

## HEPATITIS NO VIRALES\*

DR. JORGE FLORES ESPINOSA\*\*

ES NECESARIO aclarar algunos conceptos relacionados con el término hepatitis, pues con frecuencia se usa en forma inadecuada, particularmente cuando se dice hepatitis infecciosa. La mayoría de los médicos bajo influencia norteamericana, identifican con este nombre a la hepatitis originada por el virus A, según se hizo notar en el Symposium realizado en 1955 en el Hospital General, por Campillo Sáinz.<sup>1</sup>

Me parece que esto ha acarreado mucha confusión, errores diagnósticos y, sobre todo, tratamientos ineficaces por desconocer en muchos casos, la causa real de la enfermedad. Al decir hepatitis infecciosa, nos queremos referir a la *inflamación del hígado provocada por agentes infecciosos y no sólo a los virus que, a partir de la segunda guerra mundial, fueron muy bien estudiados y resultaron responsables de una buena cantidad de ictericias que aparecieron en forma epidémica.*

Esta etapa modificó profundamente los conocimientos sobre patología de hígado y es muy claro ver el cambio que se produjo en las publicaciones. Eppinger<sup>2</sup> en 1940 sólo señala como causas de hepatitis: sífilis, enfermedad de Weil, neumonía, fiebre amarilla, paludismo, septicemias diversas y gonococcias (hepatitis gonotóxicas). Rolleston y Mcnee<sup>3</sup> en 1929 hablan de: hepatitis aguda, subaguda, crónica y supurada y mencionan en la etiología: paludismo, disentería, infecciones graves, alcohol, gota, etc. Por cierto en las supuradas menciona como causas: *B. typhosus*, fiebre de Malta, disentería, paludismo y fiebre amarilla. Cassuto en 1900 aisló *S. Tiph* de pus de absceso hepático. Eyre y Fawcett en 1905 dicen haber encontrado *micrococcus melitensis* en pus de hígado y Bonsfield en 1908 aisló gonococo también del pus de hígado. Todos estos autores son mencionados por Rolleston y es muy claro ver como no se tenía la menor idea

\* Trabajo leído en la Academia de Medicina, el 3 de mayo de 1961.

\*\* Unidad de Medicina Interna. Hospital General. México, D. F.

de las infecciones por virus. También debe destacarse la importancia que en aquel entonces tenían la sífilis, la gonorrea y el paludismo, que en la época actual prácticamente puede decirse que no cuentan como factores causales en hepatopatías.

Todavía en 1946, Tumen<sup>4</sup> escribiendo el capítulo respectivo en la Gastroenterología de Bockus describe en la etiología de las hepatitis: fiebre amarilla, sífilis, neumonía, *B. typhosus*, *C. Welchii*, *Streptococcus pyogenes*, bacilo de Koch, mononucleosis, paludismo y tóxicos diversos. El capítulo es francamente malo e incompleto. Tampoco considera todavía en detalle las de virus A y B.

En 1951, Stauffer<sup>5</sup> describe en detalle las hepatitis por virus A y B, las designa específicamente como hepatitis infecciosa epidémica y hepatitis por suero homólogo, respectivamente. Como es fácil apreciar, a la primera se le da el carácter no sólo de infecciosa, sino también el de epidémica, concepto que pronto se ha olvidado y por ello numerosos autores posteriormente se refieren sólo a la hepatitis infecciosa, y dan por sentado que es de origen viral en la totalidad de los casos.

Ya José Tomás Rojas<sup>6</sup> en 1953, al estudiar la etiología de las hepatitis señala 5 grupos, con los cuales estoy completamente de acuerdo: 1. Por espirilas. 2. Por gérmenes tíficos. 3. Por piógenos banales. 4. Por virus y 5. De causa no determinada.

Es lógico pensar que en 1953 el Dr. Rojas ignorara que en el último grupo seguramente se han aclarado muchas causas y actualmente se pueden incluir en el de causa no determinada: la colestasis intrahepática aguda como la describe Jeffries<sup>7</sup> con sus grupos de origen viral, por intoxicación alcohólica aguda, por medicamentos (arsénico, tiouracilo, metimazole, cloropromacina, cloropropamida, ácido paraminosalicílico, iproniacida, etc.) y las que pueden tener relación con proceso inmunológico como se demuestra por la necrosis celular hepática y el infiltrado periportal que es de eosinófilos y no de polimorfonucleares como ocurre en las inflamaciones de otro origen.

Sin estudio histológico del hígado resulta imposible diferenciar estas colostasis inflamatorias o alérgicas, de las originadas por noretandrolona o metiltesterona que se cree actúan sólo por cambios en la función excretora en los propios canales intrahepáticos biliares y no por inflamación. Por lo tanto, en estos casos no hay necrosis celular ni infiltrado inflamatorio. Como habitualmente se acompañan de ictericia, el médico no enterado de este tipo de proceso, fácilmente diagnostica hepatitis (a secas), con la consiguiente alarma de los familiares que siempre creen en la forma grave, infecciosa y epidémica que ha provocado tantas muertes sobre todo de personajes muy conocidos en el ambiente mexicano, como un secretario de la Presidencia de la República y dos conocidos actores de cine.

Lo mismo ocurre con la colostasis del embarazo que tampoco se considera

de origen inflamatorio, pero sí se acompaña de ictericia que desaparece en el puerperio y por cierto, puede volver aparecer en ocasión d otro embarazo.

La enorme importancia que las hepatitis virales tomaron en el ambiente médico se refleja muy bien en los conceptos emitidos por Treviño<sup>8</sup> en 1955 cuando proponía eliminar de la nosología todas las hepatitis tóxicas, las gravídicas, neumónicas, gonotóxicas, palúdicas, la fiebre amarilla, etc. Pensaba entonces que todos estos cuadros eran siempre originados por virus y que el viejo concepto de la ictericia catarral había quedado resuelto cómodamente con una sola etiología: Virus A y B. El río ha vuelto a su cauce y actualmente sabemos que sí hay hepatitis tóxicas y el número de sustancias capaces de alterar el hígado en una u otra forma, ha aumentado considerablemente. Así vemos como Kleckner,<sup>9</sup> en 1960, señala necrosis hepática producida por las siguientes sustancias: fósforo, cincofeno, trinitrotolueno, colorantes orgánicos para el cabello naftaleno, paradiclorobenceno, arsénico y envenenamiento por hongos. Ya dijimos también que la gravidez puede originar un cuadro icterico fácilmente confundible con hepatitis. Además de todos los agentes que mencionamos como susceptibles de producir colostasis intrahepática aguda.

No sólo ha sido Treviño el impresionado por los virus, pues todavía en 1960, Jeffries,<sup>10</sup> Schaffner<sup>11</sup> y en 1955 Ratnoff y Patek<sup>12</sup> sólo piensan en la hepatitis producida por virus.

En cambio, ya en 1952, Stine y Swartz<sup>13</sup> señalaban entre los antecedentes de los sujetos que podían desarrollar cirrosis postnecrótica: intoxicación por cincofeno, hipertiroidismo, brucelosis y diarrea infantil, aun cuando no señalan de qué causa, ni qué gérmenes la provocaron.

De acuerdo con todo lo que antecede, creo que podremos aceptar en la actualidad la existencia de diversos procesos, no sólo virales, capaces de producir hepatitis infecciosa, si bien es cierto que habitualmente sin el carácter epidémico que es propio de las infecciones por virus A sobre todo, pues es bien sabido que el virus B se transmite por suero y por ello sus probabilidades de diseminación son mucho menores.

Los siguientes grupos se ha demostrado que existen en patología humana:

1. Hepatitis por diversos virus: mononucleosis infecciosa, fiebre amarilla, hepatitis infecciosa epidémica, hepatitis por suero homólogo, hepatitis del herpes simplex<sup>14</sup> y por inclusión citomegálica.
2. Hepatitis por bacterias diversas entre las que destacan, por lo menos en el medio mexicano: salmonelosis, shigelosis, brucelosis, tuberculosis y sobre todo amibiasis, si incluimos las hepatitis supuradas. Estreptococo, estafilococo, escherichia coli y diversos proteus han sido encontrados en nuestros pacientes del Hospital General de México.
3. Hepatitis tóxicas por una gran cantidad de sustancias usadas en la industria, por alimentos descompuestos, por medicamentos, alcohol, etc.:

4. Hepatitis por espirilas como las de la sífilis, la enfermedad de Weil y quizá la del pinto.
5. Hepatitis reaccionales en cuyo origen puede encontrarse una base inmunológica como ocurre con las llamadas "lupoides", cuya descripción por Kleckner<sup>15</sup> es como sigue:

Aparición en mujeres jóvenes con síntomas que se entremezclan o aparecen alternativamente: artritis, fiebre, *rash* cutáneo, lupus eritematoso, insuficiencia hepática, hiperesplenismo, hipergamaglobulinemia, acné, edema, anomalías menstruales y en ocasiones síndrome de Cushing.

En nuestra serie hemos encontrado hepatitis por síndrome de Weber Christian en dos ocasiones, una de las cuales hemos publicado con Maya y Salazar Mallén.<sup>16</sup> En estos casos, la paniculitis recidivante, fue confundida con urticaria por reacción alérgica que se atribuyó a alimentos y medicamentos que el Servicio de Alergia del Hospital General comprobó en forma absoluta que no existía. Estos cuadros fueron diagnosticados como hepatitis viral sin serlo, pues la ictericia fue un síntoma dominante. El estudio del Dr. Sosa Camacho, dermatólogo del Hospital fue de gran ayuda para resolver correctamente el problema.

Creemos en la posibilidad de que en algunos casos de hepatitis exista un proceso de *autosensibilización*, con formación de anticuerpos contra el hígado, que son los que mantienen un ataque constante contra dicha glándula lo cual explicaría la evolución crónica y progresiva de algunos procesos, hasta la muerte, a pesar de que, aparentemente, el factor etiológico haya desaparecido. Mac Kay<sup>17</sup> ha señalado, en algún caso de cirrosis biliar primaria, un alto título de autoanticuerpos. Havens<sup>18</sup> ha confirmado hemoaglutinación en hepatitis viral, y el mismo autor<sup>19</sup> ha estudiado la formación de anticuerpos en enfermedades del hígado. Movidos por el mismo interés, estudiamos a la fecha el problema de los autoanticuerpos y la autosensibilización en diversos padecimientos del hígado, con la muy valiosa ayuda de Salazar Mallén.

Esta posibilidad de proceso de sensibilización en caso de ictericia por hepatitis, ha hecho que algunos autores mencionados por Jeffries<sup>20</sup> hayan sugerido para su diagnóstico el uso rutinario de ACTH asociado a 100 mg. diarios de prednisolona. Si existe un proceso de sensibilización, se produce mejoría o desaparición del cuadro clínico con gran rapidez. Sin embargo, no siempre ocurre este tipo de respuesta, por lo cual el procedimiento no puede ser utilizado para el diagnóstico. Personalmente he utilizado la asociación de 50 U de ACTH con 30 mg. de prednisolona por día, en el tratamiento de hepatitis y he confirmado su rápida acción en algunos casos, pero con fracaso completo en otros. Creo que este tipo de tratamiento debe usarse de cualquier manera, pues ayuda mucho al médico para modificar oportunamente sus indicaciones terapéuticas, señalando a tiempo una exploración quirúrgica si la ictericia se prolonga por más de

6 semanas, tal como lo recomendaba Eppinger, y Jeffries vuelve a hacerlo.<sup>21</sup> No soy partidario de la peritoneoscopia que algunos autores recomiendan, pues considero de mucha mayor utilidad una laparatomía de tamaño adecuado, que permite una correcta exploración de todos los órganos intra-abdominales.

#### MATERIAL Y MÉTODO

La presente nota ha sido elaborada con el estudio de 65 expedientes de enfermos internados en el Pabellón 20 del Hospital General, en los años de 1959 y 1960, a los cuales he agregado 4 de mi clientela privada. Se trata de 69 casos en total, que tuvieron uno u otro tipo de hepatitis.

En el Hospital hubo en ese lapso 637 internaciones, por lo cual los 65 casos de hepatitis constituyen más o menos el 10% del total de pacientes atendidos en un Servicio de Medicina Interna. Hay que señalar además que este grupo constituye todo el correspondiente a hepatopatías, pues he eliminado de él, todos aquellos en los que existió algún tipo de cirrosis, que constituyen el grupo más numeroso de esos enfermos.

Llama la atención el escaso número de enfermos con hepatitis de origen viral, que en años anteriores fueron mucho más abundantes. A cambio de ello registramos un claro aumento en los casos de cirrosis postnecrótica que, en muchas ocasiones, es el resultado de una hepatitis viral. Este tipo de cirrosis ha aumentado mucho en el Hospital General, tal como Pérez Tamayo<sup>22</sup> lo ha informado recientemente.

Entre los 65 casos de hepatitis del Hospital hemos incluido 40 que corresponden a hepatitis supuradas (diversos tipos de abscesos de hígado), no porque vayamos a ocuparnos de ellos, sino para recordar que también forman parte del grupo de hepatitis. Siendo además discutible la posibilidad de que algunas hepatitis no supuradas sean de origen amibiano como algunos autores lo señalan.

Hepatitis supuradas amibianas .....	33
Hepatitis supuradas no amibianas .....	7
Hepatitis por virus A (infecciosa epidémica) .....	6
Hepatitis por virus B (suero homólogo) .....	1
Hepatitis por salmonelas ( <i>B. typhi</i> y <i>paratyphi A</i> ) .....	5
Hepatitis por brucelas .....	2
Hepatitis por B. de Koch .....	4
Hepatitis tóxica (alcohol) .....	1
Hepatitis por mononucleosis infecciosa .....	1
Hepatitis en síndrome de Weber Christian (paniculitis recidivante febril) ...	2
Hepatitis por metiltestosterona .....	1
Hepatitis crónica de causa no determinada (coincidió con infección de vías urinarias y respiratorias banales) .....	4
Hepatitis crónica tipo intersticial difusa (coincidió con tuberculosis pulmonar)	2

TOTAL 69

Debo aclarar que he iniciado con el rubro de hepatitis un cuadro icterico causado por el abuso de metiltestosterona (por cierto en un médico) sin que pueda decir que hubo realmente inflamación del hígado, pues no me fue posible practicar biopsia y por ello queda duda de si sólo se trató de perturbación en la excreción biliar intrahepática sin alteración de los hepatocitos ni infiltrado inflamatorio.

Lo mismo ocurre en uno de los casos de Weber Christian ocurrido en uno de los médicos del Servicio que tampoco fue estudiado histológicamente.

La diferenciación entre hepatitis por virus A y B se hizo solamente por los antecedentes, atribuyendo al primero las ictericias en las cuales no había datos de inyecciones de ninguna especie y al segundo aquellos en los que hubo antecedente de transfusión o de inyecciones sospechosas de contaminación. En ningún caso se hizo aislamiento del virus y por ello el diagnóstico sólo está sustentado en el cuadro clínico y en los datos histológicos de la biopsia.

Con respecto a las hepatitis supuradas señalaremos que nuestro gran problema lo constituyeron las amibianas, de lo cual nos ocupamos en las Jornadas de la Academia de Medicina en 1961.<sup>23</sup> En 12 enfermos se hizo punción y en 10 de ellos el pus obtenido fue enviado para busca de amibas y de bacterias al servicio de Patología del Hospital. Sólo en 3 casos se aisló amiba, en 5 se encontró una abundante flora bacteriana de Gram negativos y en 2 no hubo ni bacterias ni amibas. No hemos podido aclarar satisfactoriamente la causa de migración de la amiba hacia el hígado y de ahí a diversos territorios orgánicos. La alta contaminación por bacterias, hace necesario pensar en algún efecto importante en la patogenia del absceso. En muchos de ellos hubo ictericia por lo cual la diferenciación con hepatitis no supuradas debe tenerse siempre en cuenta. Por otra parte en tres casos diagnosticamos como absceso hepático, cuadros que correspondieron correctamente a tuberculosis del hígado y dos hepatitis por tifoidea.

También hay que aclarar que hemos hablado de hepatitis infecciosas y que incluimos en ella algunas tóxicas. Lo hacemos porque el cuadro clínico puede llevar a error diagnóstico y porque creemos conveniente difundir su conocimiento.

Con respecto a las virales, incluimos un caso de mononucleosis infecciosa que fue de diagnóstico muy difícil porque el cuadro era un poco diferente del que habitualmente vemos, sobre todo por una marcada linfadenopatía cervical que fue la que al fin nos llevó al diagnóstico correcto después de eliminar muchas otras posibilidades. Como en muchos de los escritos sobre hepatitis por virus se hace referencia a la coexistencia de adenopatía cervical, me parece importante señalar que casi nunca la hemos demostrado en nuestros casos y que es posible que los autores que han reportado dicho signo, quizá trataron de mononucleosis sin saberlo. La reacción de Paul Bunel, que en nuestro caso fue practicada por el Dr. Durazo, resolvió el problema.

Una situación muy importante se refiere a las hepatitis crónicas, pues de hecho clínica e histológicamente se confunden con las cirrosis. Me parece a mí que no es sólo interés académico el que debe puntualizar de qué se trata, pues si el médico tiene la idea de que existe hepatitis crónica, es decir, elemento infeccioso asociado o quizá también algún proceso inmunológico, ya indicamos la importancia de añadir al tratamiento ACTH y corticoides, a lo cual asociamos antibióticos, en algunas ocasiones específicos para la infección que puede haberse demostrado por las exploraciones complementarias del laboratorio. Los resultados que hemos obtenido autorizan a exigir que se tenga mayor precisión al hablar de hepatitis crónicas o de cirrosis, tratando de puntualizar en el estudio histológico si existe o no infiltrado inflamatorio, y si éste está constituido por polinucleares, eosinófilos o linfocitos. De esta forma pueden orientarse las investigaciones hacia infecciones agudas, crónicas o por alergia o inmunización, cuando predominen los eosinófilos. Ha sido este punto muy difícil de resolver pues siempre se encuentran en los espacios porta algunos leucocitos y su interpretación como normales o anormales es en mucho un asunto de interpretación personal. Por ello hemos tratado de ver si la colaboración del hematólogo nos resolvía el problema y solicitamos del Dr. Sánchez Illades su colaboración para tinción de frotis hechos con hígado obtenido por punción biopsia. No hemos logrado información todavía satisfactoria.

Como un elemento de comparación, presento las observaciones de Eusterman<sup>24</sup> quien en 100 casos de hepatitis reportó lo siguiente:

Hepatitis infecciosa .....	74
Hepatitis por suero homólogo .....	1
Hepatitis tóxica .....	16
Hepatitis bacteriana .....	9

Dominan claramente en esta serie las hepatitis por virus A y B. Pero en cambio hay 16 tóxicas que se dividen como sigue:

Cincofeno .....	4
Alcohol .....	4
Productos farmacéuticos (no especificados) .....	5
Arsfenamina .....	1
Hipertiroidismo .....	1
(Sólo suman 15 pero así lo publicó el autor)	

Las bacterianas correspondieron a los siguientes casos:

Colitis ulcerosa crónica .....	2
Neumonía .....	1
Escarlatina .....	1
Septicemia no determinada .....	4
Brucelosis .....	1

Si se comparan con nuestra serie se verá que tenemos menos casos de tipo tóxico, excepto por alcoholismo agudo (no incluimos muchos de los enfermos estudiados en el Hospital, porque todos ellos tenían un grado acentuado de cirrosis y por ello los eliminamos de esta serie). En cambio tuvimos muchos más de salmonelas, brucelas y tuberculosis lo cual está indudablemente relacionado con las condiciones diferentes, desde el punto de vista sanitario, que privan en cada país.

Debo confesar que los casos de tifoidea y paratifoidea fueron de sorpresa para mí, pues hacía algunos años que no tenía oportunidad de observar casos típicos con evolución prolongada y localización hepática. El primer caso fue diagnosticado como absceso hepático amibiano y no fue sino hasta la tercera biopsia, por cierto tomado por laparatomía, que se diagnosticó un proceso de periangiocolitis intrahepática y esto nos llevó a investigar procesos infecciosos con ayuda de los doctores Carrillo Cárdenas y Corvera, los cuales identificaron la tifoidea por el procedimiento que posteriormente mencionaremos.

En vista de las grandes dificultades que pasamos para llegar a un diagnóstico correcto, creo necesario señalar cuál es el método de estudio que aconsejamos seguir.

1. Historia clínica practicada por el médico adscrito o externo encargado directamente del enfermo. Esta historia es revisada dentro de un máximo de 48 horas en junta médica con todos los médicos asistentes al Servicio, se repite la exploración física por otro médico y se ratifican los hallazgos por todos los asistentes, cuando existe duda. Se anotan las diferencias de interpretación tanto en interrogatorio como exploración y se elaboran diagnósticos evidentes o definitivos (caries, hernias, adenopatías) y se sugieren posibilidades en relación con la o las enfermedades principales. De la misma junta se establecen todos los estudios necesarios de laboratorio y gabinete que pueden aclarar el diagnóstico. Cuando esto no permite hacerlo, se vuelve a discutir en junta médica la conducta por seguir, tanto desde el punto de vista del diagnóstico como del tratamiento, llegando incluso a la cirugía exploradora, lo cual ocurre con bastante frecuencia, sobre todo tratándose de tumoraciones abdominales.

2. Entre los exámenes de laboratorio hacemos algunos de rutina y otros sólo en condiciones especiales: orina, parasitoscopia fecal, citología hemática, química sanguínea y reacciones para la lúes, son practicadas en todos los casos. Dosificación de electrolitos, reserva alcalina, pruebas funcionales de hígado y riñón, reacciones de aglutinación, cultivos para diferentes gérmenes y hongos, mielograma, etc., etc., son realizados cuando hay algún problema que lo amerite. Lo mismo ocurre con electrocardiograma, endoscopias de esófago, estómago, rectosigmoide, bronquios, etc., así como radiografías variadas, electrocardiograma o metabolismo basal.

3. A medida que el médico encargado del paciente recibe los resultados de las distintas pruebas va eliminando o afirmando los diagnósticos previamente establecidos hasta llegar a los definitivos que, en general, pueden llegar a elaborarse en la casi totalidad de los casos.

En relación con los problemas de hígado siempre practicamos punción biopsia con Vin-Silverman y en caso de duda recurrimos a la biopsia por laparotomía que solicitamos del servicio de Cirugía a cargo del Dr. Enrique Flores Espinosa.

4. Cuando el tratamiento fracasa se practica necropsia, la cual se hace en casi todos los casos que fallecen en el servicio. Sólo condiciones muy particulares (sobre todo solicitud muy tenaz de los familiares que se oponen) pueden autorizar la dispensa de autopsia.

5. Cuando el enfermo abandona el servicio porque ha sido curado o bien solicita su alta por diversos motivos, se reúne de nuevo la Junta Médica (una o dos veces a la semana) y hace un estudio final del caso, en el que toman en cuenta, historia clínica, resultados de todas las pruebas de gabinete y laboratorio, informes quirúrgicos y anatomopatológicos, resultados del tratamiento y errores cometidos tanto en la elaboración de los diagnósticos, como en las exploraciones y en los tratamientos. Esto nos ha permitido modificar nuestros procedimientos y mejorar nuestra conducta médico quirúrgica en general.

Los errores diagnósticos siguen sucediéndose con la frecuencia habitual pero son corregidos a tiempo con nuevas exploraciones y cirugía cuando la evolución no es satisfactoria.

#### RESULTADOS

Desde el punto de vista clínico podemos decir que el cuadro de la hepatitis estuvo caracterizado por los siguientes síntomas, con modalidades que señalaremos para cada uno de sus tipos:

1. *Ictericia* (prácticamente en todos aun cuando su intensidad fue muy variable).
2. *Hepatomegalia dolorosa* (siempre existió aun cuando en ocasiones fuera difícil de demostrar por crecimiento de hígado hacia arriba o hacia atrás).
3. *Fiebre* (de tipo muy variable, fue uno de los mejores elementos para el diagnóstico).
4. *Nódulos cutáneos eritemato dolorosos* (fueron decisivos en el Weber Christian).
5. *Linfadenopatías* (fueron de gran utilidad en caso de tuberculosis y de mononucleosis infecciosa).
6. *Síntomas asociados respiratorios y digestivos* (sobre todo en tuberculosis, salmonelosis y brucelosis).

7. *Ataque del estado general* (sobre todo manifiesto en hepatitis supuradas).
8. *Cambios hematológicos* (anemia, insuficiencia medular o aplasia, linfocitos anormales, leucocitos, eosonofilia, etc.).

Vale la pena consignar que no hemos hecho nunca el diagnóstico sin ictericia, pues resulta muy difícil comprobar la hepatitis sólo por procedimientos histológicos que no siempre pueden hacerse.

En relación con la ictericia que ya dijimos estuvo siempre presente podemos decir que su intensidad fue muy variable, así como su duración. Vale la pena decir que fue poco intensa y ausente en casos de absceso hepático. Igualmente fue casi de laboratorio con niveles de 1 a 2 mg. de bilirrubina en sangre, en casos de brucelosis y en paratifoidea A. En cambio fue muy intensa en tifoidea, tuberculosis, Weber Christian y mononucleosis.

La hepatomegalia fue variable. Discreta y con poco dolor en caso de hepatitis virales. Bastante acentuada en los casos de tifoidea y brucelosis, al grado de pensar en todos inicialmente en proceso supurativo y sólo después llegar al diagnóstico correcto al tener todos los datos, inclusive el no obtener pus en la punción del hígado.

La fiebre fue de gran importancia. En las hepatitis que clasificamos de virales, fue inicial, de corta duración y poco elevada. Por lo tanto no constituyó un síntoma destacado (algunos enfermos la negaron por no tener sensación febril). En cambio fue muy elevada en los casos de tifoidea y paratifoidea con aquellas clásicas oscilaciones descritas en los antiguos libros que constituyeron el llamado período anfíbolo de la dotienenteria con oscilaciones muy grandes de 36 a 40°, fue uno de los síntomas que nos hizo solicitar del Servicio de Investigaciones del Hospital de los Dres. Ruiz Castañeda y Carrillo Cárdenas, la identificación de la infección. Se sigue en este Servicio un sistema muy efectivo que incluye: reacciones de Widal, Huddlesson y Weil-Felix, busca de hematozoario, aglutinación en gota gruesa, hemocultivo en medios diversos, citología hemática y prueba de fijación en superficie que el mismo Dr. Ruiz Castañeda demostró en esta Academia de Medicina en 1960. Por último, intradermo reacción para brucelas. En este tipo de infección la fiebre fue muy irregular en su aparición, frecuentemente no percibida por el paciente y ondulante con períodos más o menos prolongados de temperaturas normales. En la mononucleosis infecciosa fue de mediana intensidad (entre 37 y 38°) con remisiones matutinas y en un principio se pensó que podía ser sólo hepatitis infecciosa epidémica. La reacción de Paul Bunnell con título de aglutinación muy alta, resultó el único medio de diagnóstico, pues ni el estudio histológico de hígado (punción biopsia) ni el de ganglio cervical habían aclarado las cosas.

Las alteraciones de la piel fueron muy importantes en dos casos de paniculitis recidivante o síndrome de Weber Christian en la forma de nódulos eritematosos

y dolorosos que como ya dije fueron interpretados en uno de ellos y por varios meses como urticaria y por reacción alérgica a diversos alimentos y medicamentos, por lo cual el paciente se encontraba en un estado tremendo de debilidad, pues no lo dejaban comer nada. Se ha descrito Rash cutáneo en casos de hepatitis lupoide por posible inmunización anormal, pero no lo hemos visto, dado que estos casos son bastante raros.

La linfadenopatía sobre todo cervical fue muy notable en casos de mononucleosis y en tuberculosis. Cuando vemos la asociación de síntomas digestivos (con ictericia), respiratorios, adenopatía cervical y fiebre, pensamos en tuberculosis o cáncer (linfoma sobre todo) y siempre hacemos biopsia ganglionar con extirpación de todo el ganglio y estudio histológico.

Los síntomas respiratorios, digestivos, de ataque al estado general y hematológicos, más que orientadores del diagnóstico, fueron muy útiles para establecer el pronóstico. Particularmente en la hepatitis supurada tuvimos una mortalidad de 25% debido sobre todo a las malas condiciones generales en que se internaron los enfermos.

Entre las hepatitis crónicas debemos señalar los siguientes síntomas, muy interesantes porque prácticamente hacen imposible su diferenciación de casos variados de cirrosis del hígado.

Ascitis (que debe ser parcialmente considerada como causada por hipertensión portal).

Esplenomegalia (que junto con la ascitis y la circulación colateral abdominal fueron las que hicieron estudiar las presiones en el territorio portal).

Hemorragias gastrointestinales por várices de esófago o estómago (que completaron el cuadro de la hipertensión portal).

Ocasionalmente hemorroides.

Si se toma en cuenta este conjunto sintomático se verá que es el mismo que presentan habitualmente los cirróticos. Con ictericia o sin ella, este cuadro es el que observamos con mayor frecuencia. Hemos incluido en esta serie 6 casos de hepatitis crónica en los cuales el factor etiológico es muy difícil de determinar pues, por lo general, ha transcurrido mucho tiempo desde el inicio del padecimiento, al momento en que no podemos estudiarlo en el Hospital. Creemos que tiene mucha importancia la diferenciación con tipos genuinos de cirrosis, pues el cuadro de la hipertensión porta ha sido reversible y los pacientes han mejorado con tratamiento médico, sin hacer necesaria una derivación quirúrgica porto-cava. Nuestra base mejor ha sido la histológica, aun cuando todavía no esté suficientemente depurada. Las alteraciones del hepatocito con signos de regeneración y degenerativos, la fibrosis (la consideramos como parte de inflamación crónica al igual que todos los tejidos y puede adoptar grados muy diversos: desde la mínima periportal o zonal difícil de diferenciar de proceso normal, hasta la gran proliferación en bandas irregulares de la cirrosis postnecrótica o las más

regulares de la cirrosis de Laennec, o la casi total de la hepatitis intersticial difusa) y el infiltrado inflamatorio por diversos tipos de leucocitos. Todavía no logramos que los patólogos nos informen en detalle si existen linfocitos que orientan a la inflamación crónica, polinucleares, que hacen pensar en hepatitis agudas, o bien eosinófilos que deben orientar hacia procesos inmunológicos. La inflamación crónica en el hígado no difiere en nada de la de otros territorios orgánicos.

#### TRATAMIENTO

Este minucioso y siempre muy costoso examen de los pacientes con hepatitis no sirvió solamente para establecer un diagnóstico correcto, sino que su principal utilidad derivó del tratamiento que logró la recuperación integral de los pacientes que habían sufrido en algunos casos por varios meses y podían considerarse graves al no mejorar con diversos tratamientos instituidos previamente por otros médicos o instituciones.

Todas las hepatitis por virus A y B fueron de evolución benigna y curaron en su totalidad. El tratamiento no tiene nada de específico y es sobre todo a base de reposo en cama, dieta adecuada, vitaminas complementarias, extracto de hígado que creemos sea de utilidad por neutralizar autoanticuerpos hígado, glucosa en la vena y en algunos casos que presentan síntomas de agravamiento, sobre todo hacia el coma hepático, enzimas cuya utilidad he discutido en la Asociación Mexicana de Gastroenterología:<sup>24 25</sup> ácido tióctico, coenzima A, pirofosfato de Tiamina, adenosin trifosfato y fosfopiridin nucleotido me han sido de utilidad en algunos casos.

En caso de salmonelosis hemos usado Cloramfenicol a la dosis de 1 a 1.5 g. al día por lapsos suficientemente prolongados para eliminar la infección. Los asociamos a ACTH y prednisona (50 u y 30 mg., respectivamente) por día, por lapsos no mayores de 10 días, pues su efecto es siempre muy rápido y es inútil prolongar los tratamientos si no se observan sus resultados. En algunos casos se usó cloramfenicol por vía parenteral (intramuscular o intravenoso). Todos los enfermos se recuperaron. Incluso uno de ellos bastante peculiar, recomendado por el Dr. Carlos Viesca Arrache y que sufrió de hepatitis por *salmonella tify* por espacio de 8 meses, por lo cual cayó en el cuadro crónico que hemos descrito con: ascitis, edemas, circulación colateral, esplenomegalia, ictericia persistente (calificada de hepatitis infecciosa epidémica y tratada con las medidas habituales, sin respuesta satisfactoria), marcado ataque del estado general y fiebre que presentaba oscilaciones muy amplias como si fuera el período anfílogo de tifoidea. Corticoides, diuréticos asociados del tipo de clorotiazida (siempre con potasio) con mercuriales, cloramfenicol, vitaminas, dieta muy amplia y posteriormente lisados bacterianos, como yo mismo lo he recomendado, han logrado en

2 meses una recuperación total del paciente quien ha reanudado sus actividades como cronista teatral.

En el caso de las hepatitis brucelosas seguimos las recomendaciones de Ruiz Castañeda con: sulfadiazina (3 g. al día), estreptomycin (1 g. al día y terramicina anfótera (80 mg. dos veces a la semana). La curación completa ha sido la regla, siguiendo después un tratamiento desensibilizante con M.B.P, antígenos brucelares preparados en el mismo Servicio de Investigaciones Médicas del Hospital. Uno de los casos presentó también un cuadro de hepatitis crónica con: hepatomegalia, ascitis, esplenomegalia y fiebre de aparición muy irregular. Vale la pena consignar que casi no hubo ictericia en el tiempo en que estuvo internada en el servicio hospitalario. La evolución de varios meses sin mejoría hizo que fuera diagnosticada como cirrosis de tipo postnecrótico, pero nosotros confirmamos sin duda la brucelosis. El tratamiento en la forma indicada logró la curación de la paciente. Ha transcurrido año y medio sin que haya sufrido recaída ni aparición de síntomas hepáticos o portales.

Muy interesantes nos parecen los casos de tuberculosis hepática en los cuales fue posible demostrar granulomas en la biopsia de hígado por punción y que en un principio aparecieron con el cuadro de abscesos amibianos. Hepatomegalia dolorosa, ictericia, fiebre alta vespertina, adenopatía cervical y en un caso: taponamiento cardiaco por pericarditis hemorrágica con litiasis del páncreas y carcinoma broncogénico con metástasis contralaterales. Estos datos fueron recogidos en la autopsia. En el hígado se demostró un absceso del cual se aislaron bacilos de Koch. Es el único caso que haya visto en una larga serie de enfermos en el curso de 30 años, con absceso tuberculoso. Los otros casos evolucionaron satisfactoriamente con el tratamiento médico a base de: dihidroestreptomycin, 1 g. al día, isoniacida, 300 mg. al día (últimamente en casos graves hemos aumentado a 600 mg. al día), PAS, 10 g. al día y corticoides, 40 u. de ACTH y 30 mg. de prednisolona en 24 horas.

En las hepatitis crónicas y las de tipo intersticial difuso, cuando hubo asociación con tuberculosis hicimos el tratamiento de ésta asociado al habitual de la cirrosis. Cuando no hubo demostración de proceso infeccioso específico agregamos al tratamiento ACTH, prednisolona o dexametasona y 1 g. de alguna tetraciclina. Los resultados fueron en general muy favorables, con reabsorción de la ascitis, desaparición de la ictericia, diuresis normalizada y mejoría del estado general hasta su alta en buenas condiciones.

Si tomamos en cuenta estos resultados podremos hacer resaltar la importancia de un diagnóstico correcto y completo, para así aplicar el tratamiento específico cuando fue posible y lograr curaciones verdaderamente espectaculares.

## REFERENCIAS

1. Campillo Sáinz, C.: *Epidemiología de las Hepatitis. Hígado y Bazo*. Méx. VIII, 23: 24, 1955.
2. Eppinger, H.: *Enfermedades del Hígado*. Labor. Pág. 481, 1940.
3. Rolleston, H. y Mc Nee, W. J.: *Diseases of the Liver and Bile Ducts*. Macmillan. Pág. 144, 1929.
4. Tumen, H., en el 3er. tomo de Gastroenterology, de Bockus. Pág. 130, 1946.
5. Stauffer, H. M.: *Hepatitis. Helpful Points in the Diagnosis and Treatment of Liver Disease*. Coll. Papers of Mayo Clin. XLII, Saunders, 1951.
6. Rojas, J. T.: *Manual de Patología Digestiva*. Porrúa, Méx. Pág. 442, 1953.
7. Jeffries, H. G. y Sleisenger, H. M.: *Colestasis Intrahepática Aguda*. Clínicas Médicas de Norteamérica. Interamericana. Pág. 623, Mayo, 1960.
8. Treviño, N.: *Hepatitis. Hígado y Bazo*. Méx. VII, 23-24. Págs. 15 a 27, 1955.
9. Kleckner, S. M.: *Cirrhosis of the Liver*. Thomas. Pág. 181, 1960.
10. Jeffries. Citado en 7.
11. Schaffner, F.: *Uso Clínico de la Biopsia Hepática*. Clínicas Médicas de Norteamérica. Interamericana. Pág. 709, Mayo, 1960.
12. Ratnoff, O. D. y Patek, A. J. Jr.: *Postnecrotic Cirrhosis of the Liver*. J. Chr. Dis. 1: 266, 1955.
13. Stine, L. A. y Swartz, J. M.: *Postnecrotic (toxic) Cirrhosis. Its Clinical Significance*. J. Digest. Dis. 19: 176, 1952.
14. Popper, H. y Schaffner, F.: *Liver: Structure and Function*. Blakiston. Pág. 423. 1957.
15. Kleckner, S. M.: *Cirrhosis of the Liver. Hepatitis Lupoid*. Thomas. Pág. 192, 1960.
16. Flores Espinosa, J., Maya, F., Salazar Mallén, M. y Sosa Camacho, B.: *Enfermedad de Weber Christian*. Hígado y Bazo. Méx., 1961.
17. Mac Kay, I. R.: *Case of Primary Biliary Cirrhosis Showing High Titer of Auto-antibody*. New Eng. M. J. 258: 185, 1958.
18. Havens W. P. Jr.: *Hemagglutination in Viral Hepatitis*. New Eng. J. M. 259: 1202, 1958.
19. Havens, W. P. Jr.: *Liver Disease and Autoantibody Formation*. Int. Arch. Allergy 14: 75, 1959.
20. Jeffries. Citado en 7.
21. Jeffries. Citado en 7.
22. Pérez Tamayo, R.: *Cirrosis del Hígado*. Patología. As. Mex. Gastroent. Reunión anual en León, Gto., 1959.
23. Flores Espinosa, J.: *Amibiasis: Problema No Resuelto*. Jornadas de la Academia Nacional de Medicina. Méx., 1961.
24. Flores Espinosa, J.: *Coma Hepático. Patogénesis y Tratamiento*. Rev. Mex. Gastroent., 1959.
25. Flores Espinosa, J.: *Coma Hepático. Tratamiento*. Rev. Mex. Gastroent., 1960.

## COMENTARIO DEL TRABAJO DEL DR. J. FLORES ESPINOSA, SOBRE HEPATITIS NO VIRALES

DR. JESÚS KUMATE

**E**L TRABAJO que presenta el Dr. Flores Espinosa y cuyo comentario tengo el honor de hacer, constituye una importante contribución a la Gastroenterología de nuestros días, no sólo por el volumen de información (69 casos en donde se hizo un estudio bacteriológico e histopatológico) en el interesante campo de las lesiones inflamatorias hepáticas de etiología no viral sino además por el énfasis en situar correctamente desde el punto de vista semántico las diversas entidades nosológicas que han sido llamadas hepatitis, así como por el valor que representa para nosotros la experiencia y el juicio crítico de un clínico tan avezado al juzgar de las manifestaciones clínicas, la evolución y su correlación terapéutica para integrar una secuencia diagnóstica y conducta terapéutica que ofrezca el máximo de oportunidades favorables a esos enfermos.

Con su acierto acostumbrado el autor insiste en desechar el término de hepatitis infecciosa como equivalente a hepatitis viral y restaura en su justo sitio la importancia de otros agentes etiológicos un tanto olvidados durante el auge de los virus responsables de las formas clínicas para las que un Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud recomiendan los nombres de hepatitis por virus A y B. Nada nos parece más adecuado por cuanto que en el terreno pediátrico nunca se ha perdido de vista ni subestimado la participación de agentes bacterianos o tóxicos en la génesis de lesión hepatocelular; en efecto, para el pediatra uno de los cuadros más comunes al nacimiento lo es el llamado sepsis del recién nacido en el cual el hígado sufre una lesión inflamatoria que aunada a la inmadurez transitoria "fisiológica" se traduce clínicamente por una ictericia pronunciada a expensas de pigmentos con reacción indirecta en el van den Bergh. Las variaciones que cita Flores Espinosa en relación a la etiología de tales cuadros

Leído en la sesión del 3 de mayo de 1961.

las hemos visto de manera similar en los niños, es así que hace 15 años eran frecuentes los cuadros luéticos (el último caso diagnosticado en el Hospital Infantil fue en 1958) y ahora comienzan a preocupar etiologías tan extrañas, en relación a 10 años antes, como la de *Toxoplasma gondii*. En recién nacidos, una revisión parcial de los archivos del Hospital Infantil de México, nos mostró 32 casos de sepsis neonatal en los que la distribución de gérmenes fue como sigue: estafilococo dorado coagulasa positivo 10 casos, colibacilo 9, estreptococo 3, bacilo pioiciánico 6, salmonelas 2, gonococo Proteus y Paracolon con 1 c/u.

En niños de mayor edad (preescolares y escolares) se describen agentes etiológicos muy similares a los encontrados por el autor en adultos: amibiasica, tifoídica o enterobacteriana en general, y dentro de las tóxicas las más frecuentemente encontradas corresponden a las desarrolladas durante tratamientos prolongados con iproniazida en tuberculosis osteoarticulares o por prescripciones de tricloroetileno o tetracloruro de carbono en diversas parasitosis.

Quiero hacer mención a algunos trabajos personales en el terreno de la toxoinfección tifoídicas en niños por parecerme que señalan aisladamente uno de los puntos generales que enfatiza el trabajo de Flores Espinosa, i.e., las consecuencias tan importantes a nivel hepático de una infección sistémica o localizada a dicho órgano. El estudio longitudinal de algunos sistemas enzimáticos en suero: colinesterasa como enzima sintetizada casi exclusivamente en hígado y presente en suero en condiciones normales y la arginasa como representante de una enzima intracelular de estirpe hepática en una alta proporción y que normalmente sale a suero en muy escasa cantidad nos sirvieron para analizar ese problema; en animales de experimentación (ratas y conejos) la administración parenteral de lipopolisacáridos de *Salmonella typhosa* indujo disminución en colinesterasa y elevación de arginasa sérica con disminución de la enzima hepática. Su aplicación en clínica pediátrica nos mostró que niños con fiebre tifoidea tienen niveles de actividad muy deprimida en colinesterasa y aumentada en arginasa y transaminasa GO así como la tendencia hacia los niveles normales cuando la enfermedad evoluciona satisfactoriamente. Aprovechando la propiedad del di-isopropilfluorofosfato para inhibir completa e irreversiblemente a la colinesterasa, lo utilizamos para estudiar la velocidad de regeneración de dicha enzima en niños tifoídicos durante la fase aguda de la enfermedad y en la convalecencia; el estudio comparativo reveló deficiencias que en promedio fueron del orden de un 25% en dicha capacidad biosintética. Estudios de Mager y Theodor en relación a la capacidad de fosforilar oxidativamente del hígado de rata en presencia de endotoxinas de bacterias Gram negativas han mostrado cómo se induce una disminución no sólo del consumo de oxígeno sino además de la relación P/O en especial de aquellos substratos que requieren deshidrogenasas DPN-dependientes.

Dentro de las posibilidades etiológicas de las hepatitis, señala el autor a los procesos de autosensibilización; fenómenos que cobran cada día mayor número

de condiciones patológicas tributarias y cuyo conocimiento ha venido a esclarecer mecanismos fisiopatogénicos antes desconocidos o mal interpretados; el estudio que ha iniciado Flores Espinosa tal como lo adelanta en el presente trabajo seguramente que contribuirá a un mejor conocimiento de ese grupo mal entendido y manejado de autosensibilidad hepática; a guisa de información, dentro del terreno de cirrosis biliares que se menciona en la comunicación, quiero agregar que en un grupo de 35 niños con atresia de vías biliares extrahepáticas y en ratas y perros con ligadura de colédoco hemos estudiado la presencia de anticuerpos en sus sueros mediante las técnicas de hemoaglutinación de Boyden, de precipitación en gel y de fijación de complemento con el resultado de títulos positivos de magnitud significativa en casi un 25% de los niños y en los perros después de la 10a. semana post-ligadura coledociana.

Particularmente valiosa resulta la evaluación de síntomas y signos que permitieron al autor establecer el diagnóstico; menciona una triada compuesta por ictericia, fiebre y hepatomegalia dolorosa a la que se asociaron muy frecuentemente ataque al estado general, síntomas respiratorios y digestivos así como alteraciones hematológicas variables. Resulta muy interesante el conocer que hubo dificultades serias en la secuencia diagnóstica y que fue menester de un cuidadoso estudio seriado amén de exámenes de gabinete para llegar a su conocimiento y que se menciona con un equilibrio difícil de guardar el valor relativo de la clínica y el laboratorio exponiendo con toda claridad las ocasiones en que se requirió de laparotomías exploradoras, reacciones inmunológicas o tratamientos de prueba para reconocer la naturaleza del proceso patológico.

Entre los medios diagnósticos utilizados por Flores Espinosa cabe destacar nuestro completo acuerdo con lo mencionado en relación a la fijación de superficie, desarrollada por Ruiz Castañeda y a la técnica de hemocultivo ideada por el mismo autor; en nuestro medio han tomado muy justa carta de naturalización y su bondad la podemos comprobar día por día, como pruebas sencillas y reproducibles de tifoidea y especialmente brucelosis.