



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"**

**PREVALENCIA DE HEPATITIS B EN  
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2**

TESIS PARA OPTENIR POR EL GRADO DE  
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:

**LAURA ELENA CECEÑA MARTÍNEZ**

**TUTOR PRINCIPAL**

**DRA. EN C. ROSA MARIA WONG CHEW**  
FACULTAD DE MEDICINA

**MIEMBROS DEL COMITÉ TUTORAL**

**DR. EN C. JOSÉ DAMIÁN CARRILLO RUIZ**  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

**DR. EN C. CÉSAR GONZÁLEZ BONILLA**  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**CIUDAD DE MEXICO MAYO 2017**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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 AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**  
**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”**

**PREVALENCIA DE HEPATITIS B EN PACIENTES CON**  
**DIABETES MELLITUS TIPO 2**

---

**Firma del Tutor**  
**Dra. Rosa María Wong Chew**

---

**Firma del Profesor Titular**  
**Dra. Gloria Eugenia Queipo García**

---

**Firma del Alumno**  
**Laura Elena Ceceña Martínez**

## DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTO

*Dedico este trabajo:*

*A mi padre Luis Humberto<sup>†</sup> por su amor, su esfuerzo, por enseñarme a ver la vida en una forma diferente, tú que viste solo el inicio de mi especialización, te quiero, te recuerdo y te extraño.*

*A mi madre Graciela<sup>†</sup> por su amor, su valentía, su dedicación, por el apoyo que me brindó durante tantos años y la compañía sobre todo los últimos años, que me viste iniciar esta y muchas otras aventuras, te quiero, te recuerdo y te extraño*

*Para Ustedes con todo mi amor y mi gratitud, por hacerme lo que soy.*

*Quiero agradecer:*

*A mis hermanos, Graciela, Luis Humberto y Alicia por su compañía y su gran apoyo, sin ellos no podría seguir adelante.*

*A mis hijos Ana Laura y César, que son el gran amor de vida, esperando entiendan el tiempo que les robé para poder hacer este trabajo y puedan sentirse orgullosos de su mamá.*

*A la Dra. Rosa María Wong Chew, por su gran apoyo y supervisión durante toda la maestría, sin ella no lo podría haber logrado, mil gracias.*

*Al Dr. en Ciencias Miguel Leonardo García León por su apoyo, por repetirme un millón de veces las cosas, por su paciencia, mil gracias.*

*A mi comité tutorial, Dr. José Damián Carrillo Ruiz y César González Bonilla, por permitirse el tiempo de supervisar, leer y corregir este trabajo, gracias.*

*A mis compañeros de Medicina Interna 103B, Dra. Judith E. Delgado, Dr. Julián Espinosa, Dr. Francisco Moreno, Dr. Eleazar Saravia y Dr. Antonio Cruz, por el apoyo que me brindaron en el trabajo asistencial mientras hacía este trabajo, mil gracias, no podría haberlo logrado sin su apoyo.*

*A mí, que a pesar de todas las adversidades que se presentaron en estos 2 años, pude concluir, me siento muy orgullosa.*

## INDICE

Capítulo I	RESUMEN	1
Capítulo II	INTRODUCCIÓN	2
	Marco Teórico	2
	Planteamiento del Problema	34
	Justificación	34
	Pregunta de Investigación	35
	Hipótesis de Trabajo	35
	Objetivos	35
Capítulo III	METODOLOGIA	36
	Población de estudio	36
	Cálculo de la muestra para prevalencia	36
	Variables	37
	Método	38
	Consideraciones éticas	39
Capítulo IV	RESULTADOS	40
Capítulo V	ANÁLISIS DE LOS DATOS	54
	Discusión	54
	Conclusiones	62
Capítulo VI	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	64
Capítulo VII	ANEXOS	69

## ABREVIATURAS

ACIP	Comité de Expertos en prácticas de Inmunización	HBCAg	Antígeno c de Hepatitis B
ADN	Acido desoxiribonucleico	HBeAg	Antígeno e de Hepatitis B
AG	Ácidos grasos	HBSAg	Antígeno s de Hepatitis B
AGL	Ácidos grasos libres	HBX	Proteína X de Hepatitis B
ALT	Alanin Transaminasa	HDL	Lipoproteínas de Alta Densidad
Anti-HBc	Anticuerpo contra antígeno c	HGNA	Hígado Graso No Alcohólico
Anti-Hbe	Anticuerpo contra antígeno e	IFN-g	Interferón gamma
Anti-HBs	Anticuerpo contra antígeno s	Ig	Inmunoglobulina
ARN	Acido ribonucleico	IL	Interleucina
AST	Aspartato Transaminasa	IMC	Índice de Masa Corporal
CC	Contorno Cintura	LDL	Lipoproteínas de Baja Densidad
CD4	Linfocitos cooperadores	LT	Linfotoxina
CD8	Linfocitos citotóxicos	MHC	Complejo Mayor de Histocompatibilidad
CDC	Centro de control de Enfermedades	NAFLD-FLS	Enfermedad de Hígado Graso- Puntuación de Hígado graso
CHC	Carcinoma Hepatocelular	NF- KB	Factor nuclear Kappa B
CI	Interválo de Confianza	NHANES	Estudio Nacional de Salud y Nutrición
CPAs	Células presentadoras de antígenos	NK	Células Natural Killer
DM	Diabetes Mellitus	OMS	Organización Mundial de la Salud
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2	OR	Odds Ratio
DPT	Vacuna triple Difteria, Tétanos y Tosferina	PPAR- $\alpha$	Receptores activados de proliferación de peroxisomas
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético	RI	Resistencia a la Insulina
EHNA	Esteatohepatitis no alcohólica	RM	Resonancia Magnética
ELISA	Ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas	RR	Riesgo Relativo
ENSA	Encuesta Nacional de Salud	SREBP-1c	Proteína unida al elemento regulador de Esterol 1c
ENSANUT	Encuesta Nacional de Salud y Nutrición	TAC	Tomografía Axial Computarizada
FAS-L	Ligando de la molécula FAS	TdT	desoxinucleotidil tranferasa terminal
FID	Federación Internacional de Diabetes	TLRs	Receptores Toll-Likes
FLI	Índice de Hígado graso	TNF-a	Factor de Necrosis Tumoral alfa
GGTP	Gamma Glutamyl transpeptidasa	UI	Unidades Internacionales
HB	Hepatitis B	USG	Ultrasonografía
HB Ac1	Hemoglobina Ac1	VHB	Virus de Hepatitis B
HBC	Hepatitis B Crónica	VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana

## **CAPITULO I RESUMEN**

**Introducción:** La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es un problema de salud pública en México, en otros países se considera un factor de riesgo para adquirir hepatitis B (HB), por lo que se recomienda la vacunación de HB a todos los pacientes con DM2. En México no existen estudios sobre la prevalencia de HB en DM2.

**Objetivos:** Determinar la prevalencia de hepatitis B en pacientes con DM2; Conocer los factores de riesgo para HB que tienen los pacientes diabéticos y determinar la proporción de diabéticos con probable Hígado graso como factor de mal pronóstico para la evolución de HB.

**Material y Métodos:** Se trata de un estudio observacional, descriptivo, transversal, prolectivo. Se incluyeron pacientes con DM2 mayores de 20 años, de la consulta externa de Medicina Interna del Hospital General de México, sin antecedente de vacunación de HB, se les realizó un cuestionario para conocer variables demográficas, manejo y monitorización de la diabetes y factores de riesgo para HB, se calculó el índice de hígado graso (FLI) y se realizó serología para HB con inmuno-análisis quimioluminiscente de micropartículas, el Anti-HBc con ELISA Indirecto. Se hizo análisis descriptivo con el programa SPSS 21.

**Resultados:** A 142 pacientes diabéticos se les realizó la encuesta; 127 pacientes se realizaron estudios de laboratorio y se recolectó el suero de 73 pacientes, a los que se les realizó ELISA para detectar Anti-HBc; los 142 pacientes son residentes de la zona centro del país, 66% son mujeres; los factores de riesgo para HB más frecuentes fueron cirugías, tratamientos dentales e intravenosos, transfusiones y acupuntura; el 49% de los pacientes tiene alta probabilidad de tener enfermedad de hígado graso de acuerdo al FLI; No se presentaron casos de HB aguda ni crónica, 13.4% fueron positivos a Anti-HBs, de los cuales 7% tenía niveles de protección; 4.1% fue positivo a Anti-HBc, dos con Anti-HBs negativo y uno seropositivo (6 mUI/ml). En total, 16/127 pacientes (12.6 %) fueron seropositivos solo para Anti-HBs, 2/73 (2.8%) fueron seropositivos solo para Anti-HBc y 1/73 (1.4%) fue seropositivo para Anti-HBs y Anti-HBc; así 19 pacientes tienen valores positivos para Anti-HBs y/o Anti-HBc, lo que corresponde a un 14.8% de la población muestreada.

**Conclusión:** La prevalencia encontrada de Anti-HBc (4%) es más elevada que la reportada a nivel nacional en la ENSA 2000 de 3%. La positividad con alguno de los 2 marcadores Anti-HBs y Anti-HBc fue de 14.8%, además el 50% de los pacientes probablemente tiene enfermedad de hígado graso, que es un factor de mal pronóstico en caso de adquirir HB. No existió diferencia en factores de riesgo en DM2 y población en general.

**Palabras Clave:** Hepatitis B, diabetes mellitus tipo 2.

## **CAPITULO II INTRODUCCIÓN**

### **MARCO TEÓRICO**

#### **DIABETES MELLITUS TIPO 2**

##### **Definición**

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica de etiología multifactorial, caracterizada por hiperglucemia crónica, con alteración en el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas, como resultado del defecto de la secreción de insulina, de la resistencia a la insulina o ambas; éstas alteraciones ocasionan a largo plazo daño, disfunción y falla en varios órganos <sup>1</sup>.

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) conocida previamente como diabetes no insulino-dependiente, está asociada a defecto en la secreción de insulina, pero con un componente mayor de resistencia a la misma<sup>1,2</sup>, es el tipo de diabetes más frecuente, abarcando el 85 a 95% de todos los casos en países de ingresos altos y puede ser mayor en países de ingresos medios o bajos<sup>2,3</sup>.

##### **Cuadro clínico y complicaciones crónicas**

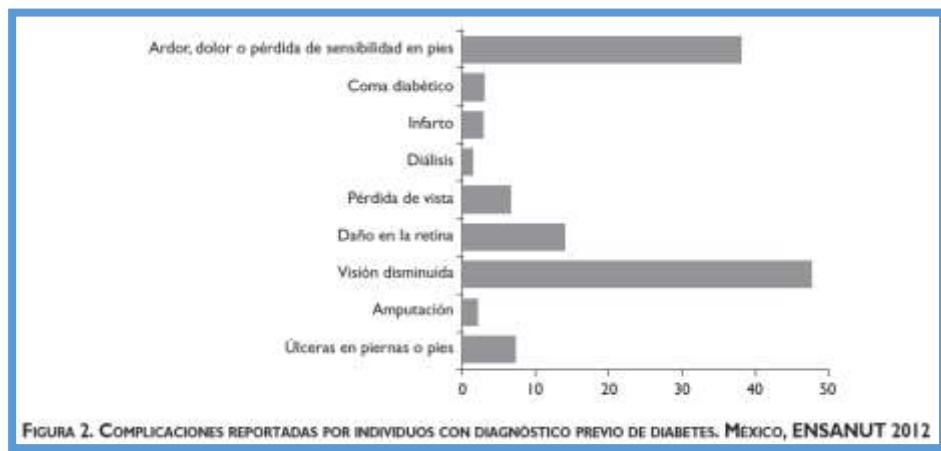
Suele presentarse con los síntomas clásicos de polidipsia, poliuria, baja de peso y visión borrosa <sup>3,4</sup> o con descompensaciones agudas como cetoacidosis y estado hiperosmolar no cetósico, que incluso pueden ocasionar la muerte<sup>1</sup>; es una enfermedad con un periodo de latencia largo, con una fase preclínica que puede pasar desapercibida durante varios años, por lo que la posibilidad de que los pacientes sean detectados en forma tardía es alta, con mayor riesgo de desarrollar complicaciones micro y macrovasculares <sup>2,3,4</sup>. Los efectos a largo plazo incluyen retinopatía con ceguera, nefropatía con insuficiencia renal crónica, neuropatía con riesgo de articulación de Charcot, pie diabético y amputación, disfunción autonómica, entre otras y por sí sola es un factor de riesgo cardiovascular, insuficiencia arterial y evento vascular cerebral<sup>1</sup>.

En México de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2012, las complicaciones crónicas de la diabetes que se reportan son: alteración de la visión en 47.6%, retinopatía en 13.9%, ceguera 6.6%, neuropatía sensitiva en pies 38%, pie diabético en 7.2%, amputaciones 2%, diálisis 1.4%, infartos en 2.8% y coma diabético 2.9% <sup>5,6,7</sup> (Figura 1), para todas las complicaciones hay una prevalencia mayor relacionada con mayor tiempo de evolución de la diabetes <sup>6</sup>.

Otra de las complicaciones metabólicas importante que se asocia a la DM2 y que casi no se menciona, es el desarrollo de hígado graso no alcohólico (HGNA), que a largo plazo ocasiona daño hepático y es una de las principales causas de cirrosis<sup>2,8</sup>, como veremos posteriormente.



**Figura 1. Porcentaje de las Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. ENSANUT 2012.**



Salud Pública Mex 2013; 55 suppl 2:S137-S143.

## Patogenia

Existen varios factores para el desarrollo de DM2, por lo que se considera que tiene una etiología multifactorial<sup>3,4</sup>, no hay destrucción autoinmune de células  $\beta$  de los islotes pancreáticos como en la DM tipo 1 y generalmente éstos pacientes tienen una deficiencia relativa más que absoluta de insulina y se relaciona con resistencia a la insulina<sup>1,2</sup>. La resistencia a la insulina (RI) se define como la condición en la cual existe incapacidad de las células de los tejidos para metabolizar la glucosa, por lo que el cuerpo registra esto como una deficiencia de insulina, lo que estimula al páncreas para secretar y sintetizar más insulina, que ocasiona elevación de los niveles circulantes de la misma, lo cual indica que concentraciones de insulina normales son insuficientes para alcanzar respuestas metabólicas normales.<sup>9</sup>

Los factores de riesgo para la DM2 son: Obesidad o sobrepeso, aumento de grasa abdominal, mala alimentación, sedentarismo, edad avanzada (> 45 años), antecedentes familiares de diabetes<sup>1</sup>, grupo étnico (africano-americanos, indios americanos, latinos y asiático-americanos) y diabetes gestacional<sup>2,3,4</sup>. Los indígenas se encuentran entre los grupos más vulnerables<sup>3</sup>.

Se estima que hasta el 95% de los casos de DM2, son atribuibles al sobrepeso y obesidad<sup>3</sup>, que ocasiona o agrava la RI, aunque algunos de estos pacientes no cumplen los criterios de peso para obesidad, pueden tener un incremento de grasa corporal de predominio en la región abdominal<sup>1,2</sup>.

## Diagnóstico

El diagnóstico de DM2 se hace con el cuadro clínico y se confirma con alguno de los siguientes estudios: glucosa sérica, hemoglobina A1c, glucosa sérica en ayuno o 2 horas después de una carga de 75gr de glucosa (Curva de tolerancia)<sup>1,2</sup>,

los valores de referencia para el diagnóstico se describen en la Tabla 1. Hay que recordar que para el diagnóstico en ausencia de síntomas, es necesaria más de una determinación alterada <sup>2,10</sup>.

**Tabla 1. Pruebas y Criterios para el Diagnóstico de Diabetes mellitus tipo 2**

Prueba	Valor diagnóstico
Hemoglobina A1C	≥ 6.5%,
glucosa sérica en ayuno	≥126 mg/dl
Glucosa sérica –Curva de tolerancia	≥200mg/dl
Glucosa sérica aleatoria con síntomas	≥200mg/dl

Diabetes Care. 2015. 38, Suppl 1

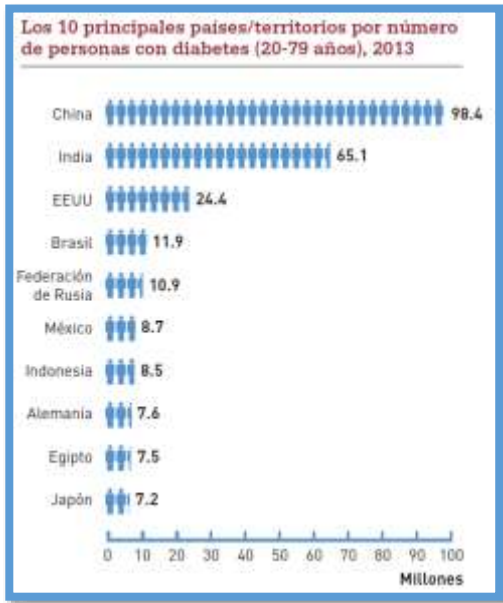
## Objetivos del tratamiento

Las metas del tratamiento son mantener la hemoglobina glucosada A1c menor de 7%; para adultos mayores y pacientes con tendencia a la hipoglucemia de 7.5% a 8.5%, glucosa preprandial entre 80 y 130 mg/dl y glucosa sérica posprandial menor de 180mg/dl <sup>2</sup>. La piedra angular del tratamiento debe basarse en una dieta sana, el incremento de la actividad física y el mantener un peso normal, asociado si es necesario a medicamentos hipoglucemiantes<sup>4</sup>. Sin embargo el tratamiento de la diabetes no solo incluye el control de la glucemia, abarca además el manejo de comorbilidades (Hipertensión arterial y dislipidemia) y acciones preventivas como dejar de fumar, el uso de antiagregantes plaquetarios, cuidado de pies, vacunación (contra neumococo, influenza y hepatitis B<sup>2</sup>), así como la detección oportuna de complicaciones crónicas; la implementación de estas acciones ha demostrado ser eficaz en la prevención de muerte o incapacidad prematura por diabetes, mejorando la calidad de vida de los pacientes con diabetes, a mediano y largo plazo<sup>5</sup>.

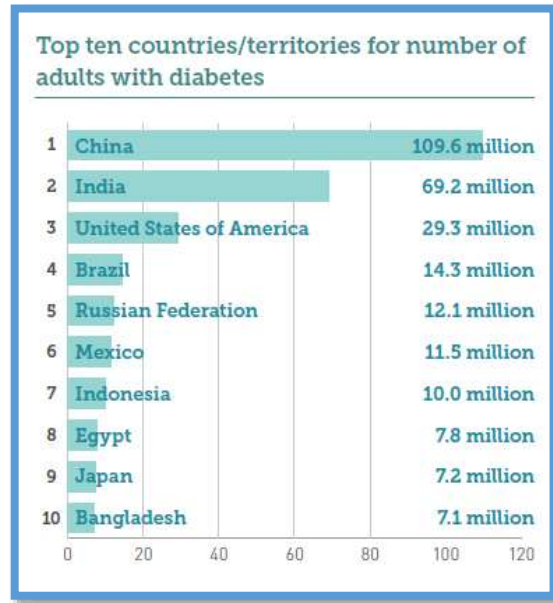
## Prevalencia

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que el número de personas con diabetes en el mundo se ha incrementado de 30 millones a 347 millones de 1995 a 2012<sup>5,6</sup> y a 382 millones en 2013, con una prevalencia mundial de 8.3% <sup>3</sup> con 175 millones de casos no diagnosticados, además se estima que para el 2030 habrá 366 millones, es por esto que la diabetes se considera un problema de salud pública global, considerándose una epidemia del siglo XXI <sup>5</sup>. La Federación Internacional de Diabetes (FID) en el 2015, calcula una prevalencia de 8.8% que equivale a 415 millones de adultos con DM y que existen 318 millones de adultos con intolerancia a la glucosa<sup>4</sup>. De acuerdo con la FID en 2013, China, India, Estados Unidos, Brasil, Rusia, México, Indonesia, Alemania, Egipto y Japón son los países con mayor número de diabéticos, en ese orden<sup>3,6</sup>; México ocupa el 6º lugar en el mundo<sup>3</sup> (Figuras 2 y 3).

**Figura 2. Prevalencia de adultos con diabetes en el mundo. 2013 y 2015**

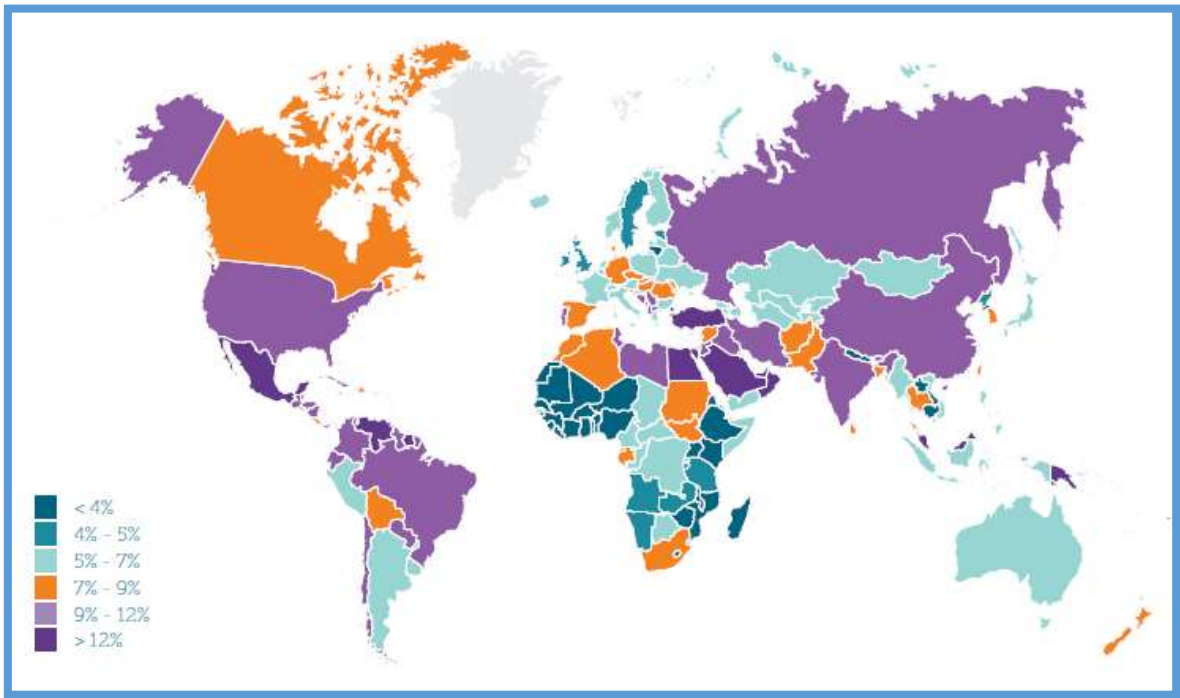


ATLAS de la DIABETES de la FID. 6ª edición 2013.



ATLAS de la DIABETES de la FID. 7ª edición 2015.

**Figura 3. Prevalencia de diabetes en adultos, 2015**



ATLAS de la DIABETES de la FID. 7ª edición 2015.

Por lo que respecta a México, las encuestas de salud reportan un incremento progresivo en la prevalencia de DM2 diagnosticada, de 4% en 1993 a 9.2% en 2012<sup>5,6,7</sup>; para el 2013 la FID calcula para México una prevalencia de 12.6%<sup>3</sup> y

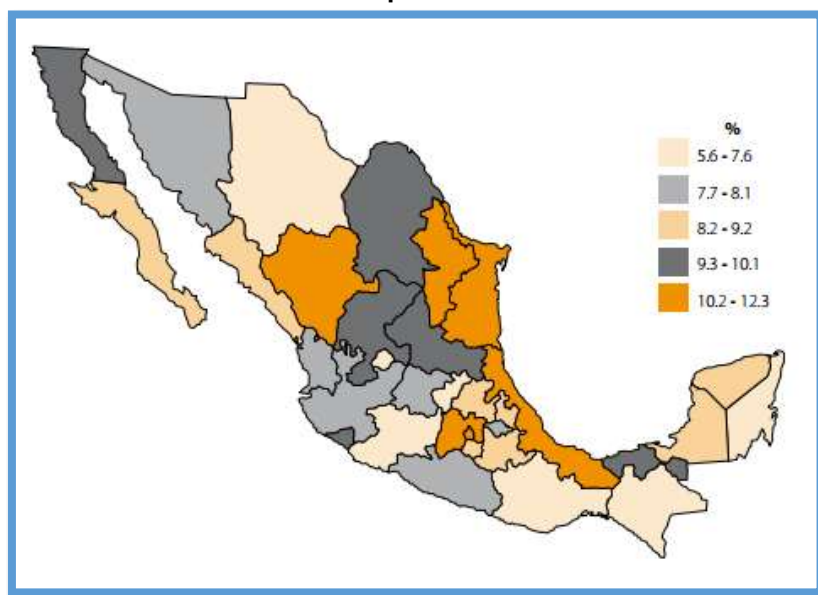
para el 2015 de 15.8%<sup>4</sup>; aunque el porcentaje podría ser mayor por los pacientes diabéticos que no conocen su condición <sup>6</sup> (Tabla 2).

**Tabla 2. Prevalencia de Diabetes Mellitus en México**

Estudio	Prevalencia %
ENSA 2000	4.6
ENSANUT 2006	7.3
ENSANUT 2012	9.2
FID 2013	12.63
FID 2015	15.8

Los estados de la República Mexicana que presentan mayor prevalencia de diabetes son: Distrito Federal, Nuevo León, Veracruz, Tamaulipas, Durango y San Luis Potosí (Figura 4.)<sup>6,7</sup>. Siendo más frecuente en mujeres<sup>5</sup>; grupos de mayor edad (solo 24.2% diagnóstico antes de los 40 años) y en zonas urbanas<sup>5,6</sup>.

**Figura 4. Prevalencia de diabetes por entidad federativa. ENSANUT 2012.**



Por otra parte, recordemos que el principal factor de riesgo para desarrollar DM2 es la obesidad, en México esta patología también es un problema de salud pública, tomando en cuenta la clasificación del índice de masa corporal (IMC) de la OMS, en la ENSANUT 2012 se reporta que el 32.4% de la población mexicana tiene obesidad y si se toma en cuenta el sobrepeso se abarca hasta 71.28% de la población (Tabla 3); también a través de los años las diferentes encuestas demuestran un incremento constante en la prevalencia de obesidad<sup>11</sup> asociado a su vez con el incremento constante de los casos de DM2.

**Tabla 3. Prevalencia de Sobrepeso y obesidad de acuerdo al sexo. ENSANUT 2012**

ADULTOS	PREVALENCIA COMBINADA (SOBREPESO Y OBESIDAD)	SOBREPESO	OBESIDAD
MUJERES	73%	35.9%	37.5%
HOMBRES	69.4%	42.5%	26.8%
COMBINADA (AMBOS SEXOS)	<b>71.28%</b>	38.8%	32.4%

## **Pronóstico**

Se estima que la esperanza de vida de individuos con DM se reduce entre 5 y 10 años. En México, la edad promedio de las personas que murieron por DM en 2010 fue de 66.7 años, lo que sugiere una reducción de 10 años en la esperanza de vida<sup>6</sup>. La DM y sus complicaciones son las principales causas de muerte prematura en la mayoría de los países<sup>3</sup>, siendo la 4<sup>a</sup> o 5<sup>a</sup> causa de muerte en la mayoría de los países desarrollados<sup>7</sup>. En México, en el 2013 fue la 2<sup>a</sup> causa de muerte<sup>6</sup>, la enfermedad cardiovascular es una de las principales causas de muerte entre las personas con diabetes, en algunas poblaciones puede presentar el 50% o más de las muertes por diabetes<sup>3</sup>.

## **ENFERMEDAD DE HIGADO GRASO**

### **Definición**

El hígado graso no alcohólico (HGNA) se define como acumulación de grasa hepática mayor al 5% del peso hepático o cuando más del 5% de los hepatocitos se encuentran afectados, en ausencia de infección por los virus de Hepatitis B o C y con una ingesta de alcohol menor de 20g/día en mujeres y 30g/día en hombres<sup>8,9</sup>, ocasionado por una alteración del metabolismo de ácidos grasos libres, estrés oxidativo y peroxidación lipídica, que puede desarrollar infiltrado inflamatorio, fibrosis y necrosis, indistinguible del daño hepático por alcohol. El espectro de la enfermedad incluye acúmulo de grasa (esteatosis), inflamación (esteatohepatitis No Alcohólica - EHNA), fibrosis y por último cirrosis<sup>8,12</sup>.

### **Factores de Riesgo**

El HGNA es más frecuente en pacientes con obesidad (principalmente obesidad central), DM2, síndrome metabólico<sup>2,12</sup>, RI, edad entre 40 y 50 años<sup>8</sup>, además se asocia a la elevación del IMC, la circunferencia de cintura, los triglicéridos y la insulina en ayunas, así como a la disminución de HDL-colesterol<sup>2,9</sup>. Otros factores de riesgo conocidos son la etnia (más común en hispanos y menos en los africanos), la apnea obstructiva del sueño (mediante periodos de hipoxemia

tisular) y el género masculino <sup>2</sup>, siendo más frecuente en hombres que en mujeres (54 vs 34%) <sup>13</sup>. Pacientes con obesidad, RI y/o DM, tienen alta prevalencia de HGNA<sup>14</sup>

## **Cuadro clínico**

Los síntomas que presentan los pacientes con HGNA son inespecíficos, pueden cursar con malestar, fatiga y molestias o pesantez en hipocondrio derecho, sin embargo la mayoría de los pacientes son asintomáticos (45-100%), a la exploración física puede encontrarse hepatomegalia, en algunos pacientes se puede observar acantosis nigricans asociada a resistencia a la insulina<sup>9,15,16</sup>.

## **Diagnóstico**

Generalmente el diagnóstico se hace en forma incidental, al realizar estudios por otra enfermedad; el diagnóstico se sospecha en personas asintomáticas con elevación de enzimas hepáticas, hallazgos radiológicos de hígado graso o por hepatomegalia persistente no explicada, cuando a un paciente se le detecta elevación de transaminasas o fosfatasa alcalina lo primero que se debe realizar es la exclusión de otras posibilidades diagnósticas como hepatitis B y C, hemocromatosis, hepatitis autoinmune, etc., en caso de persistir la elevación enzimática, el HGNA puede encontrarse en 70-80% de casos y 20 a 30% tendrán otra patología.<sup>15</sup>

En cuanto a las enzimas hepáticas, puede existir una elevación leve a moderada de transaminasas <sup>2,9</sup>, especialmente alanina transaminasa (ALT)<sup>12</sup>, sin exceder 2-3 veces el valor superior normal <sup>15</sup>, sin embargo pueden ser normal del 30 al 70% de los pacientes<sup>18,19</sup>, en los estudios de Dionysos y Dallas Heart Study se reporta respectivamente que el 79% y 55% de los pacientes con HGNA tienen niveles de transaminasas normales, lo que demuestra que las enzimas hepáticas no son un marcador adecuado y no pueden ser utilizadas en el diagnóstico de HGNA en la población en general <sup>12,17</sup>.

Los estudios de imagen ayudan a determinar la presencia y cantidad de infiltración grasa en el hígado, pero no pueden determinar la severidad del daño hepático<sup>9</sup>, no permite hacer la distinción entre esteatosis y esteatohepatitis, ni dan información sobre el estado de fibrosis <sup>15</sup>; el ultrasonido (USG) hepático es una herramienta de bajo costo, simple, no invasiva y práctica que se utiliza para el diagnóstico de HGNA en la población en general, en este se demuestra un incremento de la ecogenicidad hepática al compararlo con el riñón y un borramiento vascular <sup>8,9,16</sup>, Cuando la esteatosis es mayor del 30% tiene una sensibilidad del 85 al 95%, pero no es específico (Valor predictivo positivo de 62%), pero cuando es menor de 30% la sensibilidad del USG para detectar hígado graso disminuye en forma importante <sup>15,16</sup>.

La tomografía computarizada (TAC) es un método más específico que el USG para el diagnóstico de HGNA<sup>15</sup>, en la TAC la infiltración grasa ocasiona una disminución de la densidad hepática, <sup>9,15,17</sup>, en el estudio no contrastado una disminución de  $\geq 10$  Unidades Hounsfield y en el estudio con contraste intravenoso una disminución  $\geq 20$  Unidades, hacen el diagnóstico de HGNA con un 76% de valor predictivo positivo, la sensibilidad de la prueba también depende de la severidad de la esteatosis y puede fallar en esteatosis leve, la TAC incrementa el costo y la exposición a la radiación <sup>15,16</sup>.

La resonancia magnética (RM) es más sensible que la TAC para evaluar la esteatosis<sup>15</sup>, que se define como grasa hepática  $> 55.6$  mg triglicéridos/g de tejido hepático o  $> 5.56\%$  del peso del tejido hepático<sup>14,17</sup>, con una precisión casi del 100%, sin embargo, estas técnicas a menudo no están disponibles en la práctica general y su costo es muy elevado <sup>9,15,16,17</sup>. La RM con espectroscopia permite cuantificar la cantidad de grasa en el parénquima hepático, se reporta una sensibilidad del 96% y una especificidad del 93% para detectar una infiltración grasa mayor del 20%<sup>18</sup>.

Los 2 mejores estudios de imagen para el diagnóstico de fibrosis son la elastografía transitoria y la resonancia magnética elastográfica, hay diferentes modalidades que incluyen la vibración transitoria (Fibroscan) y Ultrasonido con impulsos de radiación de fuerza acústicas, son las técnicas más precisas para el diagnóstico de fibrosis avanzada (cirrosis y pre-cirrosis), la RME es más precisa que la elastografía transitoria, puede distinguir entre fibrosis temprana y avanzada, con una sensibilidad de 0.86 (95% CI, 0.65-0.97) y una especificidad de 0.91 (95% CI, 0.83-0.96), pero es más costosa y no hay una extensa disponibilidad<sup>16</sup>.

El USG, la TAC y la RM son los estudios de imagen que están disponibles en los centros médicos, sin embargo por el marcado incremento en el costo, el USG es el estudio de imagen que es más utilizado en el diagnóstico de HGNA<sup>15</sup>.

La sospecha clínica de HGNA y su severidad solo se puede confirmar con biopsia hepática <sup>9</sup>, que es el estándar de oro para realizar el diagnóstico, distingue entre esteatosis y esteatohepatitis, y evalúa el grado de fibrosis hepática, lo que nos da información pronóstica, también ayuda a evaluar el tratamiento<sup>9,15</sup>; pero incluso esta técnica no es 100% precisa debido a la variabilidad del muestreo <sup>14</sup>. El espectro de daño evidenciado por histología varía desde la esteatosis (depósitos de grasa a nivel del hepatocito en macro-vesículas con cuerpos de Mallory), esteatohepatitis (infiltración grasa junto con inflamación con un infiltrado por mono o polimorfonucleares, deformación del hepatocito por abombamiento, necrosis focal de los hepatocitos y núcleos con glucógeno), hasta fibrosis y cirrosis; los cambios histológicos observados son indistinguibles del daño inducido por alcohol <sup>8,9</sup>. Es un procedimiento invasivo, costoso y ocasionalmente presenta complicaciones e incluso la muerte<sup>15</sup>, además no siempre es factible de realizar en la práctica médica, por eso y por cuestiones éticas se han buscado métodos no invasivos para el diagnóstico <sup>9,14</sup>.

**Figura 5. Índice de Hígado Graso (FLI)**

$$\text{FLI} = e^L / (1 + e^L) * 100$$

where  $L = 0.953 * \log_e (\text{triglycerides})$   
 $+0.139 * \text{BMI}$   
 $+0.718 * \log_e (\text{GGT})$   
 $+0.053 * \text{waist circumference}$   
 $- 15.745$

BMC Gastroenterology 2006, 6:33

Se han desarrollado fórmulas, que pueden ayudar al diagnóstico de HGNA en la población en general; Bedogni, et al<sup>13</sup>, desarrollo un simple algoritmo (derivado de los datos del estudio Dionysos), el índice de Hígado graso (Figura 5), FLI por sus siglas en inglés (Fatty Liver Index)<sup>12,13,14</sup>; está basado en variables fáciles de recabar y de bajo costo: IMC, circunferencia de cintura (cm), triglicéridos séricos (mg/dl) y gamma-glutamyl-transferasa (IU/l)<sup>12,13,14,16</sup>, este algoritmo tiene una precisión de 0.84 (95%CI 0.81–0.87) en detectar HGNA. Un FLI <30 descarta el diagnóstico y un FLI  $\geq 60$  diagnostica hígado graso; puede ayudar a los médicos a seleccionar a los pacientes que requieren USG hepático e intensificar los cambios del estilo de vida<sup>13</sup>. Además el FLI está asociado a la RI, al riesgo cardiovascular y al incremento del grosor de la íntima media<sup>14</sup>.

En el 2009, el grupo finlandés, publicó otro algoritmo que ayudan a predecir hígado graso (Figura 6), el score NAFLD-FLS (Non Alcoholic Fatty Liver Disease-Fatty Liver Score), que incluye como variables: DM, síndrome metabólico, ALT, AST (U/L) e insulina en ayuno (mU/l), puede convertirse a porcentaje de grasa hepática<sup>14,16</sup>

**Figura 6. Score NAFLD-FLS y Porcentaje de grasa hepática.**

$\text{NAFLD liver fat score} = -2.89 + 1.18 * \text{metabolic syndrome (yes = 1/no = 0)} + 0.45 * \text{type 2 diabetes (yes = 2/no = 0)} + 0.15 * \text{fS-insulin (mU/L)} + 0.04 * \text{fS-AST (U/L)} - 0.94 * \text{AST/ALT}$	$\text{Liver fat (\%)} = 10^{(-0.805 + 0.282 * \text{metabolic syndrome (yes = 1/no = 0)} + 0.078 * \text{type 2 diabetes (yes = 2/no = 0)} + 0.525 * \text{LOG (fS-insulin [mU/L])} + 0.521 * \text{LOG (fS-AST [U/L])} - 0.454 * \text{LOG (AST/ALT)})}$
--	--

Gastroenterology 2009;137:865–872

El punto de corte de -0.640 predice HGNA con una sensibilidad de 85% y una especificidad de 70%, siendo una forma simple y no invasiva de predecir HGNA y el contenido de grasa hepática.<sup>17</sup>



## Patogenia

La RI, el estrés oxidativo, la activación de las células estelares hepáticas, la apoptosis, la inflamación y los factores genéticos han sido estudiados en la patogénesis de HGNA <sup>18</sup>.

La RI se propone como el desencadenante para el desarrollo de HGNA, que se encuentra hasta en 92% de los pacientes con DM2<sup>12</sup> y en 98% de los pacientes con Hígado graso<sup>14</sup>, además tiene un papel fundamental en la patogénesis de la EHNA<sup>13</sup>; la RI ocasiona hiperinsulinemia, por lo que la síntesis de ácidos grasos libres (AGL) en el hígado se favorece sobre la oxidación <sup>18</sup>, con 10% de acumulación de grasa en el hígado se observa una disminución en la habilidad de la insulina para disminuir los AGL <sup>8</sup>; en el tejido adiposo hay aumento de la lipólisis, lo que le proporciona más AGL al hígado, el influjo de AGL plasmáticos del tejido adiposo hacia el hígado representa la principal fuente de grasa intrahepática; la lipogénesis *de novo* normalmente de 5%, aumenta a 26% en pacientes con HGNA. <sup>8</sup>

La esteatosis hepática es resultado del desequilibrio entre síntesis y oxidación de lípidos, los mecanismos incluyen la disminución de la oxidación de AGL secundaria a la disminución de la expresión de PPAR- $\alpha$  (receptores activados de proliferación de los peroxisomas), daño en la  $\beta$ -oxidación mitocondrial, incremento de la lipogénesis *de novo* mediante PPAR- $\gamma$  y a nivel hepático la activación del factor de transcripción SREBP-1c (sterol regulatory element binding protein-1c) que aumenta la expresión de genes de la lipogénesis, la síntesis de ácidos grasos (AG) y la glucólisis, acelerando el acumulo de triglicéridos en los hepatocitos por síntesis *de novo* y disminución en su oxidación. La insulina *per se* puede ocasionar acumulo de grasa hepática. <sup>8,18</sup>

El paso por el cual el simple acumulo de lípidos en el hígado (esteatosis hepática) progresa a inflamación (esteatohepatitis) y posteriormente a fibrosis y cirrosis, continúa siendo un misterio <sup>8</sup>, el metabolismo de la esteatosis puede ser el principal factor de riesgo para la progresión de la enfermedad <sup>14</sup>, se ha postulado la teoría de los dos golpes, en la cual inicialmente hay acumulo de triglicéridos en el hepatocito lo que ocasiona esteatosis hepática y el segundo golpe inducido por factores ambientales como el estrés oxidativo causando la EHNA.

Al aumentar la grasa visceral, los adipocitos se diferencian y activan, produciendo varias citocinas incluyendo leptina, factor de necrosis tumoral alfa, (TNF- $\alpha$ ), interleucinas (IL-6, IL-1), resistina, angiotensinógeno y AGL, con una disminución de adiponectina <sup>8,19</sup> lo que causa un estado de RI con una inflamación exacerbada <sup>8</sup>, disfunción mitocondrial, estrés oxidativo y lipogénesis alterada <sup>19</sup>, el daño hepático mediado por lipotoxicidad por AGL inducen inflamación por activación del factor nuclear KB (NF-KB) y el incremento de citocinas pro-inflamatorias, con infiltración hepática de neutrófilos y células natural Killer, así como el incremento de mieloperoxidasas, que ocasiona disfunción mitocondrial, alteración del perfil de lípidos, apoptosis por vía de caspasas y lisosomal, activación de estrés

del retículo endoplásmico, además promueve estrés oxidativo, peroxidación lipídica y depleción de glutatión<sup>16,18</sup>. El estrés oxidativo es el fundamento fisiopatológico que caracteriza el desarrollo y la progresión final hacia la EHNA<sup>8</sup>. Las citocinas pro-inflamatorias activan a las células estelares con incremento en la producción de colágeno iniciando la fibrosis, la diferencia entre esteatosis y EHNA es la extensión de apoptosis de hepatocitos<sup>18</sup>

## TRATAMIENTO

El manejo incluye:

### 1. Corrección de los factores de riesgo subyacentes

Las intervenciones que mejoran las anormalidades metabólicas en los pacientes diabéticos son útiles en la enfermedad de hígado graso, entre ellas se encuentran el ejercicio, una dieta balanceada, la pérdida de peso y la cirugía bariátrica en la obesidad mórbida<sup>2</sup>. La dieta y el ejercicio son el pilar del tratamiento en la mayoría de los pacientes, la pérdida de peso es benéfica y el grado de mejoría histológica es directamente proporcional con la cantidad de peso perdido. Con dieta, una pérdida de peso del 10% se asocia con beneficios histológicos; la dieta mediterránea se asocia a disminución del HGNA y mejora la sensibilidad a la insulina sin importar la cantidad de peso perdido. El ejercicio mejora la salud cardiovascular y reduce la grasa periférica y la RI independientemente de la pérdida de peso. Se ha demostrado que la Cirugía bariátrica puede mejorar e incluso revertir la esteatosis, EHNA y fibrosis<sup>16</sup>.

### 2. Evitar los factores que promueven la progresión de la enfermedad

Disminuir el consumo de alcohol y evitar medicamentos que incrementan el HGNA como esteroides, tamoxifeno, amiodarona, diltiazem e inhibidores de proteasas<sup>15</sup>.

### 3. Tratamiento específico para el HGNA, disminuir la RI y el riesgo metabólico

El control glucémico con un tratamiento específico para hiperglucemia, principalmente con metformina y tiazolidinedionas que disminuyen la RI y el tratamiento para la hipertrigliceridemia con fibratos y estatinas. Estos fármacos además de las implicaciones en la mejoría del ambiente metabólico se ha propuesto que atenúan el daño oxidativo al disminuir citocinas pro-inflamatorias, así como inducir la expresión de sustancias antioxidantes o funcionar como tal. Ninguno de estos medicamentos ha probado ser útil al 100% y muchos estudios realizados al respecto no tienen el suficiente peso estadístico para su aplicación, los resultados son divergentes, incluyendo nuevos abordajes con medicamentos como el probucol, betaina, vitamina E y C, anti-TNF $\alpha$ , ácido ursodesoxicólico y pentoxifilina<sup>15,16</sup>.

Por último, al cursar con complicaciones de cirrosis, la opción más adecuada es el trasplante hepático<sup>12</sup>, sin embargo el HGNA puede recurrir y desarrollarse nuevamente en el hígado trasplantado<sup>9</sup>, cabe mencionar que el HGNA es una indicación creciente de trasplante hepático<sup>16</sup>.

## Prevalencia

La prevalencia del HGNA se incrementa rápidamente en el mundo en paralelo con el incremento de la obesidad y de la DM2<sup>17,18,19</sup>, es importante aclarar que la prevalencia depende también del método diagnóstico utilizado.

El HGNA es la causa más frecuente de daño hepático en países occidentales<sup>13,14</sup>, se estima que la prevalencia de esteatosis en la población general en países occidentales es de 20 a 30%, en países asiáticos del 15% y en Arabia Saudita 10%<sup>12</sup> y se estima una prevalencia de 2 a 3 % de EHNA en países occidentales<sup>9,12</sup>, la cual puede progresar a cirrosis hepática, falla hepática terminal y carcinoma hepatocelular (CHC)<sup>14</sup>.

La prevalencia de HGNA (Tabla 4) varía según el estudio:

1. En el estudio de Dallas Heart en Estados Unidos, HGNA de 30% y EHNA de 5%<sup>16</sup>
2. En el estudio Dionysos 25% en Italia.
3. Se estima hasta el 35% en algunas poblaciones<sup>18</sup>
4. En Estados Unidos aumento de esteatosis de 17 a 33% y de EHNA de 5.7 a 17%<sup>19</sup>
5. Causa más frecuente de daño hepático con prevalencia estimada entre 25 a 45%<sup>16</sup>

Para pacientes con obesidad, diabetes y dislipidemia, la prevalencia de HGNA se incrementa en forma importante, reportándose:

1. En obesidad de 60 a 95%, en DM2 de 28 a 55% y en dislipidemia de 27 a 92%, Un nivel bajo de HDL eleva al doble el riesgo de EHNA<sup>8</sup>
2. 80-90% en adultos obesos, 30-50% en diabéticos y mayor del 90% en pacientes con hiperlipidemia<sup>12</sup>
3. La prevalencia medida por USG en pacientes con DM2 en Italia fue de 70%<sup>12</sup>
4. En México, pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica (con biopsia hepática) 82.8% de EHNA<sup>12</sup>
5. En Estados Unidos, obesos 30-100%, DM2 10 a 75% e hiperlipidemia 20 a 92%<sup>9</sup>
6. En pacientes con obesidad severa y diabetes se encontró que el 100% tenía esteatosis leve, 50% esteatohepatitis y 19% cirrosis<sup>9</sup>
7. En diabéticos tipo 2 la prevalencia de HGNA se estima en 70 a 80%<sup>17</sup>
8. Dos estudios de cohortes demuestran que el 66% de los pacientes mayores de 50 años con diabetes u obesidad tiene EHNA con fibrosis avanzada<sup>16</sup>

Con el incremento de la prevalencia e incidencia de obesidad y diabetes, en pocos años el HGNA puede presentar la principal causa de enfermedad hepática en el mundo y posiblemente la primera causa de trasplante hepático<sup>12</sup>.

**Tabla 4. Prevalencia de Hígado graso y esteatohepatitis en diversas poblaciones.**

ENFERMEDAD HEPÁTICA	POBLACION	PREVALENCIA %
Hígado graso No Alcohólico	Población en general	25-45
	Obesos	60-95
	Diabéticos	28-55
	Dislipidemia	27-92
	Obesidad con diabetes	100
Esteatohepatitis No Alcohólica	Población en General	1-5
	Obesidad con diabetes	50-66
	Obesidad Mórbida Mexicanos	82.8

### **Pronóstico**

La esteatosis puede ser reversible y generalmente se asocia con un buen pronóstico, mientras que la EHNA y la fibrosis progresan a cirrosis (siendo la tercera causa de cirrosis, después del alcoholismo y la hepatitis B y C crónicas<sup>8</sup>) y posiblemente a CHC<sup>8,14</sup>; el tiempo en que HGNA tarda en evolucionar a franca esteatohepatitis, cirrosis y CHC es incierto<sup>12</sup>. Además el HGNA está asociado con un incremento de grasa pericárdica, incremento en el grosor de la íntima de la carótida, cambios anormales en el electrocardiograma y el incremento de mortalidad cardiovascular<sup>18</sup>.

La esteatosis es más benigna, en estudios de seguimiento de pacientes con diagnóstico de esteatosis por biopsia, el 28% progreso a daño hepático, 59% se mantuvo sin cambios, 13% mejoró o curó el daño hepático<sup>9</sup>; se calcula una progresión a cirrosis de 4%, mientras que en la esteatohepatitis se calcula un riesgo de progresión a cirrosis de 15 a 20%<sup>6,16</sup>.

El 45% de los pacientes con cirrosis por HGNA, presenta una descompensación en un periodo de 10 años, la descompensación principal es por ascitis, sangrado variceal y encefalopatía, el predictor de muerte más importante es la falla renal, además a éstos pacientes se les debe realizar estudios de imagen en búsqueda de CHC en forma bianual<sup>19</sup>.

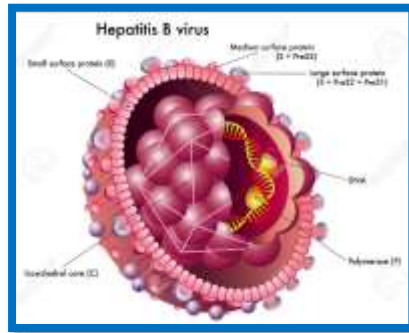
De los pacientes con esteatosis aproximadamente el 1% muere por causas relacionadas a la enfermedad hepática<sup>16</sup>, mientras que los pacientes con EHNA tienen un incremento de mortalidad por enfermedad hepática de 7-13% y las principales causas de muerte son enfermedad cardiovascular en 25% y malignidad en el 28%<sup>16</sup>.

## HEPATITIS B

### Virología

Existen siete tipos de virus hepatotrópicos capaces de producir hepatitis (A – G), estos virus tienen la capacidad de causar infección aguda del hígado y sólo el virus de hepatitis B y C pueden tener formas crónicas<sup>20</sup>.

**Figura 7. Estructura del Virus de Hepatitis B**



<http://es.123rf.com/imagenes-de-archivo/hepatitis.html?mediapopup=14557741>

El virus de la hepatitis B (VHB) pertenece a la familia *hepadnaviridae*, es un virus esférico de 40-45 nm (Figura 7) que tiene 2 cápsulas: Una externa que expresa al antígeno de superficie (HBsAg) (Tabla 5) y otra interna, una nucleocápside icosaédrica formada por el antígeno central o core (HBcAg); dentro de la cápside se encuentra una molécula de ADN circular de doble cadena parcial, que contiene la información genómica del virus que codifica proteínas estructurales, de replicación (polimerasa viral (ADN polimerasa)), la proteína X (HBX) que es una proteína reguladora y el antígeno e (HBeAg) proteína asociada al HBcAg, que guarda relación con la replicación viral, es una proteína no estructural y no es necesaria para la infectividad del VHB<sup>20, 21</sup>.

**Tabla 5. Nomenclatura internacional de Antígenos y Anticuerpos del Virus de Hepatitis B**

HBsAg	Antígeno de superficie
Anti-HBs	Anticuerpo contra antígeno de superficie
HBeAg	Antígeno e
Anti-HBe	Anticuerpo contra el antígeno e
HBcAg	Antígeno core
Anti-HBc	Anticuerpos contra el antígeno core

El VHB tiene nueve genotipos (A-I) de acuerdo a diferencias del 8% en la secuencia del ADN<sup>22</sup>, con una distribución geográfica característica, en México predominan los genotipos H, G y A<sup>23,24,25</sup>.

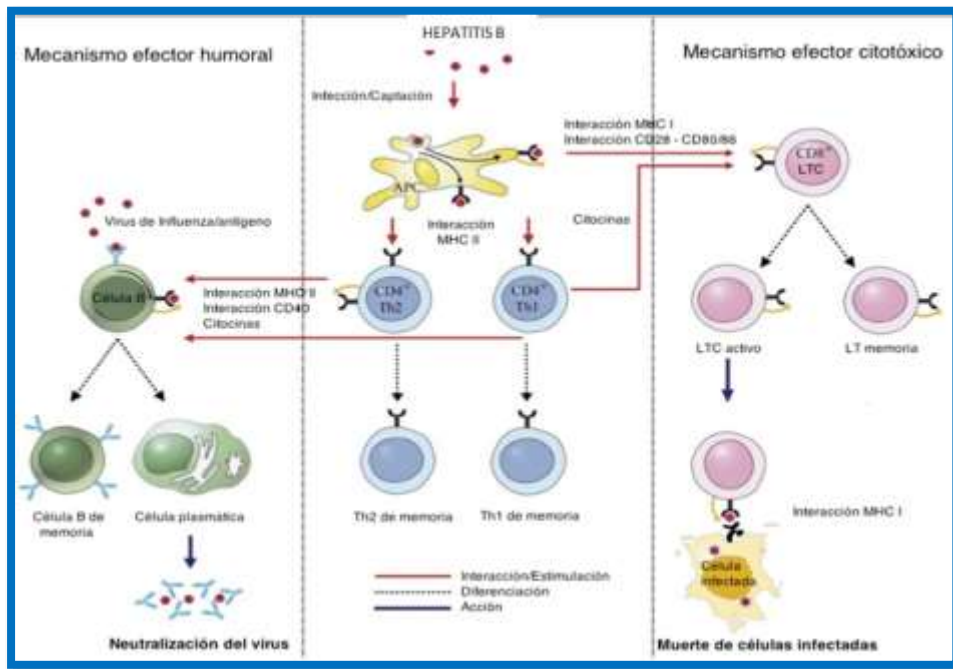
## Patogenia

La infección de VHB, ocasiona una respuesta inmune celular y humoral que controla la replicación del virus a través de citocinas u otras sustancias que no dañan a la célula infectada, por otra parte se desarrolla inmunidad citotóxica que destruye a las células infectadas lo que contribuye al daño tisular y a la enfermedad; esta respuesta inmune deja memoria inmunológica, con el desarrollo de anticuerpos neutralizantes e inmunidad para la reinfección (Figura 8) <sup>26,27</sup>.

Cuando el VHB entra al organismo:

1. Los antígenos virales son detectados por las células presentadoras de antígeno (CPAs) a través de los receptores de patrones de reconocimiento (PPRs) principalmente los receptores Toll-like (TLRs), iniciando la respuesta inmune innata. Las CPAs fagocitan los antígenos, los degradan y los convierten en péptidos, exponiéndolos en su membrana unidos a moléculas MHC II (complejo MHC II – Ag) que es reconocido por linfocitos B y T vírgenes (que no han tenido contacto con antígenos), activándolos e iniciando la respuesta inmune específica (Figura 8). <sup>27</sup>

**Figura 8. Respuesta Inmune celular y humoral contra el virus de Hepatitis B**

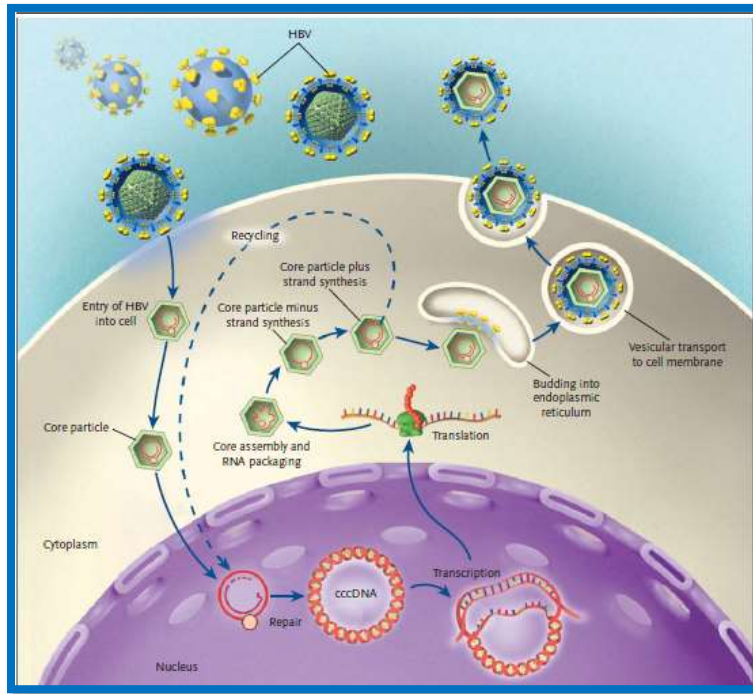


Autoimmunity Reviews 2007; 6: 300–305

2. El virus entra al hepatocito a través de los TLRs, fusionando la envoltura externa con la membrana, la nucleocápside entra al citoplasma y transporta el ADN viral al núcleo donde el ADN circular se convierte en cccADN, con replicación mediante transcripción reversa (gracias a la ARN polimerasa), para crear 4 ARNs virales, que son expuestos en el citoplasma y usados como ARN mensajero, utilizando la

maquinaria celular para la formación de proteínas virales (de superficie, polimerasa, HBx y core), la nucleocápside se ensambla en el citosol, con la formación de miles de virus<sup>28</sup>; el hepatocito infectado expresa en su membrana el antígeno viral asociado a MHC clase I (complejo MHC I – Ag) (Figura 9). El ciclo de replicación del virus no daña a los hepatocitos infectados, el daño hepático es ocasionado por la respuesta inmune del huésped al tratar de destruir al virus<sup>28, 29</sup>.

**Figura 9. Replicación del virus de Hepatitis B**



N Engl J Med.2004;350:1118-29

Las CPAs son la primera línea de defensa contra la invasión viral al producir interferón y citocinas pro-inflamatorias antivirales (IL-6, IL-12, IL-18, TNF- $\alpha$ ), que activan vías de señalización intracelular (MyD88 y TRIF, IPS-1, RLR, IRAK1, IRAK4) que inhiben la replicación viral a través de la activación del NF- $\kappa$ B (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas); las CPAs además promueven una respuesta inmune adaptativa eficiente<sup>29,30,31</sup>.

Las células Natural Killer (NK) también son parte de la respuesta inmune innata, ejercen su función antiviral por citotoxicidad natural o por producción de altos niveles de citocinas, principalmente interferón gamma (IFN- $\gamma$ ); jugando un rol importante en la regulación de la respuesta inmune adaptativa por interacción con otros linfocitos, que a su vez contribuyen al daño hepático<sup>30, 32</sup>.

Entre las estrategias de evasión del virus, los antígenos y proteínas virales bloquean los TLRs, impidiendo la producción de NF- $\kappa$ B y citocinas inflamatorias, de esta forma el virus permanece indetectable y puede propagarse<sup>29,30</sup>.

Los linfocitos B y T vírgenes pueden reconocer los antígenos presentados por las CPAs gracias al polimorfismo de sus receptores, una vez que se reconoce el antígeno, los linfocitos se activan, tienen una proliferación de clones de linfocitos con receptores antígeno-específico, con diferenciación de su progenie en células efectoras y células de memoria (Figura 8).

Cuando los linfocitos T vírgenes se activan, se diferencian en CD4 (ayudadores) o CD8 (citotóxicos), ambas líneas producen linfocitos de memoria antígeno-específicos contra VHB y linfocitos efectoras que tienen diferentes funciones.

Al ser estimulados los CD4, proliferan, se diferencian y secretan interleucinas con las que ayudan a otras células del sistema inmune a realizar su función (entre ellas los CD8 y linfocitos B); la primera citocina que se produce es IL-2, dependiendo del tipo de interleucinas que existan en el microambiente y el tipo de antígeno con el que se tenga contacto (HBeAg o HBcAg)<sup>26</sup> los CD4 se diferencian a su vez en:

- a) Th1: producen IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ , estimulan a macrófagos que limpian partículas virales y fagocitan a las células infectadas
- b) Th2: producen IL-4, 5, 13 y TGF- $\beta$ , estimulan a los linfocitos B, para transformarlos en células plasmáticas productoras de anticuerpos; los CD4 Th2 sirven de unión entre la respuesta inmune humoral y la celular
- c) Th17: produce IL-17, que genera una óptima respuesta de CD8 específicos y células B; los CD4 Th-17 se asocian con el grado de daño hepático en enfermedad avanzada, contribuyen a la progresión de la enfermedad al activar las células estrelladas, por lo que se cree que están involucradas en el proceso de fibrogenesis hepática<sup>33</sup>.
- d) Existe otra subpoblación CD4 CD25+, con función reguladora, que tiene la capacidad de inhibir la respuesta de linfocitos CD4 y CD8, ya sea por contacto célula-célula o mediante la producción de citocinas inhibitorias (IL-10 y TNF- $\beta$ ).

Para que la respuesta inmune celular sea adecuada se requiere la formación de los 2 tipos de células CD4 principales (Th1 y Th2).

Los linfocitos CD8 reconocen antígenos presentados por CPAs o por cualquier célula nucleada (ej. Hepatocitos) asociados a MHC I, inducen la muerte de las células infectadas a través de los siguientes mecanismos (Figura 10):

1. Granzimas y perforinas: Con la formación de poros en la membrana de las células infectadas por polimerización de perforina y a través de la activación de la vía de apoptosis por granzimas
2. Expresión del ligando de la molécula Fas (FAS-L): pueden inducir apoptosis en las células que expresen la molécula Fas, como los linfocitos activados, lo que regula la población linfocítica una vez que desaparece el antígeno, restableciendo la homeostasis.

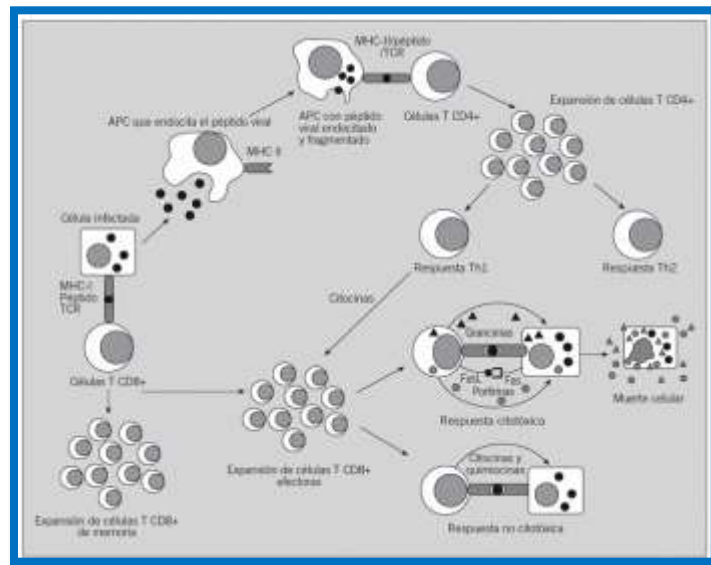


3. Producen citocinas como IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  y TNF- $\beta$  o LT (linfotóxina) que pueden activar a los macrófagos e inducir apoptosis de la célula infectada

En el pico de la infección, más del 95% de los hepatocitos presentan replicación viral, lo que demuestra que el control de la infección no solo depende de la destrucción de las células infectadas, sino que la secreción de citocinas tiene un rol importante en la inhibición de la replicación viral intracelular e indirectamente a través de determinar el patrón predominante Th1/Th2 en la respuesta del huésped <sup>26</sup>.

Los CD8 específicos orquestan la respuesta de otras células inmunes: al secretar IFN- $\gamma$  estimula a los hepatocitos para producir quimiocinas como CXCL9 y CXCL10, que a su vez reclutan diversas células inflamatorias, como los neutrófilos que además producen metaloproteinasas que degradan la matriz, lo que agrava el daño hepático <sup>31</sup>.

**Figura 10. Respuesta inmune celular al virus de Hepatitis B**



Med Clin (Barc). 2007;129(12):469-76

Por otra parte, los linfocitos B vírgenes pueden ser activados por 2 vías:

1. Al reconocer los péptidos presentados por CPAs
2. Al reconocer directamente los antígenos a través de los receptores IgM e IgD  
 antígeno inespecíficos que se encuentran en su membrana, estos receptores tienen gran polimorfismo, al reconocer uno de los antígenos del HVB, éste es endocitado, procesado y expuesto nuevamente en la superficie celular del linfocito B junto con moléculas MCH II (complejo MHC II – Ag), que a su vez puede activar a linfocitos CD 4 vírgenes, lo que inicia el proceso de cooperación entre linfocitos B y T, el linfocito T CD4 específico para el antígeno se activa, prolifera y se diferencia en linfocitos Th2, que a su vez activa a los linfocitos B <sup>26,27</sup>

Al ser estimulados el linfocito B, se activa el gen que codifica la enzima TdT (desoxinucleotidil transferasa terminal) responsable de generar mayor polimorfismo en la región variable de los anticuerpos producidos, así la célula puede producir anticuerpos con distinta afinidad para el antígeno, incrementando el número de anticuerpos de muy alta afinidad, transformándose en célula plasmática productora de anticuerpos que reconocerá al mismo antígeno que fue detectado por el receptor de antígeno-inespecífico del linfocito B (Figura 8) <sup>27</sup>.

Las inmunoglobulinas producidas son capaces de reconocer al complejo MHC I – Ag específico (que es expresado por el hepatocito infectado), ocasionando neutralización, opsonización y activación de complemento, que conlleva a la destrucción de la célula infectada; también estos anticuerpos neutralizan al virus, removiendo y destruyendo las partículas virales <sup>29</sup>.

Las células plasmáticas pueden salir de los ganglios linfáticos donde sufren la estimulación, proliferación y expansión clonal y pueden migrar a distintos sitios del sistema inmune y secretar anticuerpos mientras persista el reto antigénico o bien transformarse en células de memoria, con capacidad de producir anticuerpos de alta afinidad muy rápidamente en caso de la reaparición del reto antigénico, mientras que la respuesta primaria tarda de 7 a 10 días para llegar a su máxima expresión, la respuesta inmune secundaria generada por linfocitos B de memoria tarda entre 3 y 4 días.<sup>27</sup>

Después de la infección aguda por VHB, se detectan los diferentes anticuerpos; los anticuerpos Anti-HBs son un marcador de resolución de la infección de VHB <sup>34</sup>, previenen la reinfección al bloquear la capacidad de unión del virus a las células diana. Los anticuerpos Anti-HBc y Anti-HBe pueden ser detectados en pacientes con Hepatitis B Crónica (HBC) por muchos años, por lo que se cree son incapaces de inactivar al virus, sin embargo se ha observado una correlación entre la presencia de HBeAg en el suero y el daño hepático en pacientes con HBC.

Hay que recordar que la eliminación del virus depende de una respuesta inmune celular intacta <sup>21</sup>, si existe un defecto en la respuesta inmune aguda, el VHB se hace crónico, con una respuesta inflamatoria sub-óptima que puede activar el proceso de fibrosis hepática.<sup>26,28</sup>

Las células CD8 específicas desempeñan un papel fundamental en la eliminación del virus y en la patogenia de la HB, los pacientes que resuelven la infección tienen respuesta CD8 vigorosa, policlonal y multiespecífica, también se ha observado una fuerte correlación entre la gravedad de la lesión hepática y la respuesta CD8 específica<sup>28,31,34</sup>.

Por otra parte, bajas dosis de virus induce linfocitos T citotóxicos de protección (Th1 mediados) mientras que dosis altas inducen una respuesta humoral (mediada por Th2) que no protege, lo que sugiere que la dosis viral inicial puede ser crítica en determinar el desarrollo de inmunidad de protección o no en el huésped;

así la forma de presentación del antígeno y la dosis del mismo puede determinar si se presentará una tolerancia inmunológica o una respuesta inmune vigorosa<sup>26</sup>.

En los pacientes con HBC se encuentra disminución de células NK, leucocitos, linfocitos, linfocitos T, CD4 y CD8, esta disminución en la inmunidad celular se relaciona con la progresión de la infección; por otra parte se ha corroborado un desequilibrio en las subpoblaciones de linfocitos T que contribuye a la persistencia del virus<sup>26</sup>. En estos pacientes la respuesta inmune específica es demasiado débil para eliminar el virus de todos los hepatocitos infectados, pero suficientemente fuerte para destruir en forma continua hepatocitos infectados e inducir enfermedad hepática crónica inflamatoria, los pacientes con HBC activa y replicación viral persistente tienen un alto riesgo de progresión rápida a cirrosis<sup>26</sup>.

## **Transmisión**

El VHB se transmite a través de fluidos corporales, se encuentra en títulos elevados en sangre y en títulos moderados en semen, secreción vaginal, saliva y leche materna; la materia fecal y la orina, no son fuentes de VHB<sup>20,35</sup>.

La infección se puede propagar a través de:

1. Contacto sexual
2. Inoculación percutánea por exposición a sangre o líquidos corporales contaminados, ya sea en escenarios de atención médica (hemodiálisis, transfusión de sangre, trasplante de órganos) o por el uso de agujas contaminadas en tatuajes, acupuntura y uso de drogas intravenosas<sup>22</sup>
3. Vía perinatal
4. Transmisión horizontal, importante entre contactos interfamiliares, puede ocurrir a través de lesiones de la piel como eccema, al compartir objetos contaminados con sangre (cepillos de dientes, navajas de rasurar, máquinas de afeitar y cortauñas)<sup>20,36,37</sup>; en regiones endémicas hasta el 50% de las infecciones en niños no puede considerarse ser por transmisión madre-hijo, por lo que se sospecha que la transmisión es horizontal<sup>22</sup>.

En México la transmisión se debe principalmente a la exposición a fluidos biológicos y material quirúrgico contaminado en quirófanos y consultorios dentales, así como a las relaciones sexuales sin protección<sup>25</sup>, mientras que la transmisión por drogadicción endovenosa y materno-filial es poco frecuente<sup>20</sup>. En caso de accidente punzocortante en personal de salud, el riesgo de infección va del 23-62%, por lo que se requiere dar profilaxis post-exposición<sup>36</sup>. De acuerdo con la forma de transmisión, los grupos de población que se encuentran en alto riesgo de adquirir Hepatitis B (HB), se muestran en el cuadro 1<sup>23,35</sup>.

## Cuadro 1. Grupos de Población de Alto riesgo para adquirir Hepatitis B.

- Personas residentes en áreas de alto riesgo
- Hijos de mujeres embarazadas portadoras del virus B
- Parejas sexuales y contactos caseros de pacientes infectados
- Hombres y mujeres con múltiples parejas sexuales
- Trabajadores al cuidado de la salud
- Estudiantes de nuevo ingreso a carreras del área médico-biológica
- Usuarios de drogas endovenosas y trabajadores sexuales
- Hombres que tienen sexo con hombres
- Pacientes con uso de sangre y hemoderivados, donadores remunerados de plasma
- Pacientes en hemodiálisis
- Pacientes con infección por VIH, hepatitis C, diabetes, trasplantados y pacientes con enfermedades que cursan con inmunosupresión
- Personal que realiza o aplica tatuajes y personas con tatuajes.
- Personal que realiza o se hace perforaciones en el cuerpo (para colocación de aretes, dajes u otros)
- Pacientes sometidos a cirugías y procedimientos dentales
- Personas que se realizan acupuntura
- Personal de instituciones penitenciarias, orfanatorios y enfermos mentales

*Rev Gastroenterol Mex.* 2005;70(4):490-503

### Cuadro clínico e Historia Natural de la Enfermedad

La mayoría de los pacientes (90% en niños y 70% en adultos) con HB aguda cursan asintomáticos o con síntomas inespecíficos como ataque al estado general, astenia, adinamia, fiebre, artralgias, etc. <sup>20,23</sup>.

El período de incubación va de 40 a 140 días, la fase pre-ictérica, tiene síntomas vagos como dolor abdominal, febrícula, cefalea, fatiga, mialgias, artralgias, hiporexia, náuseas, vómitos y pérdida de peso, habitualmente dura 7 a 10 días y da paso a la fase ictérica (solo en 10 a 20% de los casos), en la fase aguda un 5 a 15% de los pacientes puede presentar manifestaciones extrahepáticas como exantema, urticaria, serositis, artralgias, artritis, miositis, tenosinovitis, vasculitis y alteraciones renales (Glomerulonefritis membranosas y membranoproliferativa), la fase ictérica tiene una duración variable y es seguida de la convalecencia que va de 3 a 4 meses. A la exploración física los datos más frecuentes son hepatomegalia dolorosa, ictericia, es poco frecuente encontrar adenopatía o esplenomegalia (hasta un 20%)<sup>20,23,37</sup>.

Los factores de mal pronóstico son la replicación viral elevada, el alcoholismo, el daño hepático previo y la co-infección con hepatitis C y D o virus de inmunodeficiencia humana (VIH) <sup>22,36</sup>. En la hepatitis aguda la presencia de insuficiencia hepática obliga a descartar daño hepático previo; la hepatitis fulminante ocurre en menos del 1% de los pacientes y se caracteriza por insuficiencia hepática severa con encefalopatía hepática con una mortalidad de 70 a 80% <sup>20,22,23</sup>.

Como ya se mencionó, la HB aguda puede progresar a HBC, la posibilidad de pasar a la cronicidad depende principalmente de la edad; en los neonatos el 90

a 95% desarrollan HBC, mientras que en los adultos menos del 5% la desarrolla<sup>22,26</sup>, la HBC generalmente cursa asintomática o sólo se manifiesta por astenia; la mayoría de los pacientes tienen una evolución relativamente benigna y solo el 15 a 20% desarrollan cirrosis hepática; la infección adquirida en la infancia suele tener una evolución más rápida por lo que la cirrosis hepática y el CHC se observan en etapas más tempranas de la vida <sup>20,26</sup>.

De los pacientes con HBC que desarrollan cirrosis, la incidencia anual de descompensación hepática es de 3%, siendo las manifestaciones más frecuentes ascitis (49%), ictericia (12%) y sangrado variceal (9%), en el 30% de los pacientes se presenta más de una complicación. La tasa de mortalidad es de 14-20% a cinco años en pacientes con cirrosis compensada y 70-86% en enfermos con cirrosis descompensada<sup>23</sup>. El riesgo de CHC en pacientes con HBC es de 0.2-0.6% por año y se incrementa a 2 a 5% por año ante la presencia de cirrosis. El riesgo de CHC es mayor en pacientes con replicación viral activa, esto es con HBeAg positivo<sup>23, 26</sup>.

## Diagnóstico

El diagnóstico debe sospecharse en aquellos pacientes con factores de riesgo, para su valoración se recomiendan estudios de laboratorio generales como biometría hemática, perfil bioquímico hepático completo y tiempos de coagulación, la anormalidad bioquímica más común es la elevación de aminotransferasas (10 veces arriba del rango normal), normalmente se incrementa más la ALT que la AST <sup>23,37</sup>.

Para confirmar el diagnóstico se realizan las pruebas serológicas con la determinación de antígenos y anticuerpos (Cuadro 2), dependiendo de la combinación de antígenos y anticuerpos presentes se hace el diagnóstico y se determina la etapa en la que se encuentra el paciente.

En la HB aguda aparecen en la sangre ADN-VHB y antígenos s y e, que se incrementan durante varias semanas; poco antes que se manifiesten los síntomas empiezan a descender cuando aparecen Anti-HBc que se elevan al comienzo de los síntomas clínicos y alcanzan sus valores máximos durante la fase tardía en que aparece Anti-HBe y Anti-HBs<sup>20</sup>. La recuperación se diagnostica con la aparición de anticuerpos y la desaparición de los antígenos y el ADN-VHB, mientras que en la HBC se detectan HBsAg y Anti-HBc que persisten durante el curso de la enfermedad. Los portadores HB pueden o no tener antecedentes de hepatitis clínica, ser asintomáticos y tienen la capacidad de transmitir el virus a otros durante años<sup>35</sup>. En la Figura 11 se grafica la correlación entre los Anticuerpos y Antígenos de VHB con el cuadro clínico.

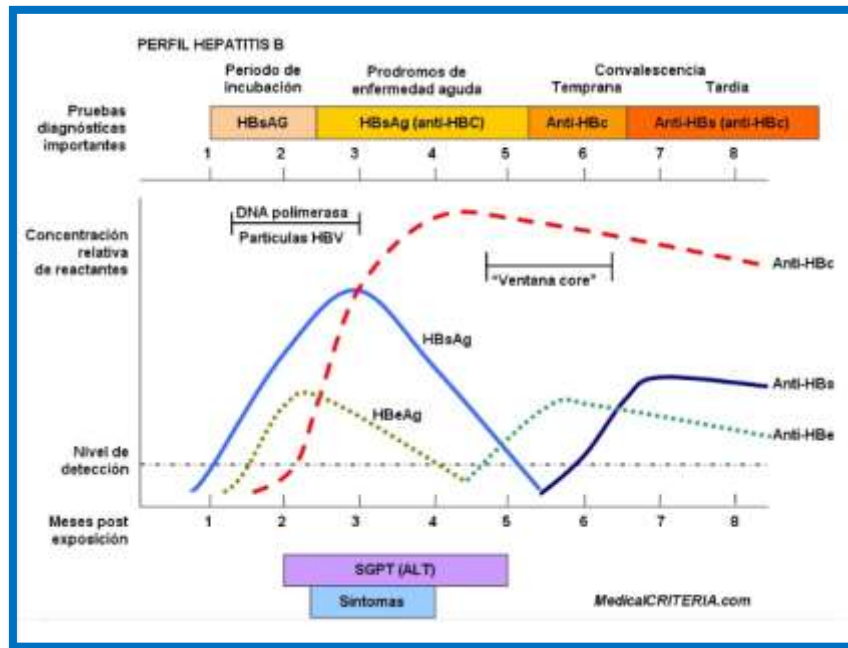
En resumen, en la infección aguda se encuentran antígenos solamente, cuando el paciente se cura desaparecen los antígenos y aparecen los anticuerpos (Anti-HBs and Anti-HBc), la HBC tiene persistencia del HBsAg por más de 6 meses (Cuadro 2)<sup>22,23</sup>.

## Cuadro 2. Criterios Diagnósticos por Biología Molecular, Bioquímica e Histología

<b>Hepatitis B aguda</b>	HBsAg, IgM anti-HBc, HBeAg positivo. VHB-ADN $>10^3$ copias/mL. Elevación de ALT/AST. Habitualmente no se requiere de biopsia hepática
<b>Hepatitis B resuelta</b>	HBsAg y HBeAg negativos. Anti-HBc, anti-HBs y anti-HBe positivos. VHB-ADN indetectable, ALT/AST normales
<b>Hepatitis B crónica</b>	HBsAg positivo por $> 6$ meses, anti-HBc total positivo. VHB-ADN $>10^3$ copias/mL, HBeAg positivo o HBeAg negati (mutación precorre). Elevación persistente o intermitente de ALT/AST, biopsia hepática con actividad necroinflamatoria y grados variables de fibrosis.
<b>Estado de portador inactivo</b>	HBsAg positivo por $> 6$ meses, HBeAg negativo. Anti-HBe positivo. VHB-ADN $<10^5$ copias/mL. ALT/AST persistentemente normales. Biopsia hepática sin actividad o mínima actividad necroinflamatoria.

*Rev Gastroenterol Mex.2005;70(4):490-503*

**Figura 11. Comportamiento serológico en hepatitis B y cuadro clínico**



<http://www.medicalcriteria.com/site/es/criterios/54-gastroenterology/319-gashep.html>

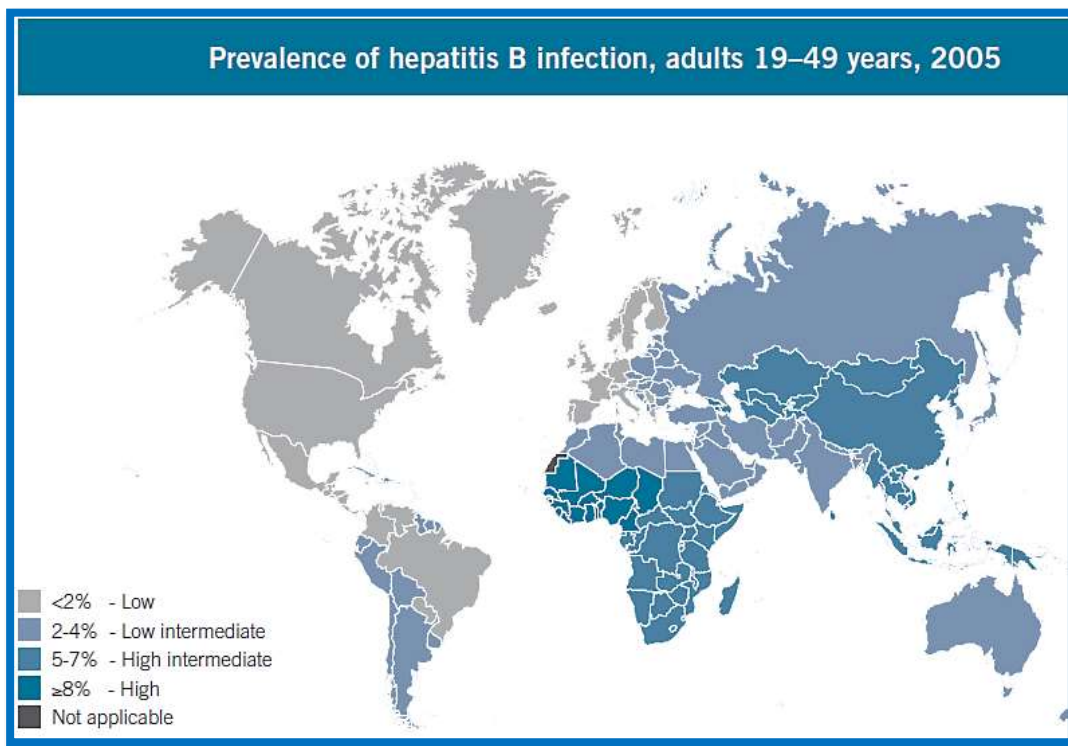
## Prevalencia

La infección por VHB es un problema de salud que afecta a todas las regiones de la Tierra<sup>20</sup>. Se estima que 2,000 millones de personas en el mundo tienen o han tenido HB, de las cuales 240 millones son portadores crónicos, lo que abarca aproximadamente 5% de la población mundial. Las zonas geográficas (Figura 12) se dividen de acuerdo a la endemia<sup>20,35</sup> (porcentaje de población con infección crónica) en:

1. Alta endemia (> 8%) como África y Asia, 45% de la población mundial.
2. Moderada endemia (2 a 7%) como la zona norte de África y Sudamérica, 43% de la población mundial.
3. Baja endemia (< 2%) como Europa Occidental, América Central y Norteamérica, 12% de la población mundial. México se encuentra en este rubro.<sup>20,22</sup>

Más de la mitad de la población mundial vive en áreas de alta endemidad. La OMS estima que alrededor de 650 mil personas mueren cada año por complicaciones de HBC; la HB representa alrededor del 45 % de los casos de CHC y el 30% de las cirrosis, con proporciones mucho más altas en los países de ingresos medios bajos y medios. La HB puede ocasionar una gran carga económica en términos de años de vida perdidos por enfermedad hepática y es la causa del 5 al 10% de los trasplantes hepáticos<sup>22</sup>.

**Figura 12. Prevalencia Mundial de Hepatitis B, Clasificación endémica. OMS**



WHO. Francia. march 2015.

En el área de Latinoamérica y del Caribe la OMS estima que se presentan alrededor de 400,000 nuevas infecciones de HB cada año; si consideramos que aproximadamente 5-10% de todos los adultos infectados se convertirán en portadores del VHB, habría que aceptar que cada 12 meses hay 20,000 a 40,000 nuevos casos de HB<sup>14</sup>.

Muchos países en el mundo administran la vacuna de hepatitis B al nacer y en la infancia, lo que ha sido efectivo en la reducción de la incidencia y la prevalencia de HB, sin embargo no tendrá un gran impacto en las tasas de enfermedad hepática en fase terminal o de CHC durante 20-40 años después de la introducción de la vacunación infantil universal <sup>22</sup>.

Los estudios de prevalencia de HB se basan en el estudio del HBsAg y Anti-HBs o el Anti-HBc <sup>22</sup>, recordando que la presencia de HBsAg nos diagnostica HB aguda o crónica presentes y la presencia de Anti-HBc solo o en combinación con Anti-HBs nos habla de que se tuvo la enfermedad y hubo curación.

Por lo que respecta a México, la primera encuesta de prevalencia de HB realizada fue en 1974 usando como marcador HBsAg, estimando en la población general una prevalencia de 0.3%<sup>38</sup>, en 1976 Landa reporta una seroprevalencia global de HBsAg baja (0.29%), mientras que en la Ciudad de México encontró 6.38%; sin encontrar cambios en los estudios subsecuentes, sin embargo hay que tomar en cuenta que la especificidad y sensibilidad de las pruebas inmunológicas de diagnóstico eran limitadas y una falta de control de los factores de riesgo podrían explicar la aparente “baja y estable prevalencia” de HB<sup>25</sup>.

En 1990 un estudio en América Latina, calcula en México una prevalencia de 1%, se estiman 4300 casos de HB aguda, 1075 casos clínicos y 10 a 15 casos de HB fulminante anuales<sup>22</sup> y en 1999 se calcula una prevalencia de 1.4% <sup>39</sup>.

La prevalencia de HB se mantuvo constante, el 2005 fue el año con menor número de casos reportados (626), mientras que el 2008 fue el año con más casos (1,107). Para el 2009 se notificaron 854 casos con una incidencia nacional de 0.8 por 100 mil habitantes, los estados con mayor incidencia fueron: Quintana Roo (5.5%), Yucatán (4.1%), Sinaloa (4%), D.F (1.7%), Colima (1%), siendo más frecuente en hombres que en mujeres (67.6 vs 32.3%). Las tasas de prevalencia en México son variadas, van de 0.3-1.4% y se considera una zona de baja endemia; sin embargo se ha demostrado que en el país existen zonas de alta endemia, principalmente en poblaciones Indígenas<sup>25, 37, 38</sup>.

Un estudio en grupos indígenas en México (huicholes y nahuas) y mestizos, reporta prevalencia de Anti-HBc de 33%<sup>40</sup>, ya que la población indígena de México rebasa los 12 millones, el impacto epidemiológico de HB podría ser mayor de lo que se ha considerado. Los estudios epidemiológicos más recientes y de revisión de la literatura muestran que en el país hay por lo menos tres millones de personas adultas que se han infectado (Anti-HBc positivos) y de estos un mínimo de 300 000 portadores activos (HBsAg positivos) podrían requerir tratamiento. Si se considera a la población indígena como zona de alta endemia, entonces el número de pacientes que se han infectado podría aumentar hasta 7 u 8 millones de mexicanos y a cerca de un millón de portadores activos. De confirmarse esta situación la HB sería más frecuente que la del virus por hepatitis C en México <sup>25</sup>.



En el 2011, se realizan varios reportes epidemiológicos de HB derivados de la ENSA 2000, encontrando una seroprevalencia de Anti-HBc de 3.3% (IC95% 2.8-3.9) y de HBsAg de 0.21% (IC95% 0.11-0.37), la extrapolación de los resultados a la población general infería que para el 2000 había 1.7 millones de mexicanos infectados y 107 mil mexicanos portadores crónicos<sup>41</sup>.

**Tabla 5. Estados de la República Mexicana con Mayor Prevalencia de Anti-HBc. ENSA 2000**

State	Adolescents (10-19 years)			Adults (20 years or more)		
	N	*Prev %	(CI 95%)	N	*Prev %	(CI 95%)
Campeche	647	1.1	(0.4-2.2)	1377	7.0	(5.7-8.5)
Colima	615	0.3	(0.2-1.2)	1348	8.8	(7.4-10.5)
Chiapas	586	0.9	(0.4-2.0)	1321	9.0	(7.5-10.7)
Guerrero	652	2.5	(1.4-3.9)	1343	11.2	(9.5-13.0)
Hidalgo	599	0.2	(0.0-0.9)	1380	5.1	(4.0-6.4)
Nayarit	694	0.3	(0.1-1.0)	1420	8.9	(7.4-10.5)
Oaxaca	629	0.2	(0.0-0.8)	1308	5.6	(4.4-7.0)
Sinaloa	648	0.4	(0.1-1.3)	1348	9.5	(8.0-11.2)
Tabasco	661	0.8	(0.2-1.7)	1367	5.8	(4.6-7.1)
Yucatán	627	0.5	(0.1-1.4)	1308	9.4	(7.9-11.1)

\*Prevalence percent (Confidence Interval 95%)  
ENSA 2000: National Health Survey 2000

Salud Publica Mex.2011;53(supl 1):S26-S31.

De las muestras tomadas para ENSA 2000, se analizaron los 10 estados con mayor prevalencia de Anti-HBc (mayor al 5%) (Tabla 5); en este estudio se encontró una prevalencia de Anti-HBc en menores de 19 años de 0.7% y en mayores de 20 años de 8%; al comparar la seroprevalencia en los extremos de la vida, entre los 10 a 14 años se encontró de 1% y en mayores de 75 años de 36%, lo que demostró que la prevalencia de HB se incrementaba con la edad (Figura 13)

**Figura 13. Prevalencia del Anti-HBc por grupo de edad**

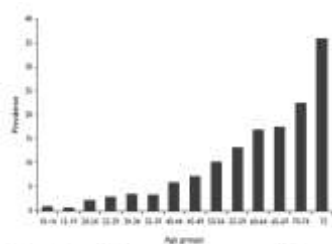


FIGURE 1.- ANTI-HBc PREVALENCE BY AGE FROM 10 STATES (ENSA 2000). 2003

Salud Publica Mex.2011;53(supl 1):S26-S31.

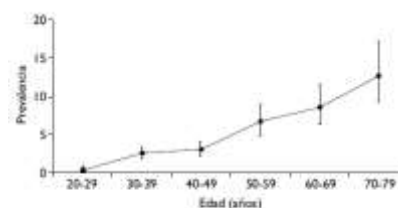


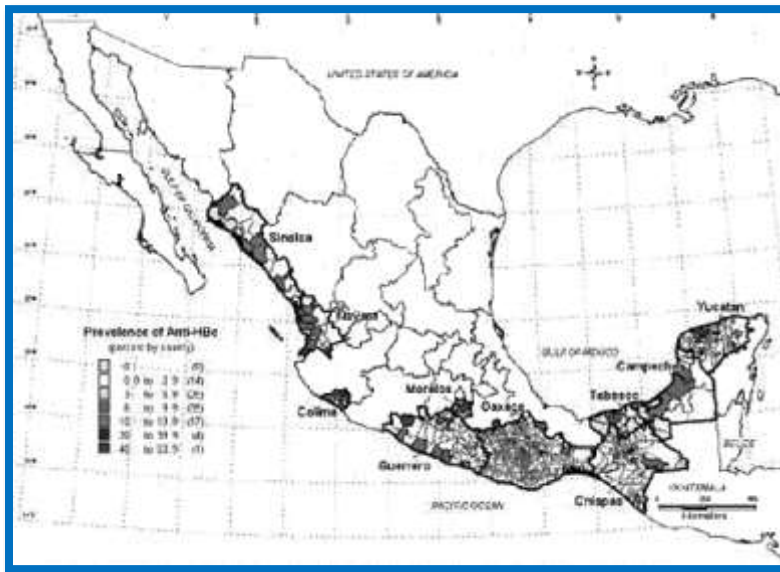
FIGURA 1. PREVALENCIA DE ANTICUERPOS CONTRA EL ANTIGENO CORE DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B, POR GRUPO DE EDAD E INTERVALOS DE CONFIANZA. MÉXICO, 1999-2000

Salud Publica Mex 2007;49 suppl 3:S404-S411.

También se observó que la seroprevalencia en la costa del Pacífico fue más alta (figura 14) y que en un mismo estado se pueden encontrar áreas de muy baja prevalencia junto a áreas de muy alta prevalencia<sup>38</sup>.

El estado de la República con mayor prevalencia fue Guerrero, con 11.2%, más del triple de la media nacional; la positividad de Anti-HBc se asoció a la edad, áreas rurales, nivel socioeconómico bajo y baja educación<sup>38</sup>, en este Estado se encontraron 2 comunidades en el municipio de Zirándaro, La Calera y Cuambio con seroprevalencia mayor de 70% en los adultos; de este resultado derivó un estudio epidemiológico en estas 2 comunidades, obteniendo un prevalencia de Anti-HBc de 50.5% (IC95% 44.8- 56.2) y de portadores asintomáticos HBsAg positivo de 1.4% (IC95% 0.0-2.7). La prevalencia de Anti-HBc se incrementó con la edad, de 22.7% en el grupo de 11-30 años a 87.5% en el grupo de 61 o más años, la positividad de Anti-HBc se asoció a la edad, baja escolaridad y relaciones con trabajadoras sexuales en Estados Unidos<sup>42</sup>.

**Figura 14. Seroprevalencia de Anti-HBc en México. ENSA 2000.**



Salud Publica Mex.2011;53(supl 1):S26-S31.

En una revisión sistemática realizada por Román (cuadro 3) se encuentran dos estudios de población general que reportan una prevalencia de 1.4 y 3.3% de Anti-HBc positivo y de 0.1 y 0.21% de HBsAg<sup>43</sup>.

Por lo que respecta a la prevalencia de HB en los grupos de población de alto riesgo en México; en el personal de salud que trabajaba en áreas consideradas de alto riesgo como nefrología, hemodiálisis, hemodinamia, hematología y laboratorio clínico, se encontró una prevalencia de HB de 10.9%, la mayor prevalencia la presentó el personal del laboratorio clínico con 28%<sup>44</sup>; en otro estudio multicéntrico

en trabajadores de la salud, la prevalencia global para HBsAg fue 1.2% y de Anti-HBs fue 9.7%. La prevalencia de HBsAg por grupo fue: médicos 2%, enfermeras 0.6%, técnicos de laboratorio 2.5% y odontólogos 1.5%<sup>38,45</sup>. En 1989 la prevalencia encontrada en dentistas fue de 55.2%<sup>46</sup>.

Según las prácticas sexuales, en la Ciudad de Mexico se encontró una prevalencia de HBsAg en Hombres que tienen relaciones sólo con mujeres de 0.3%, con mujeres y hombres de 1.1% y solo con hombres de 4.8%. En las trabajadoras sexuales la prevalencia del HBsAg aumento de 0.2% en 1988 a 0.8% en 1998<sup>43</sup>. En grupos indígenas mexicanos se encontró una alta seroprevalencia de Anti-HBc de 42% (95% CI, 39.5–44.3) pero con bajos títulos de HBsAg de 2.9% (95% CI 2.08–3.75).<sup>43</sup>

**Cuadro 3. Seroprevalencia de VHB en la población en General. México**

Study year	Assay	Number of subjects	Age range (years)	HBV prevalence % (95% CI)		Main risk factors
				HBsAg	Anti-HBc	
1974 <sup>a</sup>	CEP	19,249	5–50	0.29 (0.21–0.36)	6.4* (5.6–7.2)	Age (15–25 years) Low socioeconomic status
1997 <sup>b</sup>	Auzsyme Monoclonal	5,212	0–40	0.1 (0.012–0.18)	1.4 (1.11–1.76)	Age (>15 years) Sexual transmission
2000 <sup>c</sup>	AxSYM HBsAg	12,014	21–>70	0.21 (0.11–0.37)	3.3 (2.8–3.9)	Early initiation of sexual activity Low socioeconomic status Living in rural areas and in southern Mexico

*CEP* Counter-electrophoresis

Hepatology Int 2009; 3:343–355

En una revisión sistemática, grupos de alto riesgo incluyendo trabajadores de la salud, embarazadas, trabajadoras sexuales, pacientes en hemodiálisis presentan una seroprevalencia global de HBsAg (portador crónico) de 1.05% (95% CI, 0.68–1.43) a 14.3% (95% CI, 9.5–19.1), mientras que el rango de Anti-HBc (infectados) va de 3.13% (95% CI, 3.01–3.24) en donadores de sangre a 27.7% (95% CI, 21.6–33.9) en pacientes con hemodiálisis (cuadro 4)<sup>43</sup>

Es importante señalar que en México no existen estudios de prevalencia de HB específicamente en pacientes diabéticos.

### Prevención primaria

La Hepatitis B se previene con la aplicación oportuna de la vacuna contra el VHB, en 1992 la OMS recomendó la vacunación general contra la HB como una de las medidas para su erradicación<sup>36</sup>, en México la vacuna es parte de la cartilla de vacunación<sup>23</sup> desde 1997.

#### Cuadro 4. Seroprevalencia de VHB en la población de alto riesgo. México

Study group			Anti-HBc prevalence (%) (95% CI)		
Category	Number of studies	Number of subjects	Mean	Pooled	Weighed pooled
BD	2	84,934	2.6 (1.47–3.74)	2.11 (2.01–2.21)	3.13 (3.01–3.24)
HCW	4	1,144	3.72 (2.1–5.3)	3.84 (2.7–4.9)	3.9 (2.8–5.06)
FSW	6	4,545	9.6 (4.87–14.32)	10.5 (9.6–11.4)	11.5 (10.5–12.5)
NM	3	1,582	48.20 (0–100.2)	32.86 (30.5–35.18)	42.0 (39.5–44.3)
HEMO	2	204	15.9 (0–44.5)	19.6 (14.1–25.0)	27.7 (21.6–33.9)

Study group			HBsAg prevalence (%) (95% CI)		
Category	Number of studies	Number of Subjects	Mean	Pooled	Weighed pooled
BD	25	1,130,485	0.42 (0.28–0.55)	0.27 (0.26–0.28)	0.61 (0.59–0.62)
HCW	6	3123	0.22 (0–0.6)	0.42 (0.18–66)	1.05 (0.68–1.43)
FSW	8	6,972	1.64 (0.30–3.0)	2.02 (1.69–2.35)	2.85 (2.4–3.24)
NM	3	1,562	1.9 (0–4.01)	1.55 (0.94–2.16)	2.9 (2.08–3.75)
LD	4	2,179	4.45 (1.9–7.05)	5.23 (4.3–6.1)	4.5 (3.6–5.3)
HEMO	2	204	8.86 (0–23.6)	10.78 (6.5–15.04)	14.3 (9.5–19.1)
ERA	1	909	–	6.9 (5.2–8.5)	–
PP	1	99	–	7.1 (2.02–12.1)	–

BD Blood donors, HCW Health care workers, FSW Female sex workers, NM Native Mexican groups, LD Liver disease patients, HEMO Hemodialysis patients, ERA Emergency room attendees, PP Psychiatric patients

Hepatol Int 2009; 3:343–355

De acuerdo a las guías alemanas del 2011, las personas que se deben vacunar son: Personal dedicado a cuidados de la salud, personal de Instituciones psiquiátricas y todos aquellos que tengan contacto con drogadictos (trabajadores sociales, oficiales, etc.), pacientes con enfermedad renal y hepática crónicas sin marcadores de HB, pacientes en hemodiálisis, quienes requieran de múltiples transfusiones, personas en contacto con personas infectadas de VHB, pacientes internados en instituciones, grupos de alto riesgo, personas que viajen a zonas de alta prevalencia, en niños con madres con infección de HB o posterior a punciones contaminadas<sup>36</sup>.

El esquema de vacunación estándar consiste en 3 dosis de 20 µg de HBsAg recombinante, que se aplica vía intramuscular profunda en el deltoides, la 2ª y 3ª dosis se aplica al mes y 6 meses respectivamente después de la 1ª dosis. Es segura para todos los grupos de edad, incluso recién nacidos y no está contraindicada en personas con enfermedades crónicas o autoinmunes ni en embarazadas<sup>21</sup>. Generalmente es bien tolerada, los efectos indeseables generalmente son leves y transitorios, y se presentan en menos del 1% de los vacunados, los más comunes son dolor, eritema e hinchazón en el sitio de la inyección, los efectos adversos raros

son: fatiga, febrícula, malestar, síntomas gripales, mareo, cefalea, parestesias, náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal, artralgia, mialgia, exantema, prurito, urticaria, en muy raras ocasiones se pueden llegar a presentar reacciones alérgicas, anafilaxia, síncope, hipotensión, parálisis, neuropatía, síndrome de Guillian-Barre, neuritis óptica, encefalitis, convulsiones, artritis, broncoespasmo, angioedema o vasculitis; la administración de dosis extras para los no respondedores no incrementa los eventos adversos<sup>34</sup>

La inmunidad generada por la vacuna es similar a la originada por la enfermedad, desencadena una respuesta humoral y celular, produciendo un pool de linfocitos B y T de memoria, manifestado por la formación de anticuerpos Anti-HBs que proporcionan una protección mantenida durante largo tiempo después de la vacunación <sup>48</sup>, la eficacia de una vacuna está en función de su inmunogenicidad, que es la capacidad de generar el tipo apropiado de respuesta inmunitaria (humoral, celular o ambas). La eficacia de la vacuna de VHB se basa en la medida de Anti-HBs mediante estudios serológicos, el análisis cualitativo y cuantitativo se realiza mediante el empleo de técnicas inmunológicas basadas en la detección de Anticuerpos (principalmente por método de ELISA); se consideran en general títulos protectores aquellos mayores de 10 mUI/ml, aunque en el Reino Unido se considera deben ser mayores a 100 mUI/ml, el 90% a 95% de los vacunados produce títulos de Anti-HBs protectores <sup>21,49</sup>, uno a 2 meses después de completar el esquema de vacunación<sup>21,49</sup>, del 5 al 10% de los vacunados no responde adecuadamente, conociéndose como no respondedores, la respuesta es baja en personas ancianas o con inmunosupresión marcada como pacientes con trasplantes, HIV o en hemodiálisis, así como en personas obesas y diabéticas<sup>36,50</sup>, en los sujetos no protegidos tras la vacunación primaria, la dosis de refuerzo ha demostrado ser efectiva. <sup>21,48</sup>. La respuesta celular no se evalúa en forma rutinaria, la cuantificación de células B y subpoblaciones de linfocito T se puede realizar mediante citometría de flujo.

La duración efectiva de la memoria inmunológica no es bien conocida, las concentraciones de anticuerpos decrecen más rápidamente en los primeros años después de la vacunación, aunque mantener los niveles de Anti-HBs parece no ser esencial para la protección contra la infección clínica, esto es debido a la producción de células B de memoria tras la exposición primaria al HBsAg, capaces de producir anticuerpos Anti-HBs en pocos días. El número de linfocitos B memoria puede mantenerse aunque los niveles de anticuerpos disminuyan, se ha demostrado una alta frecuencia de células de memoria en pacientes vacunados con bajos títulos de Anti-HBs<sup>38</sup>. Así las personas vacunadas con niveles indetectables de Anti-HBs, pueden tener una importante memoria inmunológica de respuesta muchos años después; la duración real y efectiva de la memoria inmunológica es motivo de controversia<sup>48</sup>, se sugiere que esta protección puede durar de 10 a 20 años, independientemente del título de anticuepos<sup>20,51</sup>.

## HEPATITIS B Y DIABETES MELLITUS

En algunos estudios hechos en la primera década del siglo, no se encontró relación entre HB y DM2, en 2002 en Nigeria se reportó que los pacientes diabéticos no tenían mayor predisposición de adquirir HB que la población en general; en China, en 2006 se encuentra una prevalencia de HB en población diabética similar al grupo control<sup>34</sup>; situación que cambió en estudios posteriores, en Ghana en 2013 encuentran en pacientes diabéticos mayor prevalencia de HB que Hepatitis C (5.5% vs 0%) por lo que sugieren medidas preventivas<sup>52</sup>.

En Estados Unidos, entre 1996 y 2011, se reportaron al CDC, 29 brotes de HB; a partir del brote 25 en 2008, se detecta aumento en la proporción de pacientes con DM2, por lo que se empezó a estudiar en forma intencionada la prevalencia de esta infección en este tipo de pacientes, encontrando una mayor seroprevalencia de HB que en la población en general<sup>24</sup>. Secundario a estas observaciones, el CDC realizó un estudio para examinar el riesgo de HB aguda en adultos con DM2; el estatus de diabetes fue obtenido de 850 casos confirmados de HB identificados entre 2009 y 2010; después de estratificar los factores de riesgo para HB, los adultos diabéticos entre 23 y 59 años de edad sin otros factores de riesgo para HB tenían 2.1 veces mayor riesgo de padecer la infección ([CI 95%] = 1.6–2.8) comparados con adultos sin diabetes. En mayores de 60 años el riesgo fue 1.5 ([CI 95%] = 0.9–2.5)<sup>21,22</sup>. El análisis de la CDC sugirió que el riesgo de HB en pacientes con DM2 de 23 a 59 años de edad es el doble al compararse con adultos no diabéticos<sup>53,54</sup>.

Además, datos de 1999 a 2010 del Estudio Nacional de Salud y Nutrición (NHANES, por sus siglas en inglés), indica una seroprevalencia de anticuerpos Anti-HBs, 60% más alta en personas diabéticas mayores de 18 años que en personas sin diabetes. Al estratificar por la edad, la prevalencia estimada fue de 1.7 ([CI95%]= 1.3–2.2) para personas de 18 a 59 años y de 1.3 ([CI95%]= 1.0–1.6) para mayores de 60 años (Datos no publicados, CDC, 2011)<sup>53, 54, 55</sup>.

Este incremento de HB en pacientes diabéticos se asocia a transmisión percutánea del VHB a través de la exposición de sangre contaminada durante el cuidado y la monitorización de la glucosa<sup>40</sup>, principalmente por el mal uso de equipo para punción digital con resorte (plumas de insulina o para punción, lancetas, etc.), utilizados en múltiples personas y que no se limpian adecuadamente entre cada paciente<sup>50</sup>, el VHB es altamente transmisible y estable por largos periodos de tiempo en estas superficies, aunque no se observen rastros de sangre se ha encontrado VHB en reservorios de plumas de insulina<sup>53,54</sup>.

Dada la alta incidencia de HB en pacientes diabéticos y la ganancia costo beneficio de 75,094 dólares por año de calidad de vida en pacientes de 20 a 59 años de edad con vacuna para VHB, en octubre del 2011, el comité de expertos en prácticas de inmunización (ACIP) y el CDC en Estados Unidos recomiendan la vacuna de HB para pacientes con DM2 como medida preventiva primaria<sup>51, 53, 54, 55</sup>.

Además de tener mayor riesgo de adquirir la infección, los pacientes diabéticos presentan una evolución más tórpida, con mayor frecuencia de evolucionar a la cronicidad y de presentar complicaciones. En la India en 2013, se demostró que los pacientes diabéticos presentan infecciones de hepatitis viral más severas que los pacientes no diabéticos, con mayor frecuencia de desarrollar insuficiencia hepática y con porcentajes de mortalidad más elevados, al parecer asociado al daño hepático previo con el que cursan por HGNA; llama la atención en este estudio que en una región endémica de hepatitis E, los pacientes diabéticos presentaron más casos de HB, otro dato más que soporta la recomendación de la vacuna de HB en los pacientes con diabetes<sup>56</sup>, además se ha demostrado que estos pacientes presentan con mayor frecuencia HBsAg que los sujetos controles; lo que sugiere que la infección por VHB puede tener mayor riesgo de cronicidad en diabéticos<sup>54</sup>.

Por otra parte, se ha estudiado a la diabetes como un factor de riesgo para desarrollar CHC, Davila y colaboradores<sup>57</sup> en el 2005, elaboran el primer estudio en población estadounidense para demostrar esta asociación, encontrando que la DM es un factor de riesgo independiente para el CHC, con 2 a 3 veces más riesgo de presentarlo que los pacientes no diabéticos; también se demostró que si ya existe algún factor de riesgo para CHC (Hepatitis C, HB, hepatopatía alcohólica y hemocromatosis) la DM incrementa el riesgo de presentar CHC. En este estudio el 60% de los pacientes con CHC no tenía ninguno de los factores de riesgo mencionados; de éstos, el 47% pacientes padecía DM, lo que sugiere que la diabetes se presenta en una proporción significativa de pacientes con CHC idiopático.

Zhao y colaboradores<sup>58</sup> en 2011 comparan pacientes con HB con CHC vs controles sanos, encontrando que la albumina glucosada se asociaba con el incremento en el riesgo de cáncer, con un OR de 9.87 (95%CI 1.86~52.29) en pacientes sanos versus un OR de 16.67 (95%CI 1.89~147.3) en pacientes con HB y CHC, también el incremento de IMC, glucosa, insulina y RI se asociaron con el CHC.

Hsiang y colaboradores<sup>59</sup>, en el 2015 reportaron en un estudio retrospectivo de pacientes con HB, que aquellos que tenían DM2 en el momento del diagnóstico tuvieron un RR de 2.39 [1.14–4.85] para CHC, RR de 2.04, [1.16–3.59] para complicaciones hepáticas y RR de 2.25 [1.96–4.22] de mayor mortalidad, en comparación con los pacientes no diabéticos. La mortalidad a 5 años fue de 23.4% para diabéticos en comparación de 9.4% en los no diabéticos, concluyendo que la presencia de DM y un pobre control glucémico en el momento del diagnóstico de cirrosis por VHB, incrementa en forma significativa el grado de complicaciones de cirrosis y disminuye la sobrevida de los pacientes<sup>57</sup>.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En los últimos años se ha reportado que los pacientes diabéticos tienen mayor riesgo de adquirir HB, por lo que desde el año 2011 en Estado Unidos se recomienda la vacuna contra el VHB a todos los pacientes diabéticos entre 19 y 60 años; además, los pacientes diabéticos que adquieren hepatitis B, tienen mayor probabilidad de presentar infección crónica, así como desarrollar cirrosis (ya que presentan daño hepático previo, por esteatosis o esteatohepatitis, recordando que por sí sola la diabetes mellitus junto con el síndrome metabólico es la tercera causa de cirrosis después de la hepatopatía alcohólica y las hepatitis B y C), también se ha demostrado que la diabetes es un factor de mal pronóstico en Hepatitis B para presentar mayor cantidad y más graves descompensaciones de la cirrosis e incluso CHC.

Por otra parte, en México no hay lineamientos para la vacunación contra VHB masiva a los pacientes diabéticos, como profilaxis.

## **JUSTIFICACIÓN**

México es uno de los países con mayor prevalencia de DM en el mundo, con una cifra estimada de 11.5 millones de diabéticos en el año 2015 y con un aumento importante a través de los años; por otro lado, somos un país con una baja prevalencia de hepatitis B de 3.3% para infecciones adquiridas y de 1.2% para infecciones crónicas.

Se ha demostrado que los pacientes diabéticos tienen el doble de riesgo para adquirir HB, así, en nuestro país esperaríamos que con una población diabética tan grande, presentáramos prevalencias de HB mayores y de sus complicaciones; sin embargo, en México existen pocos estudios de prevalencia de HB, tanto en la población en general como en los grupos de alto riesgo de adquirir la infección; aunque ya en el primer consenso Nacional de Hepatitis B crónica en México en el año 2005 se considera a los pacientes diabéticos como una población en riesgo de adquirir HB, no existen estudios sobre la prevalencia de HB en pacientes diabéticos que corroboren la relación entre estas enfermedades.

Por otro lado, no existe información epidemiológica en México que sustente la vacunación contra el VHB en pacientes con DM2 en forma rutinaria, por lo que se requiere documentar la relación entre estas enfermedades en nuestra población, para hacer una recomendación basada en evidencias con respecto a la vacunación de HB en pacientes DM2 en nuestro país.



## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la prevalencia de hepatitis B en pacientes con diabetes mellitus tipo 2?

## HIPÓTESIS DE TRABAJO

**Si** la diabetes mellitus tipo 2 es un factor de riesgo para adquirir Hepatitis B, **entonces** al estudiar la prevalencia de ésta última en pacientes diabéticos tipo 2 encontraremos que es del doble que la reportada en la población general.

## OBJETIVOS

### OBJETIVO PRIMARIO

1. Conocer la prevalencia de Hepatitis B en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2

### OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Conocer los factores de riesgo para adquirir Hepatitis B que tienen los pacientes con diabetes mellitus tipo 2
2. Determinar la proporción de pacientes diabéticos tipo 2 con probable daño hepático, asociado a la presencia de obesidad, dislipidemia y alteración de pruebas funcionales hepáticas como marcadores de enfermedad de hígado graso, como un factor de mal pronóstico para la evolución de la infección de hepatitis B, en caso de adquirirla.

### CAPITULO III METODOLOGIA

Se planteó un estudio Descriptivo, Observacional, Transversal y Prolectivo.

#### POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se invitó a participar a pacientes que reciben atención en el área de Consulta externa del Servicio de Medicina Interna del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, que cumplieran con los siguientes criterios de Inclusión: Ser pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 de 5 o más años de diagnóstico y firmar el consentimiento informado (ANEXO 1); como criterios de exclusión: Antecedentes de vacunación contra hepatitis B y/o pertenecer a un programa de diálisis y como criterios de Eliminación: Retiro del consentimiento informado o no realizarse los estudios de laboratorio (Cuadro 5).

**Cuadro 5. Criterios para elección de la muestra**

CRITERIOS DE INCLUSION	Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 de 5 o más años de diagnóstico Firma del consentimiento informado (ANEXO1)
CRITERIOS DE EXCLUSION	Antecedente de vacunación contra el virus de hepatitis B Pertenecer a un programa de diálisis.
CRITERIOS DE ELIMINACION	Retiro del consentimiento informado No realizar los estudio de laboratorio

#### CÁLCULO DE LA MUESTRA PARA PREVALENCIA

Fórmula para calcular la muestra de una proporción

$$n = \frac{z^2 (PQ)}{d^2} = \frac{z^2 P (1-P)}{d^2}$$

Donde:

n = tamaño de muestra

z = 1.96 para un nivel de significancia del 5%

P = Prevalencia HB reportada en la población general 3.3 % = 0.033

q = 1 – p

d = precisión (en cuanto se aleja la muestra del verdadero porcentaje del universo): 3% = 0.03

$$n = \frac{(1.96)^2 * (0.033)(0.967)}{0.03^2} = \frac{3.84 * 0.031911}{0.0009} = \frac{0.012253824}{0.0009} = 136$$

De acuerdo con la fórmula para cálculo de la muestra por una proporción, se requería un total de 136 pacientes diabéticos tipo 2 para el cálculo de prevalencia de Hepatitis B

## **VARIABLES** (ANEXO 2)

### **Independiente**

1. Diabetes mellitus tipo 2
  - a. Definición operacional  
Enfermedad metabólica caracterizada por hiperglucemia crónica, que se diagnostica con glucemia en ayuno > 126 mg/dl, Glucosa sérica en la curva de tolerancia > 200mg/dl, glucosa sérica aleatoria > 200mg/dl o con un valor de hemoglobina glucosada A1c > 6.5%
  - b. Tipo de variable  
Cualitativa, dicotómica
  - c. Escala de medición  
SI/NO

### **Dependiente**

1. Prevalencia de Hepatitis B
  - a. Definición operacional  
Proporción de pacientes enfermos de Hepatitis B en una población determinada, en un momento determinado, diagnosticada con la persistencia de anticuerpos Anti-HBs en ausencia de vacunación y/o presencia de Anti-HBc, en conjunto o solitario.
  - b. Tipo de variable  
Cuantitativa continua
  - c. Escala de medición  
Número

## MÉTODO

Se reclutaron pacientes diabéticos que se atendieron en la consulta externa del Servicio de Medicina Interna del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, que cumplieron con los criterios ya mencionados.

Se les realizó un cuestionario (ANEXO 3) para conocer las variables demográficas, información de diabetes mellitus, monitorización de la glucosa, obesidad, dislipidemia y factores de riesgo para adquirir la infección de hepatitis B; se les tomaron medidas antropométricas de peso, talla y contorno de cintura y de cadera, después los pacientes se enviaron al laboratorio central del Hospital General de México para realizar los estudios de laboratorio (Cuadro 6), donde se les tomó una muestra de sangre periférica para llenar 4 tubos en total.

**Cuadro 6. Estudios de laboratorio realizados a los pacientes**

Análisis de Laboratorio	Prueba de laboratorio	Unidad de medición	
Química Sanguínea	Glucosa	mg/dl	
	Urea		
	Creatinina		
	Ácido úrico		
Perfil de Lípidos	Colesterol Total		
	Triglicéridos		
	Lipoproteínas de alta densidad (HDL)		
	Lipoproteínas de baja densidad (LDL)		
Pruebas de Función Hepática	Bilirrubina Directa e Indirecta		U/L
	Bilirrubina Total		
	Aminotransferasa Alanina (ALT)		
	Aminotransferasa de Aspartato (AST)		
	Fosfatasa Alcalina		
Hemoglobina glucosada	Hemoglobina Ac1	%	
Serología para Hepatitis B	HB-sAg	Reactivo/No Reactivo mUI/ml	
	Anti-HBs	Reactivo/ No Reactivo	
	Anti-HBc IgM		
	HB-eAg		
	Anti-HBe		
Alícuota de plasma	Anti-HBc IgG		

Uno con anticoagulante (EDTA) para medir hemoglobina glucosada (Tapa morada)

Tres sin anticoagulante (Tapa amarilla) para solicitar:

Química sanguínea, perfil de lípidos y pruebas de función hepática  
Serología para hepatitis B

Tomar alícuota de plasma para medir Anti-HBc IgG

La química sanguínea, perfil de lípidos y pruebas de función hepática se realizaron en el laboratorio central del Hospital General de México.

La serología para Hepatitis B también se realizó en el laboratorio central del Hospital General de México por medio del ARCHITEC i System, HBsAg Qualitative (1P97, 48-5882/R2, B1P970) y Anti-HBs Qualitative (7C18, 48-8436/R7, B7C180) con la técnica de inmuno-análisis quimioluminiscente de micropartículas (ANEXO 4), que detecta el antígeno o el anticuerpo específico con una sensibilidad de 97.54% y una especificidad de 99.67%; en el caso de la medición de HB-sAg se consideró resultado No reactivo con menos de 9 mUI/ml, Zona gris con 10 mUI/ml y Reactivo mayor de 11 mUI/ml.

La alícuota de suero se congeló a -20°C en el laboratorio central del Hospital General de México de 1 a 8 días y posteriormente se trasladó al laboratorio de Infectología, Microbiología e Inmunología clínica, de la Facultad de Medicina de la UNAM, que se encuentra en el mismo Hospital, para ser congelado a -80°C hasta completar el número de muestras que se requirieron para realizar la cuantificación de Anti-HBc por técnica de ELISA indirecto (Ensayo por Inmunoabsorción Ligado a Enzimas) a través de Monolisa™ Anti-HBc PLUS. 1 placa con 96 test. 72315 Bio-rad. (ANEXO 5), con una sensibilidad de 99.53% y una especificidad 99.5%. Esta técnica se realizó en el laboratorio de Infectología, Microbiología e Inmunología clínica, de la Facultad de Medicina de la UNAM. Para los pacientes que resultaron positivos al HBsAg o con un resultado superior a 2 mUI/L se realizó la prueba por duplicado.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El protocolo se sometió y fue aprobado por los comités de Ética e Investigación del Hospital General de México con clave de registro DI/16/308/03/010 y de la Universidad Nacional Autónoma de México con clave de registro 037/2016.

Este estudio se conduce de acuerdo a las normas de ética sobre investigación en sujetos humanos de la declaración de Helsinki, la Ley General de Salud y el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de la investigación para la salud; está catalogado como un estudio de riesgo menor al mínimo, se solicitó la firma del consentimiento informado de todos los participantes en el estudio (ANEXO 1).

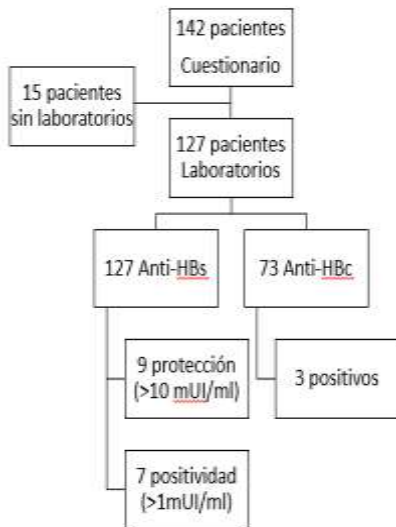
El laboratorio Central del Hospital General de México y el laboratorio de Infectología, Microbiología e Inmunología clínica, de la Facultad de Medicina de la UNAM realiza sus prácticas de bioseguridad para el desecho de residuos peligrosos biológico infecciosos en bolsas rojas y contenedores rojos de plástico para punzocortantes, de acuerdo a la norma oficial mexicana NOM-087-SEMARNAT-SSA1-2002 y al reglamento de desecho de productos biológico infecciosos del Hospital General de México en el cual se encuentra ubicado.

## CAPITULO IV RESULTADOS

### GENERALIDADES

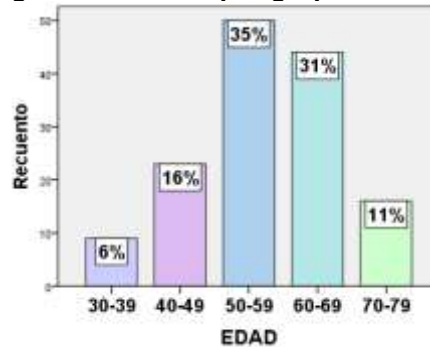
Se reclutaron 142 pacientes diabéticos tipo 2, a los cuales se les realizó el cuestionario (ANEXO 3), sólo 127 se realizaron los estudios de laboratorio, y de éstos se recuperaron 73 alícuotas de plasma para hacer el ELISA para Anti-HBc. (Cuadro 7). Las características de los 142 pacientes se resumen en la tabla 6.

**Cuadro 7. Algoritmo del estudio**



De los 142 pacientes, 94 son mujeres (66%) y 48 hombres (34%), con una edad promedio de 57.1±10.2 años, el 65% de los pacientes se encuentra entre los 50 y los 69 años; Figura 15.

**Figura 15. Gráfica por grupos de edad**



El estado de la República de residencia de los pacientes fue en 58 (41%) la Ciudad de México, en 71 (50%) el Estado de México y de los 13 restantes (9%), 2 fueron de Morelos, 4 de Puebla, 3 de Guerrero, 1 de Tlaxcala, 2 de Hidalgo y 1 de Guanajuato; el 91% son de la llamada zona Metropolitana de la Ciudad de México (Figura 16).

**Figura 16. Estados de Residencia de los pacientes**

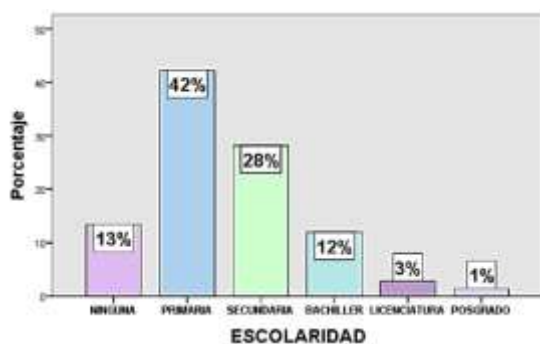


**Tabla 6. Características demográficas, clinimétricas y bioquímicas de la población general**

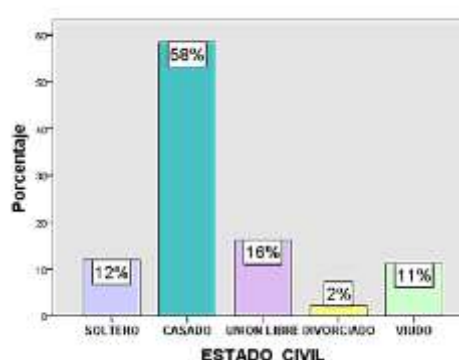
VARIABLE	MEDIA POBLACION TOTAL	DESVIACION ESTANDAR	MEDIA MUJERES	MEDIA HOMBRES	VALOR P
GENERO			94	48	-
EDAD	57.1	10.2	57	58	0.64
AÑOS DM	15.5	7.5	15.1	16.3	0.37
PESO	68.5	13	66	73	0.002
TALLA	1.55	0.9	1.50	1.63	0.0001
CINTURA	97.4	11.47	97	98	0.77
CADERA	102.2	9.3	103	99	0.003
IMC	28.6	5	29	27	0.016
IND C/C	0.95	0.06	0.91	0.96	0.94
GLUCOSA	156	63.6	155	157	0.87
HB Ac1	8.37	2.15	8.4	8.2	0.64
TRIGLICERIDOS	236	352	201	219	0.37
GGTP	29	22	28	31	0.39
FLI	60	24.7	61	59	0.73

Del grado de escolaridad, la mayoría tiene primaria (42%) y el 70% de la población tienen primaria y secundaria; los porcentajes pueden verse en la Figura 17. En cuanto al estado civil, más de la mitad de los pacientes (58%) son casados, seguidos por unión libre con 16%, el resto de los porcentajes se presentan en la Figura 18.

**Figura 17. Grado de Escolaridad**



**Figura 18. Estado Civil**

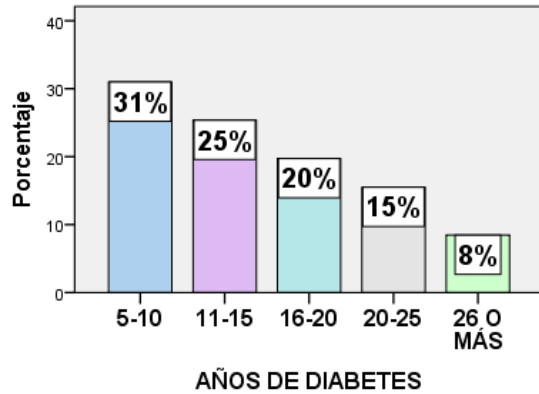


## DIABETES MELLITUS

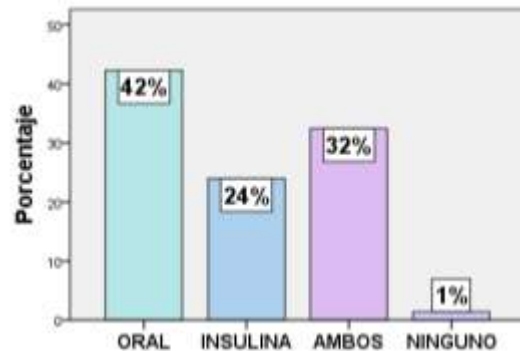
Por lo que respecta a la información de la diabetes mellitus, los años de evolución fueron de 5 a 40 años, con una media de  $15.5 \pm 7.5$  años; la mayoría de los pacientes (31%) tienen entre 5 y 10 años de evolución; el 55% de la población tiene entre 5 y 15 años (Figura 19). En cuanto a la percepción de los pacientes de su control metabólico, el 56% consideraron que no llevaban un adecuado control. Del tipo de medicamento hipoglucemiante que se utilizaba en ese momento para el control de la diabetes: 60 pacientes usaban hipoglucemiante oral, 34 se aplicaban

algún tipo de insulina y 46 utilizaban en conjunto hipoglucemiante oral y algún tipo de insulina; se encontraron 2 pacientes que no usaban medicamentos, así 80 pacientes (56%) en total utilizaban algún tipo de insulina ya sea como monoterapia o en combinación. (Figura 20).

**Figura 19. Años de evolución de la Diabetes**



**Fig. 20. Medicamento para control de DM2**

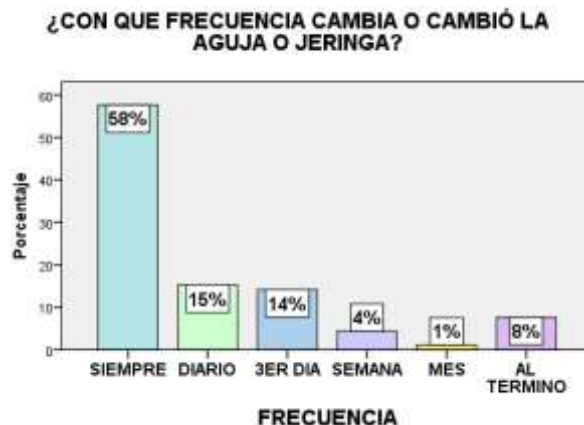


Además, el 65% de los pacientes utilizó insulina en algún momento de la enfermedad, de éstos el 67% la utilizó en su domicilio, 5% sólo en el Hospital y 27% en ambos sitios. El tiempo en que los pacientes han utilizado la insulina es muy variado, va de días a varios años, el tiempo mínimo fue de sólo 2 días mientras que el máximo fue de 25 años, el 7.6% de los pacientes la utilizo por una semana o menos; por lo amplio del rango, se decidió dividirlos por grupos de años. Figura 21. La mayoría de los pacientes (96%) se aplicaron la insulina una o dos veces al día y un porcentaje mínimo (4%) se la aplicó 3 veces al día. Para su aplicación 79% de los pacientes utiliza jeringa, 16% utiliza pluma, 4% ambos dispositivos; sobre la frecuencia con que se cambia de jeringa o de aguja en el caso de las plumas, casi el 60% de los pacientes la cambia cada vez que se va a aplicar la insulina, el 15% lo hace diario (que sería el caso de quienes se aplican 2 o más veces la insulina al día), el 8% lo hace al terminarse el dispositivo, que en este caso sería la pluma. Figura 22.

**Figura 21. Tiempo de uso de Insulina**



**Figura 22. Cambio de aguja o de jeringa**





## MONITORIZACION DE GLUCOSA

En cuanto a la realización del monitoreo de la glucosa capilar, 63% de los pacientes cuentan con glucómetro, es por esto que la mayoría de los pacientes se monitorea en su domicilio, seguido de la monitorización en una Unidad de salud (Centro de salud u Hospital), en farmacias y 2 pacientes en el mercado (Figura 23). De los 90 pacientes que cuentan con glucómetro en su domicilio, solo 19 (21%) comparten el glucómetro con otra persona. La mayoría de los pacientes se monitoriza cada semana y el 61% de los pacientes lo hace diario, cada tercer día o cada semana, el resto lo hace cada mes, cada 3 meses o cada 6 meses. (Figura 24).

El dispositivo que se utiliza para obtener la muestra de sangre por punción, principalmente es la lanceta, seguido de la pluma o dispositivo de resorte. (Figura 25). El cambio de la aguja o la lanceta (incluyendo la del dispositivo de resorte) generalmente se hace diario, 5 pacientes nunca lo cambiaron (probablemente es el dispositivo de resorte). Figura 26.

Figura 23. Lugar donde se lleva la monitorización

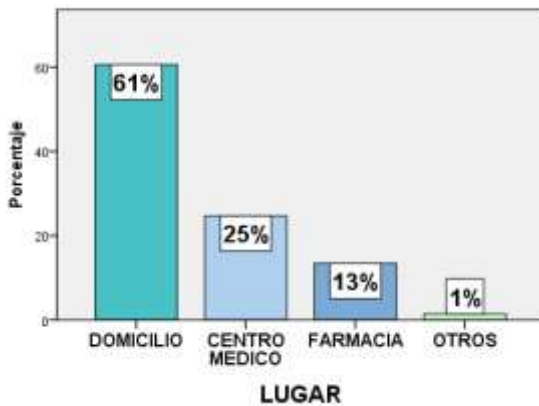


Figura 25. Dispositivo de punción capilar

¿QUE UTILIZA PARA PUNCIÓN SU DEDO?

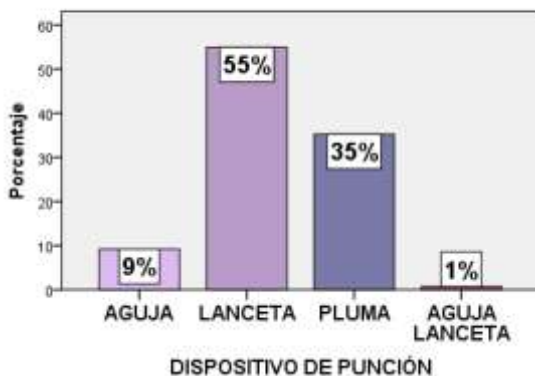


Fig 24. Frecuencia de Monitoreo de la glucosa

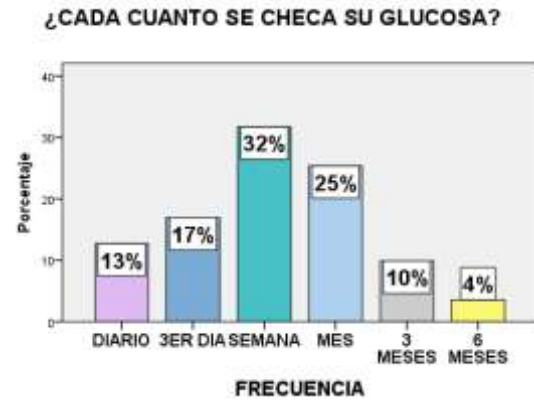
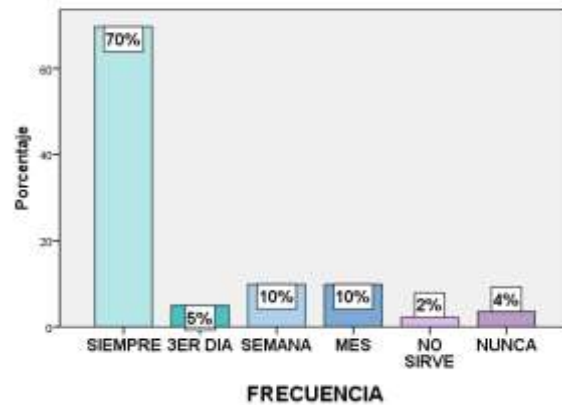


Figura 26. Frecuencia de Cambio de aguja

¿CON QUE FRECUENCIA CAMBIA LA AGUJA O LA LANCETA, INCLUYENDO LA DEL DISPOSITIVO?



## OBESIDAD Y DISLIPIDEMIA PREVIOS

Por lo que respecta a obesidad, a 65 pacientes (46%) ya se les había hecho el diagnóstico de obesidad o sobrepeso, mientras que en el caso de algún tipo de dislipidemia a 104 de los pacientes (73%) ya se les había comentado que tenían algún tipo de dislipidemia.

## FACTORES DE RIESGO PARA HEPATITIS B

Se preguntó sobre los factores de riesgo para hepatitis B ya conocidos, la presencia de factores de riesgo se resume en la tabla 7 y en la Figura 27.

Los factores de riesgo más frecuentes fueron las cirugías, los tratamientos dentales y los tratamientos intravenosos, sólo un paciente tenía antecedente de una hemodiálisis y un paciente tenía conducta sexual considerada de riesgo (hombre que tiene sexo con hombres); de los pacientes con antecedente de haber cursado con hepatitis, la mayoría fue en la infancia, lo mismo los pacientes con antecedente de haber convivido con alguien que padeció hepatitis, en su mayoría el contacto fueron hijos enfermos en la infancia (por lo que probablemente en ambos casos sea infección por Hepatitis A), de los pacientes que tuvieron infecciones de transmisión sexual (ITS) en su mayoría fueron mujeres que cursaron con vulvovaginitis y de los pacientes que habían tenido relaciones sexuales con trabajadoras sexuales en su totalidad fueron hombres. En el número de parejas sexuales, el 58% contestó que había tenido sólo una pareja sexual en la vida; ya que muchos pacientes se notaron incómodos con la pregunta se consideró que la respuesta no era confiable, por lo que no se realizó mayor análisis. El 60% de los pacientes tenían 2 o 3 factores de riesgo, 2 pacientes tenían 6 factores. (Fig.28)

Figura 27. Frecuencia de Factores de Riesgo para Hepatitis B

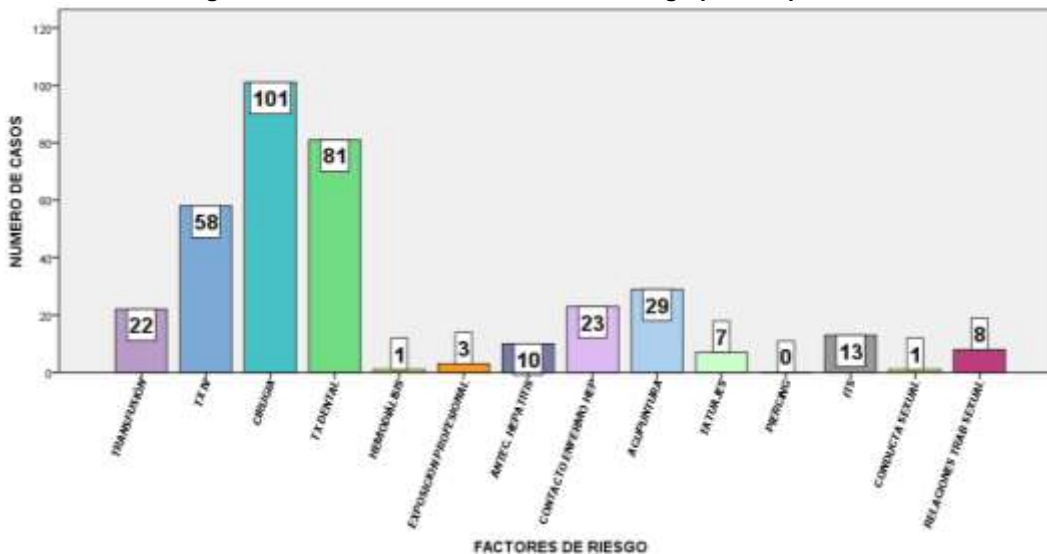


Figura 28. Número de Factores de Riesgo

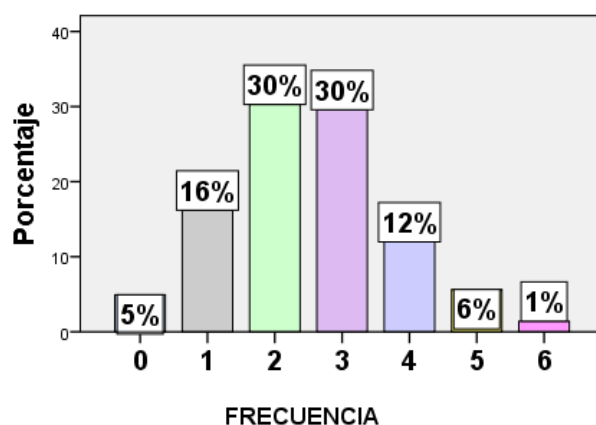


Tabla 7. Presencia de Factores de riesgo para hepatitis B en la población general

FACTOR DE RIESGO	PRESENTE		NO PRESENTE	
	# casos	%	# casos	%
Transfusión sanguínea	22	15.5	120	84.5
Tratamiento intravenoso	58	40.8	84	59.2
Cirugías	101	71	41	28.9
Tratamientos dentales	81	57	61	43
Hemodiálisis	1	0.7	141	99.3
Exposición profesional a sangre	3	2.1	139	97.9
Antecedentes de hepatitis	10	7	132	93
Contacto con enfermos de hepatitis	23	16.2	119	83.8
Acupuntura	29	20.4	113	79.6
Tatuajes	7	4.9	135	95.1
Piercings o perforaciones	0	0	142	100
Infecciones de transmisión sexual	13	9.2	129	90.8
Conducta sexual	1	0.7	141	99.3
Relaciones con trabajadoras sexuales	8	5.6	134	94.4

## MEDIDAS CLINIMÉTRICAS

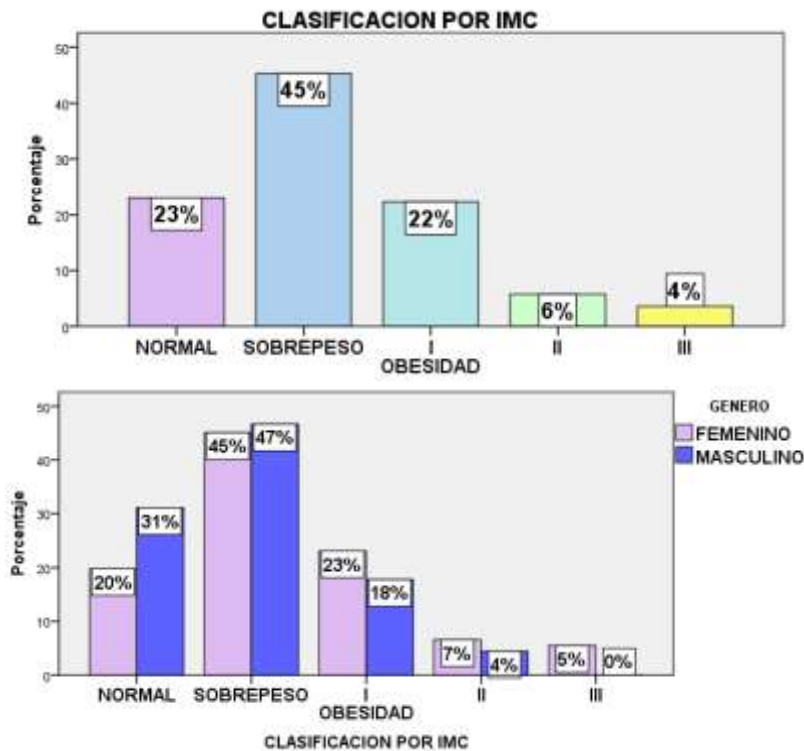
Las medidas clinimétricas que se realizaron fueron peso, talla, contorno cintura y contorno cadera, con ellas se calculó el IMC para diagnóstico de obesidad según la OMS, para diagnóstico de obesidad central se tomó en cuenta la circunferencia de cintura (CC). De los 142 pacientes, 3 usaban silla de ruedas por antecedente de amputación de un miembro pélvico, en estos casos no fue posible tomar las medidas mencionadas, por lo que todos los valores derivados corresponden a los 139 pacientes restantes. El resumen de las medidas se encuentra en la Tabla 8.

**Tabla 8. Medidas clinimétricas**

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
PESO	139	42.50	123.50	68.5151	13.09893
TALLA	139	1.36	1.77	1.5484	.09282
CINTURA	139	65.50	150.00	97.3813	11.47896
CADERA	139	81.00	150.00	102.1978	9.25183
IMC	139	18.16	52.76	28.5959	5.03718
N válido (por lista)	139				

Al hacer la comparación de medidas clinimétricas por género (Tabla 6) se encuentra diferencias significativas en peso y talla, los hombres son más altos y más pesados, como es de esperarse, al calcular el IMC, la media general fue 28.6, con diferencia significativa entre géneros, las mujeres tienen un IMC mayor al de los hombres; sin embargo al quitar un outlier de mujeres con IMC de 50, los valores cambian, sin existir diferencia significativa del IMC entre géneros (28 mujeres vs 27 hombres  $p=0.13$ ). De acuerdo con el IMC para la clasificación de obesidad, 32 pacientes tienen peso normal, 63 sobrepeso, 31 obesidad grado I, 8 obesidad grado II y 5 obesidad grado III; así 44 pacientes tienen obesidad (32%) y 107 pacientes (77%) tienen sobrepeso u obesidad. Al hacer la comparación entre géneros, encontramos obesidad en el 35% de las mujeres y en el 22% de los hombres; en obesidad grado III sólo hay mujeres. Figura 29.

**Figura 29. Clasificación de Obesidad por Índice de Masa Corporal y comparación entre género**



## ESTUDIOS DE LABORATORIO

De los 142 pacientes, sólo 127 se realizaron los estudios de laboratorios, de los 15 pacientes que no los hicieron, los motivos fueron: a uno se le detectó insuficiencia renal crónica y entró a un programa de hemodiálisis, 5 pacientes ya no quisieron realizarse los exámenes, a 5 no se les pudo localizar y 4 comentaron que los iban hacer pero hasta el momento no se cuentan con ellos. En la tabla 9, se resumen los resultados de los estudios de laboratorio que consideramos más importantes para este estudio.

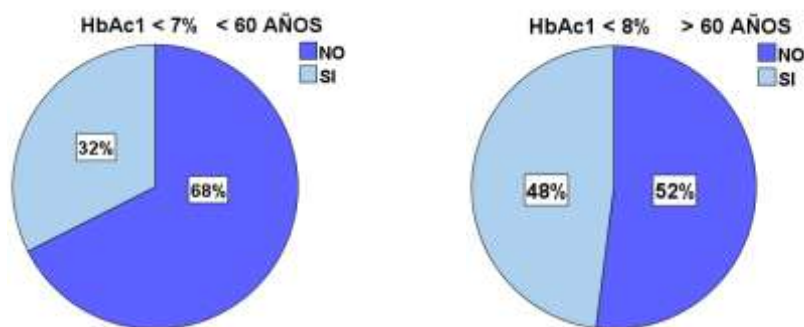
**Tabla 9. Variables de Laboratorios más importantes para el estudio**

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
GLUCOSA	127	56.0	343.0	156.079	63.6207
HB GLUC	127	4.88	15.51	8.3720	2.15204
TGL	127	52.0	4000.0	236.803	351.7926
GGTP	126	10	128	28.91	22.045
N válido (por lista)	126				

## GLUCOSA EN AYUNAS Y HEMOGLOBINA GLUCOSILADA Ac1

Iniciando con el control glucémico, el valor de referencia para un buen control es por debajo de 126 mg/dl, solo 40 pacientes (37%) estuvieron controlados por glucemia en ayunas; el valor de HbAc1 para control es 7% o menos; solo 39 pacientes (31%) estaban controlados por HbAc1. Para pacientes mayores de 60 años se considera un buen control un valor de HbAc1 de 7.5 a 8%, para evitar hipoglucemias; con una HbAc1 de 8% para mayores de 60 años, se encontró que en pacientes menores de 60 años sólo el 32% estaba controlado, mientras que en los mayores de 60 años el 48% estaba controlado. Figura 30.

**Figura 30. Control glucémico por HbAc1 según la edad**



## PERFIL DE LIPIDOS Y PRUEBAS DE FUNCION HEPÁTICA

En el perfil de lípidos; un paciente presentó suero lipémico con triglicéridos de 4000mg/dl, lo que elevó la media a 236 mg/dl, al eliminar este outlier la media quedó en 206 mg/dl. Con respecto a dislipidemia, 16 pacientes presentaron elevación de colesterol y/o triglicéridos, 19 disminución de HDL y 62 elevación de colesterol y/o triglicéridos más disminución de HDL, 68% presentó hipertrigliceridemia (>150 mg/dl), así, tomando en cuenta todas las alteraciones, 92% de los pacientes presenta algún tipo de dislipidemia y solo el 8% tiene un perfil de lípidos normal. Figura 31.

De las pruebas de función hepática, en un paciente no se reportó la GGTP, por lo que en éste rubro sólo se cuentan con 126 estudios, 57% de los pacientes tuvo elevación de alguna enzima, la más frecuente fue la fosfatasa alcalina en 40 pacientes, 21 pacientes presentaron elevación de 2 o más enzimas y 55 tuvieron un perfil hepático normal. Figura 32.

Figura 31. Alteraciones en el perfil lipídico

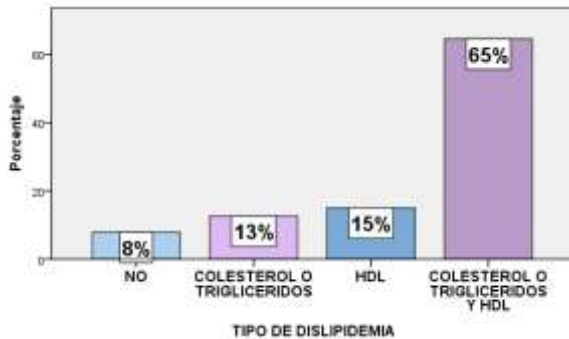
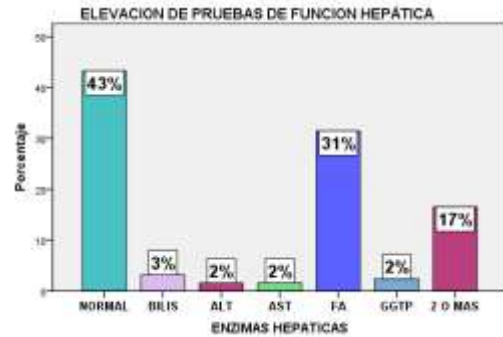


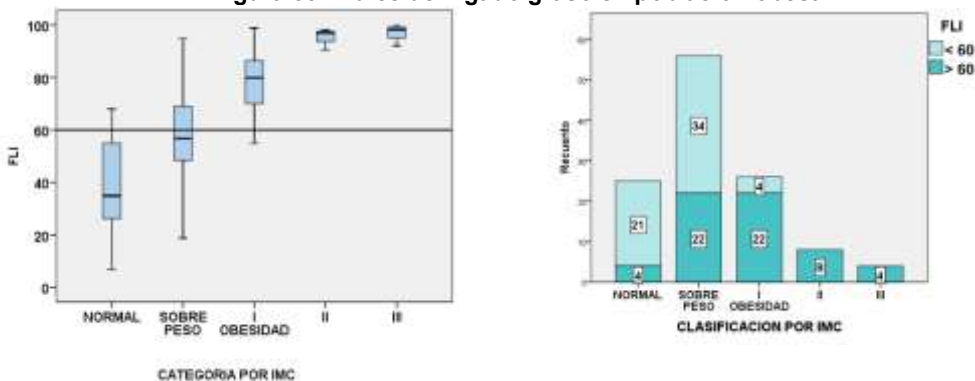
Figura 32. Alteraciones en pruebas hepáticas



## INDICE DE HÍGADO GRASO

Con todos los datos obtenidos se pudo calcular el riesgo de hígado graso, a través del FLI, un valor por arriba de 60 tiene una precisión de 0.84 en detectar hígado graso; la población general tuvo una media de  $60 \pm 25$  de FLI; 49% de los pacientes presentaron un  $FLI \geq 60$ ; la proporción de pacientes con  $FLI \geq 60$  aumento con el incremento del IMC, de los pacientes con peso normal sólo el 16% tuvo un  $FLI > 60$ , de los que tienen sobrepeso 39%, obesidad grado I el 84% y obesidad grado II y III el 100% de los pacientes tuvo un  $FLI > 60$ ; la media de FLI en los pacientes con obesidad fue de  $82 \pm 14$ ; 34 de los 38 pacientes obesos tuvo un  $FLI > 60$ . Figura 33.

Figura 33. Índice de hígado graso en población obesa



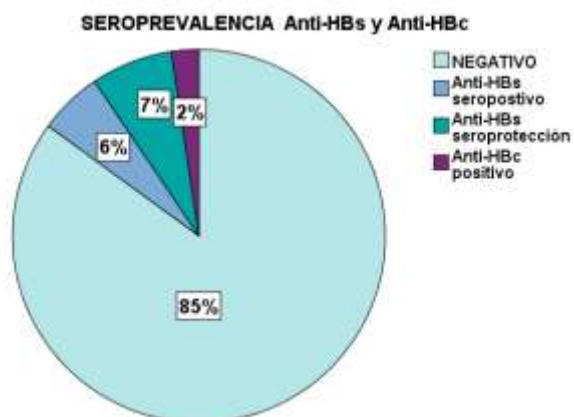
## PERFIL DE HEPATITIS B

Del perfil de Hepatitis B que se realizó mediante inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA), ningún paciente fue reactivo para HBsAg, HBcAg, HBeAg ni Anti-HBc IgM; mientras que para el Anti-HBs 109 pacientes presentaron valor negativo (<1mUI/ml), 17 pacientes (13.4%) tuvieron seropositividad ( $\geq 1$ mUI/ml), de los cuales solo 9 pacientes (7.1%) tienen niveles de protección (Anti-HBs  $\geq 10$  mUI/ml).

De estos 127 pacientes sólo se recolectaron 73 sueros, a los que se les realizó ELISA para detectar Anti-HBc IgM e IgG; la prueba se hizo por duplicado en aquellos pacientes que presentaron un valor de Anti-HBs superior a 2 mUI/ml; el resultado de la prueba fueron 3 pacientes positivos a Anti-HBc (4.1%), ya que el Anti-HBc IgM hecho por CMIA fue negativo para todos los pacientes, se considera que los pacientes positivos para la prueba de ELISA fueron positivos a Anti-HBc IgG, uno de éstos pacientes tenía un valor seropositivo para Anti-HBs y 2 eran seronegativos.

Así en total se considera que 19 pacientes tienen valores positivos para Anti-HBs y/o Anti-HBc, que corresponde a un 15% de la población y sólo el 7% de los pacientes presentan valores de Anti-HBs de protección. Figura 34.

Figura 34. Seropositividad de Anti-HBs y Anti-HBc



## PACIENTES SEROPOSITIVOS

De los 19 pacientes que presentaron seropositividad a cualquiera de los 2 anticuerpos, el 100% son mujeres, con una edad media de 54 años, la mayoría eran casadas (63%) y con educación primaria o secundaria (63%); 18 pacientes viven en la ciudad de México y Estado de México y solo una paciente en el estado de Oaxaca; éstas pacientes tienen una evolución de la diabetes en promedio de 13 años, la mayoría se controlaba con hipoglucemiante oral, aunque el 58% había utilizado insulina en algún momento de la enfermedad. En cuanto a monitorización: 12 pacientes tenían glucómetro y se monitorearon en su domicilio, de estas pacientes solo 3 compartieron su glucómetro con alguien más; las pacientes que no cuentan con glucómetro se monitorearon en un centro Hospitalario o en la farmacia. Los datos demográficos, de clinimetría y estudios de laboratorio de las pacientes seropositivas se resumen en la Tabla 10.

**Tabla 10. Datos demográficos, clinimetría y Laboratorios de pacientes Anti-HBs positivas**

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
EDAD	19	33	68	54.37	8.694
AÑOS DM	19	5	25	12.95	6.595
GLUCOSA	19	59	309	164.58	78.822
HB GLUC	19	5.87	15.51	8.9789	2.83086
TGL	19	94	308	180.84	58.911
GGTP	19	15	128	32.53	27.206
ANTI S	19	.00	6570.55	685.6705	1898.05860
FLI	19	.009	98.322	58.92156	26.997048
N válido (por lista)	19				

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
PESO	18	50.0	110.0	68.528	16.8973
TALLA	18	1.43	1.63	1.5089	.05759
IMC	18	22.72	43.59	30.0132	6.60105
CINTURA	18	77.0	132.0	96.750	14.8227
CADERA	18	89.0	134.0	104.361	11.9506
N válido (por lista)	18				

En cuanto a los factores de riesgo para Hepatitis B, los más frecuentes fueron cirugías, tratamientos dentales, tratamientos intravenosos, transfusiones y acupuntura, en ese orden. Tabla 11. La mayoría de las pacientes tenían 2 factores de riesgo, dos pacientes tenían 5 y una 6 factores de riesgo. Figura 35.



**Figura 35. Número de Factores de Riesgo para hepatitis B en pacientes Anti-HBs/c positivas**



**Tabla 11. Factores de riesgo para hepatitis B en pacientes Seropositivos Anti-HBs/c**

FACTOR DE RIESGO	PRESENTE		NO PRESENTE	
	# casos	%	# casos	%
Transfusión sanguínea	4	21	15	79
Tratamiento intravenoso	5	26	14	74
Cirugías	15	79	4	21
Tratamientos dentales	13	68	6	32
Hemodiálisis	0	0	19	100
Exposición profesional a sangre	1	5	18	95
Antecedentes de hepatitis	2	10	17	90
Contacto con enfermos de hepatitis	3	16	16	84
Acupuntura	3	16	16	84
Tatuajes	2	10	17	90
Piercings o perforaciones	0	0	19	100
Infecciones de transmisión sexual	2	10	17	90
Conducta sexual	0	0	19	100
Relaciones con trabajadoras sexuales	0	0	19	100

## COMPARACION PACIENTES SERO-NEGATIVOS Y SERO-POSITIVOS

Al comparar las diferentes variables demográficas, diabetes, monitorización, clinimetría, estudios de laboratorios y riesgo de hígado graso entre pacientes sero negativos y positivos, encontramos sólo diferencia significativa en el género y en la talla (Tabla 12). Mientras que para los factores de riesgo ya conocidos y los propuestos para pacientes diabéticos (uso de insulina, aplicación con jeringa, compartir el glucómetro y el uso de dispositivos de resorte (plumas) para la punción del dedo), no existieron diferencias significativas entre los grupos, en las relaciones con trabajadores sexuales hay una p significativa, ya que en las pacientes Anti-HBs positivas no se presentaba este riesgo y en la población general sí (Tabla 13 y 14).

**Tabla 12. Comparación de variables entre pacientes Anti-HBs negativos y positivos**

VARIABLE	MEDIA POBLACION TOTAL	MEDIA SIN HEPATITIS	MEDIA CON HEPATITIS	VALOR P
GENERO MASC	.34	.37	0	0.001
EDAD	57.1	57	54	0.191
AÑOS DM	15.5	16	13	0.100
PESO	68.5	68	65	0.457
TALLA	1.55	1.53	1.42	0.045
CINTURA	97.4	97	92	0.238
IMC	28.6	28	28	0.906
GLUCOSA	156	155	165	0.530
HB Ac1	8.37	8.2	9	0.304
TRIGLICERIDOS	236	246	180	0.454
GGTP	29	28	32	0.440
FLI	60	60	59	0.806
Anti-HBs	103	0.05	685	0.133

**Tabla 13. Comparación de frecuencias de posibles factores de riesgo para hepatitis B en pacientes diabéticos entre pacientes Anti-HBs negativos y positivos (127 pacientes)**

VARIABLE	MEDIA SIN HEPATITIS	MEDIA CON HEPATITIS	VALOR P
USO DE INSULINA	1.35	1.42	0.566
USO DE JERINGA PARA INSULINA	1.50	1.42	0.579
TENER GLUCÓMETRO	1.33	1.37	0.727
COMPARTIR GLUCÓMETRO	1.79	1.75	0.730
USO DE LANCETA O JERIGA PARA PUNCION	1.39	1.26	0.280
USO DE PLUMA PARA PUNCION	.38	.26	0.334

Por último se calculó la razón de momios para todos los factores de riesgo comentados; no se corroboró que alguno de los factores tuviera efecto de riesgo o protección, ya que todos los valores tocaban la unidad, en el cuadro 8 se pone un ejemplo de las tablas de 2x2 que se utilizaron para el cálculo de la razón de momios y en la Figura 36 se presenta una gráfica de árbol para los diferentes factores, así como el resultado del OR.

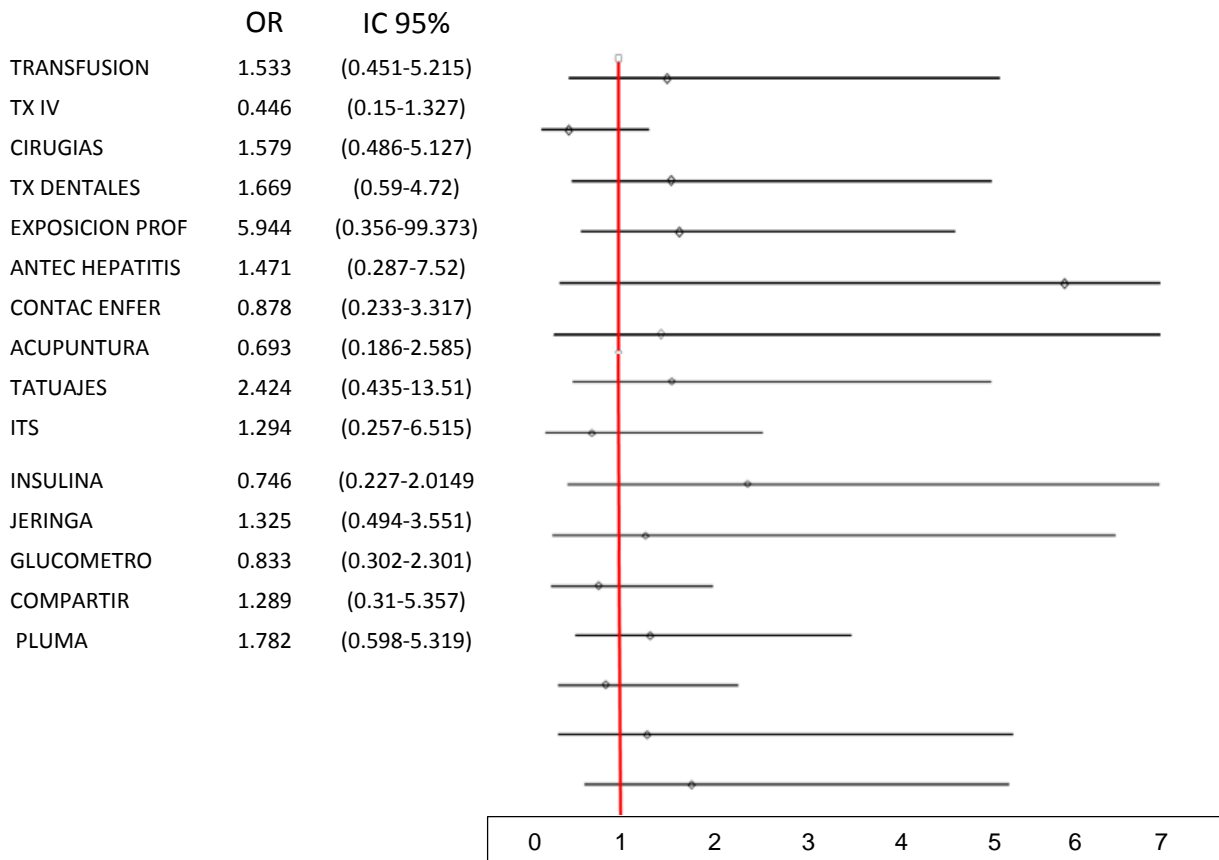
**Cuadro 8. Ejemplo de Tabla de 2x2 para el cálculo de razón de momios**

		SEROPOSITIVO		Total
		SI	NO	
TRANSFUSION	SI	4	16	20
	NO	15	92	107
Total		19	108	127

**Tabla 14. Factores de riesgo para hepatitis B en pacientes Anti-HBs negativos y positivos (127 pacientes)**

FACTOR DE RIESGO	Anti-HBs Negativo		Anti-HBs Positivo		p
	# casos	%	# casos	%	
Transfusión sanguínea	17	16	3	17	0.495
Tratamiento intravenoso	49	45	4	22	0.125
Cirugías	77	71	14	78	0.448
Tratamientos dentales	62	57	12	67	0.334
Hemodiálisis	1	0.9	0	0	0.677
Exposición profesional a sangre	1	0.9	1	6	0.164
Antecedentes de hepatitis	8	7	2	11	0.64
Contacto con enfermos de hepatitis	19	17	3	17	0.850
Acupuntura	23	21	3	17	0.587
Tatuajes	5	5	2	11	0.441
Piercings o perforaciones	0	0	0	0	-
Infecciones de transmisión sexual	9	8	2	11	0.756
Conducta sexual	0	0	0	0	-
Relaciones con trabajadoras sexuales	8	7	0	0	0.004

**Figura 36. Valor de Razón de momios para los factores de riesgo de hepatitis B**



## CAPITULO IV ANALISIS DE LOS DATOS

### DISCUSIÓN

Este estudio se realizó en el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, un Hospital de tercer nivel, perteneciente a la Secretaría de Salud, con una muestra de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de larga evolución, que acude para su atención a la consulta externa de Medicina Interna, procedente de la zona centro de la república Mexicana, principalmente de la zona metropolitana de la ciudad de México; caracterizada principalmente por tener una escolaridad más baja que el promedio reportado para la población mexicana <sup>60</sup>.

En cuanto al **control metabólico**, un poco menos de la mitad de los pacientes (44%) tenía la percepción de estar bien controlado, sin embargo por estudios de laboratorio solo una tercera parte de los pacientes estuvo en control (37% por glucemia en ayuno y 32% por HbA1c), porcentaje similar al que se reporta en una submuestra del ENSANUT donde el porcentaje de pacientes controlados por glucemia fue del 32% y por HbA1c 25%<sup>5</sup>, en este reporte el promedio de glucosa fue de 159.7 mg/dl y de HbA1c fue de 10.6%<sup>5</sup>, mientras que en este estudio se encontró que las medias de la glucosa y de la HbA1c fueron 156 mg/dl y 8.3% respectivamente, aunque las glucemias son similares, nuestra muestra presenta una disminución considerable en la hemoglobina glucosilada, lo que denota un mejor control metabólico. Por lo que se refiere a adultos mayores, casi la mitad de los pacientes mayores de 60 años estuvo controlado (48%), esto porque los puntos de corte para control metabólico son más elevados para evitar eventos de hipoglucemia<sup>2</sup>.

La proporción de pacientes controlados es baja, probablemente porque al ser un hospital de tercer nivel se refieren pacientes de difícil control, con múltiples comorbilidades o complicaciones; también en pacientes diabéticos tipo 2 se ha demostrado la falta de apego al tratamiento y al cambio del estilo de vida hasta en el 46% de los pacientes. Los factores que influyen al desapego en el tratamiento son: género masculino, escolaridad baja de primaria o menos (como en nuestra población) y evolución de la enfermedad menor de 5 años<sup>61</sup>, quizá este último sea uno de los motivos por el cual los pacientes mayores de 60 años, tiene mejor control; aunque en la ENSANUT 2012 se reporta que las cifras de glucemia se incrementan con el tiempo de evolución de la diabetes siendo de 131 mg/dl en menores de 1 año, 160 mg/dl entre 1 y 10 años y 164 mg/dl en mayores de 10 años, sin embargo, no se toma en cuenta que a mayor tiempo de evolución, los pacientes tienen mayor edad, mayores complicaciones y por tanto el control ya no puede ser tan estricto <sup>2,5</sup>

En las medidas clinimétricas, al comparar la talla y el peso entre hombres y mujeres, existió una diferencia significativa esperada, los hombres son más altos y con mayor peso que las mujeres. Por lo que respecta a **obesidad**, la mitad de los pacientes tenía diagnóstico previo de obesidad o sobrepeso, pero al realizar el

cálculo de IMC se encontró que de acuerdo con la clasificación de la OMS, el 32% de los pacientes tiene algún grado de obesidad, dato que coincide con lo reportado para la población general en México en el ENSANUT 2012<sup>11</sup> y si sumamos a los pacientes con sobrepeso el porcentaje se elevaba a 77%, discretamente mayor a lo reportado en el ENSANUT 2012 que es del 71%<sup>11</sup>; llama la atención que del 20 al 30% de los pacientes no tienen diagnóstico o/y piensan que tienen un peso adecuado, debemos tomar en cuenta que las creencias culturales, son importantes en este aspecto.

Comparando el IMC entre géneros, existe mayor porcentaje de obesidad en las mujeres que en los hombres (35% vs 22%), la obesidad severa (grado III) sólo se presentó en el sexo femenino (5%), que es similar a lo que se reporta 4.1% en mujeres y 2% en hombres(7); mientras que en los hombres predominan peso normal y sobrepeso (68% vs 75%), en la ENSANUT 2012 se reporta la misma distribución, mayor obesidad en mujeres (37%) que en hombres (27%)<sup>7,11</sup>.

La prevalencia de obesidad y sobrepeso juntas se presentó en el 80% de las mujeres y en el 69% de los hombres, la prevalencia que se encontró en mujeres es mucho mayor a la que se reporta en la ENSANUT 2012, que fue de 73%, mientras que la prevalencia reportada para hombres fue igual (69%)<sup>7</sup>, probablemente esto se asocie al incremento de la obesidad y del sobrepeso a través del tiempo, del 2000 al 2012 la prevalencia combinada de obesidad y sobrepeso en adultos se incrementó 15.4%, en hombres 17% y en mujeres 14%<sup>62</sup>.

Para el cálculo de la **obesidad abdominal** se utiliza el contorno de cintura, la media general del mismo fue 97cm, en mujeres 95cm y en hombres 96cm, discretamente más altas que lo reportado en la ENSANUT (94, 93 y 96 cm respectivamente), este resultado está de acuerdo con lo que se reporta para el 2012, que la media de circunferencia de cintura se ha mantenido constante en los últimos 6 años, tanto en hombres como en mujeres<sup>62</sup>. De acuerdo a los criterios de la Federación Internacional de Diabetes par obesidad abdominal: cintura  $\geq$  80cm en mujeres y  $\geq$  90cm en hombres<sup>11,63,64</sup>, se encontró que el 96% de las mujeres y el 87% de los hombres, presentan obesidad abdominal, con una prevalencia general de 93%; estos datos son muy elevados al compararlos con lo reportado en el ENSANUT 2012: una prevalencia de 64% de obesidad abdominal en hombres y 83% en mujeres, para una prevalencia total nacional de 74%<sup>7</sup>, esto es una diferencia de casi 20 puntos porcentuales en la prevalencia general; hay que recordar que la obesidad abdominal incrementa el riesgo cardiovascular y de muerte<sup>65</sup>, esta diferencia podría estar en relación con el incremento de la obesidad a través del tiempo, como ya se comentó.

En cuanto a **dislipidemia**, al 70% de los pacientes ya se le había diagnosticado alguna alteración en lípidos, pero en los estudios de laboratorio el 90% de los pacientes diabéticos tuvieron algún tipo de dislipidemia, predominando el aumento de colesterol o/y triglicéridos con la disminución de HDL, el 70% presentó hipertrigliceridemia, lo que puede estar asociado al descontrol glucémico; esto quiere decir que el 20% de los pacientes no tienen el diagnóstico, lo que

incrementa en forma importante el riesgo cardiovascular, al no ser tratada esta comorbilidad, cabe mencionar que en la guía Europea para manejo de dislipidemia 2016, los pacientes diabéticos con dislipidemia se consideran pacientes con muy alto riesgo cardiovascular<sup>66</sup>. Las cifras encontradas en este estudio, con mucho, son mayores a lo reportado en la población general, por lo menos en hipercolesterolemia, donde se reporta que en mayores de 20 años, el 14% de las mujeres y el 12% de los hombres, tienen el colesterol elevado<sup>7</sup>.

Uno de los objetivos del estudio fue conocer la proporción de pacientes que probablemente cursan con **hígado graso**, esto se hizo a través del cálculo del índice de hígado graso (FLI), que con un valor mayor o igual a 60 tiene una exactitud de 84% en detectar hígado graso<sup>13</sup>; en este estudio el 49% de los pacientes presentó un  $FLI \geq 60$ , así prácticamente la mitad de estos pacientes diabéticos pueden cursar con hígado graso, una proporción mayor a la que se reporta en la población general que es de 20 a 30%<sup>12</sup> y similar a la que se ha reportado en otros estudios de pacientes diabéticos (entre 28 y 55%)<sup>8</sup>, aunque se han llegado a reportar prevalencias tan altas como 70 a 80 %<sup>12,17</sup>; por otro lado, el 90% de los pacientes con obesidad presentaron un  $FLI \geq 60$ , lo que también está de acuerdo con la literatura, que reporta una prevalencia de 70 a 95% en pacientes obesos <sup>8,12</sup>.

La alteración bioquímica que se reporta con mayor frecuencia en el hígado graso es la elevación leve de enzimas hepáticas, especialmente ALT y AST <sup>2,9,12,17</sup>, en los pacientes estudiados el 57% tuvo elevación de enzimas hepáticas, solo llama la atención que la enzima que se elevó con mayor frecuencia fue la fosfatasa alcalina (31%) mientras que solo 4% presentó elevación de ALT o AST, 17% presentaron 2 o más enzimas hepáticas elevadas; sin embargo las enzimas pueden ser normales del 30 al 70% de los pacientes con hígado graso <sup>18,19</sup>, así en pacientes diabéticos con ALT normal la prevalencia de hígado graso se ha reportado hasta del 76% y de EHNA hasta del 56%<sup>16</sup>, por lo que no se consideran un biomarcador adecuado<sup>12,17</sup>.

Por lo que respecta a los **factores de riesgo** para adquirir hepatitis B, en México ya se conoce que la transmisión principal, a diferencia de otras partes del mundo, se debe a la exposición de las personas a fluidos biológicos y material contaminado en procedimientos médicos, quirófanos y consultorios dentales, y principalmente a las relaciones sexuales sin protección<sup>25,40,41</sup>, mientras que la transmisión por drogadicción endovenosa y transmisión maternofamiliar es poco frecuente<sup>20</sup>. En este estudio los factores de riesgo más frecuentes fueron en orden cirugías, tratamientos dentales, tratamientos intravenosos, transfusiones y acupuntura, mientras que la transmisión sexual (relaciones con sexoservidoras, hombres que tienen relaciones con hombres y número de parejas sexuales) no se evidenció como factor de riesgo; también se documentó que la mayoría de los pacientes (60%) tenía 2 o 3 factores de riesgo, aunque 2 pacientes presentaron 6; así en los pacientes diabéticos los factores de riesgo más importantes fueron los procedimientos médicos en general (cirugías, tratamientos intravenosos y dentales y transfusiones) y la acupuntura.

## PERFIL DE HEPATITIS B

Los estudios de prevalencia de HB se basan en el estudio del HBsAg y Anti-HBc, recordando que la presencia de HBsAg diagnostica hepatitis B aguda y si hay persistencia por más de 6 meses infección crónica; la presencia de Anti-HBc solo o en combinación con Anti-HBs diagnostica que se tuvo la enfermedad y hubo curación<sup>22,67</sup>.

De los resultados obtenidos del perfil de Hepatitis B que se realizó mediante inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA), ningún paciente fue reactivo para HBsAg, HBcAg, HBeAg ni Anti-HBc IgM; por lo que no se presentaron casos de hepatitis B crónica, ni de infección aguda (prevalencia 0%), que está de acuerdo con lo reportado para México, un país de baja endemicidad de Hepatitis B crónica (< 2% )<sup>22</sup>, los estudios epidemiológicos de HB derivados de la ENSA 2000 reportan una seroprevalencia de HBsAg de 0.21% (IC95% 0.11-0.37)<sup>41</sup>.

Se encontraron pacientes con Anti-HBs positivo, estos anticuerpos son neutralizantes y confieren inmunidad a largo plazo, se adquieren cuando el paciente ha tenido infección por VHB y se cura o cuando recibe la vacuna con HBsAg<sup>22,68,69</sup>, estos 2 estados pueden distinguirse con el Anti-HBc total que se presenta en sujetos que han tenido infección previa pero está ausente en la vacunación<sup>67</sup> en algunas ocasiones pueden presentarse simultáneamente Anti-HBs y HBsAg, cuando los anticuerpos son incapaces de neutralizar al virus, estos pacientes son portadores de VHB<sup>68</sup>; en este estudio no se encontraron portadores crónicos.

De acuerdo con los títulos de Anti-HBs después de la vacuna se considera seropositividad cuando las concentraciones son  $\geq 1$  mUI/ml<sup>70</sup>, de acuerdo con la OMS y el CDC se consideran niveles de protección contra la infección cuando las concentraciones son  $\geq 10$  mUI/ml<sup>67,69,70,71,72,73</sup>.

En este estudio, 110 pacientes (86.6%) fueron negativos para Anti-HBs (0 – 0.63 mUI/ml), 17 pacientes (13.4 %) tuvieron seropositividad, de los cuales solo 9 (7.1%) presentaron seroprotección.

De los 127 pacientes se recolectaron el suero de 73 pacientes, a los que se les realizó ELISA para detectar Anti-HBc IgM e IgG; de éstos pacientes 11 eran seropositivos a Anti-HBs y 5 tenían seroprotección; el resultado del ELISA para Anti-HBc fueron 3 pacientes positivos (4.1%); dos con Anti-HBs negativo y uno seropositivo (6 mUI/ml).

La prevalencia encontrada de Anti-HBc (4.1%) es más elevada que la reportada en la ENSA 2000, una seroprevalencia nacional de Anti-HBc de 3.3% (IC95% 2.8-3.9)<sup>41</sup>, las tasas de prevalencia en México son muy variadas, aunque en general se considera una zona de baja endemia se ha demostrado que en el país existen zonas de alta endemia, principalmente en poblaciones Indígenas<sup>25, 37, 38</sup>; donde se han reportado prevalencias de Anti-HBc hasta de 33%<sup>40</sup>, en la ENSA 2000 se encontraron 10 estados de la república con prevalencia de Anti-HBc mayor

de 5%, el principal Guerrero con una seroprevalencia de Anti-HBc de 11%<sup>38</sup> dentro del cual existen poblaciones con prevalencias de Anti-HBc de 50%<sup>42</sup>; en este estudio no se toma en cuenta ningún Estado de la región central del país, encontrando mayor prevalencia en los Estados de la costa pacífica<sup>38</sup>, en estos estudios epidemiológicos la positividad de Anti HBc se asoció a la edad, áreas rurales, nivel socioeconómico bajo, baja escolaridad <sup>38</sup> y relaciones con trabajadoras sexuales en Estados Unidos <sup>42</sup>; en este estudio no se incluyó población indígena y aunque la población es adulta, con niveles de escolaridad y socioeconómico bajos; provienen de una zona urbana, donde no se detectó que la conducta sexual fuera un riesgo (ver adelante); quizá es por esto que la prevalencia no es tan alta y se deban tomar éstos 3 factores de riesgo (Indígenas, zona rural y relaciones con trabajadoras sexuales en Estados Unidos) como principales para la transmisión de la Hepatitis B en México.

Así en total, 16/127 pacientes (12.6 %) fueron seropositivos solo para Anti-HBs, 2/73 (2.8%) fueron seropositivos solo para Anti-HBc y 1/73 (1.4%) fue seropositivo para Anti-HBs y Anti-HBc; en total 19 pacientes tienen valores positivos para Anti-HBs y/o Anti-HBc, lo que corresponde a un 14.8% de la población.

Con estos resultados, generalmente se diría que de estos 19 pacientes, 16 presentan inmunidad por vacunación, de los cuales sólo 9 persisten con niveles de seroprotección; los otros 3 pacientes tienen infección de hepatitis B previa, un paciente con infección previa resuelta con niveles de inmunidad bajos y los otros dos pacientes con diagnóstico de Anti-HBc aislado que requiere de más estudios para determinar su estado real.

Se debe recordar que uno de los criterios de inclusión al estudio era no estar vacunado para hepatitis B; lo que se preguntó a todos los pacientes respondiendo que no se habían vacunado; después de obtener los resultados positivos, nuevamente se les hizo la pregunta acerca de vacunación previa, a lo que una paciente respondió que se había puesto solo una dosis hace 10 años (esta paciente tenía niveles de AntiHBs de 201 mUI/ml), los 15 pacientes restantes no se habían aplicado la vacuna o lo desconocían.

En México en 1999 se incluye la vacuna pentavalente (DPT, H. influenzae y hepatitis B) en la Cartilla Nacional de Vacunación para los recién nacidos; en el 2001 se incluyen las vacunas contra hepatitis B, tétanos, difteria, sarampión y rubéola a la Cartilla Nacional de Vacunación para la población menor de veinte años de edad, aplicándose en forma masiva a este grupo etario<sup>74,75</sup>; así los recién nacidos que recibieron por primera vez la pentavalente actualmente tienen 18 años y los adolescentes que la recibieron en 2001 deben tener como máximo 35 años; de los pacientes que resultaron con seropositividad solo un paciente tiene 33 años (títulos de 1.4 mUI/ml), por lo que es muy posible que a este paciente se le haya aplicado la vacuna; el resto de los pacientes tiene de 43 a 67 años, en México no existen campañas de vacunación nacionales contra Hepatitis B en población adulta como en el caso de influenza, ni se incluye en los esquemas de vacunación del adulto, por lo que el acceso a la vacuna es restringido <sup>75,76</sup>



Tomando en cuenta estos datos, se asume que de los 16 pacientes Anti-HBs positivos por lo menos 15/127 pacientes (12%) no recibieron un esquema de vacunación completo; si esto es correcto, ¿por qué los pacientes son seropositivos?

Cuando existe infección por VHB, el HBcAg se encuentra dentro de los hepatocitos infectados y por esto no se identifica en el suero, durante la infección aguda los Anti-HBc IgM e IgG se producen primero, emergen a las 2 semanas de la aparición de HBsAg, después de 6 meses de la infección aguda los Anti-HBc IgM desaparecen (aunque pueden llegar a persistir hasta 2 años del inicio de la infección)<sup>77</sup> y continúan los Anti-HBc IgG, que son detectados tanto en la infección aguda como en la crónica, al desaparecer el HBsAg aparece el Anti-HBs<sup>68</sup>, ambos anticuerpos se mantienen en niveles detectables durante años<sup>69</sup> y algunas veces por toda la vida<sup>78</sup>; sin embargo en pacientes que presentaron la infección hace muchos años, los niveles de ambos anticuerpos pueden disminuir hasta hacerse indetectables, permaneciendo solo Anti-HBs positivos o solo Anti-HBc positivos o incluso los dos anticuerpos pueden ser indetectables, presentándose perfiles serológicos atípicos<sup>78,76</sup>.

No existen estudios de seguimiento de Anti-HBc posterior a la infección de Hepatitis aguda, ya que como se mencionó, en adultos hasta el 70% de las infecciones son asintomáticas<sup>20, 23</sup>, por lo que no se puede definir el tiempo en que ocurrió la infección y por tanto los años de seguimiento; sólo existen seguimientos Anti-HBs post-vacunación.

Después de un esquema de vacunación completo se reporta en general, seropositividad del Anti-HBs del 94 al 100% (9 estudios) y una seroprotección inicial del 82 al 100% (22 estudios)<sup>67,70,71,72,79,80</sup>, los títulos medios geométricos de Anti-HBs tienen una variación muy importante entre estudios, encontrando un rango que va de 749 a 32,540 mUI/ml (31 estudios, diferentes esquemas y vacunas)<sup>70,71,72,80</sup>; los porcentajes de seroprotección y los títulos medios geométricos de Anti-HBs iniciales disminuyen con el incremento de la edad (mayores de 40 años) en el momento de la vacunación<sup>70,81</sup>, así como la historia de tabaquismo y alcoholismo, con respecto a comorbilidades también se encuentra disminución de la prevalencia de seroprotección en hemodiálisis crónica, diabetes mellitus tipo 1, enfermedad celiaca y estados de inmunosupresión<sup>79</sup>.

En el seguimiento de sujetos vacunados se ha demostrado que la respuesta a la vacuna disminuye a través del tiempo, los niveles de seropositividad se reportan de 92% a 20 años<sup>80</sup>, mientras que la prevalencia de seroprotección a 10 años fue de 76-85% (8 estudios)<sup>70,71</sup>, a 15 años de 89-93%<sup>72</sup> y después de 20 años en Italia<sup>73</sup> de 72-82.5%, en Irán<sup>82</sup> de 44% y en Tailandia<sup>80</sup> de 64%. Los Títulos medios geométricos de anticuerpos Anti-HBs también disminuyen, a 10 años entre 51- 320.4 mUI/ml<sup>71,70</sup>, a 15 años entre 80-197mUI/ml<sup>72</sup> y a 20 años a 20.4 mUI/ml<sup>80</sup>.

Los niveles de Anti-HBs disminuyen rápidamente en el primer año después de la vacunación, seguidos de una disminución gradual en los siguientes años manteniendo un nivel constante<sup>71,72,73</sup>. El número de años transcurridos de la

inmunización a la estabilización depende de la edad de vacunación y es inversamente proporcional a los niveles iniciales de Anti-HBs <sup>71</sup>.

Se ha demostrado que sujetos con niveles de Anti-HBs indetectables o menores a 10 mUI /ml presentan una respuesta de memoria intensa a una dosis de vacuna de refuerzo, con un incremento de Anti-HBs <sup>67,70,72,80,83</sup>, así la disminución y posterior pérdida de Anti-HBs después de la vacunación no es indicativo de pérdida de la inmunidad de memoria<sup>67,70,72,80,83</sup>, en estudios de seguimiento pos-vacunación a 20 años, la respuesta de memoria se observa en el 95-97% de los sujetos con títulos menores de 10 mUI/ después de la aplicación de una dosis de vacuna <sup>73,80</sup> con un incremento de 82 veces los títulos medios geométricos de Anti-HBs<sup>80</sup>.

Si el comportamiento de los Anti-HBc es similar al de los Anti-HBs, se esperaría que con el paso del tiempo los títulos medios geométricos de Anti-HBc disminuyeran y llegaran a ser indetectables, en un estudio de seguimiento pos-vacunación a 10 años, se reporta una prevalencia de 0.8% de infección de Hepatitis B, todos los pacientes con Anti-HBs y Anti-HBc positivos, llama la atención que en este estudio longitudinal, con determinaciones anuales de los marcadores séricos de VHB se presentaron 9 pacientes con valores positivos de Anti-HBc intermitentes, con algunas pruebas positivas seguidas de negativas<sup>71</sup>.

Otra propuesta sería una Hepatitis B oculta, que se define por la persistencia de bajos niveles de ADN VHB en el hígado, con HBsAg y Anti-HBs negativos y Anti-HBc positivo en la mayoría de los casos, aunque en ocasiones se pueden detectar perfiles serológicos atípicos con la presencia de Anti-HBc y AntiHBs positivos o con Anti-HBc y AntiHBs negativos o con Anti-HBc negativo y AntiHBs positivo<sup>84</sup>.

Tomando en cuenta esta información, la razón por la que los 15 pacientes son seropositivos a Anti-HBs sin vacunación previa, podría ser que sean pacientes que tuvieron infección previa y que presentan niveles de Anti-HBc indetectables o que se presente una infección oculta con un perfil serológico atípico, recordando que además se trata de pacientes diabéticos tipo 2, ya se ha confirmado la alteración de la respuesta inmunológica al HBsAg en Diabéticos tipo 1; para poder diferenciar si los Anti-HBs son secundarios a vacunación o a infección previa, se puede realizar el estudio de las subclases de IgG, cuando la inmunidad se debe a vacuna predominan IgG1 e IgG2, cuando la inmunidad se debe a infección por VHB predominan IgG1 e IgG3<sup>26</sup>.

De los 2 pacientes (2.7%) AntiHBc positivo con Anti HBs negativo y HBsAg negativo, se consideran como Anti-HBc positivos o aislados, esto se observa en 3 condiciones <sup>67,68</sup>:

- 1.- Que predominen Anti-HBc IgM durante el periodo de ventana de la fase aguda
- 2.- Después de la infección aguda, el valor de Anti-HBs va disminuyendo hasta valores indetectables
- 3.- Después de muchos años de hepatitis B crónica, el HBsAg tiende a disminuir hasta llegar a valores indetectables

Para corroborar estas 3 situaciones, se debe buscar específicamente Anti-HBc IgM, si es positivo se trata de una infección reciente<sup>68</sup>, si no es el caso, puede darse una dosis de vacuna, en caso de ser una infección antigua la respuesta inmune de memoria incrementara los valores de Anti-HBs en forma importante<sup>85</sup>, si esto no ocurre, entonces debe realizarse detección de ADN VHB sospechando hepatitis oculta. Los 2 pacientes Anti-HBc aislados, presentaron Anti-HBc IgM negativo, por lo que para determinar su situación el paso siguiente sería dar un reto inmunológico con una dosis de vacuna y medir nuevamente Anti-HBs.

El estándar de oro para el diagnóstico de la hepatitis oculta es la detección de ADN VHB en una biopsia de hígado y no en el suero, lo que clínicamente es difícil al ser un procedimiento invasivo, como alternativa el PCR en tiempo real para la detección de ADN VHB en suero presenta una adecuada sensibilidad para identificar infección de VHB oculta en muchos casos <sup>68,79</sup>. Una de las indicaciones para biopsia hepática serían HBeAg negativo con VHB ADN  $\geq 2,000$  UI/ml <sup>77</sup>

La hepatitis oculta tiene una prevalencia muy baja de 0.1 a 2.4% en zonas donde hay baja exposición al VHB (5% de la población expuesta) hasta 6% en zonas de alta endemicidad donde el 70 a 90% de la población tiene exposición al VHB <sup>79</sup>.

Las implicaciones clínicas de la infección de VHB oculta son:

- 1.- Puede ser transmitida vía transfusión o por trasplante de órgano sólido, incluyendo trasplante hepático o hemodiálisis.
- 2.- La reactivación de la infección VHB puede ocurrir en pacientes que reciben quimioterapia o en estados de inmunosupresión
- 3.-Puede acelerar el daño hepático y avanzar a fibrosis hepáticas en pacientes con enfermedad hepática crónica incluyendo infección por hepatitis C
- 4.- Es un factor de riesgo para CHC por sus efectos carcinogénicos y por ocasionar inflamación hepática continua y fibrosis <sup>68,79</sup>.

## COMPARACION PACIENTES SERO-NEGATIVOS Y SERO-POSITIVOS

Al comparar las diferentes variables entre pacientes sero-negativos y sero-positivos, solo existió diferencia significativa en género, ya que el 100% de los pacientes sero-positivos eran mujeres y en la talla, por el mismo motivo. No existieron diferencias significativas en los factores de riesgo ya conocidos para Hepatitis B, los más frecuentes en ambos grupos fueron cirugías, tratamientos dentales, tratamientos intravenosos, transfusiones y acupuntura, en ese orden; en cuanto a los factores de riesgo propuestos para pacientes diabéticos (uso de insulina, plumas, compartir glucómetros, etc.) tampoco se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, este resultado está de acuerdo con lo reportado en la literatura para México en cuanto a la transmisión de la hepatitis B, que se debe principalmente a la exposición a fluidos biológicos y material quirúrgico contaminado en quirófanos y consultorios dentales<sup>25</sup>; tampoco se logró determinar algún factor de riesgo como tal a través de la razón de momios, probablemente por el tamaño de muestra.

## CONCLUSIONES

Estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de más de 5 años de evolución, con un pobre control metabólico, conseguido solo por un tercio de los pacientes menores de 60 años, con una alta prevalencia de obesidad y sobrepeso (77%) y de obesidad abdominal (93%) de predominio en mujeres; el 90% de los pacientes diabéticos presentaron algún tipo de dislipidemia (aumento de colesterol o/y triglicéridos o/y disminución de HDL) factores que incrementan el riesgo cardiovascular y de muerte.

Además, de acuerdo con el FLI, la mitad de los pacientes tiene riesgo de presentar Enfermedad de hígado graso, prevalencia mayor a la reportada en la población general; llamando la atención que la fosfatasa alcalina es la enzima hepática que con mayor frecuencia se elevó en los pacientes diabéticos.

De los factores de riesgo para adquirir hepatitis B, los más frecuentes fueron aquellos asociados a procedimientos médicos o/y quirúrgicos, siendo en orden cirugías, tratamientos intravenosos y dentales, transfusiones y acupuntura, mientras que la transmisión sexual no se evidenció como factor de riesgo, lo mismo que los factores de riesgo propuestos para pacientes diabéticos (uso de insulina, plumas, compartir glucómetros, etc); no existieron diferencias significativas en los diversos factores de riesgo ni en prevalencia, ni por razón de momios entre grupos seropositivos y seronegativos; tampoco se logró determinar algún factor de riesgo como tal a través de la razón de momios.

De los 127 resultados obtenidos del perfil de Hepatitis B no se presentaron casos de hepatitis B crónica, ni de infección aguda; en total 19 pacientes tienen valores positivos para Anti-HBs y/o Anti-HBc, lo que corresponde a un 14.8% de la población.

Si realmente ningún paciente fue vacunado, encontraríamos una prevalencia de Hepatitis B de 14.8%, que corresponde a 3.5 más veces que la población en general.

Si se considera – como ya se comentó en la discusión – que 2 pacientes recibieron vacuna, entonces la prevalencia sería de 13.4% que corresponde a 3 veces más de lo reportado en la población general.

Si se considera que sólo los pacientes con Anti-HBc son los que han cursado con infección de VHB, se tiene una prevalencia de 4.1%, que es un punto porcentual mayor al reportado en la población general en México.

Si el comportamiento de los Anti-HBc es similar al estudiado en los Anti-HBs, se esperaría que con el paso del tiempo los títulos medios geométricos disminuyeran y llegaran a ser indetectables, también se ha reportado positividad intermitente<sup>71</sup>.

Para poder diferenciar si los Anti-HBs son secundarios a vacunación o a infección previa, se puede realizar el estudio de las subclases de IgG, cuando la inmunidad se debe a vacuna predominan IgG1 e IgG2, cuando la inmunidad se debe a infección por VHB predominan IgG1 e IgG3<sup>26</sup>.

Se concluye que los pacientes diabéticos tipo 2 tienen una prevalencia más alta que la población en general de padecer Hepatitis B; que se asocia por lo menos en la mitad de los pacientes a daño hepático previo asociado a enfermedad de hígado graso, que se puede considerar un factor de mal pronóstico en la evolución de hepatitis B y mayor proporción de evolución a cirrosis y/o CHC.

Es necesario realizar estudios de hepatitis B dirigidos a pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con tamaños de muestra mayor, así como medición de subclases de IgG en Anti-HBs positivos, para tratar de discriminar entre vacunación e infección previa.

## CAPITULO VI REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

### DIABETES

1. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation. WHO/NCD/NCS/99.2 World Health Organization 1999.
2. American Diabetes Association. Professional Practice Committee. Standards of Medical Care in Diabetes-2015. *Diabetes Care*. 2015;38(Suppl 1): S1-S93.
3. Federación Internacional de Diabetes. *ATLAS de la DIABETES de la FID*. 6ª edición. Versión online del Atlas de la Diabetes de la FID. 2013: [www.idf.org/diabetesatlas](http://www.idf.org/diabetesatlas) (Ultimo acceso noviembre 2016).
4. Federación Internacional de Diabetes. *ATLAS de la DIABETES de la FID*. 7ª edición. Versión online del Atlas de la Diabetes de la FID. 2015: [www.idf.org/diabetesatlas.org](http://www.idf.org/diabetesatlas.org) (Ultimo acceso noviembre 2016)
5. Jiménez-Corona A, Aguilar-Salinas CA, Rojas-Martínez R, Hernández-Ávila M: Diabetes mellitus tipo 2 y frecuencia de acciones para su prevención y control. *Salud Pública Mex*.2013;55 (suppl 2):S137-S143.
6. Hernández-Ávila M, Gutiérrez JP, Reynoso-Noverón N. Diabetes mellitus en México. El estado de la epidemia. *Salud Pública Mex*.2013;55(suppl 2):S129-S136.
7. Secretaria de Salud. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados nacionales. Pag 108 a 112. <http://ensanut.insp.mx/informes/ENSANUT2012ResultadosNacionales.pdf>
8. Macías-Rodríguez RU, Torre A. Fisiopatología de la esteatohepatitis no alcohólica. *Rev Invest Clin*.2009;61(2):161-172.
9. Angulo P. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med*. 2002; 346 (16): 1221-1231
10. Organización Panamericana de Salud. *Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2*. México. 2013: [http://issuu.com/alad-diabetes/docs/guias\\_alad\\_2013/2](http://issuu.com/alad-diabetes/docs/guias_alad_2013/2) (Ultimo acceso noviembre 2016).
11. Barquera S, et al. Prevalencia de obesidad en adultos mexicanos, ENSANUT 2012. *Salud Pública Mex* 2013; 55 suppl 2:S151-S160.

### HIGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

12. Bellentani S, Scaglioni F, Marino M, Bedogni G. Epidemiology of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis* 2010;28:155–161
13. Bedogni G, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterology* 2006, 6:33
14. Balkau B, et al Nine-year incident diabetes is predicted by fatty liver indices: the French D.E.S.I.R. study. *BMC Gastroenterology* 2010, 10:56
15. Ramesh S, Sanyal AJ. Evaluation and management of non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatology*. 2005; 42: S2–S12
16. Rinella M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease A Systematic Review. *JAMA*. 2015;313(22):2263-2273.

17. Kotronen A, et al. Prediction of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Liver Fat Using Metabolic and Genetic Factors. *Gastroenterology* 2009;137:865–872
18. Cheung O, Sanyal AJ. Advances in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr. Opin. Gastroenterol* 2010;26(3): 202-208
19. Edmison J, et al Pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis: human data. *Clin Liver Dis* 2007;11: 75-104

## HEPATITIS B

20. Halabe J, Angulo F: Hepatitis viral. *Rev Fac Med Univ Nac Auton Mex.*2000;43(3):90-100.
21. Livramento A, et al. In vitro lymphocyte stimulation by recombinant hepatitis B surface antigen: A tool to detect the persistence of cellular immunity after vaccination. *J Virol Methods.*2013;193:572– 578.
22. World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis b infection. WHO. Francia. march 2015.
23. Marín-López ER, et al: Primer Consenso Nacional de Hepatitis B Crónica. *Rev Gastroenterol Mex.*2005;70(4):490-503.
24. Cortes FM, Navas MC. Papel del genotipo y variantes precore/core del virus de la hepatitis B en el curso clínico y el tratamiento. *Infect.* [online].2008; 12(3):201-216.
25. Panduro A, et al. Epidemiología de las hepatitis virales en México. *Salud Pública Mex.*2011;53 (supl 1):S37-S45.
26. Huang CF, et al. The Immune Response Induced by Hepatitis B Virus Principal Antigens. Review. *Cell Mol Immunol.* 2006;3(2):97-106.
27. Rosenstein Y, Garcia E, Becker I. *Mecanismos Celulares y Moleculares de la respuesta Inmune Adquirida.* [www.ibt.unam.mx](http://www.ibt.unam.mx). (ultimo acceso noviembre 2016)
28. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B Virus Infection — Natural History and Clinical Consequences. *N Engl J Med* 2004;350:1118-29.
29. Ait-goughoulte M, Lucifora J, Zoulim F, Durantel D: Innate Antiviral Immune Responses to Hepatitis B Virus. *Viruses.*2010;2:1394-1410.
30. Busca A, Kumar A. Innate immune responses in hepatitis B virus (HBV) infection. *Virology J.*2014;11:22-29.
31. Ma Z, Zhang E, Yang D, Lu M. Contribution of Toll-like receptors to the control of hepatitis B virus infection by initiating antiviral innate responses and promoting specific adaptive immune responses. *Cell Mol Immunol.*2015; 12:273–28.
32. Oh IS, Park SH. Immune-mediated Liver Injury in Hepatitis B Virus Infection. *Immune Netw.* 2015;15(4):191-198
33. Chien-Fu H, et al. The Immune Response Induced by Hepatitis B Virus Principal Antigens. Review. *Cell Mol Immunol.* 2006;3(2):97-106.
34. Loggi E, et al: Adaptive response in hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat.* 2014;21,305–313.
35. Suárez HM, Mursuli BI, Pérez JY, Sánchez SA. Factores de riesgo en portadores de hepatitis B. *Rev Mex Patol Clin.* 2005;52(1):53-58.
36. Mauss, et al: *Hepatology. A clinical Textbook.* 2014. [www.HepatologyTextbook.com](http://www.HepatologyTextbook.com)

37. Dirección General de Epidemiología. *Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de las Hepatitis Virales*. Secretaria de Salud. México.2012.
38. Juárez LA, Uribe FJ, Conde CJ. Distribución heterogénea de marcadores serológicos de hepatitis B en áreas rurales de México. *Salud Publica Mex*.2011;53(supl 1):S26-S31.
39. Silveira TR, et al. Hepatitis B seroprevalence in Latin America. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health* 1999;6(6):378–383
40. Roman S, et al. Occult Hepatitis B in the Genotype H-Infected Nahuas and Huichol Native Mexican Population. *Journal of Medical Virology*.2010. 82:1527–1536
41. Valdespino JL, Conde-González CJ, Olaiz-Fernández G, Palma O, Sepúlveda J. Prevalence of hepatitis B infection and carrier status among adults in Mexico. *Salud Publica Mex* 2007;49 suppl 3:S404-S411.
42. Juárez-Figueroa LA, Uribe-Salas FJ, Conde-González CJ, Sánchez-Alemán MA. Serological markers of hepatitis B and C, and HIV in La Calera and Cuambio, Guerrero, México. *Salud Publica Mex* 2011; 53 supl 1:S32-S36.
43. Roman S, et al. A low steady HBsAg seroprevalence is associated with a low incidence of HBV-related liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in Mexico: a systematic review. *Hepato Int* 2009; 3:343–355
44. Barriga-Angulo G, y col. El medio hospitalario en la transmisión de hepatitis viral B. *Infectología* 1985, 5:48.
45. Kershenovich D, et al: Seroprevalence of hepatitis B among health workers. Multicentric study in México. *Rev Invest Clin* 1990; 42: 251-256
46. Barriga-Angulo G, y col. Seroepidemiología de la hepatitis viral del tipo B en cirujanos dentistas de la Ciudad de México. *Rev Med IMSS (Méx)* 1989, 27:205.
47. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos sanitarios. Vacunas autorizadas en México incluyendo ficha Técnica.  
<http://www.cofepris.gob.mx/AS/Documents/RegistroSanitarioMedicamentos/Vacunas/Vacunas.pdf>
48. Pallas JR, Gómez MS, Llorca J, Delgado M. Vacunación de la Hepatitis B. Indicaciones del Test Serológico postvacunal y la dosis de Refuerzo. *Rev Esp Salud Pública*.2000;74(5):475-482.
49. Orlando R, et al. Prevention of hepatitis B virus infection: from the past to the future. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34:1059–1070.
50. Schillie S, Spradling P, Murphy T. Immune Response of Hepatitis B Vaccine among persons with Diabetes. A systematic review of the literature. *Diabetes Care*.2012;35:2690-2697.
51. Leonardi S, et al. Hepatitis B vaccination failure in children with Diabetes Mellitus? The debate continues. *Hum Vaccin Immunother*.2012;8(4):448-452.

## HEPATITIS B Y DIABETES MELLITUS

52. Ephraim, et al. Seroprevalence of Hepatitis B and C Viral Infections among Type 2 Diabetics: A Cross-sectional Study in the Cape Coast Metropolis. *Ann Med Health Sci Res*.2014;4(5):719-22.



53. Kirkman MS, Schaffner W. Another Shot to Protect People With Diabetes: Add Hepatitis B Vaccination to the Checklist. *Diabetes Care*. 2012; 35: 941-942.
54. CDC. Use of Hepatitis B Vaccination for Adults with Diabetes Mellitus. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2011; 60(50): 1709-11.
55. Hoerger TJ: Cost-Effectiveness of Hepatitis B Vaccination in Adults with Diagnosed Diabetes. *Diabetes Care*.2013; 36:63–69.
56. Singh K, et al. Patients with Diabetes Mellitus are Prone to Develop Severe Hepatitis and Liver Failure due to Hepatitis Virus Infection. *J Clin Exp Hepatol* .2013; 3(4): 275–280.
57. Davila J, Morgan RO, Shaib y, McGlynn ka, El-Serag HB. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study. *Gut*. 2005;54:533–539
58. Zhao J, et al. Association between metabolic abnormalities and HBV related hepatocellular carcinoma in Chinese: A cross-sectional Study .*Nutrition J*.2011;10:49
59. Hsiang JC, Gane EJ, Bai WW, Gerred SJ. Type 2 diabetes: A risk factor for liver mortality and complications in hepatitis B cirrhosis patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015; 30: 591–599

## DISCUSION

60. INEGI. Encuesta Intercensal 2015.  
<http://www.beta.inegi.org.mx/contenidos/proyectos/enchogares/especiales/intercensal/2015/doc/presentacion.pdf> (última visita 12 marzo 2017)
61. Durán-Varela BR, Rivera-Chavira B, Franco-Gallegos E. Apego al tratamiento farmacológico en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. *Salud Publica Mex* 2001;43:233-236.
62. Barquera S, Campos-Nonato I, Hernández-Barrera L, Pedroza A, Rivera-Dommarco JA. Prevalencia de obesidad en adultos mexicanos, 2000-2012. *Salud Publica Mex* 2013;55 supl 2:S151-S160.
63. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome-a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006 May;23(5):469-80.
64. Alberti KG, et al. A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-1645.
65. Pischon T, et al. General and Abdominal Adiposity and Risk of Death in Europe. *N Engl J Med* 2008;359:2105-20.
66. Perez de Isla L, et al . Comentarios a la guía ESC/EAS 2016 sobre el tratamiento de las dislipemias *Rev Esp Cardiol*. 2017;70(2):72-77
67. Krajden M, McNabb G, Petric M. The laboratory diagnosis of hepatitis B virus. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2005;16(2):65-72.
68. Eun-Song J, Young-Kim D. Diagnosis of hepatitis B. *Ann Transl Med* 2016; 4(18):338-345
69. García Z, Torres L. Diagnóstico Serológico del Virus de la Hepatitis B. *Rev. costarric cienc méd* 2006; 27(3,4):143-154

70. Bakker M, Bunge EM, Marano C, de Ridder MD, De Moerlooze L. (2016): Immunogenicity, effectiveness and safety of combined hepatitis A and B vaccine: a systematic literature review, *Expert Review of Vaccines*, DOI:10.1586/14760584.2016.1150182
71. Robert B. Wainwright,\* Lisa R. Bulkow, Alan J. Parkinson, Carolyn Zanis, and Brian J. McMahon. Protection Provided by Hepatitis B Vaccine in a Yupik Eskimo Population Results of a 10-Year Study. *J Infectious Diseases* 1997; 175:674-7
72. Van Damme P, et al. Antibody Persistence and Immune Memory in Adults, 15 Years after a Three-Dose Schedule of a Combined Hepatitis A and B Vaccine. *J Med Virol* 2012;84:11–17
73. Dini G, et al. Persistence of protective anti-HBs antibody levels and anamnestic response to HBV booster vaccination: a cross-sectional study among healthcare students 20 years following the universal immunization campaign in Italy. *Hum Vaccin Immunother* 2017;13(2): 440-444.
74. MANUAL DE VACUNACIÓN UNAM.  
<http://tuxchi.iztacala.unam.mx/cuaed/comunitaria/unidad4/images/Manualdevacunacion2008.pdf> última visita 12 marzo 2017
75. Santos JI. La vacunación en México en el marco de las “décadas de las vacunas”: logros y desafíos. *Gaceta Médica de México*. 2014;150:180-8
76. Hepatitis Syndromes, Capítulo 13. En Fisher R, Boyce T. *Moffet’s Pediatric Infectious Diseases: a problem-oriented approach*. 2005 Edit. Lippincott Williams&Wilkins. 4a Ed. 476.
77. Guidelines for the prevention and treatment of viral hepatitis. October 2005. Federal Bureau of Prisons - *Clinical Practice Guidelines* 2005; 1-70.
78. Pondé RAA. Atypical serological profiles in hepatitis B virus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013; 32:461–476
79. Orlando R, et al. Prevention of hepatitis B virus infection: from the past to the future. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; 34:1059–1070
80. Poovorawan Y, et al. Long-term anti-HBs antibody persistence following infant vaccination against hepatitis B and evaluation of anamnestic response A 20-year follow-up study in Thailand. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2013;9(8): 1679–1684
81. Rezaee R, et al. Prevalence of National Responsiveness to HBV Vaccine After 22 Years of Iranian Expanded Program on Immunization (EPI): A Systematic Review and Meta-Analysis Study. *Hepat Mon*. 2015; 15(5): e23618.
82. Saffar H, et al. Prevalence of Hepatitis B Virus Seromarkers in Young Adults Vaccinated at Birth; Impact on the Epidemiology of Hepatitis B Infection in Iran. *Hepat Mon*. 2014; 14(5): e17263.
83. Banatvala J, Van Damme P, Oehen S. Lifelong protection against hepatitis B: the role of vaccine immunogenicity in immune memory. *Vaccine* 2001; 19: 877–885.
84. Torbenson M, Thomas D. Occult hepatitis B. *Lancet Inf Disease* 2002; 2: 479-486
85. Su FH, et al. Significance and anamnestic response in isolated hepatitis B core antibody-positive individuals 18 years after neonatal hepatitis B virus vaccination in Taiwan. *Vaccine* 2012; 30:4034-4039.

# CAPITULO VII ANEXOS

## ANEXO 1. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



### DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO CLÍNICO: "Prevalencia de Hepatitis B y respuesta inmune a la vacuna en pacientes con diabetes mellitus tipo 2".

Este Formulario de Consentimiento informado se dirige a hombres y mujeres que son atendidos en el Servicio de Medicina Interna del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" y que se les invita a participar en la **FASE 1** del estudio "Prevalencia de Hepatitis B y respuesta inmune a la vacuna en pacientes con diabetes mellitus tipo 2".

Nombre del Investigador: Dra. Laura Elena Ceceña Martínez

Nombre de la Organización: Hospital General de México "D. Eduardo Liceaga"

Se le dará una copia del Documento completo de Consentimiento Informado

#### PARTE I: INFORMACION

##### INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una enfermedad muy frecuente en México y se caracteriza por tener la glucosa (azúcar) alta, en otros países se ha encontrado que los pacientes con diabetes tienen **más posibilidad** de enfermarse de Hepatitis B, ésta es una enfermedad infecciosa ocasionada por el virus de la hepatitis B, que **ocasiona** una inflamación en el hígado, que puede curarse por sí sola o permanecer durante muchos años, **ocasionado un daño muy importante en la función del hígado**; esta infección se puede adquirir por transfusiones de sangre, relaciones sexuales o por piquetes o cortadas con **objetos que contienen el virus**.

En México, no se sabe si los pacientes diabéticos se enferman más de hepatitis B que las personas que no son diabéticas, es por eso que se quiere buscar esta infección en los pacientes diabéticos que acuden a este Hospital.

##### PARTICIPANTES

Se invita a todos los adultos diabéticos que no hayan sido vacunados contra la hepatitis B, atendidos en el Servicio de Medicina Interna del Hospital General de México, a participar en el estudio para detectar Hepatitis B.

La participación es totalmente voluntaria; si elige participar o no, continuara recibiendo sin ningún cambio todos los servicios que el Hospital ofrece. En caso de aceptar participar, Usted puede en todo momento cambiar de idea y dejar de participar. Este estudio no está relacionado y no interviene de ninguna forma en su control de la diabetes mellitus.

##### ESTUDIO

El estudio incluye contestar un cuestionario con preguntas generales como nombre, edad, sexo, estado civil, entre otras, preguntas con respecto a su diabetes y preguntas sobre situaciones en las que se puede adquirir la hepatitis, se hará una revisión clínica donde se tome la presión arterial, se mida la talla, el peso, la cintura y la cadera. Se tomará con una jeringa una muestra de sangre en alguno de los brazos, para llenar 3 tubos, con 2 tubos de sangre se van a realizar estudios de laboratorio para ver el control de la diabetes y la función del hígado, con el otro tubo se realizaran estudios para detectar Hepatitis B, después de los estudios la muestra de sangre será eliminada.

En la siguiente visita se le informará de su resultado.

Fecha

Firma:

Iniciales del Paciente

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO CLÍNICO:  
"Prevalencia de Hepatitis B y respuesta inmune a la vacuna en pacientes con diabetes mellitus tipo 2".

Si Usted participa en este estudio, tendrá el beneficio de conocer si tuvo o tiene infección por Hepatitis B, en caso de que se presente la infección, será enviado al área correspondiente para recibir tratamiento.

Este estudio da información para valorar la aplicación de vacuna de hepatitis B en la población diabética.

Cualquier información acerca de Usted, tendrá un número en lugar de su nombre, la información personal que se obtenga en el estudio se mantendrá confidencial y solo los investigadores tendrán acceso a verla; de ninguna manera se compartirá la información **que Usted nos da**.

Los resultados **del estudio** se compartirán a través de conferencias y publicaciones médicas.

PARTE II. FORMULARIO DEL CONSENTIMIENTO

He sido invitado a participar en la primera fase del estudio de "Prevalencia de Hepatitis B y respuesta inmune a la vacuna".

Entiendo que contestaré un cuestionario y me sacarán una muestra de sangre. He sido informado que los riesgos de participar son mínimos y pueden incluir molestias en el sitio **donde me sacan la sangre**. Sé que el beneficio que obtendré es saber si tuve o tengo la infección de hepatitis B y que se me **envíen** a un lugar donde pueda recibir tratamiento. Sé que no se me dará **ninguna recompensa por participar**.

Se me ha proporcionado el nombre de un investigador que puede ser fácilmente **encontrado**. He leído la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado.

Consiento voluntariamente participar en esta investigación como participante y entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento sin que se me afecte en ninguna manera mi cuidado médico.

Iniciales del Participante \_\_\_\_\_

Dirección \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Fecha día/mes/año



Huella Dactilar Del Participante  
Cuando no pueda firmar

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO CLÍNICO:  
"Prevalencia de Hepatitis B y respuesta inmune a la vacuna en pacientes con diabetes mellitus tipo 2".

He sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento para el participante y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas.

Confirmando que el individuo ha dado consentimiento libremente

Fecha

Nombre del Testigo \_\_\_\_\_

Parentesco con el paciente \_\_\_\_\_

Dirección \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Firma del Testigo

\_\_\_\_\_  
Fecha día/mes/año

Firma:

Nombre del Testigo \_\_\_\_\_

Parentesco con el paciente \_\_\_\_\_

Dirección \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Firma del Testigo

\_\_\_\_\_  
Fecha día/mes/año

Iniciales del Paciente

He leído con exactitud o he sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento informado para el potencial participante y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas.

Confirmando que el individuo ha dado consentimiento libremente.

Nombre del Investigador Laura Elena Ceceña Martínez

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Fecha día/mes/año

**DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO CLÍNICO:  
"Prevalencia de Hepatitis B y respuesta inmune a la vacuna en pacientes con diabetes mellitus tipo 2".**

Ha sido proporcionada al participante una copia de este documento de Consentimiento Informado LECM

Si tiene cualquier pregunta puede hacerla ahora o después, para preguntas puede contactarse con:

Dra. Laura Elena Ceceña Martínez  
Dirección Dr. Balmis 148 col. Roma Delegación Cuauhtémoc, DF  
Tel: 27-89-2000 Extensión 1262, 1264  
Tel: 044-55-21-49-57-52  
Email: [cecenale@aol.com](mailto:cecenale@aol.com)

Esta propuesta ha sido revisada y aprobada por el Comité de Ética del Hospital General de México, cuya tarea es asegurarse de proteger a los participantes en la Investigación. Para cualquier pregunta al respecto, puede contactarse con:

Dra. Estela García Elvira  
Dirección Dr. Balmis 148 col. Roma Delegación Cuauhtémoc, DF  
Tel: 27-89-2000 Extensión 1330

Iniciales del Paciente \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

## ANEXO 2. TABLA DE VARIABLES, CATEGORÍA, ESCALA DE MEDICIÓN.

### VARIABLES DEMOGRÁFICAS, DIABETES MELLITUS, INSULINA, MONITOREO, FACTORES DE RIESGO, CLINIMETRIA

VARIABLE	CARACTERÍSTICAS			VALOR	ETIQUETA
Fecha	Cualitativa	Ordinal		Dd/mm/aa	
Nombre	Cualitativa	Nominal	Politómica	Iniciales	
Expediente	Cualitativa	Ordinal		Número	
Edad	Cuantitativa	Discreta		Número	
Genero	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	F / M	0 / 1
Escolaridad	Cualitativa	Ordinal		Número	0 – Ninguna 1 – Primaria 2 – Secundaria 3 – Bachillerato 4 – Licenciatura 5 – Posgrado
Ocupación (riesgo)	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	SI/NO	1 / 0
Estado Civil	Cualitativa	Ordinal		Número	0 – Soltero 1 – Casado 2 – Unión Libre 3 – Divorciado 4 – Viudo
Residencia	Cualitativa	Ordinal		Número	1 – DF 2 – Edo México 3 – Morelos 4 – Puebla 5 – Guerrero 6 – Tlaxcala 7 – Hidalgo 8 – Guanajuato
Años de Diabetes	Cuantitativa	Discreta		Número	
Buen control	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	SI / NO	1 / 0
Medicamento	Cualitativa	Ordinal		Número	0 – Tabletas 1 – Insulina 2 – Ambas 3 – Ninguno
USO INSULINA	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	SI / NO	1 / 0
Lugar de Uso	Cualitativa	Ordinal		Número	0 – Domicilio 1 – Hospitalización 2 – Ambos
Tiempo de uso	Cuantitativa	Discreta		Número	
Veces al día	Cuantitativa	Discreta		Número	
Dispositivo aplicación	Cualitativa	Ordinal		Número	0 – Jeringa 1 – Pluma 2 – Ambos

VARIABLE	CARACTERÍSTICAS			VALOR	ETIQUETA
Cambio aguja dispositivo	Cualitativa	Ordinal		Número	0 – Cada vez 1 – Diario 2 – 3er día 3 – Semana 4 – Mes 5 – Al terminar dispositivo
MONITOREO	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	SI / NO	1 / 0
Lugar	Cualitativa	Ordinal		Número	0 – Domicilio 1 – Hospitalización 2 – Farmacia
GLUCOMETRO	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	SI / NO	1 / 0
Compartido	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	SI / NO	1 / 0
Tiempo	Cualitativa	Ordinal		Número	0 – Diario 1 – 3er día 2 – Semana 3 – Mes 4 – 3 Meses 5 – 6 meses
Punción	Cualitativa	Ordinal		Número	0 – Aguja 1 – Lanceta 2 – Pluma 3 – Otros
Cambio	Cualitativa	Ordinal		Número	0 – Cada vez 1 – 3er día 2 – Semana 3 – Mes 4 – No sirve 5 – Nunca
Antecedente Obesidad	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	SI / NO	1 / 0
Antecedente Dislipidemia	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	SI / NO	1 / 0
<b>FACTORES DE RIESGO PARA HEPATITIS B</b>					
Transfusión	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	SI / NO	1 / 0
Tiempo transfusión	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	> 10 años / < 10 años	1 / 0
Trat. Intravenoso	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	SI / NO	1 / 0
Tiempo IV	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	> 10 años / < 10 años	1 / 0
Cirugías Previas	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	SI / NO	1 / 0
Tiempo Cx	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	> 10 años / < 10 años	1 / 0
Trat. dental	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	SI / NO	1 / 0
Tiempo dental	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	> 10 años / < 10 años	1 / 0
Hemodiálisis	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	SI / NO	1 / 0
Tiempo HD	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	> 10 años / < 10 años	1 / 0



Exposición Profesional	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	SI / NO	1 / 0
Tiempo Profesión	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	> 10 años / < 10 años	1 / 0
Hepatitis	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	SI / NO	1 / 0
Tiempo Hepatitis	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	> 10 años / < 10 años	1 / 0
Enfermo Hepatitis	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	SI / NO	1 / 0
Tiempo Enfermo	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	> 10 años / < 10 años	1 / 0
Acupuntura	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	SI / NO	1 / 0
Tiempo Acupuntura	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	> 10 años / < 10 años	1 / 0
Tatuajes	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	SI / NO	1 / 0
Tiempo Tatuajes	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	> 10 años / < 10 años	1 / 0
Piercing	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	SI / NO	1 / 0
Tiempo Piercing	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	> 10 años / < 10 años	1 / 0
Inf. Transmisión sexual	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	SI / NO	1 / 0
Tiempo ITS	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	> 10 años / < 10 años	1 / 0
Conducta sexual	Cualitativa	Ordinal		Número	0 – Heterosexual 1 – Homosexual 2 – Bisexual
Parejas sexuales	Cuantitativa	Continua		Número	
Relaciones Prostitutas	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	SI / NO	1 / 0
Peso	Cuantitativa	Discreta		Número	Kg
Talla	Cuantitativa	Discreta		Número	m
Cintura	Cuantitativa	Continua		Número	cm
Cadera	Cuantitativa	Continua		Número	cm
IMC	Cuantitativa	Discreta		Número	Kg/m <sup>2</sup>
Contorno C-C	Cuantitativa	Discreta		Número	
Diabetes mellitus	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	SI / NO	1 / 0
Obesidad segun IMC	Cualitativa	Ordinal		Número	0 – Normal 1 – Sobrepeso 2 – Obesidad I 3 – Obesidad II 4 – Obesidad IIII

**VARIABLES BIOQUIMICAS**

VARIABLE	CARACTERÍSTICAS			VALOR	ETIQUETA
Glucosa	Cuantitativa	Continua		Número	mg/dl
Hb A1c	Cuantitativa	Continua		Número	%
Colesterol	Cuantitativa	Continua		Número	mg/dl
Triglicéridos	Cuantitativa	Continua		Número	mg/dl
HDL	Cuantitativa	Continua		Número	mg/dl
LDL	Cuantitativa	Continua		Número	mg/dl
BI	Cuantitativa	Continua		Número	mg/dl
BD	Cuantitativa	Continua		Número	mg/dl
BT	Cuantitativa	Continua		Número	mg/dl
ALT	Cuantitativa	Continua		Número	mg/dl
AST	Cuantitativa	Continua		Número	mg/dl
FA	Cuantitativa	Continua		Número	mg/dl
GGTP	Cuantitativa	Continua		Número	mg/dl
Ag HBs	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	Reactivo / No Reactivo	1 / 0
Ac HBc IgM	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	Reactivo / No Reactivo	1 / 0
Ac HBe	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	Reactivo / No Reactivo	1 / 0
Ac HBs	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	Reactivo / No Reactivo	1 / 0
Ac HBs	Cuantitativa	Continua		Número	mUI/ml
Ag HBe	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	Reactivo / No Reactivo	1 / 0
Control Glucémico	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	SI / NO	1 / 0
Dislipidemia	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	SI / NO	1 / 0
Dislipidemia	Cualitativa	Ordinal		Número	0 – No 1 – Colesterol/TGL 2 – HDL 3 – Col/TGL/HDL
Alteración PFH	Cualitativa	Ordinal		Número	0 – No 1 – Bilirrubinas 2 – ALT 3 – AST 4 – Fosfatasa Alcalina 5 – GGTP 6 – 2 alteraciones 7 – 3 alteraciones
Hepatitis B	Cualitativa	Nominal	Dicotómica	SI / NO	1 / 0

### ANEXO 3. CUESTIONARIO PARA PACIENTES



#### Protocolo: Prevalencia de Hepatitis B y respuesta inmune a la vacuna en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

FOLIO: \_\_\_\_\_ EXPEDIENTE: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_

INSTRUCTIVO DE LLENADO: ANOTE EN LOS ESPACIOS LA RESPUESTA O MARQUE UNA CRUZ SI ES EL CASO.

##### DATOS GENERALES

Nombre: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ años Género: Masculino ( ) Femenino ( )

Escolaridad: Ninguna ( ) Primaria ( ) Secundaria ( ) Bachillerato ( ) Licenciatura ( ) Posgrado ( )

Ocupaciones Previas: \_\_\_\_\_

Ocupación actual: \_\_\_\_\_

Estado Civil: Soltero ( ) Casado ( ) Unión libre ( ) Divorciado ( ) Viudo ( )

Domicilio del paciente: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Estado de Residencia: \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_

---

##### DIABETES MELLITUS

¿Cuánto tiempo tiene de ser diabético? \_\_\_\_\_

¿Considera que lleva un buen control de su diabetes? SI ( ) NO ( )

¿Qué tipo de medicamento utiliza para controlar su diabetes? Tabletas ( ) insulina ( ) ambas ( ) ninguno ( )

¿En algún momento de su enfermedad ha utilizado insulina? SI ( ) NO ( )

---

En caso de haber usado o utilizar INSULINA

¿El Uso de insulina ha sido? Domicilio ( ) Hospitalización ( ) Ambos ( )

¿Cuánto tiempo usó o ha usado insulina? \_\_\_\_\_

¿Cuántas veces al día se aplicó o aplica insulina? Una ( ) Dos ( ) Tres ( )

¿Con qué dispositivo se aplica la insulina? Jeringa ( ) Pluma ( ) Ambas ( )

¿Con qué frecuencia cambio o cambiaba la aguja? Cada vez que me pico ( ) Diario ( )  
Cada 3er día ( ) Cada semana ( ) Cada mes ( ) Al terminar dispositivo ( )

---

### **MONITOREO**

¿Usted se pica su dedo para checar a su glucosa? SI ( ) NO ( )

¿En qué lugar se monitoriza su glucosa? Domicilio ( ) Hospitalización ( ) Farmacia ( ) Otros ( )

¿Cuenta Usted con glucómetro? SI ( ) NO ( )

El glucómetro que utiliza ¿es o fue compartido por 2 o más personas? SI ( ) NO ( )

¿Cada cuánto se pica su dedo para checar su glucosa?

Diario ( ) Cada 3er día ( ) Cada semana ( ) Cada mes ( ) Cada 3 meses ( )

¿Qué utiliza para punccionar su dedo?

Aguja ( ) Lanceta ( ) dispositivo con resorte ( ) Otros ( ) Especifique \_\_\_\_\_

¿Con que frecuencia cambia la aguja o lanceta incluyendo la de su dispositivo?

Cada vez que me pico ( ) Cada 3er día ( ) Cada semana ( ) Cada mes ( ) Cuando no sirve ( ) Nunca ( )

---

### **OBESIDAD Y DISLIPIDEMIA**

¿Le han diagnosticado Obesidad o sobrepeso? SI ( ) NO ( )

¿Cuánto tiempo tiene que le diagnosticaron por primera vez obesidad o sobrepeso? \_\_\_\_\_

¿Le han comentado que tiene el colesterol o los triglicéridos altos? SI ( ) NO ( )

¿Cuánto tiempo tiene que le diagnosticaron por primera vez colesterol o triglicéridos altos? \_\_\_\_\_

---

### **FACTORES DE RIESGO PARA HEPATITIS B**

Antecedente de transfusión Sanguínea

NO ( ) SI ( ) Hace más de 10 años ( ) En los últimos 10 años ( )

Tratamientos intravenosos

NO ( ) SI ( ) Hace más de 10 años ( ) En los últimos 10 años ( )

Cirugías Previas

NO ( ) SI ( ) Hace más de 10 años ( ) En los últimos 10 años ( )

Tratamiento dental

NO ( ) SI ( ) Hace más de 10 años ( ) En los últimos 10 años ( )

Tratamiento de hemodiálisis

NO ( ) SI ( ) Hace más de 10 años ( ) En los últimos 10 años ( )

Exposición Profesional a sangre

NO ( ) SI ( ) Hace más de 10 años ( ) En los últimos 10 años ( )

Antecedentes de Hepatitis

NO ( ) SI ( ) Hace más de 10 años ( ) En los últimos 10 años ( )

Convivencia con enfermos de Hepatitis

NO ( ) SI ( ) Hace más de 10 años ( ) En los últimos 10 años ( )

Tratamiento con acupuntura

NO ( ) SI ( ) Hace más de 10 años ( ) En los últimos 10 años ( )

Tatuajes

NO ( ) SI ( ) Hace más de 10 años ( ) En los últimos 10 años ( )

Piercings o perforaciones

NO ( ) SI ( ) Hace más de 10 años ( ) En los últimos 10 años ( )

Antecedentes de Infecciones de transmisión sexual

NO ( ) SI ( ) Hace más de 10 años ( ) En los últimos 10 años ( )

Conducta sexual Heterosexual ( ) Homosexual ( ) Bisexual ( )

Número de parejas sexuales \_\_\_\_\_

Ha tenido relaciones sexuales con Prostitutas NO ( ) SI ( )

---

**CLINIMETRIA**

Peso \_\_\_\_\_ Kg

Talla \_\_\_\_\_ m

Contorno cintura \_\_\_\_\_ cm

Contorno Cadera \_\_\_\_\_ cm

**MUESTRA DE SANGRE FOLIO**



## ANEXO 4. PERFIL DE HEPATITIS B POR INMUNOANÁLISIS POR QUIMIOLUMINISCENCIA DE MICROPARTICULAS (CMIA)

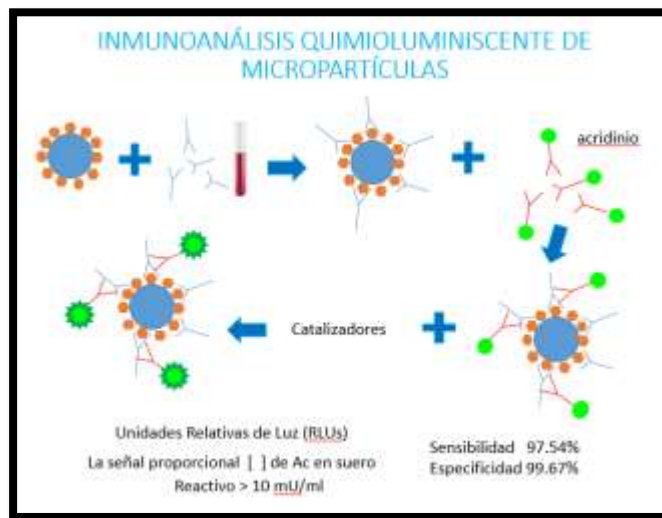
La luminiscencia es definida como la emisión de luz asociada con una sustancia electrónicamente excitada, en la quimioluminiscencia el mecanismo que causa el estado de excitación electrónica es una reacción química que ocasiona la emisión de luz, que se mide en URL que significa unidades relativas de luz.

El éster de Acridina también llamado Acridinio es un agente quimioluminiscente (QL) usado en los inmunoanálisis automatizados, que al sufrir una reacción de oxidación se convierte en una molécula excitada que emite luz. El inmunoanálisis QL es la cuantificación de una sustancia utilizando una reacción antígeno anticuerpo y un marcador como indicador de la reacción que es un agente QL. El CMIA utiliza pequeñas partículas paramagnéticas recubiertas de antígenos o anticuerpos complementarios a lo que se quiere detectar; se utiliza un conjugado Antígeno-Agente QL o Anticuerpo-agente QL.

### TÉCNICA CMIA PARA DETERMINAR ANTI-HBS

Se combinan la muestra del paciente y las micropartículas recubiertas de HBsAg recombinante, el antiHBs presente en la muestra se une a las micropartículas, se hace un lavado y en un segundo paso se añade un conjugado Anticuerpo vs antiHBs-Acridino, el cual se unirá a los anticuerpos antiHBs unidos a las micropartículas; se hace un lavado, se agrega peróxido de Hidrógeno como oxidante, lo que excita al acridinio, que emite luz; un fotodetector (El fotomultiplicador) , detecta los fotones de luz emitida y los convierte en pulsos eléctricos. Los sistemas cuentan estos pulsos eléctricos, leen y los resultados comparando con una curva maestra definida para cada ensayo, calculando la concentración.

Técnica CMIA para determinar AgHBs. En este caso, las micropartículas paramagnéticas están recubiertas de Anticuerpo anti-HBs y el conjugado de ac Anti-HBs marcado con acridinio se combinan para formar una mezcla de reacción, el Ag presente en la muestra se une a las micropartículas recubiertas de anti HBs y al conjugado, después del lavado se añade las soluciones activadoras y la reacción QL resultante se mide en URL, existe una relación directamente proporcional entre la cantidad de HBsAg presente en la muestra y las URL detectadas por el sistema óptico del ARCHITEC i System.



## ANEXO 5. DETECCIÓN DE ANTI-HBc POR ENSAYO DE INMUNOABSORCIÓN LIGADO A ENZIMAS (ELISA)

Se separa suero el cual es congelado a  $-80^{\circ}\text{C}$  para realizar cuantificación de Anti-HBc por técnica de ELISA (ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas).

Monolisa™ Anti-HBc PLUS es un inmunoanálisis enzimático (del tipo ELISA indirecto) para la detección simultánea de anticuerpos contra el núcleo del virus de la hepatitis B en suero o plasma humano. Se basa en el uso de una fase sólida elaborada con antígeno HBc recombinante.

Pasos:

1. Se añaden a los pocillos los sueros a comprobar y el control. Si existen anticuerpos anti-HBc, éstos se unirán a los antígenos fijados en la fase sólida.
2. Tras un paso de lavado, se añaden los anticuerpos anti-IgG y anti-IgM humanos marcados por peroxidasa. Estos, a su vez, se unen a los anticuerpos específicos capturados en la fase sólida.
3. Tras retirar el conjugado enzimático no unido, se revela el complejo antígeno-anticuerpo mediante la adición de un sustrato.
4. Una vez detenida la reacción, se leen los valores de la absorbancia utilizando un espectrofotómetro a 450/620-700 nm. La absorbancia medida para una muestra permite determinar la presencia o la ausencia de anticuerpos anti-HBc. La intensidad del color es proporcional a la cantidad de anticuerpos anti HBc unidos en la fase sólida.

