

Dame SHEILA SHERLOCK DOCTORA HONORIS CAUSA



UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA
Servei de Biblioteques



1500080782



Universitat Autònoma de Barcelona



UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

DOCTORA
HONORIS CAUSA

Dame SHEILA SHERLOCK

DISCURS LLEGIT A LA CERIMÒNIA
D'INVESTIDURA CELEBRADA A LA SALA D'ACTES
DE L'HOSPITAL DE LA VALL D'HEBRON DE BARCELONA
EL DIA 31 DE MAIG DE L'ANY 1991



BELLATERRA, 1991

R.201.774

EDITAT PEL
SERVEI DE PUBLICACIONS
DE LA
UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA
08193 Bellaterra (Barcelona)

IMPRÈS PER GRÁFICAS UNIÓN
Prim, 6 baixos. Terrassa (Barcelona)

Dipòsit legal: B. 20.932-1991

Imprès a Espanya

PRESENTACIÓN
DE
DAME SHEILA SHERLOCK
POR
RAFAEL ESTEBAN MUR

Excelentísimo y Magnífico Señor Rector,
Dignísimas Autoridades,
Queridos Colegas,
Señoras y Señores:

Mi conocimiento de la profesora Sheila Sherlock se remonta a 1970, siendo entonces estudiante de tercer curso de Medicina de la primera promoción de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona. Pasando visita se me ocurrió preguntar algo referente a un paciente cirrótico. La respuesta, que en aquel momento no me pareció demasiado convincente, fue: «cómprate el Sherlock I». Este fue el motivo por el que días más tarde descubrí el *Diseases of the Liver and Biliary System*. Este texto, obra fundamental de Sheila Sherlock editado por primera vez en 1955, constituye un compendio ordenado de la fisiopatología y clínica de las enfermedades hepáticas. Sus ediciones consecutivas, la última de 1989, han sido traducidas a todos los idiomas y han convertido a este texto en el libro de cabecera de todos los interesados por la hepatología.

Desde 1970 no he dejado de utilizar esta obra como libro de texto y me sigue fascinando su capacidad pedagógica, su exposición concisa, su puesta al día permanente y, sobre todo, la extraordinaria habilidad crítica de su autora para seleccionar de la inmensidad de nuevos temas que aparecen en la literatura médica, aquellos que poseen trascendencia real.

Sheila Sherlock nació en 1918 y se licenció en Medicina en la Universidad de Edimburgo en 1945. Su aportación al conocimiento científico de la fisiología y clínica de las enfermedades del hígado abarca multitud de temas. La historia natural de las hepatitis virales y la identificación de formas colestásicas prolongadas, la fisiología y el tratamiento de la ascitis, de la hipertensión portal, son algunos de los temas que ocupan más de setecientas publicaciones en revistas de primera línea internacional. Es casi imposible resumir su trayectoria científica y académica. Es profesora de Medicina de la Universidad de Londres y jefa del Departamento de Medicina del Hospital Royal Free desde 1959. Ha sido senadora en la Universidad de Londres. En 1978 fue nombrada Dama del Imperio Británico. Es Doctora Honoris Causa por las universidades Mount Sinai School of Medicine de Nueva York, Lisboa, Oslo, Aberdeen, Yale, Leuven, Edimburgo y Londres. Es miembro honorario de gran número de sociedades médicas de todo el mundo. Quizás tanto o más importante que su propia aportación a la investigación de las enfermedades hepáticas ha sido su labor personal sentando las bases científicas para el desarrollo de la hepatología como especialidad médica. En este aspecto, el esfuerzo llevado a cabo por Sheila Sherlock desde la Asociación Europea para el Estudio de las Enfermedades del Hígado, aglutinando los esfuerzos de una serie de hepatólogos, como Jean Pierre Benhamou, Joan Rodés, Roger Williams y muchos otros, permitió a los grupos europeos disponer de un instrumento óptimo para el intercambio de conocimientos y la

potenciación de la investigación. Ello ha culminado en la actualidad en una sociedad con más de mil socios de los distintos países europeos y la edición del *Journal of Hepatology*, revista de alto nivel científico.

De la misma forma, junto a su entrañable amigo y maestro de todos, el recientemente desaparecido Hans Popper, Sheila Sherlock fundó la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades del Hígado, que hoy cuenta también con un número muy elevado de socios y que ha permitido editar la revista *Hepatology*, órgano de difusión de esta sociedad y primera revista de la especialidad.

Paralelamente al impulso que Dame Sheila dio a estas instituciones, su trabajo diario en el Royal Free Hospital de Londres constituía un modelo a imitar y su hospitalidad al recibir a numerosos becarios ha permitido a muchos de nosotros adquirir una serie de conocimientos de una enorme utilidad posterior. Solamente citando a los presentes en esta sala, debería hacer mención de ilustres compañeros, como los profesores Jesús Prieto, Fernando Pons Romero, Agustín Caro Paton, Jaime Guardia y tantos otros que recibieron las enseñanzas de Sheila Sherlock y que hoy, desde sus puestos de responsabilidad, ayudan a difundir.

Nuestra universidad promovió recientemente la convocatoria de una Cátedra de Hepatología ubicada en esta unidad docente del Valle de Hebrón. Esta fue una forma de institucionalizar una labor desarrollada en nuestro hospital desde los años sesenta, iniciada por el profesor Ricardo Bacardí y brillantemente ampliada por el profesor Jaime Guardia. De forma progresiva, gracias al trabajo de ellos dos, se ha incorporado un grupo de personas interesadas en el estudio de las enfermedades del hígado. Este hecho ha coincidido con

un avance espectacular de la especialidad. La incorporación de la biología molecular ha permitido establecer el diagnóstico de las hepatitis virales, determinando directamente los ácidos nucleicos en el suero o en tejido hepático, monitorizar la evolución de las hepatitis crónicas e identificar recientemente el virus de la hepatitis C, agente responsable de la hepatitis no A no B. Las nuevas perspectivas terapéuticas en la hipertensión portal, la ascitis, las técnicas no invasivas para el tratamiento de la litiasis biliar y de forma especialmente rotunda la consolidación del transplante hepático, realizándose anualmente miles de ellos en todo el mundo, como tratamiento de la enfermedad hepática irreversible configuran en la actualidad una especialidad médica incontrovertible, que exige la creación de unidades médicas específicas en las que puedan formarse los facultativos interesados.

Junto a los excepcionales méritos científicos de Sheila Sherlock, quisiera destacar también algunos de los rasgos más sobresalientes de su personalidad. Sheila Sherlock es una trabajadora infatigable. Así lo atestigua su inmensa obra científica y asistencial y multitud de anécdotas a lo largo de su carrera profesional. La hemos visto infinidad de veces en sus viajes continuos llegar la primera a la sala de sesiones, mientras los demás aún no se habían recuperado del *jet-lack*, sentarse en primera fila y tomar apuntes como un alumno ejemplar. O como al mediodía, aprovechando un descanso, reunirse con sus colaboradores a escribir un trabajo. O a última hora de la noche, cuando todo el mundo está llegando al límite de la resistencia, aparecer jovial y dispuesta a abrir el baile. En cualquier caso, a la mañana siguiente la encontraremos nuevamente en primera fila tomando sus apuntes.

Sheila Sherlock posee además esa rara cualidad de las personas geniales de hacer que una cosa difícil parezca fácil. Mediante un

proceso de síntesis ultrarrápido es capaz de resumir o aclarar un problema cuando el resto de personas están todavía exponiendo hipótesis. Esta capacidad la demuestra constantemente en sus libros y artículos y es palpable en todas las reuniones. Cuando Sheila Sherlock levanta la mano, se produce en la sala un silencio sepulcral, al mismo tiempo que el orador empieza a sudar, sabiendo de antemano que está solo ante el peligro. Sheila Sherlock se ha ganado a pulso el respeto y la admiración de la comunidad científica internacional. El apoyo que siempre hemos tenido por parte de Dame Sheila acudiendo a cuantas reuniones hemos organizado, ayudándonos desde los distintos comités de redacción en los que participa y desde las sociedades médicas que ha presidido hacen que hoy constituya para nosotros un alto honor proponer a Dame Sheila Sherlock como Doctora Honoris Causa de nuestra universidad en la seguridad de que ello incrementará aún más nuestra relación.

HEPATITIS VÍRICA

POR

SHEILA SHERLOCK



A pesar de haber sido descrita en tiempos remotos, la hepatitis vírica sólo ha empezado a comprenderse hace cincuenta años. La tecnología reciente ha llevado al descubrimiento de las causas y a la explicación de los mecanismos de la lesión hepática, lo cual ha posibilitado unos intentos racionales de control y tratamiento. Este trabajo reúne la secuencia de acontecimientos desde la primera descripción de ictericia epidémica atribuida a Hipócrates (460 - 375 a.C.) (1) hasta la identificación de la estructura real de los genomas virales de los tres tipos más importantes (tabla I). En el siglo VIII, el papa Zacarías consideró la posible naturaleza contagiosa de la ictericia epidémica en una carta a san Bonifacio, arzobispo de Maguncia (2, 3).

A principios del siglo XIX, autores como Bonnet (4) y Bright (5) creyeron que la causa de la ictericia era la inflamación del hígado; sin embargo, el énfasis pasó un tiempo después al papel de la obstrucción biliar. Se consideró que esta obstrucción estaba relacionada con la hinchazón de la ampolla de Vater debida al moco (6). Dicha opinión se vio aparentemente confirmada por dos observaciones. En 1865, Virchow describió el caso de un paciente que falleció víctima de la enfermedad y describió el caso de un paciente que falleció víctima de la enfermedad y descubrió que la parte terminal del canal colédoco estaba obstruida con moco del duode-

TABLA I

Tipo	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV
Genoma	ARN	ADN	ARN	ARN	ARN
Familia	Picornia	Hepadna	Flavi: Pesti	Viroide	Calici
Incubación (días)	15-45	30-180	15-150	30-180	15-60
Transmisión	Fecal Oral	Sangre Saliva	Sangre Saliva	Sangre	Fecal Oral
Ataque agudo	Según edad	Ligero o severo	General. ligero	Ligero o severo	General. ligero
Rash	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Diag. serológico	IgM anti-HAV	IgM anti-HBc HBsAg	Anti-HCV (no en aguda)	IgM anti-HDV	Ninguno
Pico SGPT (ALT)	800-1000	1000-1500	300-800	100-1500	800-1000
Crecim. y dism.	No	No	Sí	No	No
Tratamiento	Sintomático	Sintomático ?Antiviral	Sintomático ?Antiviral	Sintomático ?Antiviral	Sintomático

no (7). Se supuso que la inflamación gastrointestinal se extendía conducto biliar arriba y lo bloqueaba. Se introdujo el término «ictericia catarral». Además, en 1908, Eppinger (8) describió la autopsia de una muchacha de diecinueve años que se tiró por la ventana al día siguiente de ser ingresada en el hospital por padecer ictericia. Macroscópicamente el hígado era normal, pero la mucosa gástrica y duodenal estaba tumefacta y la entrada del colédoco (ampolla de Vater) estaba bloqueada por la inflamación de su pared.

De este modo, hasta los años veinte e incluso hasta más tarde, se siguió sosteniendo la opinión de que la ictericia epidémica era debida a una obstrucción biliar. Sir William Wilcox, en sus *Lumleian Lectures*, leídas en la facultad epónima en 1931, concluía: «parece probable que la enfermedad esté causada por una afección catarral del duodeno y los conductos biliares provocada por organismos que encuentran un ambiente favorable en el tracto intestinal. De este modo, la enfermedad se parece al catarro "común"». Dicha opinión se mantenía a pesar de las pruebas en contra proporcionadas por las grandes epidemias observadas en relación con las campañas militares (10, 11). Este tipo de epidemias fueron señaladas a lo largo de la edad media, así como en el ejército británico destinado en Flandes en 1743 y en el ejército alemán en 1761. Tampoco el ejército napoleónico escapó a ellas en Egipto. Y la enfermedad no respetaba bandos: causó estragos tanto entre unionistas como confederados durante la guerra de Secesión estadounidense (1861-1865); y entre franceses y alemanes, durante la guerra franco-prusiana (1870). La guerra de los bóers en Sudáfrica fue asociada a 648 casos. Durante la Primera Guerra Mundial se observaron epidemias en Egipto, Gallipoli y Salónica (12). La Segunda Guerra Mundial no constituyó una excepción (13). En otoño e invierno de 1940, estalló una gran epidemia en Palestina (14); en El Alamein, el Octavo Ejército se vio asolado por una epidemia de proporciones tan gigantescas que

tuvieron que ser enviados a la batalla soldados enfermos de ictericia. Durante la Segunda Guerra Mundial, las condiciones higiénicas fueron particularmente malas, con abundancia de moscas y de cadáveres mal enterrados. Entre 1942 y 1945, se produjeron 200.000 casos entre las tropas estadounidenses (16) y alrededor de cinco millones entre los ejércitos y la población civil alemanes (17). Aunque se perfeccionaron las herramientas para la investigación de tales pacientes y el momento era maduro para un verdadero progreso en la determinación del tipo de ictericia, la naturaleza del agente infeccioso permaneció sin determinar durante otros veintiséis años.

En 1943, el esfuerzo de guerra se vio tan obstaculizado por las gigantescas epidemias que diezaban los ejércitos, que el Medical Research Council fue invitado a crear, bajo la dirección de Leslie Witts, un equipo que investigara la enfermedad. Entre los invitados a participar se contaban también John McMichael y J. Henry Dible de la Postgraduate Medical School de Londres (ése era su nombre en aquella época) y, en 1943, me uní a ellos como joven miembro del grupo.

La biopsia del hígado por aspiración se introdujo en 1939 (18) y se aplicó entonces a muchos enfermos de «ictericia catarral». La histología hepática no presentaba las características de la obstrucción biliar sino las de una inflamación; de hecho, las de una hepatitis (19, 20). Las pruebas en contra de la ictericia catarral se fueron acumulando. El sondeo del duodeno permitió la aspiración de muestras de bilis y su estudio no confirmó la duodenitis. Las pruebas bioquímicas de la función hepática, recién introducidas, dieron unos resultados que indicaban, no ya una obstrucción biliar, sino una lesión hepatocelular. El concepto de «ictericia catarral» fue abandonado.

Entre 1939 y 1945, la diversidad de las múltiples epidemias de hepatitis sugirió la existencia de más de un tipo. El primero parecía estar relacionado con la administración parenteral de productos sanguíneos contaminados por el agente infeccioso, lo cual había sido sugerido por Lurman en una fecha tan temprana como 1885 (21). Lurman observó ictericia en 1.289 obreros vacunados contra la viruela, mientras que 500 hombres vacunados simultáneamente con una linfa diferente no contrajeron la enfermedad. Posteriormente, aparecieron informes de epidemias de ictericia en niños que habían recibido suero de convaleciente como profiláctico contra el sarampión (22) o la parotiditis (23). La existencia de 5.000 casos de hepatitis aguda entre soldados estadounidenses que habían recibido la vacuna profiláctica contra la fiebre amarilla que se confeccionaba en plasma humano constituyó una prueba definitiva del riesgo de la inoculación sérica (24). Al mismo tiempo, se habían ido produciendo también importantes epidemias de ictericia en clínicas de enfermedades venéreas entre pacientes que habían recibido inyecciones de arsénico. La ictericia aparecía unas diez semanas después de la primera inyección. Las jeringas utilizadas eran viejas, escaseaban y sólo se lavaban mediante enjuague. La incidencia de la hepatitis fue creciendo gradualmente hasta que, al final, más de un 30% de pacientes sifilíticos se vieron afectados por la ictericia. La epidemia finalizó cuando se esterilizaron de forma adecuada las jeringas y las agujas individuales (25, 26). El segundo tipo de hepatitis se transmitía a través del contacto directo o indirecto con heces. Algunos casos esporádicos eran consecuencia de un contacto personal. Se describieron explosivas epidemias cuyos vectores eran agua o comida infectadas (27), presumiblemente por contaminación fecal. Es de fácil comprensión cómo las insalubres condiciones existentes en tiempos de guerra permitieron los recurrentes estallidos de la enfermedad.

A pesar de todo, no se produjo ningún progreso significativo en la determinación de la causa. El supuesto material infeccioso fue inyectado a todo tipo de animales experimentales, incluyendo embriones de cerdos, canarios y gallinas. La investigación tuvo que continuar con humanos, la única especie susceptible. Se utilizaron voluntarios; generalmente, en número reducido y, a menudo, objetores de conciencia, prisioneros o soldados. Los primeros intentos de transmisión fueron realizados por J.D.S. Cameron con el 23º Regimiento (Scottish General Hospital) en Palestina (14). En Gran Bretaña, MacCallum y Bradley (28) produjeron hepatitis en pacientes voluntarios con artritis reumatoide suministrándoles material fecal por vía oral (28); y, en Estados Unidos, Havens y colaboradores (29) también consiguieron una transmisión fecal a prisioneros voluntarios. Se supuso la existencia de dos tipos de virus. Uno fue bautizado IH (hepatitis infecciosa, hoy hepatitis A) y se transmitía fecalmente; el otro, SH (hepatitis sérica, hoy hepatitis B), se difundía parenteralmente. Los estudios con voluntarios mostraron que la infección con cualquier tipo protegía contra la reinfección del otro, aunque no existía inmunidad cruzada entre los dos virus (30, 31). Entre 1956 y 1967, la labor de Saul Krugman, quien llevó a cabo sus estudios de transmisión en la Willowbrook State School de Nueva York, una institución para retrasados mentales en donde la hepatitis viral era una enfermedad epidémica (32), dio como resultado la distinción entre los dos tipos de hepatitis. Un tipo se parecía a la hepatitis infecciosa «clásica» y tenía un periodo de incubación de 30 a 38 días, un periodo relativamente corto de actividad anormal de las transaminasas del suero (entre 3 y 9 días) y un alto grado de contagio. El otro tipo se parecía a la hepatitis sérica y tenía un periodo de incubación más largo (entre 41 y 108 días) y un periodo más largo de actividad anormal de la transaminasa (entre 35 y 200 días). Este segundo tipo era sólo moderadamente contagioso. Los pacientes con el tipo «infeccioso» eran inmunes al tipo «sérico», y

los pacientes con el tipo sérico lo eran a la infección con el tipo infeccioso. Krugman llevó a cabo sus estudios pioneros de acuerdo con el proyecto de código ético sobre experimentación humana de las World Medical Associations.

HEPATITIS B

El esperado progreso tuvo lugar en 1965 cuando los genetistas de Filadelfia, Baruch S. Blumberg y su grupo, publicaron el ya clásico artículo sobre el antígeno Australia. Este grupo estaba estudiando el polimorfismo genético por medio de una técnica de difusión doble de gel agar (placa de Ouchterlöny). El objetivo era encontrar los anticuerpos séricos que se desarrollaban tras la transfusión sanguínea contra las variantes antigénicas no heredadas o previamente adquiridas (34). Durante el curso de este trabajo se observó una reacción de precipitante entre el suero de un aborigen australiano y el de un paciente hemofílico neoyorquino que había recibido muchas transfusiones (33). El antígeno observado recibió el nombre de antígeno Australia. Asimismo, fue detectado en sueros de pacientes con leucemia y, en un primer momento, se pensó en él como test de diagnóstico para esa enfermedad (33). Más tarde, apareció también en el suero de un paciente con síndrome de Down al mismo tiempo que el desarrollo de una hepatitis anictérica crónica. Por último, en abril de 1967, una técnica del laboratorio de Blumberg contrajo hepatitis y en su suero se detectó de forma transitoria el antígeno Australia (35). Con posterioridad, se encontró el antígeno en un 10,4% de los pacientes con hepatitis aguda. La asociación entre antígeno Australia y hepatitis quedó entonces establecida. De este modo, la observación accidental de un grupo ajeno a la investigación hepática y que utilizaba técnicas muy simples inauguró una nueva era en la investigación hepática. En 1976, Ba-

ruch S. Blumberg fue galardonado con el premio Nobel de Fisiología y Medicina. Hoy en día se sabe que el antígeno Australia está en la superficie del virión de hepatitis B y recibe el nombre de antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg).

A continuación, sometiendo suero positivo de antígeno Australia a la microscopía inmunoelectrónica se vieron tres tipos de partículas víricas: unas pequeñas esferas de 20 nm, unos túbulos de 20 nm de diámetro y 100 nm de longitud, así como una partícula más compleja de 32 nm descrita por David Dane del Middlessex Hospital. La partícula de Dane es el virus completo de la hepatitis B (HBV), mientras que las esferas y los túbulos son excesos de proteína viral de superficie (HBsAg). El siguiente progreso importante se produjo en 1971, cuando June Almeida y colegas, del Royal Postgraduate Medical School, aplicaron detergente a las partículas de Dane y, con ayuda de la microscopía inmunoelectrónica, observaron la existencia de dos partículas, superficie y core (37). Las partículas de superficie (HBsAg) representaban, de hecho, al antígeno Australia. Se demostró que no eran infecciosas pero resultaron utilísimas para identificar la sangre de donantes y demás personas que pudieran ser portadoras de hepatitis y difundir la enfermedad. Asimismo, el antígeno de superficie de la hepatitis B proporciona material para la vacuna de la hepatitis B. El core de la partícula de Dane está formado por el núcleo del hepatocito, mientras que las partículas de superficie están producidas en citoplasma.

El core del virión de hepatitis se sometió entonces a un análisis aún más sofisticado. Contiene un antígeno de core que sólo se encuentra en el núcleo del hepatocito. Los anticuerpos al core son de las clases IgM e IgG y pueden detectarse en el plasma. El anticuerpo de la clase IgM virus específico tiene una vida relativamente corta y se utiliza como marcador en la infección de hepatitis B

aguda. Es especialmente útil en la etapa en que el HBsAg ha sido eliminado de la sangre y el anticuerpo de superficie de la hepatitis B no ha aparecido (38).

En 1972, Magnius y Espmark describieron un nuevo complejo antígeno asociado al antígeno Australia (39). Recibió el nombre de antígeno HBe y es un componente polipéptido de bajo peso molecular del core del virus de la hepatitis B. Al igual que el HBsAg, es producido en exceso para los requisitos de la formación de viriones de hepatitis B. El hepatocito segrega al mismo tiempo el antígeno e de la hepatitis B y las partículas del virus infeccioso (las partículas de Dane). Se supone por tanto que la presencia en plasma de HBeAg indica la existencia de partículas del virus y, la presencia de anti-HBe, la ausencia del virus completo.

El core del virión contiene ácido desoxirribonucleico (ADN), circular y bicatenario con un intervalo (fig. 1). La ADN polimerasa también está presente, reparando aparentemente el intervalo. El ADN ha sido clonado en *E. Coli* con expresión de proteínas virales antigénicas. El ADN viral de la hepatitis B puede analizarse en la sangre y en el tejido hepático por medio de la técnica de la transferencia southern (40, 41). El ADN de HBV del suero puede ser un indicador más sensible de replicación viral que la presencia del antígeno e. Prácticamente todos los pacientes positivos del antígeno e son positivos para el ADN de HBV. Los pacientes positivos de anti-HBe son negativos o sólo débilmente positivos a ADN de HBV. Esto puede explicar por qué la sangre de pacientes que son anti-e rara vez transmite la enfermedad. La ausencia de HBsAg en el suero no excluye la presencia de ADN de HBV en el hígado, y, por tanto, que continúe la multiplicación del virus de hepatitis B (42). El pronóstico para el portador sano de hepatitis B con niveles normales de transaminasa sérica es muy diferente de la del

paciente que se presenta en el departamento de gastroenterología con elevados valores de transaminasa y una enfermedad hepática crónica ya establecida. Así, en un estudio austríaco sobre donantes de sangre voluntarios, todas las personas menos una de un total de 161 que habían acudido al hospital con niveles normales de transaminasa mostraron cambios entre normales y modestos en la histología de la biopsia del hígado (43). Los países con altas tasas de portadores de HBsAg presentan tasas aún más altas de exposición a hepatitis B en el pasado, tal como se pone de manifiesto por anti-HBs y anti-HBc de la IgM. Tales personas han tenido la posibilidad de eliminar el virus de hepatitis B. Entre los factores que favorecen la eliminación viral está el género femenino: los hombres tienen seis veces más posibilidades de ser portadores que las mujeres. La latencia de la enfermedad favorece el estado de portador. Aproximadamente un 10% de los pacientes que han contraído hepatitis B de adultos y el 90% de los infectados siendo neonatos no eliminarán HBsAg del suero en el plazo de seis meses. Estos resultados son sólo aproximativos y la cifra de 10% de cronicidad para los adultos es probablemente demasiado elevada.

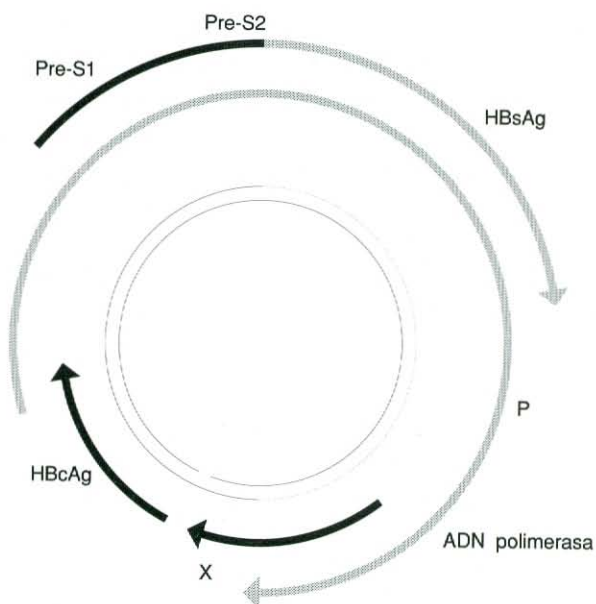


Figura 1. El genoma del virus de hepatitis B.

Epidemiología

La enfermedad se transmite parenteralmente o por contacto estrecho, a menudo sexual. La tasa de HBsAg del portador varía en toso el mundo entre el 0,1% y el 0,2% de Gran Bretaña, Estados Unidos y Escandinavia, el más del 3% de Grecia e Italia meridional y el 10-15% de África y el lejano Oriente. Este porcentaje es incluso mayor en algunas comunidades aisladas: 45% entre los esquimales de Alaska (44) y 85% entre los aborígenes australianos. En las zonas de porcentaje elevado, la infección se transmite probablemente de la madre al neonato o durante la infancia en el seno de la familia. Los homosexuales contraen hepatitis B en función de la duración de la actividad homosexual, el número de contactos sexuales y el contacto anal. La transfusión sanguínea causa la hepatitis B en los países en donde la sangre de donantes no se rastrea para buscar HBsAg y anti-HBc.

Entre los causantes de la infección parenteral se incluyen los instrumentos médicos, la perforación de lóbulos y las manicuras, las inoculaciones profilácticas, las inyecciones subcutáneas, la acupuntura y los tatuajes.

Los drogadictos por vía parenteral contraen hepatitis debido al uso de un instrumental compartido y no estéril. El personal hospitalario en contacto con pacientes y, especialmente con pacientes sanguíneos, suele presentar un porcentaje de portadores mayor que el resto de la comunidad.

Resulta obvio —y lo resultará aún más en el futuro— que la vacuna de la hepatitis B va a tener un importante efecto en la epidemiología de la hepatitis B en todo el mundo. Pero, al margen de este impacto, podemos apreciar ya el efecto de los cambios en ciertos

modos de vida. El miedo al SIDA, por ejemplo, está alterando los patrones sexuales de comportamiento; particularmente, entre los homosexuales.

En las islas Goto, en la prefectura japonesa de Nagasaki, dieron anticuerpos positivos para la hepatitis B (HBsAg+) el 12% de los nacidos entre 1946 y 1950, frente a sólo el 0,6% de los nacidos entre 1971 y 1975. Ambos períodos son, por supuesto, anteriores a la introducción de la vacuna de la hepatitis B. El descenso registrado ha sido atribuido a la mejora de la higiene, de la nutrición y de las condiciones ambientales (45). Los descensos en las tasas de portadores de HBV en los esquimales canadienses han sido atribuidos a la mejor nutrición.

TABLA II

MMWR

Contraste de la incidencia global
de la enfermedad
13/100.00

1988; 37 429

Hepatitis B en Estados Unidos

	1982-85	1985-87
Homosexuales masculinos	21%	9%
Drogadictos intravenosos	15%	27%
Exposición heterosexual	18%	24%
Trabajador sanidad	5%	1%
Transfusión	2	
Diálisis	1	
Subnormal mental	1	

La introducción entre 1981 y 1988 de la vacuna de la hepatitis B ha tenido un efecto en la epidemiología de la hepatitis B en Estados

Unidos (47) (tabla II). La incidencia global ha permanecido relativamente constante, sobre los 13,2 casos por 100.000. La incidencia en homosexuales ha caído, en parte debido al cambio del modo de vida pero, también, a una más rápida aceptación de la vacuna.

El consumo de drogas intravenosas se ha incrementado en Estados Unidos; en especial, entre las poblaciones minoritarias de bajo nivel socioeconómico. Ha aumentado la hepatitis B relacionada con el consumo de drogas y, con ella, la propagación a los contactos sexuales de no consumidores de droga. Esto puede explicar en parte el aumento del porcentaje en quienes tienen una exposición heterosexual.

Los trabajadores de la sanidad muestran una reducción probablemente relacionada con el programa de vacunación contra la hepatitis B que se les ha ofrecido y que han aceptado. Tomadas en su conjunto, estas cifras estadísticas son insatisfactorias. Las estrategias más recientes incluyen una vacunación universal de niños y adolescentes como parte de los programas rutinarios de inmunización de la infancia (48). De este modo, se ofrecería una protección antes de que el individuo eligiera su modo de vida sexual, se convirtiera en drogadicto o entrara a trabajar en el campo de la sanidad. También resultaría protegido ese 32% aproximadamente que contrae hepatitis B sin un factor de riesgo reconocido.

En países como China, Corea, Taiwan, Malaisia, Singapur, Hong Kong y Arabia Saudí, la vacunación masiva de los neonatos se realiza al margen de los marcadores de hepatitis de la madre. En estos países existen esperanzas de controlar la enfermedad en las próximas dos o tres décadas (49). Pero también hay que incluir a países como Australia, Estados Unidos y Gran Bretaña, en donde la transmisión neonatal e infantil es en la actualidad baja. Aunque

nazcan, por ejemplo, en Estados Unidos, donde el modo de vida y la salud han mejorado, los niños del sudeste asiático continúan contagiándose la hepatitis B (50). Resulta evidente, por tanto, que la vacunación universal debe extenderse. La logística de la operación y, en especial, sus costes presentan grandes dificultades. Es excesiva la actual diferencia entre el coste de las vacunas suministradas bajo contratos gubernamentales a los países en vías de desarrollo a aproximadamente un dólar estadounidense por dosis y las de los países desarrollados, donde también son necesarias y cuestan 40 dólares la dosis.

Variantes de la hepatitis B

Se han encontrado en personas vacunadas variantes de la hepatitis B generalmente relacionadas con los antígenos del core. Esto indica que el control último de la infección de hepatitis B quizá no radique en las vacunas disponibles hoy en día.

El HBV 2 fue reconocido por primera vez en niños vacunados de Senegal (51). También fue descrito en París, en soldados que habían servido con frecuencia en el extranjero o habían recibido una transfusión de sangre. Se trata de pacientes HBsAg+ pero que carecen de anti-HBc y e. No suelen mostrar ADN de HBV. El virus no es neutralizado por anti-HBs. Presumiblemente, el agente comparte los determinantes antigénicos S y pre-S2, pero difiere del HBV 2 en el antígeno de core. Este tipo atípico ha sido descrito también en Taiwan (52), Nueva Zelanda (53) y España (54). Otra variante, descrita en Italia (55) y Londres (56), muestra una incapacidad para desarrollar HBeAg. Es un péptido derivado por traducción continuada de la región pre-core del virión de hepatitis B. Una mutación al final de esta región puede dar lugar a un codón de

terminación debido a la traducción (TAG), que impediría la producción de HBeAg. Así, un paciente puede tener una hepatitis crónica activa severa y, sin embargo, ser negativo al HBeAg del suero, pero positivo al HBeAb del suero (57). Esta variante se encuentra sobre todo en los países mediterráneos y en el lejano Oriente.

Se ha dado el caso de un homosexual HIV positivo que era HBsAg positivo y carecía de anti-HBc pero tenía niveles extraordinariamente elevados de ADN de HBV del suero (58). Era positivo al antígeno e de hepatitis y competente a la replicación viral de hepatitis B. Las mutaciones se encontraron en las regiones pre-core y core, con una producción de una nueva proteína del core.

Tales variantes son de una importancia global y aún se describirán más. Ponen en cuestión la eficacia en algunas áreas de la actual vacuna de la hepatitis B y explican el hecho de que algunos pacientes, en particular en el lejano Oriente, tengan una enfermedad hepática activa severa y no respondan a la terapia antiviral siendo, sin embargo, HBeAg- y HBeAb+. Quizá se hagan necesarios nuevos marcadores de hepatitis B.

Tratamiento

Muchos pacientes con hepatitis B crónica llevan vidas normales. Una gran tranquilidad impedirá la introspección por parte del paciente. Habrá que evitar el exceso de fatiga, aunque el reposo en la cama no constituye una ayuda. La buena forma física se alienta mediante ejercicios graduados.

Es necesario hacer una distinción entre los estadios replicativos e integrados de la enfermedad. Durante la fase de replicación viral

aguda, el suero del paciente es positivo al HBeAg y el ADN de HBV. En alguna etapa, el genoma viral de hepatitis B se convierte en una parte integral del genoma del huésped, con lo que los genes virales son transcritos junto con los del huésped. Los hepatocitos segregan HBsAg aunque el HBsAg del suero está ausente, el anti-HBe se desarrolla y el ADN de HBV ya no puede ser detectado.

El tratamiento está dirigido a controlar la infecciosidad, erradicando el virus e impidiendo el desarrollo de cirrosis y, por tanto, posiblemente, de carcinoma hepatocelular. Es raro, con cualquier tratamiento, conseguir librar realmente al paciente del virus de hepatitis B. En la etapa replicativa (HBeAg y ADN de HBV positivos), puede conseguirse una reducción o un cese de la necrosis inflamatoria de los hepatocitos mediante una terapia antiviral con éxito. En tales pacientes, hay que considerar el interferón alfa, ya sea linfoblastoide o recombinante (59). El tratamiento completo son diez millones de unidades intramuscularmente tres veces por semana durante doce semanas. Los efectos secundarios incluyen malestar, fiebre y pequeños descensos en los recuentos de glóbulos blancos y plaquetas. Una respuesta positiva presenta una pérdida de HBeAg y ADN de HBV y un aumento pasajero de transaminasas hacia las ocho semanas mientras se someten a lisis las células infectadas. Al final, las apariencias de la biopsia de hígado presentan menos inflamación y necrosis hepatocelular. El HBeAb del suero aparece tras unos seis meses. El HBsAg es eliminado sólo en un 5%-10%, generalmente cuando el paciente es tratado muy pronto después del contagio de la enfermedad.

Debe considerarse el tratamiento antiviral para el paciente positivo al antígeno HBe que pueda propagar la hepatitis B. Es probable que respondan a él los adultos descubiertos poco después de la infección, HIV negativos, con bajos valores de ADN de HBV séri-

co, altas transaminasas y apariencias activas en la biopsia de hígado. En pacientes bien escogidos, puede esperarse un porcentaje de respuesta del 30%-40% (fig. 2). Un buen candidato es una persona con una clara exposición que desarrolle un ataque agudo de hepatitis B y siga HBsAg+ y HBeAb+ al cabo de seis meses. Los orientales no responden. Los corticosteroides intensifican la replicación viral y, tras la retirada de la medicación, se produce un rebote inmunológico que resulta en una caída de marcadores virales, incluyendo ADN de HBV. La inmunocompetencia queda restaurada y las células que expresan antígenos virales diana son destruidas. Tras los corticosteroides, se suministra un tratamiento completo de interferón. No obstante, esta rutina puede ser peligrosa; intensificar la respuesta inmunológica mediante corticosteroides y luego retirarlos puede conducir a una lesión hepatocelular. Esta terapia, por tanto, no debe utilizarse en pacientes con enfermedades hepáticas severas que se manifiesten con rasgos como la ictericia o la ascitis.

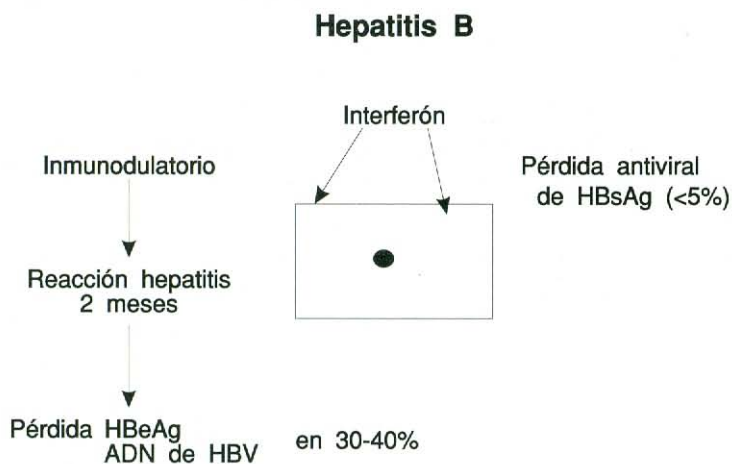


Figura 2. El tratamiento de la infección de hepatitis B crónica con interferón alfa recombinante.

Una prueba controlada que comparaba el interferón sólo con prednisolone seguido de interferón no ha mostrado ventajas en favor de la terapia combinada (60). Sin embargo, un subgrupo con transaminasas séricas iniciales inferiores a 100 UI/dl (normal: <40) mostró mejores resultados al utilizar el tratamiento de prednisolone. La dosis es de 30 mg diarios, que se reducen a cero a lo largo de dos semanas; se descansa dos semanas, y se suministra luego interferón según el tratamiento normal de tres meses.

Al margen de las medidas generales, no hay un tratamiento bien definido para los pacientes con HBeAg y ADN de HBV negativos en la etapa integrada de la enfermedad. Si el paciente está libre de síntomas, o presenta sólo síntomas ligeros, sólo hay que recomendar medidas conservadoras.

Los pacientes HBsAg+ con hepatitis crónica o cirrosis (en especial, hombres y mayores de cuarenta y cinco años) deberían ser examinados regularmente de forma que el carcinoma hepatocelular pudiera diagnosticarse en cuanto la resección quirúrgica fuera posible. Habría que medir la alfa-fetoproteína del suero y realizar un examen mediante ultrasonidos a intervalos de seis meses. También hay que considerar la posibilidad de vacunar contra la hepatitis B a los contactos cercanos y a los miembros de la familia.

Virus delta (virus de hepatitis D; HDV)

En 1977, Rizetto y colegas, trabajando en Turín, reconocieron un nuevo sistema antígeno-anticuerpo en los núcleos de hepatocitos de pacientes HBsAg+ y lo denominaron delta (61, 62). El agente delta es una partícula muy pequeña de ARN cubierta de HBsAg (fig. 3). Se cree que es un virus defectuoso dependiente del HBsAg

para su supervivencia. Es muy infeccioso y puede inducir hepatitis en un huésped HBsAg+.

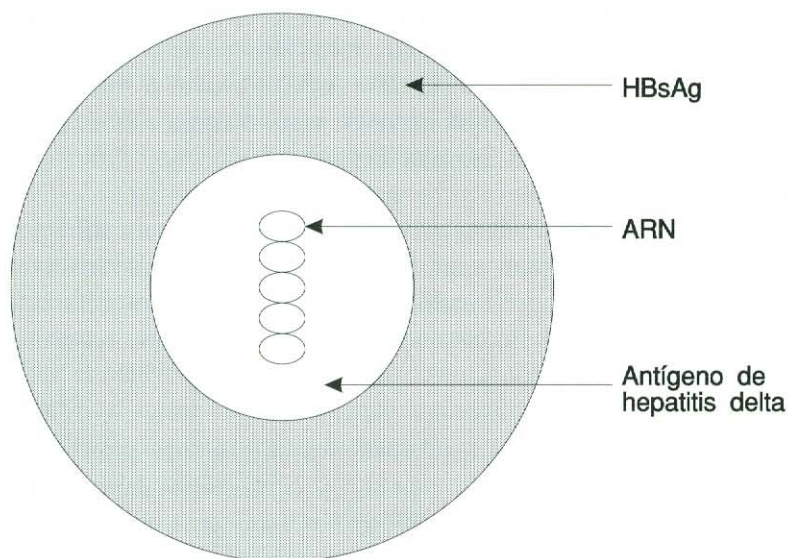


Figura 3. El virus delta.

Hasta aproximadamente un mes después de la infección, pueden encontrarse en la circulación. A continuación, aparecen anticuerpos y disminuyen los niveles de agente delta. El diagnóstico de una infección delta aguda se realiza buscando niveles elevados de anti-delta de la IgM del suero. La hepatitis delta crónica viene marcada por un aumento del anti-delta de la IgM hasta una concentración elevada. El diagnóstico también puede realizarse buscando un agente delta antihepático utilizando el anti-delta ligado a la inmunoperoxidasa. Los chimpancés portadores de HBsAg son vulnerables a la infección delta.

Epidemiología

La infección fue descrita por primera vez en portadores de HBsAg del sur de Italia, muchos de ellos drogadictos; sin embargo, en la actualidad se encuentra en todo el mundo, predominantemente en pacientes HBsAg+ que han recibido múltiples transfusiones o en drogadictos. Suele contagiarse parenteralmente a través de la sangre o de sus productos. En el sur de Italia se ha observado contagio intrafamiliar cuando existe hacinamiento. No se ha descubierto transmisión vertical y la enfermedad es rara entre los homosexuales. Se han detectado epidemias de infección delta en Venezuela, donde la tasa de portadores de HBsAg es alta (63). La infección delta puede ser endémica en ciertas partes de la cuenca mediterránea y el tercer mundo.

El cuadro depende de si el huésped está infectado con delta y hepatitis B al mismo tiempo, o de si hay una superinfección de un portador de hepatitis B crónica con delta. Con la coinfección la hepatitis aguda se encuentra autolimitada porque delta no puede sobrevivir a la antigenemia pasajera de HBs. Sin embargo, el ataque puede ser fulminante y aproximadamente un tercio de la hepatitis B fulminante está relacionada con una infección delta coincidente (67).

Con superinfección, el ataque agudo puede ser severo e incluso fulminante, o puede estar marcado sólo por un aumento de los niveles de transaminasas del suero. Habría que considerar siempre la infección delta en todo portador de hepatitis B, a menudo clínicamente estable, que tenga una recaída. La infección delta reduce la síntesis viral de la hepatitis B activa. Sin embargo, la hepatitis crónica resultante se ve acelerada. El cáncer hepatocelular parece menos común en pacientes con delta, pero no es seguro que esto se

produzca como consecuencia de una inhibición debida al agente delta o por una progresión tan rápida de la lesión hepática que la muerte ocurre antes de que el cáncer pueda desarrollarse.

La vacuna de la hepatitis B, al prevenir dicha infección, también protege contra delta. La superinfección delta acelera el progreso de la hepatitis B crónica (64). Sólo ha habido intentos limitados de controlar la infección delta utilizando terapia antiviral. Cinco pacientes con infección delta crónica fueron tratados con interferón linfoblastoide (unidades de 10 mg/m^2 , tres veces por semana durante tres meses), y seguidos durante un año (65). Tres perdieron el ARN delta de su suero y dos presentaron una marcada caída. Estos cambios persistieron durante un año, pero en un paciente reapareció el ARN de HDV y una biopsia del hígado mostró el antígeno viral delta. Los valores de la transaminasa sérica sólo mejoraron en tres casos. Es evidente que tales observaciones deben extenderse. Las recaídas tras la terapia parecen probables.

Los trasplantes hepáticos en pacientes positivos para el HBV y el virus delta se ven seguidos por la recurrencia de los virus y, generalmente, por una evolución insatisfactoria.

HEPATITIS C

La disponibilidad de marcadores serológicos específicos para diagnosticar infecciones de los virus A y B de hepatitis no resuelven el problema de diagnóstico de la hepatitis aguda y crónica; en especial, la que se desarrolla tras una transfusión de sangre. Siempre se había sospechado una tercera categoría principal pero, en ausencia de un test de diagnóstico, se la designó como hepatitis de virus tipo no A-no B. La reciente identificación de este tercer tipo,

ahora llamado virus de la hepatitis C (HCV), fue el resultado de una investigación llevada a cabo por un equipo de la Chiron Corporation de California con la cooperación de los Centers of Disease Control de Atlanta (EE UU). Se sabía que la hepatitis no A-no B de postransfusión podía transmitirse a los chimpancés y, a partir de ese animal y del plasma de donantes conocidos de sangre infecciosa, se consiguió una muestra de plasma de alta infecciosidad. El ARN de este pellet de plasma se extrajo y se preparó con transcriptasa inversa una copia de ADN. De este modo, insertando fragmentos del genoma en un vector de plasma y clonándolo en *E. Coli*, se elaboró una biblioteca de ADNc. Se prepararon clones que expresaban diferentes proteínas; éstas fueron sometidas a un rastreo con un suero de convaleciente no A-no B que se suponía que contenía anticuerpos contra el hipotético agente no A-no B. Por último, tras probar millones de clones y tras seis años de arduo trabajo, se encontró un clon virus específico que reaccionaba con anticuerpos en el suero de convaleciente (66). Este ADNc de HCV se clonó en levadura y se llevó a cabo un ensayo serológico que detectaba anticuerpo para una parte (determinante antigénico) del HCV (67). Los resultados se confirmaron con seroconversión tanto en chimpancés infectados como en pacientes con la enfermedad contraída naturalmente (67). El test de anticuerpos fue posteriormente validado bajo código frente a un panel de sueros de donantes de los que se sabía que eran transmisores de hepatitis no A-no B. Este panel, sostenido por Harvet Alter de los National Institutes of Health, había previamente derrotado a todos los candidatos al título de la verdadera hepatitis no A-no B (67).

El HCV es virus de ARN de cadena simple, con membrana, y tiene un marco de lectura (fig. 4). Su tamaño es de 50-60 nm y contiene alrededor de 10.000 nucleótidos. Las partículas virales no han sido visualizadas mediante microscopía inmunoelectrónica. Se

creo que el agente es un pariente lejano del grupo de los flavivirus, al que pertenece la fiebre amarilla. El purificado y polipéptico antígeno vírico (C 100-3) proviene probablemente de la nucleocápsida del virus. Ha sido expresado en el interior de la levadura, se ha estabilizado y se utiliza para preparar ensayos para el anticuerpo de hepatitis C (anti-HCV). El test ELISA está disponible en muchas partes del mundo. Se espera que pueda conseguirse en Estados Unidos en el verano de 1990. Quizá pueda conseguirse también un radioinmunoensayo.

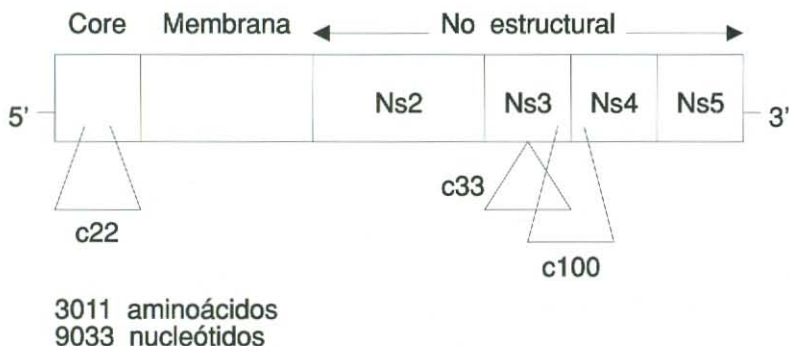


Figura 4. Alineación esquemática de las poliproteínas codificadas por el virus de hepatitis C (HCV). Se muestra la situación relativa de las proteínas viral individuales C22, C33 y C100. Se indican las zonas supuestas en las poliproteínas codificadas del HCV.

Hay que hacer hincapié en que el presente test anti-HCV ELISA pertenece a una primera generación y es relativamente insensible. Sólo representa un anticuerpo a una parte del virus, cuya partícula no ha sido identificada. Puede verse alterado por el nivel de globulinas del suero circulantes; en especial, en hepatitis crónica activa

autoinmune (68). El test anti-HCV actualmente disponible demostrará como máximo un procedimiento de rastreo.

Se ha utilizado una reacción en cadena de ADNc/polimerasa para mostrar secuencias virales de hepatitis C (ADN de HCV) en hígado y suero. Suelen estar presentes en quienes dan positivo al test anti-HCV. Esto confirma que muchos pacientes son virémicos. También se han detectado en pacientes negativos para anti-HCV, por lo que el test de anticuerpos actualmente disponible quizá subestime la prevalencia de infecciones de HCV (69). Por el momento, el test ARN de HCV es un test de investigación.

Tenemos todavía mucho camino por delante antes de que podamos saber de la hepatitis C tanto como lo que sabemos de las hepatitis A y B (70).

Relación del anti-HCV con el estadio de la enfermedad

Existe un plazo medio de entre unos cuatro meses y un año entre el incremento máximo en los valores de la transaminasa del suero y la aparición de HCV sérico. El anticuerpo aparece casi seis meses después de la transfusión y casi cuatro meses después de la hepatitis aguda (71).

En la hepatitis C esporádica y comunitariamente adquirida, el período es inferior a seis semanas en un 50% de los enfermos e inferior a seis meses en otro 40% (70). Debido a esta brevedad, el anti-HCV es inútil a la hora de diagnosticar la hepatitis C aguda y se necesitan muestras de sangre recientes. Es más, durante dicho período, la sangre continúa siendo infecciosa, como lo indica un test positivo para ARN de HCV en plasma (69). Rara vez puede el

anti-HCV perderse pronto en el curso de la infección aguda y esto conlleva la dificultad en el diagnóstico. En pacientes con infección de hepatitis C crónica por transfusión, el anticuerpo persiste durante al menos seis años; perdura incluso hasta veinticuatro años y probablemente mucho más. La pérdida de anticuerpo parece ser extremadamente rara.

Relación del virus de hepatitis C con la transfusión de sangre y los productos sanguíneos

Alrededor del 90% de la hepatitis por transfusión es del tipo no A-no B cuando la sangre del donante ha sido previamente rastreada en busca de marcadores de hepatitis B. De hecho, se ha descubierto que el 87% de los donantes infecciosos son anti-HCV positivos. Hay variaciones geográficas en la positividad anti-HCV y, de ahí, la prevalencia de hepatitis de postransfusión (70, 71, 72, 73). En Estados Unidos y Gran Bretaña, un 0,5% de los donantes de sangre son positivos. En Nueva York, el nivel es más alto: el 1,4% de los donantes de sangre presentan anti-HCV, con resultados más altos entre los negros (8%) que entre los hispanos (7,1%) (73). En Japón, el porcentaje es de un 1,5%; en Canadá, del 6%; y, en España, del 1,2%. La hepatitis de postransfusión está disminuyendo a medida que aumentan las restricciones sobre las donaciones de sangre y se realizan tests de HIV rutinarios. En la actualidad, en Estados Unidos, un 6% de las transfusiones de sangre se ven seguidas de infección de hepatitis C. Se espera que el establecimiento de pruebas de sangre anti-HCV rutinarias a los donantes conduzca a un descenso del 2% en las hepatitis de postransfusión. Los marcadores séricos sustitutos (anti-HBC y transferasa alanina) utilizados corrientemente en los donantes de sangre, habrían detectado sólo la mitad de los portadores de HCV. Probablemente seguirán siendo utilizados. El

anti-HBc del suero es un útil marcador de la presencia de hepatitis B y un marcador secundario de la infección de HIV. Las valoraciones de ALT del suero pueden coger sangre de personas portadoras de hepatitis C que están en el período comprendido entre la infección y la aparición de anti-HCV circulante.

Antes, los hemofílicos eran infectados a través de los productos sanguíneos (principalmente, factor VIII, IX y crioglobulina). Muestran una prevalencia del anticuerpo superior al 50% en Estados Unidos y al 90% en Gran Bretaña. La preparación actual de productos sanguíneos mediante inactivación por calor destruye el virus de hepatitis C.

Hepatitis C esporádica y otros grupos de riesgo

En Estados Unidos, entre el 40% y el 50% de los pacientes con hepatitis no A-no B no tienen una fuente de infección conocida. Sólo entre un 5% y un 10% de los pacientes habían recibido una transfusión de sangre previa; la difusión esporádica es mucho más importante (70). Se considera que la infección de virus no A-no B (presumiblemente debida a hepatitis C) es responsable anualmente de 15.000 casos de hepatitis crónica activa y cirrosis. Los drogadictos por vía intravenosa presentan una tasa muy elevada de positivos al test anti-HCV (75%).

La exposición a la sangre en el lugar de trabajo es una forma poco frecuente de infección. La difusión sexual es rara. Esto queda enfatizado por la prevalencia inferior al 4% en homosexuales masculinos promiscuos, apenas algo más que la tasa general de portadores. En un estudio español, sólo el 6% de los contactos heterosexuales de los drogadictos eran positivos (71). Sin embargo,

los cónyuges de pacientes hemofílicos anti-HCV positivos han resultado positivos en las pruebas y el anticuerpo se ha ligado a parejas sexuales múltiples (74). En un elegante estudio, se aparearon chimpancés infectados con no A-no B aguda y crónica, y se dejó la descendencia en contacto con los padres. No A-no B no se desarrolla (75). El riesgo de difusión sexual e intrafamiliar parece muy bajo y el paciente puede estar tranquilo en ese aspecto.

Hepatitis C aguda

La enfermedad tiene un período de incubación de cinco a doce semanas. Sólo el 25% de los enfermos son ictericos y el paciente puede ser completamente asintomático. Sin embargo, aunque muy raras veces, la enfermedad puede ser fulminante. El paciente HIV positivo puede tener un curso rápidamente progresivo (76).

Pueden presentarse como complicaciones anemia aplásica, agranulocitosis y neuropatía periférica. Las transaminasas del suero son sólo moderadamente elevadas, alrededor de quince veces el límite superior de lo normal.

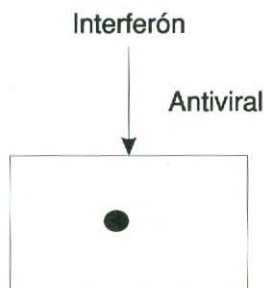
Hepatitis crónica

Al año, aproximadamente la mitad de los enfermos de hepatitis de postransfusión tendrán todavía elevados niveles de transaminasas del suero. La mayoría de dichos pacientes desarrollarán hepatitis crónica y un 20% padecerá cirrosis. La indicación en el caso de transfusión de sangre infecciosa varía desde el trauma hasta las complicaciones obstétricas y todas las variedades de operaciones quirúrgicas. La cantidad de sangre recibida puede ser tan pequeña

como la unidad. La enfermedad es más común en mujeres, quizá porque sufren más operaciones. La hepatitis C es una causa frecuente de hepatitis crónica y cirrosis. La enfermedad es insidiosa y está marcada por transaminasas del suero fluctuantes.

El tratamiento con interferón tiene éxito en un 50% de los casos, pero las recaídas son frecuentes (fig. 5 y 6). La infección de hepatitis C parece ser una asociación frecuente del cáncer hepatocelular.

Hepatitis C



Transaminasa	Persistentemente normal	50%
	Parcialmente normal	25%
	Recaída	50-80%

Figura 5. La terapia de interferón para la infección de hepatitis C crónica.

Las transfusiones de sangre pueden haber sido recibidas hasta veinticinco años atrás. La frecuencia del desarrollo de la cronicidad es la misma en la enfermedad esporádica, adquirida comunitariamente, que en la transmitida de forma parenteral.

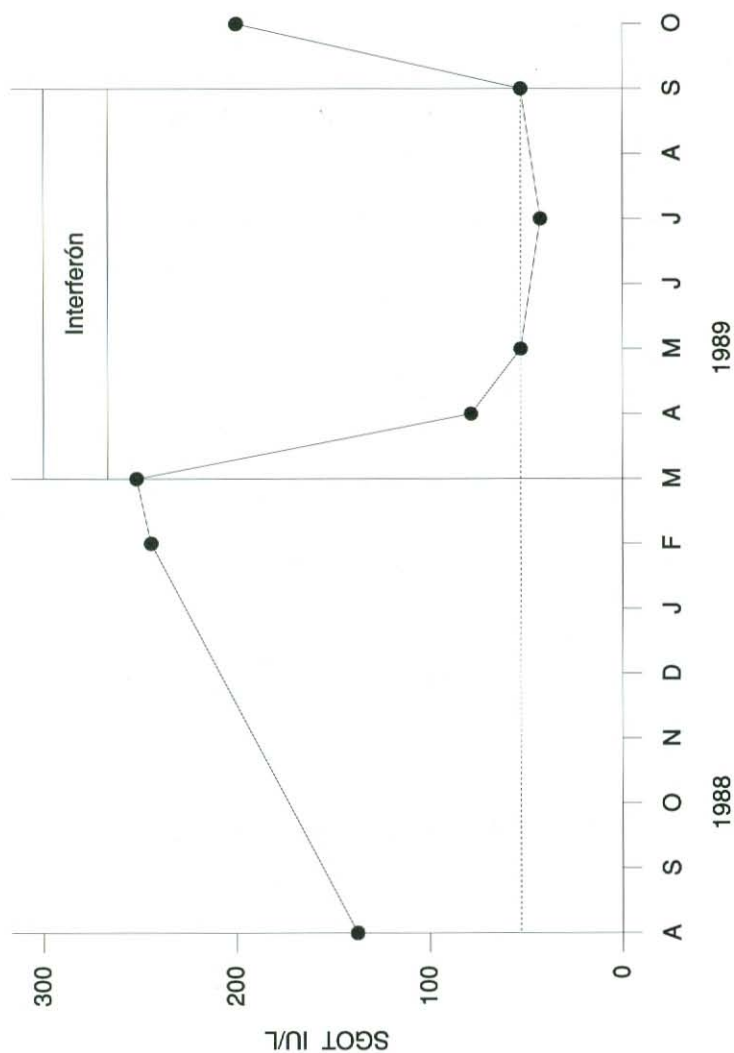


Figura 6. El paciente con hepatitis C crónica fue tratado con interferón subcutáneo. Las transaminasas séricas (SGOT) cayeron rápidamente al empezar la terapia pero se produjo una recaída tras el cese de las inyecciones.

El paciente con hepatitis crónica presenta la fatiga como principal síntoma. El diagnóstico sólo puede hacerse cuando se descubren transaminasas del suero elevadas en el curso de un análisis de sangre rutinario. La hepatitis C crónica es a menudo asintomática: El interrogatorio directo puede revelar la existencia de una transfusión de sangre. Puede haber historia pasada no significativa.

El curso es lento, marcado por transaminasa fluctuante («yo-yo») a lo largo de muchos años. Una valoración ecuaníme probablemente representa un episodio de viremia de hepatitis C. En la presentación, las transaminasas séricas raramente exceden 6 veces el límite superior de lo normal y la media es de 3 veces. Los niveles de albúmina sérica y bilirrubina suelen ser normales en la presentación y cambian lentamente con el tiempo. El tiempo de la protrombina es normal. Son raros los indicios de hipertensión portal, la esplenomegalia está presente sólo en la mitad de los casos en la presentación. Las hemorragias debido a varices esofágicas son raras antes de un estado avanzado de la enfermedad. La trombocitopenia se desarrolla con el aumento del tamaño del bazo. El anti-HCV sérico permanece positivo.

Histología hepática

No es diagnóstica pero a menudo forma un esquema característico. Los cambios incluyen expansión en las zonas portales con fibrosis y agregados linfoides. En el parénquima acinar se ve actividad lobular y cambio graso. A veces pueden observarse anormalidades en las vías biliares. El cuadro histológico más característico es de la hepatitis crónica activa ligera, a menudo en la frontera entre la crónica persistente y la crónica activa. La hepatitis crónica activa puede coexistir con cirrosis o el cuadro puede ser simplemente el de

una cirrosis inactiva. Las apariencias no tienen relación con el tiempo transcurrido desde la transfusión de sangre o con los niveles de transaminasa en la presentación. La biopsia del hígado es esencial para el diagnóstico, para evaluar la actividad y seguir el tratamiento.

Tratamiento

La gente mayor con una infección de hepatitis C de postranfusión fallece, por lo general, debido a alguna otra causa antes de que la enfermedad viral hepatitis C haya progresado lo suficiente como para producir la insuficiencia hepática. En tales pacientes, con valores de transaminasas del suero sólo modestamente incrementados y una hepatitis crónica activa ligera en la biopsia hepática, tranquilizarlos puede ser todo lo necesario.

En los pacientes más jóvenes, particularmente aquellos con una biopsia activa y elevados niveles de transaminasa, es necesario considerar el tratamiento antiviral, dado que corren el riesgo de desarrollar una cirrosis. No hay que dar interferones si no es en el contexto de pruebas clínicas controladas. El interferón linfoblastoide o recombinante parece producir resultados equivalentes. El tratamiento normal es de tres millones de unidades, por inyección subcutánea, tres veces a la semana durante seis meses o incluso un año (77, 78). En una gran prueba controlada, el 46% de los pacientes tratados normalizaron, o casi normalizaron, sus niveles de transaminasas del suero y la histología hepática mostró una regresión de la infiltración celular (77). En otro, el 48% de los pacientes tratados con interferón tuvieron una respuesta completa definida como un descenso en los valores medios de transaminasas del suero hasta las cantidades normales durante la terapia (78). El efecto be-

neficioso sobre las transaminasas del suero suele observarse en el plazo de cuatro semanas tras el comienzo de la terapia, por lo que es posible poder tomar pronto una decisión sobre si continuarla o no por seis meses completos. Un millón de unidades, subcutáneamente, tres veces por semana no dan tan buenos resultados como tres millones de unidades (77).

Por desgracia, en un 51% de los casos en los que se suministraron tres millones de unidades de interferón se produjo una recaída en el plazo de seis meses tras la conclusión del tratamiento (77). En otra prueba, sólo el 10% de los pacientes tratados tenían transaminasas del suero normales entre seis y doce meses después de la interrupción del tratamiento (78). Estos resultados dan un porcentaje de respuesta positiva global del 25%. De haber sido más largo el seguimiento, se podrían haber registrado más recaídas. Las pacientes femeninas, sin cirrosis y con altos niveles de transaminasas del suero, dan mejores resultados. Estos insatisfactorios resultados a largo plazo tienen que sopesarse frente a la naturaleza por lo general suave de la enfermedad y el coste y los efectos secundarios del interferón. Sin lugar a dudas, tendrán que considerarse diferentes estrategias. Éstas podrían incluir interferón a largo plazo en pequeñas dosis de por vida y el tratamiento intermitente cuando las transaminasas del suero aumenten y la viremia probablemente se incremente.

Relación con la hepatitis crónica activa autoinmune

No cabe duda de que en el pasado muchos pacientes fueron erróneamente diagnosticados con hepatitis crónica activa autoinmune cuando en realidad parecían una infección provocada por el virus de la hepatitis C. La diferencia viene dada por el anti-HCV posi-

vo, la ausencia de grandes concentraciones de anticuerpos antinucleares y antiactina circulantes y la ausencia de rápida mejoría tras suministrar prednisolona (79). Sin embargo, se han descrito pacientes anti-HCV positivos con autoanticuerpos positivos en circulación, incluyendo los del tipo 1 hígado/riñón (anti-LKM 1). Estos resultados son difíciles de explicar. La hepatitis C podría ser una verdadera hepatitis crónica activa autoinmune desencadenante de autoantígenos. De modo alternativo, el test anti-HCV podría ser un falso positivo relacionado con la hiperglobulemia de la hepatitis crónica activa autoinmune (68). Se esperan los resultados de los tests de ARN de HCV sobre el hígado y el plasma de estos pacientes superpuestos.

Relación con el carcinoma hepatocelular

Se han descubierto tests HCV positivos en pacientes con carcinoma hepatocelular, con variaciones que van desde el casi 50% de Japón al 17% de Estados Unidos. En Italia, se encontró el anti-HCV en el plasma del 65% de los pacientes con cáncer hepatocelular que carecían de marcadores de la infección de hepatitis B (80) y, en España, el 75% de los pacientes con cáncer hepatocelular eran anti-HCV positivos (81). El anti-HCV ha sido asociado con el cáncer hepatocelular que se desarrolla en pacientes con cirrosis alcohólica. El anti-HCV y los marcadores de hepatitis B pueden coexistir. Se ha indicado que la hepatitis C podría actuar como desencadenante para el cáncer hepatocelular en pacientes con cirrosis de varias etiologías, incluyendo la alcohólica (81). Es difícil creer que HCV esté tan extendido en pacientes con cáncer hepatocelular de todas las etiologías, por lo que parece haber una asociación más estrecha entre HCV y cáncer en el hígado cirrótico que en el no cirrótico. Todo ello ha llevado a poner en duda la validez del test anti-HCV

en presencia de cirrosis. De todos modos, está aún por confirmarse una asociación causal entre HCV y cáncer hepatocelular. En particular, si se encontrará ARN de HCV en el tumor y las partes adyacentes del hígado de pacientes cuya sangre es positiva para el anti-HCV.

¿Hay otros virus causantes de hepatitis no A-no B?

Los tests anti-HCV actualmente disponibles detectan sólo el 87% de los donantes de sangre transmisores conocidos de hepatitis no A y no B. El fracaso en la identificación del restante 13% podría estar relacionado con la insensibilidad del test, aun cuando en algunos de ellos es negativa la más sensible reacción en cadena de la polimerasa. En Londres, entre el 10% y el 15% de los pacientes con hepatitis no A y no B son HCV negativos. Parece posible la existencia de otros agentes responsables de una pequeña proporción de infecciones no A no B esporádicas y poshepatitis. En el futuro quizá tengamos que extender el alfabeto de la hepatitis a la hepatitis F, G, H, etc.

VIRUS A

La identificación del agente causal de esta infección se produjo en 1973, cuando Feinstone y colaboradores (82) describieron mediante microscopía inmunoelectrónica partículas viroides de 27 nm en las heces de voluntarios infectados con la cepa de Krugman de la hepatitis MS1 (hepatitis viral de tipo A). El agente resultó ser un picornavirus de ARN con simetría cúbica. La estructura molecular del ARN viral ha sido caracterizada. Se ha transmitido a títis y chimpancés y criado en cultivos fetales y explantes primarios de

hígado de tífí (83). Probablemente es directamente citopático. No han sido identificados portadores crónicos.

En los países en vías de desarrollo la infección es prácticamente universal durante la infancia aunque, a menudo, clínicamente inaparente. Por el contrario, en los países muy desarrollados, la hepatitis A es rara en la infancia. Por ello, el número de personas que poseen el anticuerpo adquirido durante la infancia, y son por tanto inmunes a la infección, varía en función de los países. En la India, esta tasa es prácticamente del 100%. En Nueva York, el anticuerpo se encuentra en aproximadamente el 60% de los adultos. En cambio, en la higiénica Suiza, sólo en el 29%. Esto explica cómo la fuerza de la incidencia por millar de hepatitis no-amébrica en el ejército británico en la India durante 1944 fue de 55 por 1000 en los oficiales ingleses, del 28 por 1000 en otros rangos ingleses y sólo del 5,5 por 1000 en los oficiales indios y otros rangos que se habían visto claramente expuestos en la infancia y eran inmunes. Con la mejora de la higiene, la prevalencia está disminuyendo en todo el mundo. Cada vez se ven más afectados los jóvenes no previamente expuestos y que visitan áreas endémicas.

Algunos casos esporádicos son consecuencia de un contacto personal. Se han visto epidemias explosivas cuyos vectores han sido el agua o los alimentos. Es probable que tales epidemias sean más serias en un país desarrollado, donde es baja la prevalencia del anticuerpo en la población. Un ejemplo de esto es la reciente epidemia relacionada con la fruta congelada, que afectó a los asistentes a una cena de la Sociedad de Farmacéuticos. Se conocen tres epidemias causadas por la ingestión de almejas y ostras crudas criadas en aguas contaminadas.

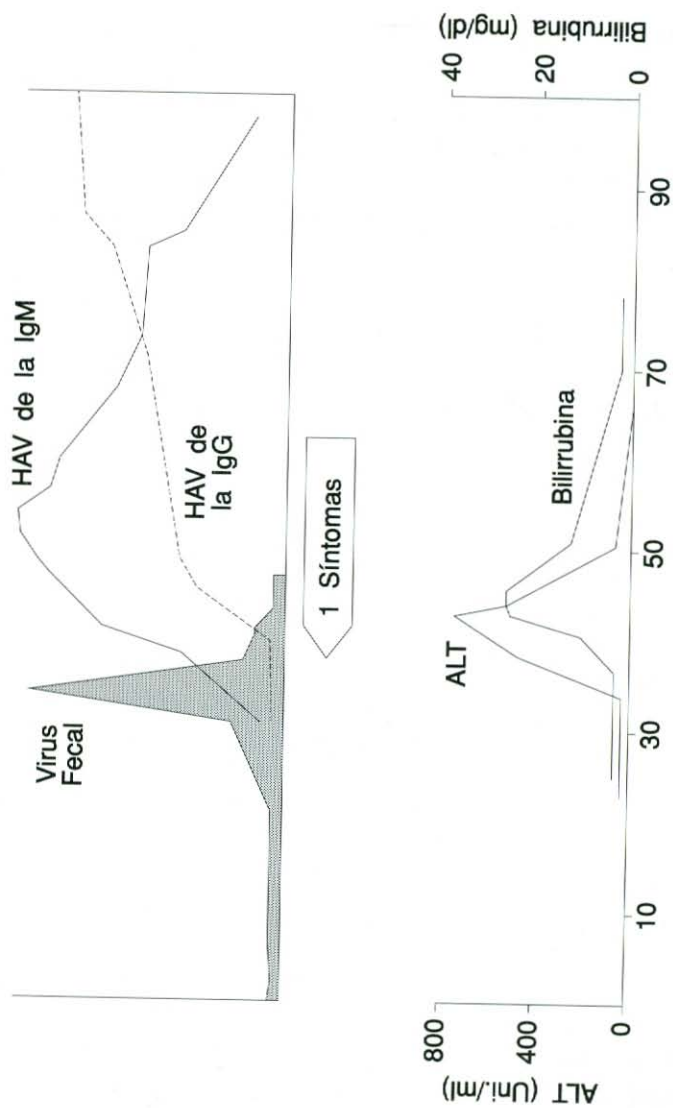


Figura 7. La historia natural de la infección de hepatitis A aguda.

Prevención

La globulina seroimmune proporciona protección si se suministra en el plazo de dos semanas a partir de la exposición a estrechos contactos personales con enfermos. No es indicada la profilaxis rutinaria del personal hospitalario, pero deberá insistirse en una buena higiene. Cuando se identifique una fuente común de infección —alimentos o agua, por ejemplo—, se suministrará globulina seroimmune a todos los expuestos. A todo candidato a la globulina seroimmune se le harán pruebas en busca de anticuerpos del virus de hepatitis A. De hallarse presentes, la globulina seroimmune es innecesaria (tabla III).

TABLA III

Prevención de hepatitis A		
Presente	Test	anti-HAV de la IgM del suero en caso de inmunoglobulina negativa 6 mensualmente mientras la exposición continúa
Futuro		vacuna inactivada con formol

La hepatitis A está afectando ahora a adultos jóvenes, a menudo tras una visita a un país con costumbres menos higiénicas. En la persona mayor, el ataque es más severo que en los niños y la mala salud dura más. La buena propagación de hepatitis A en cultivo y

en cepas celulares continuas de origen primate ha abierto la vía para la preparación de vacunas de hepatitis A de vida atenuada e inactivada.

Actualmente se están investigando antígenos conseguidos mediante ingeniería genética, expresados en líneas celulares, y el uso de péptidos sintéticos para secuencias nucleótidas de genes proteicos.

Hay en prueba una vacuna de hepatitis A inactivada con formol. Será suministrada a los viajeros a áreas con normas de higiene sospechosas. También se utilizará en hospitales y otros trabajos en los que se produce un contacto con heces humanas. Por último, al acabar la escuela, se considerará la vacunación para todos aquellos que carezcan del anticuerpo de hepatitis A.

HEPATITIS E

Esta hepatitis no A-no B epidémica se parece a la hepatitis A. Produce epidemias cuyo vector es el agua, principalmente en países subdesarrollados (84), entre ellos Pakistán, India, Méjico y Sudán.

El virus ha sido identificado en la bilis de chimpancés infectados. Es un virus de ARN del grupo de los calicivirus (85).

La hepatitis E afecta en gran medida a los adultos jóvenes y es particularmente fatal en las mujeres embarazadas.

REFERENCIAS
BIBLIOGRÁFICAS

1. Hippocrates De Morbus internis in Oeuvres completes vol. 7, p. 237-243.
2. Macpherson W.C., Herringham W.P., Elliot T.R., Balfour A. (ed). (1921) Epidemic catarrhal jaundice, in History of the Great War based on official documents. Medical Services. Diseases of the War, vol. 1, HMSO, London, p. 395.
3. Ackerknecht E.H. (1968) The vagaries of the notion of epidemic hepatitis or infections. In Medicine Science and Culture. L.G. Steveon and R.P. Multhauf eds. John Hopkins, Baltimore p. 4.
4. Bonnet A.B. (1828) *Traité des maladies du foie*. Villeret, Paris.
5. Bright R. (1836) Observations on jaundice, more particularly on that form of the disease which accompanies the diffused inflammation of the substance of the liver. *Guy's Hosp. Rep.* 1: 604.
6. Bamberger H. (1855) Krankheiten des chylopoetischen systems in Virchow's handbuch der Pathologies und Therapie. vol. 5.
7. Virchow R. (1865) Über das Vorkommen und den Nachweis des Hepatogenen, insbesondere des Katarrhalischen Icterus. *Virchow's Arch. Pathol. Anat. Physiol.* 32: p. 117-125.
8. Eppinger H. (1908) Zur Pathogenese des ikterus catarrhalis. *Wien Klin. Wchnschr.* 21: p. 480.
9. Wilcox W. (1931) Toxic jaundice. *Lancet* 2, 1: p. 57 & 111.
10. Bormann F., Von Bader R.E., Deines H. et al. (1943) Hepatitis epidemica (Epidemische Gelbsucht) in Deutschland (1937-38). *Beitr. Hyg. Epidemiol.* 1, 1.
11. Zuckerman A.J. (198) The history of viral hepatitis from antiquity to the...

12. Martin C.J. (1918) Concerning the pathology and aetiology of the infectious jaundice common at the Dardanelles 1915. J.R. Army Med. Corps. 30: p. 102.
13. Cullinan E.R. (1952) Infective hepatitis in Cope, VZ ed. History of the second World War. United Kingdom Medical Series. Medicine and Pathology HMSO London, 230.
14. Cameron J.D.S. (1943). Infective hepatitis. Quant. J. Med. 12: p. 139.
15. Spooner E.T.C. (1945) Proc. Roy. Soc. Med. 37: p. 171.
16. Havens W.P. Jr. (1961-1962). Viral hepatitis. Yale J. Biol. Med. 34: p. 314.
17. Gutzeit K. (195). Die hepatitis epidemica. Munchen Med. Wehnsehr. 92: p. 1161, 1295.
18. Iversen P., Roholm K. (1939). On aspiration biopsy of the liver, with remarks on its diagnostic significance. Acta. Med. Scand. 102: p. 1.
19. Krarup N.B., Roholm K. Development of cirrhosis of liver after acute hepatitis alucidated by aspiration biopsy. Nord. Med. 10: p. 1941-1991.
20. Dible J.H., McMichael J., Sherlock S.P.V. (1943) Pathology of acute hepatitis. Aspiration biopsy studies of epidemic, arsenotherapy and serum jaundice. Lancet 2: p. 402-408.
21. Lurman A. (1885) Eine icterusepidemie. Berlin. Klin. Wehnsehr. 22: p. 20.
22. Ministry of Health (1938) Acute infectious jaundice and administration of measles serum in McNalty A.S. On the state of the public health. Annual report of the Chief Medical Officer of the Ministry of Health for the year 1937, HMSO. London p. IV.
23. Beeson P.B., Chesney G., McFarlan A.M. (1944) Hepatitis following injection of mumps convalescent serum. 1. Use of plasma in the mumps epidemic. Lancet 1: p. 814.
24. Editorial (1942) Jaundice following yellow fever vaccination. JAMA. p. 119-110.

25. Salaman M.H., King A.J., Williams D.I. et al. (1944) Prevention of jaundice resulting from antisyphilitic treatment. *Lancet* 2: p. 7.
26. MacCallum F.O. (1943). Jaundice in syphilitics. *Br. J. Vener. Dis.* 19: p. 63.
27. Neeffe J.R., Stokes J. Jr. (1945) An epidemic of infectious hepatitis apparently due to water-borne agent. *JAMA* 128: p. 1063.
28. MacCallum F.O., Bradley W.H. (1944). Transmission of infective hepatitis by the oral route. Effect on rheumatoid arthritis. *Lancet* 2: p. 228.
29. Havens W.P., Paul J.R., Van Rooyen C.E. et al. (1945) Human transmission of infective hepatitis by the oral route. *Lancet* 1: p. 202.
30. Havens W.P. Jr. (1946) Immunity in experimentally induced infectious hepatitis. *J. Exp. Med.* 84: p. 403.
31. Neeffe J.R., Gellis S.S., Stokes J.J. (1946) Homologous severe hepatitis and infectious (epidemic) hepatitis. *Am. J. Med.* 1: p. 3.
32. Krugman S., Giles J.P., Hammond J. (1965). Infectious hepatitis. Evidence for two distinctive clinical, epidemiological and immunological types of infection. *JAMA*. 200: p. 365.
33. Blumberg B.S., Alter H.J., Visnich S. (1965). A «new» antigen in leukemia sera. *JAMA*. 191: p. 541.
34. Blumberg B.S. (1984). Keynote address: The Australia Antigen story from Hepatitis B. ed. Millvan I., Eisenstein T.K., & Blumberg B.S. Plenum Publishing Company, Philadelphia p. 5.
35. Blumberg B.S., Gertsley B.J.S., Hungerford D.A. et al. (1967). A serum antigen (Australia antigen) in Down's syndrome, leukaemia and hepatitis. *Ann. int. Med.* 66: p. 924.
36. Dane D.S., Cameron C.H., Briggs M. (1970) Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. *Lancet* 1: p. 695.
37. Almeida J.D., Rubenstein D., Stott E.J. (1971) New antigen antibody system in Australia-antigen-positive hepatitis. *Lancet* 2: p. 1225.

38. Chau K.H., Hargie M.P., Decker R.H. et al. (1983) Serodiagnosis of recent hepatitis B. infection by IgM class anti-HBc. *Hepatology* 3: p. 142.
39. Magnus L.O., Espmark A. (1972) A new antigen complex co-occurring with Australia antigen. *Acta. Path. Microbiol. Scand. Sect. B*, 80: p. 335.
40. Monjardino J., Fowler M.J.F., Montano L. et al. (1982). Analysis of hepatitis virus DNA in the liver and serum of HBe antigen positive chimpanzee carriers. *J. Med. Virol.* 9: p. 189.
41. Sherlock S., Thomas H.C. (1983). Hepatitis B virus infection: the impact of molecular biology. *Hepatology* 3: p. 455.
42. Brechot C., Degos F., Lugassy C. et al. (1985). Hepatitis B virus DNA in patients with chronic liver disease and negative tests for hepatitis B surface antigen. *N. Engl. J. Med.* 312: p. 270.
43. Dragosics B., Ferenci P., Hitchman E. et al. (1987) Long-term follow-up study of asymptomatic HBsAg-positive voluntary blood donors in Austria: a clinical and histologic evaluation of 242 cases. *Hepatology* 7: p. 302.
44. McMahon B.J., Rhodes E.R., Heyward W.L. et al. (1987) A comprehensive programme to reduce the incidence of hepatitis B virus infection and its sequelae in Alaskan natives. *Lancet* 2: p. 1134.
45. Matsuo A., Kusumoto Y., Ohtsuka E. et al. (1990) Changes in HBsAg carrier rate in Goto Islands Nagasaki prefecture, Japan. *Lancet* 335: p. 955.
46. Minuk G.Y., Ling N., Postl B. et al. (1982) Hepatitis virus infection in an isolated Canadian Inuit (Eskimo) population. *J. Med. Virol.* 10: p. 255.
47. Alter M.J., Hadler S.C., Margolis H.S. et al. (1990) The changing epidemiology of hepatitis B in the United States. Need for alternative vaccination strategies. *J. Amer. Med. Ass.* 263: p. 1218.
48. Hoofnagle J.H. (1989) Toward universal vaccination against hepatitis B virus. *New Engl. J. Med.* 321: p. 1333.

49. Blumberg B.S., Hepburn A., Andre F.E. eds. (1990) International conference on prospects for eradication of hepatitis B virus. Vaccine 8, suppl.
50. Franks A.L., Berg C.J., Kane M.A. et al. (1989) Hepatitis B virus infection among children born in the United States to South East Asian refugees. New Engl. J. Med. 321: p. 1301.
51. Coursaget P., Yvonnet B., Bourdk C. et al. (1987) HBsAg positive reactivity in man not due to hepatitis B virus. Lancet 2: p. 1354.
52. Wu J.S., Ko Y.C., Lio W.T. (1988) Hepatitis B. virus type 2. Lancet 1: p. 990.
53. Tobias M., Miller T. (1988) Hepatitis B virus type 2 in New Zealand. NZ Med J. 101: p. 519.
54. Echevarria J.M., Leon P., Domingo C.J. et al. (1988) Atypical hepatitis B virus in Spain. Lancet 2: p. 1315.
55. Brunetto M.R., Stemler M., Schodel F. et al. (1989) Identification of HBV variants which cannot produce precore derived HBeAg and may be responsible for severe hepatitis. Ital. J. Gastro. 21: p. 151.
56. Carman W.F., Hadziyannis S., McGarvey M.J. et al. (1989) Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection. Lancet 2: p. 588.
57. Brunetto M.R., Stemler M., Bonino F. et al. (1990) A new hepatitis B virus strain in patients with severe anti-HBe positive chronic hepatitis B. J. Hepatol. 10: p. 258.
58. Bhat R.A., Ulrich P.P., Vyas G.N. (1990) Molecular characterization of a new variant of hepatitis B virus in a persistently infected homosexual man. Hepatology 11: p. 271.
59. Hoofnagle J.H., Peters M., Mullen K.D. et al. (1988) Randomized, controlled trial of recombinant human alpha-interferon in patients with chronic hepatitis B. Gastroenterology 95: p. 1318.
60. Perrillo R.P., Regenstein F.G., Peters M.G. et al. (1988) Prednisolone withdrawal followed by recombinant alpha interferon in the treatment of chronic type B hepatitis. A randomized controlled trial. Ann. int. Med. 109: p. 95.

61. Rizzetto M., Canese M.G., Arico S. et al. (1977) Immunofluorescence detection of a new antigen/anybody system (delta/anti-delta) associated with hepatitis B virus in the liver and serum HBsAg carriers. *Gut* 18: p. 997.
62. Rizzetto M. (1983) The delta agent. *Hepatology* 3: p. 729.
63. Hadler S.C., Demonson M., Ponzetto A. et al. (1984) Delta virus infection and severe hepatitis: an epidemic in the Yupca Indians of Venezuela. *Ann. int. Med.* 100: p. 339.
64. Smedile A., Farci P., Verme G. et al. (1982) Influence of delta infection on severity of hepatitis B. *Lancet* ii: p. 945.
65. Farci P., Karayannis P., Smedile A., Gerin J., Thomas H.C. (1985) Chronic delta virus infection. Response to lymphoblastoid interferon. *J. Hepatol.* 1: 227 (suppl. 2).
66. Choo Q-L., Kuo G., Weiner A.J. et al. (1989) Isolation of a cDNA clone derived from blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 244: p. 359.
67. Kuo G., Choo Q-L., Alter H.J. et al. (1989) An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 244: p. 362.
68. McFarlane I.G., Smith H.M., Johnson P.G. et al. (1990) Hepatitis C virus antibodies in chronic active hepatitis: pathogenic factor or false-positive result? *Lancet* i: p. 754.
69. Weiner A.J., Kuo G., Bradley D.W. et al. (1990) Detection of hepatitis C viral sequences in non-A, non-B hepatitis. *Lancet* i: p. 335.
70. Alter M.J., Sampliner R.E. (1989) Hepatitis C: and miles to go before we sleep. *N. Engl. J. Med.* 321: p. 1538.
71. Alter H.J., Purcell R.H., Shih J.W. et al. (1989) Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. *N. Engl. J. Med.* 321: p. 1494.
72. Mosley J.W., Aach R.D., Hollinger F.B. et al. (1990) Non-A, non-B hepatitis and antibody to hepatitis C virus. *J. Am. Med. Ass.* 263: p. 77.

73. Stevens C.E., Taylor P.E., Pindyck J. et al. (1990) Epidemiology of hepatitis C virus. *J. Am. Med. Ass.* 263: p. 49.
74. Alter M.J., Coleman P.J., Alexander W.J. et al. (1989) Importance of heterosexual activity in the transmission of hepatitis B and non-A, non-B hepatitis. *J. Am. Med. Ass.* 262: p. 1201.
75. Brotman B., Boehle W., Prince A.M. (1989) Absence of perinatal transmission of blood-borne non-A, non-B hepatitis virus by chimpanzees with acute and chronic infection. *J. Med. Virol.* 28: p. 13
76. Martin P., Di Bisceglie A.M., Kassianides C. et al. (1989) Rapidly progressive non-A, non-B hepatitis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Gastroenterology* 97: p. 1550.
77. Davis G.L., Balart L.A., Schiff E.R. et al. (1989) Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. A multicenter randomized, controlled trial. *N. Engl. J. Med.* 321: p. 1501.
78. Di Bisceglie A., Martin P., Kassianides C. et al. (1989) Recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *N. Engl. J. Med.* 321: p. 1506.
79. Sherlock S. (1989) Classifying chronic hepatitis. *Lancet* ii: p. 1168.
80. Colombo M., Kuo G., Choo Q-L. 1989 Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Italian patients with hepato-cellular carcinoma. *Lancet* ii: p. 1006.
81. Bruix J., Barrera J.M., Calvet X. et al. (1989) Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis. *Lancet* ii: p. 1004.
82. Ticehurst J.R., Racaniello V.R., Baroudy B.M. et al. (1983) Molecular cloning and characterization of hepatitis A virus cDNA, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 80: p. 5885.
83. Provost P.J., Hilleman M.R. (1979) Propagation of human hepatitis A virus in cell culture in vivo. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 160: p. 213.

84. Khuroo M.S. (1990) Study of an epidemic of non-A, non-B hepatitis: possibility of another human hepatitis virus distinct from post-transfusion non-A, non-B type. *Am. J. Med.* 68: p. 818.
85. Reyes G.R., Purdy M.A., Kim J.P. et al. (1990) Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Science* 247: p. 1335.

CURRICULUM VITÆ

DE

SHEILA SHERLOCK

Dame SHEILA SHERLOCK

Born: 31st March 1918

Educated: Folkstone (Kent) County School for Girls
University of Edinburgh
Yale University of Medicine.

Married: 1951 Dr. D. Geraint James (Dean, Royal Northern Hospital, London)
Two daughters, born 15th September 1958, 7th December 1962.

Qualifications:

1941 MB ChB - University of Edinburgh (Ettles Scholar, Summa cum Laude).

1943 MRCP - Royal College of Physicians, London.

1945 MD Edinburgh (Gold Medal).

1951 FRCP (Lodon).

1958 FRCPE (Edinburgh).

Honours:

1977 D. Sc. (honoris causa) Mount Sinai School of Medicine (City University of New York).

- 1978 Dame of the British Empire.
- 1980 Jiménez Díaz Prize (Madrid).
Thannhauser Medal, German Society of Nutrition & Metabolism.
- 1981 MD (honoris causa) University of Lisbon.
MD (honoris causa) University of Oslo.
- 1982 LLd (honoris causa) University of Aberdeen.
- 1983 D. Sc. (honoris causa) Yale University.
Fotherigill Gold Medal, Medical Society of London.
- 1984 MD (honoris causa) University of Leuven.
- 1985 Gold Medal of the British Medical Association.
D. Sc (honoris causa) University of Edinburgh.
- 1986 Medal Canadian Liver Foundation.
- 1989 D. Sc. (honoris causa) University of London.

Honorary Fellowships:

- 1966 Fellow of American College of Physicians.
- 1967 Fellow of American Gastroenterological Society.
Fellow of Mexican Gastroenterological Society.
Fellow of Australasian Gastroenterological Society.
- 1972 Fellow of Royal Canadian College of Physicians and Surgeons.
- 1973 Association of American Physicians.
Society for Surgery of the Alimentary Tract.
- 1978 Fellow of Royal College of Physicians of Ireland.
- 1983 Member of Swedish Society of Medicine.
- 1984 Fellow of the Royal Australasian College of Physicians.
- 1986 Fellow College of Physicians and Surgeons of Glasgow.
- 1989 Fellow of the Royal Society of Edinburgh.
Fellow of the Royal College of Surgeons England.

Learned Societies:

- Medical Research Society (Past Councillor) Physiological Society.
Association of Physicians Of Great Britain and Ireland (Past Councillor).
British Medical Association (Past President, Section of Medicine).
Royal Society of Medicine (Past President, Section of Experimental Medicine).
British Society of Gastroenterology (Past President).
International Association for the Study of the Liver (Past President).
European Association for the Study of the Liver (Past President).
American Association for the Study of the Liver (Founder Member).

Appointments:

- 1941 Clinical Assistant to the late Professor Sir James Learmonth, Department of Surgery, University of Edinburgh.
1942 House Physician to Sir John McMichael, Royal Postgraduate Medical School, London.
1944-45 Medical Research Council Fellow Royal Postgraduate Medical School (Professor Sir John McMichael and the late Professor E.P. Sharpey-Schaeffer).
1945-47 Beit Memorial Research Fellow Royal Postgraduate Medical School. Subject: The Biochemistry of Liver Disease.
1947-48 Rockefeller Research Fellow awarded by the Medical Research Council in the Department of Physiological Chemistry (the late Dr. C N Long) Yale University School of Medicine.
1948-59 Lecturer in Medicine Royal Postgraduate Medical School, Honorary Consultant Physician.
1959 Professor of Medicine in the University of London, appointed to the Royal Free Hospital School of Medicine, Chairman of the Department of Medicine.

Senior Censor and Vice-President of the Royal College of Physicians of London (July 1976 – 1977).

Editor of Gut (1967 – 1975).

Senator, University of London (1976 – 1981).

Editor J. Hepatology (Journal of the European Association for the Study of the Liver) (1984 – 1989).

Original Contributions:

Natural history of viral hepatitis with the initial recognition of prolonged cholestatic jaundice.

Fulminant hepatic failure.

The liver in congestive heart failure.

Recognition, elucidation of the pathophysiology, diagnosis and management of chronic active liver disease.

Use of corticosteroids in liver disease.

Drug-induced jaundice.

Classification and pathophysiology of cholestatic disorders.

Pathophysiology and management of ascites (includes studies of the mechanisms involved).





Servei de Biblioteques

Reg. 201.774

Sig. 616.36-007 She

Ref. 12500