

134

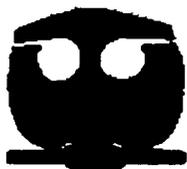


**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

**INCIDENCIA DE MARCADORES DE HEPATITIS EN
DONADORES DE SANGRE CON TATUAJE.**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
SOCORRO ALEJANDRA RIVERA ROMERO



MEXICO, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO.

FACULTAD DE QUIMICA

**INCIDENCIA DE MARCADORES DE HEPATITIS EN DONADORES DE SANGRE
CON TATUAJE.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A:

SOCORRO ALEJANDRA RIVERA ROMERO

MEXICO, D. F.



**EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA**

2002

Jurado Asignado según el Tema:

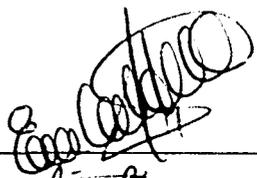
Presidente **Profesor :** José Sullivan López González
Vocal **Profesora :** Ana Esther Aguilar Cárdenas
Secretario **Profesora :** Eva Delia Calderón Garcidueñas
1er Suplente **Profesor :** Fernando García Tamayo
2do. Suplente **Profesor :** Constantino III Roberto López Macías

El Presente trabajo se realizó en el Banco de Sangre del Instituto Nacional de Cancerología.

Nombre completo y firma del Asesor del Tema :

Asesor: Q.F.B. Eva Delia Calderón Garcidueñas:

Sustentante: Socorro Alejandra Rivera Romero:




AGRADECIMIENTOS

Al Señor de los Señores,
Al único que hace maravillas,
Al que hizo los cielos con entendimiento,
Al que extendió la tierra sobre las aguas,
Porque del Señor es la tierra y su plenitud,
El mundo, y los que en él habitan.
Porque él la fundó sobre los mares,
Y la afirmó sobre los ríos,
Al que hizo las grandes lumbreras,
El sol para que señorease en el día,
La luna y las estrellas para que señoreasen la noche,
El Alfa y la Omega, el principio y el fin,
¡ Te alabaré, porque formidables,
maravillosas son tus obras.
Gracias Cristo Jesús por mi vida.

A Mis Padres.

Por toda su confianza, comprensión y amor incondicional, que me alienta a seguir adelante día tras día y vencer más fácilmente los obstáculos del camino.

A mis hermanos Guille, Alfonso, Fernando, Jorge, Isabel, Alberto y Lilia por darme su apoyo y alegría para continuar hacia adelante.

A mis amigos y amigas por su valiosa amistad y la paciencia con la cual me han tenido para terminar esta tesis.

ABREVIATURAS.

ADN	Acido desoxirribonucleico
ARN	Ácido Ribonucleico.
ALT	Alanina aminotransferasa
Anti-delta	Anticuerpo anti-delta
Anti-HCV	Anticuerpo contra el virus de hepatitis C.
Anti-HA IgG	Anticuerpo contra la hepatitis A tipo IgG
Anti-HA IgM	Anticuerpo contra la hepatitis A tipo IgM
Anti-HBc	Anticuerpo contra el antígeno core del virus de la hepatitis B.
Anti-HBs	Anticuerpo contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B.
Anti-HBe	Anticuerpo contra el antígeno “e” del virus de la hepatitis B.
HBcAg	Antígeno core de la hepatitis B.
HDV	Antígeno delta o hepatitis D.
HBcAg	Antígeno “e” de la hepatitis B.
HAAg	Antígeno mayor del virus de la hepatitis A.
HBsAg	Antígeno de superficie de hepatitis B.
AST	Aspartato aminotransferasa
SDS	Dodecil sulfato de sodio
EIA	Enzimoimmunoanálisis
dNTPs	Fosfatos de desoxirribonucleótidos
nm	nanómetros.
KDa	kiloDaltones.
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa.
HCV	Virus de Hepatitis C.
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana.
HAV	Virus de la hepatitis A.
HBV	Virus de hepatitis B.
HEV	Virus de la hepatitis no A no B de transmisión entérica.

CONTENIDO

	Página
1. RESUMEN	8
2. INTRODUCCIÓN	10
2.1. Hepatitis B (HBsAg).	11
2.1.1. Estructura.	11
2.1.2. Proteínas.	13
2.1.3. Antigenicidad de la proteína HBs	14
2.1.4. Replicación del Virus de la Hepatitis B.	14
2.1.5. Transmisión.	18
2.1.6. Periodo de incubación de la Hepatitis Aguda.	20
2.1.7. Periodo de incubación de la Hepatitis Crónica.	23
2.1.8. Profilaxis.	26
2.1.9. Prevención.	28
2.1.10. Significado Diagnóstico de HBsAg.	29
2.1.11. Especificidad, Sensibilidad y Cuantificación.	31
2.2. Proteínas Core.	32
2.2.1. Análisis para el anti-HBc.	33
2.2.2. Significado Diagnóstico de Anti-HBc.	34
2.3. Hepatitis C	36
2.3.1. Estructura.	36
2.3.2. Transmisión de la hepatitis C post-transfusional.	38
2.3.3. Periodo de incubación.	39
2.3.4. Características clínicas de la Hepatitis C Crónica.	40
2.3.5. Complicaciones.	40
2.3.6. Profilaxis.	41
2.3.7. Detección del anti-HCV (anti-C100-3).	43
2.3.8. Especificidad.	44
3. ANTECEDENTES	45
3.1. Nomenclatura de los antígenos y los anticuerpos de la hepatitis e interpretación.	45
3.2. Historia de transfusión de sangre, tatuaje, acupuntura y riesgo de antigenemia de hepatitis B de superficie entre hombres chinos en Singapore.	46
3.3. Uso de un estándar biológico en la detección de HBsAg, cuanto esta en una muestra y si nuestro ensayo es bastante sensible para detectarlo.	47
3.4. Tatuaje como riesgo de infección del virus de la Hepatitis C.	47
3.5. Tatuajes.	48
3.5.1. Historia.	49
3.5.2. Clasificación.	49

3.5.3. Técnica para la realización del tatuaje.	51
3.5.4. Histopatología.	51
3.5.5. Complicaciones	52
3.5.6. Procedimientos de eliminación del tatuaje	53
3.5.6.1. Quirúrgicos.	53
3.5.6.2. Físicos.	54
3.5.6.3. Químicos.	54
3.5.6.4. Biológicos.	54
3.5.7. Psicología.	55
4. OBJETIVOS.	57
5. MATERIAL Y METODOS.	57
6. METODOLOGÍA.	58
Técnica de ensayo inmunoenzimático cualitativo <i>in vitro</i> para la detección de anticuerpos del Antígeno de la Hepatitis B de superficie; virus de la Hepatitis C (HCV); y virus de la Hepatitis B de corazón en suero o plasma humano.	59
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	65
8. RESULTADOS.	66
9. DISCUSIÓN.	72
10. CONCLUSIONES.	74
11. RECOMENDACIONES.	74
12. GLOSARIO.	75
13. BIBLIOGRAFÍA.	82

1. RESUMEN

La prevención de las hepatitis virales post-transfusionales se basa, en la investigación rutinaria de los hemoderivados de los donadores de sangre, mediante métodos de laboratorio que permiten detectar o sospechar la presencia de una infección viral como: antígeno de superficie de la Hepatitis B (HBsAg); anticuerpos contra la porción central del virus de la Hepatitis B (anti-HBc) y anticuerpos contra el virus de la Hepatitis C (anti-HCV).

Esta actividad, en la que los Bancos de Sangre invierten buena parte de su tiempo y presupuesto, tiene como finalidad la identificación y eliminación de las unidades de sangre potencialmente infectantes, la exclusión del donador como tal y su correcta orientación terapéutica.

De acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-003-SSA2-1993 PARA LA DISPOSICION DE SANGRE HUMANA Y SUS COMPONENTES CON FINES TERAPEUTICOS con fundamento en los artículos 3º fracción XXVI, 13 apartado A fracción I, 313,330,331,332 y 335 de la Ley General de Salud; 38 fracción II, 40 fracción XI, 41 y 47 de la Ley Federal sobre Metodología y Normalización; 4º, 20, 42, 43, 48 fracción VI, 53 y 54 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Control Sanitario de la Disposición de Órganos, Tejidos y Cadáveres de Seres Humanos:

3.2.4 Se considerarán "líquidos de riesgo" para transmisión de:

Virus de la Hepatitis: la sangre, el líquido cefalorraquídeo, el pleural, el pericárdico, el peritoneal, el sinovial, el amniótico, el semen y el líquido vaginal, la saliva y la orina, así como las heces.

5.3.8 Quedan excluidos de la donación aquellos que en el último año tengan cualquiera de los antecedentes siguientes:

Procedimientos o lesiones efectuados o provocados con instrumentos u objetos potencialmente contaminados con líquidos de riesgo (véase apartado 3.2.4 de esta Norma)

tales como: tatuajes, acupuntura, perforación del lóbulo de la oreja, piloelectrólisis, cirugías o heridas accidentales.

Mediante un estudio descriptivo, al azar y no experimental, se evaluó un grupo de donadores de sangre con antecedentes de haber sido sometidos a tatuajes, comparándose con un grupo control de donadores sin éste antecedente.

Se estudió un total de 5366 donadores masculinos del Banco de Sangre del Instituto Nacional de Cancerología, de Junio de 1995 a Diciembre de 1996, de los cuales 35 fueron donadores con tatuaje y el resto se utilizó como grupo control (5331 donadores); sin antecedente de tatuajes y no se tomaron en cuenta la edad de los donadores ni el tiempo del tatuaje.

De los 3 marcadores analizados solo un donador con tatuaje presentó positividad para anticuerpos contra la porción central del virus de la Hepatitis B.

De acuerdo al trabajo presentado se encontró que el antecedente de tatuaje no incrementa las probabilidades de seropositividad para los marcadores de Hepatitis y que la Norma Oficial Mexicana (NOM) excluye por un año a los donadores con tatuaje, lo que es sustentable por el tipo de procedimiento que se utiliza al realizar el tatuaje y que los Bancos de Sangre del país fuera de la NOM excluyen a los donadores con tatuaje en forma definitiva lo que también es aceptable, si se consideran que se recibe solo un 0.6% de donadores tatuados y que el costo beneficio para el paciente así lo reclama.

2. INTRODUCCIÓN

La hepatitis viral es una enfermedad generalizada que afecta primariamente al hígado, la mayor parte de los casos de hepatitis viral aguda observadas en niños y en adultos son provocados por los siguientes agentes:

Virus de la hepatitis tipo A (HAV) que es el agente de la hepatitis viral A (hepatitis infecciosa o hepatitis de incubación corta); virus de la hepatitis tipo B (HBV) que se encuentra relacionado con la hepatitis tipo B (hepatitis sérica o de incubación larga) y los virus de la hepatitis C (HCV).

Los virus de la hepatitis producen inflamación aguda del hígado que se asocia a una enfermedad clínica aguda caracterizada por fiebre, síntomas gastrointestinales tales como náusea, vómito e ictericia.²⁰

Las lesiones histopatológicas presentes en el hígado durante la enfermedad aguda son similares con todos los tipos de virus. La infección aguda se presenta generalmente en forma asintomática (30 a 70% de los casos informados para cada uno de los cinco virus de la hepatitis humana), lo típico son la elevación de aminotransferasas (ALT, AST) y con menor frecuencia fosfatasa alcalina y la bilirrubina.³⁵

2.1. Hepatitis B (HBsAg)

2.1.1. Estructura

El virus de la hepatitis B es un virus envuelto, con doble cadena de ADN, perteneciente a la familia Hepadnaviridae.⁴⁰

Es distinto de todos los virus humanos, se han identificado agentes hepatotrópicos relacionados con él, en las marmotas americanas, las ardillas terrestres y los canguros.

El virión completo denominado partícula de Dane, es una partícula esférica de 42 nm que consiste en una envoltura alrededor de un core de 27 nm. Este comprende una nucleocápside que contiene el genoma de ADN.

Este genoma vírico contiene ADN formado parcialmente por una doble cadena con una pieza corta de cadena única que comprende alrededor de 3000 nucleótidos, en estrecha asociación al ADN vírico se halla la ADN polimerasa. Otros componentes del core son el antígeno del core de la hepatitis B (HBcAg) y el antígeno de envoltura de la Hepatitis B (HBsAg) que es una glucoproteína de bajo peso molecular.

Aunque el virus de la hepatitis B no se ha cultivado *in vitro*, la aplicación de la técnica del ADN recombinante ha permitido la síntesis en el laboratorio de polipéptidos sintéticos del HBsAg. Figura No. 1

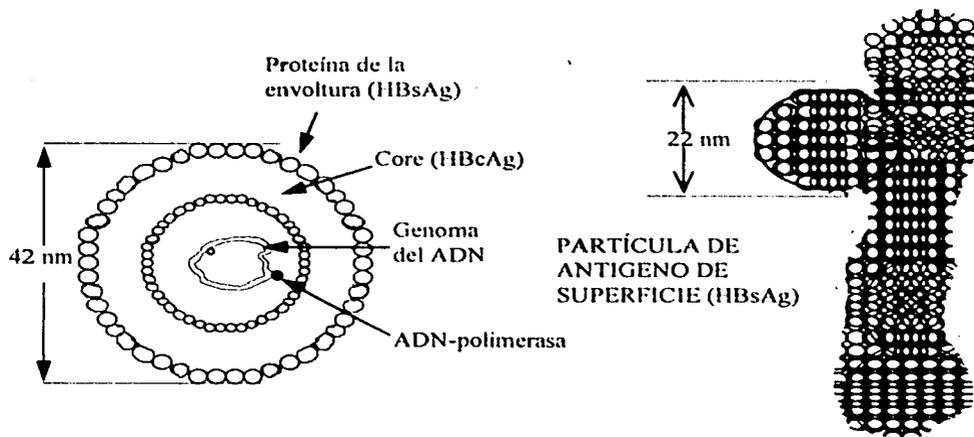


Figura No.1 Diagrama esquemático del virión de la Hepatitis B, la partícula de 42 nm es el virus de la Hepatitis B, las partículas de 22 nm son las formas filamentosas y circulares del antígeno de superficie del virus o envoltura proteica.

Igualmente ha sido posible definir la estructura física del genoma viral, el cual esta compuesto por dos cadenas de ADN, una larga de longitud fija llamada cadena L y una corta de longitud variable llamada cadenas S (Figura No. 2).

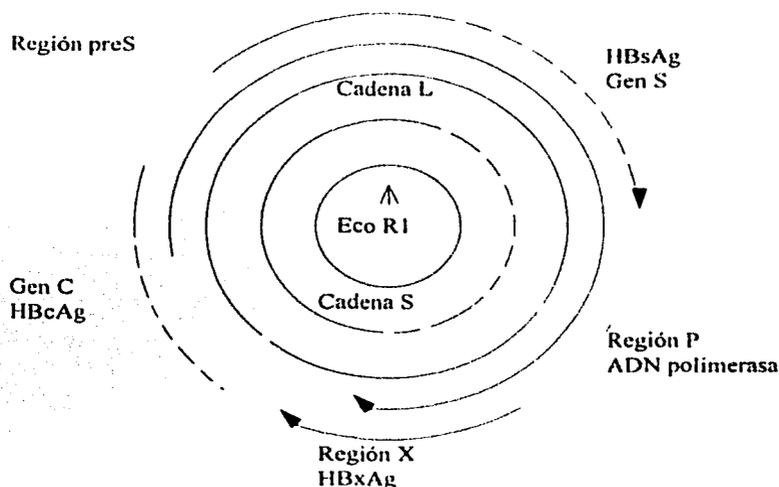


Figura No. 2 Estructura y organización genética del virus B.

Existen varios subtipos del virus de la hepatitis B que difieren en la actividad antigénica; cada partícula del antígeno HBs tiene un grupo reactivo determinante llamado ("a") lo cual es común para todos y subdeterminantes excluyentes llamados alelos rizados d, y, w, r; 4 subtipos establecidos del HBsAg denominados adw, ayw, adr, ayr y la subdeterminante w tiene 4 variantes (w1, w2, w3, w4). La importancia de los diferentes subtipos del HBV es fundamentalmente epidemiológica.

Se ha establecido la existencia de cuatro regiones en el ADN del HBV que codifican la síntesis proteica y que están localizadas de manera definida en la cadena L. Dichas regiones se denominan S, C, P, X.¹⁷

La región S se divide en región Pre S y gene S con peso molecular de 25000-30000, codifica para la proteína principal de la envuelta, HBsAg.^{16, 55}

La región C o gen C con peso molecular de 17000-22000, codifica para las proteínas internas del core, HBcAg y HBeAg; la región P cubre toda la región S con peso molecular de 65 000; el cual es capaz de inducir la síntesis de anticuerpos específicos (figura No. 2).⁵⁶

2.1.2. Proteínas.

Los hepadnavirus de los mamíferos poseen tres proteínas de envoltura.

Estas proteínas se originan a partir de un gen, mediante el uso alternativo de 3 codones iniciales para la síntesis de proteínas. La secuencia entre los codones iniciales primero y segundo se denomina PreS1; entre el 2º y 3º Pre S2; y entre el tercero y el codón de cierre el S.

Las tres proteínas (grande, mediana y pequeña) forman parte del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), también llamadas LHBs, MHBs y SHBs y los términos PreS1, PreS2 y S son los segmentos o dominios de la secuencia global de las proteínas.

El glucano pertenece al grupo complejo bicatenario y no se precisa para la formación del envoltorio ni del antígeno HBs. Figura No. 3.²⁴

	PreS1	PreS2	S	Dominios	Tamaño aproximado (kDa)
My			(Gc)	LHBs	39/42
1	119	174	400		
	Gm		(Gc)	MHBs	33/36
1	55	281			
			(Gc)	SHBs	24/27
		1	146 226		

Figura No. 3 Se describe el mapa de las tres proteínas superficiales del virus de la hepatitis B (proteínas HBs). LHBs grande; proteína MHBs mediana; SHBs pequeña o principal. Los números se refieren a los codones o aminoácidos que comienzan con la primera metionina de la trama S de lectura abierta en el subtipo adw. My: ácido mirístico en la glicina 2. Gm: glucano rico en manosa de tipo mixto en la asparagina 4. Gc: complejo glucano en la asparagina 146 del dominio S. Los tamaños aparentes en la electroforesis en gel SDS se ofrecen en kiloDaltones (kDa).

2.1.3. Antigenicidad de la proteína HBs.

Las moléculas SHBs y los dominios S de MHBs y LHBs presentan enlaces cruzados mediante puentes disulfuro. La porción central del dominio S (aminoácidos 120-160) es hidrofílica y en SHBs esta expuesta a la superficie y debida a la presencia de puentes disulfuro se forma un asa antigénica. Se forman epitopos S adicionales en la interfase entre dos moléculas SHBs. El glucano del dominio S no contribuye esencialmente a la antigenicidad pero puede enmascarar los epitopos en torno a la asparagina 146.

Dominio PreS2

Contiene 55 aminoácidos, es hidrofílico y se localiza en la superficie de MHBs, pero en LHBs está oculto por el dominio preS1, este MHBs transporta un glucano rico en manosa del tipo mixto, unido a la asparagina 4 del dominio PreS2. El glucano tiene una composición hepatoespecífica y puede contribuir a la fijación del HBsAg o del HBV a los hepatocitos.

El PreS2 fija una pequeña subfracción de la albúmina sérica humana. Esta unión es más fuerte si la albúmina está polimerizada con glutaraldehído, así este dominio se denomina a veces receptor para la albúmina sérica humana polimerizada y ésta fija el HVB a las membranas de los hepatocitos, pero no se sabe si esto ocurre *in vivo*.

Dominio PreS1

Este está presente sobre la superficie del virus y cubre los dominios PreS2 y S del LHBs, contiene epitopos secuenciales y conformacionales. El elemento conformacional en PreS1, depende probablemente del ácido mirístico unido como una amida a la glicina 2 de PreS1. La secuencia PreS1 (21-47) forma un determinante que permite la unión del HBV a los hepatocitos humanos.^{16, 24, 55}

2.1.4. Replicación del Virus de la Hepatitis B.

El primer paso es la unión a los hepatocitos y, posiblemente, a otras células. Es muy probable que en esta unión intervengan la secuencia anti-preS1 (21-47) y probablemente

elementos de la preS2, ya que el anti-preS1 y el anti-preS2 (1-26) son capaces de neutralizar el HBV. Nada se sabe acerca de los pasos de penetración por fusión con las membranas celulares, ya sea directamente o por endocitosis, ni de la pérdida de la envoltura del genoma.

Estructura del Genoma.

El genoma del virus de la hepatitis B (HBV) es un ADN pequeño y circular. Su tamaño, de unas 3,200 bases (en parte son pares y en partes son únicas), es muy pequeño en comparación con otros virus. A pesar de su pequeño tamaño, el ADN del HBV tiene una gran capacidad de codificación mediante el uso múltiple de una secuencia dada. La mayor parte de la secuencia está cubierta por el gen para la polimerasa (pol) ADN vírico. Dentro de este gen existe, en otra fase, el gen tripartito para la proteína HBs (Figura No. 3). En la parte superior del gen pol, solapándolo parcialmente, se encuentra el gen del core; en la parte inferior del pol, también con solapamiento parcial, está el gen X. Estos cuatro genes forman extensiones sin codones de interrupción, que de otro modo ocurrirían cada 21 tripletes por motivos estadísticos. Estas extensiones se les denominan tramas de lectura abierta.

Las cuatro tramas funcionales de lectura abierta se hallan sobre el filamento ADN que codifica al ARNs mensajeros para los correspondientes productos HBc/e, Pol, HBs y X. Así pues, la polaridad de este filamento de ADN se define como NEGATIVA.

Dentro del virus contagioso completo, el filamento ADN negativo está completo e incluso redundante por la presencia de 9 bases en los extremos. En su extremo 5' lleva una proteína unida de forma covalente, conocida también como proteína terminal.

El filamento POSITIVO suele estar incompleto. Tiene un extremo 5' fijo, pero otro extremo 3' variable que deja un diferente filamento simple en el ADN vírico.

El extremo 5' está formado por una corta secuencia ARN de 18 bases, con una estructura en casquete al comienzo. Estos casquetes son típicos del extremo 5' del ARNs mensajeros. El HBV no sigue la norma de que los virus poseen ADN o ARN, pero nunca ambos simultáneamente en el genoma.

Las moléculas de ADN del HBV quedan forzadas hacia una configuración circular, puesto que las partes terminales 5' de unas 234 bases son complementarias en los dos filamentos de

ADN. Al final de estas regiones cohesivas existen dos secuencias directamente repetidas de 11 pares de bases, denominadas DR1 y DR2. La secuencia del filamento negativo del ADN se inicia dentro de DR1, mientras que el fragmento ARN del filamento positivo comienza inmediatamente por encima de DR2.

Replicación del genoma.

La estructura del genoma del HBV se explica por su modo de replicación (Figura No. 4). Después de penetrar en el núcleo de la célula infectada, el ADN se elabora totalmente en doble filamento por la acción de las enzimas reparadoras celulares y se convierte en círculos super helicoidales cerrados de manera covalente. A continuación se produce la transcripción de los diversos ARNs mensajeros víricos, proceso en el que cooperan la secuencia de los elementos del ADN vírico (acción cis), los factores de transcripción celular, la ARN-polimerasa II celular y los productos de transacción viral.⁷

A diferencia de lo que ocurre en la conversión a ADN cerrado de modo covalente, la transcripción al ARN es un proceso específico altamente regulado según el tipo celular.

Al parecer, el organotropismo del HBV depende en parte de los factores de transcripción organoespecíficos de la célula, que actúan sobre los elementos de la secuencia dentro del genoma del HBV.⁷

Una parte de estos elementos de la secuencia se agrupa en el potenciador del genoma, pero otras regiones de la secuencia del ADN fijan también factores de transcripción positivos y negativos, incluidos los receptores de los esteroides.

Los elementos de la secuencia ADN, que rigen no sólo el nivel sino también el sitio de comienzo de la síntesis del ARN, se denominan promotores. La transcripción del hbc ARNm depende de un factor hepatoespecífico. El ARNm que codifica la proteína HBe es probablemente traducido con baja eficiencia a HBV-polimerasa (pol) por iniciación interna.

El producto HBV-pol es una poliproteína que posee al menos cuatro dominios diferenciables. El dominio aminoterminal proporciona la proteína-primasa 5' terminal del filamento negativo del ADN, que actúa como iniciadora de la síntesis proteica. El siguiente dominio que se solapa con el dominio preS es muy variable, y probablemente sólo es

necesario como lugar potencial de desdoblamiento proteolítico y como espaciador. La transcriptasa inversa forma el siguiente dominio, que se solapa con la región S. Contiene elementos de la secuencia que se conservan en todas las transcriptasas inversas conocidas. El dominio ARNasa H, que desdobra el ARN en híbridos ARN-ADN poco después de la transcripción inversa, está localizado en el extremo carboxilo. Este dominio es necesario para la síntesis del filamento positivo del ADN. Además de estas funciones, la polimerasa induce la compresión específica de sí misma y del pregenoma para formar partículas core. Una parte de las partículas core pueden emigrar al núcleo y amplificar el número de genomas víricos episomales. Otra parte queda envuelta por las proteínas superficiales y se secreta en forma de virus completo.

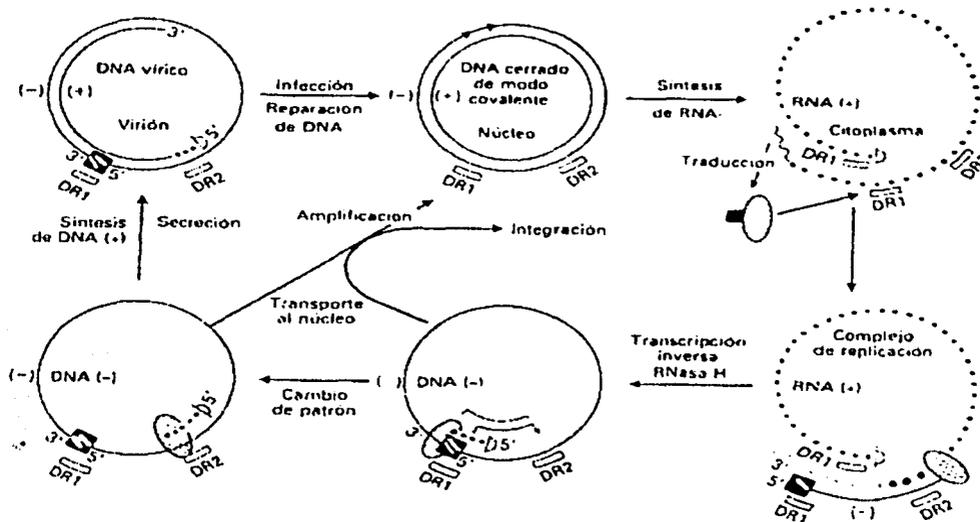


Figura No 4 Replicación del genoma del HBV. Después que el virus penetra en la célula, el ADN viral se libera hacia el interior del núcleo y se completa para formar círculos cerrados de manera covalente, que se transcriben al ARN pregenómico (ver también Figura No. 5).¹² Y se trasladan a las proteínas HBe y pol. Los 3 componentes se unen para formar partículas core, dentro de las cuales comienza la transcripción inversa a nivel de la primasa (&). Durante la elongación de la cadena negativa, la transcriptasa inversa (O) se separa probablemente de la primasa. La RNasa H escinde el ADN de los híbridos ADN/ARN y deja una hebra completa de ADN monocatenario negativo. Las 18 bases restantes de la parte terminal 5' del ADN pregenómico son capaces de cambiar de DR1 a DR2, donde, tras un cambio de plantilla de la transcriptasa inversa, sirven de iniciadoras de la cadena positiva de ADN. La multiplicación del genoma del HBV ocurre mediante transcripción del mRNA pregenómico. Una parte de las partículas core pueden penetrar en el núcleo sin abandonar la célula (amplificación). El ADN viral liberado puede quedar también integrado. Otra parte de dichas partículas adquieren la proteína HBs y se secretan en forma de virus maduro.

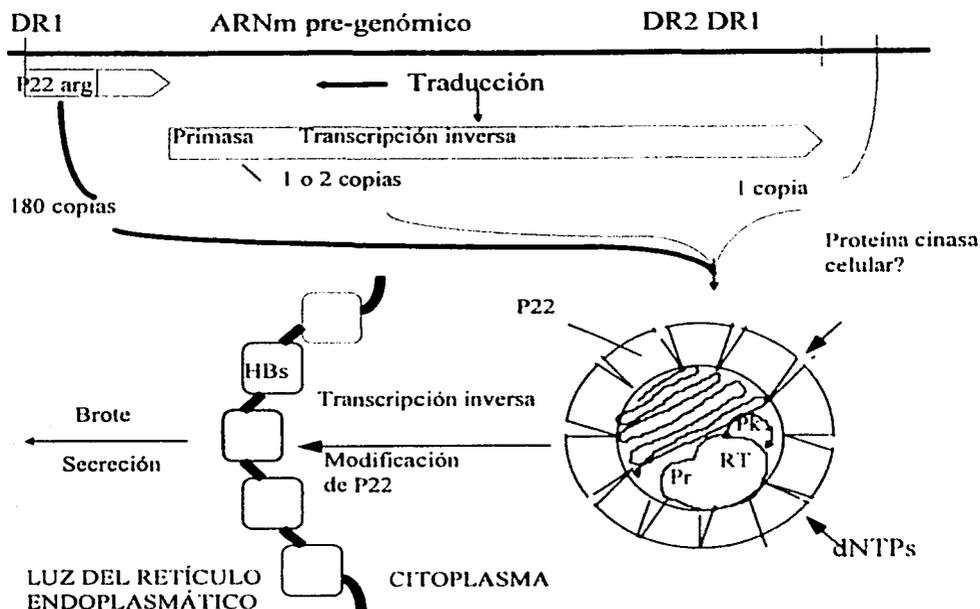


Figura No. 5 Se muestra la expresión del ARN del HBV pregenómico en la proteína core P22 y en la polimerasa viral, y unión de éste ARN y sus productos a la partícula core. La molécula de polimerasa contiene los dominios primasa (Pr) y transcriptasa inversa (RT). La proteinasa (Pk) de la partícula core es posiblemente de origen celular, pero también puede ser la proteína X del HBV. Dentro de la partícula core se produce la transcripción inversa y se obtiene el ADN del HBV parcialmente bicatenario; el virus brota hacia el retículo endoplasmático y puede secretarse.

2.1.5. Transmisión de la Hepatitis B.

Las vías de transmisión de mayor impacto epidemiológico son la percutánea (a través de sangre, productos sanguíneos o instrumentos contaminados), sexual y perinatal.

Se considera que aproximadamente el 5% de la población mundial está infectado crónicamente por HBV, aunque en otros países el porcentaje sea mayor y alcance hasta un 20% del total de la población.⁸⁰

Para que se presente la transmisión de la hepatitis B tiene que cumplirse los siguientes factores:

- 1) Una fuente (una sangre HBsAg positiva),

2) Un modo de propagación (jeringas, agujas),

3) Un huésped susceptible de sufrir el proceso, la exposición probable a sangre de portadores crónicos.³⁶

La presencia durante largo periodo de niveles elevados del virus en la sangre y en las secreciones de las personas infectadas, significa que incluso una pequeña exposición aislada puede servir para que se transmita esta infección.

Esta propagación se facilita por el hecho de que muchos portadores de HBsAg permanecen asintomáticos y desconocen su infección y su grado de contagio.

Los pacientes de Hepatitis B aparecen esporádicamente cuando son transfundidos con sangre humana infectada (o de sus productos como el plasma) o por vacunas que contenían suero humano. Existen otros pacientes que han sido infectados por jeringas y agujas esterilizadas indebidamente, como son tatuajes o perforación de oídos.

La frecuencia de infección de HBV después de un pinchazo con una aguja contaminada con HBsAg es sólo del 10 al 15%, mientras que por contactos sexuales con sujetos que están infectados (portadores) con la infección el 25-40% adquiere la infección.³⁶

Existen otras formas de transmisión de la hepatitis B como aquellos voluntarios que ingieren plasma infectado desarrollando la infección.

El HBsAg puede detectarse en suero, saliva, lavados nasofaríngeos, semen, líquido menstrual y secreciones vaginales.

La transmisión de los portadores a contactos cercanos ocurre por contacto sexual u otra exposición íntima.²⁰

El porcentaje de infección de hepatitis B aguda en contactos sexuales que adquieren la infección es de 25 al 40%. Hay pruebas evidentes de transmisión de hepatitis de personas en un estado subclínico o portador de HBsAg a compañeros homosexuales y heterosexuales con relaciones prolongadas, pero aún no está claro el mecanismo por el cual ocurre la transmisión; la presencia del virus HBV en el semen o en las secreciones vaginales, combinada con diminutas laceraciones en el pene o en vagina pueden explicar la propagación heterosexual del virus.

Otra importante vía de transmisión del HBV es la perinatal: los niños recién nacidos de madres positivas del HBsAg no desarrollan la infección al momento de nacer, sino hasta después de 3 meses del nacimiento.

Se cree que el niño adquiere la infección por inoculación de sangre materna y líquido amniótico a su paso por el canal del parto, más que por la transmisión intrauterina.⁵⁶

El personal de cuidados de la salud, en hospitales y clínicas tales como: cirujanos, patólogos, médicos, dentistas, enfermeras, técnicos del laboratorio y personal de bancos de sangre, tienen una mayor incidencia de ser portadores del HBsAg y de anti-HBs, que aquellos que no tienen contacto con derivados de la sangre.

Otro tipo de transmisión del virus de hepatitis B es el de los enfermos y personal de las unidades de hemodiálisis y también los contactos familiares hasta un 50% de los enfermos de las unidades de diálisis renal que contraen la hepatitis B y pueden volverse portadores crónicos del HBsAg, haciendo hincapié en que la respuesta inmune es un factor importante para contraer la infección.⁸

2.1.6. Periodo de Incubación de la Hepatitis Aguda.

En el curso de la infección, se presenta el periodo de incubación y las fases preictérica y de convalecencia. El periodo de incubación, hasta el comienzo de los síntomas o de la ictericia, es de 75 días por término medio (con un rango de 40 a 140 días). El comienzo de la hepatitis B es raro pues presenta síntomas inespecíficos como malestar general, anorexia, náuseas y dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen. Esta fase preictérica dura habitualmente de 3 a 7 días.

La ictericia puede durar desde pocos días a varios meses; el promedio es de 2 a 3 semanas, y puede asociarse con prurito y color pálido de las heces, siendo una característica la pérdida de peso de 2 a 10 Kg. La fase de convalecencia de la hepatitis B comienza con la resolución de la ictericia, y la fatiga es generalmente el último síntoma en desaparecer, pudiendo persistir durante muchos meses, aunque los pacientes estén bien nutridos y con aspecto sano. En la fase preictérica hay fiebre que usualmente es intermitente y poco elevada, raras veces persiste durante el periodo icterico. Otro hallazgo común en la exploración física de los pacientes con hepatitis B aguda es una ligera hepatomegalia, levemente dolorosa a la palpación. Es común que haya un ligero aumento del bazo o los ganglios linfáticos, aunque

los síntomas y signos físicos de la hepatitis aguda son inespecíficos y raras veces ayudan al diagnóstico, en cambio los resultados del laboratorio si son más específicos para apoyar un diagnóstico más confiable.²⁸

Como en otras formas de hepatitis aguda, los niveles séricos de alanina y aspartato aminotransferasa suelen estar muy elevados y en el mismo grado (de 10 a 50 veces).

La fosfatasa alcalina y la lactodeshidrogenasa séricas suelen hallarse tan sólo ligeramente elevadas (menos de 3 veces).

Los niveles de inmunoglobulinas séricas presentan únicamente un ligero aumento de la fracción IgG.

Los resultados de las pruebas serológicas ofrecen el medio para diagnosticar la hepatitis B. En la figura No.6 se muestra el curso de un caso típico de Hepatitis B aguda.²⁸

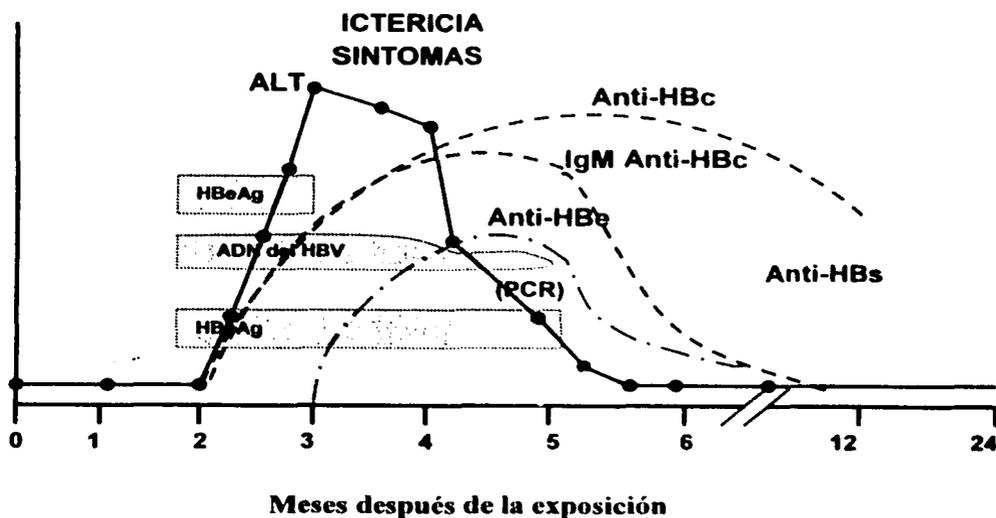


Figura No. 6 Curso serológico de la hepatitis B aguda, ALT= alaninaminotransferasa; PCR= reacción en cadena de la polimerasa.

El primer marcador detectable en el suero es HBsAg, que aparece durante el periodo de incubación, y sus títulos aumentan después rápidamente. Al comienzo de los síntomas, las concentraciones de HBsAg oscilan generalmente entre 1 y 50 µg/mL.³⁶

A medida que progresa la enfermedad, van descendiendo los niveles de HBsAg, pero en la mayoría de los pacientes persiste este antígeno en el suero durante la fase de ictericia y en convalecencia.

En segundo lugar, los pacientes con hepatitis B crónica tienen también HBsAg en el suero y si se produce una exacerbación aguda de la enfermedad o se superpone una hepatitis aguda (como las hepatitis A, C o D) en un portador crónico de HBsAg, se puede interpretar erróneamente el caso como una hepatitis B aguda. Por estos motivos se emplean a menudo otros marcadores serológicos, como la IgM anti-HBc, para demostrar la existencia de una hepatitis B aguda. Simultánea o posteriormente a la aparición del HBsAg en el suero, se detectan HBcAg y ADN del HBV cuyas concentraciones aumentan rápidamente.³⁶

El primer anticuerpo que surge en el curso de la típica hepatitis B aguda es el dirigido contra HBcAg (anti-HBc). Este anticuerpo aparece en todos los pacientes con hepatitis B aguda o crónica poco antes del comienzo de los síntomas, o simultáneamente con éstos.

Al principio, la mayor parte del anti-HBc es un anticuerpo de la clase IgM. La IgM anti-HBc suele persistir tan solo unos pocos meses después de la enfermedad aguda, por lo que su detección constituye un valioso marcador para este proceso.

La IgG anti-HBc persiste generalmente durante toda la vida, pudiendo existir títulos más elevados en los pacientes con infección persistente.

El anticuerpo frente al HBsAg (anti-HBs) suele aparecer durante la convalecencia, tras la eliminación del HBsAg. Se desconoce si el anti-HBs no se produce hasta la convalecencia o bien si el que se produce antes es absorbido por las grandes cantidades de HBsAg presentes en el suero, o forma complejos con ellas, por lo cual sería indetectable. En general, se considera que anti-HBs es un marcador de la recuperación y de la inmunidad contra la hepatitis B.³⁶

2.1.7. Periodo de Incubación de la Hepatitis B Crónica.

La incidencia en los niños está inversamente relacionada con la edad de comienzo. Los varones se convierten en portadores crónicos con más facilidad que las mujeres.

Esta clase de hepatitis es muy variable respecto a su curso, presentación, progresión y resultado final. Sólo un pequeño porcentaje de pacientes con infección crónica presentan antecedentes de una historia de hepatitis aguda o ictericia. En la mayoría de estos pacientes el comienzo de la infección es asintomático y ligero, algunos no presentan complicaciones ni síntomas de enfermedad hepática y si existen, suelen ser inespecíficos y leves. El más común es la astenia, (falta de energía), mayor necesidad de sueño o sensación de que se está envejeciendo.⁹

Otros síntomas de esta hepatitis consisten en náuseas, pérdida de peso, molestias abdominales, debilidad, estado febril, orinas oscuras e ictericia.

Muchos portadores pueden diagnosticarse mediante detección sistemática para el HBsAg o por la presencia de hepatomegalia y mediante resultados anormales de las pruebas de funcionamiento hepático.

Un cierto número de pacientes puede presentarse con una manifestación extrahepática de la infección por HBV, por ejemplo, vasculitis, y glomerulonefritis (enfermedad que se presenta más en las regiones tropicales).

Los hallazgos físicos en la hepatitis B crónica son también escasos y variables. Si la enfermedad es más grave puede haber hepatomegalia dolorosa a la presión, presencia de ascitis, edemas periféricos, palidez de las uñas y la presencia de infiltración subcutánea de sangre extravasada por hemorragia (sufusión hemorrágica) sugiere que el proceso se halla en estado avanzado, con cirrosis.⁵¹

Los signos de hipertensión portal, como ascitis y varices esofágicas sangrantes, son características tardías de una cirrosis simultánea a la hepatitis crónica activa.³⁴

Los resultados de las pruebas analíticas son característicos en la hepatitis B crónica no complicada: aumento de ALT y AST con escasos o nulos incrementos de fosfatasa alcalina y lactatodeshidrogenasa.

La AST suele estar más baja que la ALT; el cociente de ambas es de 0.5-0.8 y tanto la bilirrubina sérica como la albúmina son normales.

Con respecto a las inmunoglobulinas séricas, puede haber ligeros aumentos de IgG y en cambio los autoanticuerpos no son reactivos, ni siquiera cuando hay depósitos de complejos inmunes.

Los marcadores serológicos en la hepatitis B crónica son muy útiles para definir el estadio de la infección y predecir la evolución del proceso. En la figura No. 7 se muestra el curso de un caso típico de hepatitis B crónica.³⁶

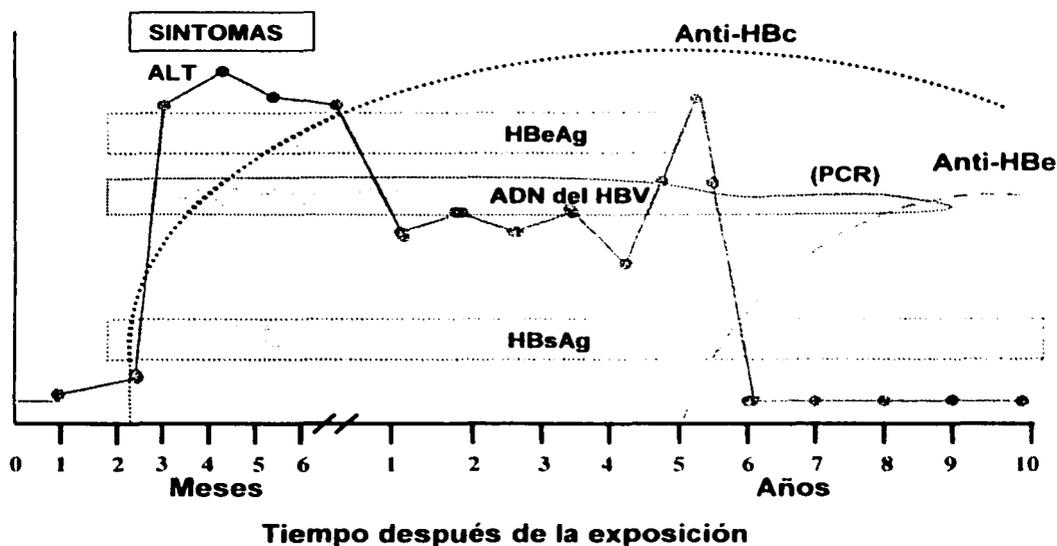


Figura No. 7 Curso serológico de la hepatitis B crónica. ALT= alaninaminotransferasa; PCR= reacción en cadena de la polimerasa.

El comienzo de la infección es similar al de la hepatitis B aguda: aparece primero en el suero HBsAg, HBeAg y ADN del HBV durante el período de incubación, más tarde al iniciarse las alteraciones de las aminotransferasas séricas aparece anti-HBc (IgG e IgM), sin embargo en éste punto, no ocurre un evento crítico; la replicación vírica persiste y el ADN del HBV y HBeAg ascienden hasta títulos elevados que se mantienen; las aminotransferasas séricas permanecen elevadas pero generalmente no alcanzan los niveles que se observan en la hepatitis B aguda típica.³⁶

Con el paso del tiempo las aminotransferasas se estabilizan en aumentos de 2 a 8 veces por encima de lo normal. El curso subsiguiente de la hepatitis B es variable, probablemente tan solo el 15 a 20 % de los enfermos que adquieren la infección en la vida adulta acaban desarrollando cirrosis y alguna incapacidad crónica consecutiva a la infección, pero además, el desarrollo de cirrosis es habitualmente lento, en un período de 5 a 20 años.

Como se puede observar en la figura No. 7, tras años o incluso décadas de infección persistente puede ocurrir una remisión espontánea de la enfermedad. Esta remisión es señalada primeramente por la desaparición de ADN del HBV (y de la actividad ADN polimerasa) del suero, seguida de la pérdida del HBeAg y luego mejoría en las actividades séricas de las aminotransferasas .

Aproximadamente en el 70% de los pacientes que experimentan este tipo de remisión se produce un empeoramiento transitorio de la actividad del proceso inmediatamente antes de la pérdida del HBeAg.

Es importante conocer esta característica para saber que un súbito empeoramiento de las aminotransferasas séricas y de los síntomas de la enfermedad puede ser un signo pronóstico favorable, en vez de serlo desfavorable y una vez que se ha eliminado el HBeAg y ha ocurrido la remisión, las aminotransferasas séricas permanecen generalmente normales y los síntomas si están presentes se resuelven.^{35, 53}

En un control evolutivo, un pequeño porcentaje de pacientes (10-15% en las series occidentales) experimentan un recrudecimiento de la infección, con reaparición de HBeAg y ADN del HBV en el suero y notable aumento de las aminotransferasa séricas, esta recurrencia de la enfermedad puede ser grave y poner en peligro la vida del paciente.

De hecho el patrón de reactivación recurrente, con múltiples remisiones y recaídas, constituye una forma particularmente grave de esta infección, que frecuentemente conduce al desarrollo de cirrosis y finalmente a la insuficiencia hepática. En la mayor parte de los casos que entran en remisión y se eliminan HBeAg y ADN del HBV, la remisión es estable, los niveles de aminotransferasas séricas permanecen normales y de hecho, alguno de éstos pacientes acaban siendo HBsAg negativos y desarrollan anti-HBs.

La pérdida del HBsAg ocurre generalmente años después de que haya desaparecido el HBeAg, y puede ir precedida por un ligero aumento en los niveles de aminotransferasas séricas. La pérdida del HBsAg en la hepatitis B crónica es probablemente más común en los

pacientes cuya enfermedad comienza en la edad adulta con infecciones que se inician en la infancia (más comunes en los países asiáticos y africanos).

No todos los pacientes con hepatitis B crónica acaban seroconvertidos y pierden el HBeAg y los niveles elevados de ADN del HBV. Además, algunos pacientes experimentan la seroconversión y entran en remisión de la actividad de su proceso tan sólo después de haber desarrollado cirrosis con grados significativos de hipertensión portal y de disfunción hepatocelular.⁴⁸

El tratamiento intervencionista de la hepatitis B crónica debe ir dirigido hacia aquellos pacientes con enfermedad activa y replicación vírica, preferiblemente en un estadio anterior a la cirrosis o a la aparición de lesiones importantes. Esto indica que los pacientes deben tratarse antes del desarrollo de síntomas o signos de hepatopatía grave.⁸⁰

2.1.8. Profilaxis.

El tratamiento con interferón alfa está indicado en los pacientes con hepatitis B crónica típica con HBsAg en el suero, junto con ADN del HBV y/o HBeAg y elevación de las aminotransferasas (al menos el doble del límite superior de lo normal). Los pacientes con HBsAg, pero sin ADN del HBV o HBeAg en el suero, no deben tratarse, ya que el interferón alfa no ejerce efecto sobre el HBsAg aisladamente.

En los ensayos clínicos con interferón alfa se han identificado varias características clínicas cuya presencia permite predecir que el paciente va a responder al tratamiento, y que pueden ser útiles cuando se trata de recomendarlo y juzgar las posibilidades de que se produzca una respuesta. Dichas características son las siguientes:

- 1) niveles iniciales elevados de aminotransferasas séricas (especialmente AST),
- 2) niveles iniciales bajos de ADN del HBV en el suero (<100 pg/mL),
- 3) historia de hepatitis aguda,
- 4) corta duración de la enfermedad,
- 5) sexo femenino,
- 6) ausencia de otros problemas médicos importantes, como insuficiencia renal, infección por VIH o terapia inmunosupresora.¹

El tratamiento con interferón debe iniciarse con una detallada explicación sobre su propósito y sus objetivos, los efectos adversos y la evolución que se espera. La valoración inicial debe incluir unas pruebas de laboratorio rutinarias para investigar la situación médica general del paciente. Es aconsejable practicar antes del tratamiento una biopsia hepática y una exploración ecográfica, para confirmar el diagnóstico, establecer la gravedad del proceso, investigar si existe cirrosis y descartar cualquier otra hepatopatía coincidente, como hemocromatosis, hepatopatía alcohólica, presencia de cálculos o cáncer de hígado.

I. Todavía no se conoce bien la dosis óptima ni la duración del tratamiento con interferón para la hepatitis B crónica. Una dosis aproximada consiste en dar 5 millones de unidades (mU) diarias, tres veces por semana durante 4 meses. Se dispone actualmente de tres presentaciones de interferón alfa, dos de las cuales son recombinantes (Roferon A, alfa-2a, Hoffman L.A. Roche; Intron A, alfa-2b, Schering), la tercera está preparada a partir de una línea celular linfoblastoide (Wellferon alfa In, Burroughs-Wellcome).^{38, 41}

La administración es por vía subcutánea y es necesario adiestrar a los pacientes a la autoadministración del interferón, de modo que pueda aplicarse en el domicilio.

Los efectos secundarios del tratamiento con interferón alfa son: la primera inyección puede presentar fiebre alta, escalofríos, malestar general, debilidad y dolores musculares; comienza de 4 a 6 horas después de la inyección y puede durar de 6 a 12 horas.

El mejor modo de hacer frente a este efecto secundario consiste en advertir al paciente y emplear paracetamol cada 6 horas a partir del momento de la inyección. Los efectos secundarios más comunes del tratamiento prolongado, y los más comunes y graves con el interferón alfa consisten en malestar general, mialgias, cefalea, anorexia, pérdida de peso, mayor necesidad de sueño, irritabilidad y caída del cabello, convulsiones, vértigo, psicosis agudas, infecciones bacterianas, reacciones autoinmunes, insuficiencia renal aguda y miocardiopatía aguda, bronquitis, sinusitis, neumonías, peritonitis bacteriana y endocarditis.¹⁵

2.1.9. Prevención:

Las investigaciones clínicas han demostrado que la vacunación anti-hepatitis B es un medio eficaz para prevenir la enfermedad tanto en adultos como en recién nacidos. Las primeras vacunas frente al HBV se derivaron de partículas de HBsAg del plasma humano y se obtuvo mediante purificación e inactivación de éstas partículas de 20 nm, carentes de ADN del virus de la hepatitis B; pero fueron superadas por las actuales vacunas recombinantes (HBV), y aún son utilizadas por países en vías de desarrollo como Corea y China, donde aún hay un gran número de portadores y de éstos, se obtienen el plasma con HBsAg para así obtener la vacuna, que es un método económico para la vacunación en proporción mayor.

Recientemente se han estado usando vacunas HBV recombinantes (Engerix B y Heptavax B O); ambas se producen en células de levadura y se derivan de la región del gen S del HBV (subtipo adw).

Para elaborar estas vacunas se incorporó el gen S aislado a partir del ADN vírico clonado a un plásmido de expresión que se introdujo en la levadura *Sacharomyces cerevisiae* (levadura de cerveza), lo que permitió a las células transformadas producir HBsAg. No obstante, ambas vacunas son altamente inmunogénicas e inducen anti-HBs en más del 90% de individuos normales.^{10, 11}

Las vacunas se presentan en forma de suspensión y se guardan entre 2 y 8°C, pero sin congelarse.

El esquema de inmunización para los adultos consiste en 3 dosis de 1ml (Heptavax B 10 µg, ENGERIX 20 µg) administradas en el músculo deltoides; la 2ª. y 3ª. Se darán al cabo de 1 a 6 meses de la primera dosis, no debe administrarse por vía intravenosa bajo ninguna circunstancia ya que esto puede dar como resultado una respuesta inmune más baja.

Se recomienda generalmente la vacunación para el personal médico y técnico que tengan contacto con sangre, otros líquidos corporales y agujas tales como médicos, cirujanos, odontólogos, enfermeras, químicos, etc.

También deben vacunarse homosexuales masculinos sexualmente activos, drogadictos, heterosexuales promiscuos, prostitutas, ciertas poblaciones de pacientes que sean sometidos a diálisis renal, transplantados, hemofílicos, leucémicos, los que regularmente son transfundidos con sangre o sus derivados.

2.1.10. Significado Diagnóstico del HBsAg.

El hallazgo confirmado y específico del HBsAg en la sangre u otros líquidos de un sujeto demuestra que los genes para las proteínas de HBs están presentes y se expresan en algún lugar del organismo. A menudo, aunque no siempre, esto significa que también está presente el genoma vírico infeccioso global, que se replica y se secreta a la sangre. Sin embargo, el grado de viremia puede variar desde menos de 1 virus por mL a 10^9 /mL y no pueden extraerse conclusiones válidas del resultado positivo del HBsAg sobre el estado de salud de un sujeto, conclusiones que sólo es posible obtener si se realizan los análisis adicionales mencionados en la tabla No. 2 (Seguimiento de los resultados de detección positivos).³³ La concentración del HBsAg debe monitorearse si se encuentra un resultado positivo. **Tabla No. 1**

IgM Anti-HBc (Unidades)	Anti-HBc total	HBsAg	Diagnósticos sugeridos
>600	+	+	Hepatitis B aguda.
30-600	+	+	a) Hepatitis B crónica, b) Fase aguda precoz, c) Fase aguda tardía, d) Inmunodeficiencia.
<30	+	+	c) Portador sano de HBsAg, f) Hepatitis B crónica, g) Inmunodeficiencia.
>1200	+	+	Hepatitis B aguda.
150-1200	+	+	a) Infección leve transitoria, b) Convalecencia precoz.
<150	+	+	c) Infección previa, d) Seroconversión muda.

Tabla No. 1 Significado de los títulos de IgM anti-HBc

En la hepatitis B aguda, un segundo análisis practicado a las 3-4 semanas permite ofrecer un pronóstico. En los casos en resolución, la concentración del HBsAg disminuye en más del 50%, por el contrario, en los casos persistentes las concentraciones de HBsAg no varían o aumentan, después del pico de las transaminasas.

Durante la fase de incubación de la hepatitis B, el HBsAg es el marcador de rutina que puede detectarse más precozmente. Su nivel indica el grado de replicación vírica. Después de una exposición conocida es aconsejable repetir la prueba, al menos a intervalos mensuales.

El resultado negativo del HBsAg no excluye la presencia del HBV en un sujeto.

1. El sujeto puede estar incubando la infección: el HBsAg puede permanecer negativo durante períodos de hasta 6 meses después de la exposición.
2. Los genomas del HBV pueden estar en fase latente e inactivos, pero es posible que se reactiven.
3. Es posible que la proteína HBs se exprese, pero no se secrete, esto puede ocurrir cuando se produce selectivamente LHBs. En tales casos, sólo una biopsia hepática permitiría un diagnóstico más fiable.
4. El HBsAg puede secretarse en cantidades demasiado pequeñas como para poder detectarse con las técnicas analíticas habituales.
5. El HBsAg circula en cantidades superiores a 1 ng/mL en la sangre, pero se haya cubierto por el anticuerpo.

Estos 2 últimos casos ocurren ocasionalmente y pueden dar lugar a discrepancias entre los inmunoanálisis de diferentes casas comerciales.

En las fases precoz y tardía de la infección aguda, y en unos pocos portadores de bajos niveles, la concentración del HBsAg puede estar entre 0.1 y 2 ng/mL, es decir, en el rango de los límites detectables, por lo cual pueden diferir los resultados de los inmunoanálisis actuales.³³

2.1.11. Especificidad, Sensibilidad y Cuantificación.

Aunque sea muy pequeña la concentración de HBsAg en un portador tiene significado diagnóstico.

Con los métodos analíticos actuales, el límite de detección debe encontrarse entre 0.02 y 1 ng/mL.

Los valores que se han encontrado se hallan entre 10 000 y 100 000 ng/mL el más alto valor encontrado ha sido cercano a 1 000.000 ng/mL.

Para cuantificar el HBsAg es necesario emplear diluciones muy elevadas, a menudo se llevan a cabo de una manera imprecisa, además los diferentes subtipos pueden generar distintas curvas de titulación.

Un tercer problema es que para comprobar la especificidad por neutralización se requiere a menudo grandes cantidades de anti HBs o varios pasos de predilución. Si otros marcadores de la infección activa por HBV, como HBcAg, ADN del HBV o IgM anti-HBc, son claramente positivos, posiblemente sea innecesario el control de especificidad del HBsAg. Un método preferible para confirmar los resultados positivos del HBsAg consiste en repetir la prueba por un método menos sensible.

Si se emplea la electroinmunodifusión con éste fin, se obtiene simultáneamente una cuantificación simple y precisa: aproximadamente entre el 80% y el 90% de las muestras positivas verdaderas originan una línea de precipitación detectable por éste método. Las muestras negativas por electroinmunodifusión contienen menos de 500 ng/mL de HBsAg: tales cantidades pueden neutralizarse fácilmente por la adición de anti-HBs de alta titulación. El problema de la especificidad no es importante con los inmunoanálisis en ELISA que se utilizan actualmente, si se realizan adecuadamente se obtienen menos del 1% de resultados positivos no reproducibles.^{35, 59, 64}

2.2. PROTEÍNAS CORE.

La nucleocápside de (HBcAg) no se encuentra libre en el suero, sino en el interior de los viriones del HBV. En la partícula core existe una actividad ADN polimerasa endógena con una sola molécula de ADN circular bicatecario incompleta.

La región C del genoma del HBV es también compleja, ya que tiene 2 codones potenciales de inicio, lo que ocasiona la presencia de una región precore y una core.

Es de interés el hecho de que el N terminal de la proteína precore codifica un fragmento de señal que dirige la proteína hacia el retículo endoplásmico, donde se elimina dicho fragmento y posterior modificación, el producto final de las regiones precore y core se secreta en forma de HBcAg. El polipéptido sintetizado exclusivamente a partir de la región core (sin intervención de la precore) se dirige al núcleo y tras una modificación postraduccional, es responsable del HBcAg y se detecta en hígado, se ensambla en partículas core que se incorporan en viriones maduros.

La cápside del virus de la hepatitis B (HBV) está formada por 180 copias de una proteína principal, con un tamaño aparente de 22 kDa, denominada proteína HBc.⁶⁶

Esta proteína posee la capacidad de unirse espontáneamente en partículas core (27 nm de diámetro), incluso en ausencia de otras proteínas víricas.

La proteína HBc tiene un dominio carboxiterminal de 35 aminoácidos, rico en argininas. Este dominio confiere afinidad al ARN, las partículas core engloban el ARN durante el proceso de unión. Aunque la compresión del ARN en bacterias transformadas con HBc es inespecífica, el ARN del HBV pregenómico es predominantemente comprimido *in vivo*. La compresión del ARN no se produce si falta el dominio carboxiterminal, pero la unión es todavía posible.⁶⁶

No existe acuerdo sobre si el ADN se une a esta proteína HBc truncada. Las partículas core del HBV son un potente inmunógeno, independientemente de las células T, inducen la producción de títulos elevados de anti-HBc durante la infección natural por HBV y también en los animales inmunizados. La antigenicidad del antígeno core (HBcAg) depende en parte del plegamiento y la unión de la proteína HBc. Una proteína truncada sin dominio carboxiterminal tiene diferente antigenicidad, denominada HBcAg.

La disociación de las partículas core con detergentes aniónicos y proteasas destruye gran parte de la antigenicidad HBc y genera antígeno HBe.

La elevada inmunogenicidad del antígeno HBe depende de la disposición espacial de los epítomos HBe sobre la partícula core.

La conversión de los epítomos HBc en epítomos HBe por truncamiento carboxiterminal no reduce significativamente la inmunogenicidad de las partículas HBe, siempre que se mantenga la unión de la partícula (HBc/cAg).^{68, 71}

2.2.1. Análisis para anti-HBc.

El descubrimiento del Antígeno de corazón de la hepatitis B (HBcAg) y del anti-HBc se realizó mediante inmunomicroscopía electrónica y de la inmunofluorescencia indirecta. El potencial diagnóstico para anti-HBc se puso de manifiesto cuando se aplicaron las pruebas de fijación de complemento. Pero la escasez del antígeno de corazón de la hepatitis B en los años 70 se vieron obligados a hacer otra técnica para la detección de este Antígeno, el inmunoanálisis por ELISA (sandwich).^{43, 77}

El HBcAg se extrajo de partículas del HBV purificadas a partir del suero, o de hígados infectados; en este último caso solamente fue adecuado el hígado de pacientes inmunodeprimidos. También se pudo obtener el HBcAg a gran escala mediante la clonación y la expresión del gen hbc en la *Escherichia coli*.

Aunque el HBcAg recombinante contiene indicios de antígenos de *E. coli*, es adecuado para los inmunoanálisis. El anti-HBc marcado puede elaborarse a partir de IgG humana de título elevado, o de anti-HBc monoclonal.⁶⁶ A menudo se usa peroxidasa del rábano picante como marcador enzimático.⁷⁵ La unión de la enzima se revela mediante una mezcla de sustratos: amina aromática (fenilendiamina) y peróxido de hidrógeno. Puede emplearse una reacción de refuerzo de la luminescencia, dependiente del luminol.

2.2.2. Significado Diagnóstico de Anti-HBc.

Este anticuerpo se investiga para estudiar la prevalencia de la infección por HBV ya que se encuentra tanto en las infecciones por HBV activas como en las resueltas. Por lo tanto, un resultado aislado de anti-HBc-positivo debe complementarse con los análisis de HBsAg y anti-HBs como se muestra en la tabla No. 2.³³

1. HBsAg positivo	<ul style="list-style-type: none">a) Repetir HBsAg, anti-HBc total, anti-HBc IgM.b) Opcional: Concentración de HBsAg, Subtipo HBsAg. Si faltan todos los demás marcadores del HBV hacer el control de especificidad por neutralización.c) ADN del HBV y/o HBeAg anti-HBc.
2. Anti-HBc-positivo	<ul style="list-style-type: none">a) HBsAg*b) Anti-HBsc) HBsAg es negativo: Hepatitis aguda, Anti-HBc IgM.d) Hepatitis crónica, Título de Anti-HBc, Anti-HBe.e) ADN del HBV por reacción en cadena de la polimerasa.

Tabla No. 2 Seguimiento de los resultados de detección positivos.* Si es positivo, véase el No. 1

Como marcador de HBV el anti-HBc es superior al anti-HBs por varias razones:

1. Que el anti-HBs solamente es positivo si se aplica la vacuna de hepatitis.
2. El anti-HBc esta presente en la llamada fase de ventana cuando el HBsAg ha desaparecido y el anti-HBs no ha hecho aún su aparición.³³
3. Cerca del 15% de los pacientes convalecientes de Hepatitis B no desarrollan anti-HBs.
4. Al cabo de 6 años aproximadamente el 20% de los convalecientes han perdido el anti-HBs, pero todavía conservan el anti-HBc.
5. En las regiones endémicas, cerca del 20% de los sujetos que son HBsAg-negativos y anti-HBc positivos no tienen anti-HBs, solo unos pocos tienen anti-HBs sin anti-HBc.

Se han observado casos aislados en que una sangre positiva para anti-HBc haya transmitido la hepatitis B al receptor. Sin embargo no se ha demostrado un riesgo claro de hepatitis postransfusional por la administración de sangre con anti-HBc positiva y HBsAg negativa.

En los casos de hepatitis aguda clínicamente, con anti-HBc positiva debe realizarse el análisis de la IgM anti-HBc. Si ésta es negativa o baja la hepatitis no esta relacionada probablemente con el HBV aunque en las personas inmunodeficientes y en los niños pueden darse estos resultados en presencia de una infección reciente por HBV con replicación masiva del virus.

Cuando existen elevados títulos de anti-HBc sin presencia de HBsAg, es aconsejable investigar el anti-HBc.

Dado que el anti-HBe no es persistente durante largo tiempo después de la resolución de la hepatitis B, si se presentan títulos elevados o moderados de anti-HBc y anti-HBe sugiere que la proteína HBc/HBe se está expresando continuamente en el hígado. Esto puede ponerse de manifiesto mediante análisis sensible de PCR para ADN del HBV sérico.³³

2.3. HEPATITIS C

2.3.1. Estructura:

Hasta hace aproximadamente seis años la forma de hepatitis se engloba dentro de un término difuso llamado hepatitis no A no B, por carecer de respuesta serológica antígeno-anticuerpo propia detectable y por no presentar serología de hepatitis A o B.

Se infería que la principal vía de contagio era la parenteral al igual que la hepatitis B, pero podía evolucionar a la cirrosis hepática. En la actualidad se conoce al virus, su serología, y se ha precisado la evolución natural de la enfermedad.⁵⁶

En pruebas de filtración se demostró que el tamaño del agente se encontraba entre 50 y 80 nm y su baja densidad y sensibilidad a los disolventes orgánicos sugerían que poseía una envoltura.

La expresión es perdigonada de la clonación de extractos de ácido nucleico a partir de plasma que contiene el agente esquivo no A no B que ha llevado a la expresión de un pequeño fragmento proteínico que se fija a la IgG de sueros de pacientes convalecientes de hepatitis no A no B. La clona cADN que expresa este fragmento proteínico ha permitido la clonación, el establecimiento de la secuencia y la caracterización de todo el genoma.

El virus de la hepatitis C es un monocatenario de ARN con más de 8 kb y polaridad positiva, ya que representa el genoma de un nuevo virus de la hepatitis (HCV).¹³

En base a estas propiedades colocan al virus HCV dentro de la familia de los flaviviridos.

La parte 5' terminal del genoma codifica tres proteínas estructurales con las designaciones E (envoltura), M (matriz) y C (cápside o core). Figura siguiente: No. 8.

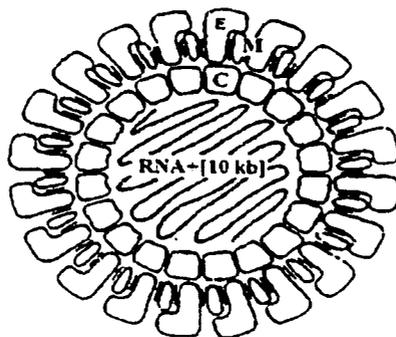


Figura No. 8 Representación esquemática del virus de la hepatitis C (flaviviridos).

Sin embargo se desconoce la existencia real de estas proteínas así como su tamaño y antigenicidad.

Las tres cuartas partes residuales de la cadena positiva del genoma del ARN están destinadas a codificar las proteínas no estructurales 1 a 5, incluidas las proteasas, la ARN polimerasa dependiente del ARN y otros factores de transcripción.

Los flaviviridos pueden dividirse en dos géneros: flavivirus y pestivirus.¹³

Los pestivirus tienen una segunda proteína de envoltorio E2 en la posición del gen de NS1; su organización genómica es, por lo demás, similar a la de los flavivirus. Dado que los pestivirus no necesitan insectos vectores, el HCV puede ser biológicamente similar a ellos.¹³

Flaviviridae

- Nucleocápsides icosaédricas envueltas
- Diámetro: 45-55 nm.

La familia flavivirus (del latín flavus, amarillo, por el virus de la fiebre amarilla, el virus prototipo) comprende el antiguo grupo de los arbovirus B, que hasta hace poco fueron el género Flavivirus de los Togaviridae. La razón de porque este género ha sido reconocido como una familia separada reside en el reconocimiento gradual que se dispuso de información, de que la estrategia por la cual éstos virus expresan su información es muy diferente de la que emplean los togavirus, en especial, no existe especies subgenómicas de ARNm. Algunos flavivirus son transmitidos por mosquitos y otros por garrapatas. Infectan a un amplio espectro de huéspedes vertebrados y producen principalmente encefalitis y fiebres hemorrágicas. Algunos de los virus más letales conocidos, como el virus de la fiebre amarilla y el virus de la encefalitis japonesa, son flavivirus.

Debe destacarse que el género Pestivirus aquí es asignado a la familia Flaviviridae. Este género oficialmente continúa agrupado con los Togaviridae. Sin embargo, algunas evidencias recientes indican de manera muy clara que la estrategia de replicación viral empleada por los pestivirus se parece mucho a la de los flavivirus y que es muy diferente de la usada por los togavirus.⁷⁹

2.3.2. Transmisión de Hepatitis C post-transfusional.

La incidencia actual de la Hepatitis C postransfusional es inferior al 5%.

Como factores de riesgo no se observó alguna diferencia entre ambos sexos, ni aún la edad. Sin embargo el riesgo es, dos a tres veces superior en los receptores de sangre remunerada, en comparación con la aportada por voluntarios. El uso exclusivo de ésta última clase de sangre ha constituido la medida más eficaz para reducir el riesgo de la hepatitis C postransfusional.^{2, 42}

El empleo de los hemoderivados comerciales preparados a partir de unidades de plasma de donadores múltiples supone un riesgo inaceptable de hepatitis C, especialmente por lo que se refiere a los concentrados de factores de la coagulación.

A consecuencia de ello, la enfermedad constituye un problema de primera magnitud en los pacientes con trastornos de la coagulación hereditarios o adquiridos que requieren tratamiento sustitutivo, como pacientes talasémicos y los hemofílicos.

En un país donde su técnica es muy desarrollada e industrializado entre el 0.5 y el 1.5% de los donantes de sangre son anti-HCV positivos, y los análisis retrospectivos han demostrado que los individuos seropositivos están implicados en la transmisión de la hepatitis C.

Con la realización del exámen discriminatorio del anti-HCV en los donantes de sangre, el riesgo de hepatitis C postransfusional debe disminuir considerablemente, aunque no se eliminará, según los cálculos indirectos estiman un descenso que oscila del 50 al 80%.^{54, 65}

Los motivos por los cuales no es de esperar que la detección del anti-HCV logre erradicar la hepatitis C postransfusional son los siguientes.^{39, 70, 72}

1. Pueden existir otros agentes menores de la hepatitis postransfusional, además del HCV.
2. El anti-HCV no identifica todos los casos de infección por HCV como lo demuestra la ausencia del anticuerpo durante la infección aguda.⁵⁷
3. No todos los individuos infectados por HCV podrían elaborar una respuesta detectable anti-HCV, ésta posibilidad se confirma al comparar el ARN del HCV en el hígado y el anti-HCV en el suero, ya que el genoma puede estar presente en el hígado sin que exista anti-HCV en el suero.
4. La primera generación de análisis anti-HCV es relativamente insensible y el antígeno supuesto del HCV es poco inmunogénico.⁷⁸

Transmisión percutánea no transfusional.

Según se observó, entre el 25 y el 75% de los estadios de hepatitis que ocurrían en drogadictos eran del tipo C, frecuentemente se registraron episodios múltiples.

Esto puede sugerir la existencia de más de un agente C, o bien es posible que refleje el curso con recaídas de la hepatitis C crónica. Los datos disponibles indican que el porcentaje de anti-HCV en los drogadictos por vía intravenosa de diferentes partes del mundo oscila entre el 48 y el 92%.²²

Los contactos profesionales pueden producir hepatitis C en los profesionales sanitarios tanto si existe exposición a pinchazos con agujas, como también se han descrito brotes de hepatitis C nosocomial, especialmente en las unidades de oncología y en los centros de plasmaféresis. La hepatitis C puede aparecer en el 0.5 a 2% de los pacientes quirúrgicos hospitalizados que no hayan sido sometidos a una transfusión.

2.3.3. Período de Incubación.

El período de incubación medio, investigado en los estudios prospectivos de hepatitis postransfusional es de 7 a 8 semanas, pero su intervalo varía ampliamente (2 a 26 semanas). La fase aguda de la hepatitis C es con frecuencia leve o inaparente, en general menos intensa que en las hepatitis A y B, más de dos tercios de los casos son asintomáticos y anictéricos. Únicamente el 25% de los pacientes con hepatitis C postransfusional que fueron controlados prospectivamente presentó ictericia y menos del 10% estuvo gravemente enfermo.³

La enfermedad fulminante ocurre de manera muy poco frecuente en la hepatitis C postransfusional controlada prospectivamente. Los casos sintomáticos se presentan con orinas oscuras o malestar general, náuseas con o sin vómitos, molestias abdominales o ictericia.⁴

Es probable la cronicidad cuando las transaminasas persisten elevadas durante más de 6 meses, y la probabilidad aumenta cuando la ALT permanece alterada durante más de 1 año. No todos los pacientes cuyas anomalías de la ALT superan el año acaban progresando hacia

una forma más estable de afección hepática crónica, algunos presentan una resolución espontánea tardía, con normalización de los niveles enzimáticos al cabo de 1 a 3 años. Esto es más frecuente en los casos adquiridos en la colectividad.⁴²

2.3.4. Características Clínicas de la Hepatitis C Crónica.

Las características clínicas dependen del estadio en que se encuentre la hepatopatía subyacente.⁴⁵

Síntomas de la enfermedad	Síntomas Bioquímicos	Histológicos	Control Evolutivo
Ictericia.	Fluctuaciones de la ALT.	Hepatitis crónica persistente.	Remisión espontánea.
Hepatomegalia.	IgG elevada.	Hepatitis crónica lobulillar.	Evolución hacia la cirrosis.
Esplenomegalia.	IgM elevada.	Hepatitis crónica activa.	
Hipertensión portal.	γ -glutamilttransferasa elevada.	Cirrosis activa.	

2.3.5. Complicaciones.

La presencia de anti-HCV no sirve de ayuda diagnóstica en los pacientes que sucumben, ya que el desarrollo del anticuerpo se retrasa considerablemente. Las tasas de supervivencia son bajas en comparación con las de la hepatitis fulminante A o B.

En la mayoría de los casos no existen antecedentes de transfusiones sanguíneas, lo cual confirma que la hepatitis fatal es muy poco frecuente en la hepatitis C postransfusional.³²

En otros casos puede haber una suspensión transitoria, reversible espontáneamente de la función de la médula ósea, es de interés, el hecho de que el suero infeccioso C inhibe la proliferación de la médula ósea, un efecto común a los sueros infectados por otros virus de la hepatitis.⁴⁴

2.3.6. Profilaxis.

Hepatitis C aguda.

No existe un tratamiento eficaz para la hepatitis C aguda.

La existencia de las formas sintomáticas se llevará a cabo al igual que en los otros tipos de hepatitis víricas agudas. En los últimos años el trasplante hepático ha aumentado las posibilidades de supervivencia en la hepatitis fulminante, y también se ha llevado a cabo en la hepatitis C.

Los pacientes sometidos a trasplante por hepatitis C aguda pueden correr el riesgo de presentar una anemia aplásica, que se ha observado en el 28% de los casos, es posible que esto ocurra con más frecuencia en hombres jóvenes.⁷³ En la actualidad se están realizando investigaciones para valorar la eficacia del interferón, administrado en las primeras fases de la hepatitis C aguda, para impedir el paso de la cronicidad y los resultados preliminares parecen prometedores.⁶⁰

Hepatitis C Crónica.

Ni los esteroides ni los fármacos inmunodepresores han tenido acción beneficiosa en la hepatitis C crónica. Tampoco han proporcionado buenos resultados con los esteroides. Entre los agentes antivíricos ha fracasado el empleo del aciclovir.

En diversos estudios piloto o no controlados y en algunos ensayos controlados se ha observado que los interferones son eficaces para controlar la actividad de la enfermedad en muchos pacientes con hepatitis C, al menos mientras dura la administración del fármaco.

En la primera publicación sobre el uso del interferón alfa, en 1986, se comunicó que en 8 de 10 pacientes con hepatitis C crónica se normalizaron o redujeron las cifras de ALT mientras se administraba el tratamiento.^{1, 37, 61}

Se ha podido confirmar la mejoría de las aminotransferasas séricas inducida por el interferón. Los interferones recombinantes α -2a y α -2b, los interferones linfoblastoides y probablemente el interferón β de fibroblastos humanos son igualmente eficaces. La dosis empleada varía desde medio o millón de unidades tres veces por semana hasta 10 millones de unidades o más. La duración del tratamiento es asimismo variable. Mediante éstas investigaciones se han comprobado los siguientes hechos:

1. En un porcentaje situado entre el 30% y el 75% de los pacientes con hepatitis C crónica se normalizan total o casi totalmente las cifras de ALT mediante el tratamiento con interferón, según las dosis empleadas.
2. Este efecto se observa entre 1 y 3 meses después de haber iniciado el tratamiento, y no va precedido de pico alguno de las cifras de ALT, a diferencia de lo que ocurre en la respuesta de la hepatitis B crónica al interferón.
3. La respuesta al interferón es similar cuando no existe fuente alguna manifiesta de infección parenteral.
4. La respuesta bioquímica al interferón va acompañada de mejoría de la histología hepática, con descenso de la inflamación y de las lesiones necróticas.
5. Son muy frecuentes las recaídas de la hepatopatía al suspender el tratamiento.
6. El tratamiento con dosis eficaces se tolera generalmente bien. En los ensayos realizados con 1, 2 o 3 millones de unidades de interferón tres veces por semana durante 6 meses, se ha observado que los porcentajes de respuestas completas (normalización de las cifras de ALT) son dosis-dependientes: 28% con 1 millón de unidades, pero 48 y 46% con 2 y 3 millones de unidades, respectivamente.^{15, 61}

Estas cifras fueron significativamente diferentes de los porcentajes de remisión en los controles no tratados.

Se observó mejoría histológica al final del tratamiento en los pacientes que recibieron las dosis más elevadas. Al utilizar dosis más altas de interferón y durante períodos más prolongados, los porcentajes de respuestas fueron más elevados, pero la tasa de recidivas no

cambió significativamente cuando se suspendió el tratamiento. Aunque se encontró anticuerpos frente al virus de la hepatitis C en la mayoría de los pacientes incluidos en estos ensayos, no se observaron diferencias en los porcentajes de respuestas al separar los casos anti-HCV-positivos de los anti-HCV-negativos.

2.3.7. Detección del anti-HCV (anti-C100-3).

Un paciente con hepatitis C presenta elevación de las enzimas hepáticas en especial la alanina aminotransferasa (ALT), pero en otros enfermos la sintomatología de las enzimas no es elevada sino normales, generalmente son donadores de sangre que se les analizó sus anticuerpos de hepatitis C y se encontraron positivos, a estos pacientes se les debe analizar con un especialista para su evaluación (gastroenterólogo ó hepatólogo).

Otras pruebas para la detección del anticuerpo de la hepatitis C (2ª. Y 3ª. generación) sería la técnica de ELISA (el anti-C100-3 se conoce también como anti-HCV, aunque de hecho no es un anticuerpo contra el HCV, sino contra uno de los productos del gen).

Existe la posibilidad de que se obtengan resultados falsos positivos o falsos negativos, casos clínicos de hepatitis C crónica con ELISA positivos, enzimas hepáticas anormales (ALT; AST), factores de riesgo que se sospecha la presencia de Hepatitis C, entonces se procede a realizar la prueba de RIBA (ensayo de inmunotransferencia recombinante).

Recientemente se ha investigado la inmunogenicidad de todos los productos del HCV.

Se observó que el core, NS1 o E2 respectivamente, NS3, NS4 y la región NS5 inducían anticuerpos contra epitopes secuenciales.¹³ Además también se observó que una proteína recombinante de la región NS3, C33, constituía un marcador más precoz y sensible de la infección por HCV.⁴⁹

La valoración de todas las regiones del gen permitirá probablemente mejorar el diagnóstico de las infecciones por HCV. El análisis de anti-C100-3 nos ayuda como marcador de la infección persistente por HCV y es idóneo para investigar a los donadores de sangre y excluir a los potencialmente infecciosos.

2.3.8. Especificidad.

La baja prevalencia de anti-HCV en los donadores de sangre de Alemania (0.24-0.79%) y de Norteamérica (0.5%) sugiere que la especificidad superior al 99.5% en la población normal. Sin embargo, los resultados de las pruebas confirmatorias efectuadas mediante blotting del producto genético del HCV o con péptidos sintéticos, sugieren que muchas reacciones positivas obtenidas con C100-3 son inespecíficas. Si se incluye una segunda proteína recombinante del HCV, C33, que cubre la región NS33, es posible que se mejore la especificidad y la sensibilidad.

3. ANTECEDENTES.

3.1. Nomenclatura de los antígenos y los anticuerpos contra los virus de la hepatitis y su interpretación general.⁷⁹

Virus	Antígenos		Anticuerpos	
	Nombre	Interpretación	Nombre	Interpretación
Virus de la hepatitis A (HAV).	HAAg (antígeno mayor del HAV). ^a	Infección aguda.	Anti-HA IgG IgM	Inmunidad contra el HAV. Infección aguda recurrente o actual.
Virus de la hepatitis B (HBV).	HBsAg (antígeno de superficie del HBV) Subtipos ayw, ayw2, ayw3, ayw4, ayr, adw2, adw4 y adr.	Exposición previa al HBV. Cepas distintivas del HBV.	Anti-HBs	Inmunidad contra el HBV.
	HBeAg (antígeno de core del HBV). ^a	Infectividad: aguda o crónica.	Anti-HBe	Convalecencia temprana o tardía o hepatitis crónica.
	HBeAg (antígeno relacionado con el core).	Infectividad: aguda o crónica.	Anti-HBe	Convalecencia tardía.
Virus de la hepatitis no A no B post-transfusional (hepatitis C) (HCV).	No disponible.	No disponible.	Anti-HCV	Convalecencia tardía o hepatitis crónica.
Agente delta-asociado (HDV).	Antígeno delta. ^a	Hepatitis delta asociada aguda.	Anti-delta	Inmunidad a la hepatitis delta asociada (bajo título) o hepatitis D crónica.
Virus de la hepatitis no A no B de transmisión entérica (HEV).	Partículas similares a virus por inmunomicroscopía electrónica. ^a	Infección aguda.	Anti-HEV. ^a	Inmunidad contra el HEV.

^a Herramienta de investigación solamente

3.2. Historia de transfusión de sangre, tatuaje, acupuntura y riesgo de antigenemia de Hepatitis B de Superficie entre hombres chinos en Singapore.⁷⁶

En 1988 Wai-On Phoon, y colaboradores realizaron un estudio relacionado a transfusión de sangre, tatuaje, acupuntura y riesgo de antigenemia de hepatitis B de superficie entre hombres chinos en Singapore (China).⁷⁶

La infección del virus de la Hepatitis B es endémica en muchas partes del mundo: Este virus proporciona al ser humano un reservorio y transmisión, por lo regular ocurre por exposiciones percutáneas, transfusiones de sangre, tatuajes, acupuntura, derivados del plasma terapéutico o por medidas no percutáneas intrafamiliares como madre a hijo y por contacto sexual.

Estudiaron a 6,328 chinos de 35 a 65 años (donadores de sangre y pacientes) con antecedentes históricos de transfusión de sangre, tatuaje y acupuntura

En sus resultados demostraron que con una transfusión de sangre eleva el riesgo de positividad de HBsAg por caso 2.6 veces si el sujeto a recibido transfusión de sangre o bien un tatuaje. La práctica del tatuaje es común en los varones de Singapore China, el uso frecuente y el equipo contaminado utilizado y también la acupuntura que es practicada principalmente por doctores prácticos tradicionales chinos llamados "Sinschs", ellos usualmente esterilizan agujas por calentamiento o por inversión de antisépticos químicos antes de su uso.

Wai-On Phoon y colaboradores demostraron que aunque la transfusión de sangre y tatuaje contribuyen a una pequeña proporción de antigenemia del virus de la hepatitis B, parece ser un aumento definitivo de alto riesgo de positividad de HBsAg en sus niveles individuales para una persona con la exposición al virus, si se toman en cuenta las condiciones geográficas, sociales de cada país e individuo.⁷⁶

3.3. Uso de un estándar biológico en la detección de HBsAg, cuanto está en una muestra y si nuestro ensayo es bastante sensible para detectarlo.⁶

En el Instituto Nacional de Control y Estándar Biológico, John A.J. Barbara,¹¹ desarrolló un estándar biológico internacional para cuantificar HBsAg en una muestra positiva. Colaboró con 12 laboratorios de 3 países donde también incluyó el estándar de Paul Erlich.

Este estándar biológico fue preparado a partir de un donador portador de HBsAg por 7 años, fue diluido 1:4 con agua pasteurizada con un calentamiento de 60° C. por 10 horas para disminuir la infectividad del virus. Se diluyó con buffer de fosfatos que contenía 5% de albúmina bovina y 0.1% de azida de sodio.

Fue liofilizado y almacenado en congelación a -20° C. en una ampolleta de 1 mL.

A éste estándar internacional de HBsAg (subtipo ad) se le asignó a 100 UI de HBsAg por ampolleta.

La actividad de HBsAg en las preparaciones fue definida como 50 000 U/mL, donde 1 U corresponde a 1 ng de proteína de HBsAg.

Para establecer el estándar British para 100 U.I. de HBsAg, serán equivalentes a 55 U Paul Erlich de HBsAg subtipo ad. Actualmente se espera una sensibilidad obtenida de rutina abajo de 2 UI de HBsAg por mL.

Ferguson,²³ describe la definición de un estándar de HBsAg (subtipos ad) en unidades arbitrarias, éste estándar contenía 0.5 UI de HBsAg/mL y fue escogido para las condiciones de rutina de selección de donadores de sangre.

3.4. Tatuaje como Riesgo de infección del virus de la Hepatitis C.⁴⁶

En 1990 Ko realizó un estudio de 87 reclutas con tatuaje en varones jóvenes y 126 sin tatuaje como grupo control.⁴⁶

Los marcadores de hepatitis que realizaron fueron: Anticuerpos de antígeno de corazón de hepatitis B (anti-HBc), Antígeno de superficie (HBsAg), anticuerpos de hepatitis C (anti-HCV).

Los resultados obtenidos son: Hepatitis C, de los 87 individuos tatuados 11 (12.6%) fueron positivos para este marcador, contra 3 (2.4%) de los 126 individuos sin tatuaje.

El tipo de infección de hepatitis C fue 16.7% entre los individuos con múltiples sitios de tatuaje contra 11.6 % entre un simple tatuaje.

Para el antígeno de superficie (HBsAg) solo un tatuado fue positivo para HBsAg y 25 fueron portadores de HBsAg y fueron positivos para hepatitis C; mientras que 11 de los de los 62 no portadores de HBsAg fueron positivos para hepatitis C sugiriendo una negativa asociación entre el portador de HBsAg y el periodo largo de hepatitis C.

De los 126 individuos sin tatuaje, 107 fueron marcadores para HBsAg y 27 de estos son portadores de HBsAg. Entre el grupo de tatuados, 7 individuos (8.2%) presentaron ictericia después de haberse tatuado, mientras que solo 2 individuos sin tatuaje (1.6%) presentaron ictericia. Algunos individuos positivos de hepatitis C, 3 de los 14 (21%) tanto en tatuados como no tatuados, reportaron haber tenido ictericia en el pasado.

Es esencial formular una estrategia preventiva para controlar esta hepatitis transmisible por vía parenteral particularmente en el país de Taiwan y otras ciudades desarrolladas de las ciudades occidentales.

De acuerdo a este trabajo realizado se concluyó que la hepatitis C y el tatuaje son asociados también con la ictericia.⁴⁶

3.5 TATUAJES

La palabra tatuaje es una variante de tattow y tataw, todas derivadas de la palabra polinesia "ta" que significa golpear.

El capitán Cook lo transcribió fonéticamente en inglés como tatoo y de éste término se derivan los equivalentes en otros idiomas modernos.

En el área de la medicina se ha definido como unas manchas producidas por sustancias coloreadas no solubles y poco reabsorbibles, introducidas por vía transepidérmica en la dermis, donde se fija por tiempo indefinido.⁶⁴

3.5.1. HISTORIA

Se cree que la práctica del tatuaje data aproximadamente hace 8000 años en cuevas de Francia, Portugal, Rumania donde se han encontrado agujas de hueso aún con pigmento.

Los romanos creían que se trataba de una costumbre bárbara, pero los practicantes del cristianismo usaban tatuajes pequeños como pescados, X y Cruces, donde ésta costumbre subexiste actualmente en pandillas mexiconorteamericanos en la llamada marca del pachuco.⁵²

En el siglo XVIII el mismo capitán Cook popularizó el tatuaje en el Occidente especialmente entre los marinos; fue a través de él y su tripulación, que esta palabra de tatuaje (tattoo) se incorporó al idioma inglés.

Esto provocó pasión por el tatuaje que también reyes y nobles tanto de Inglaterra como de otros países se practicaron (Zar Nicolás II, el rey Jorge y la reina Olga de Grecia, el rey Oscar de Suecia, los príncipes de Dinamarca y el Kaiser Guillermo de Alemania).^{12, 52}

La primera forma de marcar la piel fue pintando la superficie, posteriormente se deseó que los colores fueran permanentes a través de 2 procedimientos:

- 1) punteando la piel con agujas y colocando pigmento.
- 2) provocando cicatrices en la piel.⁶⁴

3.5.2. Clasificación.

Los tatuajes se dividen en:

- 1.- Internacionales a) étnicos, b) decorativos c) médicos.
- 2.- Accidentales.²⁵

1.- Tatuajes internacionales:

- a) Tatuaje étnico: Se realiza no sólo con la intención ornamental, sino también social, de luto, mágica o terapéutica, ajena a la estética pura. Todas estas características se combinan de manera variable pero predomina la intención mágica. Es muy común en los indígenas de Oceanía, y en la actualidad se observa en África, especialmente en la

costa Mediterránea, y en algunos indígenas americanos (esquimales y pimas de Arizona).

- b) Tatuaje decorativo: Se practica con intención puramente ornamental. La calidad, tema y extensión de éstos tatuajes son de una variedad muy grande, el de puntos mal ordenados, hasta el filigrana, llena de arte y colorido.

La profesión: anclas, buques, sirenas, fusiles y demás armamento en marinos y soldados. La religión: cruces, escudos de David y vírgenes. La nacionalidad e ideas políticas: banderas, cruces gamadas, hoces y martillos. Conmemorativos: fechas, iniciales, dedicatorias, la imagen de alguna mascota preferida. Diseños sadistas: cráneos, dagas y sangre. Los ornamentales: figuras geométricas, realistas o fantásticas.

También existen tatuajes muy eróticos, obscenos y aberrantes.

- c) Tatuaje médico: tienen por objeto corregir alteraciones de la coloración de la piel, mediante la restitución de la apariencia pigmentada en las lesiones acrómicas o hipocrómicas (nevus, cicatrices y vitiligo), ocultación de zonas hiperpigmentadas.¹⁶

2.- Tatuajes accidentales:

Son producidos por formas no intencionales, de índole profesional, traumática o cosmética. La entrada de sustancias coloreadas tiene lugar por efracción epidérmica y también sin lesión aparente a través de los orificios sudorales y pilosebáceos.

Las partículas de plata, sílice, carbón y acero al incrustarse en la piel de algunos obreros dejan pigmentaciones que son unos verdaderos estigmas profesionales.

Entre los accidentes medicamentosos se han descrito tatuajes con agujas hipodérmicas deterioradas (morfinómanos) o por la aplicación de sustancias medicamentosas diversas como; sales de hierro, curaciones con carbón.

De origen cosmético son los tatuajes por cremas con mercurio, o por errores en la técnica de depilación electrolítica (inversión de los polos), depositándose pigmento férrico cuando se usan agujas de acero.

3.5.3. Técnica para la realización del tatuaje.

Las técnicas empleadas son la punción, la escarificación y la mixta. En la actualidad es habitual la introducción de agujas en hececillo oblicuamente en la dermis (hasta de 1 mm de profundidad) impregnadas con material colorante. En algunos dibujos que son difícil de hacer se calcan, y se marcan los contornos escarificándolos con navaja, sombreándose con aguja.⁶⁴

Los tatuadores profesionales de los puertos más importantes, usan técnicas mucho más adelantadas, tales como, vibradores eléctricos para impulsar las agujas, múltiples colorantes y desde luego gran variedad de dibujos que exhiben en sus catálogos.

Los colorantes más usados son:

Negro: carbón, óxido ferroso, dicromato de potasio.

Blanco: dióxido de titanio o de zinc.

Rojo: sulfuro de mercurio, siena, selenuro de cadmio.

Amarillo: Sulfuro de cadmio.

Verde: óxido de cromo, colorantes de flalocianina.

Azul: aluminato de cobalto.

Violeta: violeta de manganeso.

Pardo: hidrato férrico natural, sulfito básico ferroso.

En un tatuaje normal, después de la reacción inflamatoria, la piel presenta como única alteración la mancha que causa el pigmento visto por transparencia.⁵

3.5.4. Histopatología

Los pigmentos se depositan a diferentes niveles de la dermis, hay tendencia para depositarse en el tejido fibrótico que rodea a los vasos sanguíneos en la dermis superficial y media. Y también se conglomeran en los agregados densos de la dermis papilar y en general, dentro de los macrófagos o extracelularmente entre las fibras colágenas.

El material extraño en la piel produce una respuesta inflamatoria y algún grado de necrosis, debido a la interrupción del tejido. Esta es una respuesta inicial que cura en la primera o segunda semana.

Los pigmentos se depositan a diferentes niveles de la dermis, hay tendencia para depositarse en el tejido fibrótico que rodea a los vasos sanguíneos en la dermis superficial y media. Tienden también a conglomerarse en los agregados densos de la dermis papilar.

El material extraño en la piel produce una respuesta inflamatoria y algún grado de necrosis, debido a la interrupción del tejido.⁶⁴

3.5.5. Complicaciones

Son varias las complicaciones que pueden resultar en la aplicación de los tatuajes:^{30,64}

- 1) Inflamación aséptica.
- 2) Infecciones piógenas.
- 3) Infecciones no piógenas.
- 4) Tóxicos.
- 5) Sensibilización.

1. Inflamación aséptica: Todos los sitios del tatuaje se inflaman por el traumatismo que se forma y del material extraño que recibe la piel al momento de colocar el tatuaje. El eritema, el edema y las cicatrices son inevitables, pero solo son temporales. Algo del pigmento caerá al perderse la cicatriz, dependiendo de la profundidad del depósito.

2. Infecciones piógenas: En el pasado las infecciones bacterianas eran comunes en éstos casos, desde muy leve hasta casos extremos como amputaciones por necrosis de la extremidad afectada. A consecuencia de la carencia de higiene y asepsia en el instrumental que se haya utilizado se pueden observar: abscesos, erisipelas, aún gangrenas y septicemias.

3. Infecciones no piógenas: Sífilis: Beerman y Lane en el año de 1954, publican 72 casos de chancro sífilítico; un caso de sífilis tardía benigna limitada al diseño y 18 casos secundarios relacionado a la adquisición de los mismos.³⁰

Hepatitis viral: debido a lo fácilmente transmisible que resultan los virus de la hepatitis, en condiciones experimentales se ha provocado infección con solo 0,0001 mL de sangre infecciosa. Por tanto, la transmisión es posible mediante vehículos como agujas hipodérmicas inadecuadamente esterilizadas o instrumentos utilizados en el tatuaje y la perforación de orejas ésta práctica en muchas partes es ilegal.

Otras infecciones: Tuberculosis cutánea, chancroide, rubéola, tétanos.

4. Tóxicos: Intoxicación hidargírica por mercuriales.

5.- Sensibilización: Algunos de los colorantes aplicados a los tatuajes, pueden producir fenómenos locales y generales de sensibilización, como sucede con el cobalto, el cadmio y el mercurio.

6.- El traumatismo puede predisponer a la localización de algunas dermatosis. En tatuajes de coloración roja se ha observado lupus eritematoso, así como granulomas sarcoides y queratoacantomas, a la fecha existen descritos 6 casos de lupus eritematoso y 2 queratoacantomas.

3.5.6. PROCEDIMIENTOS DE ELIMINACION DEL TATUAJE

Todos los procedimientos para destatuar deberán actuar sobre la dermis, por lo tanto tendrán como consecuencia forzosa una cicatriz.

Las técnicas son muy variadas, ninguna es de elección, deberá optarse por la más adecuada según el tamaño y situación del tatuaje.

Los procedimientos de eliminación se dividen en quirúrgicos, físicos, químicos y biológicos.²⁷

3.5.6.1. Procedimientos quirúrgicos:

- a) Exéresis completa: ideal para pequeños tatuajes, teniendo en cuenta las líneas de tensión.
- b) En los tatuajes mayores se pueden realizar escisión elíptica múltiple o aplicación de injertos de espesor completo

c) Con la dermoabrasión se ha tenido buenos resultados en tatuajes pequeños como en los de mayor tamaño. Se debe de abrasar vigorosa y profundamente hasta dermis reticular, o bien hasta dermis papilar seguida de aplicación de ácido tánico.

3.5.6.2. Procedimientos físicos:

a) Nieve carbónica: se utiliza solamente en tatuajes accidentales para remover las partículas metálicas o de carbón incrustadas en la superficie de la piel. Se aplica el lápiz de nieve durante 30 segundos y a las pocas horas se forma una flictena que remueve las partículas más superficiales.

b) Rayo Laser: independientemente del color del pigmento o su composición, absorbe selectivamente la luz del rayo. Tiene un efecto evanescente más que de fotocoagulación. Esta disolución del pigmento es posteriormente seguida de una fase inflamatoria fagocítica, la que también es selectiva para el pigmento dérmico.

3.5.6.3. Procedimientos químicos:

a) Permanganato de Potasio: Sobre la superficie del tatuaje a tratar, se pasa un algodón con alcohol-éter, luego con un bisturí se efectúan escarificaciones en cuadrícula próximas y hasta de 1 mm de profundidad. Con una espátula se aplica el permanganato de Potasio en una capa fina y continua. Finalmente la curación se hace plana, seca y adherente que puede retirarse al día siguiente. Se forma una escama que cae con los colorantes a los 15 días mostrando una partícula rosada,²⁷

b) Tanato de plata. Se protege la piel cercana al tatuaje, se pincela éste con una solución concentrada de tanino, mediante punciones o escarificaciones se le introduce a dermis superficial. En seguida, se frota fuertemente con nitrato de plata, provocando una escara muy superficial que a los 15 días cae, dejando una superficie rosada que se aclara poco a poco.

3.5.6.4. Procedimientos biológicos:

a) Técnica de Ohman-Dunnesnil (1893). Introducción en la dermis de glicerolado de papoide (derivado de papaína), lo que provocaba la resorción biológica del tatuaje.²⁷

3.5.7. Psicología

La piel, fuente inagotable de narcisismo, empuja a practicar el tatuaje en muy diversas razones que van desde una simple ornamentación, signo de valentía y de erotismo, inicio de la adolescencia, símbolo mágico-religioso, aceptación en un grupo o clan determinado.

El tipo de gente que más se tatúa son los marineros, militares, prostitutas, mineros, miembros de pandillas juveniles y personas que han estado en prisiones.²⁶

Normalmente el promedio de la edad en que inician esta clase de práctica son los 18 años; el hecho de tener un tatuaje tiene poca importancia desde el punto de vista psiquiátrico, pero si existe un segundo y un tercero es más factible que se tenga algún problema.

También se considera muy importante el riesgo que produce el tatuaje con la infección del virus de la hepatitis, ya que éste virus es muy resistente al medio ambiente y que existen varias formas de transmisión que son, por la exposición parenteral o percutánea, como ocurre con pinchazos de agujas o inyecciones con instrumentos sin esterilizar, como sucede en los tatuajes.

Bromberg señala dos tipos de hombres afectos a tatuarse: el primer grupo lo constituyen varones adultos, evidentemente exhibicionistas, por lo general muy viriles, satisfechos en cuanto a sus dibujos y tratando siempre de ampliar sus colecciones con nuevos diseños, en un afán de mostrarse mejor para sus lides amorosas.

El segundo grupo lo integran jóvenes que desean superar sus sentimientos de inferioridad, identificándose mediante el tatuaje con hombres fuertes; prefieren por tal motivo dibujos de guerreros, armas, animales feroces. Su decisión no es narcisista, sino influida por el deseo de simular un status de machismo que se anhela, casi siempre bajo la presión de los compañeros o por el miedo de ser llamado cobarde. No es improbable la existencia de ciertos factores homosexuales latentes.

El lugar elegido para tatuarse es casi siempre el antebrazo derecho, el pecho, los muslos, la espalda y los órganos sexuales en sucesión de frecuencia.

En la mujer ésta práctica es mas reservada, actualmente prefiere dibujos pequeños y delicados como: pájaros, mariposas, corazones, signos zodiacales, iniciales de novios o esposos. Los tatuajes pequeños o grandes, por regla general son de significado sexual, la mayor parte en lugares ocultos, dibujados casi siempre por el amante.

Los homosexuales frecuentemente tienen tatuajes en los glúteos, algunos de ellos banales, como nombres, flores, labios etc.

Solowleja en 1930, en un estudio de 136 delincuentes, llegó a la conclusión de que la práctica del tatuaje es uno de los primeros signos de desviación en la conducta dentro de la infancia o en la adolescencia. Así como la intención manifiesta de borrar los mismos se considera un dato de rehabilitación en los reos.²⁶

Los tatuajes se ven con cierta frecuencia en drogadictos heroínómanos.

Se concluye diciendo que el deseo impulsivo de poseer un tatuaje, muchas veces es inducido por la influencia de amigos. Frecuentemente los hombres que tienen tatuajes se los efectuaron estando alcoholizados y usualmente los amigos que le acompañaban también estaban tatuados, culminación gráfica de aventuras con muchísimo sexo.

¿Qué utilidad práctica nos puede dejar todo lo anterior?.. Es preocupante ver como día con día aumenta el número de tatuados en nuestra sociedad. Una vez aplicado el tatuaje, la remoción del mismo por cualquier método es difícil.²⁶

En base a éstos antecedentes sobre el tatuaje se conoce que aproximadamente el 0.1 al 1% de las personas adultas son portadoras asintomáticas y alrededor del 5% de los casos reconocidos de infección aguda por HBV pueden convertirse en portadores del HBV. Algunos pacientes pueden dejar de ser portadores de forma espontánea, pero la mayoría continúa siéndolo más de seis meses después de la infección aguda. Los individuos con mayores probabilidades de ser portadores en el largo plazo son:

- 1) los no caucásicos,
- 2) los hombres y
- 3) las personas inmunosuprimidas.

El portador puede ser infeccioso o no. Ninguna prueba actualmente disponible permite establecer esta diferenciación, pero también en este caso diversos tipos de pacientes parecen estar más predispuestos a ser portadores infecciosos:

- 1) los que no han tenido una infección reciente,
- 2) los que presentan un título elevado de anticuerpos anti-HBc,
- 3) los que tienen HBsAg detectable y
- 4) los que están inmunocomprometidos.

4. OBJETIVO.

El objetivo del presente trabajo es demostrar si el antecedente de tatuaje incrementa las probabilidades de seropositividad para los marcadores de Hepatitis y establecer la causa fundamental por lo que son excluidos.

5. MATERIAL Y MÉTODOS.

Donadores.

Se determinaron las técnicas inmunoenzimáticas EIA para la detección del virus de superficie de la hepatitis B (HBsAg): anticuerpos contra el virus de la hepatitis C (HCV) y anticuerpos totales contra el Antígeno Core del virus de la hepatitis B (HBcAg), éstas tres técnicas se hicieron con los reactivos de la casa comercial Abbott División Diagnósticos.

Se evaluaron 35 donadores de sangre con tatuajes y como grupo control se tomaron 5331 donadores sin tatuajes y mediante una historia clínica previa se seleccionaron los donadores aptos. La valoración y selección de los donadores fue realizada por el médico adscrito al Departamento de Banco de Sangre, con un cuidadoso interrogatorio y una minuciosa exploración física como son: los signos vitales (peso, temperatura, pulso, respiración, presión arterial), postura, aspecto físico, estado nutricional, edad aparente, aspecto de enfermedad orgánica o funcional, estado emocional en relación con la enfermedad, etc.

Para el grupo control, solo se tomó en cuenta el número de donadores que ingresaron a partir de junio de 1995 a diciembre de 1995 y del mes de enero a diciembre de 1996 seleccionando los seropositivos de cada marcador de la hepatitis (HBsAg, anti-HCV y de anti-HBc) siendo un total de 5331 donadores registrados en éstos periodos.

Crterios de Seleccin de Donadores con tatuaje

Para la seleccin de los donadores con tatuaje se tomaron en cuenta las siguientes caractersticas:

- Fecha de Donacin (fecha de donacin/da/mes/año).
- Nmero progresivo correspondiente a la entrada al Banco de Sangre.
- Edad de cada donador.
- Sexo (masculino en todos los donadores estudiados).
- Tiempo del tatuaje.
- El Punto de Corte de cada corrida depende de cada uno de los ensayos inmunoenzimtico y la absorbancia de cada muestra de los donadores con tatuaje.

6. METODOLOGA

La tcnica de ELISA es la prueba de diagnstico de la hepatitis desde 1968. Actualmente en la mayora de pases occidentales emplean los anlisis inmunoenzimticos que son sensibles, rpidos, especficos y relativamente baratos.

El anlisis de la enzima ligada a un inmunoabsorbente inerte ELISA o "Enzyme Linked Immunosorbent Assay" corresponde a un anlisis inmunoenzimtico heterogneo, o sea que el antgeno o el anticuerpo primero se fija a un soporte inerte y luego se hace reaccionar con el antgeno o anticuerpo correspondiente, que estar marcado con una enzima (conjugado); se lava el conjugado que no reaccion y se mide la capacidad de hidrlisis de la enzima sobre su correspondiente sustrato. Se determina el grado de transformacin de un sustrato incoloro a un producto coloreado por medio de un espectrofotmetro o en un equipo automatizado.

Técnica de ensayo inmunoenzimático cualitativo *in vitro* para la detección del Antígeno de la Hepatitis B de superficie Auszyme Monoclonal de tercera generación en suero o plasma humano.

Reactivos

Antígeno de la Hepatitis B de superficie HBsAg (AUSZYME Monoclonal, Abbott Laboratorios División Diagnóstico).

1. Esferas recubiertas de anti-HBs (mouse monoclonal). Anticuerpos para Antígeno de superficie de Hepatitis B.
2. 2 frascos conjugado monoclonal (25 mL cada uno). Anticuerpos para Antígeno de superficie de Hepatitis B (mouse monoclonal): Peroxidasa. Concentración mínima: 0.02 µg/mL en tampón TRIS con proteína estabilizadora. Medios de conservación: sulfato de gentamicina y timerosal con colorante rojo no. 33.
3. Un frasco de 12 mL de control positivo HBsAg humano 9 ± 2 ng/mL en tampón de TRIS con proteínas estabilizadoras. Medios de conservación: sulfato de gentamicina y timerosal con colorante azul de bromofenol.
4. Un frasco de 9 mL de control negativo. Plasma humano recalcificado, no reactivo para HBsAg y antiHBs. Medios de conservación: sulfato de gentamicina y timerosal.
5. Una botella (10 tabletas)/2 botellas (40 tabletas cada una) de OPD (o-fenilendiamina·2HCl). 12.8 mg de OPD/tableta.
6. Una botella (55mL)/2 botellas (220 mL cada una) de diluyente para OPD (o-fenilendiamina·2HCl). Tampón de citratos-fosfatos con 0.02% de peróxido de hidrógeno.
7. El reactivo para suspender la reacción se puede suministrar como accesorio del kit Abbott Auszyme monoclonal y consiste en: Ácido sulfúrico 1N (v/v).
8. Charolas de 20 ó 60 cavidades.

PROCEDIMIENTO DEL ENSAYO TIPO "C".

Se pipetearon 200 μL de cada control o muestra en cada cavidad de la charola (3 controles negativos y dos controles positivos azul), se adicionaron 50 μL de conjugado (rojo) a cada cavidad incluyendo muestras y controles, inmediatamente se añadieron las esferas y se cubrieron las charolas con un folio adhesivo agitándolas suavemente para eliminar burbujas de aire que hayan quedado atrapadas.

Se incubaron las muestras a 40°C por 75 a 80 minutos en un baño-maria o en un incubador dinámico COMMANDER.

Una vez transcurrido el tiempo de incubación, se retiraron los folios adhesivos de las charolas, se aspiraron y lavaron las esferas con agua destilada o desionizada para completar un volumen total de lavado de 11 a 18 mL (el lavador puede utilizarse automático o manual).

Se pipetearon 300 μL de solución de sustrato (OPD) recién preparada conforme a las indicaciones de la casa comercial; después se incubaron las muestras a temperatura ambiente 30 \pm minutos, sin la presencia de luz, para evitar la oxidación del sustrato.

Una vez terminada la incubación se agregó 1ml de ácido sulfúrico 1 N (v/v) a cada muestra para detener la reacción enzimática y proceder a leer en un espectrofotómetro a 492 nm y la Absorbancia de cada muestra y control dentro de las 2 horas que siguen a la adición del ácido.

Técnica de ensayo inmunoenzimático cualitativo *in vitro* para la detección de anticuerpos contra el virus de la de la Hepatitis C (HCV recombinante) de segunda generación en suero o plasma humano.

Reactivos

Anticuerpos contra el virus de la Hepatitis C (HCV EIA de Segunda Generación, Abbott laboratorios División Diagnósticos).

1. Esferas recubiertas de antígeno (ADNr) (*E. coli*/levadura).
2. Tres frascos (1 mL cada uno)/3 frascos (5 mL cada uno) de conjugado concentrado. Anticuerpo anti-IgG humana (cabra): peroxidasa (rábano picante). Concentración mínima: 0.02 µg/mL en tampón TRIS con suero bovino y con colorante rojo No. 33. Medios de conservación: Gentamicina al 0.01% (p/v) y timerosal al 0.01% (v/v).
3. Tres frascos (19 mL cada uno)/3 frascos (95 mL cada uno) de diluyente de conjugado con suero bovino y de cabra (concentración mínima: 1% (v/v) en tampón TRIS). Medios de conservación: Gentamicina al 0.01% (p/v) y timerosal al 0.01% (v/v).
4. Un frasco (2 mL)/2 frascos (2 mL cada uno) de control positivo. Plasma humano inactivado, positivo para anticuerpos contra HCV. Título mínimo: 1:2. Medio de conservación: azida sódica al 0.1% (p/v).
5. Un frasco (2 mL)/ 2 frascos (2 mL cada uno) de control negativo. Plasma humano, negativo para anticuerpos contra HCV. Medio de conservación: azida sódica al 0.1% (p/v).
6. Dos frascos (20mL cada uno)/4 frascos (100 mL cada uno) de diluyente de muestras con tampón TRIS, Triton X-100 al 2% (v/v), lisado de *E. coli* CKS, extracto de levadura/SOD y suero bovino y de cabra. (concentración mínima: 1%, v/v) Medio de conservación: azida sódica al 0.1% (p/v).
7. Una botella (10 tabletas)/ 2 botellas (40 tabletas cada una) de OPD (o-fenilendiamina-2HCL), 12.8 mg de OPD/tableta.
8. Una botella/55 mL)/2 botellas (220 mL cada una) de diluyente para OPD (o-fenilendiamina-2 HCL). Tampón de citratos-fosfatos con 0.02% (v/v) de peróxido de hidrógeno.
9. Ácido sulfúrico 1N (v/v).
10. Charolas de 20 o 60 cavidades.

Dilución de muestras:

Se distribuyó 10 μL de cada control o muestra en tubo de ensayo individual y después se agregaron 400 μL del diluyente de muestras a cada tubo, mezclando y agitando adecuadamente.

Se transfirieron 200 μL de cada muestra o control diluido a la cavidad correspondiente de la placa de reacción.

Primera Incubación:

Se añadió cuidadosamente una esfera en cada cavidad que contenga una muestra o un control, se cubrieron las charolas con un folio adhesivo agitándolas suavemente para eliminar burbujas de aire que hayan quedado atrapadas.

Se incubaron las muestras a $40 \pm 2^\circ\text{C}$ durante $1 \text{ h} \pm 5 \text{ min}$, en un baño-María o en un COMMANDER incubador dinámico.

Una vez transcurrido el tiempo de incubación, se retiraron los folios adhesivos de las charolas, se aspiraron y lavaron las esferas con agua destilada o desionizada para completar un volumen total de lavado de 11 a 18 mL (el lavador puede utilizarse automático o manual).

Segunda Incubación:

Se pipetearon 200 μL de conjugado diluido en cada cavidad que contenga una esfera, se cubrieron con un folio adhesivo agitándolas suavemente para eliminar burbujas de aire que hayan quedado atrapadas.

Se incubaron en un baño-María o en un COMMANDER incubador dinámico a $40 \pm 2^\circ\text{C}$ durante $30 \pm 2 \text{ min}$.

Se retiró cuidadosamente el folio adhesivo y se aspiró el líquido y se lavaron cada esfera como en la primera incubación.

Se pipetearon 300 μL de solución de sustrato (OPD) recién preparada conforme a las indicaciones de la casa comercial; después se incubaron las muestras a temperatura ambiente durante $30 \pm 2 \text{ min}$ sin la presencia de la luz para evitar la oxidación del sustrato.

Una vez terminada la incubación se agregó 1 mL de ácido sulfúrico 1 N (v/v) a cada muestra para detener la reacción enzimática y proceder a leer en un espectrofotómetro a 492 nm y así determinar la Absorbancia de cada muestra y controles dentro de las 2 horas que siguen a la adición del ácido.

Técnica de ensayo inmunoenzimático cualitativo *in vitro* para la detección de anticuerpos totales para el Antígeno del virus de la Hepatitis B de corazón (recombinante) CORZYME en suero o plasma humano.

Reactivos.

Anticuerpos totales para el Antígeno de la Hepatitis B de corazón (recombinante CORZYME), Abbott Laboratorios División Diagnóstico.

1. Esferas recubiertas del antígeno del virus de hepatitis B de corazón (*E. coli* recombinante).
2. Un frasco (20 mL/1 frasco 100 mL) anticuerpos de la hepatitis B de corazón (humano): conjugado peroxidasa. Concentración mínima: 0.02 µg/ml. Preservativo: Gentamicina 0.008% (p/v), Timerosal 0.01% (p/v).
3. Un frasco (3mL)/2 frascos (3 mL cada uno) plasma humano recalcificado como control positivo, positivo para anti-HBc y anti-HBs, no reactivo para HBsAg y anti-HIV-1. Concentración de anti-HBc humano: 125 ±100 PEI U/mL. Medios de conservación: gentamicina 0.01% (p/v), timerosal 0.01% (p/v).
4. Un frasco (4.5 mL)/2 frascos (4.5mL cada uno) plasma humano recalcificado como control negativo, no reactivo para HBsAg, anti-HBs, anti-HBc y anti-HIV-1. Medios de conservación: gentamicina 0.01% (p/v), timerosal 0.01% (p/v).
5. Una botella (10 tabletas)/2 botellas(40 tabletas cada una) de OPD (o-fenilendimamina·2HCL). 12.8 mg de OPD/tableta.
6. Una botella (55 mL)/2 botellas (220 mL cada una) de diluyente para OPD (o-fenilendiamina·2 HCL). Tampón de citratos-fosfatos con 0.02% (p/v) de peróxido de hidrógeno.
7. Ácido sulfúrico 1 N (v/v).
8. Charolas de 20 o 60 cavidades.

PROCEDIMIENTO DEL ENSAYO

Se pipetearon 200 μL de conjugado dentro de cada cavidad no olvidando la colocación de los controles, se pipeteó 100 μL de controles (3 negativos y 2 positivos) y las muestras a analizar. Se añadieron las esferas en cada cavidad donde están las muestras y controles, se cubrieron las charolas con un folio adhesivo agitándose suavemente para eliminar las burbujas de aire que hayan quedado atrapadas.

Procedimiento A: Incubar la charola a 38 a 41° C por 2 h \pm 5 min.

Retirar cuidadosamente el folio adhesivo y desecharlo. Aspirar el líquido y lavar cada esfera con agua destilada o desionizada para completar un volumen total de lavado de 11 a 18 mL.

Se pipetearon 300 μL de solución de sustrato recién preparada conforme a las indicaciones de la casa comercial; después se incubaron las muestras a temperatura ambiente 30 \pm 5 min sin la presencia de luz para evitar la oxidación del sustrato.

Una vez terminada la incubación se agregó 1 ml de ácido sulfúrico a cada muestra para detener la reacción enzimática y proceder a leer en un espectrofotómetro a 492 nm y así determinar la Absorbancia de cada muestra y controles dentro de las 2 horas que siguen a la adición del ácido.

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La estadística de la tesis que se presenta, es la prueba de probabilidad exacta de Fisher, es una técnica no paramétrica para analizar datos discretos, cuando las 2 muestras independientes son pequeñas y son tomadas al azar. Los puntajes se representan mediante frecuencias en una tabla de contingencia de 2 x 2.

- I. *Hipótesis de nulidad:* Ho: Donadores tatuados con marcadores de hepatitis (HBsAg, HCV, HBc). Ha: Donadores sin tatuaje con marcadores de hepatitis (HBsAg, HCV; HBc).
- II. *Prueba estadística:* Esta prueba necesita determinar la significación entre dos muestras independientes, y como valor de N es pequeño, se seleccionó la prueba de Fisher.
- III. *Nivel de significación:* Sean $\alpha = 0.05$; $\alpha = 0.01$ y $N = 35$

(1) HBsAg	Con Tatuaje	Sin Tatuaje
	0	12
	35	5319
(2) HCV	Con Tatuaje	Sin Tatuaje
	0	15
	35	5316
(3) HBc	Con Tatuaje	Sin Tatuaje
	1	135
	34	5196

Tabla No. 3 Tablas de Contingencia de 2 x 2.

$$P_1 = 0.999$$

$$P_2 = 0.594$$

$$P_3 = 0.999$$

H_0 : factores independientes

= Nivel de significancia

$$\alpha = 0.05 = 5/100$$

$$\alpha = 0.01 = 1/100$$

H_A = dependientes

Paquete Software versión : **SPSS VERSIÓN 10.0.**

8. RESULTADOS

Se contabilizaron mes por mes a los donadores ingresados no tatuados y tatuados del periodo comprendido de junio de 1995 a diciembre de 1996, y a los donadores no tatuados se tomaron como referencia para nombrarlos donadores control por carecer de tatuaje.

Se revisaron todos los resultados de las absorbancias y punto de corte de los 3 marcadores de hepatitis (Antígeno de superficie HBsAg, Hepatitis C, Hepatitis B de corazón HBcAg), de los donadores control y se reportaron mes con mes el ingreso de ellos y la positividad

AÑO 1995 Marcadores de hepatitis positivos en donadores control.

Mes	No. de donadores	HBsAg	HCV	HBc
Junio	320	0	3	9
Julio	236	0	0	4
Agosto	355	3	0	7
Septiembre	301	0	0	10
Octubre	231	0	0	7
Noviembre	229	0	1	2
Diciembre	227	1	0	4

AÑO 1996 Marcadores de hepatitis positivos en donadores control.

Mes	No. De donadores	HBsAg	HCV	HBc
Enero	269	1	1	5
Febrero	256	0	0	5
Marzo	258	1	2	5
Abril	264	0	1	5
Mayo	290	0	1	5
Junio	342	0	1	5
Julio	309	1	1	5
Agosto	328	4	1	5
Septiembre	288	1	2	5
Octubre	313	0	1	5
Noviembre	293	0	0	5
Diciembre	258	0	0	5

Se seleccionaron a los donadores con tatuaje en el periodo comprendido de junio de 1995 a 1996 y se encontraron a 35, de los cuales se revisaron sus resultados obtenidos en esa corrida, el punto de corte y la absorbancia de cada marcador de hepatitis, día, mes, año.

De los 5331 donadores control y 35 donadores tatuados estudiados, se encontró que el marcador de hepatitis con mayor prevalencia fue la determinación de Acs totales contra el antígeno de corazón del virus de la Hepatitis B, anti-HBc; 135 donadores positivos de un total de 5331 (2.5%) y 1 donador con la presencia del tatuaje para éste marcador (2.7%).

Para el marcador de Hepatitis C anti-HCV de los donadores control, 15 fueron positivos de 5331 (0.28%) de donadores, y no hubo ningún donador positivo con tatuaje para éste marcador.

Para el Antígeno de Superficie de Hepatitis B (HBsAg), 12 donadores normales o control, dieron positivos de 5331 (0.22%) donadores recibidos y no hubo ningún donador con tatuaje para éste marcador. Tabla No. 4.

	Hepatitis B Superficie	HCV	Hepatitis B (Core)
Donadores Control 5331	12 (0.22%)	15 (0.28%)	135 (2.5%)
Donadores con tatuaje 35	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.7%)
Total 5366			

Tabla No. 4 Tabla de Resultados.

No se descartó la edad de los donadores, ya que se llevó a cabo al azar y esta edad fluctúa de 18 a 65 años entre ambos grupos, ni tampoco se tomó en cuenta el tiempo del tatuaje en estos donadores reportados, porque también se llevaron al azar y el tiempo varía de 2 a 25 años del tatuaje; por lo tanto se consideraron al principio como donadores con factor de riesgo para algún marcador de Hepatitis.

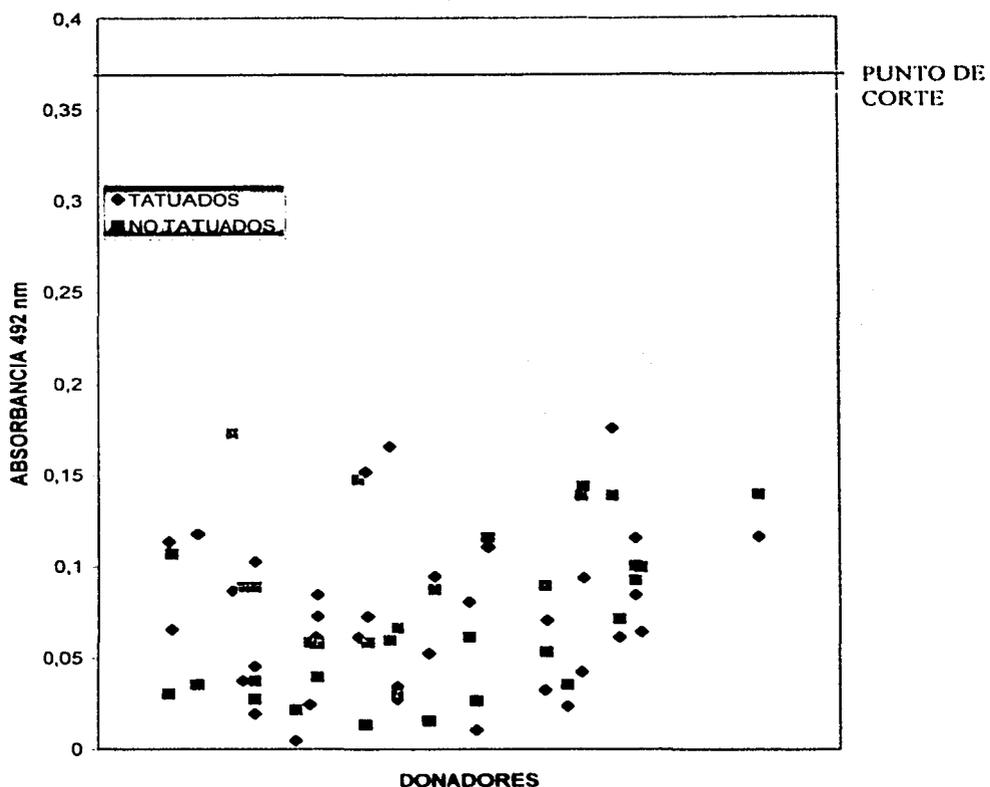
Se graficaron los resultados de un donador control y un donador no tatuado con su respectiva absorbancia y punto de corte, cada marcador con su respectiva gráfica.

Gráfica 1. Se consideraron todos los donadores negativos para el marcador de HBsAg con un valor de Absorbancia por abajo del punto de corte de 0.0279. Y este punto de corte representa la media de la Absorbancia de los donadores control y es obtenido a partir de los controles del equipo.

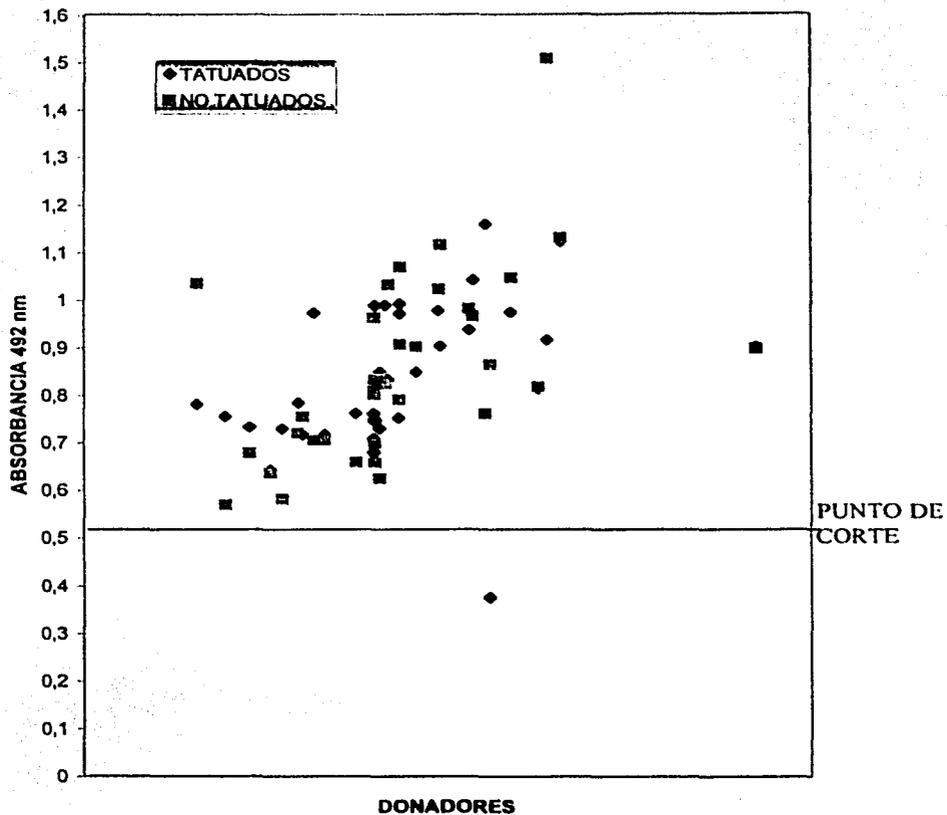
Gráfica 2. Se consideraron todos los donadores negativos para el marcador de HCV por abajo del punto de corte de 0.364, y este valor obtenido es la media de la Absorbancia de los donadores control y fue obtenido a partir de los controles del equipo.

Gráfica 3. Se consideraron todos los donadores negativos para el marcador de HBe por arriba del punto de corte de 0.5176, y este valor obtenido es la media de la Absorbancia de los donadores control y fue obtenido a partir de los controles del equipo.

Y una vez que se reportaron los resultados, se observó que tan solo un donador con tatuaje presentó positividad para el marcador del antígeno core del virus de la Hepatitis B (recombinante) anti-HBe con una Absorbancia de 0.274 y un punto de corte de la corrida de 0.450, con un tiempo del tatuaje de 19 años.



Gráfica 2. Distribución de donadores tatuados y no tatuados para HCV. Método de ELISA. Se consideraron todos los donadores negativos para el marcador HCV con valores de Absorbancia por abajo del punto de corte, 0.364. El punto de corte representa la media de la Absorbancia de los donadores ensayados y es obtenido a partir de los controles del equipo HCV de segunda generación.



Gráfica 3. Distribución de donadores tatuados y no tatuados para HBe. Método de ELISA. Se consideran todos los donadores negativos para el marcador HBe con valores de Absorbancia por arriba del punto de corte, 0.5176. El punto de corte representa la media de la Absorbancia de los donadores ensayados y es obtenido a partir de los controles del equipo.

9. DISCUSION

De los 5331 donadores estudiados y los 35 donadores con tatuaje, se encontró que el marcador de hepatitis con mayor prevalencia fue la determinación de anticuerpos totales del antígeno core para hepatitis "B".

En donadores control se encontró que la prevalencia de marcadores de superficie de hepatitis "B" y hepatitis "C" son similares a las reportadas en la bibliografía, indicando que los resultados están dentro de un parámetro normal de acuerdo a nuestra zona geográfica y las costumbres de nuestro país.

En ambos marcadores no se encontró positividad en el grupo de donadores con tatuaje.

Dentro del marcador que tuvo mayor prevalencia (anticuerpos contra antígeno core), se puede observar que es similar en donadores control (2.5%) y donadores con tatuaje (2.7%). Esto nos lleva a pensar que la presencia del tatuaje no influye de manera directa como un factor de riesgo muy alto en la positividad a este tipo de marcadores.

La tendencia en los bancos de sangre del país es excluir en forma permanente a los donadores con tatuaje. Sin embargo en una revisión de la NOM y de la AABB, encontramos que toda persona con tatuaje es excluida para donación por un año.

Relacionando el presente estudio con esta tendencia, podríamos injerir que ésta política de los bancos de sangre, no tendría razón de ser. Sin embargo, si analizamos más detenidamente el proceso que sigue una técnica de tatuaje y la historia personal de la gente que realiza estas prácticas, podemos darnos cuenta de algunos aspectos. En primer lugar el procedimiento de tatuaje constituye un riesgo inmediato (que sustenta la razón por la cual se excluyen un año) ya que el equipo utilizado queda expuesto en forma directa con la sangre del individuo, lo cual es una vía de entrada para inyecciones virales. Este tipo de equipo son utilizados de persona a persona sin procedimientos de asepsia.

En segundo lugar, el tipo de individuo que se practica los tatuajes es muy peculiar. Encontramos que era común en poblaciones de presos, marineros, prostitutas (grupos de alto riesgo por promiscuidad, drogas y alteraciones de conducta); y que en las últimas fechas se ha visto incrementado el uso de tatuaje en población joven, particularmente estudiantil, la

cual se suma a estos grupos básicamente por seguir una moda o ser aceptados en determinados grupos, lo cual los hace a veces individuos de riesgo.

En el presente estudio, en un año y medio se recibieron solamente 35 donadores con tatuaje, lo que equivale a un 0.6% del total de donadores, sabiendo de antemano que como ya existe una Norma Oficial Mexicana en la cual excluye definitivamente aquellos donadores que tengan un tatuaje menor de un año, el examen de admisión es más estricto en la selección de los donadores de sangre. Como ya se mencionó anteriormente, que en la actualidad la población estudiantil de 20 años hacia arriba, se ha estado incrementando el uso de tatuajes tanto en mujeres como de varones de cualquier nivel social, y sería muy importante hacer el interrogatorio mas minucioso para descartar promiscuidad y personas que hayan estado presos en alguna cárcel.

10. CONCLUSIONES

1. De acuerdo al objetivo planteado, se encontró que el antecedente de tatuaje, no incrementa las probabilidades de seropositividad para los marcadores de Hepatitis.
2. La NOM excluye por 1 año a los donadores con tatuaje, lo que es sustentable por el tipo de procedimiento que se utiliza al realizar el tatuaje.
3. Los Bancos de Sangre del país fuera de la NOM, excluyen a los donadores con tatuaje en forma definitiva por el lapso de un año, lo que también es aceptable, si se consideran que se recibe solo un 0.6% de donadores tatuados y que el costo-beneficio para el paciente, así lo reclama.

11. RECOMENDACIONES

1. Sería conveniente realizar un estudio similar al presente, estudiando los mismos marcadores de hepatitis (HBsAg, HBcAg, HCV) VIH y otras infecciones de origen sexual con esta población de donadores jóvenes para comprobar si realmente el tatuaje es una causa muy importante de exclusión definitiva de donación, utilizando varias técnicas enzimáticas para asegurar la calidad de los productos obtenidos en los Bancos de sangre y excluir definitivamente a los donadores con tatuaje.

12. GLOSARIO

Acrodermatitis: inflamación de la piel de las extremidades.

Anemia aplásica: caracterizada por gran disminución de la formación de eritrocitos y Hemoglobina, y asociada por lo general con granulocitopenia y trombocitopenia pronunciadas, como resultado de hipoplasia o aplasia medular.

Toda condición en la cual el No. de glóbulos rojos (g.r.) por milímetro cúbico, la cantidad de Hemoglobina (Hb) en 100 mL de sangre y el volumen de g.r. por cada 100 mL de sangre son inferiores a lo normal, clínicamente, se refiere en general a la concentración de material transportador de oxígeno en un volumen determinado de sangre, en contraste con las cantidades totales, como la oligocitemia, oligocronemia y oligohemia. La anemia se manifiesta frecuentemente con palidez de la piel y mucosas, disnea, palpitaciones cardiacas, soplos sistólicos suaves, letargia y fatigabilidad.

Angiomas: Tumor caracterizado por la hiperplasia del tejido vascular sanguíneo, hemangioma, o linfático, linfagioma.

Anorexia: disminución del apetito; aversión a la comida.

Artralgias: artrodinia; dolor intenso en una articulación.

Ascitis: hidroperitoneo; dropsia abdominal; acumulación de líquido seroso en la cavidad abdominal.

Atrofia papilar: Disminución del volumen y peso de un órgano por defecto de nutrición. Por extensión, reducción del volumen de la célula, tejido u órgano de origen patológico.

Resorción aguda del hueso en un segmento de miembro, por traumatismo, congelación o lesión nerviosa, con trastornos generales y edema local.

Bronquítis: inflamación de la mucosa del árbol bronquial.

Carótida: Arteria principal del cuello.

Cefalalgia: Dolor de cabeza.

Cirrosis: enfermedad progresiva del hígado, caracterizada por daños difusos de las células del parénquima hepático con regeneración nodular, fibrosis y alteraciones de la arquitectura normal; se asocia con insuficiencia funcional de las células hepáticas e interferencia en la irrigación sanguínea del hígado, con producción frecuente de ictericia, hipertensión portal, ascitis, y finalmente, insuficiencia hepática.

Conjuntiva: Delicada membrana que tapiza los párpados (conjuntiva palpebral) y cubre la porción anterior del globo ocular (conjuntiva bulbar u ocular), formando en conjunto un saco conjuntival con fondos ciegos en los pliegos palpebrooculares.

Convergencia: Acción y efecto de converger, o sea que 2 o más líneas se dirijan a unirse hacia un punto común. En fisiología, movimiento coordinado de los ojos por el cual los ejes ópticos se reúnen en un objeto próximo y se obtiene la formación de una imagen.

Convulsión: violento espasmo o serie de sacudidas de la cara, el tronco o las extremidades.

Córnea: Disco transparente engastado en la esclerótica, que forma la parte anterior de la cara externa del globo ocular. Está compuesto de 5 capas: epitelial, membrana elástica anterior o basal anterior (membrana de Bowman o de Reichert), la capa de sustancia propia, la basal posterior (membrana de Demours o de Descemet) y una capa de células endoteliales.

Diapasón: Varilla metálica en forma de U empleada en el diagnóstico de los trastornos de la audición.

Diplopía: Visión doble de los objetos, debida al trastorno de la coordinación de los músculos motores oculares. Es binocular generalmente.

Edema: acumulaciones de cantidades excesivas de líquido en células, tejidos o cavidades serosas.

Encefalitis: cefalitis; inflamación del cerebro.

Endocarditis: inflamación del endocardio.

Erupciones: Aparición en la piel , con fiebre o sin ella, de enrojecimiento o prominencias, o de ambas cosas a la vez; exantema. Lesión cutánea; mácula, pápula, pústula, etc.; Salida de un órgano fuera de las partes que lo envuelven, a consecuencia de su desarrollo natural, como la salida de los dientes.

Esclerótica: Membrana exterior del ojo, blanca, dura, fibrosa, con una abertura grande anterior en la que se encaja la córnea (disco transparente engastado en la esclerótica, que forma la parte anterior de la cara externa del globo ocular). Está compuesto de 5 capas: epitelial, membrana elástica anterior o basal anterior (membrana de Bowman o de Reichert), la capa de sustancia propia, la basal posterior (membrana de Demours o de Descemet) y una capa de células endoteliales), y otra posterior, pequeña, que da paso al nervio óptico.

Esofágicas.- relativo al esófago.

Exantemas: erupción cutánea que es un síntoma de enfermedad aguda virósica o cóccica, como escarlatina o sarampión.

Fotofobia: Intolerancia anormal para la luz, especialmente la provocada por afecciones oculares.

Gingivorragias: Hemorragia de las encías.

Glomerulonefritis: enfermedad renal caracterizada por cambios inflamatorios bilaterales en los glomérulos, que no se deben a infección de los riñones.

Hemorragia: Hemorrea; sangrado; escape de sangre a través de la pared de vasos rotos o no rotos.

Hepatomegalia: megalohepatitis; agrandecimiento del hígado.

Hepatopatía: enfermedad del hígado.

Hemocromatosis: trastorno del metabolismo del hierro caracterizado por aumento de absorción de hierro ingerido, saturación de la proteína fijadora de hierro y deposición de hemosiderina en los tejidos, especialmente hígado, páncreas y piel. Puede haber cirrosis hepática, diabetes bronceada, pigmentación bronceada de la piel y eventual insuficiencia cardíaca, también puede deberse a la administración de grandes cantidades de hierro por vía oral, por inyección o en forma de transfusiones sanguíneas.

Hemofílicos.- 1.- relativo a la hemofilia. 2.- persona que sufre de hemofilia. Trastorno hereditario de la sangre caracterizado por tendencia permanente a hemorragias espontáneas o traumáticas y debido a un defecto de la facultad de coagulación de la sangre.

Hipertensión portal: presión sanguínea elevada.

Portal H, en el sistema portal como se observa en la cirrosis hepática y otros trastornos que producen obstrucción de la vena porta.

Hipertrofia: Desarrollo exagerado de los elementos anatómicos de una parte u órgano sin alteración de su estructura, que da por resultado el aumento de peso y volumen del órgano.

Ictericia: coloración amarillenta del integumento, la esclerótica y los tejidos profundos y excreciones, debida a pigmentos biliares que aumentan en el suero.

Insuficiencia Renal: 1.- falta de función o fuerza completa. 2.-Incompetencia.

Renal: función defectuosa de los riñones con acumulación de productos de desecho (en particular nitrogenados) en la sangre.

Linfoadenopatías: Linfo.-prefijo que interviene en la formación de palabras relacionadas con la linfa.

Adenopatía: tumefacción o tumoración correspondiente a un agrandamiento mórbido de los ganglios linfáticos.

Linfa: líquido transparente, a veces ligeramente amarillento y opalescente, que se encuentra en los tejidos del cuerpo, pasa por los vasos linfáticos a través de los ganglios linfáticos y ocasionalmente se incorpora a la circulación sanguíneo venosa. La linfa esta compuesta por una parte líquida transparente, un número variable de leucocitos (principalmente linfocitos) y algunos glóbulos rojos.

Miocardopatía: enfermedad del miocardio como clasificación de enfermedad se usa con diferentes significados, pero la organización mundial de la salud lo ha limitado a: proceso patológico primario del músculo cardíaco en ausencia de una etiología subyacente conocida.

Nefritis: inflamación de los riñones.

Neumonías: pulmonía; inflamación del parénquima pulmonar caracterizada por la consolidación de la parte afectada y porque los espacios alveolares están llenos de exudados, células inflamatorias y fibrina. La mayor parte de los casos se deben a infección por bacterias o virus, y algunos a inhalación de sustancias químicas o traumatismo de la pared torácica, con una pequeña minoría debida a rickettsias, hongos y levaduras. La distribución puede ser lobular o sementaria, cuando es lobular y se asocia a bronquitis se llama bronconeumonía.

Otalgia: Dolor de oídos.

Otorrea. Flujo o derrame, especialmente el purulento, por el conducto auditivo externo.

Otoscoopia: Examen del oído por medio del otoscopio.

Otoscopio: Instrumento adecuado para el examen del conducto auditivo, membrana timpánica u oído medio.

Pabellón : Expansión dilatada en el extremo de un paso, tubo sonda o conducto. Del oído. **Oreja. Auricular:** Relativo a una aurícula (Pabellón de la oreja) o al oído. Punto craneométrico correspondiente a la abertura del conducto auditivo externo.

Papilas: Elevación pequeña cónica de la piel y mucosas principalmente, o de otra parte.

Pápula: pequeña elevación sólida y circunscripta de la piel que afecta en forma predominante la epidermis o la dermis, y que depende del tipo de proceso patológico.

Periférico: 1.- situado en la periferia o relativo a ésta. 2.- Situado más cerca de la periferia de un órgano o parte del cuerpo en relación con un punto de referencia específico, lo contrario de central (centralis).

Peritonitis: inflamación del peritoneo.

Poliarteritis: inflamación simultánea de varias arterias.

Psicosis: 1.- Trastorno mental que causa gran distorsión o desorganización de la capacidad mental de una persona, de sus respuestas afectivas y de su capacidad para reconocer la realidad, comunicarse y relacionarse con los demás, hasta el grado de interferir en su capacidad para afrontar las exigencias comunes de la vida diaria. Se dividen en 2 categorías principales, de acuerdo con su origen; psicosis asociadas con síndromes cerebrales orgánicos, como el síndrome de Korsakoff, y psicosis funcionales, como las esquizofrenias o las psicosis maniaco depresivas. 2.- término genérico para cualquier forma de locura o insana: la esquizofrenia es su forma más común. 3.- enfermedad emocional grave.

Rash: erupción cutánea, del latín rado, rascar, raspar. Término no científico que designa una erupción cutánea.

Sinusitis: inflamación de la membrana que tapiza cualquier seno, especialmente uno de los senos paranasales.

Sufusiones hemorrágicas: 1.- Acción de verter o volcar un líquido sobre el cuerpo. 2.- Enrojecimiento de la superficie. 3.- Inhibición o impregnación con un líquido. 4.- Extravasación.

Turgencia: Cualidad de turgente(lleno, abultado, congestionado; hinchado por exceso de líquido en los vasos o en los intersticios celulares); distensión(estiramiento violento de los tejidos y partes ligamentosas de una articulación, estado de los tejidos, membranas, órganos, etc., que experimentan una tensión violenta); tumefacción(hinchazón; aumento de volumen de una parte por infiltración, tumor o edema.

Várice: 1.- Vena dilatada. 2.- Vena, arteria o vaso linfático agrandado y tortuoso.

Vasculitis: inflamación de un vaso sanguíneo (arteritis, flebitis) o de un vaso linfático (linfangitis).

Vértigo: 1.- sensación de movimiento irregular o en torbellino, de la propia persona (v. subjetivo) o de los objetos externos (v. objetivo); implica una sensación definida de rotación del individuo o de los objetos alrededor de él en cualquier plano. 2.- Se usa en forma imprecisa como término general para describir el desvanecimiento.

Talasemias: cualquiera de un grupo de trastornos hereditarios del metabolismo de la hemoglobina en el que se produce una reducción de la síntesis neta de una determinada cadena de globina sin cambios de la estructura de esa cadena; existen varios tipos genéticos y el correspondiente cuadro clínico puede ser variable, desde una anomalía hematológica apenas detectable hasta una anemia grave y fatal.

Tofos: Depósito urático (uratos; sal de ácido úrico; estas sales, especialmente la de sodio, son constituyentes de la orina y de las concreciones (Cuerpo o masa inorgánica en una cavidad o en los tejidos de un organismo. Endurecimiento o solidificación) gotosas en la dermis y tejido celular subcutáneo de los gotosos, producido por alteración metabólica de las purinas. Gota tofácea. Gota en la que abundan los depósitos de urato de sodio en las articulaciones.

13. BIBLIOGRAFIA

1. Alexander, G. J.; Brahm, J., Fagan, E. A., Smith, H. M., Daniels, H. M., Edd-Leston, A. L. y Williams, R. Loss of HBsAg with interferon therapy in chronic hepatitis B infection. *Lancet* (1987) 2:66-69.
2. Alter, H. J. You' ll wonder where the yellow went: A 15 years retrospective of post-transfusion hepatitis. In: Moore SB, de. *Transfusion Transmitted Viral Diseases*. Arlington, VA. *Am. Assoc. Blood Bank* (1987) 5:53-86.
3. Alter, H. J., Purcell, R. H. y Shih, J. W. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A non-B hepatitis. *N. Engl. J. Med.* (1989) 321:1494 -1500.
4. Alter, H. J. (1988). Transfusion-associated NANB hepatitis: The first decade. In Zuckerman, A. J., de. *Viral Hepatitis and Liver Disease*. New York: *Alan Liss Inc.* pág. 534-542.
5. Apfelberg, B. y Merton, R. Extended Clinical use of the Argon Laser for Cutaneous lesions. *Arch. Derm.* (1979) 115:719 -720.
6. Barbara, G. A. Questions of quality: how much HBsAg is there in this sample and is our assay sensitive enough to detect it?. *Vox Sang.* (1993) 65:249-250.
7. Ben-Levy, R., Faktor, O., Berger, I. y Shaul, Y. Cellular factors that interact with the hepatitis B virus enhancer. *Mol. Cell Biol.* (1989) 9:1804-1809.
8. Bolzan, H. E., Curciarello, D. J. Q. y Chiera, A. Prevalencia de los marcadores del virus de la hepatitis B en un hospital rural. *Acta Gastroent. Latinomer.* (1990) 20:211-216.

9. Budkowska, A., Dubreuil, P. y Poynard, T. Anti-pre-S responses and viral clearance in chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* (1992) 15:26-31.
10. Centers for Disease Control: Protection against viral hepatitis. *MMWR* (1990) 39:1-2.
11. Centers for Disease Control: Update on hepatitis B prevention. *Ann. Intern. Med.* (1987) 107:353-354.
12. Chávez, C. H. Tatuajes. *Derm. Rev. Mex.* (1993) 37 (supl 1):381-384.
13. Choo, Q. L., Kuo, G., Weiner, A. J., Overby, L. R., Bradley, D. W. y Houghton, M. Isolation of a cDNA derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* (1989) 244:359-362.
14. Davis, G. L. y Lau, J. Y. N. y Lim, H. L. Therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterol Clin. North. Am.* (1994) 23:603-613.
15. Davis, G. y Hoofnagle, J. Interferon in viral hepatitis: Role in pathogenesis and treatment. *Hepatology* (1986) 6:1038-1040.
16. Deepen, R., Heermann, K. H., Uy, A., Thomssen, R. y Gerlich, W. H. Assay of pre-S epitopes and pre-S1 antibody in hepatitis B virus carriers and immune persons. *Med. Microbiol. Immunol.* (1990) 179:49-60.
17. Delfini, C., Collofa, S. y Taliani, G. Clearance of hepatitis B virus DNA and pre-S surface antigens in patients with markers of acute viral replication. *J. Med. Virol.* (1989) 28:169-175.
18. De Medina, M. y Schiff, E. R. Hepatitis C: diagnostic assays. *Semin. Liver Dis.* (1995) 15:33-40.
19. Engval, E., Jonsson, K. y Perlmann, P. Enzyme-linked immunosorbent Assay II. Quantitation Assay of protein antigen, immunoglobulin G, by means of enzyme-labeled antigen and antibody-coated tubes. *Biochim. Biophys.* (1971) 252:427-434.

20. Jawetz, E., Melnick, J. L. y Adelberg, E. A. (1992) Microbiología Médica. Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V. págs. 487-504.
21. Estanislao, N. y Beltrán, I. (1985). Diccionario terminológico de ciencias médicas. Salvat Editores S.A. Barcelona, España.
22. Esteban, J. I., Esteban, R., Viladomiu, L., López-Talavera, J. C., González, A., Hernández, J. M., Roget, M., Vargas, V., Genesca, J. y Buti, M. Hepatitis C virus antibodies among risk groups in Spain. *Lancet* (1989) 2:294-297.
23. Ferguson, M., Pipkin, P. A., Heath, A. B. y Minor, P. D. Working standard for hepatitis B surface antigen for use in the UK Blood Transfusion Service: Results of a collaborative study. *Vox Sang.* (1993) 65:303-309.
24. Gerken, G., Manns, M., Gerlich, W. H., Hess, G. y Mayerzum-Buschen-Felde, K. H. Pre-S encoded surface proteins in relation to the major viral surface antigen in acute hepatitis virus infection. *Gastroenterology* (1987) 92:1864-1868.
25. Goldstein, N. Modern applications of Tattoos. *J. Dermatol. Surg. Oncol.* (1979) 1:41-47.
26. Goldstein, N. Psychological implications of Tattoos. *J. Dermatol. Surg. Oncol.* (1979) 1:41-42.
27. Goldstein, N. Techniques of removal of Tattos. *J. Dermatol. Surg. Oncol.* (1979) 1:55-56.
28. Gregory, P. B. (1990) Hepatitis aguda. In Rubenstein, E. y Federman, D. D. Scientific American Medicina. México. Editora Científica Médica Latinoamericana, Vol 2:13-15.
29. Gross, J. B. y Persing, D. H. Laboratory medicine and pathology. Hepatitis C: advances in diagnosis. *Clin. Proc.* (1995) 70:296-297.
30. Chávez, C. H. Tatuajes. *Derm. Rev. Mex.* (1993) 37:381-384.
31. Herrera, J. L. Serologic diagnosis of viral hepatitis. *South. Med. J.* (1994) 87:677-684.

32. Atrah, H. I., F., Hutchinson; D. Gouch; F. A., Ala, F. y Ahmed, M. M. Hepatitis C virus seroconversion rate in established blood donors. *J. Med. Virol.* (1995) 46:329-333.
33. Hollinger, F. B., Lemon, S. M. y Margolis, J. (1990) Viral hepatitis and liver disease. Proceedings of the 7th International Symposium. Williams & Wilkins. Houston. Baltimore: Del 4-9 Abril.
34. Hoofnagle, J. H. y Di Bisceglie, A. Serologic diagnosis of acute and chronic viral hepatitis. *Sem. Liver Dis.* (1991) 11:73-83.
35. Hoofnagle, J. H., Shafritz, D. A. y Popper, H. Chronic type B hepatitis and the "healthy" HBsAg carrier state. *Hepatology* (1987) 7:758-763
36. Hoofnagle, J. H. y Schafer, D. Serologic markers of hepatitis B virus infection. *Sem. Liv. Dis.* (1986) 6:1-10.
37. Hoofnagle, J. H. Treatment of chronic NANB hepatitis with recombinant human alfa interferon. A preliminary report. *N. Engl. J. Med.* (1986) 315:1575-1578.
38. Iijima, Y., Kato, T. y Miyakawa, H. Effect of interferon therapy on Japanese chronic hepatitis C virus patients with anti-liver/kidney microsome autoantibody type 1. *J. Gastroenterol-Hepatol.* (2001) 16:782-788
39. Janot, C., Couroucé, A. M. y Maniez, M. Antibodies to hepatitis C virus in French blood donors. *Lancet* (1989) 30:796-797.
40. John, C. y Sherris, H. (1993) Microbiología Médica. Ediciones Poyma S. A. Barcelona, España, págs. 617-630.
41. Johnson, H. M., Bazer, F. W., Szente, B. E. y Jarpe, M. A. How interferons fight disease. *Sci. Am.* (1994) 42: 68-75.

42. Jové, J., Sanchez-Tarias, J. M. y Bruguera, M. Post-transfusional us sporadic non-A, non-B chronic hepatitis. A clinico-pathological and evolutive study. *Liver* (1988) 8:42-47.
43. Katchaki, J. N., Siem, T. H. y Brouwer R. Detection and Significance of anti-HBe in the blood bank; preliminary results of a controlled prospective study, *J. Virol.* (1980) 2:119-125.
44. Kew, M. C., Houghton, M., Choo, Q. L. y Kuo, G. Hepatitis C virus antibodies in southern african black with hepatocellular carcinoma. *Lancet* (1990) 12:1216-1217.
45. Koretz, R. L., Stone, O. y Mousa, M. Non-A, non- B post-transfusion hepatitis a decade later. *Gastroenterology* (1985) 88:1251-1254.
46. Ko, Y. C., Ho, M. S., Chiang, T. A., Chang, S. J. y Chang, P. Y. Tattooing as a Risk of Hepatitis C Virus Infection. *J. Med. Virol.* (1992) 38:288-291.
47. Koulentaki, M., Spanoudakis, S. y Kantidaki, E. Prevalence of hepatitis B and C markers in volunteer blood donors in Crete. A 5 year study. *J. Viral Hepat.* (1999) 6:243-248.
48. Krosgaard K. Hepatitis B virus DNA in serum. Applied molecular biology in the evaluation of hepatitis B infection 1988; 8: 257-283.
49. Kuo, G., Choo, Q. L. y Alter, H. J. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non A, non B hepatitis. *Science* (1989) 244:362-364.
50. Lee, W. M. Hepatitis B virus infection. *N. Engl. J. Med.* (1997) 337:1733-1745.
51. Leen, C. L., Davison, S. M., Flegg, P. J. y Mandal, B. K. Seven years experience of acute hepatitis B in a regional department of infectious diseases and tropical medicine. *J. Infect.* (1989) 18:257-263.
52. Levy, J. A short history of tattooing. *J. Dermatol. Surg. Oncol.* (1979) 1:16.-18

53. Lisker-Melman, M. Marcadores serológicos de las hepatitis virales. *La Rev. Invest. Clin. (México, 1990)* 42:3-8.
54. Mehutchetehinson, J. G., Person, J. L. y Govindarajan, S. Improved detection of hepatitis C virus antibodies in high-risk Populations. *Hepatology* (1992) 15:19-25.
55. Meyer, Z., Buschenfelde, K. H., Gemen, G. y Hess, G. The significance of the pre-S region of the hepatitis B virus. *Hepatology* (1986) 3:273-283.
56. Uribe, E. M. (1995). Tratado de Medicina Interna. Editorial Médica Panamericana, S.A. de C. V. págs. 992-1029.
57. Mosley, J. W., Aach, R. D., Hollinger, F. B., Stevens, C. E., Barbosa, L. H., Nemo, G. J. y Holland, P. V. Non-A, non B hepatitis and antibody to hepatitis C virus. *JAMA* (1990) 263:77-78.
58. Nacional Institutes of Health. (1997). Consensus Development Conference Statement. Washington, D.C: National Institutes of Health. March 24-26.
59. Navarro-Beltrán, I. E. (1985) Diccionario terminológico de ciencias médicas. Salvat Editores S.A. Barcelona, España.
60. Ohnishi, K., Nomura, F. y Iida, S: Treatment of posttransfusion non-A, non B acute and chronic hepatitis with human fibroblast beta-interferon: a preliminary report. *Am. J. Gastroenterol.* (1989) 84:596-600.
61. Omata, M., Ito, Y., Yokosuka, O., Imazeki, T., Uchiyama, G., Takano, S., Hosoda, K. y Ohto, M. Histological changes of the liver by treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant leucocyte interferon alpha. Comparison with histological changes in chronic hepatitis B. *Dig. Dis. Sci.* (1989) 34:330-337.
62. Poyard, T., Leroy, V. y Cohard, M.. Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: effects of dose and duration. *Hepatology* (1996) 24:778-789.

63. Ratnam, S., Stead, F. y Head CB. False-positive results with third-generation monoclonal hepatitis B surface antigen enzyme immunoassay. *J. Clin. Microbiol.* (1989) 9:2102-2104.
64. R. F., Mora-Brito. Tatuajes. *Derm. Rev. Mex.* (1986) 30:11-23.
65. Roggendorf, M., Deinhardt, F. y Rasshofer, R. Antibodies to hepatitis C virus. *Lancet* (1989) 2:324-325.
66. Salfed, J., Pfaff, E., Noah, M. y Schaller, H. Antigenic determinants and functional domains in core antigen and e antigen from hepatitis B virus. *J. Virol.* (1989) 63:798-808.
67. Sällberg, M., Magnius, L. O. Enzyme immunoassay for anti-hepatitis B core (HBc) immunoglobulin G1 and significance of low-level result in competitive assays for anti-HBc. *J. Clin. Microbiol.* (1989) 27:849-853.
68. Schiffman, R. B., Rivers, S. L., Sampliner, R. E. y Krammes, R. Significance of Isolated hepatitis B core antibody in blood donors; JE: *Arch. Int. Med.* (1993) 153:2261-2266.
69. Shiratori, Y., Kato, N. y Yokosuka, O. Predictors of the efficacy of interferon therapy in chronic hepatitis C virus infection. Tokyo-Chiba Hepatitis Research Group. *Gastroenterology.* (1997) 113:558-566.
70. Sirchia, G., Bellobuono, A., Giovanetti, A. y Marconi, M. Antibodies to hepatitis C virus in Italian blood donors. *Lancet* (1989) 5:797-800.
71. Stahl, S. J. y Murray, K. Immunogenicity of peptide fusions to hepatitis B virus core antigen. *Proc. Natl. Acad. Sci.* (1989) 86:6283-6287.
72. Stevens, C. E., Taylor, P. E. y Pindyck, J. Epidemiology of Hepatitis C virus. A preliminary study in volunteer blood donors. *JAMA* (1990) 263:49-53.
73. Tzakis, A. G., Ardit, M., Whittington, P. F., Yanaga, K., Esquivel, C., Andrews, W. A., Makowka, L., Malatak, J., Freese, D. K. y Stock, P. G. Aplastic anemia complicating

- orthotopic liver transplantation for non-A, non-B hepatitis. *N. Engl. J. Med.* (1988) 319:393-396.
74. Usuda, S., Okamoto, H., Iwanari, H. y Baba, K. Serologica detection of hepatitis B virus genotypes by ELISA with monoclonal antibodies to type-specific epitopes in the preS2-region product. *J. Virol. Methods.* (1999) 80:97-112.
75. VanWeemen, B. K. y Schuurs, A. H. W. M. Immunoassay using antigen-enzyme conjugates. *FEBS Letters* (1971) 15:232-236.
76. Wai-On, P., Ngan-Phoon, F. y James, L. History of blood transfusion, tattooing, acupuncture and risk of hepatitis B surface antigenaemia among chinese men in singapore. *Am. J. Public Health* (1988) 78:958-960.
77. Weber, B., Melchior, W. y Gehrke, R. Hepatitis B virus markers in anti-HBc only positive individuals. *J. Med. Virol.* (2001) 64:312-319.
78. Weiner, A. J., Kuo, G., Bradley, D. W., Bonino, F., Saracco, G., Lee, C., Rosenblatt, J., Choo, W. L. y Houghton, M. Detection of Hepatitis C viral sequences in non-A, non-B hepatitis. *Lancet* (1990) 2:7-13.
79. Zinsser, Z. (1996). Microbiology. Editorial Médica Panamericana S.A. Buenos Aires, Argentina.
80. Zuckerman, A. J. Viral hepatitis. *Br. Med. Bull.* (1990) 46:301-558.