

11226  
Zej  
FF



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

División de Estudios de Postgrado  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
Residencia de Medicina Familiar  
Orizaba, Ver.

CONCEPTOS BASICOS SOBRE HEPATITIS VIRAL  
DESARROLLO DEL TEMA CON REVISION  
BIBLIOGRAFICA

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL POSTGRADO EN  
MEDICINA FAMILIAR  
P R E S E N T A :  
DRA. MERCEDES DOMINGUEZ MENDEZ



Orizaba, Ver.

TESIS CON  
FALLA DE COBRE

1985



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## I N D I C E :

	Pag.
INTRODUCCION.....	1
OBJETIVO GENERAL .....	2
OBJETIVOS .....	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	4
HIPOTESIS .....	4
ANTECEDENTES CIENTIFICOS.....	5
AGENTES INFECCIOSOS.....	8
EPIDEMIOLOGIA.....	14
CUADRO CLINICO Y EXAMENES DE LABORATORIO.....	18
PATOLOGIA.....	21
TRATAMIENTO .....	22
PROFILAXIS DE LA HEPATITIS VIRAL.....	23
COMPLICACIONES.....	25
CONCLUSIONES .....	29
BIBLIOGRAFIA COMENTADA.....	30
BIBLIOGRAFIA.....	37

## I N T R O D U C C I O N :

El término Hepatitis Viral denota la etiología infecciosa del padecimiento y lo limita a su fase aguda por lo general. El término resulta inoperante y confuso en ocasiones por el hecho de que se ha demostrado que son varias las cepas virales capaces de producir enfermedad clínica en el hígado. Han sido identificadas plenamente en infecciones virales que cursan con afección del hígado: el herpesvirus, el citomegalovirus, el virus Epstein-Barr, el coxakie B y el varicela-zoster.

La presente revisión bibliográfica tratará exclusivamente sobre Hepatitis Viral, específicamente por los virus "A", "B", y "no A no B". En su sentido más amplio la Hepatitis Viral es una infección sistémica que ataca primero a la glándula hepática, benigna generalmente, de la cual una forma clínica la producida por el virus A es la más conocida probablemente aunque no la más frecuente; deja secuelas invalidantes en ocasiones y con cierta frecuencia lleva a la muerte; los agentes etiológicos afectan al hombre y ciertas especies de monos.

OBJETIVO GENERAL:

Investigar, actualizar y relatar los avances científicos en la Hepatitis Viral, que permitan un diagnóstico oportuno por el Médico Familiar.

O B J E T I V O S :

- 1.- Hacer énfasis sobre la importancia que tiene la Hepatitis-Viral como problema de salud.
- 2.- Analizar los diferentes tipos de Hepatitis Viral que se -- tienen clasificados hasta la fecha, describiendo las diferencias que entre ellos existen.
- 3.- Diferenciar los Antígenos y sus respectivos Anticuerpos en los diferentes tipos de Hepatitis Viral.
- 4.- Analizar la Epidemiología de la Hepatitis Viral.
- 5.- Identificar la fase de la Historia Natural de la Hepatitis Viral y su infectividad en esos momentos en base a la existencia de los diferentes antígenos ó anticuerpos.
- 6.- Enunciar las diferentes generaciones de exámenes inmunológicos que han hecho más preciso el diagnóstico de Hepatitis Viral con la detección de los antígenos y anticuerpos.
- 7.- Considerar las complicaciones posibles que puede presentar un paciente con Hepatitis Viral, y las formas de Hepatitis más propensas a ello.

- 8.- Analizar las perspectivas que ofrece el uso de vacunas e inmunoglobulinas para la profilaxis de la Hepatitis Viral principalmente.
- 9.- Identificar el tipo de personas propensas a padecer Hepatitis Viral.
- 10.- Evaluar los tratamientos y su efectividad en este padecimiento y en sus complicaciones.

#### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Al observar la diversidad tanto en el diagnóstico como en lo disímulo del tratamiento y las medidas higiénico dietéticas indicadas en los pacientes con Hepatitis Viral, en las Unidades de Medicina Familiar y en el medio hospitalario fué lo que me impulsó a investigar sobre los avances más recientes con respecto a los diferentes tipos de Hepatitis Viral.

#### HIPOTESIS:

A un nivel cognocitivo más elevado y acorde a los avances actuales en lo que concierne a Hepatitis Viral el Médico Familiar establecerá diagnósticos precoces y oportunos en los casos de Hepatitis Viral.

## HEPATITIS VIRAL.

### ANTECEDENTES CIENTIFICOS :

Aunque la Hepatitis Viral se sabe es tan antigua como la humanidad misma, el conocimiento exacto de la génesis de la enfermedad en el hombre se ha adquirido en épocas recientes. Para tener una mejor idea de lo anterior cabe señalar que ha partir del año de 1883 con motivo de la vacunación contra la varicela existió un brote de Hepatitis y el primer antecedente de transmisión de la enfermedad en forma parenteral. (4)

Muchos años pasaron hasta que Beeson describió por vez primera en el año de 1943 la transmisión de Hepatitis después de la aplicación de sangre ó plasma. Muchos de los problemas por los que atravesaron estos estudios en este campo se debieron primordialmente a la falta de un modelo animal donde se pudiera en una forma integral conocer las diferentes vías de transmisión, los aspectos clínicos, y los cambios hepáticos existentes. En el año de 1951, McCallum descubrió que había cuando menos dos agentes virales que producían enfermedades similares sin que mediara inmunidad cruzada entre ellos, y sugirió que el agente transmitido por vía oral y con período de incubación corto fuera llamado "Virus A de la hepatitis" y el otro transmitido por vía parenteral y con tiempo de incubación largo fuera llamado "Virus B de la hepatitis"; en sus experimentos utilizó voluntarios huma



nos.

En la década de los 60s, la más notoria aportación la constituyó, sin duda, el descubrimiento de Blumberg, del factor sérico que posteriormente fué identificado como uno de los componentes antigénicos de la hepatitis viral tipo B, lo cual trajo como resultado la identificación específica de la enfermedad y el acuñamiento del término "antígeno Australia", denominado así por haber sido encontrado en un aborigen australiano.

En la década de los setentas, mediante la microscopía inmunoelectrónica ha sido posible la identificación de partículas y anticuerpos relacionados con los agentes causales de la enfermedad. Así mismo, se llegó al conocimiento de que algunos pacientes se encontraban infectados por el virus que no eran ni A ni B. El nuevo grupo que surgió, se conoce ahora como "Hepatitis no A no B".

La Hepatitis Viral (HV) es un problema de salud que varía de una región a otra, y como es de suponerse su prevalencia es mayor en los países pobres. Como testimonio de lo explicado anteriormente, se sabe que existen en el mundo 200 000 portadores crónicos de antígeno de superficie de la Hepatitis B -- (Ag<sub>s</sub>HB) que se consideran portadores crónicos de la enfermedad lo que representa el 5 % de la población mundial. Más de 15,000 casos de Hepatitis Viral B se reportaron en el año de 1979 en los Estados Unidos de Norteamérica considerándose esta cifra co

mo sólo el 10 % de todos los casos existentes durante este año.

(7) En México en el año de 1982 se reportaron 16 364 casos de hepatitis viral, lo que representa el 0.1 %, y el 59.5 el coeficiente por 100 000 derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social. (36).

### AGENTES INFECCIOSOS:

Hasta hace poco los dos tipos de Hepatitis Virales que se conocían eran la Hepatitis A y la Hepatitis B, que con el descubrimiento del Antígeno para la Hepatitis B en el año de 1965 - hecho por Blumberg (4) en un aborigen australiano, marco el inicio del múltiples técnicas para la detección de otros antígenos - y el descubrimiento de un nuevo tipo de hepatitis viral que hasta la fecha se conoce como Hepatitis Viral No-A No-B (HVNANB) cuya importancia es cada vez mayor, ya que una vez excluidas las anteriores se ha visto es la responsable de la mayoría de las hepatitis postransfusionales (HPT) (4) (5).

#### A) Propiedades Antigénicas de la Hepatitis A.

De 1940 hasta mediados de 1960 la hepatitis A se consideraba la forma más común en los Estados Unidos de Norteamérica y de Canadá, tanto en niños como en adultos. Ambos tipos virales de la Hepatitis A y la Hepatitis B corresponden al grupo de los Picornavirus y al subgrupo de los enterovirus. A partir de 1960 a la fecha la atención se concentró en el estudio de la Hepatitis B debido principalmente a un mayor uso de drogas en la juventud, ya que a partir de 1968 la detección del antígeno Australia se tomó como prueba específica para el diagnóstico de la Hepatitis B (17), lo que se hizo que se desarrollaran un mayor número de exámenes para la detección de este Antígeno, que precedió a -

la batería de exámenes encaminados a la detección de los Antígenos de la Hepatitis A. Todo lo anterior hizo que de esta manera diferenciaron las hepatitis causadas por el virus A y B de las producidas por Citomegalovirus, Epstein Barr, Fiebre Amarilla, Cocksakie virus, parotiditis, de la influenza y de la rubeola.

El virus de la Hepatitis A contiene RNA y mide aproximadamente 27 nm, es encontrado en la fase tardía de la incubación en el hígado, bilis, heces, sangre, y también en la fase preictérica de la enfermedad y llega a desaparecer al inicio de la ictericia. (40)

El anticuerpo contra este virus corresponde a dos tipos de Inmuno globulinas que son la IgG y la IgM esta última se encuentra en la fase aguda de la Hepatitis viral y permanece -- por muchas semanas más lo que hace posible diagnosticar esta fase y evitar un mayor número de contagios, en cambio los títulos de IgG anti Hepatitis A se encuentran preferentemente en el período de convalecencia. (6)

#### B) Propiedades Antigénicas de la Hepatitis B.

Bajo el microscópio electrónico tres han sido las partículas que se han encontrado presentes en la Hepatitis B y de las cuales cada vez el conocimiento de su papel en la enfermedad ha ido aumentando conforme avanzan los métodos para la detección de estas partículas que guardan una gran capacidad antigénica. Las partículas que hasta la fecha habían sido las más -

importantes y más numerosas corresponden al llamado antígeno de superficie (Ag<sub>s</sub>HB), antiguamente Antígeno Australia. Su medida se reporta variable en los diferentes estudios bibliográficos, por lo que se considera de aproximadamente de 22 nm de diámetro y 100 nm de largo, se encuentra en la cubierta del virus de la Hepatitis B, por lo que se le llamó Antígeno de superficie. --- Existen otras partículas las cuales son las más grandes y en la mayoría de las ocasiones las menos numerosas, y que se considera el virus de la Hepatitis B íntegro y que se denomina partícula de Dane. La tercera partícula y segunda con poder antigénico mide aproximadamente 27 nm de diámetro y se encuentra dentro de la partícula Dane y se le nombra partícula Core, la cual al parecer se produce en el núcleo de las células hepáticas y contiene una enzima específica del virus que es la DNA polimerasa --- (DNAP) la cual se ha tratado de relacionar con el curso crónico de la HB. (14)

El grupo de pruebas encaminadas a la detección de los diferentes Antígenos de la Hepatitis B han sido encasillados según el tiempo en que se utilizaron en las diferentes generaciones a las que se dicen corresponden. De esta manera tenemos que dentro de la primera generación se encuentra la Difusión en --- Agar, la Contraimmunoelectroferesis representa la llamada segunda generación de pruebas de la Hepatitis Viral siendo ésta de 5

a 10 veces más específica que la difusión en Agar pero de 100 a 1000 veces menos sensitiva que la tercera generación de tales pruebas el Radioinmunoanálisis y la Hemaglutinación pasiva (II) (9), las cuales sin embargo tienen como inconveniente el alto costo que representan y la complejidad técnica para llevarlas a cabo.

Varios subtipos del Antígeno de la Hepatitis B han sido identificados, lo que ha llevado al reconocimiento de numerosos determinantes antigénicos. La mayoría de los subtipos comparten un determinante antigénico común denominado Ag a, y varios subdeterminantes que son d-y; w-r, de donde el d y el y se excluyen lo mismo que el w con el r. De lo anterior las combinaciones resultantes serían adw; adr y ayw y solo en raras ocasiones se detecta el ayr. (4)

Un tercer antígeno para la Hepatitis B fué descrito por primera vez por Magnius y Espmark en 1972 (26), el cual se consideró en un principio como un subtipo del Antígeno de la Hepatitis B, pero se vió que guarda relaciones bioquímicas e inmunológicas diferentes a este Antígeno, al antígeno Core (Agc) y a la DNAP. (26)

Este Antígeno se denomina e y se encuentra en el suero de pacientes con Hepatitis B que además representan la existencia de Antígenos y a últimas fechas se supone sea un subcomponente de la partícula Core. (1) Se han clasificado también --

subtipos del Antígeno e en tres variedades e1, e2, e3, siendo - este último quien guarda mayor relación con el grado de infecti- bilidad. (13)

Para cada uno de los tres sistemas antigénicos se han demostrado sus respectivos Anticuerpos. Los principales tipos - de Inmunoglobulinas que se ha visto son los responsables de es- ta respuesta son la IgG y la IgM.

En el caso del Anticuerpo contra el Antígeno de la He- patitis B se ha visto como en la Hepatitis a la IgM se encuentra elevada durante la fase aguda de la enfermedad, y la IgG puede - persistir por años después de la infección. El Antígeno de la He- patitis B regularmente se detecta 4 a 8 semanas después de la ex- posición al suero infectado en muchos de los casos precediendo- al estadio clínico de la enfermedad y a la elevación de las ---- transaminasas y llega a ser poco detectable en la fase de conva- lecencia. La persistencia del Antígeno de la Hepatitis B es mas- frecuente en pacientes con Hepatitis anictérica que en pacientes con enfermedad clínica aparente. (11) El Anticuerpo contra el -- Antígeno c puede ser demostrado en la fase aguda de la enferme- dad mientras el anticuerpo contra el antígeno de superficie de - la Hepatitis B (anti-AgsHB) es detectado en la fase de convale- cencia. (11) Casi inmediatamente después de la elevación del --- AgsHB se inicia la elevación de los títulos de la INAP y entre - el período de tiempo de estos dos el Antígeno e. Este último an-

tígeno se relaciona con mayor número de complicaciones de la Hepatitis B con tendencia a la cronicidad, cambios histológicos y elevación persistente de enzimas hepáticas. (28)

c) Propiedades antigenicas para la Hepatitis No A No B.

La búsqueda de determinantes antigénicas para la Hepatitis No A No B ha dado buenos resultados, a partir de 1978 Shirachi y colaboradores encontraron en pacientes que representaban hepatitis postransfusionales tipo NANB un Antígeno y su respectivo anticuerpo con características diferentes a los antígenos y anticuerpos hasta ahora conocidos. (26) De esta manera se encontraron que este antígeno denominado antígeno C tiene como propiedades específicas las siguientes: A) La inmunolectroforesis de proteínas la cataloga como una Beta proteína; B) su densidad es de 1:30; C) Peso molecular entre 100 000 y 300 000. Con lo que se refiere al anticuerpo su centrifugación lo situó en el lugar de las globulinas 7S lugar donde se sitúan las inmunoglobulinas G y M. (26) Tanto el antígeno y el anticuerpo se encuentra más frecuentemente en la HNANB tipo II (con período de incubación y duración de la enfermedad mayor), el antígeno se detecta en la tercera semana después de la transfusión permanece de 8 a 24 semanas. El anticuerpo se encuentra dos semanas después de que desaparece el Antígeno y permanece solo 4 semanas en el suero. (26)



#### EPIDEMIOLOGIA:

La Hepatitis Viral A se ha visto que se puede transmitir de muy diferentes manera, siendo las vías más frecuentes --- aquellas en que las heces fecales han podido tener contacto con el manejo de alimentos ó con el abastecimiento de aguas de las - ciudades, (4) siendo por lo anterior la principal vía de transmisión la oro-fecal.

El período de transmisión por las heces se ha reportado muy variables ya que el virus se ha encontrado en diferentes- estudios en la fase tardía de incubación y también en la fase -- preictérica y lleva a desaparecer al principio de la ictericia.- En otros estudios sin embargo se ha encontrado de 1 a 8 días después del inicio de la ictericia. No se ha detectado el estado de portador crónico de esta enfermedad. En la mayoría de casos de - Hepatitis Viral A postransfucional la infección probablemente se produce de la administración de sangre del donador durante el período de incubación. (4)

Con lo que respecta a la Hepatitis Viral B las vías de transmisión se han reconocido según se ha detectado la presencia de AgsHB en los diferentes productos de excreción del organismo. Como en todo lo que es Hepatitis Viral Krugman proporcionó mu---chos de los conocimientos que se tienen acerca de la transmisión con los estudios que practicó en humanos haciendo que este tipo-

de Hepatitis Viral se considere como su principal vía de transmisión la que se lleva a cabo con un contacto estrecho ó con las lesiones que se pueden provocar con los utensilios infectados - con suero de Hepatitis B.

Las vías de infección probadas para esta enfermedad son:

A) La sangre y sus derivados.- Se considera que basta una cantidad pequeña como 10-6ml de suero para provocar la enfermedad por esta vía. El hecho que se provocara Hepatitis Viral B en pacientes donde la sangre que se les aplicara carecieran de AgsHB hizo que se buscara una explicación a lo anterior, viéndose en un principio que estos sueros eran positivos a la presencia de anti-AgsHB y más recientemente la infectibilidad se ha visto estrechamente relacionada a la presencia de AgsHB primordialmente e3 y de la actividad de la DNAP. (1) (18)

B) Saliva.- El AgsHB se detecta hasta en el 76 % de pacientes con Hepatitis Viral B en la fase aguda. Este hallazgo supone que la saliva sea la forma más frecuente de transmisión de la enfermedad desde el punto de vista no parenteral.

C) Secresiones nasofrígeas.- Se detectan hasta un 43 % de pacientes, por lo que se supone exista la transmisión aérea.

D) Semen.- Cuando se hallan en el semen el AgsHB se encuentra siempre en la saliva y los tipos encontrados son los mismos que el suero. Esta vía de transmisión es de vital importan-

cia en la transmisión de la Hepatitis Viral B, ya que el número de personas que se pueden infectar por medio de las relaciones sexuales va en aumento, sobre todo en el caso de los homosexuales hombres en donde el estado de portador crónico de AgsHB es muy alto. Por lo anterior no pasará mucho tiempo en que se considere de una manera general a esta enfermedad dentro del grupo de las enfermedades venéreas. Otras rutas de infección son la orina y las heces fecales, aunque se considera que la vía oro-fecal no presenta una forma frecuente de transmisión. Por lo anterior y con el conocimiento de la gran cantidad de vehículos que puede seguir el AgsHB para producir enfermedad se considera que la ruta más común de transmisión es la que se produce por contacto íntimo.

Los subtipos del Ags tienen una gran importancia epidemiológica. El subdeterminante r es el más común en Asia y el Pacífico Sur, mientras que el w se encuentra en América, Europa y Asia.

Los subdeterminantes d y el y se ven en las Hepatitis agudas, siendo el d el más común en la Hepatitis crónica y en el estado de portador, así como en los drogadictos y en las personas bajo programas de hemodiálisis. (4) (23) (24)

El estado de portador es común en la Hepatitis Viral B, y se considera este estado después de trece semanas de que se detecta el AgsHB en el suero de las personas, con persisten-

cia de sintomatología lo que comunmente conlleva al desarrollo de Hepatitis crónica activa. La Hepatitis NANB es la responsable del 60 al 90 % de las Hepatitis postransfusionales (4) (5)-(26) (20) cifras que varían según diferentes reportes. El estado de portador no se indica por muchos autores, pero es sabido que en muchas de las ocasiones progresa a la cronicidad con mínima sintomatología.

CUADRO CLINICO Y EXAMENES DE LABORATORIO:

Las manifestaciones clínicas de la Hepatitis viral son comunes muchas de ellas, a los tres tipos de hepatitis ya nombradas. Sabemos que varían en su período de incubación considerado este como el tiempo de exposición, al inició de elevación de las transaminasas. La Hepatitis A cuenta con un período de incubación corto de entre 15 y 30 días, la Hepatitis viral B presenta un mayor período de incubación que va de 50 a 180 días. (4) (25) Con lo que respecta a la Hepatitis viral NANB se han observado - que por su tiempo de incubación existen dos tipos el 1 y el 2. - (4) (30) (26) El tipo 1 con un período de incubación de aproximadamente 8 semanas y el tipo 2 con un período de incubación de 12 semanas, que sugieren la existencia de dos virus diferentes. (4) Los síntomas prodrómicos de la enfermedad son variables y en una forma general afectan al organismo. Los más frecuentes son: astenia, adinamia, malestar general, Naúsea, Vómito, alteraciones en el sentido del olfato y del gusto, mialgias, artralgias, fotofobia, faringitis, tos, coriza. (31). Los pacientes con Hepatitis viral A por lo general presentan mayor sintomatología en la fase preictérica que los otros tipos de Hepatitis. (4)

El hallazgo de complejos inmunes formados por el Antígenos y el anticuerpo de superficie en la Hepatitis viral B y la disminución sérica del complemento, ha llevado a considerarla --

una enfermedad parecida a la del suero. Estos complejos se han encontrado principalmente en los líquidos sinoviales de los pacientes que presentan artritis y/o rash. Estos mismos complejos-inmunes se han encontrado en el glomérulo provocando glomerulonefritis crónica y en depósitos intraarteriales junto con gamma globulina y complemento semejando una clásica periarteritis nodosa. (11) Los rasgos clínicos de la Hepatitis NANB son similares a los de Hepatitis B. La mayoría de los pacientes cursan de una manera asintomática y la ictericia ocurre en un 20 % aproximadamente y se observa 1 a 4 semanas después que las transaminasas se elevan. Sin embargo las alteraciones de laboratorio llegan a ser menos importantes que en la Hepatitis B. (4)

Los principales exámenes de laboratorio para la Hepatitis Viral son la determinación de las transaminasas que presentan incrementos variables que van de 400 a 4000 UI ó más encontrándose elevadas en la fase aguda y declinan conforme dura la enfermedad. La aparición de ictericia desde el punto de vista clínico aparece cuando los niveles de bilirrubina son mayores a 2.5 mg% y su elevación persistente por arriba de 20 mg % indican un mal pronóstico. Otro de los exámenes que deben de tomarse muy en cuenta es el alargamiento del tiempo de protrombina el que se considera otro indicador de la enfermedad en cuanto al curso que puede seguir. En forma similar a otras enfermedades viriales, se puede encontrar granulocitopenia, trombocitopenia así como grandes linfocitos.

tos atípicos, (4) y se puede presentar anemia en la fase aguda de la enfermedad, la que en algunos pacientes puede ser tan severa como la anemia aplásica que frecuentemente es letal. Cuando se presenta Hepatitis viral en pacientes bajo tratamiento con quimioterapia por alguna enfermedad maligna, se presentan alteraciones importantes en los elementos formes que hacen que la dosis de medicamentos antineoplásicos sean reducidos y generalmente requieren de transfusiones. (4) Paradojicamente el desarrollo de Hepatitis viral en pacientes con leucemia aguda tienen un mejor pronóstico. (4)

PATOLOGIA:

Se han postulado múltiples teorías acerca de la especificidad del virus hacia la célula hepática. Una de ellas postula que existen receptores específicos en la célula hepática para el virus de la Hepatitis dados por la albúmina cuando se sitúa en la superficie de la membrana celular. (10) No existe diferenciación histológica para cada una de las Hepatitis virales. En todas se encuentra infiltración por células mononucleares en el Lobulillo hepático, necrosis e hiperplasia de las células de Kuffer con grados variables de colestasis, pueden ser encontrados los cuerpos acidófilos llamados cuerpos de Councilman. Boyer y Klastskin fueron los primeros en indicar la importancia que representa el hallazgo de los llamados puentes de necrosis de Hepatitis Viral (32) la cual consiste en uniones por tejido necrótico y puentes de colágena, que unen principalmente dos espacios porta, a un espacio porta y a una vena central ó a dos venas centrales, el hallazgo de estos puentes se ha correlacionado con la severidad del cuadro de Hepatitis viral e indicaban muchos autores hasta un 99 % de mortalidad en los pacientes que la presentaban. En un estudio prospectivo efectuado por Ware y colaboradores se vió que esta proporción no es tan alta como la enunciada anteriormente y que solo uno de cada tres que presentaban esta imagen histológica pueden desarrollar una complica--



ción seria de la enfermedad. (32)

#### TRATAMIENTO:

Ninguno de los tratamientos hasta ahora ensayados han demostrado mayor efectividad que el dejar que la enfermedad continúe su historia natural y solo sea tratada con medidas de sostén. (13) Inclusive en los casos de Hepatitis Viral cuyo curso ha sido severo el uso de esteroides no ha tenido buenos resultados y en algunas series se refiere un mayor número de complicaciones, con incremento de la mortalidad que hacen que se contraíndiquen. (32) Las principales medidas que se recomiendan son el descanso, no porque el ejercicio en un momento dado haya demostrado una mayor morbi-mortalidad sino porque el paciente se siente mejor, ya que su estado general en muchos de los casos está comprometido. La dieta debe ser principalmente alta en calorías, con la restricción de grasa y de alimentos muy condimentados, ya que las alteraciones en el gusto y en el olfato, son responsables en muchas de las ocasiones de la aparición de vómito. Deben restringirse los medicamentos hepatotóxicos y cuyo metabolismo se efectúe principalmente en el hígado y de esta manera disminuir complicaciones. Se debe hospitalizar a los pacientes que presenten complicaciones de la enfermedad ó cuya alimentación se vea impedida, así como a pacientes con alto riesgo como son los pacientes ancianos ó inmunodeprimidos en la

fase aguda.

#### PROFILAXIS DE LA HEPATITIS VIRAL:

Los primeros ensayos para obtener una vacuna contra la Hepatitis viral fueron realizados por Gellis y Stokes cuando descubrieron que voluntarios inoculados con suero de pacientes de Hepatitis viral de corta evolución fueron inmunes a la reinfección. (9)

Uno de los pioneros de la inmunización tanto activa como pasiva se considera a Krugman quién descubrió que al calentar suero con AgsHB a 98 grados centígrados por un minuto se pierde su infectividad persistiendo la antigenicidad. (4) (9)

La Inmunoglobulina estandar (IGS) se ha usado para prevenir ambos tipos de Hepatitis viral. En el caso de la Hepatitis A, la Inmunoglobulina estandar es altamente efectiva para prevención ó para aminorar el curso clínico de la enfermedad. (4) (13) Las mayores controversias se han suscitado en el uso de Inmunoglobulina estandar ó de la Inmunoglobulina específica para la Hepatitis B para la prevención de este tipo de Hepatitis viral, ya que la primera (IGS) se vió que proporcionaba inmunidad hasta en un 30 % de pacientes inoculados con sueros positivos para la Hepatitis B por lo que el uso de la IGHB se restringió en muchos casos, ya que su costo es mayor que el de la Inmunoglobulina estandar. En el análisis de los lotes de la In-

munoglobulina estandar que conferian ese porcentaje de protección reveló que contenían una cantidad considerable de AcsHB -- que se supuso responsable de la profilaxis conferida más que la misma instalación de Acs. (16)

Los estudios mas grandes que se han efectuado en cuanto a la efectividad de una u otra Inmunoglobulina han sido los llevados a cabo por Krugman en niños, en donde demostró que la Inmunoglobulina estandar disminuye la severidad de la Hepatitis B, pero no afecta la incidencia de infección, en cambio cuando se usa IGHB la incidencia de Hepatitis B disminuye hasta en un 70 %. En otros estudios en unidades de diálisis en el personal y en pacientes, los dos tipos de inmunoglobulinas mostraron la misma efectividad para conferir inmunidad. (4) Szmunnus usando IGHB combinada con vacuna contra la Hepatitis B ya sea aplicadas a la vez ó primero una y después otra en comparación con la aplicación sola de la vacuna encontró los siguientes resultados La adquisición de anticuerpos de una manera pasiva no interfiere con la respuesta de inmunidad activa, a los seis meses ambos tipos de pacientes tanto los que se les había aplicado en forma conjunta inmunoglobulina y vacuna y a los que se les aplicó vacuna sola, los títulos de anticuerpos fueron similares, el principal avance de dar la vacuna junto con la inmunoglobulina es disminuir el tiempo en que una persona que da desprotegida para la enfermedad. (27) Por lo tanto se ha visto que la IGHB prote-

ge solo muy parcialmente cuando se aplica después del contacto con suero positivo a Ag'sHB y que en estos casos la vacuna ha da do mejores resultados. (7)

Lo que se refiere a la profilaxis contra la Hepatitis NANB los estudios hasta la fecha no son concluyentes, la disminución que se podría tener en la presentación de la enfermedad esta siendo llevada a cabo con la obtención de sangre de donado res voluntarios y usando cada vez menos sangre de donadores pro fesionales. La aplicación de Inmunoglobulina estandar y de la - IGHB no produce resultados tan alagadores como con los otros ti pos de Hepatitis viral. Lo ideal sería vacunar a los recién na cidos contra la Hepatitis B y que para esto se requerirían anual mente 20 000 litros de plasma de donadores que podrían obtenerse de 1000 donadores y así disminuir la incidencia de complica ciones que lleva el padecimiento de esta enfermedad. Esto se po dría disminuir si se obtuviera la vacuna por otros medios como podría ser su síntesis por células de hepatoma cultivadas. (7)-  
(30)

#### COMPLICACIONES:

Las complicaciones que se podían esperar en pacientes con Hepatitis Viral son:

A) Hepatitis Fulminante.

Son muchos los criterios que se toman en cuenta para diagnosticar que un paciente cursa con Hepatitis fulminante pe-

ro entre los más importantes para hacer el diagnóstico tenemos: a una Hepatitis viral de menos de 4 semanas de duración, un --- tiempo de protrombina de menos de 40 %, desarrollo de un coma - grado III y IV (15) Este tipo de Hepatitis viral puede ser causado por los tres tipos de hepatitis hasta ahora conocidos. Y - en un estudio practicado por Mathiesen y colaboradores el por---centaje de sobrevida para la Hepatitis A, la hepatitis B y la - hepatitis NANB es similar. (15)

B) HEPATOMA.

Son muchos los estudios que muestran que el carcinoma primario del hígado es mucho mas frecuente en los portadores -- crónicos de AgsHB. (29) (2) En un trabajo efectuado por Beasley se vió que el riesgo estimado para los portadores crónicos de - AgsHB es 223 veces más alto que para los no portadores. (2)

C) Hepatitis Crónica.

Dos tipos de Hepatitis crónicas se han propuesto, la- Hepatitis crónica activa (HCA) y la Hepatitis crónica persistente (HCP) (22) (5). La Hepatitis crónica persistente se conside- ra una enfermedad benigna dónde la sintomatología y los cambios histológicos con mínimos en la glándula hepática. Los mayores - problemas se han suscitado con la hepatitis crónica activa ya - que su diagnóstico y tratamiento no han sido del todo alagado--res. (5) Se considera Hepatitis crónica activa la enfermedad he- pática que persiste por lo menos seis meses con alteraciones --

clínicas y enzimáticas y cuyo diagnóstico tanto clínico como -- histopatológico es muy difícil ya que existen muchas patologías que involucran al hígado con similares cuadros y que en muchas de los casos tal diagnóstico se hace usando la prueba terapéutica con corticosteroides. (5) El manejo de la enfermedad se lleva principalmente a cabo con prednisona y azatriopina (35) (5) y - en muchos de los casos el fracaso del tratamiento se deben a la disolución hepática ya que se impide la conversión de estos medicamentos a sus metabolitos activos (prednisolona y 6-mercaptopurina ) con el consiguiente aumento de los efectos colaterales de los medicamentos por lo anterior. (5) Otros medicamentos como el Interferon no se ha visto tenga mejores resultados que el tratamiento paliativo, e inclusive se han visto mayores efectos indeseables. (33)

Los descubrimientos más importantes en la Hepatitis -- crónica activa ha sido la persistencia de ciertos antígenos y su conversión a sus respectivos anticuerpos en el pronóstico de la enfermedad. Así se ha visto que los pacientes que presentan cambios crónicos inflamatorios con persistencia de la enfermedad son portadores de antígeno e en suero, y de antígeno c intranuclear. Por otra parte la falta de AgcHB se asocia con anti-HB e y mínimos cambios histológicos en los portadores sanos de AgsHB. (12)-(8) (18) También se ha correlacionado la caída de los niveles de transaminasas con la desaparición de antígeno e y de la DNAP y -

la reconversión a anti-HB e. La presencia de anti-HB e puede sugerir que la Hepatitis crónica se ha resuelto y se encuentra en resolución. (12) Por otra parte la replicación dada por la actividad de la DNAP está relacionada con la necrosis celular más - que con la progresión a la Cirrosis Hepática. (14) En general - podemos decir que la Hepatitis Crónica activa puede ser producida por Hepatitis B y por Hepatitis NANB y que esta última tiene un mejor pronóstico, cursando con mínima sintomatología.

### C O N C L U S I O N E S :

Los avances más importantes en el conocimiento de ésta enfermedad, los podríamos considerar como los efectuados en el terreno inmunológico dónde la clasificación de los diferentes antígenos y sus respectivos anticuerpos han hecho que se -- tenga un mejor entendimiento de la transmisibilidad e infectividad que tenga la enfermedad en un momento dado, y de las complicaciones que son más factibles de esperar. De una manera concreta se podría señalar que los antígenos (Ag) y sus respectivos anticuerpos (Ac) se han convertido en marcadores del curso de la enfermedad.

Hasta la fecha no se conoce tratamiento efectivo, ya que ninguno de los ensayados hasta ahora han demostrado mayor efectividad que el dejar que la enfermedad continúe su historia natural, y se trata sólo con medidas de sostén ya que la vacuna correspondiente se encuentra aún en etapas iniciales de ensayo. Las proporciones epidémicas de la enfermedad se correlacionan estrictamente con pobres condiciones de higiene.



BIBLIOGRAFIA COMENTADA.

- 1.- M. chiesen, LR et al.: Hepatitis Typo A, B, and non-A non-B-  
in fulminant hepatitis. Gut 21 (1); 72;77 junio de 1980.

La hepatitis fulminante puede ser causada por el virus de la Hepatitis A, de la Hepatitis B y de la Hepatitis NANB.

En este estudio el promedio de vida fué de un 25 % debido a Hepatitis viral del tipo A, 33 % para el tipo B y 0 % para el tipo No A No B, aunque estos promedios no fueron significativamente diferentes. En todos los casos de fallecimiento se presentó falla renal. No se encontraron diferencias en los niveles de protrombina, bilirrubinas y fosfatas alcalinas entre los pacientes que murieron y sobre vivieron.

- 2.- Weimar, W. et al.: Double-Blind study of Leucocyte Interferon administration in Chronic HBs Ag-positive Hepatitis. - Lancet I (8164);336-338 Febrero de 1980.

Las preparaciones de interferon humano han sido empleadas por muchos experimentadores para el tratamiento de portadores crónicos de AgsHB y para los que ya cursan con una hepatitis crónica activa. Los beneficios que se refieren con el tratamiento son: la disminución de los niveles séricos del Ag e y de la actividad de la DNAP; de los títulos de Ag core y de su anticuerpo; disminución del número de par-

tículas Dane y el porcentaje de Ag core contenido en los núcleos de las células hepáticas. Los efectos por la administración del interferon son: escalofríos y fiebre en todos, uno presentó caída del pelo; seis pacientes desarrollaron leucopenia en la segunda semana y los valores de plaquetas disminuyeron después de la segunda semana. En este estudio no se demostró que el interferon tuviera mejores resultados que la administración de un placebo.

3.- Trepo, C.: Detección of e antigen and antibody: Correlations with hepatitis B surface and hepatitis B core antigens, liver disease and outcome in hepatitis B infections. Gastro -- enterology 71 (5) : 804-808 Nov. 1976.

El Ag e se encuentra en una mayor proporción con valores elevados de AgsHB y de Ag core en los estudios histopatológicos del hepatocito. De la misma manera este Ag se encuentra en la enfermedad hepática que tiende a la cronicidad como es la hepatitis crónica activa e inclusive la persistente. Lo contrario ocurre con el anticuerpo contra el antígeno e el que se ha visto nos traduce mayor benignidad de la enfermedad en los pacientes portadores asintomáticos y cuyo curso es benigno. del mismo modo los valores de las enzimas hepáticas como es la TGP guarda gran correlación con el encuentro del antígeno y de su anticuerpo siendo negativa la presencia de antígeno con valores de bajos de esta enzima, y positiva con valores persistentemente altos de la misma. Lo contrario ocurre

con el anticuerpo y la elevación de la TGP.

- 4.- Mosley, W. et al.: Hepatitis B immune Globulin: Some Progress and some problems. Annals of Intern Med. 91 (6):914 Diciembre 1979.

Hasta la fecha existen muchas controversias acerca de las indicaciones para la aplicación de Inmunoglobulina específica contra la Hepatitis tipo B (IGHB). Tales controversias surgieron al comparar la efectividad que esta inmunoglobulina tuviera por sobre la Inmunoglobulina estandar (IGS), ya que esta última se vió era efectiva para conferir inmunidad hasta en un 30 % de pacientes expuestos a la aplicación de suero con Hepatitis B. El perfeccionamiento de técnica de laboratorio para la detección de los diferentes antígenos y sus respectivos anticuerpos reveló que muchos de los lotes de IGS contenían AgsHB suficiente para inducir una respuesta inmunológica activa y así conferir inmunización contra la enfermedad. Las indicaciones que se señalan como más específicas para la aplicación de IGHB son: (A) Las lesiones percutáneas que han estado en contacto con suero de Hepatitis tipo B; B) Infantes a cuyas madres se le haya diagnosticado hepatitis tipo B en el tercer trimestre del embarazo. Muchas cosas en contra se postulan a lo anterior principalmente porque las técnicas de laboratorio para la detección de otros antígenos como el e no se consiguen fácilmente en-

la mayoría de los hospitales.

- 5.- Berman, M et al.: The chronic sequelas of Non-A Non-B Hepatitis Annals of Inter Med. 91 (1);1-6 Julio de 1979.

La Hepatitis No A No B es la más frecuente del tipo post-transfusional, la ictericia se presenta en una proporción muy baja y cursa con una sintomatología muy vaga y en forma moderada, por lo que en mucho de los casos pasa desapercibida, puede acompañarse con elevaciones de la TGP por tiempo prolongado y que una gran mayoría cursa hacia la cronicidad siendo la forma crónica más frecuente la Hepatitis crónica-activa.

- 6.- Wolf, Szmunn. et al.: Passive-active immunization against Hepatitis B: Immunogenicity studies in Adult americans. --- Lancet 1 (8220):575-7 Marzo de 1981.

La adquisición de anticuerpos de una manera pasiva no interfiere con la respuesta de inmunidad activa. Al dar la vacuna junto con la IGHB se disminuye el tiempo en que la persona queda desprotegida contra la enfermedad. Los niveles de anticuerpos después de seis meses son iguales cuando se aplica al paciente IGHB junto con la vacuna ó con la vacuna sola. En este artículo señalan como indicaciones para la inmunización tanto activa como pasiva contra la hepatitis tipo B las siguientes condiciones: 1.- Personas que han sufrido inoculación con sangre de hepatitis tipo B; 2.- En

personas que han tenido relaciones sexuales con pacientes con hepatitis tipo B; 3.- En la adquisición de Hepatitis tipo B durante el parto por madres que padecen este tipo de Hepatitis ó con madres portadoras crónicas de AgsHb.

- 7.- Shirachi, R. et al.: Hepatitis C antigen in non A non B -- postransfusion hepatitis. Lancet 2:853-856 Oct. 1978. La Hepatitis No A No B se clasifica en tipo 1 y tipo 2. Al antígeno y al anticuerpo se detecta en mayor proporción en los pacientes con Hepatitis No A No B tipo 2. Las propiedades del antígeno C son: 1.- Se detecta por inmunolectroforesis en el lugar de las B-proteínas; 2.- Su densidad se consideró de 1:30; 3.- Su actividad antigénica es parecida a las inmunoglobulinas; 4.- Su peso molecular se encuentra entre 100 000 y 300 000. Con lo que respecta al anticuerpo se considera una inmunoglobulina del tipo IgG ó IgM.
- 8.- Ware, A. et al.: A prospective trial of Steroides Therapy in severe viral hepatitis. The prognostic significance of Bridging Necrosis. Gastroenterology 80 (2): 219-24 1981. - Los esteroides no varían en nada el curso de la hepatitis severa y la imagen histológica denominada Puentes de Necrosis no es fidedigna para expresar un pronóstico.
- 9.- Alter, H. et al.: Type B Hepatitis: The Infectivity of --- Blood positive for e antigen and DNA polymerase after accidental needlestick exposure. New Engl. Journal of Medicine

295-(17):909-913 Oct. 1976.

La FNAP y el antígeno e guardan una gran correlación en su hallazgo en los pacientes con Hepatitis tipo B. El encuentro de ambos en donadores sanguíneos está fuertemente asociado con la consiguiente aparición de Hepatitis en el receptor.

- 10.- Czajala, AJ. et al.: Current problems in the diagnosis and management of Chronic active hepatitis. *Mayo Clin Proc.* 56: 311-323 1981.

Son muchos los problemas por los que cursa la Hepatitis crónica activa para su diagnóstico y tratamiento. Tanto la sintomatología como los signos de insuficiencia hepática han sido desechados para determinar que un padecimiento se ha convertido en crónico, ya que muchos padecimientos que afectan el hígado los pueden presentar en forma aguda. Lo mismo sucede con los hallazgos histológicos que se ha visto pueden presentar un gran número de padecimientos. Por lo anterior se considera que con 6 meses de persistencia de sintomatología y de alteración de las pruebas hepáticas son suficientes para considerar que el padecimiento es crónico. Por lo que respecta al tratamiento para la Hepatitis crónica activa esta se ve impedida por la misma falla hepática ya que la conversión de los medicamentos en sus metabolitos activos no se lleva a cabo con el siguiente aumento de los --

efectos indeseables por estos medicamentos. Se recomienda en el caso del tratamiento el uso de dos medicamentos ya que esto hace que se disminuya la dosis de ambos y en el caso de que el -- tratamiento no surtiera efecto, ensayar otros medicamentos ó -- combinación de éstos.

B I B L I O G R A F I A :

- 1.- Sencer, JH. et al.: Type B Hepatitis; The infectivity of --- blood positive for e Antigen and DNA polymerase after accidental needlestick exposure. New Eng J of Med. 295 (17); -- 909-912 Octubre 1976.
- 2.- Beasley, PR. et al.: Hepatocelular Carcinoma and Hepatitis-B virus. Lancet 2 (8256); 1129-1133 Noviembre 1981.
- 3.- Berman, M. et al.: The Chronic Sequelae of Non-A, Non-B Hepatitis Annals of Inter Med. 91 (1); 1-6 Julio 1979.
- 4.- Conrad, Em.: Diseases Transmissible by Blood Transfusión; viral Hepatitis and Other Infectious Disorders. Seminars in Hematology, 18 (2) ; 122-142. Abril 1981.
- 5.- Czajala, AJ.: Current problems in the diagnosis and manege- ment of Chronic Active Hepatitis. Mayo Clinic Proc. 56 (311 323) 1981.
- 6.- Decker, RH. et al.: Diagnosis of acute Hepatitis A by ----- HAVAB-M, a Directo Radioinmunoassay for IgM Anti-HAV. Am J- Clin Path. 76 (2) ; 140-147 Agosto 1981.
- 7.- Dienstag, LJ.: Toward the control of Hepatitis B. The New - Eng J of Med. 9:303 (15);874-6 Octubre 1980.
- 8.- Dormeyer, HH. at al.: The significance of Serologic, Histo- logic anda inmunohistologic Finfings in the prognosis of 88 Asytomatic Carriers of Hepatitis B Surface Antigen. The ---



Journal of Infec Dis. 144 (1) ; 33-36 Julio 1981.

- 9.- Ginsberg, I A.: Active And Passive Immunization of Viral - Hepatitis. The Med. Clin. of North Am. Julio 1975
- 10.- Hepatitis B Virus Antigens and Albuin Receptors. Editorial. Gastroenterology 76 (3) ; 641-642 Marzo 1979.
- 11.- Holland, VP., Alter, JH.: The clinical Significance of Hepatitis B virus Antigens and Antibodies. Med. Clin of North AM. Julio 1975.
- 12.- Hoofnagle, JH et al.: Seroconversión from Hepatitis B e Antigen to Antibody in Chronic Type B Hepatitis. Annals of -- Inter Med. 94: 744-48 1981.
- 13.- Kierman, W. Thomas., Ramgopal, Mekala.: Hepatitis viral; -- Avances y problemas. Clin Med. de Norte América. 1981.
- 14.- Kinoshita, R. et al.: Chronic hepatitis B: Correlation Between Viral Replication and Clinical Course. The Journal of Infec Dis, 144 (4) : 303-306 Octubre 1981.
- 15.- Mathieses, LR. et al.: Hepatitis Type A, B, and non-A Non-B in fulminant hepatitis. Gut 21:72-77 1980.
- 16.- Mosley, VH.: Hepatitis B Immune Globulin: Some Progress and some problems. Annals of Inter Med. 91 (6):914-915 - Dic. - 1979.
- 17.- Mosley, F J.: Type A Hepatitis. Med. Clinics of North Am.- Julio 1975.

- 18.- Omata, M. et al.: Comparison of Serum Hepatitis B surface-Antigen (HBsAg) and serum Anticore with Tissue HBsAg and - Hepatitis B Cores Antigen (HBCAg). Gastroenterology 75 (8) 1003-1009 1978.
- 19.- Perrillo, PR.: Serological Markers of Hepatitis B. Gastro-entereology. 75 (4) : 737-738 Octubre 1978.
- 20.- Perrillo, PR.: Epidemiology of Non-A Non-B Hepatitis. Gas-troenterology. 75 (4) : 738-739. Octubre 1978.
- 21.- Plotz, HP.: Autoimmunity in Hepatitis. Med Clinics of North Am. Julio 1975.
- 22.- Redeker. AG.: Chronic Hepatitis. Med Clinic of North Am. Ju-lio 1975.
- 23.- Rizzeto, M. et al.: Epidemiology of HBV-Associated Delta -- Agent Geographical Distribution of Anti-Delta and Prevalen-ce in Polytransfused HBsAG carriers. Lancet 1 (8180): 1215-8 Junio 1980.
- 24.- Rizzeto, M. et al.: Incidence and significance of antibodies to Delta Antigen in Hepatitis B Virus Infection. Lancet 2 -- (8190): 986-90.
- 25.- Schiff, RE.: Epidemiology of virus B Hepatitis. Med Clinics of North Am. Julio 1975.
- 26.- Shirachi, R. Et al.: Hepatitis "C" Antigen in Non-A Non-B - Postransfusion Hepatitis. Lancet 2 (8095) : 853-856 Octubre 1978.

- 27.- Szmuness, W. et al.: Passive-Active Immunization Against - Hepatitis B: Immunogenicity Studies in adult American. Lancet 1 (8220) 575-577 Marzo 1981.
- 28.- Trepo, GC. et al.: Detection of e Antigen and Antibody: Correlations with Hepatitis B Surface and Hepatitis B core - Antigens, Liver disease, and outcome in Hepatitis B Infections. Gastroenterology 71 (5): 804-807 Noviembre 1976.
- 29.- Viola, LA. et al.: Natural History of Liver Disease in --- Chronic Hepatitis B surface Antigen Carriers. Lancet 2 --- (8256): 1156-9 1981.
- 30.- Viral Liver Disease. Editorial. Lancet 2 (8149):944-5 1979.
- 31.- Wands, RJ. et al.: Acute Hepatitis. Harrison Medicina In-terna Novena Edición. Pags. 1459-1467.
- 32.- Ware, JA.: et al.: A prospective Trial of Steroid Therapy- in severe Viral Hepatitis. The Prognostic Significance of- Bridging Necrosis. Gastroenterology. 80(2):219-224. Febrero de 1981.
- 33.- Wiemar, W. et al.: Double-Blind Study of Leucocyte Interfe-ron administration in Chronic HBsAg-Positive Hepatitis. Lancet 1 (8164):336-338 Febrero 1980.
- 34.- Zuckerman, RG.: Chronic Hepatitis after Non-A Non-B post-transfusion Hepatitis. Gastroenterology 75 (4):739 Octubre 1978.

- 35.- Zuckerman, RG.: Chronic Active Hepatitis. Gastroenterology  
75 (4): 739-741 Octubre 1978.
- 36.- Boletín Epidemiológico anual de 1982. IMSS. Pags 11-14-15.