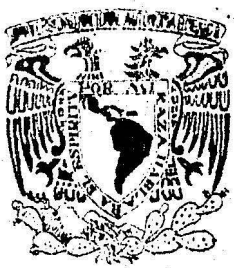


2ej
3



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA



EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

**DETECCION DEL ANTIGENO DE SUPERFICIE
DE LA HEPATITIS B POR ELISA EN DONADO-
RES DE SANGRE DEL CENTRO NACIONAL
DE LA TRANSFUSION SANGUINEA.**

T E S I S

que para obtener el título de
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO
p r e s e n t a
ALEJANDRO AGUIRRE GOMEZ

MEXICO, D. F.

1986



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

- I. OBJETIVO.
- II. INTRODUCCION.
- III. GENERALIDADES.
- IV. MATERIAL Y METODOS.
- V. RESULTADOS.
- VI. COMENTARIOS.
- VII. CONCLUSIONES.
- VIII. BIBLIOGRAFIA.

C A P I T U L O I

O B J E T I V O :

El objetivo principal de éste trabajo es detectar el AgsHB en donadores de sangre del Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea (CNTS) de la Secretaría de Salud, por un método altamente sensible como es la técnica ELISA y comparar la frecuencia del mismo en cada uno de los grupos de estudio.

C A P I T U L O I I

I N T R O D U C C I O N .

En el momento actual y desde un punto de vista eminentemente práctico, el único recurso útil para reconocer la presencia del virus de la hepatitis tipo "B" es la detección del antígeno descubierto por Blumberg en 1965 (1). Llamado antígeno Australia por haber sido identificado originalmente en el suero de un aborigen australiano. A pesar de que este antígeno, cuya relación con el virus de la hepatitis "B" está plenamente demostrada, sólo es detectado en aproximadamente el 50% de los individuos portadores sanos o enfermos, siendo posible reducir de manera significativa la posibilidad de transmitir el agente patógeno si se aplican métodos satisfactorios para su detección.

Una de las aplicaciones clínicas más importante es el estudio del AgsHB en la selección de donadores de sangre, ya que existen amplias evidencias de que la transfusión de sangre que contiene AgsHB, significa un alto riesgo de transmitir hepatitis viral tipo "B" al receptor (2, 8, 10).

Con la aplicación de pruebas de laboratorio cada vez más sensibles para la detección del AgsHB en el suero o plasma de los donadores de sangre, se ha disminuido el riesgo de transmisión en un 85-90%.

Existen varias técnicas que han demostrado su utilidad en los bancos de sangre, tales como: Contrainmunelectroforesis (CIE), Hemaglutinación Reversa Pasiva (HRP), Radioinmunoanálisis (RIA), y el Ensayo Inmunoenzimático (ELISA). Todas ellas con características diferentes desde el punto

de vista inmunológico, práctico y económico. A tales técnicas se les ha denominado Técnicas de Tercera Generación, por ser mucho más sensibles y específicas que las que se emplearon en los primeros estudios, y son reconocidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), para los estudios destinados a la prevención de la transmisión de la hepatitis "B" (15).

En nuestro país existen diversos reportes en los cuales se ha estudiado la frecuencia del AgsHB, utilizando suero proveniente de donadores "profesionales" de sangre, pero existen muy pocos estudios en cuanto a la determinación de la frecuencia del AgsHB en donadores voluntarios de sangre, al utilizar técnicas sensibles de Tercera Generación como RIA en fase sólida o ELISA (3, 5, 21).

C A P I T U L O I I I

G E N E R A L I D A D E S .

HEPATITIS VIRAL TIPO "B".

La hepatitis viral ha sido reconocida como una enfermedad desde la antigüedad. Sin embargo, hasta principios de la década 1960 a 1970, los dos virus responsables de las enfermedades conocidas como hepatitis "A" y hepatitis "B", no habían sido caracterizados. Existían evidencias indirectas, de la existencia de al menos dos virus: el virus de la hepatitis "A" y el virus de la hepatitis "B", provenientes de estudios hechos en voluntarios humanos.

S. Krugman y J. P. Giles expusieron a niños al suero de pacientes con cada una de estas enfermedades y encontraron evidencias de la existencia de dos tipos de hepatitis viral. Con características clínicas, epidemiológicas e inmunológicas diferentes, causadas por dos virus distintos: el virus MS-1 causante de la hepatitis viral tipo "A" y el virus MS-2, responsable de la hepatitis viral tipo "B" (25).

El curso típico de la hepatitis viral tipo "B" se caracteriza por un período de incubación de aproximadamente 60 días. Los valores de la actividad de las transaminasas en el suero se elevan gradualmente, alcanzando su valor máximo aproximadamente a los 30 días. Al mismo tiempo se puede presentar ictericia. Generalmente se acompaña de los siguientes síntomas: fiebre, anorexia, astenia, vómito, diarrea, dolor en hipocondrio derecho, hepatomegalia y urticaria. Los niveles de las transaminasas (TGO, TGP), pueden permanecer altas durante varios meses (12, 13).

Algunas pruebas de laboratorio pueden ser útiles para el diagnóstico diferencial de las hepatitis, Cuadro 1.

La hepatitis viral tipo "B" se conoce como: hepatitis sérica, hepatitis de suero homólogo, ictericia por jeringa, hepatitis post-vacunal y hepatitis de la transfusión. Actualmente el término hepatitis viral está reservado generalmente para infecciones agudas del hígado, causadas por uno de al menos tres virus diferentes. Además de las hepatitis virales tipo "A" y tipo "B", bien caracterizadas, se ha podido detectar una nueva forma de hepatitis asociada con la transfusión de sangre, con motivo de los avances tecnológicos desarrollados para identificar y erradicar parcialmente la hepatitis "B".

Esta nueva enfermedad llamada tentativamente hepatitis no "A", no "B" o hepatitis "C", es una enfermedad mal definida, diagnosticada por la exclusión serológica de los marcadores de la hepatitis "A" y la hepatitis "B" (9).

CLASIFICACION: La infección por el virus de la hepatitis "B" puede tener varias expresiones dependiendo de las manifestaciones clínicas que se presentan durante la enfermedad. Cuadro 2. El período de incubación es en promedio de 75 días pero puede variar de 40 a 180 días. El cuadro clínico puede dividirse en tres etapas:

1. ETAPA PREICTERICA O PRODROMICA:

Su duración media es de una semana pero puede variar entre 2 y 15 días, representa el período de síntomas inespecíficos que preceden a la ictericia o coluria.

DIFERENCIAS PRINCIPALES ENTRE LAS HEPATITIS VIRALES

	<u>HEPATITIS "A"</u>	<u>HEPATITIS "B"</u>	<u>HEPATITIS "No A-No B"</u>
Período de Incubación:	de 15 a 50 días	de 45 a 180 días	de 4 días a 22 semanas
Vía de transmisión más común:	oral	parenteral	parenteral
	ocasional: parenteral	oral y otras (semen, saliva)	
Curso Clínico:	Benigna	Puede ser Grave	Benigna
Complicaciones Graves:	rara vez	± 10% de los casos	± 10% de los casos
Mortalidad:	cercana a 0%	± 10%	
Detección del AgsHB:	Ausente	Presente durante la fase de incubación y en fase aguda persiste largo tiempo en portadores sanos.	Ausente
Niveles Anormales de TGO y TGP:	1 a 3 semanas	1 a 8 meses o más	1 a 2 meses
Tipo de Ataque:	Usualmente agudo	Usualmente insidioso	Usualmente insidioso
Sinónimos:	Hepatitis Infecciosa Hepatitis Epidémica	Hepatitis Sérica, por suero homólogo, posttransfusional	Hepatitis C
Niveles de IgM:	Usualmente aumentan con ictericia o sin ella	Usualmente normales en casos anictéricos, en casos ictericos aumentan	
Frecuencia por Edades:	Niños y adultos jóvenes	Todas las edades	Todas las edades
Indicadores Serológicos:	Anti-VHA	AgS HB y anti-HES AgS HB y anti-HBC	Exclusión serológica de marcadores de hepatitis A y hepatitis B
	"	Homóloga	Nulo
Inmunidad:	Homóloga	Homóloga	Nulo
Valor profiláctico de la gammaglobulina:	Bueno	Nulo	Nulo
Enfermedad Crónica:	Desconocida	30% de los casos	30-60% de los casos

C U A D R O 2

EXPRESIONES DE LA INFECCION

POR HEPATITIS "B".

HEPATITIS AGUDA	Anictérica Ictérica Fulminante
HEPATITIS CRONICA	Persistente o agresiva Con o sin cirrosis
ENFERMEDADES EXTRA HEPATICAS	Glomerulonefritis Acrodermatitis papular Artritis Vasculitis
ESTADO DE PORTADOR	Transplacentario Postnatal Postransfusional Contacto Familiar Exposición Institucional Inmunosupresión por enfermedad o medicamentación Drogadicción Homosexualidad

- 2. ETAPA ICTERICA O AGUDA:

Su duración fluctúa entre 1 a 10 semanas, con promedio de 4 semanas. Principia con exageración de los síntomas iniciales. Es común el dolor en hipocondrio derecho o epigástrico, en el 60% de los casos, es un dolor de intensidad variable.

Antes de que aparezca la ictericia puede presentarse coluria en el 20% de los casos. Posteriormente hace su aparición la ictericia, en el 90% de los casos, que es característica hepatocelular. De principio lento, de intensidad variable, sin fluctuaciones, generalmente sin hipocolia o acolia, aunque en

- los casos severos puede presentarse transitoriamente. En esta etapa es demostrable en el 70% de los casos, una hepatomegalia con borde palpable liso y poco o no doloroso.

- 3. ETAPA DE REMISION O CONVALESCENCIA:

Se inicia cuando desaparece la ictericia y otros síntomas y signos mayores. Puede persistir cierto malestar y fatiga por algunas semanas y aún meses después.

El cuadro clínico de las hepatitis causadas por virus "A" y por virus "B" es semejante. Sin embargo, frecuentemente se pueden precisar el período de incubación de la enfermedad, antecedentes de epidemias de hepatitis en la comunidad, contacto con enfermos ictericos, exposición a fuentes potenciales de contagio (inyecciones, transfusiones de sangre, vacunación, hemodiálisis, contactos sexuales sospechosos, tatuajes, atención odontológica, etc.) que pueden orientar ha

cia la etiología de la hepatitis viral (12, 14, 25).

NOMENCLATURA ACTUAL Y SUBTIPOS DEL VIRUS DE LA HEPATITIS "B".

Actualmente la hepatitis viral es una de las enfermedades más peculiares, que presenta el riesgo de una contaminación accidental, ya que todavía no se cuenta con una vacuna efectiva y aún no se ha podido aislar el agente causal en cultivo de tejidos, ni en animales de laboratorio.

Aunque se piensa que siempre han existido las formas epidémica y endémica, su origen viral y su patogenia sólo han sido reconocidas recientemente.

Al inicio se consideró que una hepatitis no tóxica era de origen infeccioso, y así se denominó "Hepatitis Infecciosa". Se pensaba que era el resultado de una contaminación fecal de alimentos y agua; por lo tanto se le consideraba como enfermedad endémica en niños, y ocasionalmente llegaba a ocurrir en adultos, sobre todo en tiempo de guerra cuando se presentaban con más frecuencia epidemias de hepatitis. La epidemiología de la enfermedad llegó a conocerse bastante bien, considerándose que sólo era transmitida por la vía digestiva, además se conocía el período de incubación de la enfermedad.

Durante la segunda guerra mundial (1938-1943), se reconoció un tipo diferente de hepatitis, que se presentó en muchos soldados de los E. U. A. que habían recibido una vacuna contra la fiebre amarilla, preparada con plasma humano. Se consideró diferente porque en ésta ocasión el período de incubación fue más largo que el reportado en casos de hepati-

tis infecciosa. Además, el origen etiológico no era el mismo, ya que en ésta ocasión se trataba de plasma humano, posiblemente icterico. Por lo tanto, se enfocó la atención sobre este agente que producía una enfermedad similar a la hepatitis infecciosa, a la que llamaron hepatitis por suero. Ya que ésta era la fuente de transmisión, y empezó a reconocerse como una importante enfermedad (16, 25).

La terminología relativa a las hepatitis por virus llegó a ser confusa debido a una exagerada cantidad de sinónimos. Además al descubrimiento del antígeno de Australia y de otros antígenos siguió la introducción de numerosos términos, que se referían a los mismos sistemas antígeno-anticuerpo, así como abreviaturas complicadas. Para reducir la confusa terminología fué necesario elaborar una más sencilla, uniforme y aceptable. Así fué como un grupo científico de la OMS en hepatitis vírica, revisó la nomenclatura en 1973 y en 1975. Se propuso que las formas más conocidas de la infección se denominaran hepatitis "A" y "B" respectivamente, términos que F. O. McCallum introdujo en 1947. De éste modo, el nombre de hepatitis "A" sustituye sinónimos como hepatitis de incubación corta, hepatitis infecciosa, hepatitis contagiosa, ictericia epidémica, ictericia catarral y enfermedad de Botkin. Y el de hepatitis "B" se emplea en lugar de hepatitis sérica, ictericia por suero homólogo, ictericia por jeriga y hepatitis de incubación prolongada entre otros (9).

En 1977 el comité de expertos de la OMS en hepatitis vírica propuso los siguientes cambios en la terminología, tomando en consideración los datos procedentes de numerosos laboratorios, cuadro 3 (15).

C U A D R O 3

NOMENCLATURA Y TERMINOLOGIA ASOCIADA

A LA HEPATITIS "B".

VHB	Virus de la hepatitis "B". Un virus de doble cubierta, de 42 nm, conocido originalmente con el nombre de partícula de Dane.
AgsHB	Antígeno superficial de la Hepatitis "B" antes llamado antígeno Australia. Es el que se encuentra en la superficie del virus y sobre las partículas esféricas libres, de 22 nm de diámetro, que lo acompañan y las partículas tubulares.
AgcHB	Antígeno central de la Hepatitis "B". Se halla en la parte central del virus.
AgeHB	Antígeno e, estrechamente asociado a la infección por hepatitis "B".
- DNA Polimerasa	Enzima asociada a la replicación del virus, indica infección por virus de la hepatitis "B".
Anti-HB _s	Anticuerpo contra el antígeno de superficie de la hepatitis "B".
Anti-HB _c	Anticuerpo contra el antígeno central de la Hepatitis "B".
Anti-HB _e	Anticuerpo contra el antígeno de la hepatitis "B".

La heterogeneidad de la reactividad del antígeno de superficie del virus de la hepatitis "B", es superior a la complejidad morfológica que se observa con el microscopio electrónico. Mediante minuciosos ensayos serológicos se ha determinado, que las partículas portadoras de actividad antigénica de superficie de hepatitis "B", comparten un antígeno a específico de grupo y posee por lo menos cuatro subdeterminantes mutuamente exclusivos que pueden ser d o y, y w o r. Los subtipos resultantes son expresiones fenotípicas de claras variaciones genotípicas del virus "B". Se han reconocido cuatro fenotipos principales que son: adw, adr, ayw y ayr.

El conocimiento de los diferentes subtipos del AgsHB, tiene un significado de relevancia epidemiológica ya que aportan un medio de localizar el punto de partida de una infección, y distinguirlo de otras, pues el subtipo AgsHB/ayw se encuentra en Africa, el Mediterráneo y la India. El subtipo AgsHB/adw en Europa, América y Australia, en tanto que los subtipos adw y adr se encuentran en Indonesia, Malasia y Tailandia (9, 15, 16).

Un punto de interés que aporta el conocimiento de los subtipos del AgsHB, es en la inmunoprofilaxis, ya que se están estudiando posibles vacunas obtenidas a partir de cada uno de los subdeterminantes. Porque existe una inmunidad homóloga debido al antígeno a específico de grupo (31-35).

Sorprendentemente se ha encontrado predominancia del subtipo d entre los donadores y portadores asintomáticos. En México predomina el subtipo d y no existe relación etiológica entre éste y el estado clínico (26).

EPIDEMIOLOGIA Y TRANSMISION DEL ANTIGENO DE LA HEPATITIS "B"

El AgsHB se ha encontrado en todos los lugares del mundo en que se le ha buscado. La proporción con que se detecta en la población aparentemente sana, es muy variable según el área geográfica estudiada y la sensibilidad de la técnica empleada. Los estudios hasta ahora realizados permiten distinguir de manera precisa dos tipos de poblaciones: una en que se identifica el antígeno en proporción baja, 1% y aquellas en que se eleva a las proximidades del 10%, a veces la excede considerablemente. Tabla 1.

La mayor parte de estas investigaciones se han hecho, utilizando técnicas relativamente menos sensibles como la inmunodifusión.

Entre los países con proporción baja de antigenemia figuran los Europeos, Norteamérica, México, Sudamérica y algunos de Asia como: Israel y la India.

Entre los países con elevada antigenemia, figuran algunos asiáticos como: Taiwan, Vietnam, Filipinas y las Islas Marshall. Llamam la atención algunos países Africanos. Los estudios efectuados en las Repúblicas de Senegal, Malí, Guinea, Costa de Marfil, Ghana, Nigeria, Uganda, Kenia, Angola y Rhodesia, demuestran la alta frecuencia con que se detecta el AgsHB y el anti-HBs (12, 16).

La explicación de éstas notables diferencias, entre las distintas poblaciones no se reconoce en la actualidad. Sin embargo, quizá contribuya en resolver éstas incógnitas el conocimiento que se va adquiriendo acerca del modo de transmisión del AgsHB. La forma clásica de infección es por vía

T A B L A 1

FRECUENCIA DEL AgSHB
EN LA POBLACION GENERAL.

FRECUENCIA:

PAIS:

	Alemania
	Australia
	Austria
	Dinamarca
	Estados Unidos
	Francia
18	Inglaterra
	Italia
	México
	Noruega
	Polonia
	Suecia
	Suiza
	Grecia
	India
	Israel
1-58	Japón
	España
	Singapur
	Turquía
	Yugoslavia
	Gahna
	Islas Marshall (USA)
58	Perú
	Taiwan
	Vietnam

parenteral, transfusiones sanguíneas o por el uso de jeringas y agujas contaminadas. También es conocida la transmisión por derivados de la sangre: plasma, fibrinógeno, trombina y factores de coagulación. Solamente la gammaglobulina y la albumina han sido encontradas como fracciones que carecen de éste riesgo, la primera por no contener el antígeno y la segunda porque la pequeña cantidad que contiene queda neutralizada durante su procesamiento.

Otras vías de infección son: a través del contacto sexual, operaciones dentales, intervenciones quirúrgicas, trabajos de manicuristas, pedicuristas, peluqueros, tatuadores y en general, cualquier oportunidad de penetración al organismo de cantidades aún infinitesimales de sangre contaminada, ya que el suero infeccioso diluido hasta un millón es capaz to davía de producir hepatitis (16).

Además de estas formas clásicas de transmisión, es probable que la infección se adquiriera por otros medios: uno de ellos de importancia en zonas tropicales sería la transmisión por insectos hematófagos (mosquitos, moscas, chinches y piojos). Ya se ha demostrado la presencia de AgsHB en mosquitos y en algunas especies de los demás insectos mencionados.

Se ha comprobado que el contacto interpersonal, ya sea entre miembros de una familia o en asilados de diversas insti tuciones, favorece la diseminación del agente infeccioso. - El contagio por vía oral y la ingestión de plasma contaminado, se ve apoyado por el encuentro de AgsHB en la saliva, orina y las materias fecales.

También se ha demostrado la transmisión transplacentaria me diante la identificación del AgsHB en el cordón umbilical,

siendo un factor importante en determinar la presencia de la infección en algunas regiones del mundo. El riesgo de infección varía de región en región y puede ser tan alta como 40%. Se hace notar que la sobrevivencia del virus está asegurada por los portadores que según se calcula, suman entre 120 y 175 millones en el mundo (9, 15).

CARACTERISTICAS ESTRUCTURALES DEL VHB

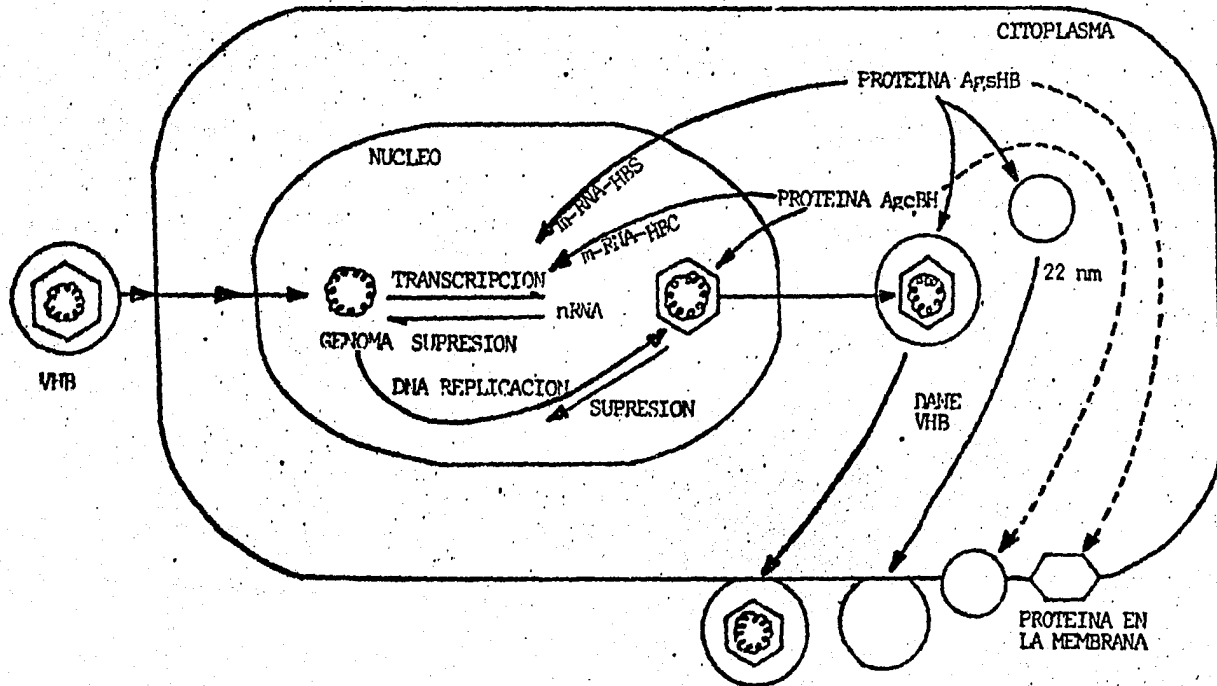
Al examinar al microscopio electrónico fracciones de suero ricas en AgsHB, Bayer y col., encontraron principalmente partículas esféricas de 19 a 21 nm de diámetro y partículas alargadas de longitud variable desde 50 hasta 200 nm con un diámetro semejante al de las partículas esféricas. Posteriormente Dane y col., descubrieron una tercera partícula de 42 nm de diámetro, constituida por un cuerpo central de aproximadamente 28 nm de diámetro, una cápsula de 2 nm y una cubierta exterior de 7 nm de grueso. Sugirieron que estas partículas de 42 nm de diámetro, denominadas partículas de Dane, representan el virus de la hepatitis "B" y que las partículas de 20 nm y las formas tubulares eran fragmentos de la cubierta del virus, producidas en exceso por las células infectadas y resultan no infectantes. Figura 1 (4).

- En 1971 Almeida y col., descubrieron un segundo sistema antígeno-anticuerpo para la hepatitis "B", como resultado de la separación de las partículas de Dane en dos componentes: una cubierta exterior y una parte central de 27 nm de diámetro, los cuales se asemejan morfológicamente a los rinovirus por su formación icosaédrica.

La cubierta exterior está relacionada antigénicamente con

FIGURA No. 1

SINTESIS DE PRODUCTOS DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B POR EL HEPATOCITO



las partículas esféricas de 20 nm de diámetro y las formas filamentosas, sin embargo, el centro de la partícula de Dane fué antigénicamente diferente a las demás partículas. El término AgCHB representa el antígeno central de la hepatitis "B". Este antígeno está presente en el centro de la partícula de Dane y en los hepatocitos infectados. El anticuerpo correspondiente se denomina anti-HBc.

Como resultado de algunos estudios de este nuevo marcador en donadores de sangre, pacientes con hepatitis "B" aguda y en portadores crónicos del AgsHB se encontró lo siguiente:

1. El anti-HBc se observa raramente en donadores negativos al AgsHB, en cambio se encontró en todos los pacientes con infección asociada con el AgsHB y en los portadores crónicos del AgsHB.
2. El título de éste anticuerpo desciende después del restablecimiento de la infección.
3. En portadores de AgsHB aparentemente sanos, el título de anticuerpos contra el AgCHB permanece alto.

Sugiriendo esto que el anticuerpo contra el AgCHB se produce en respuesta a la duplicación del virus. El patrón de aparición y curso del AgsHB, anti-HBs y anti-HBc en un caso típico de hepatitis viral tipo "B" icterica se muestra en la figura 2 (7, 13, 15).

Posteriormente en 1973 encontraron una actividad de DNA polimerasa en preparaciones de AgsHB ricas en partículas de Dane. De los estudios realizados sobre la actividad de la DNA polimerasa durante el curso de la hepatitis "B" se de-

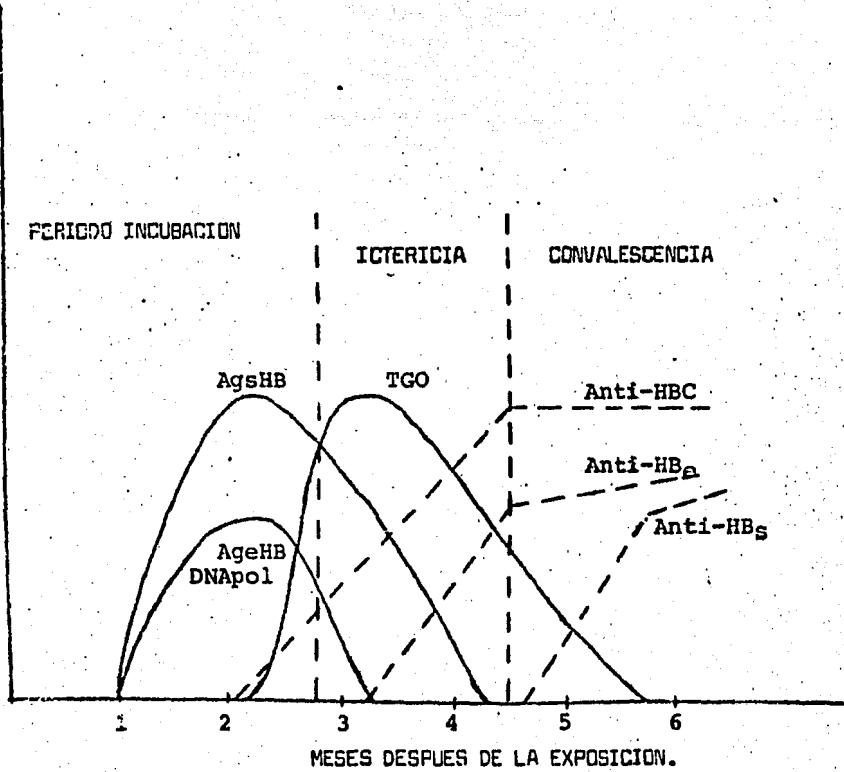


FIGURA 2: PATRON DE APARICION Y CURSO DE LOS MARCADORES SEROLOGICOS DE LA HEPATITIS B, EN UN CASO TIPICO DE HEPATITIS VIRAL - TIPO B ICTERICA.

detectó actividad poco después de la aparición de el AgsHB, pero antes de la elevación del nivel de las transaminasas. Figura 2, por lo que se propuso, que la actividad de la DNA polimerasa está relacionada con la viremia y no con el daño al hígado producido por el virus. La ausencia de DNA polimerasa en personas inmunizadas indica que no hay replicación del virus o bien que es mínima; si la DNA polimerasa está asociada con la replicación del virus de la hepatitis "B".

Magnius y Espmarck en 1972, identificaron un nuevo antígeno en el suero de algunos individuos portadores del AgsHB, y sugirieron que este antígeno al que denominaron antígeno "e", puede ser indicador de infectividad. En 1974 Nielsen y col., sugirieron que el antígeno "e" puede ser un indicador con algún valor pronóstico. Concluyeron que la presencia del antígeno "e" en los casos de hepatitis aguda, indica mayor probabilidad de desarrollar enfermedad crónica del hígado, que del restablecimiento completo. Posteriormente se comprobó esta hipótesis, pues en los casos de hepatitis "B" aguda, en los que se detectó el antígeno "e" mantienen antigenemia, durante períodos de tiempo significativamente mayores que en aquellos casos de hepatitis "B" aguda sin antígeno "e".

La infección con el virus de la hepatitis "B", puede estar asociada en algunos casos con el desarrollo del estado de portador crónico de AgsHB en el suero, con o sin evidencias clínicas o bioquímicas de enfermedad activa del hígado.

Tales portadores característicamente tienen actividad persistente de anti-HBc, AgsHB detectable y actividad de DNA polimerasa. Actividad de anti-HBs, no detectable y presencia de AgsHB en el suero.

La detección del AgeHB en sujetos con AgsHB ha sugerido que indica, fuertemente, infectividad en la transfusión de sangre y en la transmisión materno fetal. El anticuerpo contra el antígeno "e" ha sido asociado con el estado de portador de AgsHB asintomático, con la pérdida de infectividad de algunos sueros con AgsHB y con la protección contra la transmisión materno fetal (7, 9, 15-17).

La tabla 2, muestra las posibles interpretaciones de las diferentes combinaciones de los marcadores serológicos en la infección por virus de la hepatitis "B".

RELACION ENTRE EL AgsHB Y EL HUESPED HUMANO

Epidemiológicamente, el factor más importante del virus de la hepatitis "B", es que éste agente es capaz de establecerse en reservorios humanos crónicamente infectados o en cualquier población en la que el virus es introducido. Consecuentemente puede mantenerse en una población determinada, durante un período muy prolongado de tiempo y esperar el momento oportuno para desarrollar sus mecanismos infectantes, y producir enfermedad y daño hepático en los miembros de una comunidad.

Las relaciones entre el AgsHB y el huésped humano ponen en evidencia la multiplicidad de reacciones inmunológicas que pueden ocurrir frente a éste agente infeccioso, que pueden agruparse en 3 categorías: La primera comprende los padecimientos crónicos del hígado, la segunda el estado portador del AgsHB, aparentemente sano, y la tercera incluye algunas lesiones extrahepáticas asociadas al AgsHB, Cuadro 2.

T A B L A 2

INTERPRETACION DE LAS POSIBLES COMBINACIONES DE LOS
MARCADORES SEROLOGICOS EN LA HEPATITIS "B".

AgsHB	AgeHB	Anti-HBe	Anti-HBc	Anti-HBs	Interpretación.
+	+	-	-	-	Período de incubación o fase inicial durante la Hepatitis "B".
+	+	-	+	-	Hepatitis Aguda "B" o estado de portador crónico.
+	-	+	+	-	Fase tardía durante la Hepatitis Aguda "B" o estado de portador crónico.
-	-	+	+	+	Convalecencia de la Hepatitis Aguda "B".
-	-	-	+	+	Recuperación de una infección de Hepatitis "B".
-	-	-	-	+	Imunización sin infección, exposición repetida al AgsHB sin infección o recuperación de una infección de Hepatitis "B".
-	-	-	+	-	Recuperación de una infección de Hepatitis "B" sin niveles detectables de anti-HBs o infección crónica.

En los padecimientos crónicos del hígado, la importancia de la hepatitis "B" puede ser considerada bajo diversos enfoques. Su resonancia en todos los campos de la práctica médica, los servicios de transfusión sanguínea y su probable papel en el origen de algunas enfermedades hepáticas de larga duración, como la hepatitis crónica activa, la cirrosis hepática y, en ciertas regiones del mundo el cáncer primitivo del hígado.

La proporción con que se identifica el AgsHB en los padecimientos crónicos varía según la sensibilidad del método empleado. Actualmente se acepta que se encuentra entre el 20-50% de los casos. En México se ha encontrado el AgsHB por RIA en el 52% de los pacientes con hepatitis crónica activa. En la cirrosis, la frecuencia del AgsHB varía mucho de un informe a otro (26).

En el estado de portador aparentemente sano, éste puede sobrevivir después de un episodio de hepatitis aguda, pero muchas veces no se encuentra antecedente alguno de infección previa. En estudios de pacientes aquejados de hepatitis "B", se ha definido como portador al sujeto que conserva el AgsHB en la circulación durante más de tres meses.

El estado de portador se ha asociado a varios factores de riesgo: es más frecuente en el hombre que en la mujer, según Szmuner y col., (2), los donadores masculinos de primera vez fueron 2.5 veces más frecuentes portadores del AgsHB que los donadores femeninos. También encontraron que los niveles detectables del AgsHB fueron nueve veces menos frecuentes entre donadores subsecuentes que entre donadores de primera vez (0.2 contra 1.90 por 1000). Tabor, Hofnagle y col. (8), encuentran una frecuencia del 0.4% del AgsHB, en-

tre donadores de primera vez. La Cruz Roja Americana apoya estas aseveraciones y menciona, que el estado de portador es más probable después de una infección contraída en la infancia, que después de las adquiridas en la edad adulta. Asimismo la prevalencia más elevada del AgsHB se encuentra en jóvenes adultos y desciende entre los individuos de edades mayores. El antígeno "e" se encuentra más frecuentemente entre los portadores jóvenes que entre los adultos, en tanto que la prevalencia del anticuerpo "e" parece aumentar con la edad (9-11, 22).

En nuestro país se ha estudiado la frecuencia del AgsHB utilizando suero proveniente de donadores "profesionales" de sangre. En 1971 Sepúlveda y cols., utilizando el método de CIE encuentra una incidencia de 0.66% en 4,196 muestras estudiadas (18).

Domínguez y cols. (19), reportan una frecuencia de 0.46% en 1,726 muestras. En 1972 Martín encontró 1.64 en 2,360 muestras de donadores profesionales de sangre y 0.11% en 842 muestras de donadores familiares (20). En 1975 Martín Sosa y cols., en un estudio realizado a donadores voluntarios del Hospital Infantil, reporta una frecuencia de 0.47% (3). Gutiérrez y cols., en 1976 reportan una frecuencia de 0.29% en 19,249 muestras provenientes de diversos estados de la República Mexicana (5). En 1982 Cruz Fierro (21) en su estudio realizado a 12,246 donadores altruistas de la Cruz Roja Mexicana encontró una prevalencia del AgsHB de 0.33% por RIA. Menciona que el 86% de los donadores estudiados fueron del sexo masculino y el 57% tenían entre 20 y 30 años, datos semejantes a los reportados para la población de Estados Unidos (2, 8, 10, 22).

Las lesiones extrahepáticas asociadas al AgsHB son: poliartrosis, glomerulonefritis y artritis. En todas ellas se ha demostrado la presencia de AgsHB en los tejidos lesionados, lo cual sugiere la probable patogenia del antígeno con lesiones fuera del hígado (12-14).

PREVENCION Y CONTROL

La inmunoterapia profiláctica de la hepatitis viral aguda se divide en activa y pasiva.

La inmunoterapia activa es la introducción de productos antigénicos que provocan la formación de anticuerpos específicos, sin producir la enfermedad (vacunas).

La inmunoterapia pasiva consiste en la administración de anticuerpos preformados, que pueden prevenir el desarrollo del padecimiento o atenuar sus manifestaciones (gamma globulina comercial o hiperinmune).

Desde 1971, se iniciaron ensayos de inmunizaciones contra el virus de la hepatitis "B". La inmunización pasiva se llevó a cabo con inmunoglobulina específica, aislada de personas con títulos elevados de anti-HBs. La inmunización activa se provocó por la inoculación de virus MS-2 inactivado por ebullición durante un minuto.

El comité de expertos de la OMS ha propuesto las siguientes pautas para la inmunización pasiva contra la hepatitis "B".

1. La principal indicación de la inmunoglobulina contra la hepatitis "B" es en la profilaxis posterior, a un contacto

único y agudo con el virus de la hepatitis "B", que puede haber ocurrido si se ha inyectado inadvertidamente sangre en la que se confirma o sospecha que hay AgsHB (accidente por aguja). O ingestión de esta sangre (accidente por pipeta de Laboratorio) o cuando se han salpicado membranas mucosas.

2. En medios endémicos, como los servicios de hemodiálisis en que se sabe, hay transmisión del virus de la hepatitis "B" y donde no cabe observar medidas higiénicas preventivas, puede usarse de manera continua la inmunoglobulina profiláctica que contenga el anticuerpo, contra el AgsHB entre el personal susceptible a infección, hasta que sea posible suprimir la transmisión.

3. Los individuos que poseen un título apreciable de anticuerpos contra el AgsHB generalmente son resistentes a la infección por el virus y no suelen necesitar la inmunización pasiva.

4. La inmunización pasiva con inmunoglobulinas de la hepatitis "B" no parece estar indicada después de una transfusión sanguínea, siempre y cuando por un método sensible se haya probado que la sangre empleada no contiene AgsHB, puesto que en tal situación la mayor parte de los casos de hepatitis postransfusional no se deben al virus "B", sino al No A-No B (9, 31, 34).

Posteriormente se ha estudiado, el desarrollo de las vacunas consistentes en concentrados de partículas de AgsHB de 22 nm y en polipéptidos de éstas partículas. La Tabla 3, muestra las diferentes vacunas estudiadas y sus características.

CARACTERISTICAS DE LAS VACUNAS ACTUALES.

INVESTIGADOR	SUBTIPO AgsHB	FORMA DE VACUNA	CONC. PROT./VACUNA DOSIS (ug/ml)	METODO DE INACTIVACION DEL VIRUS
Hilleman	adw	subunitaria (part. 22 nm)	20-40	Formalina 1:4000 (37°C por 72 hrs.)
Purcell y Gerin	adw	subunitaria (part. 22 nm)	20-50	Formalina 1:2000 (37°C por 96 hrs.)
Maupas	ad+ay	subunitaria (formas mezcladas)	2-10	Formalina 1:2500 (37°C por 48 hrs.; 4°C por 7 días)
Hollinger	adw+ayw	polipeptídica (P. M 22,000 y 25,000)	40	
Reesink	ad	subunitaria (part. 22 nm)	25	Ebullición (101°C por 90 min.; 65°C por 10 hrs.)
Shikata	adr	subunitaria (part. 22 nm)	20	Ebullición (60°C por 10 hrs.) y Formalina 1:2000 (37°C por 96 hrs.)
Tao	No especificada	subunitaria (pequeñas partículas esféricas)	No especificada	Formalina 1:1000 (condiciones no especificadas)
Cabasso	adw+ayw	subunitaria (part. esféricas de 22 nm y algunas filamentosas)	No especificada	Ebullición (60°C por 10 hrs.) y Formalina (cond. no especificadas)

Todavía no se ha aclarado si las vacunas contra la hepatitis "B", deben contener varios subtipos de AgsHB para proporcionar máxima protección, o si la vacuna preparada a partir de un sólo subtipo podría bastar para proteger en modo uniforme contra todos los subtipos del virus de la hepatitis "B". La mayor parte de los datos epidemiológicos, obtenidos de experimentos cruzados en chimpancés, sugieren que la reacción causada por un subtipo brinda por lo menos, protección parcial contra otros subtipos.

El control de la hepatitis viral dependerá de los métodos tradicionales como son: higiene personal, medidas de salud pública, uso de inmunoglobulinas y la utilización de sangre de donadores voluntarios negativos al AgsHB. Pues no existen aún resultados confiables de las vacunas contra la hepatitis "B".

PREVENCION DE LA HEPATITIS POSTRANSFUSIONAL TIPO "B"

A pesar del avance tecnológico que se tiene respecto a los métodos para la detección del AgsHB en los donadores de sangre, es claro que aún, la proporción de hepatitis postransfusional no puede ser disminuida, debido a la existencia del 70 al 90% de hepatitis No A, No B, con respecto al total de casos de hepatitis postransfusional. Esta enfermedad es causada por agentes aún desconocidos, distintos al virus A y B, citomegalovirus y el virus de Epstein-Barr por lo que todavía no es posible su prevención.

En E.U.A., los estudios han demostrado que los medios más efectivos para la prevención de la hepatitis postransfusional son: la eliminación de los donadores subsecuentes y la

aplicación de los métodos más sensibles (RIA, ELISA, HRP) para la detección del AgsHB en la selección de los donadores (10, 11).

Otros recursos adicionales bajo investigación son: la inclusión de pruebas para investigar anti-HBs y anti-HBc; sin embargo a pesar de que existen posibilidades, de que las sangres que contienen estos marcadores serológicos de la hepatitis "B", pueden resultar infectantes. Se necesitan estudios más amplios para poder evaluar la infectividad de las sangres con anti-HBs y/o anti-HBc sin AgsHB. Es decir, hasta el presente no hay una justificación clara para la exclusión de sangres con las características antes mencionadas (22).

Existe disminución de la incidencia de hepatitis postransfusional con el uso de sangre congelada. Al parecer el proceso de lavado (desglicerolización) elimina una cantidad importante de virus que pueden producir la enfermedad, en forma subclínica. Sin embargo, el alto costo del procedimiento de congelación es el principal factor limitante para esta medida preventiva (16).

HEPATITIS POSTRANSFUSIONAL NO "A", NO "B"

Con la disponibilidad de pruebas serológicas sensibles, para los antígenos y anticuerpos asociados a las hepatitis "A" y "B" ha sido posible examinar más de cerca, el suero sanguíneo de los enfermos, revelando la existencia de una enfermedad no relacionada a ninguno de estos agentes, llamada hepatitis no "A", no "B".

La evidencia epidemiológica, el lapso de incubación, comprendido entre las hepatitis "A" y "B", y la demostración serológica de no intervención de virus A, B, citomegalovirus o de Epstein-Barr, indican claramente que existe otro agente, que causa hepatitis capaz de transmitirse por la sangre (9, 16, 24).

Actualmente la hepatitis No "A", No "B" es responsable del 80-90% de las hepatitis postransfusionales. En general, la enfermedad es benigna y la mayoría de los enfermos son asintomáticos y anictéricos. Sin embargo, existen evidencias de que la infección puede ocasionar una viremia prolongada y por lo tanto desarrollar un estado de portador crónico (15).

La etiología de la infección ha sido ampliamente asociada a la transfusión de sangre, de plasma y sus derivados. Aunque una vía de transmisión no parenteral no ha podido ser demostrada, existen evidencias de que pueda ocurrir, debido a la elevada prevalencia de ésta enfermedad entre los donadores de sangre.

Aún no existe una posición claramente definida sobre la eficacia de preparaciones de gammaglobulinas. Actualmente el método más efectivo de prevenir la hepatitis No "A", No "B" es el uso de sangre de donadores voluntarios y el rechazo de donadores con historia sugestiva de hepatitis (16).

DETERMINACION DEL AgsHB POR ENSAYO INMUNOENZIMATICO (ELISA)

La detección del antígeno de superficie de la hepatitis B (AgsHB) en donadores de sangre es, en la actualidad, un requisito rutinario en los bancos de sangre. Desde que en

1975 la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó el uso de las técnicas denominadas de "tercera generación": he ma-glutinación reversa-pasiva, Radioinmunoanálisis (RIA) y Enzayoimmunoenzimático (ELISA), éstas son las que vienen siendo empleadas en la actualidad. Entre estas es induda-ble que el radioinmunoanálisis es más sensible que la hema-glutinación reversa pasiva, pero la necesidad de licencia para el manejo de isótopos, el corto tiempo de vida de los mismos, el manejo de desechos radioactivos y el alto costo del radioinmunoanálisis limita su aplicación.

Desde 1971 han venido realizándose experiencias con un nue-vo método para determinar sistemas antígeno-anticuerpo que se conoce como ensayo inmunoenzimático (ELISA) descrito por primera vez por Engvall y Perlmann. Hasta el momento, el método de ELISA ha sido empleado satisfactoriamente en va-rias determinaciones: análisis hormonales, factores de coa-gulación, alfa-fetoproteínas, anticuerpos contra rubeola, así como para el diagnóstico de diversas enfermedades infec-ciosas: sífilis, brucelosis, salmonelosis, cólera, y tam-bien para el estudio de enfermedades tropicales: paludismo, esquistosomiasis, enfermedad de Chagas (29).

Se ha reportado que el RIA es superior a las otras técnicas, en cuanto a sensibilidad y capacidad para detectar personas portadoras de AgsHB. Sin embargo, recientemente se ha re-portado que el método de ELISA tiene una sensibilidad y es-pecificidad comparables con RIA (27-30). Wolters y col., han reportado que el nivel de detección del AgsHB en el mé-todo de ELISA es por lo menos 10.5 ng/ml para el subtipo ad y 2.4 ng/ml para el subtipo ay. En tanto que para RIA es de 3-4 ng/ml para el subtipo ad y 5-10 ng/ml para el subti-po ay. Esto implica diferencias muy ligeras entre éste mé-

todo y el RIA, cuyas causas se atribuyen posiblemente a los reactivos inmunes utilizados más que el procedimiento experimental en sí (27).

A diferencia del RIA, la sensibilidad del método ELISA depende de las condiciones de interacción de la enzima-sustrato. Por ejemplo: la velocidad de consumo del sustrato, actividad enzimática del conjugado y por último la temperatura. Por otro lado una vez que se ha comprobado que el o los anticuerpos seleccionados presenten la máxima unión, el factor que más influye en la sensibilidad es la actividad enzimática del conjugado.

Teóricamente cualquier prueba inmunológica es altamente específica; sin embargo, en la práctica existen factores de reacción cruzada, por ejemplo: reacciones falsas positivas que pueden ser atribuidas a una excesiva contaminación entre las muestras y a un lavado insuficiente.

Es de esperar que en pocos años, las técnicas enzimo-inmunológicas sustituyan al radioinmunoanálisis, sobre todo para exámenes de grandes núcleos de población.

C A P I T U L O I V

M A T E R I A L Y M E T O D O S .

I.- MATERIAL.

La determinación del AgsHB se realizó en el suero o plasma de 18,707 donadores de sangre del Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea (CNTS). Divididos en tres categorías: Donador remunerado, Donador altruista y Donador familiar.

De éstos, 904 correspondieron a Donadores remunerados, 13,370 Donadores altruistas y 14,433 Donadores familiares.

II.- METODO.

Se utilizó el método de ELISA AUSZYME II (Abbott laboratorios), que incluye el siguiente material:

1. Esferas recubiertas de anticuerpos (cobayo) contra el antígeno de superficie de la hepatitis B.
2. Anticuerpos (cabra) contra el AgsHB, conjugado de peroxidasa (rábano picante). Concentración mínima: 0.2 ng/ml en amortiguador Tris con estabilizadores de proteína. Medios de conservación: Timerosal y gentamicina.
3. Control positivo AUSZYME II (6 ± 2 ng/ml de AgsHB humano en amortiguador Tris con estabilizadores de proteína). Medio de conservación Azida sódica al 0.1%.
4. Control negativo AUSZYME II (plasma humano recalcifi-

cado, no reactivo para AgSHB y anti-HBs). Medio de conservación Azida sódica al 0.1%

5. Tabletas de OPD (orto-fenilendiamina 2HCl). OPD/tableta: 12.8 mg.

6. Diluyente para OPD en amortiguador de citratos y fosfatos que contiene 0.02% de peróxido de hidrógeno.

Material no suministrado en el equipo.

7. Acido sulfúrico 1N o ácido clorhídrico 1N.

8. Pipetas de precisión para suministrar: 200 ul, 300 ul y 1 ml.

9. Placas de reacción de 20 a 60 cavidades por placa.

10. Tubos de ensayo de plástico (13 X 150).

11. Puntas de pipeta desechables.

12. Bomba de distribución Gortman-Rupp para la solución del lavado.

13. Sistema de aspiración para el lavado de las esferas Penta-wash.

14. Bomba de vacío de Gast.

15. Trampa doble para retener los aspirados y mantener el vacío adecuado.

16. Baño María con temperatura de 39-40°C ± 1.

17. Espectrofotómetro.

Metodología.

Principio: El principio de la prueba se describe esquemáticamente en la figura 1.

1. El anticuerpo anti-HBs (cobayo) se encuentra adherido a una fase sólida (esfera). La muestra (suero o plasma, controles positivo y negativo) se incuba con una de éstas esferas recubiertas de anticuerpo; si el AgsHB se encuentra en la muestra, éste reaccionará con el anticuerpo (cobayo) adherido a la fase sólida.

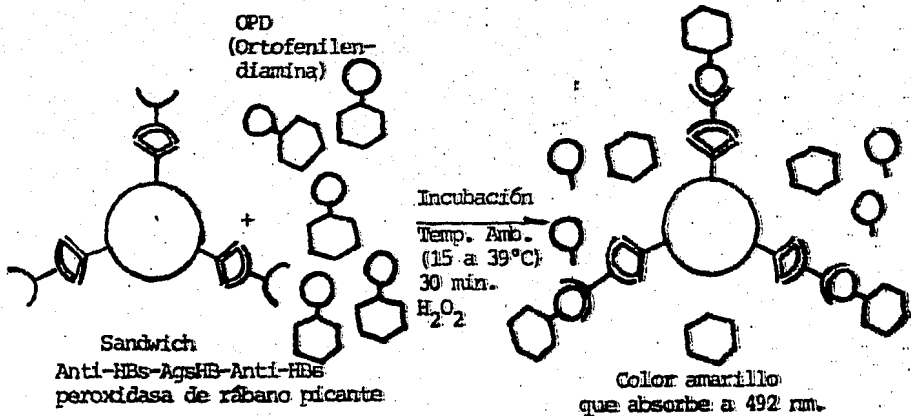
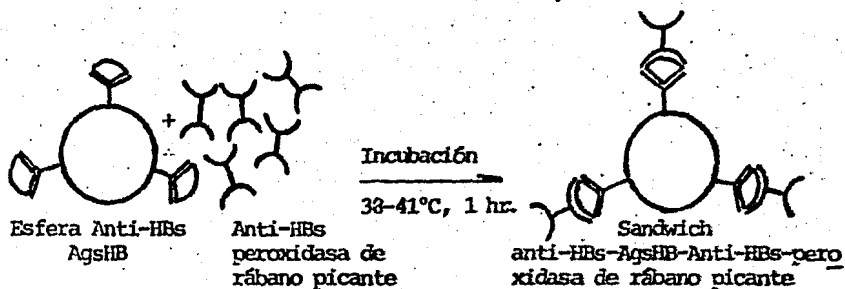
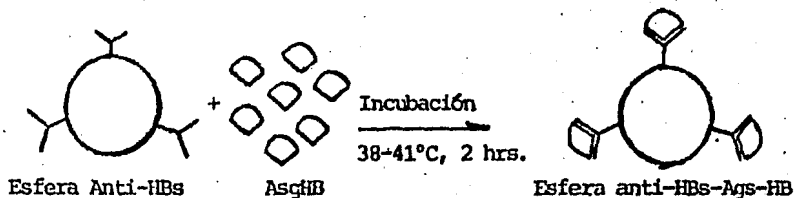
2. Se lava la esfera para eliminar el material no unido, se agrega una solución con anticuerpos anti-HBs (cabra) conjugado con una enzima (peroxidasa de rábano anti-HBs: HRPO). Se incuban durante un tiempo en el cual los anticuerpos marcados se unirán al AgsHB adherido a la esfera, formando complejos en forma de "sandwich".

3. Se lava nuevamente la esfera para eliminar el conjugado enzimático no unido, se incuba con el sustrato específico de la enzima (orto-fenilendiamina).

La enzima presente en el "sandwich" hidroliza al sustrato formando un producto final colorido de color amarillo que es proporcional a la cantidad de AgsHB unido a la esfera.

4. Se suspende la reacción enzimática agregando ácido. La absorción de los controles y de las muestras se mide con un espectrofotómetro a la longitud de onda de 492 nm.

FIGURA 1. ESQUEMA DEL ENSAYO INMUNOENZIMÁTICO (ELISA) PARA LA DETERMINACION DE AgsHB.



C A P I T U L O V

R E S U L T A D O S .

Este estudio se llevó a cabo en 18,707 donadores de sangre estudiados por el Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea (CNTS) de la Secretaría de Salud, de Enero a Mayo de 1984, los cuales se dividieron en tres grupos de donadores: Remun~~er~~ado, Altruista y Familiar, a los que se les realizó la determinación del Antígeno de superficie de la hepatitis "B" (AgsHB) por un método de tercera generación como es el método inmunoenzimático ELISA (Enzyme Linked Sandwich Assay).

Del total de muestras estudiadas, 904 (4.83%) correspondieron a donadores remunerados, 3,370 (18.0%) a altruistas y 14,433 (77.1%) familiares. Se encontraron 71 (0.37%) muestras positivas al AgsHB, las cuales 8 (.88%) correspondieron a donadores remunerados, 4 (0.11%) a donadores altruistas y 59 (0.40%) a familiares. El cuadro 1 nos muestra la distribución porcentual de la frecuencia del AgsHB encontrada en cada uno de los tipos de donador.

Desglosando cada una de las poblaciones estudiadas según el sexo, se encontraron los siguientes resultados: para los donadores remunerados (904), éstos se distribuyeron en: 770 (85.17%) hombres y 134 (14.8%) mujeres. Encontrándose 8 casos positivos (1.03%) al AgsHB exclusivamente entre el sexo masculino. Estos resultados se muestran en el cuadro 2 y las gráficas 2 y 3.

Entre los donadores altruistas (3,370), 2,555 (75.8%) correspondieron al sexo masculino y 815 (24.1%) al sexo femenino. El número total de casos positivos al AgsHB encontrados fué

de 4 (0.11%) correspondiendo 3 (0.11%) al sexo masculino y 1 (0.12%) al sexo femenino. Estos resultados se muestran en el cuadro 3 y las gráficas 2 y 3.

En cuando a los donadores familiares éstos no pudieron ser estudiados según el sexo, debido a la nula información proveniente de los centros hospitalarios que manejan éste tipo de donador. Se incluyen en el estudio para comparar de una manera general la frecuencia del AgsHB entre los tres tipos de donadores de sangre más frecuentes en nuestro país.

Gráfica 1.

C U A D R O 1

FRECUENCIA DEL AgsHB EN DONADORES

DE SANGRE DEL C.N.T.S. POR ELISA

Tipo Donador	Número	% Población T.	AgsHB Positivo	Frecuencia %
Remunerado	904	4.83	8	0.88
Altruista	3740	18.01	4	0.11
Familiar	14433	77.15	59	0.40
Total	18707		71	0.47

C U A D R O 2

DISTRIBUCION DE LA FRECUENCIA DEL AgSHB EN
DONADORES REMUNERADOS DEL C.N.T.S. SEGUN EL SEXO

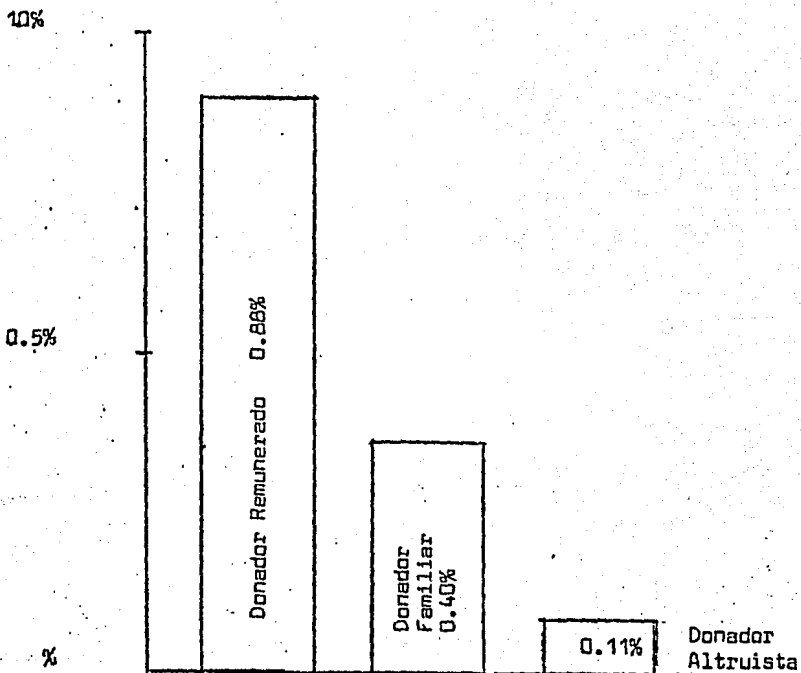
Sexo	Número	% Población T.	AgSHB Positivos	Frecuencia %
Masculino	770	85.17	8	1.0
Femenino	134	14.8	0	0.0
Total	904		8	0.88

C U A D R O 3

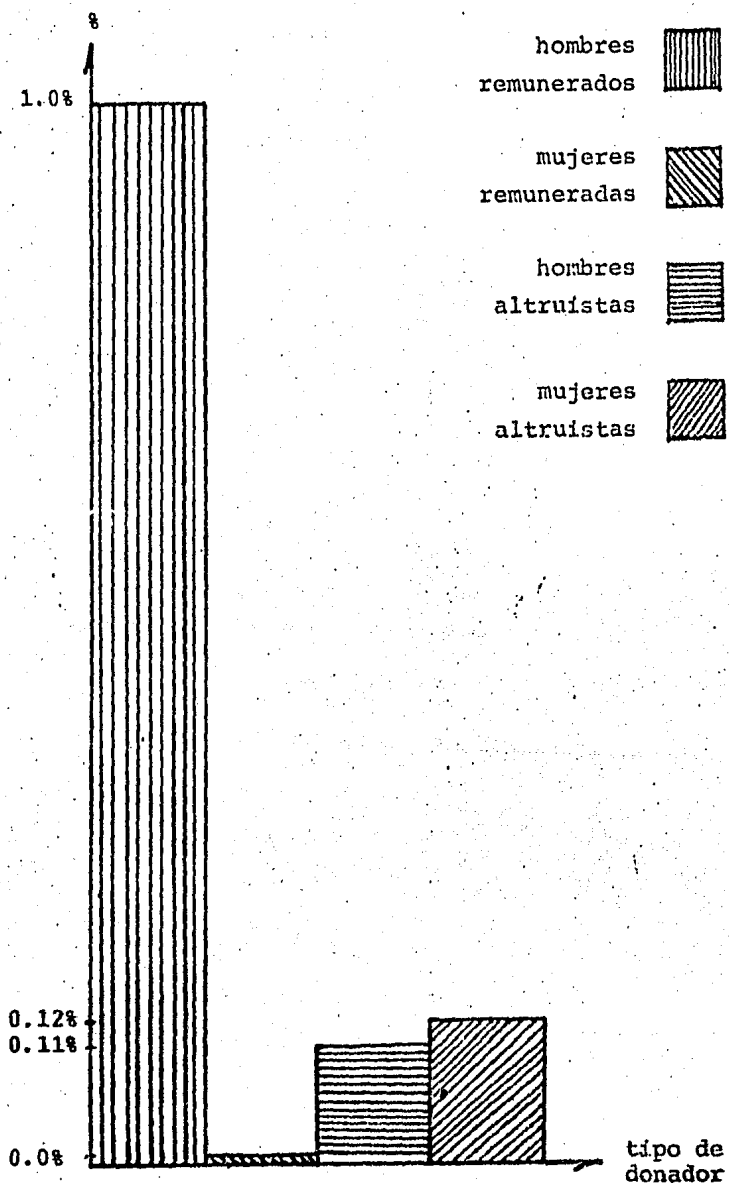
DISTRIBUCION DE LA FRECUENCIA DEL AgSHB EN DONADORES

ALTRUISTAS DEL C.N.T.S. SEGUN EL SEXO.

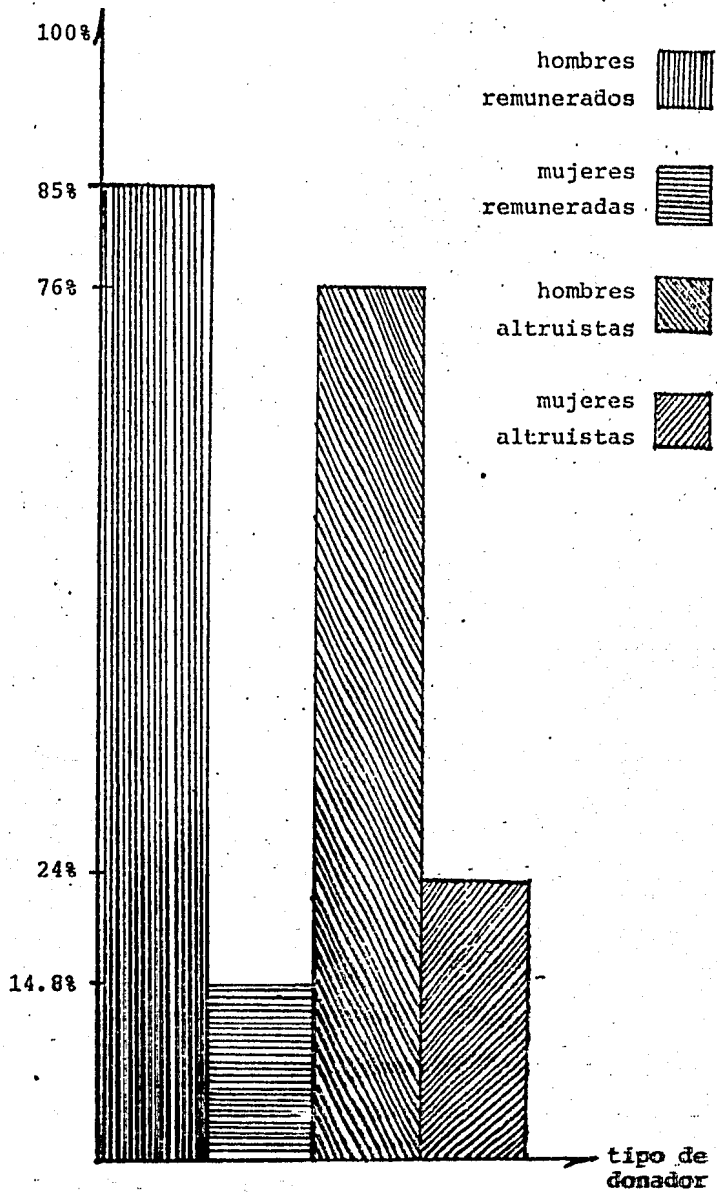
Sexo	Número	% Población T.	AgSHB Positivos	Frecuencia %
Masculino	2555	75.8	3	0.11
Femenino	815	24.1	1	0.12
Total	3370		4	0.11



GRAFICA NO 1 FRECUENCIA DEL AgsHB - SEGUN EL TIPO DE DONADOR DEL C.N.T.S.



Gráfica No. 2. Frecuencia del AgSHB en donadores altruistas y remunerados según el sexo.



Gráfica No. 3. Distribución porcentual de donadores altruistas y remunerados según el sexo.

C A P I T U L O VI

C O M E N T A R I O S .

La determinación del AgsHB en los donadores de sangre es en la actualidad un requisito primordial en todos los bancos de sangre del mundo, gracias a los adelantos en las técnicas empleadas ha sido posible reducir el riesgo de transmisión de Hepatitis "B" durante la transfusión de sangre o alguno de sus derivados.

El AgsHB se ha encontrado en todos los lugares del mundo en que se le ha buscado. La proporción con que se detecta en la población general aparentemente sana, es muy variable según el área geográfica estudiada y la sensibilidad de la técnica empleada. En México existen diversos reportes en los cuales se ha encontrado una incidencia menor a 1% empleando técnicas menos sensibles y específicas como son Contrainmuno Electroforesis (CIEF) y Hemaglutinación reversa pasiva (3, 21).

La frecuencia global del AgsHB encontrada en nuestro estudio fué de 0.37%, muy semejante a la mayoría de los diversos reportes que existen en la literatura.

Por otro lado, la frecuencia encontrada para cada uno de los tipos de donadores de sangre estudiados, nos revela que existe una clara diferencia en cada uno de los grupos, ya que para los donadores remunerados se encontró una incidencia de 0.88%, para los donadores familiares 0.40% y para los donadores altruistas 0.11%. Esta variación apoya de manera contundente que la utilización de sangre comercial pue

de aumentar el riesgo de transmisión de la hepatitis "B", y que con sangre obtenida por donación altruista se disminuye potencialmente el riesgo, siempre existe la posibilidad de una transmisión de hepatitis "B" debido a diversos factores que predisponen al receptor en un momento determinado a con traer dicha infección de una manera subclínica y por otro lado, a la posibilidad de transmisión de la hepatitis no "A" no "B".

En cuanto a la incidencia por sexo, en donadores remunerados, se encontró el 1% en el masculino, mientras que en donadores familiares y altruistas fué de 0.11% para el masculino y 0.12% para el femenino. La diferencia encontrada en donadores remunerados probablemente se debe a la relación H:M en la donación (5:1) y tipo de hábitos.

La técnica utilizada para la detección del AgsHB es una técnica de tercera generación que presenta, tal y como lo mencionan algunos autores (27-30), una sensibilidad y especificidad comparable al método más exacto hasta este momento que es el RIA (Radioinmunoanálisis).

Cabe hacer mención de que esta técnica además de las ventajas de confiabilidad, las tiene en aplicabilidad (rapidez, corta disponibilidad de reactivos, etc.); lo cual la hace una prueba que se puede realizar en la mayoría de los laboratorios.

C A P I T U L O V I I

C O N C L U S I O N E S .

1. La sangre obtenida a partir de donadores remunerados presenta una mayor probabilidad de transmitir la hepatitis "B".
2. La sangre obtenida a partir de donadores altruistas y familiares, presenta una menor probabilidad de transmitir hepatitis "B".
3. El sexo Masculino, dentro del grupo de donadores remunerados, presenta una mayor incidencia de AgsHB, probablemente debida a factores de tipo socio-cultural.
4. Tanto el hombre como la mujer en el grupo de donadores altruistas, presentan la misma probabilidad de transmitir la hepatitis "B".
5. El hombre presenta un mayor porcentaje en cuanto a donación de sangre. 3:1 en donadores altruistas y 5:1 en donadores remunerados.
6. La incidencia del AgsHB en los grupos estudiados es baja y existe una diferencia significativa en cuanto a porcentaje de incidencia entre donadores remunerados y altruistas.
7. El método de ELISA reúne los criterios de aplicabilidad y confiabilidad para ser utilizada en los Laboratorios para el estudio del donador.

C A P I T U L O V I I I

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

1. Blumberg B.S., Alter H.J., Vishich S.: A "new" antigen in Leukemia sera. JAMA. 191:541-546, 1965.
2. Szmunness W., Hirsch R.L., Prince A.M., Levine. RW., Harley E.J.: Hepatitis B surface Antigen in Blood Donors: Further Observations. J. Infect. Dis. 131(2): 111-118, 1975.
3. Martín Sosa S., de la O Maese M.L.: Frecuencia del AgsHB en donadores no profesionales. Bol. Med. del Hospital Infantil 32(6):1023-1071, 1975.
4. Edgington T.S., Chisari F.V.: Immunological aspects of hepatitis B virus infection. Am. J. Med. Sci. 270(2): 213-227, 1975.
5. Gutiérrez G., Sepúlveda B., Margain L.C. y col.: Sero-epidemiología de la Amibiasis, Tifoidea, Brucelosis y Hepatitis B en la República Mexicana. Gac. Med. Mex. 11(85): 108-114, 1976.
6. Robinson W.S., Lutwick L.J.: The virus of Hepatitis type B (first of two parts). N. Engl. J. Med. 295(21): 1168-1175, 1976.
7. Czaja A.J.: Serological Markers of Hepatitis A and B in acute and Chronic Liver Disease. Mayo Clin. Proc. 54: 721-732, 1979.

8. Tabor E., Hoofnagle J.H., Smalwood L.A., Drucker J.A., Pineda Tamondong G.C.: Studies of Donors Who transmit Posttransfusion Hepatitis Transfusion 19(6): 725-731, 1979.
9. Zuckerman A.J.: Los tres tipos de Hepatitis vírica humana. Bol. of. Sanit. Panam. 89(1): 16-35, 1980.
10. Bastiaans M.J.S., Dodd R.Y., Pineda-Tamondong G.C.: Hepatitis Associated Markers in the American Red Cross Volunteer Blood Donor Population. I. Trends in HBsAg Detection. 1975-1978. Vox. Sang. 39 1-8, 1980.
11. Dood R.Y., Basstiaans M.J.S., Nath N. y col.: Hepatitis-Associated Markers in the American Red Cross Volunteer Blood Donor Population III. Influence. Vox. Sang. 39: 309-317, 1980.
12. Guevara L., Uribe M.: Hepatitis Viral Aguda.
13. Losowsky M.S.: The Clinical Course of Viral Hepatitis. Clin. in Gastroenterolog. 9(1): 3-21, 1980.
14. Roderick N.M.: Pathology of Viral Hepatitis and Its Sequelas. Clin. in Gastroenterology 9(1):23-45, 1980.
15. McCollum R.W., Zuckerman A.J.: Viral Hepatitis. Report on a W H O Informal Consultation. J. Med. Virol. 8: 1-29, 1981.
16. Conrad M.E.: Diseases Transmissible by Blood Transfusion: Viral Hepatitis and other Infectious Disorders. Sem. Hematol. 18(2): 122-143, 1981.

17. Viola L.A., Barrison I.G., Coleman J.C., Paradinas F. J.: The HBe Antigen-Antibody System and its Relationship to clinical and laboratory findings in 100 Chronic HBsAg Carriers in Great Britain. J. Med. Virol. 8: 169-175, 1981.
18. Sepúlveda B., Landa L., Aubanel M., Rodríguez M.H.: Investigación del antígeno asociado a la hepatitis (Australia) en donadores "profesionales" de Sangre. Gac. Med. Mex. 102:615, 1971.
19. Domínguez J.L., Nieto R., Rodríguez M.H.: Hepatitis Postransfusional. Gac. Med. Mex. 101:686, 1971.
20. Martín L.: Aspectos epidemiológicos de la hepatitis sérica postransfusional. Rev. Gastroentero. Mex. 37: 81, 1972.
21. Cruz Fierro C.M.: Frecuencia del AgsHB en México D.F. Estudio a donadores voluntarios. Rev. Gastroent. Mex. 47(I), 1982.
22. Bastiaana M.J.S., Nath N., Dodd R.Y., Barker L.F.: Hepatitis-Associated Markers in the American Red Cross Volunter Blood Donor Population. IV. A comparison of HBV-Associated Serologic Markers in HBsAg Positive First-Time and Repeat Blood Donors. Vox. Sang. 42: 203-210, 1982.
23. Careoda F., Franchis R., D'Armino A.M., Vecchi M., Rossi E.: Persistence of circulating HBsAg/IgM complexes in Acute viral hepatitis Type B. An Early Marker of Chronic evolution. Lancet 14: 358-360, 1982.

24. Kahn R.A.: Diseases Transmitted by Blood Transfusion. Human Path. 14(3): 241-247, 1983.
25. Robinson W.S.: Viruses of Human Hepatitis A and B.
26. Sepúlveda B.,: Conferencia Magistral "El Antígeno de la Hepatitis B"., Congreso de la Academia Nacional de Medicina. Gac. Med. Mex. 107; 107-122, 1974.
27. Wolters G., Kuijpers L., Kacaki J., Schuurs A.: Solid-Phase enzyme-immunoassay for detection of Hepatitis B surface antigen. J. Clin. Path. 29: 873-879, 1976.
28. Wei R., Knight G.J., Zimmerman D.H., Bond H.E.: Solid-Phase enzymeimmunoassay for hepatitis B surface antigen. Clin. Chem. 23(5): 813-815, 1977.
29. Hernández Sánchez J.M., Julia A., Pedreira J.D.: Enzimoinmunoanálisis (EIA) para la detección del antígeno de la hepatitis B (HBsAg) en donantes de sangre. Sangre 23(1): 39-46, 1978.
30. Sedl S., Trautmann L.: Detection of HBsAg in Blood Donors. A comparative study using radioimmunoassay, enzymeimmunoassay, reverse passive haemagglutination and latex test. Blood Transf. Immuno haematol. tomo 24(3) 1981.
31. Wai-Kuo Shih J., Gerin J.L.: Immunochemistry of Hepatitis B surface antigen (HBsAg) Preparation and characterization of antibodies to the constituent polypeptides. J. Immunol. 115(3): 634-638, 1975.

32. Zuckerman A.J.: Hepatitis B. vaccine. Safety Criteria and Non-B infection. Lancet 26, 1976.
- *33. Wai-Kuo Shih J., Tan P.L., Gerin J.L.: Antigenicity of the major Polipeptides of hepatitis B surface (HBs Ag) J. Immunol. 120(2): 520.
34. Wai-Kuo S. J., Gerin J.L.: Proteins of hepatitis B surface Antigen J. Virol. 21(1): 347-357, 1977.
35. McAuliffe V.J., Purvell R.H., Gerin J.L.: Type B hepatitis. A Review of Current Prospects for a safe and Effective Vaccine. Rev. Infect. Dis. 2(3) 470-492, 1980.