-764, 1964.
3. ALLEN, J. G.; SAYMAN, W. A.: L'Hépatite postransfusionnelle, *J.A.M.A.*, 180, 1079-1085, 1962.
4. ALMEIDA, J. D.; KULATILAKE, A. E.; MACKAY, D. H.; SHACKMAN, R.; CHISMOLM, G. D.; MAC GREGOR, A. B.; O'DONOGHUE, E. P. N.; WATERSON, A. P.: Posible airborne spread of Serum - Hepatitis Virus within a haemodialysis unit. *Lancet*, II, 849-850, 1971.
5. ALMEIDA, J. D.; WATERSON, A. P.: Immune complexe in Hepatitis. *Lancet*, II, 983-986, 1969.
6. ALTER, J. H.; HOLLAND, P. V.; PLOTZ, P. H.; SCHMIDT, P. J.: Gamma - Globulin for hepatitis - Virus. B. Prevention or extension? *Lancet*, I, 1110, 1972.
7. APOSTOLOV, J. W. T.; SEUWAY, R. A.; FOX, F. J.; DONLEY, D. J.: Australia antigen in urine. *Lancet*, I, 1274, 1971.
8. BACARDI, R.: Los antígenos Australia Au(1), Au(2)SH y sus relaciones con las hepatitis víricas. *Medicina Clinica*, 54, 235, 1970.
9. BALLANCE, G. A.: *Br. Med.* J., 1, 1071, 1954. Cita 186.
10. BANCROFT, W. H.; MUNDON, F. K.; RUSSELL, P. K.: Detection of additional antigenemic determinants of Hepatitis B. Antigen. *J. Immunol.*, 109, 842-848, 1972.
11. BANCROFT, W. H.; WARKEL, R. L.; TALBERT, A. A.; RUSSEL, P. K.: Family with hepatitis - associated antigen. *J.A.M.A.*, 217, 1817, 1971.
12. BANG, N. U.; RUEGSEGGER, P.; LEY, A. B.; LADUE, J. S.: Detection of Hepatitis carriers by serum glutamic oxalacetic transaminase activity. *J.A.M.A.*, 171, 2303-2309, 1959.
13. BARKER, L. F.; SHULMAN, N. R.; MURRAY, P.: Fetal transmission of serum Hepatitis. *J.A.M.A.*, 211, 1509-1512, 1970.
14. BARRET, E. I.; QUEENSLAND JUST. MED. RES. BRISBANES H. A. A. in aboriginal groupe in Northen Australia. *Med. I. Aust.*, 2/9, 472-474, 1972.
15. BARSHANY, S.; NAGGAN, L.; WOLPIANSKI, N.: Hepatitis asociated antigen in 10.000 Israel blood donors. *Israel J. Med. Sci.*, 8/1, 1-6, 1972.
16. BAYER, M. E.; BLUMBERG, B. S.; WERNER, B.: Particles associated with Australia antigen in the sera patiens with leukemia. Down's syndrome and hepatitis. *Nature*, 218, 1057, 1968.
17. BERMAN, L.; STULBERG, C. S.; RUDDLE, F. H.: Long term tissue culture of human bone marrow. I report of isolation of strain of cells from bone marrow of patient with carcinoma of lung. *Blood*, 10, 896-911, 1955.
18. BERQUIST, K. R.; MAYNARD, J. E.; SHELLER, M.; SCHABLE, G. A.: Comparative studies of Hepatitis «candidate» agents and parvovirus in Detroit - 6 cell cultures. *J. Inf. Disea*, 126, 203-206, 1972.

19. BLUMBERG, B. S.: Australia antigen and Hepatitis. *J.A.M.A.*, 1895-1896, 1969.
20. BLUMBERG, B. S.; ALTER, H. J.: Precipitating antibodies againts a serum protein («Australia antigen») in the serum of transfused hemophilia patiens. *J. Clin. Invest.*, 44, 1029, 1965.
21. BLUMBERG, B. S.; ALTER, H. J.; VISNICH, S. A.: A «New» antigen in leukemia sera. *J.A.M.A.*, 191, 541, 1965.
22. BLUMBERG, B. S.; MELARTIN, L.; QUINTO, R. A.; WERNER, B.: Family studies of a human serum isoantigen system (Australia antigen). *Am. J. Hum. Genet.*, 18, 594, 1966.
23. BLUMBERG, B. S.; GERSTLEY, B. J. S.; HUNGERFORD, D. A.; LONDON, W. T.; SUTNICK, A. I.: A serum antigen (Australia antigen) in Down's Syndrome, leukemia and hepatitis. *Am. Int. Med.*, 66, 924-931, 1967.
24. BLUMBERG, B. S.; MELARTIN, L.: Australia antigen and hepatitis. Studies on Asymtomatic people and Lepromatous Leprosy Patiens. *Arch. Intern. Med.*, 125, 287, 1970.
25. BLUMBERG, B. S.; SUTNICK, A. I.; LONDON, W. T.: Hepatitis and leukemia: Their relation to Australia antigen. *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 44, 1566-1568, 1968.
26. BLUMBERG, B. S.; SUTNICK, A. I.; LONDON, W. T.: Australia antigen and hepatitis. *J.A.M.A.*, 207, 1895-1896, 1969.
27. BLUMBERG, B. S.; SUTNICK, A. I.; LONDON, W. T.: Australia antigen as a hepatitis virus: variation in host response. *Amer. Jour. Med.*, 48, 1-8, 1970.
28. BOGGS, J. D.: Fluorescent antibody studies with agents isolated in tissue culture from acute infections hepatitis. *Amer. Dis. J. Child.*, 94, 534-535, 1957.
29. BOTHWELL, P. W.; MARTIN, D.; MACACA, A. V.; SKONE, J. F.; WOFINDEN, R. C.: *Brit. Med. J.*, 2, 1613, 1963. Cita 186.
30. BROTMAN, B.; PRINCE, A. M.; GODFREY, H. R.: Role of Arthropods in transmission of Hepatitis-B virus in the Tropics. *Lancet*, I, 1305-1308, 1973.
31. BOYER, J.: Precis d'hygiene et de medicine préventive. *J. B. Bailliere et Fils, E.*, 4.ª Edition, 494-498, 1967.
32. BRANESCU, L.; BALES, V. T.; MOISA, I.; CATZ, Z.: Investigations on the presence of Australia antigen in hepatitis contacts. *St. S. Nicolau. Inst. Virol. Bucarest. Rev. Roum. Inframicrobiol.* 8/4, 213-216, 1971.
33. BRIGHTON, W. D.; TAYLOR, P. E.; ZUCKERMAN, A. J.: Changes induced by hepatitis serum in cultured liver cells. *Nature New. Biol.*, 232, 57-58, 1971.
34. BRUGUERA, M.; BOSCH, J.; RODES, J.; GIBERT-QUERALTÓ, J.: Hepatitis vírica en el personal sanitario. Experiencia en el Hospital Clínico y Provincial de Barcelona. *Medicina Clínica*, n.º 5, vol. 60, 302-308, 1973.
35. BRUGUERA, M.; RODES, J.; TERES, J.: Aspectos epidemiológicos de la hepatitis vírica en medio urbano. *Medicina Clínica.* vol. 61, n.º 2, 65-68, 1973.
36. BURNET, F. M.: Principles of animal virology. *Academic, Press, Inc. N. Y.*, 254-255, 1960.
37. BURNS, C.: *Brit. Med. J.*, 3, 773, 1967. Cita 186.
38. BYRNE, R.: Report on the Second Working Conference on antigenie subtypes of Australia antigen. Hepatitis Scientific Memorandum. Feb. / mar., 7, 1972.
39. CAMERON, J. D. S.: Infective hepatitis.*Quart. J. Med.*, 12, 139-155, 1943.
40. CAPPS, R. B.: BENNETT, A. M.; STOKES, J. Jr.: A prolonged outbreak of infectious hepatitis in nurse due to a group of small children serving as a reservoir of the virus. *J. Clin. Invest.*, 29, 335-343, 1949.
41. CARVER, D. H.; SETO, D. S. Y.: Production of haemadsorption-negative areas by serums containing Australia antigen. *Sciense, N. Y.*, 172, 57-58, 1971.
42. CAZAL, P.; ROBINET-LEVY, M.; LEMAIRE, J. M.: Antigene Australia, anticorps et hepatitis dans les familles des porteurs chroniques d'antigène. *Revue Française de Transfusion*, n.º 4, 477-480, 1972.

43. CHANG, R. S.: Properties of a transmisible agent capable of inducing marked DNA degradation and thymine catabolism in a human cell. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 107, 135-138, 1961.
44. CHERUBIN, C. E.: Risk of post transfusion hepatitis in recipients of blood contaiming S. H. antigen at Harlem Hospital. *Lancet*, I, 627-630, 1971.
45. CHEVALLIER, J.; DURAND, M.: Cita 195.
46. CHUTTANI, H. K., SIDHU, A. S.; WIG, K. L.; GUPTA, RAMALINGASWANI, V.: Follow up study of cases from the Delhi epidemic of infectious hepatitis of 1955-56. *Br. Med. J.*, 2, 676, 1966.
47. CLIVER, D. O.: Implications of food borne infectious hepatitis. *Publ. Hlth. Rep. Wash*, 81, 159-165, 1966.
48. COLL SAMPOL, J.: Profilaxis de la hepatitis transfusional. Pruebas biológicas y serológicas (Compendio sobre el antígeno Au - SH). *Trabajos de Hematología y Hemoterapia*, 3, 185-214, 1970.
49. CONRAD, M. E.: Prophylactic gamma globulin for endemic hepatitis: *Cooperative Study. D. C. Arch. Int. Med.*, 128. 723, 1971.
50. *Constantinesco*, N.; CAJAL; BIBERIMORÖIAND, S.; ZAVATE, O.: Recherches epidemiologiques sur l'hepatite virale. *La Presse Medicale*, n.º 47, 2665, 1965.
51. COSSART, Y. E.: Epidemiology of serum hepatitis. *Br. Med. Bull.*, 28, 2, 156-162, 1972.
52. COSSART, Y. E.; HARGREAVES, F. D.; MARSCH, S.: Australia antigen and the human fetus. *Amer. J. Dis. Child.*, 123, 376-378, 1972.
53. COULERU, O.; MOULIAS, R.; PETER, F.; BOUSQUET, O.; GERMAN, A.; LOEPER, J.: Etude ultrastructurale de l'antigene «Australie». *La Nouvelle Presse Medicale*, 2, 1633-1637, 1973.
54. COULERU, O.; MOULIAS, R.; PETER, F.; BOUSQUET, O.; GERMAN, A.; LOEPER, J.: Etude ultrastructurale de lántigene «Australie». *La Nouvelle Presse Medicale*, 2, 1639-1644, 1973.
55. CRUICKSHANK, J. B.; SWANEPOEL, R. ET AL.; DEPT. MED. MICROBIOL., NUIVRHODESIA, SALISBURY: Australia antigen: Rhodesia, Survey of urban blood donors and rural populations. *Centr. Afr. J. Med.* 18/6, 113-116, 1972.
56. DANE, D. S.; CAMERON, C. H.; BRIGGS, M.: Virus - like particles in serum of patients with Australia - antigen - asociated hepatitis. *Lancet*, I, 695, 1970.
57. DAVIS, E. V.: Insolation of viruse from children with infectious hepatitis. *Science*, 133, 2059-2061, 1961.
58. DEINHARDT, F.: Hepatitis in subhuman primates, and the hazards to man; in infections and immunosuppression in subhuman primates, págs. 55-63 (*Munksgaard Copenhagen*, 1970).
59. DEL PRETE, S.; COSTANTINO, D.; DOGLIA, M.; GRAZIINA, A.; AJOUKIEWICZ, A.; DUDLEY, F. J.; FOX, R. A.; SHERLOCK, S.: Detection of a new serum antigen in three epidemics short incubation hepatitis. *Lancet*, II, 579, 1970.
60. DESMYTER, J.; LIN, W. T.; DESOMER, P.; MORTELMANS, J.: Primates as a model for hepatitis: Transmission of infection by human hepatitis B virus. *Vox San - Guinis Suppl.*, 24, 17-20, 1973.
61. DIXON, F. J.: The role of antigen - antibody complexes in disease. *Harvey Lect.*, 21, 58, 1962-1963.
62. DOUGHERTHY AND ALTMAN: Viral hepatitis in New Jersey, 1960-1961. *Am. J. Med.*, 2, 704-716, 1962.
63. DRAKE, M. E.; BARONDESS, J. A.; BASHE, W. J. Jr.; GENLE, G.; HENLE, W.; STOCKES, J. Jr.: Failure of convalescent gamma globulin to protect against homologous serum hepatitis. *J.A.M.A.*, 152, 690-693, 1953.
64. DUDLEY, F.: FOX, R.; SHERLOCK, S.: Cellular immunity and hepatitis associated Australia antigen liver disease. *Lancet*, I, 723, 1972.

65. EDITORIAL: Souche virale de l'hepatite A. *La Nouvelle Presse Medicale*, 24, 1630-1631, 1973.
66. EISENSTEIN, A. B.; AACH, R. D.; JACOBSOMN, W.; GOLDMAN, A.: An epidemic of infectious hepatitis in a general Hospital. *J.A.M.A.*, 185, 171-174, 1963.
67. EYQUEM, A.: Colloque concernant les problemes actuels de Transfusion et d'immuno-hématologie. *5 Congres Europeen Hematologie, Fribourg. Berlin, Springer Verlag*, pág. 808, 1956.
68. EYQUEM, A.; SAINT MARTIN, J.; LEVADITI, J. C.: L'antigene Australie et la transmission de l'hepatite virale aux singes. *Revue Française de Transfusion*, XIII, 275-284, 1970.
69. FEINMAN, S. V.; WROBEL, D. M.; HOLLAND, P. V. et AL (University Toronto, Red Cruss Toronto, Bethesda (Maryland): Relation of hepatitis-B-antigen subtypes-free carriers to geographical origin and liver abnormalities. *Lancet*, II, 867-868, 1973.
70. FERRIS, A. A.; KALDOR, J.; GUST, I. D.: Faecal antigen in viral hepatitis. *Lancet*, II, 243-244, 1970.
71. FINDLAY, G. M.; MAC CALLUM, F. O.: Hepatitis and jaundice associated with immunization against certain virus diseases. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 31, 799, 1938.
72. FINDLAY, G. M.; MAC CALLUM, F. O.; MURGATROYD, F.: Observations bearing on the aetiology of infective hepatitis (so-called epidemic catarrhal jaundice). *Tro. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, 32, 575-586, 1939.
73. FOX, R. A.; NIAZI, S. P.; SHERLOCK, S.: Hepatitis-associated antigen in chronic liver disease. *Lancet*, II, 609, 1969.
74. FRIEDMAN, C. T. H.; DINNES, M. R. AND AL., CENT. DIS. CONTR. ATLANTA GA.: Chimpanzee associated infectious hepatitis among personnel at an animal hospital. *J. Amer. Vet. Med. Ass.*, 159/5, 541-545, 1971.
75. GARDNER, H.: A note on the history of epidemic viral hepatitis in Germany. *Am. J. Med.*, 8, 561, 1950.
76. GARIBALDI, R. A.; HANSON, B.; GREGG, M. B.: Impact of illicit drug associated hepatitis on viral hepatitis morbidity reports in the United States. *J. Infect. Dis.*, 126/3, 288-293, 1972.
77. GAVRILA, I.; PASCARINI, C.; ONESCIU, I.; FETICU, M.; CRISAN, M.: Hepatitis-associated antigen and specific antibodies in sera of convalescents and patients with viral hepatitis. *J. Infect. Dis.*, 126, 200-202, 1972.
78. GILES, J. P.; KRUGMAN, S.: Viral hepatitis-immunoglobulin response during the course of the disease. *J.A.M.A.*, 208, 497-503, 1969.
79. GILES, J. P.; MCCOLLUM, R. W.; BERNTSON, L. W. Jr, and cols.: Viral hepatitis: Relationship of Australia S. H. antigen to the Willowbrook MS-2 Strain. *New. Eng. J. Med.*, 281, 119-122, 1969.
80. GILLESPIE, A.; DORMAN, D.; WALKER-SMITH, J. A.; YU, J. S.: Neonatal hepatitis and Australia antigen. *Lancet*, II, 1081, 1970 (*Letter*).
81. GINSBERG, A. L.; CONRAD, M. E.; BANCROFT, W. H.; LING, C. M.; OVERBY, L. R.: Prevention of endemic HAA-positive hepatitis with gamma globulin. Use of a simple radioimmune assay to detect HAA. *New. Eng. J. Med.*, 286, 562, 1972.
82. GLAZER, R. I. et ses collaborateurs: *J. Oral Dent. Surg.*, 31, n.° 7, 505-508, 1973. Citado en *Les Instantanes Medicaux* 8/9, 1973.
83. GOCKE, D. J.: A prospective study of post-transfusion hepatitis. *J.A.M.A.*, 219, 1165, 1972.
84. GOCKE, D. J.; GREENBERG, H. B.; KAVEY, N. B.: Hepatitis antigen detection of infections blood donors. *Lancet*, I, 248-249, 1969.
85. GOCKE, D. J.; KAVEY, N. B.: Hepatitis antigen: Correlation with disease and infectivity of blood donors. *Lancet* I, 1055-1059, 1969.

86. GONZÁLEZ MOLINA, A. A.; RODRIGO MORENO, M.; MARTY GARCÍA, M. L.; SERRA ESTRELLES, L.; BAGUENA CANDELA, J.; SÁNCHEZ CUENCA, J. M.: Incidencia del Antígeno Australia (AAH) en 12.560 donantes de sangre. *Medicina Clínica*, vol. 61, n.º 5, 245-247, 1973.
87. GORDON, I.; BERBERIAN, M.; STEVENSON, D.; REDEKER, A. G.: Distribution of hepatitis B antigenic determinants in different forms of viral hepatitis. *J. Inf. Disea*, vol., 126, n.º 6, 1972.
88. GRABIANSKA, A.; WOJEWOD; STACJA KRWIODAWSTWA; BIALYSTOK: Occurrence of Australia antigen in the healthy population of the Bialystok region. *Przegl. Epidem.*, 25/4, 489-492, 1971.
89. GRADY, G. F.; CHALMERS, T. C.: Risk of post-transfusion viral hepatitis. *New. Eng. J. Med.*, 271, 337-342, 1964.
90. GREEMBERG, H. B.; GOCKE, D. J.: An analysis of antibody response to Australia antigen in man. *J. Inf. Disea*, 123, 556, 1971.
91. GROB, P. J.; JAMELKA, H.: Faecal S. H. (Australia) antigen in acute hepatitis. *Lancet*, I, 206-208, 1971.
92. GUARDIA, J.; BACARDI, R.; GRAS, J.: Australia antigen in Spain. *Lancet*, I, 1007, 1970.
93. GUARDIA, J.; BACARDI, R.; GRAS, J.: Antígeno y anticuerpo Au-SH en las hepatías agudas y crónicas. *Medicina Clínica*, 54, 341, 1970.
94. GUARDIA, J.; BACARDI, R.; GRAS, J.; CAÑADAS, E.; VIDAL, M. T.: Antígeno y anticuerpo Au-SH en las hepatopatías crónicas. *Comunicación al IX Congreso Nacional de Medicina Interna*, Santiago de Compostela, junio 1970.
95. GUARDIA MASSÓ, J.: Antígeno y anticuerpo de las hepatitis víricas (Antígeno Australia) en las hepatopatías agudas y crónicas. *Tesis doctoral de la Universidad de Barcelona*, 1971.
96. GUARDIA MASSÓ, J.; MARTÍNEZ VÁZQUEZ, J. M.; BACARDI, R.; FERRAGUT, A.: Inmunocomplejos en las hepatitis. La hepatitis fulminante. *Anales de Med. y Cirug.*, 230, 271-290, 1972.
97. GUST, I. D.: An outbreak of hepatitis B. amongst drug users. *Prevent*, vols. 3, 1, n.º 4, 47, 1972.
98. GUST, I. D.; KALDOR, J.; NASTASI, M.: Absense of Au antigen in faeces of patiets with Au-positive sera. *Lancet*, I, 797, 1971.
99. HAVENS, W. P.; WARD, R.; ORILL, V. A.; PAUL, J. R.: Experimental production of hepatitis by feeding icterogenic materials. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 57, 206-208, 1968.
100. HAWKES, R. A.; VALE, T. G.; MARSHALL, I. D.; MAC LENNAW, R.: Contrasting seroepidemiology of Australia antigen and arbovirus antibodies in New Guinea. *A.M.J. Epidem*, 95, 228-237, 1972.
101. HEATHCOTE, J.; TSIANIDES, A.; SHERLOCK, S.: A urinary substance in patients with acute type B hepatitis and their house-hold contacts. *Lancet*, II, 593-595. 1973.
102. HELD, J. R.: Subhuman primates and the transmission of human hepatitis (Read before the 99 th annual meeting of the *American Veterinary Medicai Association*, 1962).
103. HENNEBERG, G.: El problema de la hepatitis infecciosa. *M. M. W. (Ed. Española)*, 6, 543-547, 1968.
104. HILLIS, W. D.: An outbreak of infectious hepatitis among chimpanzee handlers at a United States Air Force Base. *Amer. J. HYG*, 73, 316-328, 1961.
105. HIRSCHMAN, R. J.; SHULMAN, N .R.; BARKER, L. F.; SMITH, K. O.: Virus like particles in sera of patients with infestious and serum hepatitis. *J.A.M.A.*, 208, 1667, 1969.

106. HIRSCHMAN, S. Z.; VERNACE, S. J.; SCHAFFNER, F.: DNA polimerase in preparations containing Australia antigen. *Lancet*, I, 1099-1103, 1971.
107. HOLLAND, P. V.; WALSH, J. H.; MORROW, A. G.; PURCELL, H. R.: Failure of Aus tralia antibody to prevent post-transfusion hepatitis. *Lancet*, II, 553, 1969.
108. HOLMES. A. W.; WOLFE, L.; DEINHARDT, F.: CONRAD, M. E.: Transmission of human hepatitis to marmosets: Furter coded studies. *J. Inf. Disea.*, 124, 520-521, 1971.
109. HOOFNAGLE, J. H.: GERETY, R. J.: Antibody to hepatitis - B - virus core in men. *Lancet*, II, 869 - 873, 1973.
110. HOTTINGER, A.: Vuruserkrankungen im Kindesalter. *Dtsch. Med. Wschr.*, 87, 2401-2408, 1962.
111. IGNATIEVA, G. V., et AL (Moscow): Efficacy of preseasonal prophylaxis of viral hepatitis with formma globulin and albumin (Russian). *Zh. Microb. Epid. Immunobiol*, 49/10, 96-100, 1972.
112. IWARSON, S.; LUNDIN, R.; HOLMGREN; HERMODSSON, S.: Multiple attacks of hepatitis in drug addits: Biochemical, immunochemical, and morphologic characteristics. *J. Inf. Dise*, 127, 544-550, 1973.
113. JOSEPH, P. R.; MILLAR, S. D.; HENDERSON, D. A.: An outbreak of hepatitis traced to food contamination. *New. Engl. J. Med.*, 273 (4), 188-194, 1965.
114. JOZWIAK, W.; KOSCIELAK, J.; MADALINSKI, K.; BRZOSKO, W. J.; NOWOSLAWSKI, A.; KLOCZEWIAK, M.: RNA of Australia antigen. *Nature*, 229, 92-94, 1971.
115. KATER, L.; VAN CORP, L. H. M.; BORST - EILERS, E.: Hepatitis: Intrahepatie expression of Au. antigen and immune complexes in liver tissue. *Vox. Sanguinis Suppl.*, 24, 27-32, 1973.
116. KERR, D. N. S.: Specific immunologlobulin for prevention of serum hepatitis. *Lancet*, II, 627, 1973.
117. KIM, C. Y.; TILLES, J. G.: Immunologic and electrophoretic heterogeneity of hepatitis - associated antigen. *J. Inf. Disea*, 123, 618-628, 1971.
118. KRUGMAN, S.; GILES, J. P.: Viral hepatitis. New light on an old disease. *J.A. M.A.*, 212, 1019-1029, 1970.
119. KRUGMAN, S.; GILES, J. P.; HAMMOND, J.: Infections hepatitis: Evidence for two distinctive clinical epidemiological and immunological types of infection. *J.A.M.A.*, 200, 365-373, 1967.
120. KRUGMAN, S.; WARD, R.; GILES, J. P.; BODANSKY, O.; JACOBS, A. M.: Infectious hepatitis: Detection of virus during the incubation period and in clinically inapparent infection. *New. Eng. J. Med.*, 261, 729, 1959.
121. LE BOUVIER, G. L.; MCCOLLUM, R. W.: Australia (hepatitis - associated) antigen: physicochemical and immunological characteristics. *Avances. Virus. Res.*, 16, 357-396, 1970.
122. LE BOUVIER, G. L.: The heterogeneity of Australia antigen. *J. Inf. Disea.*, 123, 671-675; 1971.
123. LEVENE, C.; BLUMBER, B. S.: Additional specifities of Australia antigen and the posible identification of hepatitis carriers. *Nature*, 221, 195-196, 1969.
124. LIEBHABER, H. M.; KRUGMAN, S.; GILES, J. C.; MCGREGOR, D.: Recovery of cytopathic agents from patiens with infectious hepatitis. Isolation and propagation in cultures of human diploid lung fibroblasts (Wi - 38). *Virology*. 108-113, 1964.
125. LING, C. M.; OVERBY, L. R.: *Am. J. Immun.*, 109, 834, 1972, Cita 30.
126. LONDON, W. T.; ALTER, H. J.; LANDER, J.; PURCELL, R. H.: Serial tramsmission in rhesus monkeys of an agent related to hepatitis associated antigen, *J. Inf. Disea.*, 125, 382-389, 1972.
127. LONDON, W. T.; DIFIGLIA, M.; RODGERS, J.: Failure of trans placental transmission of Australia antigen. *Lancet*, II, 900, 1969 (Letter).

128. LONDON, W. T.; DIFIGLIA, M.; SUTNICK, A. I.; BLUMBERG, B. S.: An epidemic of hepatitis in a chronic hemodialysis unit. Australia antigen and differences in host response. *New. Engl. J. Med.*, 571, 281, 1969.
129. LORENZ, D.; BARKER, L.; STEVENS, D.; PETERSON, M.; KIRSCHTEIN, R.: Hepatitis in the marmoset saguinus mystax. *Proc. Soc. Exp. Bidl. Med.*, 135, 348-354, 1970.
130. LÜRMAN, A.: Eine ikteruse pedemic Berlin. *Klin. Wschr.*, 22, 20, 1885.
131. MAC CALLUM, F. O.: *Proc. R. Soc. Med.*, 39, 655, 1946. Cita 190.
132. MAC CALLUM, F. O.: Review of attempts to transmit to other animal hosts and review of recent European efforts at propagation of the virus. Symposium on the laboratory propagation and detection of the agent of hepatitis. *National Academy of Sciences. National Research Council, Washington. Publ.* 322, 68-75, 1954.
133. MAC CALLUM, F. O.: Early studies of viral hepatitis. *Brit. Med. Bull.* 28, n.° 2, 142-144, 1972.
134. MAC CALLUM, F. O.; BRADLEY, W. H.: Transmission of infective hepatitis to human volunteers. *Lancet II*, 228, 1944.
135. MAC FARLANE, T. W.; MASON, D. K.: The *dentist* and the prevention of serum hepatitis. *Dept. Oral. Med. Univ. Glasgow. Brit. Dent. S.*, 132/12, 487-489, 1972.
136. MARMION, B. P.; TONKIN, R. W.: Control of hepatitis in dialysis units. *Br. Med. Bull.*, vol. 28, n.° 2, 169-179, 1972.
137. MARTÍNEZ VÁZQUEZ, J. M.; GUARDIA, J.; MARSAL, J.: Observaciones al microscopio electrónico del Antígeno australia. *Medicina Clínica*, 57, 43, 1971.
138. MARTÍNEZ VÁZQUEZ, J. M.; GUARDIA, J.; VILASECA, J.; TORRUELLA, M.; VAQUE, J.; BACARDI, R.; CIVIL, J.: Elevada incidencia de portadores de antígeno australia en la población tuberculosa. *Medicina Clínica*, 61, 472-474, 1973.
139. MASON, J. C.; MCLEAN, W. R.: Infectious hepatitis traced to the consumption of the raw oysters. An epidemiologyc study. *Amer. J. Hyg.* 75, 90, 1962.
140. MAYNARD, J. E.; HARTEWELL, W. V.; BERQUIST, K. R.: Hepatitis associated antigen in chimpanzees. *J. Inf. Disea*, 123, 660-664, 1971.
141. MAYUMI, M.; OKOCHI, K.; NISHIOKA, K.: Detection of Australia Antigen by means of immune-adherence Haemagglutination test. *Vox Sang.* 20, 178-181, 1971.
142. MAZZUR, S.: Menstrual blood as a vehicle of Australia-antigen transmission. *Lancet I*, 749, 1973.
143. MEDICAL NEWS: An advance is reported in quest for serum hepatitis vaccine. *J.A.M.A.*, 216, 25-32, 1971.
144. MELIR, C.; RANQUE, J.: Detection of the Australia virus in blood transfusions. *Marseille Med.*, 108/2, 115-118, 1971.
145. MELNICK, J. L.; BOUCHET, D. W.; CRASKE, J.; BOGGS, J.: Properties of a virus insolated from patiens with MS-1 infections hepatitis. *J. Inf. Disea.*, 124, 76-85, 1971.
146. MERIKAS, G.; PANETSIS, S.; KOUREPI, M.: HAA carriers among blood donors in Grcece. Distribution by age, sexe, ABO group, gud relation to icteric post-transfusion hepatitis. *Amer. J. Dis. Child.*, 123, 381-383, 1972.
147. METSELAAR, D.; BLUMBERG, B. S.; PARKER, A. M.; BAGSHAWE, A. F.: Hepatitis B antigen in colony mosquitoes. *Lancet* II, 758-759, 1973.
148. MILMER, L. V.; DOBIE, J. L.; GROBELAAR, B. G.; An inhibition crossover electrophoresis. Technic for the detection of hepatitis-associated antigen. *Transfusion*, 4, 273-275, 1972.
149. MILLMAN, I.; HUHTANEN, H.; MERINO, F.; BAYER, M. E.; BLUMBERG, B. S.: Australia Antigen (a hepatitis associated antigen). Purification propertier and physical. *J. Exp. Med.* 131, 1190-1199, 1970.

150. MIRA, J.: Hepatitis víricas: epidemiología y profilaxis. *Rev. San. Hig. Pub.*, 5-6, 337-366, 1969.
151. MIRICK, G. S.; SHANK, R. E.: An epidemic of serum hepatitis under controlled conditions. *Trans. Am. Clin. Ass.*, 71, 176-190, 1959.
152. MIRICK, G. S.; WARD, R.; MC COLLUM, R. W.: Modification of post-transfusion hepatitis by Gamma globulin. *New. Eng. J. Med.*, 273, 59-65, 1965.
153. MIRKOVIC, R. S.; ADAMOVA, V.; BOUCHER, D. W.; MELNICK, J. L.: Identification of the kirk «hepatitis» virus as a member of the parvovirus (picodnavirus) group. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 138, 626-631, 1971.
154. MOROZKYN, N. L.; SOKOLOVSKAIA, A. P.: Problemes de microbiologie, inframicrobiologie, épidémiologie, inmunologie et maladies contagieuses. *Edit. Inst. Rom. Sov. Bucarest*, 5, 189, 1959.
155. MOSLEY, J. W.: The surveillance of transfusion-associated viral hepatitis. *J.A.M.A.*, 193, 1.007-1.010, 1965.
156. MOSLEY, J. W.: EDWARDS, V. M.; MEIHALLS, J. E.; GORDON, I.; REDEKER, A. G.: Hepatitis B antigen subtyping of Hemodialysis associated infections (abstract). *Gastroenterology*, 62, 180, 1972.
157. MOSLEY, J. W.; REINHARDT, H. P., and HASSLER, F. R.: Chimpanzee-associated hepatitis an outbreak in Oklahoma. *J.A.M.A.*, 199, 695-697, 1967.
158. MOSLEY, J. W.; SCHRACK Jr. W. D.; MATTER, L. D., and DENSHAM: *Amer. J. Med.*, 5, 141, 1959. Cita 186.
159. MOULIAS, R.; COULERU, O.: Antigene Australie et immunité en clinique humaine. *La Nouvelle Presse Medicale*, 2, 24, 1.627-1.629, 1973.
160. MÜLLER, R.; MAESS, J.: Intrahepatic localisation of Australia antigen by fluorescent antibody technique. *Vox. Sanguinis Suppl.*, 33, 35, 1973.
161. NEEFE, J. R.: GELLIS, S. S.; STOKES, J.: Homologous serum hepatitis and infections (epidemic) hepatitis. Studies in volunteers bearing on immunological and other characteristics of aetiologic agents. *Amer. J. Med.*, 13-22, 1946.
162. NEEFE, J. R.: STOKES, J., Jr.; BATY, J. B.; REINHOLD, J. G.: Desinfection of water containing causative agent of infectious (epidemic) hepatitis. *J.A.M.A.*, 128, 1.076-1.080, 1945.
163. NOWOSLAWSKI, A.; BRZOSKO, W. J.; MADALINSKI, K.; KRAWCZYNSKI: Cellular localisation of Australia antigen in the liver patiens mith lymphoproliferative disorders. *Lancet I.* 494, 1970.
164. OKOCHI, K.; MURAKAMI, S.: Observations on Australia antigen in Japanese. *Vox Sang.*, 15, 374-385, 1968.
165. O. M. S.: Comité d'experts de l'hepatite. *Premier Rapport. Infor. Tecn. 62 Ginebra*, 1953.
166. O. M. S.: Comité de Expertos de la OMS en hepatitis. 2.° informe. *Infor. Tecn.* 285. *Ginebra.*
167. O. M. S.: Hepatitis vírica. Informe de un grupo científico de la OMS. *Inform. Tecn.*, 512. Ginebra, 1973.
168. OUCHETERLONY, O.: Difusion —in— gel Methods for immunological analysis. *Prog. Allergy*, vol. 5, 1, 1958.
169. PARKS, W. P.; MELNICK, J. L.: Attempted isolation of hepatitis viruses in marmosets. *J. Inf. Disea.*, 120, 539-547, 1969.
170. PARSONS, F. M.; BRUNNER, F. P.; GURLAND, H. J.; HARLEN, H. (1971) in: *Cameron J. S. Ed. Proc. Eur. Dialysis Trasplant Ass. Berlin*, vol. 8, p. 3. July 1971. *Pitman Medical London.*
171. PESENDORFER, F.; KRASSNITZKY, O.; WEWALKA, F.: Immunelektrophorétischer Nachweis von «Hepatitis-Associated-Antigen» (Au/SH-Antigen). *Klin. Wschr.*, 48, 58, 1970.

172. POSKANZER, D. C.: BEADENKOPF, W. G.: Waterborne infections hepatitis epidemic from a chlorinated Municipal supply. *Publ. Hlth. Rep. Wash.*, 76, 745-751, 1961.
173. PRINCE, A. M.: An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis. *Proc. Nat. Acadm. Sci.* 60, 814, 1968.
174. PRINCE, A. M.: Relation of Australia and SH antigen. *Lancet II*, 462-463, 1968.
175. PRINCE, A. M.; BURKE, K.: Serum hepatitis antigen (SH) Rapid detection by high voltage immunoelectroosmopheresis. *Science*, 169, 593-595, 1970.
176. PRINCE, A. M.; METSELAAR, D.; KAFUKO, G. W.; MUKWAYA, L. G.; LING, C. M.; OVERBY, L. R.: Hepatitis B antigen in wild-caught mosquitoes in Africa. *Lancet II*, 247-250, 1972.
177. PRINCE, A. M.; SZMUNESS, K. W.; WOODS, K. R.; GRADY, G. F.: Antibody against serum-hepatitis antigen. Prevalence and potential use and immune serum globulin in prevention of serum hepatitis. *New. Eng. J. Med.*, 285, 933, 1971.
178. PURCELL, R. A.; HOLLAND, P. V.; WALSH, J. H., and col.: A complement fixation test for measuring Australia antigen and antibody. *J. Inf. Disea.* 383-386, 1909.
179. RATZAN, K. R.; GREGG, M. B.; HANSON, B.: Transfusion-associated hepatitis in the Inuted States an epidemiologic analysis. *Am. J. of Epidem.*, vol. 94, n.° 5, 425-434, 1971.
180. RIGHTSEL, W. A.; KELTSCH, R. A.: TAYLOR, A. R.; BOGGS, J. D.; MAC LEAN, I. W., Jr.: Status report on tissue-culture cultivated hepatitis virus. I virology laboratory studies. *J.A.M.A.*, 177, 107-118, 1961.
181. RICHTSEL, W. A.; KELTSCH, R. A.; TEKUSHAN, F. M.: Tissue culture cultivation of cytopathogenic agents from patients with clinical hepatitis. *Science*, 124, 226-228, 1956.
182. RINGERTZ, O.; ZETTERBERG, G.: Serum hepatitis among swedish track finders. An epidemiologic study. *New. Engl. S. Med.*, 276 (10): 540-546, 1967.
183. ROSENBERG, J. L., LIPITZ, L. R., JONES, D. P., KIRSNER, J. B.: Viral hepatitis: an occupational hazard to surgeons. *J.A.M.A.*, 223, 395-400, 1973.
184. ROSENSTEIN, B. J.: Viral hepatitis in narcotic users an outbreak in Rhode Island. *J.A.M.A.*, 199, 698-699, 1967.
185. ROSS, C. A. C.; PRINGLE, R. C.; MC. MICHAEL, S.: Australia antigen in the West of Scotland. *Hlth. Bull.* (Edinb) 30/2, 120-122, 1972.
186. ROWLAND, A. J., SKONE, J. F.: Epidemiology of infectious hepatitis. *Br. Med. Bull.* 28, 149-155, 1972.
187. RUDDY, S. J.; JOHNSON, R. F.; MOSLEY, J. W.; ATWATER, J. B.; ROSSETTI, M. A.; HART, J. C.: An epidemic of clam-associated hepatitis. *J.A.M.A.*, 208, 649-655, 1969.
188. SCHWEITZER, I. L., SPEARS, R. L.: Hepatitis-associated antigen (Australia-antigen) in mother and infant. *New. Eng. J. Med.*, 283, 570, 1970.
189. SHART, A. A.; EGGLETON, M. J.: Incidence of viral hepatitis after blood transfusions. *J. Clin. Path.*, 16, 551, 1963.
190. SHERLOCK, S.: The course of long incubation (virus B) hepatitis. *Br. Med. Bull.*, 28, 109-113, 1972.
191. SHULMAN, N. R.; BARKER: Virus-like antigen, antibody, and antigen-antibody, complexes in hepatitis measured by complement fixation. *Science*, 165, 304, 1969 .
192. SKINHOJ, P.; MC. NAIR, A.; PERSON, I.: Hepatitis associated antigen (HAA) in polar areas. *Scand. J. Infect. Dis.* 3/3, 255-256, 1971.
193. SMITH and CONANT: Bacteriología de Zinsser. 2.ª *edición en español, Edit. Hisp. Amer.*, 1960.
194. SMITH, J. A.; OGUMBA, E. O.; FRANCIS, T. T.: Transmisssion of Australia Au antigen by culex mosquitoes. *Nature*, 237, 231, 1972.

195. SOULIER, J. P.: Donées récentes concernant l'hepatite d'inoculation. *Revue de Transfusion*, 1, 45-60, 1969.
196. SOULIER, J. P.; BLATIX, A. M.: Prevention of virus hepatitis B (SH hepatitis). *Amer. J. Dis. Child.*, 123/4, 429-434, 1972.
197. STOKES, J.: Immunization in viral hepatitis. *J.A.M.A.*, 172, 652-655, 1960.
198. STOKES, J.; NEEFE, J. R.: The prevention and attenuation of infections hepatitis by gamma globulin. *J.A.M.A.*, 127, 144-145, 1945.
199. STRATTON, F.: Detection of an antigen (Hepatitis Associated Antigen) and an antibody in the national blood transfusion service in Great Britain. *Nat. Blood. Transf. Serv. Frans.-Transfusion.* 15/4, 415-425, 1972.
200. SUTNICK, A. I.; LEVINE, P. H.; LONDON, W. T.; BLUMBERG, B. S. :Frequency of Australia antigen in patients with leukaemia in different countries. *Lancet I*, 1.200-1.202, 1971.
201. SZMUNESS, W.; PICK, R.; PRINCE, A. M.: The serum hepatitis virus specific antigen (SH): A preliminary report of Epidemiologic studies in an institution for the mentally retardet. *Amer. J. Epidem.*, 92, 51-56, 1970.
202. SZMUNESS, W.; PRINCE, A. M.: The epidemiology of serum hepatitis (SH) infections: A controlled study in two closed institutions. *Amer. J. Epidem.*, 94, 585-595, 1971.
203. TAYLOR, A. R.; RIGHTSEL, W. A.; BOGGS, V. D.; MAC LEAN, I. W.: Tissue culture of hepatitis virus. *Amer. J. Med.*, 32, 679-703, 1962.
204. TAYLOR, P. E.; ALMEIDA, J. D.; ZUCKERMAN, A. J.; LEACH, J. M.: The relationshie of the Milan antigen to abnormal serum lipoprotein. *Amer. J. Dis. Child.*, 123, 329, 1972.
205. VISOULIS, H.: Management of asymptomatic carriers of hepatitis associated antigen (HAA) in armed forces personnel (Greek). *Hellen. Armed, Forces Med. Rev.*, 6/1, 115-119, 1971.
206. VOEGT, H.: Zur aetiologie der hepatitis epidemica. *Münch. Med. Wschr.*, 89, 76, 1942.
207. VYAS, G. N.; SHULMAN, N. R.: Hemaglutination assay for antigen and antibody associated with viral Hepatitis. *Science*, 170, 332, 333, 1970.
208. WARD, R.; KRUGMAN, B. S.: Etiology, epidemiology and prevention of viral hepatitis. *Prog. Med. Virol.*, vol. 4, 87-118. *S. Kargen Ag. Basilea-Nueva York*, 1962.
209. WENZEL, R. P.; LE BOUVIER, G. L.; BEAN Jr. W. E.: Drug abus and viral hepatitis in marines. *J.A.M.A.*, 220/5, 707-709, 1972.
210. WOLHEIM, F. A.: Immuno-globulins in the course of viral hepatitis and in cholestatic and obstructive jaudice. *Acta Med. Sacnd.*, 183, 473-479, 1968.
211. ZIKMUND, V.; CECH, M.; TEMIN, K.; PERMAN, J.; OKRESNI, H.; STAN, LIBEREC: Epidemie infekcni hepatitidy ve skole-prenos puvodle nahazy vodni cestov. *Cesk Epidemiol Mikobiol Imunol*, 21/4, 197-202, 1972.
212. ZUCKERMAN, A. I.; SCH. HYG. TROP, MED.; LONDON: The nature and significance of the Australia antigen. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 64/3, 273-275, 1971.
213. ZUCKERMAN, A. J.: Laboratory investigation into the of human viral hepatitis. *Br. Med. Bull.*, 28, 134-137, 1972.
214. ZUCKERMAN, A.; TAYLOR, P. E.: Persistence of the serum hepatitis (SH-Australia) antigen for many years. *Nature*, 223, 81, 1969.

Discurso de contestación
por el Académico Numerario
doctor Pedro Domingo Sanjuán

Excmo. Sr. Presidente,
Muy Ilustres Sres. Académicos,
Señoras y Señores:

EL DOCTOR FRANCISCO GONZALEZ FUSTE Y SU FORMACION CIENTIFICA

«Una estampa de nuestra guerra nacional»

A. RAICES Y HUMANIDADES

Han sido, a la vez, esta «Real Academia de Medicina de Barcelona» y el doctor don Francisco González Fusté quienes me han honrado pidiéndome que interviniera, más directa que protocolariamente, en el presente acto académico. Doy por ello mis más cumplidas gracias a todos los compañeros que han tramitado este asunto. Pero más verdad diré si digo que lo ocurrido es que ambos han comprendido mi mal disimulado deseo de intervenir. Mis afanes de franca hermanía. Ser yo quien le dijera: ven aquí a ocupar el lugar que un día dejó vacío tu sabio y buen padre, representando entre nosotros la chispa surgida de la ciencia para convertirse en bondad, o de la bondad transmutándose sutilmente en ciencia, para ser, aún, una mejor y más eficiente bondad. Hoy he dejado el sitial que vuestra voluntad y no mis méritos, me obligan a ocupar ordinariamente para servirles, para convertir un frío acto académico en un cálido y fraternal abrazo de bienvenida.

Era frecuente oír decir a Maestro Turró, cuando intervenía en la selección de las personas que habían de constituir el grupo de responsables científicos correspondientes a determinadas instituciones, conceptos como el siguiente: «No es sólo el justo aquilatar de los conocimientos lo que hemos de realizar, pues sabemos que los avances que corresponden al progreso adquieren formas sucesivas, no pocas veces fundamentalmente diferentes, las cuales nos pueden facilitar por igual tendencias conducentes al bien o al mal, a los mejores o a los más deletéreos efectos,

a la justicia amable y tranquilizadora o al ajusticiamiento pérfido, a la adaptación sutil que es admonición y enseñanza o a la reacción que resulta del trallazo violento, que no lleva a otros resultados humanos que al oprobio o al avillanamiento. Los conocimientos que la ciencia nos otorga no nos llevan necesariamente a una mayor cultura y felicidad, pues puede a la vez lograr los mayores venenos y los mejores antibióticos y porque delante, detrás y a los lados del saber está siempre el hombre con sus objetivos, bondades o maldades»... Y seguía: «Es posible y aún diría, fácilmente hacedero, convertir en sabio a un ignorante; pero es muy difícil hacer de un malvado un hombre de bien; interesar en la vida común a un egoísta, o llevar al campo de las puras humanidades a quien no sepa buscar entre las estelas que pueblan el amplio cielo otra luz que no sea la de su propia vida. Por tanto, para gestionar el ingreso en las altas instituciones profesionales de las personas que han de integrarlas con valores normativos elevados, habremos de buscar entre las que la ejemplaridad constituya un motivo de su existir, seleccionándolas entre las que el juego sucio, las oportunidades inmerecidas, las trampas y los golpes bajos no cuenten en su vida; ni aún en aquellos casos en que el fin parezca o sea bueno... ¡A otro palo con tal bandera! Pues Dios es principio, fin y camino, y esta trinidad engarzada en la vida de cada hombre es también una sola cosa».

Conviví muchos años con el padre de nuestro recipiendario, Pedro González Juan, quien fue, para comenzar, primer ayudante de Ramón Turró y ascendió luego a Director del Laboratorio Municipal de Barcelona. Su ascenso hasta aquel lugar fue algo que nadie discutió, pues de su admirable conjunto humano, era difícil saber qué cosa era mejor, su sana bondad o su adecuado saber. Pues jerarquizar bondades y saberes es algo que hecho por separado puede ser fácil, pero que saberlos reunir, adecuadamente, es don que, simplemente, se recibe o no. ¡Ahí es nada!, repartir como hacían las locas señoras, el mortal arsénico administrado a los viejos para que lograran una bienaventuranza eterna, que ellos no habían pedido, o saber adiestrar el espíritu para comprender la vida en todas sus versiones y latitudes. González fue un favorecido del cielo en el sentido de la cuerda administración de su bondad y de su ciencia... Ver a Pedro González arrobado en las pláticas de don Ramón Turró, descubriéndose a sí mismo en las palabras del maestro, ha sido uno de los espectáculos de fervor humano que más agradezco al destino haber podido contemplar. Turró padecía ya aquella progresiva diabetes que había de llevarlo al sepulcro. Llegaba al laboratorio, tarde en la mañana o a media tarde, malhumorado, arrastrando sus pies y pidiendo un recipiente para recoger y analizar su orina. «Té, mira això, per favor», le pedía humildemente a González. Y mientras González iba a realizar aquellos análisis él seguía con nosotros animándose en sus propios pensamientos. Nosotros le escu-

chábamos en su brillante monologar, como a un Mesías de aquella lejana ciencia. Cuando González volvía llevaba escritos en su rostro los pesimistas resultados, sentándose en la más alejada silla, para no ser visto, hasta que Turró, al terminar, le preguntaba: «Com ha anat això?». «Molt bé», respondía; «no més indicis». «I acetona?» «Negatiu», era la respuesta... «I tant malament com em sento!», terminaba Turró. Acabada esta conversación González se colgaba al teléfono para explicar a los doctores Augusto Pi y Sunyer y a Rosendo Carrasco, médicos de don Ramón, cuál había sido la realidad de aquellos análisis.

Así fuimos avanzando en el tiempo llevando sobre nuestras espaldas Turró, González, Alomar, muchos otros distinguidos funcionarios de aquella casa, y yo mismo, las contingencias de una Sanidad municipal, rica en necesidades de todo orden, mientras contribuíamos, unos con su gran saber y otros con nuestro modesto quehacer, al progreso de las ciencias de la vida y de la salud pública, vistas según el arte de la moderna y aún diré naciente biología. Eso de naciente biología, y que me perdone quien aún se encuentre para hacerlo, aplicado como concepto básico para entender y practicar las acciones sanitarias más convenientes, se movía dentro de un presupuesto municipal entre imaginario y real; de no pocos conocimientos, aún en embrión; de una política sanitaria, casi inexistente como tal política, y de un público, que era el que tenía que recibir los beneficios de nuestra actuación, pero que lo que más deseaba y agradecía era que lo dejáramos en paz, sin ser molestado con vacunaciones ni tomando agua con sabor a cloro... Público dispuesto a considerar al sanitario como a un ente vulgar, si hacía las cosas que más o menos todo el mundo sabía que teníamos que hacer, llamándonos entonces adocenados; o imprudentes, si aplicábamos o aconsejábamos los principios nacidos de los más recientes progresos.

B. AFICIONES Y FORMACION

He realizado con esfuerzo el empleo de pocas palabras para situar en sus raíces las aficiones científicas de nuestro Francisco González; su inclinación por la sanidad pública; sus empeños por ser maestro de sanitarios y por no desatender los aspectos prácticos de la defensa de la salud pública, pues eso fue su padre y este fue el ambiente que vivió. Pero mucho dudo que lo haya podido lograr. Pues el sanitario de hoy no ha substituido, simplemente, a otros sanitarios pobladores de nuestro mundo de ayer... Los que ayer luchaban contra plagas y epidemias, eran los mismísimos santos y éstos sabían operar el milagro sin producir molestias, ni hacer oposiciones, ni ocupar las plazas correspondientes a un escalafón. Los santos podían hacerlo mejor o peor, pero es evidente que no molestaban a ningún beneficiado.

Está claro, pues, que su primer maestro en las lides sanitarias fue su padre, Pedro. Con él y con el doctor Jaime Suñer Pi realizó su primer trabajo científico, allá por el año 1944, y lo publicaron en «Medicina Clínica de Barcelona», apenas hubo él obtenido su título de médico. Esta aportación sirvió para demostrar que cuanto Fleming había trabajado y escrito sobre la Penicilina, era cierto. Esto es, que de algunas variedades de hongos corrientes que pueblan la tierra podían extraerse substancias, a la vez antibacterianas, y bien toleradas por los organismos superiores. A continuación quiere Francisco González profundizar en el conocimiento químico de hongos y bacterias encontrando en el Colibacilo un arsenal insospechado de compuestos antigénicos. Trabajando con el malogrado doctor J. Covaleda Ortega, un maestro de inmarcesibles valores, González Fusté queda así lanzado. Su carrera es a partir de esos momentos una sucesión de culminaciones, que se prolongan en su trato con el doctor Carlos Soler Durall con quien estudia cuestiones científicas y sanitarias relacionadas con la difteria y con la infección tuberculosa; con el profesor Pumarola con quien estudia las técnicas de valoración de virus como el de la poliomielitis y productores de otras infecciones... Y entre tantos trabajos científicos acceso a trabajos sanitarios que, paso a paso, lo llevan a oposiciones destinadas a varias docencias universitarias en las Facultades de Medicina de Barcelona, Zaragoza y últimamente, en 1965 a Catedrático Numerario de la Facultad de Medicina de Barcelona, en donde regenta ya la Cátedra de Higiene y Sanidad... Y aquí corto, no porque sus esfuerzos y culminaciones hayan terminado, sino porque en algún punto lo he de hacer para no cansarles al relatarles los méritos y esfuerzos de nuestro querido recipiendario.

Hoy, acabáis de oírle. El tema elegido para este ingreso, tiene por título «Epidemiología y profilaxis de la hepatitis vírica» y es una de las más atormentadoras cuestiones de nuestra patología actual. En su estudio González agota la documentación bibliográfica y llega a nuestro momento señalando conclusiones que sería superfluo repetir ahora. ¿Es uno sólo o son varios los virus capaces de esta infección? ¿O son series diferentes de virus que se entrecruzan genéticamente? Muchos aspectos correspondientes a este complejo mundo bacteriológico y epidemiológico están aún en plena fase de investigación. Pero el sanitario debe actuar con criterios firmes, rápidos y prácticos y son ellos los que González busca con afán. Y dice: Dada la excepcional resistencia de estos virus al calor y a otras causas deletéreas, por razón de su exigüedad de tamaño y simplicidad de composición, la esterilización por los métodos ordinarios puede ser insuficiente; la desinfección por el calor seco durante una hora o más a 180° y aún el autoclave a 120° durante 20 minutos pueden ser indispensables; el uso de jeringuillas plásticas desechables, superior a las repetidamente usadas y esterilizadas someramente; el flameado de lancetas y agujas,

indispensable; reducir las transfusiones al mínimo tanto en número como en cantidad de sangre, una conducta a exigir recomendar. Y, ahora, la recomendación más sabia: la extracción de una cantidad adecuada de sangre del propio enfermo realizada unas semanas antes de la operación debe hacerse siempre que ello sea posible, evitando así el empleo de sangre de donadores, que puede estar infectada. Esta sola admonición vale toda la admirable conferencia de hoy. Piensen que pueden necesitar, como complemento a cualquier intervención, pequeñas transfusiones de sangre que sirvan para salvar una contingencia urgente y que, dado el caso, no encontraran, de ordinario, otra sangre mejor, más idónea, que la suya propia obtenida y guardada en momento oportuno. Capitalícenla. Les puede servir para realizar con ella su propio negocio... Y si no la necesitan, mejor, déjenla para que la usen otras personas y conviertan así un acto de personal precaución en una obra de caridad.

C. OTRA VEZ GONZALEZ PADRE E HIJO

Si con lo dicho diera por terminado el simbólico abrazo que en nombre de la Real Academia de Medicina he de dar al doctor Francisco González, tal gesto me parecería un abrazo de manco.

En mi diáspora política del año 1936 fue mi preocupación pensar como González se desenvolvería sin mi ayuda, dada la sucesión de concesiones o prestaciones que era la suya. Turró se lo había dicho por escrito: ¡Suerte la tuya que Dios te hizo hombre y no mujer, siempre con el sí a flor de labios...! Luego, la pelea de todos los minutos con los representantes de la autoridad política municipal, excesivamente despreocupados por los problemas de sanidad que en el Laboratorio tenían su desarrollo, dejando así que las más simples decisiones se convirtieran en problemas y estos problemas en graves conflictos.

Yo había salido de España, aprovechando una invitación de la Fundación Rockefeller para una estancia de estudios de un año de duración en los Estados Unidos. Durante ese tiempo debía visitar y conocer las instituciones y realizaciones sanitarias de aquel país y establecer contacto con los hombres que las dirigían. Pero, al dividirse nuestro país en dos núcleos en pelea, tales invitaciones fueron anuladas. Pero de esto yo no me enteré hasta que mi barco, el «Manuel Arnús», hizo escala en Cuba. Los conflictos que en este barco ocurrieron fueron tan grandes que la escala se convirtió en el final de la vida marinera de aquel vapor. Busqué trabajo en la Habana y lo hallé, muy fácilmente gracias al empeño de muy buenos amigos. Y en Cuba me quedé durante veinticinco años. Pero con mi primer dinero, guardado, aún en su fase bolsillo o de gaveta, escribí a mis amigos más gravemente necesitados. Fueron tres: Miguel

A. Baltá, Gustavo Pittaluga y Pedro González. A los dos primeros tuve oportunidad de hacerles llegar a Cuba, hallando allí trabajo conforme a sus respectivas preparaciones. González no me contestó hasta *tres años* después. Tal carta, que más parecía un testamento o una confesión, contra la costumbre de González de escribir cartas lacónicamente telegráficas, era una larguísima misiva clara expresión de la epopeya nacional que había vivido.

En sus párrafos más interesantes decía así:

«Sète, 11 de febrero de 1939.

»Estoy en Francia pasando unos días en Sète, descansando. No podía más. El día 13 embarcaré nuevamente para España.» (Inútil aclarar por mi parte que para un mallorquín embarcar significa tomar cualquier vehículo que le lleve a un largo viaje. El reentró en España, naturalmente, en tren. «¿Cómo me encuentro aquí?», sigue Pedro González, en esa larga carta de 16 páginas, que es el testimonio lleno de vida y desesperación de los que aguardaron al último momento para abandonar, ya sintiéndose vencidos, su propio país...

«La guerra, como sabes, ha sido cruel para todos; para mí, lejos de mis hijos, de mis amigos, con familiares y amigos perseguidos, ha sido un infierno. Visitas de la policía; visitas del S.I.M. y, antes, registros de las patrullas de control en mi casa y en la de mi hermano. No hace todavía un mes tenía que discutir con la policía y el S.I.M., el porqué de la ausencia de los míos.» Por este párrafo me entero que estaba separado de sus hijos, que no sé a dónde los había enviado. Que su actitud le hizo sospechoso primero, al régimen republicano y después al nacionalista. Que un hermano, a quien yo no conocí, había ido a vivir a Barcelona. Y sigue: «Concidiendo con mi sentir, recibí la orden para trasladar fuera de Barcelona las secciones de Sueroterapia y Vacunación del Laboratorio Municipal. El lunes 23 por la mañana decidí dar las órdenes oportunas a Vidal, pues él regía la sección de Sueros del Laboratorio Plá donde teníamos parte de los caballos; allí me dijeron que éste no había llegado de Piera, donde tenía a su familia, y que esta población había sido tomada ya por Franco. Di las órdenes para empaquetar lo necesario, pues ya se había pedido tren; nuevas razones a Suñer, quien no quería moverse, a última hora, y así quedamos para salir el miércoles por la mañana.» Evidentemente, aquel traslado de una sección de Seroterapia efectuada sin caballos inmunizados no tenía ningún sentido, y sin ir a un laboratorio preparador, menos razón aún. La verdad es que la escondida voz del «sálvese quien pueda», había sonado y que cada uno la interpretó a su manera. Y sigue la carta: «Empezó la ofensiva en Cataluña; se veía avanzar rápidamente a los ejércitos de Franco y yo, aunque mi intervención

ha sido únicamente técnico - sanitaria, tuve un miedo enorme a los incontrolados de uno y del otro lado, que, por lo que decía la prensa, me parecían a mí del mismo tipo.

»Al ir a casa me dicen que los franquistas están en Begues; suena el teléfono y me dicen que vendrán a por mí inmediatamente. El jefe de los servicios que se quiere montar es F. Jiménez y ha escogido como población para montarlos Agullana, cerca de la frontera. Por primera vez, desde que se declaró la guerra, me vi cerca de la frontera.

»Salimos de Barcelona a las 12.30 del martes día 23 en una furgoneta donde estaban los doctores Benaigues, Miguel Zozaya y su señora, y yo. Al pasar por la carretera de San Andrés suenan las sirenas, proyectores, cañoneo antiaéreo, y no precisé si hubo bombardeo. En la furgoneta me dicen que el ejército de Franco está en Castelldefels. Seguimos viajando toda la noche y a las ocho de la mañana estamos en Agullana. Se busca donde dormir. Al pueblo, de novecientos habitantes, han ido servicios sanitarios de Carabineros, Estado Mayor Central, Ministerio de Estado y otros que hacen materialmente imposible moverse. Naturalmente, se habló de que un laboratorio necesitaba agua y la encontramos en una noria de Boadella d'Empordá... Pero no era más que un pretexto y aunque Benaiges y Miguel estuvieron en Barcelona el miércoles 25, no pudieron trasladar nada e iniciamos los trabajos para la salida por la frontera. La riada humana comenzó ya el miércoles; automóviles, camiones, gentes con sus carros o a pie. Los ministerios trasladando sillas, armarios, mesas, colchones; los particulares también.

»Salimos de Agullana el jueves 26, a las cinco y media de la mañana. El viaje por la carretera general de Figueras a Le Perthus ya fue difícil, pero al llegar a la carretera de La Junquera la avalancha fue tan grande que quedamos inmovilizados formando una larga hilera de coches que ocupaban varios kilómetros. En catorce horas avanzamos unos centenares de metros. Las noticias decían: los franceses abren una hora la frontera y la cierran después; más tarde, que no pasaban hombres y retornaban a los heridos; pasan camiones con material de aviación hacia Figueras; en la hilera nuestra hay motores de aviación, en sus cajas, que van en dirección a Francia. Colas para comer; reparto de pan, de bacalao, de tabaco... de hecho es tal la cantidad de gentes con bajos instintos que nos es preciso el asalto de la Intendencia de aviación. Pasan por la hilera de coches individuos cargados con cajas de leche, champaña, jamones, conservas de todas clases, etc.; hubo uno que se quejaba porque la caja de botellas que robó resultó ser vinagre. Todos los requisadores, o casi todos, noté que eran especialistas. No se llevaban un pote de leche, un poco de jamón o un poco de embutido, sino una caja de potes de leche, uno o dos jamones, varios kilos de embutidos... Hasta vi uno que se llevó varios kilos de macarrones...» Me imagino al bueno de González, con ham-

bre y contemplando este desfile de alimentos, derrochados a la vista de los que no tenían nada que ponerse a la boca. Sigue aún: «Después sacos de garbanzos, de arroz, de lentejas, que esparcían por el suelo, prendiendo luego fuego a lo que quedaba».

«Luego me hace la descripción de los personajes que encontró en su camino y que se hicieron el distraído para no ayudarle. Gentes que habían sido antes amigos, que no habían dudado en solicitar de él favores y trabajos.» Todos los compartimentos de la miseria humana, en dantesco espectáculo, desfilaron ante él. Y sigue:

«Yo no tenía ni pasaporte. Al llegar la noche llovía a mares y en los coches, camiones, carros y casas no se cabía; quedaron en los bosques, calles y carretera, millares y millares de personas sin protección contra la lluvia y sufriendo el terrible frío que hacía. Murieron más de cien personas, la mayoría niños. Yo dormí en la carretera y en el coche. Sufrí mucho frío. Ya sabes cómo me vence.» Sí; lo sabía porque en una oportunidad le vi acostarse en la cama del tren con el abrigo y el sombrero puestos.

«Por la mañana, sigue González, cierre total de la frontera y orden de retirarse a los coches de servicio. Mis amigos regresan a Agullana y yo, que ando menos, me quedo en el coche - cámara de desinfección de La Junquera, por espacio de tres días. Estoy y duermo en ese coche con el doctor Herce y señora, un capitán y señora y un farmacéutico y señora. Había también un perro de Herce y un mundo de maletas. No sé cómo vivíamos... Necesitábamos documentación para evitar el campo de concentración o recuperación, como decían, y pude obtener, para poder comer, el nombramiento de delegado sanitario de La Junquera. Las agresiones contra la higiene eran enormes. Las ropas usadas y detritus de todo orden estaban por todas partes. Al lado del río vi a un chico defecando en el agua y dos metros más abajo a otro que cogía agua y la bebía.

»Para la tribu del camión yo hacía la comida —café, lentejas, arroz—. Convencido de que no llegaría nunca a poder atravesar la frontera, decidí volverme a Agullana para recuperar fuerzas durmiendo en una cama y además investigar si sería posible salir por otros lugares.

»Hicimos una excursión de reconocimiento por La Bajol, Maçanet de Cabrenys, Albanyá, etc. En todas partes encontramos dificultades y carabineros. En La Bajol estaba el Presidente y todo el día subían y bajaban ministros. Por allí no pudo tampoco ser. El 4 de febrero fuimos a Portbou llegando allí a las dos de la madrugada del día 5. A las tres, sirenas y cañoneo antiaéreo... Ya llevábamos dos días en Agullana y uno en Figueras. Por la mañana me lavaba y lavaba también la ropa que secaba al sol. Me dicen que podría salir con un certificado de enfermo que acreditara que necesitaba ser hospitalizado, teniendo que ir en un tren que se dirigía a Cerbère a las tres de la tarde, el cual llevaba heridos. A las nueve

de la noche el tren no había llegado, diciéndonos que venía de Llançá; por fin, a las 11 llegó; subo, no se cabe, quedo en la plataforma con Zozaya, también enfermo con certificado, y así, tomando el fresco, que te aseguro era de veras, estuvimos hasta las cinco de la mañana. Durante este tiempo sonaron las sirenas y las antiaéreas y cayeron bombas, antes de llegar a Portbou, al meños tres veces.

»A las cinco entrábamos en el túnel y por primera vez, después de dos años y medio, estábamos seguros de que oiríamos las sirenas con tranquilidad. Creía que el frío que sufría acabaría en los pocos minutos que tardaríamos en atravesar el túnel. Pero no fue así; ¡el refugiado es un ser muy desgraciado! Estuvimos en la dichosa plataforma, muriéndonos de frío, hasta las ocho y media de la mañana.

»Llegamos entonces a unos tinglados de mercancías donde la Sanidad francesa había establecido un centro de clasificación, formando en filas de tres a tres los mil y pico de heridos, Zozaya y yo. Creíamos nosotros que dándonos a conocer nos darían un trato especial, pero pasamos toda la mañana en la explanada y al descubierto. Los heridos habían llegado sin sanitarios mientras arrivaban nuevos trenes; por fin Zozaya y yo pudimos ayudar por la tarde a la clasificación, lo que nos permitió una movilidad mayor, hasta que a las cinco de la tarde llegó el doctor Puche, ya cuando estábamos en la estación de Cerbère; él era el Jefe de la Unidad Sanitaria del Ejército. Me dio pan, queso y un puro y me dejó dormir en el suelo de la sala de Rayos X. A las once tomamos el tren para Sète, desde donde te escribo. Los suegros del doctor Folch y Pi, que han avalado nuestras personalidades, nos han permitido vivir sin ir a un campo de concentración, que, por lo visto y oído, es lo peor que puede a uno caberle en mente, y si el campo de concentración es extranjero, mucho peor.

»Hace cinco días que como y duermo como una persona. Estoy en el Hotel Metropole de Sète; voy templando mis nervios y, rehaciendo mi peso, vuelvo a la vida.

»Oigo las sirenas por la mañana y al mediodía anunciando la entrada y salida del trabajo; suenan lo mismo que las otras pero no anuncian males irreparables.

»He pensado mucho en tu ofrecimiento para poder trabajar en Cuba, pero he pensado también en mis hijos. Si voy a Cuba, probablemente no los volvería a ver; yo soy actualmente una ruina que no podría durar. Me voy a España, con Franco, y que hagan de mí lo que quieran.

»Saldré de Sète el 13 de febrero; entraré seguramente por Portbou y ya veremos. Cuando me escribas firma solamente Pedro. Yo ya comprenderé; mándame alguna revista científica. No te escribiré porque no podría decirte todo lo que debería decirte.

»Te mando algunos documentos que tú puedes guardarme o destruir en último caso. Me sabe mal destruirlos yo.

»Ya no sé que más decirte. Muchos recuerdos a Baltá y señora y un fuerte abrazo de tu amigo de siempre. P. González.

»Dirección: Balmes, 293, 1.º, 2.ª»

Sí; Pedro González pudo superar aquella crisis; volvió a Barcelona y siguió viviendo. Pasó por cuantos expedientes de depuración eran habituales en aquellos momentos. Haber sido jefe de un Servicio de Depuración le trajo muchas preocupaciones hasta que demostró que el suyo era de aguas residuales y no de seres humanos. Pero en mayo de 1937 había sido asimilado a Capitán de Sanidad Militar... Total, que es condenado a perder todos sus derechos en el Laboratorio Municipal, salvo los de carácter pasivo. Fue entonces que pasó a ocupar un lugar en el Laboratorio Leti donde, más tarde se le juntó su hijo Francisco formando así una unidad de trabajo. Fue así junto con el doctor Jaime Suñer Pi que pudieron trabajar en temas relacionados con la preparación de antibióticos a los que ya he hecho referencia.

Yo seguí enviándole desde Cuba los trabajos científicos que trataban sobre antibióticos, cuyas técnicas de producción habían abandonado los métodos en superficie para obtenerlos en cultivos de profundidad.

Quiso volver, y volvió, al Laboratorio Municipal de Barcelona, ocupando una posición subalterna. Pero, la recuperación y anudación del pasado al futuro abría demasiadas heridas y González optó por quedarse a trabajar indefinidamente en Laboratorios Leti, en donde con el tiempo fue reuniendo a sus hijos, quienes sumados al doctor Jaime Suñer y Pi, el profesor José Vidal y Munné y a Antonio Pouplana constituyeron el primer grupo de científicos españoles entendidos en temas diversos relacionados con antibióticos. Un paso más, y con el genio comercial y los afanes acopladores de valores humanos de Federico Mayor Domingo, quedó constituida la primera empresa nacional que aventuró junto con Leti y Uquifa a Laboratorios Ibys, Llorente, Abelló y Zeltia en la fabricación nacional de antibióticos, integrando para ello, en León, a la Empresa «Antibióticos, S. A.», ya con Central comercial y científica en Madrid, es hoy la primera industria de este tipo del país.

Pedro González vivía los optimismos de su recuperación física, científica y moral. Sus cinco hijos Pedro, Antonia, Francisco, José y Bartolomé iban progresando en el desarrollo de sus múltiples y variadas capacidades. Los tres últimos se han mantenido fieles a las aficiones de trabajo de su padre. Después de Francisco, a quien recibimos hoy como compañero académico, José es jefe técnico de Laboratorios Leti - Uquifa. Bartolomé, el más joven, trabajó intensamente en problemas de mutaciones de hongos y bacterias, es gran experto en problemas de micología y hoy reside en Mallorca viviendo, después de haberlo hecho unos años en León, las excelencias del cielo, el aire, el ambiente, el trabajo y el mar mallorquín.

Pedro González siguió intentando reponerse de la salud consumida en su odisea pasada. El frío siguió atormentádolo y en pleno diciembre del año 1955 terminó su aventura vital. La Real Academia de Medicina de Barcelona quiere rendirle hoy con mis palabras, el tributo de cariño y admiración al hombre de ciencia, honesto, sabio, sagaz, humilde y gran enamorado de la humanidad, que hasta sus últimos momentos supo ser.

Hoy, honrando a Francisco lo hacemos también a su padre. El fue el académico que me recibió a mí en esta Real Academia de Medicina un cálido día 12 de junio de 1932. Aquí, como Turró había hecho con González mismo en 1922, discurrimos sobre temas de inmunidad. Pero habían pasado diez años de encendidas discusiones unas veces y de tranquilas razones otras en circunstancias en que los temas los debatíamos, en el viejo patio del Laboratorio Municipal entre el rugido de los leones y el graznido de los pavos reales del próximo parque zoológico, apurando así los resultados de nuestras experiencias científicas. Todo era igual y diferente al mismo tiempo. Hoy, habiendo transcurrido más de 40 años, yo traspaso al hijo de aquel hombre que me dio su mano académica, mis propios poderes vertidos también en el alma y el corazón de su sabio hijo Francisco.

Señor Presidente: Este es el hombre, raíz y anhelo, que hoy recibimos. Por sus realidades y valores, podéis ceñirle, si así lo deseáis, la medalla académica, reuniéndolo así a nuestra gran hermandad.

Hermano Francisco, que Dios te acompañe. Bienvenido a nosotros.