

ANTIGENO AUSTRALIANO EN PACIENTES CON HEPATITIS EN HONDURAS

Manuel Figueroa S., Ph.D.¹ y Dr. J. Armando Rivas²

La presencia del antígeno australiano, recientemente descubierto por Blumberg, está relacionado con la hepatitis posterior a una transfusión. Su determinación puede servir para confirmar el diagnóstico de hepatitis vírica y para excluir del Banco de Sangre los donadores que podrían transmitir la enfermedad.

Introducción

En los estudios de antígenos llevados a cabo por Blumberg y Ridell (1) se demostró que en los pacientes que reciben transfusión de sangre se desarrollan anticuerpos precipitantes contra las lipoproteínas séricas. Estos anticuerpos permiten definir un sistema antigénico específico, hereditario, en las beta lipoproteínas séricas de baja densidad.

Mientras hacían esas investigaciones, Blumberg y colaboradores (2) encontraron en el suero de un hemofílico, después de recibir varias transfusiones, un anticuerpo diferente de las precipitinas ya conocidas. Al probar este suero por inmunodifusión, contra 24 sueros diferentes, reaccionó positivamente con el suero de un aborígen australiano, de allí el nombre de "antígeno australiano" (Au).³ Se evidenció que solo un pequeño porcentaje de la población era Au positiva, condición que era frecuente, en cambio, entre los portadores de hepatitis vírica, aunque no ocurría en otras hepatopatías.

Se observó la relación entre la positividad del antígeno Au y niveles elevados de transaminasas (3); igual correlación había con biopsia hepática, evidenciando cambios inflamatorios en grado variable. Por in-

munofluorescencia se ha demostrado la presencia del antígeno en los núcleos de las células hepáticas de pacientes, pero no en las células de controles sanos (4). Todo esto hizo pensar en que era muy probable que este antígeno fuera el propio virus de la hepatitis. En efecto, el antígeno purificado y visto al microscopio electrónico tiene el aspecto de una partícula vírica de 200 Ångström de diámetro (5).

El objeto de este trabajo es comunicar la experiencia obtenida sobre la incidencia del antígeno Au en pacientes de hepatitis hospitalizados, y en la población normal de varios departamentos de Honduras, así como difundir los resultados de esta investigación sobre el antígeno Au entre los bancos de sangre para el mejor control epidemiológico de la hepatitis vírica.

Materiales y métodos

Se incluyeron todos los pacientes con un diagnóstico clínico de hepatitis durante el período del estudio. Se les hicieron las pruebas de funcionamiento hepático en el laboratorio del Hospital General San Felipe o del Hospital del Seguro Social. Las muestras de suero fueron congeladas a -20° C.

Para determinar la incidencia de antígeno Au en la población general de Honduras se obtuvieron 763 muestras de suero sanguíneo de hombres, mujeres y niños en los Centros de Salud de los distintos departamentos del país. La proporción de niños menores de 15 años en esta muestra era de 30 %.

¹ Jefe del Departamento de Microbiología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de Honduras.

² Jefe del Servicio de Medicina Interna, Gastroenterología, Hospital General San Felipe, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de Honduras.

³ La Organización Mundial de la Salud recomienda que el "antígeno australiano" se denomine antígeno de hepatitis B (Ag HB), y el anticuerpo correspondiente, anticuerpo de la hepatitis B (Ac HB).

CUADRO 1—Prueba serológica usada en la detección del antígeno australiano en pacientes con hepatitis.

Prueba serológica	Pacientes con		Total de pacientes*	Porcentaje de positivos
	Au +	Au -		
Fijación del complemento	45	12	57	79
Inmunodifusión	48	40	88	54

* La prueba de fijación del complemento se llevó a cabo en 57 pacientes de un total de 88.

La prueba de fijación del complemento (FC) se llevó a cabo usando un micro-método en placas (6). El antisuero de cobayo (anti Au), y el antígeno de referencia se obtuvieron de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (NIH). Se hicieron diluciones seriadas del suero de pacientes, comenzando con 1:16, a las cuales se les agregaron cuatro unidades de anticuerpos y dos unidades exactas de complemento. En cada prueba se incluyeron un suero control positivo y uno negativo.

Para la prueba de inmunodifusión (ID) se siguió la técnica de Peters y Johnson (7), usando en gel de agarosa y una solución tope de veronal con pH 8.6 con un preservativo de timerosal al 1:10,000. Las reacciones se leyeron a los tres días; siempre se incluyó un suero positivo en cada placa.

Resultados

La prueba de FC para detectar el antígeno Au reveló que 45 de 57 pacientes con hepatitis (79%) portaban dicho antígeno (cuadro 1). El título del antígeno oscilaba entre 1:16 y 1:1,024. Las diluciones se iniciaron a 1:16 debido al gran número de reacciones anticomplementarias a mayor concentración. Por inmunodifusión se probó un total de 88 sueros, 48 (54%) de los cuales resultaron positivos.

De los 88 pacientes con hepatitis, 68 eran del sexo masculino y 20 del sexo femenino (cuadro 2). La positividad para el antígeno Au era de 75% en los hombres y de 60% en las mujeres. Todos los pacientes

CUADRO 2—Relación entre el sexo y la edad de pacientes con hepatitis y el antígeno australiano.

	Pacientes con		Total de pacientes	Porcentaje de positivos
	Au +	Au -		
<i>Sexo</i>				
Masculino	51	17	68	75
Femenino	12	8	20	60
Total	63	25	88	71
<i>Edad</i>				
15-30 años	48	20	68	70
> 30 años	15	5	20	75
Total	63	25	88	71

estudiados eran mayores de 15 años de edad, y 77% de ellos eran jóvenes entre 15 y 30 años. No había relación aparente entre la edad y la presencia de antígeno Au.

El antígeno estaba presente a los cinco días después de iniciarse la enfermedad, y también lo estaba a los 60 días de evolución (en dos casos). Cuando los pacientes tenían de 1 a 20 días de evolución, la frecuencia de positivos era mayor (73%, cuadro 3) que cuando la muestra se tomaba después de los 20 días del comienzo de la enfermedad (53% de positividad).

CUADRO 3—Tiempo de evolución de la hepatitis en relación con la presencia del antígeno australiano.

Días de evolución	Pacientes con		Total de pacientes	Porcentaje de positivos
	Au +	Au -		
1-20	43	16	59	73
21-40	9	8	17	53
41-60	3	2	5	60

En general, hubo buena correlación entre el alto título de transaminasas y la presencia del antígeno Au (cuadro 4), aunque se encontraron 26 casos (34%) con transaminasas elevadas pero sin antígeno detectable; cuatro de estos tenían enfermedad más compatible con otras causas que con hepatitis vírica (colestasis hepática, absceso amebiano, hepatitis alcohólica).

Hubo un antecedente de inyección (1 a 6 meses antes) en 36 de los 80 casos estudiados (cuadro 4). En caso de haber antecedentes de inyección, la positividad por antígeno Au fue de 78%. En ausencia de inyección previa, la positividad fue de 66%.

La incidencia del antígeno Au en la población de Honduras es baja (cuadro 5). Había cinco positivos entre los 763 sueros estudiados, lo que da un porcentaje de 0.65. En cambio, entre 175 donadores del Banco de Sangre del Hospital General San Felipe, la positividad fue de 3.4%. En el departamento de Comayagua se encontró la mayor incidencia (4.6%).

Discusión

El hallazgo de un 79% de portadores de antígenos Au, detectados por FC en pacientes con hepatitis, demuestra que en una área urbana como Tegucigalpa, la mayoría

CUADRO 4—Correlación entre la transaminasa glutámica pirúvica, e. antecedente de inyección, y el antígeno australiano.

Transaminasa glutámica pirúvica	Pacientes con		Total de pacientes	Porcentaje de positivos
	Au +	Au -		
Unidades				
40	0	1	1	0
40-400	29	13	42	69
> 400	22	13	35	63
Inyección previa (1 a 6 meses antes)				
Hubo	28	8	36	78
No hubo	29	15	44	66

CUADRO 5—Antígeno australiano en la población de Honduras.

Procedencia	Sueros probados	Sueros positivos	Positividad (%)
Fco. Morazán	122	0	0
Santa Bárbara	46	0	0
Cortés	100	0	0
Colón	37	0	0
Copán	50	0	0
Gracias	49	0	0
Atlántida	40	0	0
Yoro	40	0	0
Comayagua	43	2	4.6
Choluteca	93	1	1.0
El Paraíso	52	0	0
Olancho	61	1	1.6
Gracias a Dios	30	1	3.3
Total	763	5	0.6
Banco de Sangre (Distrito Central)	175	6	3.4

de los casos esporádicos de hepatitis se deben al virus asociado con dicho antígeno. Gocke y Kavey (8) encontraron un porcentaje similar. Otros autores (9, 10) han encontrado porcentajes menores, sobre todo usando la prueba de inmunodifusión, que en este trabajo dio una positividad de 54%. En efecto, se ha demostrado (11) que la prueba ID es bastante menos sensible que la FC para detectar este antígeno, quedando en lugar intermedio la prueba de inmunoelectroforesis.

La determinación del antígeno Au tiene valor práctico para establecer el diagnóstico de la hepatitis vírica y se correlaciona muy bien con la elevación de las transaminasas (12) (cuadro 4). Hay más posibilidades de obtener una prueba positiva cuando la muestra se toma durante el período de 1 a 20 días después de haberse iniciado la enfermedad (cuadro 3), aunque, según parece, algunas personas tienden a volverse portadores crónicos.

Todos los pacientes estudiados eran mayores de 15 años de edad y no se encontró relación entre la presencia del antígeno Au y la edad del paciente. Otros estudios indican que este antígeno es raro en niños (7).

En cuanto al sexo de los pacientes, la mayoría (cuadro 2) eran hombres, procedentes de una unidad militar, y el porcentaje de positivos por antígeno Au en ellos fue de 75%. La frecuencia entre las 20 mujeres fue de 60%, pero el número de pacientes es todavía muy pequeño para saber si estas diferencias son significativas.

La incidencia del antígeno Au en la población hondureña estudiada es de 0.6% (cuadro 5), lo que es seis veces mayor que la de los Estados Unidos, que es de 0.1% (3), pero menor que la del Japón (1%), y otros países tropicales (13). La mayor parte de la población estudiada es mestiza, aunque se incluyó un grupo de 30 indígenas de la tribu misquita localizada al noreste de Honduras. En este último grupo había un 3.3% de positivos.

El haber encontrado 6 portadores del antígeno Au entre 175 muestras del Banco de Sangre demuestra la importancia de incluir esta prueba entre los exámenes que se hacen a los donadores. La práctica de esta prueba disminuiría el número de casos de hepatitis posterior a una transfusión.

La detección de un antígeno, que parece tener todas las características de un virus relacionado con la hepatitis vírica, ha facilitado grandemente los estudios epidemiológicos. Por el momento se postula (14, 15) que hay dos tipos de hepatitis vírica, el Au positivo de larga incubación (41 a 108 días) y el Au negativo de corto período de incubación (35 a 47 días). Ambos tipos son transmisibles por vía oral y parenteral, y posiblemente el Au positivo sea transmisible por contacto íntimo (7, 15).

Resumen

Se detectó la presencia de antígeno australiano en pacientes con hepatitis procedentes de la ciudad de Tegucigalpa, Honduras, mediante las pruebas de fijación del complemento e inmunodifusión. De un total de 57 pacientes se obtuvieron 45 positivos (79%) mediante la prueba de fijación del complemento, y 48 de 88 pacientes (54%) con la prueba de inmunodifusión. La mayor parte de los pacientes eran hombres entre los 15 y los 30 años de edad. Hubo antecedentes de inyección en 36 (41%), y la positividad de estos fue mayor (78%) que en aquellos sin antecedentes de inyección (66%).

Además, se detectó la presencia de dicho antígeno en 6 de 175 donadores (3.4%) del Banco de Sangre del Hospital General San Felipe, y en 5 de 763 sueros (0.6%) tomados al azar de la población de los departamentos de Honduras. □

Agradecimiento

Los autores desean agradecer a los Doctores Jesús Rivera, h., y Gustavo Zúniga su colaboración durante el desarrollo de este trabajo.

REFERENCIAS

- (1) Blumberg, B. S. y Ridell, N. M. "Inherited antigenic differences in human sera beta lipoproteins. A. Second antiserum." *J Clin Invest* 42:867-875, 1963.
- (2) Blumberg, B. S.; Alter, H. J., y Visnich, S. "New antigen in leukemia sera." *JAMA* 191:541-546, 1965.
- (3) Blumberg, B. S.; Sutnick, A. I., y London, W. T. "Hepatitis and leukemia: their relation to Australia antigen." *Bull NY Acad Med* 44: 1566, 1968.
- (4) Millman, L.; Zavatone, V.; Gerstley, B. J. S., y Blumberg, B. S. "Australia antigen detected in the nuclei of liver cells of patients with viral hepatitis by the fluorescent antibody technique." *Nature (London)* 222:181, 1969.
- (5) Gerin, J. L.; Purcell, R. H.; Hoggan, M. D.; Holland, P. V., y Chanock, R. M. "Biophysical properties of Australian antigen." *J. Virol* 4:763-768, 1969.
- (6) Lennette, E. H. (ed.) *Diagnostic procedures for viral and rickettsial diseases*. Third Edition. Nueva York: American Public Health Association, Inc., 1964, págs. 51-58
- (7) Peters, C. J. y Johnson, K. N. "La hepatitis y el antígeno australiano en Panamá y la Zona del Canal." (Manuscrito no publicado, 1970).
- (8) Gocke, D. J. y Kavey, J. "Hepatitis antigen correlation with disease and infectivity of blood donors." *Lancet* 1:1055-1059, 1969.
- (9) Cossart, Y. E. y Vahrman, J. "Studies of Australian SH antigen in sporadic viral hepatitis in London." *Brit Med J* 1:403-405, 1970.
- (10) Sutnick, A. I.; London, W. T.; Millman, I.; Cogne, V. E., y Blumberg, B. S. "Viral hepatitis." *Med Clinics of N.A.* 54:805-817, 1970.
- (11) Alter, H. J.; Holland, P. V., y Purcell, R. H. "Counterelectrophoresis for detection of hepatitis associated antigen. Methodology and comparison with gel diffusion and complement fixation." *J Lab Clin Med* 77:1000-1010, 1971.
- (12) Cossart, Y.; Taylor, P. E.; Vahrman, J., y Zucherman, A. J. "Australia-SH. antigen in hepatitis patients in London." *British Med J* 3:755-756, 1969.
- (13) Blumberg, B. S.; Friedlander, J. S.; Woodside, A.; Sutnick, A. I., y London, W. I. "Hepatitis and Australia antigen autosomal recessive inheritance of susceptibility to infection in humans." *Nat Acad Sc* 62:1108, 1969.
- (14) Giles, J. P.; McCollum, R. W.; Berdtsen, L. W., y Krugman, S. "Viral hepatitis relation of Australia SH antigen to the Willowbrook MS-2 strain." *New Eng J Med* 281:119-122, 1969.
- (15) Prince, A. M.; Hargrove, R. L.; Szmunes, W.; Cheruvín, C. E.; Fontana, V. J., y Jeffries, G. H. "Immunologic distinction between infectious and serum hepatitis." *New Eng J Med* 282:987-991, 1970.

Australia Antigen in Hepatitis Patients in Honduras (Summary)

Australia antigen has been found in hepatitis patients from the city of Tegucigalpa, Honduras, by means of the complement-fixation and immunodiffusion tests. Of a total of 57 patients, 45 (79%) gave a positive result in the complement-fixation test, while 48 of 88 patients (54%) were positive by immunodiffusion. The majority of the patients were men 15 to 30 years of age. There was a history of injection

in 36 cases (41%), and in these cases the positivity was greater (78%) than in those patients who had not previously received an injection (66%).

In addition, the antigen was found in 6 of 175 donors (3.4%) of the blood bank of the San Felipe General Hospital, and in 5 of 763 sera (0.6%) collected at random from the population of the different departments of the country.

Antígeno australiano em pacientes com hepatite em Honduras (Resumo)

Mediante as provas de fixação do complemento e de imunodifusão, constatou-se a presença de antígeno australiano em pacientes com hepatite procedentes da cidade de Tegucigalpa, Honduras. De um total de 57 pacientes, obtiveram-se 45 resultados positivos (79%) com a prova de fixação do complemento, e de um total de 88 pacientes, 48 positivos (54%) com a prova de imunodifusão. A maioria dos pacientes era composta de homens na faixa etária dos 15 aos 30 anos. Registraram-se

anteriores de injeção em 36 casos (41%) e entre estes a positividade foi maior (78%) do que nos casos sem antecedentes de injeção (66%).

Além disso, detectou-se a presença do antígeno em seis de 175 doadores (3,4%) do Banco de Sangue do Hospital Geral San Felipe, e em 5 de 763 soros (0,6%) colhidos ao acaso dentre a população dos departamentos de Honduras.

Antigène australien chez les malades atteints d'hépatite au Honduras (Résumé)

On a décelé la présence de l'antigène australien chez les malades atteints d'hépatite provenant de la ville de Tegucigalpa (Honduras) au moyen d'épreuves de fixation du complément et d'immunodiffusion. Sur un total de 57 malades 45 se sont révélés positifs (79%) avec l'épreuve de fixation du complément, et 48 malades sur 88 avec l'épreuve d'immunodiffusion. La majeure partie des malades étaient des hommes âgés de 15 à 30

ans. Il y avait des antécédents d'injection dans 36 (41%), et la positivité de ces derniers a été plus élevée (78%) que chez ceux qui n'avaient pas d'antécédents d'injection (66%).

En outre, on a relevé la présence dudit antigène chez 6 des 175 donneurs (3,4%) de la banque de sang de l'hôpital général San Felipe et dans 5 des 763 sérums (0,6%) prélevés au hasard parmi la population des départements du Honduras.