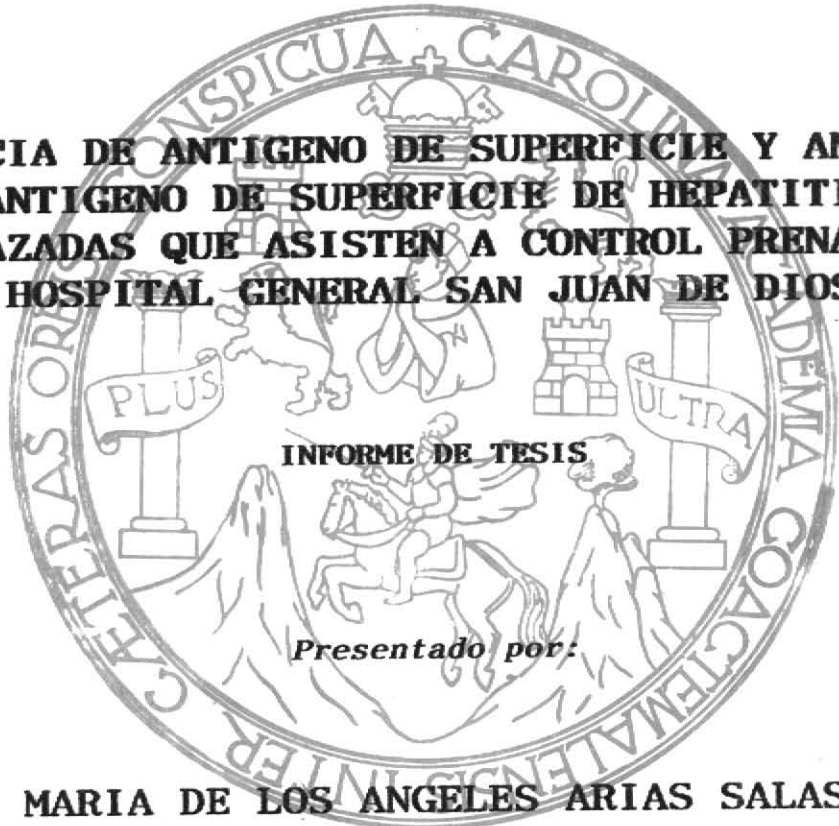


**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA**

**PREVALENCIA DE ANTIGENO DE SUPERFICIE Y ANTICUERPOS  
ANTI-ANTIGENO DE SUPERFICIE DE HEPATITIS B EN  
EMBARAZADAS QUE ASISTEN A CONTROL PRENATAL AL  
HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS**



**INFORME DE TESIS**

*Presentado por:*

**MARIA DE LOS ANGELES ARIAS SALAS**

*Previo a optar el titulo de:*

**QUIMICA BIOLOGA**

**Guatemala, octubre de 1998**

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
Biblioteca Central

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS  
DE GUATEMALA



FACULTAD DE CC. QQ. Y FARMACIA

Edificio "T-12"  
Ciudad Universitaria, Zona 12  
Guatemala, Centroamérica

06  
T(1888)  
c.4

**JUNTA DIRECTIVA**

**FACULTAD DE CC. QQ. Y FARMACIA**

<b>DECANA</b>	<b>LICDA. HADA MARIETA ALVARADO BETETA</b>
<b>SECRETARIO</b>	<b>LIC. OSCAR FEDERICO NAVE HERRERA</b>
<b>VOCAL I</b>	<b>DR. OSCAR MANUEL COBAR PINTO</b>
<b>VOCAL II</b>	<b>DR. RUBEN DARIEL VELASQUEZ MIRANDA</b>
<b>VOCAL III</b>	<b>LIC. RODRIGO HERRERA SAN JOSE</b>
<b>VOCAL IV</b>	<b>BR. HERBERTH RAUL AREVALO ALVARADO</b>
<b>VOCAL V</b>	<b>BR. MANOLA ANLEU FORTUNY</b>

## INDICE

1.	RESUMEN.....	1
2.	INTRODUCCION.....	4
3.	ANTECEDENTES:	
3.1	Generalidades.....	5
3.2	Sintomatología:	
3.2.1	infección aguda.....	5
3.2.2	infección crónica.....	6
3.3	Características del virus:	
3.3.1	clasificación.....	7
3.3.2	morfología y estructura.....	7
3.3.3	organización del genoma.....	8
3.3.4	propiedades inmunológicas y respuesta inmune....	9
3.4	Epidemiología.....	10
3.4.1	transmisión perinatal de hepatitis B.....	12
3.4.2	datos epidemiológicos.....	14
3.5	Métodos de diagnóstico.....	15
3.5.1	interpretación de resultados.....	15
3.6	Prevención y control.....	17
4.	JUSTIFICACION.....	18
5.	OBJETIVOS.....	19
6.	HIPOTESIS.....	20
6.1	Variables de las hipótesis:	
6.1.1	independiente.....	21
6.1.2	dependiente.....	21
7.	MATERIALES Y METODOS:	
7.1	Universo del trabajo.....	22
7.2	Materiales:	
7.2.1	reactivos.....	22

7.2.2	equipo.....	22
7.2.3	cristalería.....	22
7.2.4	otros.....	22
7.3	Procedimiento:	
7.3.1	obtención de la muestra.....	23
7.3.2	ensayo para detectar HBsAg.....	23
7.3.3	ensayo para detectar anticuerpos anti-HBs.....	23
7.3.4	cálculo del punto de corte para ambos ensayos....	24
7.3.5	entrega de resultados.....	24
7.4	Diseño de la investigación.....	25
8.	RESULTADOS.....	26
9.	DISCUSION DE RESULTADOS.....	37
10.	CONCLUSIONES.....	39
11.	RECOMENDACIONES.....	40
12.	REFERENCIAS.....	41
13.	ANEXOS.....	45

La hepatitis B es una enfermedad infectocontagiosa que se encuentra distribuida en todo el mundo y esta asociada a formas de vida y profesión, por ello se ha descrito como una infección relacionada con personas que trabajan en el área de salud, con hemodializados, familiares y compañeros sexuales de personas infectadas con hepatitis B, con homosexuales, drogadictos y vida promiscua. En estos grupos se han concentrado las investigaciones relacionadas con hepatitis B, dejando en un segundo plano a otro grupo importante: las embarazadas. Una mujer puede transmitir la hepatitis B a los hijos en el momento del parto (vía vertical) siendo ésta una de las principales formas de crear portadores asintomáticos y crónicos que son nuevos reservorios del virus.

El principal objetivo del estudio fue investigar la prevalencia de hepatitis B en embarazadas que asistieron a la consulta prenatal en el período marzo-julio de 1997 al Hospital General San Juan de Dios. Esto se llevó a cabo determinando la presencia de Antígeno de superficie del virus de hepatitis B (HBsAg) y anticuerpos anti-HBsAg por medio de ensayos inmunorradiométricos (IRMA) de fase sólida.

El tamaño de la muestra se determinó con base al número de embarazadas que asisten anualmente, con un límite de error de 0.4%, muestreándose un total de 1,000 embarazadas. Todas las pacientes fueron encuestadas, esta encuesta se dividió en tres aspectos: datos generales (edad, estado civil y ocupación), datos ginecológicos (número de gestas, semanas de gestación y número de niños muertos) y datos clínicos (ictericia, hipertensión, artralgia, debilidad, transfusiones sanguíneas, historia familiar de hepatitis, vacunas contra hepatitis B y número de compañeros sexuales).

Los principales resultados obtenidos fueron: el mayor porcentaje de la población estudiada se puede clasificar dentro del grupo de casadas (42.4 por ciento), amas de casa (71.3 por ciento) con edad que oscila entre los 21 y 30 años (50.8 por

ciento). La mayoría ha tenido entre 1 y 2 gestas (51.6 por ciento) y no reportan tener hijos muertos (74.9 por ciento). El síntoma más común dentro del grupo estudiado fue debilidad (45.6 por ciento), el cual es posible explicarlo al saber que la mayoría de embarazadas son amas de casa y que por lo tanto constantemente realizan trabajo físico pesado aunado a una deficiente nutrición. Este síntoma junto a hipertensión y artralgia no parecen ser buenos indicadores de una posible infección con hepatitis B ya que se presentan en una amplia gama de enfermedades y no se encontró una asociación entre estos síntomas y hepatitis B al comparar los resultados de las muestras negativas con las positivas para HBsAg ó anticuerpos anti-HBsAg por medio de un análisis de Chi cuadrado. Al comparar los resultados entre el grupo de positivos y negativos es posible observar que la muestra de positivos presenta un porcentaje mayor de ictericia, número de niños muertos e historia familiar de hepatitis, sin embargo al realizar el análisis de Chi cuadrado para determinar la asociación entre estos y la hepatitis B se encontró que solamente existe asociación entre ictericia y los casos positivos para HBsAg ó anticuerpos anti-HBsAg (con un porcentaje de error de 0.02998), mientras que no hay asociación en los casos de historia familiar de hepatitis o en el número de niños muertos.

Con los datos obtenidos al determinar presencia/ausencia de HBsAg ó anticuerpos anti-HBsAg en los sueros analizados se observó que la prevalencia de HBsAg es menor a un 0.23 por ciento y que la prevalencia de anticuerpos anti-HBsAg (1.2 por ciento) es menor a la reportada para Centroamérica (20 por ciento). Ambas prevalencias pueden sumarse para dar un total de 1.3 por ciento de prevalencia de hepatitis B. Es posible sumarlas porque las pacientes que presentaron anticuerpos anti-HBsAg no habían sido vacunadas contra HBsAg lo que indica que crearon anticuerpos al entrar en contacto con el virus ya sea por relaciones sexuales, transfusiones sanguíneas, utilización de drogas intravenosas, etc. Ambas prevalencias indican que en el grupo

estudiado los casos de infección por hepatitis B son menores a lo esperado, esto significa que el número de niños, que nacieron de este grupo, tienen una baja probabilidad de ser infectados por la madre (un 0.1 por ciento, que corresponde al único caso positivo para HBsAg).

## 2. INTRODUCCION

Actualmente la hepatitis B se encuentra distribuida en todo el mundo, definiéndose en áreas de alta, mediana y baja endemicidad de la infección. Es considerada un enfermedad infectocontagiosa que se encuentra asociada a formas de vida y profesión, por ello se ha descrito como una infección relacionada con drogadictos, homosexuales y vida promiscua; pero también con personas que trabajan en área de salud, con hemodializados y con familiares y compañeros sexuales de personas infectadas con el virus de hepatitis B. Debido al interés existente sobre la prevalencia de hepatitis B en los llamados "grupos de mayor riesgo" los estudios realizados sobre esta materia están principalmente dirigidos a ellos y pocas han sido las investigaciones realizadas en Guatemala para determinar la prevalencia de hepatitis B en la población en general. Un grupo importante dentro de esta población poco estudiada lo constituyen las embarazadas ya que al estar infectadas con hepatitis B juegan un papel importante en la transmisión de la infección por la vía vertical; la infección de madre a hijo constituye una de las principales vías de transmisión en países de alta endemicidad, en los países de mediana y baja endemicidad es la principal forma de crear nuevos portadores asintomáticos y crónicos que se constituyen también en nuevos reservorios del virus, capaces a su vez, de infectar a nuevas personas. Este estudio tuvo por objeto la investigación de la prevalencia de hepatitis B en embarazadas que asisten a la consulta prenatal del Hospital General San Juan de Dios y de esta forma contribuye a las investigaciones ya existentes para establecer la situación en que se encuentra Guatemala con respecto a la hepatitis B. La prevalencia en dicho grupo se estableció por medio del análisis estadístico basado en los resultados obtenidos en los ensayos inmunorradiométricos (IRMA) de fase sólida que determinan antígeno de superficie y anticuerpos anti-antígeno de superficie del virus de hepatitis B en suero de las pacientes.



### 3. ANTECEDENTES

#### 3.1 GENERALIDADES DE LA INFECCION

El virus de hepatitis B provoca un ataque inmunológico, mediado por células, contra antígenos de la membrana de la célula hepática y un antígeno viral, como el antígeno de superficie; esto produce las manifestaciones clínicas de la hepatitis B (1).

La infección aguda de hepatitis B en adultos inmunocompetentes generalmente no es muy fuerte y el riesgo de que desarrolle un estado crónico es menor al 5%. El riesgo aumenta en forma considerable en recién nacidos e inmunocomprometidos, siendo mayor al 90%. En la infección aguda puede darse fallo fulminante de hígado el cual es fatal en un 80% de los casos (2). La mayoría de pacientes con infección crónica tienen niveles normales de enzimas, carecen de síntomas y la histología del hígado es normal (3). Los portadores asintomáticos poseen tolerancia inmunológica contra el virus de hepatitis B, en estos casos el pronóstico del paciente es bueno, pero en algunos casos se pierde esta tolerancia y aparecen clonas de células T que producen inflamación del hígado y daño en el tejido hepático mediado por células T (4). La mayoría de pacientes con infección de hepatitis B activa tienen también replicación viral activa, en estos casos se encuentran positivos los marcadores de hepatitis B HBeAg y HBV DNA. Los pacientes en los que hay replicación viral activa se encuentran en un alto riesgo de desarrollar un hepatocarcinoma que generalmente causa la muerte (1,3,5). El pronóstico de los pacientes positivos para HBsAg depende del grado de daño tisular del hígado; un estudio realizado en 379 pacientes revela que el 97% de los pacientes con hepatitis crónica persistente vive 5 años, un 86% con hepatitis crónica activa vive 5 años pero solo un 55% llega a desarrollar cirrosis (1,2,6).

#### 3.2 SINTOMATOLOGIA

##### 3.2.1 Infección aguda

Los síntomas característicos de una infección aguda son malestar, anorexia, náuseas, rechazo al cigarrillo en los fumadores, fácil fatigabilidad y cefalea. En algunos pacientes se manifiestan síntomas de influenza con

fiebre, puede ir acompañada de escalofríos que rara vez llegan a ser intensos, la temperatura sube a 38 o 39°C, en algunos casos puede elevarse a 40°C o más. En el síndrome tipo influenza hay dolor de garganta, tos y rinitis, se da en un 10 - 20 por ciento de los pacientes, que generalmente son niños. Las náuseas pueden ir desde leves hasta capaces de producir vómito, generalmente no son severos ni prolongados pero si pueden causar deshidratación; los vómitos prolongados o severos indican una forma más grave de la enfermedad como insuficiencia hepática fulminante (1,6).

Son comunes los dolores abdominales que pueden ser vagos e inespecíficos o bien estar localizados en el epigastrio y el cuadrante superior derecho con irradiación hacia el hombro derecho y la espalda que puede confundirse con dolores de cólico pseudobiliar. Entre los síntomas musculoesqueléticos que pueden presentarse son mialgia y artralgia, las articulaciones pueden hincharse en algunos casos. En un 5 a 10% de los pacientes con hepatitis B se dan lesiones cutáneas que son urticarianas maculopapulares, a veces se parece al angioedema (1,2).

La orina oscura precede a la ictericia, puede durar días o semanas, en algunos casos es el único signo de hiperbilirrubinemia en pacientes que permanecen anictéricos en el curso de la hepatitis aguda (1,3).

Los hallazgos físicos característicos de la hepatitis viral incluye dolor en el cuadrante superior derecho, hepatomegalia, esplenomegalia y linfadenopatía. La sensibilidad a la palpación puede faltar ya que el hígado generalmente esta agrandado pero no siempre es palpable. Un 15% de los pacientes tienen el bazo palpable en los estadios primarios de la hepatitis aguda y de un 3 a 5% tienen agrandamiento de los ganglios cervicales. Los pacientes típicos de hepatitis viral no presentan ascitis, encefalopatías o cambios en la conciencia (1,3).

### 3.2.2 Infección crónica

La mayoría de los pacientes son asintomáticos. En las fases activas de la hepatitis crónica los síntomas son inespecíficos: hay malestar, debilidad, anorexia, náuseas, pérdida de peso, fiebre y dolor abdominal. Hay fácil fatigabilidad, este es el síntoma mas común y debe diferenciarse de la fatiga crónica causada por depresión u otra enfermedad psicósomática. La hepatomegalia es también un signo común, al desarrollarse hipertensión portal

el bazo puede agrandarse o provocar ascitis (1,2,6).

### 3.3 CARACTERISTICAS DEL VIRUS

#### 3.3.1 Clasificación

El virus de la hepatitis B fue por mucho tiempo el único virus que se incluía en la familia Hepadnaviridae. Actualmente se sabe que esta familia también incluye los virus que infectan a marmotas (WHV), ardillas (GSHV), pato pequinés (DHBV) y garzas (HHV) (1,4). Este virus se identificó después del descubrimiento del llamado "antígeno australiano" por Blumberg y colegas en 1965 y la subsecuente demostración de que se hallaba asociado con la hepatitis B (2). Los virus presentes en las marmotas, ardillas, patos pequineses y garzas fueron descubiertos haciendo pruebas con ensayos diseñados para el diagnóstico de hepatitis B en humanos, microscopía electrónica y la detección de partículas virales circulantes. Estos animales han sido utilizados como modelos para estudiar la infección, junto a ellos se han utilizado líneas celulares de hepatocitos humanos que han servido para comprender la replicación y la expresión del genoma de esta familia de virus (1,7).

El virus de hepatitis B posee un virión con doble cubierta llamada partícula Dane, el centro (HBcAg) contiene dsADN incompleto y ADN polimerasa, esta cubierto por una cápside protéica y una cubierta lipoprotéica exterior (que forma el HBsAg). El centro o core tiene un diámetro de 27nm y la partícula Dane intacta mide 42nm de diámetro. También existen otras partículas en forma de esferas pleomórficas y túbulos que tienen un diámetro aproximado de 20nm, estas no contienen ácidos nucleicos y se forman por un exceso de antígeno de superficie del virus (1,2,4).

#### 3.3.2 Morfología y estructura

El HBsAg se describe como el material antigénico que es producido en el período de expresión del genoma del virus de la hepatitis. También a sido llamado antígeno australiano, antígeno SH, Au/SH y antígeno asociado con hepatitis (HAA). El HBsAg es antigenicamente muy complejo, contiene lípidos, carbohidratos y proteínas, un grupo denominado a se encuentra presente en todos los HBsAg. Las partículas a generalmente llevan dos subgrupos y cada una tiene a su vez dos grupos de determinantes: d/y y w/r. De esto se deduce que por lo menos se dan cuatro fenotipos diferentes al combinarse los subtipos

HBsAg/adw, HBsAg/adr, HBsAg/ayw y HBsAg/ayr; la diferencia entre cada uno de ellos se basa en la secuencia de los aminoácidos presente en las tres diferentes regiones que conforman el HBsAg, regiones pre-S1, pre-S2 y S, principalmente con respecto a la posición que ocupan los residuos de cisteína dentro de cada una de ellas. (1,8,9). Los subtipos dan información importante en epidemiología, sin embargo no han sido asociados a formas particulares de enfermedad hepática. Existen también otras proteínas virales como el antígeno core (HBc) y el antígeno e (HBe) (1,9,10).

El HBsAg tiene por lo menos tres formas diferentes que aglutinan con anticuerpos anti- antígeno de superficie. Las partículas esféricas son las más comunes y miden de 16 a 25 nm de diámetro. Los agregados inmunes formados por estas pequeñas partículas tienen determinantes antigénicos comunes con las formas filamentosas que también se encuentran en sueros que contienen el virus. Los formas filamentosas tienen un diámetro de 20 nm y una longitud que puede ser menor a 50 nm o alcanzar mas de 200 nm; frecuentemente los filamentos presentan estrías transversales separadas aproximadamente 4 nm una de otra. Dentro de los hepatocitos infectados ésta es la forma que predomina (1,4).

La envoltura más externa del virus aparece regularmente estructurada con subunidades protéicas de 3 nm de diámetro y una bicapa lipídica que no ha sido bien descrita. Las nucleocápsides que se encuentran dentro de viriones circulantes o como centros (core) aislados dentro de células infectadas tienen partículas de forma icosaédrica de 27 nm de diámetro (1,2,4).

### 3.3.3 Organización del genoma

Varios estudios han demostrado que un alto porcentaje de los virus separados de sueros HBsAg positivo contiene el genoma ADN, este puede ser extraído con dodecil sulfato de sodio y agentes reductores, obteniéndose moléculas circulares de 0.78 Mm de longitud y un peso molecular estimado entre 1600 a 2000 kD; lo cual es bastante más pequeño que el genoma de doble cadena de ADN de otros virus (1).

Por lo menos siete secuencias de nucleótidos del virus de hepatitis B humano han sido identificadas, cada secuencia tiene de 3182 a 3221 pares de bases, las variaciones en la longitud se da por inserciones o deleciones que son el resultado de mutaciones puntuales que se dan principalmente en la

región anterior al gen pre-S. La forma circular del genoma se debe a que ambas cadenas se complementan en cerca de 200 nucleótidos en el extremo 5 terminal (4,11).

El HBsAg (gen S) y HbcAg (gen C) son productos de la cadena completa de ADN del virus humano de hepatitis B, ambos son transcritas con las secuencias precursoras pre-S y pre-C. El gen P codifica la polimerasa viral, posiblemente se expresa junto con las secuencias del gen C. Dos tipos de transcripción han sido descritas: una transcripción larga que se lleva a cabo en toda la molécula y que posiblemente representa el ARNm de los genes C y P. La transcripción corta produce el pre-S y los productos del gen S, posiblemente también la proteína X (1,11).

La proteína S (226 aminoácidos) posee 14 residuos de cisteína con tripletas en las posiciones 137-139. Por el contrario pre-S1 y pre-S2 carecen por completo de cisteína, lo que sugiere que estas regiones poseen menos estructuras secundarias. Debido al alto contenido de residuos con carga y a la naturaleza hidrofílica de la proteína pre-S se espera que se encuentre en la superficie del virus y que constituya un determinante en el reconocimiento inmunológico (1).

La proteína S es, por el contrario, esencialmente una molécula hidrofóbica con pocas áreas hidrofílicas. Se piensa que esta molécula presenta siete alfa hélices, dos en la cara externa, cuatro en la bicapa lipídica y una interna que posiblemente colabora en la unión con la nucleocápside interna. Tres de las cuatro alfa hélices que se encuentran en la bicapa lipídica posiblemente están asociadas con las superficies hidrofílicas que generan un poro a través de la membrana (1,12).

#### 3.3.4 Propiedades inmunoquímicas y respuesta inmune

Se ha sugerido que el componente pre-S2 del HBsAg juega un papel importante en la unión del virus a la membrana plasmática del hepatocito y que los aminoácidos 120 - 140 son el sitio dominante en la unión con el anticuerpo, sin embargo los determinantes responsables de inducir anticuerpos contra HBsAg en el hombre se encuentran localizados entre los aminoácidos 122 y 150. Esta región corresponde a la estructura circular (loop) que se proyecta en la superficie del virus, los enlaces disulfuro son importantes en esta región; los anticuerpos con mayor afinidad están dirigidos contra los

residuos 140 y 146(1).

Los anticuerpos anti pre-S2 permanecen por largo tiempo y no están relacionados con enfermedad crónica del hígado como se sugirió en los primeros estudios. Los anticuerpos anti HBs se desarrollan ya sea en los últimos estadios de la infección o unos meses después de esta. Los isotipos difieren muy poco de los que poseen los individuos inmunizados, las muestras de suero de ambos contienen títulos altos de anticuerpos IgG1 pero un gran porcentaje de pacientes convalecientes tienen también anticuerpos IgG3 (1,4).

Anticuerpos anti HBe se desarrollan rápidamente durante la enfermedad aguda, los títulos altos se mantienen en individuos infectados en forma persistente; en la mayoría de los casos los anticuerpos son IgM. Comparado con los anticuerpos anti antígeno de superficie, los anticuerpos anti HBe presentan mayor reacción cruzada entre los diferentes hepadnavirus y no son T dependientes. La respuesta de IgG puede depender de los T ayudadores (Th), sin embargo en los pacientes infectados en forma crónica la respuesta es defectuosa (1,2).

Se ha observado que hay un marcado descenso de células T en mujeres embarazadas que padecen de hepatitis B crónica en comparación con mujeres sanas también embarazadas (13,14,15). Las infecciones crónicas se dan con mayor frecuencia en los recién nacidos que son infectados con el virus que en adultos, esto se debe posiblemente a que el sistema inmune es inmaduro lo que da como resultado que el virus no pueda ser eliminado del hepatocito y una tolerancia inmunológica hacia este (16,17,18).

### 3.4 EPIDEMIOLOGIA

Se ha encontrado que una prueba positiva para el HBsAg es más común en hombres que en mujeres, también esta presente con mayor frecuencia en negros y asiáticos que en blancos. Por otro lado se sabe que la prevalencia de hepatitis B está inversamente correlacionada con los años de estudio realizados por la población, se ha tomado este parámetro ya que los años de estudio son un indicador bastante sensible de la posición socioeconómica de los individuos. Un historial de transfusiones de sangre, cirugías, contacto con casos de hepatitis, uso de drogas intravenosas y servicio militar naval es mas frecuente entre portadores de HBsAg que entre aquellos HBsAg negativo.

Un mayor riesgo de ser infectado con el virus de hepatitis B está dado para los siguientes grupos: niños que nacen de madres infectadas con HBV, drogadictos que utilizan drogas intravenosas, compañeros sexuales de personas infectadas con HBV, familiares de personas con HBV, trabajadores del área de salud, pacientes que reciben múltiples transfusiones de sangre, hemodializados, personas con múltiples compañeros sexuales ya sean homosexuales o heterosexuales, pacientes internos de instituciones para problemas mentales y prisioneros (1,2,6,19).

En el pasado se diagnosticaba hepatitis B cuando había ictericia después de transfusiones de sangre o plasma o bien cuando se utilizaban jeringas y agujas esterilizadas en forma inadecuada. Por medio del desarrollo de pruebas de laboratorio específicas para hepatitis B se ha establecido la importancia de la vía de transmisión parenteral (7). Sin embargo varios factores han alterado el concepto epidemiológico de que esta infección se transmite exclusivamente por sangre o productos derivados de sangre, observaciones tales como que bajo ciertas circunstancias puede transmitirse vía oral, que es endémica en instituciones cerradas e instituciones para enfermos mentales, que hay una mayor prevalencia de esta infección en adultos de comunidades urbanas que en personas que viven bajo condiciones socioeconómicas pobres, que los marcadores de hepatitis B se encuentran ampliamente distribuidos en las poblaciones humanas y que el número de portadores del antígeno de superficie y la edad de los mismos varía en diferentes regiones. La vía de transmisión por contacto íntimo y la ruta sexual ha sido ampliamente estudiada y existe bastante evidencia que la soporta; la promiscuidad sexual, especialmente en hombres homosexuales, aumenta el riesgo de infectarse con HBV (2,6).

El HBsAg ha sido encontrado en varios fluidos corporales como saliva, menstruación, líquido seminal, calostro, leche materna y exudados serosos; en todos los casos es posible que se transmita la infección (1,20). Se ha reportado la presencia ocasional de HBsAg en orina, bilis, heces, sudor y lágrimas pero no ha sido confirmado hasta el momento. La transmisión de la infección puede ser el resultado de inoculaciones accidentales con mínimas cantidades de sangre o fluidos contaminados con sangre durante procesos médicos, cirugías o procedimientos dentales; por la utilización de jeringas y agujas no esterilizadas, por la utilización de drogas intravenosas o percutáneas, por procedimientos tales como realización de tatuajes, colocación

de aretes en oreja o nariz y acupuntura; por accidentes de laboratorio, por inoculaciones accidentales con rasuradoras y objetos similares contaminados con sangre; por circuncisión y por mordida de artrópodos. Investigaciones realizadas con respecto a la transmisión de hepatitis B por insectos han dado resultados conflictivos que no han llevado a un acuerdo común, pero HBsAg ha sido detectado en varias especies de mosquitos e insectos que viven en las camas que han sido atrapados en la naturaleza o bien que han sido alimentados con sangre infectada con HBV en experimentos de laboratorio, sin embargo no se han encontrado pruebas convincentes de que el virus se replique en los insectos (1,2).

#### 3.4.1 Transmisión perinatal de hepatitis B:

La transmisión de hepatitis B de madre a hijo, transmisión vertical, ocurre en el momento del parto, se desconoce el mecanismo exacto por el que se lleva a cabo la infección pero probablemente se de como resultado de la mezcla de sangre de madre e hijo poco después del nacimiento o bien por la ingestión de sangre materna en el momento del parto (1,20). Las mujeres HBsAg positivo tienen la probabilidad de infectar al recién nacido en un 10 - 20%, mientras que en las HBsAg-HBeAg positivo la probabilidad es de 80 - 90% (20). El 95% de los recién nacidos infectados, al momento de nacer, con hepatitis B se convierten en portadores crónicos (21). La transmisión de HBV de madres portadoras del virus a sus hijos es un factor importante en la determinación de la prevalencia de hepatitis B en algunas regiones, especialmente en China y el sudeste de Asia; el riesgo de infección es de un 50 - 60% pero esto se ve influenciado por el grupo étnico, el riesgo es mayor cuando la madre tiene títulos altos de HBsAg o HBeAg o de ambos. Existe también un riesgo bastante grande de transmisión de HBV a los recién nacidos cuando la madre ha sufrido infección aguda de hepatitis B en el segundo o tercer trimestre de embarazo o dos meses después del nacimiento del niño. El virus de hepatitis B puede infectar al feto en el útero, sin embargo esto parece ser poco común y generalmente se asocia a hemorragias que se producen antes del parto. La mayoría de niños que se infectan en el momento de nacer se convierten en portadores asintomáticos y crónicos del virus de hepatitis B; debido a que la infección persiste en toda la vida, se encuentran en un alto riesgo de desarrollar cirrosis y hepatocarcinoma, por otro lado son reservorios



permanentes del virus de hepatitis B facilitando la transmisión de la infección (21). El estado crónico se describe como la persistencia de HBsAg en circulación por más de seis meses, puede ser portador por toda la vida. Este estado está asociado con daño en el hígado que va desde cambios en el núcleo del hepatocito hasta hepatitis crónica activa y cirrosis. El estado de portador es mas común en hombres, en personas que han adquirido la infección en la niñez y en pacientes con inmunodeficiencias naturales o adquiridas. En países donde la infección de hepatitis B es común, la prevalencia de HBsAg es mayor en niños de edades de 4 a 8 años (1,6).

Como ya se dijo antes, los niños nacidos de mujeres con hepatitis B crónica tienen un alto riesgo de ser infectados con el virus de hepatitis B al momento del parto y de desarrollar cáncer de hígado al llegar a adultos. Por esta razón el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, la Academia Americana de Pediatras y el Comité de Prácticas de Inmunización de Estados Unidos han recomendado que todas las mujeres deben realizarse la prueba de HBsAg en forma rutinaria en cada embarazo, ésta debe realizarse en el período prenatal de forma que se defina qué recién nacidos requerirán tratamiento inmunoprolifáctico para prevenir la infección perinatal de hepatitis B. Han recomendado también que cuando la madre no se haya realizado la prueba HBsAg y por lo tanto se desconoce su estado al momento del parto, el recién nacido debe ser vacunado como los niños que nacen de mujeres HBsAg positivo a las doce horas de nacido y una segunda y tercera dosis al mes y a los seis meses (22,23,24).

Las pruebas de tamizaje de hepatitis B y el tratamiento a los infantes expuestos a este virus no han recibido la atención requerida, las siguientes razones parecen ser las principales para que este fenómeno se de: falta de información sobre los efectos que produce la hepatitis B en niños infectados por la vía vertical, especialmente porque el recién nacido no presenta ningún síntoma y los efectos adversos ocurren cuando llegan a adultos (hepatitis crónica, cirrosis y cáncer de hígado). La segunda razón parece estar relacionada con la falta de leyes que requieran a toda mujer embarazada, a centros de salud y hospitales a realizar la prueba de HBsAg. Y la tercera razón radica en que hasta ahora se ha fijado la atención de los estudios de prevalencia de hepatitis B en los grupos llamados de "alto riesgo", en este grupo se han incluido mujeres embarazadas que han sido elegidas por la raza

o etnia a la que pertenecen y de esta forma se han perdido muchos casos de mujeres HBsAg positivas que no poseen las características mencionadas (1,25,26).

#### 3.4.2 Datos epidemiológicos:

En los países del sur de Europa se reportan seis casos de hepatitis B por cada 100,000 habitantes al año, en los países del norte la prevalencia es menor, reportan un caso de hepatitis B por cada 100,000 habitantes al año; por el contrario en el centro de Europa se encuentran los valores mas altos de hepatitis B, en estos la prevalencia es de veinte casos por cada 100,000 habitantes (19,27,28). En estos países la infección de hepatitis B neonatal y en la niñez es poco frecuente (1,2).

En el sudeste de Asia, China y Africa tropical se reporta la prevalencia mas alta de hepatitis B del mundo, estos van de 8 a 20 por ciento utilizando el marcador HBsAg y de 70 a 95 por ciento para anticuerpos anti-HBs (29,30,31,32,33). La transmisión de hepatitis B por la vía vertical es bastante frecuente así como la infección en la niñez (1,34,35,36).

En América la prevalencia de hepatitis B varía de un país a otro, en general se ha dicho que Centro y Sur América presentan una prevalencia de HBsAg de 2 a 7 por ciento, de anticuerpos anti-HBsAg de 20 a 55 por ciento y que con frecuencia se dan infecciones por hepatitis B vía perinatal y en la niñez (1,37). Mientras que para norte América se ha reportado una prevalencia de HBsAg que va de 0.2 a 0.5 por ciento y para anticuerpos anti-HBsAg de 4 a 6 por ciento (1,38).

En Guatemala se han realizado varios estudios sobre prevalencia de hepatitis B, especialmente en los grupos de riesgo. El personal médico y paramédico ha sido de los grupos mas estudiados y revelan una prevalencia de 4 a 6 por ciento (39,40). Otros estudios revelan una seropositividad para HBsAg en reclutas militares de 2.0 por ciento, en clínica prenatal no se reportó casos positivos (0.0 por ciento), en personas transfundidas de un 4 por ciento, en clínica de enfermedades de transmisión sexual de 5.5 por ciento, en pacientes de emergencia de 1.0 por ciento (41) y pacientes odontológicos 6 por ciento (42). En el Hospital de Gineco-Obstetricia del IGSS se realizó un estudio en mujeres embarazadas en 1993-1994 sin embargo los resultados no han sido publicados hasta la fecha. En 1995 en el Hospital

General San Juan de Dios se realizó un estudio piloto sobre la incidencia de HBsAg en mujeres embarazadas, este estudio reportó una prevalencia de 0.23 por ciento (43).

### 3.5 METODOS DE DIAGNOSTICO

Se han desarrollado varias pruebas para determinar antígeno de superficie y anticuerpos anti-HBsAg, dichas pruebas se basan en los principios de: difusión en gel, contraelectroforesis, fijación de complemento, hemaglutinación, aglutinación de látex, ELISA y radioinmunoensayos. El radioinmunoensayo e IRMA tiene la desventaja que no son prueba rápidas, requieren de equipo especial y utilizan isótopos radiactivos ( $^{125}\text{I}$ ) pero dentro de las ventajas se puede mencionar que es la metodología mas sensible en la detección de HBsAg y anticuerpos anti HBsAg, por otro lado resulta ser bastante económica (1,2); debido a estas características es una técnica útil como prueba de tamizaje.

El ensayo IRMA para HBsAg y anticuerpos anti HBsAg se basan en la doble captura del antígeno o del anticuerpo (técnica del sandwich), son ensayos de fase sólida en donde el antígeno o anticuerpo esta unido a perlas de poliestireno. Para detectar HBsAg se utilizan anticuerpos anti HBsAg producidos en caballo que se unen a la fase sólida, al incubar las muestras y controles con las perlas el HBsAg presente en ellos se une a los anti HBsAg de las perlas, el material que no se unió es retirado al lavar las perlas, la reacción se pone de manifiesto con un anticuerpo monoclonal anti HBsAg marcado con  $^{125}\text{I}$ , para que esta reacción se lleve a cabo es necesario otro período de incubación. El anticuerpo marcado no unido se retira por medio de lavados. El principio para la detección de anticuerpos anti HBsAg es el mismo, pero a la fase sólida se une HBsAg humano, este se une a los anticuerpos anti HBsAg presentes en el suero y la reacción se pone de manifiesto por medio de un HBsAg humano marcado con  $^{125}\text{I}$  (1,2).

#### 3.5.1 Interpretación de resultados de las pruebas serológicas para detectar marcadores de hepatitis B:

En estudios epidemiológicos sobre hepatitis B se han utilizado los marcadores HBsAg, anti-HBsAg y anti-HBc. Generalmente las pruebas de tamizaje de hepatitis B en mujeres embarazadas incluyen solamente al marcador

HBsAg ya que es el principal en el reconocimiento de una infección aguda y crónica, adicionalmente se realiza HBe para determinar si hay replicación viral lo cual indica una infección activa y aumenta el riesgo de transmisión de la infección por la vía vertical (1,2).

En estudios epidemiológicos en donde interesa identificar los casos de infección aguda, crónica y los estados de convalecencia y recuperación es importante realizar pruebas para identificar antígeno de superficie y anticuerpos anti-antígeno de superficie del virus de hepatitis B, con estas dos pruebas se cubre la mayoría de casos de hepatitis B perdiéndose solamente los estados en donde no aparece Hbsag ó anticuerpos anti-Hbsag, lo cual no ocurre en la mayoría de los casos o bien se da en una etapa bastante corta.

Cuadro de interpretación:

HBsAg	HBeAg	anti-HBe	<u>anti-HBc</u>		anti-HBs	Interpretación
			IgM	IgG		
+	+	-	-	-	-	Período de incubación
+	+	-	+	+	-	Hepatitis B aguda ó estado de portador persistente
+	+	-	-	+	-	Estado de portador crónico
+	-	+	+/-	+	-	Estado de portador crónico
-	-	+	+/-	+	+	Convalecencia
-	-	-	-	+	+	Estado de recuperación
-	-	-	+	-	-	Infección de hepatitis B sin HBsAg detectable
-	-	-	-	+	-	Estado de recuperación sin anti-HBs detectable
-	-	-	-	-	+	Inmunización sin infección, exposición continua al antígeno sin desarrollar infección ó etapa de recuperación con pérdida de anti-HBc (1)

### 3.6 PREVENCIÓN Y CONTROL

Se ha utilizado inmunización pasiva y/o activa en niños que nacen de mujeres HBsAg positivo. En la inmunización pasiva, se separa inmunoglobulina anti-hepatitis a partir de sueros con títulos altos de anticuerpos anti-HBs, ésta debe ser administrada lo antes posible al recién nacido y no después de 12 horas del nacimiento, de esta forma se reduce en un 70% la probabilidad de convertirse en un portador crónico; si se utiliza, también, inmunización activa la probabilidad se ve reducida en un 90%. También se utiliza la inmunización pasiva cuando se ha estado expuesto al virus de hepatitis B; tal es el caso de inoculaciones, ingesta o salpicadura en membranas mucosas o conjuntiva con sangre o suero que contiene HBsAg. Una dosis de 3ml de inmunoglobulina que contiene 200 UI de anti-HBs por mililitro (dosis recomendada para adultos) debe ser administrada antes de transcurridas 48 horas después del contacto, no debe administrarse después de 7 días de la exposición al virus. Generalmente se recomiendan dos dosis de inmunoglobulina, administradas con 30 días de diferencia (1).

La inmunización activa es requerida para toda persona que esté en riesgo de ser infectado con el virus de hepatitis B, estos son: individuos que requieren constantes transfusiones de sangre o de productos sanguíneos, pacientes en los que requiere un acceso constante a la circulación sanguínea, pacientes con inmunodeficiencias naturales o adquiridas, pacientes con enfermedades malignas, trabajadores del área de salud, individuos de instituciones cerradas, drogadictos, homosexuales y prostitutas (1).

En áreas con alta endemicidad de hepatitis B también se deben inmunizar las mujeres para evitar la transmisión de la infección vía perinatal (1, 25,44) y cuando se desconozca el estado de la madre con respecto a hepatitis B el recién nacido debe ser inmunizado por inmunización activa (23); en algunos países se ha recomendado inmunizar a madre e hijo si éstos pertenecen a zonas endémicas (23,45). La inmunización de mujeres embarazadas puede ser crítica y en general se prefiere que ésta sea inmunizada antes de estar embarazadas (46). Las mujeres positivas para HBsAg, HBeAg y anti-HBc tienen un mayor riesgo de infectar a los infantes a través de leche materna que aquellas que son positivas para anti-HBs o anti-HBe (47).

#### 4. JUSTIFICACION

La hepatitis B es una infección viral que se encuentra distribuida en todo el globo terrestre, actualmente se estima que en el mundo hay cerca de 300 millones de personas que padecen la infección crónica (4). Las personas que están en alto riesgo de ser infectadas con el virus de hepatitis B son: niños que nacen de madres infectadas con HBV, usuarios de drogas intravenosas, personas con compañeros sexuales infectados con HBV, familiares de pacientes infectados con HBV, trabajadores del área de salud, pacientes que requieren de transfusiones múltiples de sangre, pacientes que reciben hemodiálisis, personas con múltiples compañeros sexuales, homosexuales, pacientes internos en centros de discapacitados, enfermos mentales y prisioneros (6).

En países de alta y baja endemicidad se ha recomendado que entre los exámenes de rutina que se realizan a todas las embarazadas sea incluida la prueba para detectar HBsAg y esta debe realizarse en cada embarazo; ambos tienen como objetivo evitar la transmisión de la infección, sin embargo en los países de baja endemicidad la medida es más bien preventiva, de esta forma están evitando que la hepatitis B llegue a constituirse un problema serio a nivel de salud pública.

El tamizaje permite que las madres infectadas con HBV sean detectadas y que se de el tratamiento inmunoproláctico al recién nacido para evitar que desarrolle la infección.

Por estas razones es necesario realizar un estudio epidemiológico en embarazadas y de esta forma determinar la prevalencia de hepatitis B en dicho grupo; así como analizar la importancia que tiene la prueba de tamizaje de hepatitis B en este grupo, que juega un factor importante en la transmisión de hepatitis B y en el consecuente aumento de portadores asintomáticos y crónicos que constituyen reservorios del virus.

## 5. OBJETIVOS

### 5.1 Generales

- Determinar la prevalencia de hepatitis B en embarazadas que asisten a la consulta prenatal del Hospital General San Juan de Dios.

### 5.2 Específicos

- Determinar la prevalencia de HBsAg en embarazadas que asisten a la consulta prenatal del Hospital General San Juan de Dios, por medio de un ensayo inmunoradiométrico.
- Determinar la prevalencia de anticuerpos anti-HBsAg en embarazadas que asisten a la consulta prenatal del Hospital General San Juan de Dios por medio de un ensayo inmunoradiométrico.
- Referir al Departamento de Infectología del Hospital General San Juan de Dios a las pacientes que sean positivas a la prueba de antígeno de superficie del virus de hepatitis B.

## 6. HIPOTESIS

- La prevalencia de HBsAg en embarazadas que asisten a control prenatal al Hospital General San Juan de Dios es mayor o igual a 0.23 por ciento, incidencia reportada en el estudio piloto realizado en 1994 en este hospital.
  
- La prevalencia de anticuerpos anti-HBsAg en embarazadas que asisten a control prenatal al Hospital General San Juan de Dios es menor a 20 por ciento (incidencia reportada para Centro América).





## 6.1 Variables de las hipótesis

### 6.1.1 Independiente

- Embarazadas que asisten a la consulta prenatal del Hospital General San Juan de Dios.

### 6.1.2 Dependiente

- Prevalencia de antígeno de superficie del virus de hepatitis B.
- Prevalencia de anticuerpos anti-antígeno de superficie del virus de hepatitis B.

## 7. MATERIALES Y METODOS

### 7.1 UNIVERSO DEL TRABAJO

Mil embarazadas que asistieron a control prenatal al Hospital General San Juan de Dios en el período marzo-julio de 1997.

### 7.2 MATERIALES

#### 7.2.1 Reactivos

Juegos de reactivos CIAE HBsAg SPRIA Kit IMK-413 Beijing, China para determinar antígeno de superficie del virus de hepatitis B de 100 determinaciones cada uno

Juegos de reactivos CIAE anti-HBs SPRIA Kit IMK-441 de Beijing, China para determinar anticuerpos anti antígeno de superficie del virus de hepatitis B de 100 determinaciones cada uno

#### 7.2.2 Equipo

Centrífuga

Pipetas automáticas de 200 microlitros

Pipeta repetidora

Lavador de esferas

Congelador de  $-20^{\circ}\text{C}$

Incubadora

Lector gamma Oakfield

Placas que se ajustan al lavador de esferas

Gradilla circular que se adapta a las placas

Tubos de poliestireno de 5 ml

#### 7.2.3 Cristalería

Tubos de ensayo de 15 ml

Pipetas Pasteur

#### 7.2.4 Otros

Jeringas de 10 ml

Algodón

Alcohol

Ligadura para extracción sanguínea

### 7.3 PROCEDIMIENTO

#### 7.3.1 Obtención de Muestra

- 7.3.1.1. Se llenó boleta por paciente (anexo)
- 7.3.1.2. Se extrajo 5ml de sangre
- 7.3.1.3. Se separó el suero
- 7.3.1.4. Se almacenó a  $-20^{\circ}\text{C}$

#### 7.3.2 Ensayo para detectar HBsg

- 7.3.2.1. Se agregó una esfera anti-HBsAg en cada pozo de las placas de que se ajustan al lavador de esferas.
- 7.3.2.2. Se colocó 200 microlitros de tres controles positivos, cinco controles negativos y de las muestras.
- 7.3.2.3. Se cubrió las placas y se incubó 2 horas a 45 grados centígrados en incubadora.
- 7.3.2.3. Se lavó cinco veces en el lavador de esferas, con un volumen de 50 ml de agua cada vez.
- 7.3.2.4. Se agregó 200 microlitros de trazador a cada pozo.
- 7.3.2.5. Se cubrió las placas e incubó 2 horas a 45 grados centígrados.
- 7.3.2.6. Se lavó cinco veces en el lavador de esferas, con un volumen de 50 ml de agua cada vez.
- 7.3.2.7. Se pasó las esferas a tubos de poliestireno con gradilla circular que se adapta a la placa.
- 7.3.2.8. Se contó cuentas por minuto en un contador gamma.

#### 7.3.3 Ensayo para detectar anti-HBsAg:

- 7.3.3.1. Se agregó una esfera HBsAg en cada pozo de las placas de que se ajustan al lavador de esferas.
- 7.3.3.2. Se colocó 200 microlitros de tres controles positivos, cinco controles negativos y de las muestras.
- 7.3.3.3. Se cubrió las placas e incubó 90 minutos a 45 grados centígrados en incubadora.
- 7.3.3.4. Se lavó cinco veces en el lavador de esferas, con un volumen de 50 ml de agua cada vez.

7.3.3.5. Se agregó 200 microlitros de trazador a cada pozo.

7.3.3.6. Se cubrió las placas e incubó 90 minutos a 45 grados centígrados.

7.3.3.7. Se lavó cinco veces en el lavador de esferas, con un volumen de 50 ml de agua cada vez.

7.3.3.8. Se pasó las esferas a tubos de poliestireno con gradilla circular que se adapta a la placa.

7.3.3.9. Se contó cuentas por minuto en un contador gamma.

#### 7.3.4 Cálculo del punto de corte para ambos ensayos

7.3.4.1. Se obtuvo el promedio de los controles positivo y negativo.

7.3.4.2. Se restó a todos los resultados las cuentas por minuto que correspondían al fondo del contador gamma.

7.3.4.3. Se dividió el control positivo entre el negativo: si el factor era mayor a 20 se aprueba el ensayo, si por el contrario era igual o menor a 20 el ensayo debía repetirse.

7.3.4.4. El control negativo se multiplicó por el factor 2.1, que esta dado por los reactivos utilizados.

7.3.4.5. Todos los valores que se encontraron bajo el valor obtenido en el inciso anterior son negativos, positivos son los que se encontraron sobre este valor.

7.3.4.6. Todos los muestras positivas se repitieron, para confirmar este resultado.

#### 7.3.5 Entrega de resultados

7.3.5.1. A las personas negativas y positivas para anticuerpos anti-antígeno de superficie del virus de hepatitis B no se les comunicó el resultado. Un resultado positivo para anticuerpos anti-HBs carece de importancia clínica, por el contrario, la tiene desde el punto de vista epidemiológico si la persona no ha sido vacunada.

7.3.5.2. Se citó por medio de telegrama o llamada telefónica a las pacientes que resultaron positivas para la prueba de antígeno de superficie del virus de hepatitis B.

7.3.5.3. Se citó en el Departamento de Infectología de el Hospital General San Juan de Dios a las pacientes positivas para entregarles el resultado y se les indicó el tratamiento a seguir.

7.3.5.4. Se solicitó muestra de sangre de hijos y compañero/s sexual de las pacientes positivas para HBsAg.

#### 7.4 DISEÑO DE LA INVESTIGACION

##### 7.4.1 Cálculo de Muestra

Se incluyeron en el estudio todas las mujeres que asistieron a la consulta externa del Hospital General San Juan de Dios y que desearon participar en el estudio, hasta completar el tamaño de muestra determinado por medio de la siguiente fórmula:

$$n = \frac{N^2}{(N-1)^2 + \frac{2}{NC^2}}$$

en donde:

N = población finita  
 $\frac{2}{NC^2}$  = varianza esperada  
 = límite de error en la estimación  
 NC = nivel de confianza

La muestra estimada fue de 894 muestras sin embargo para mejorar la estimación el "n" se incrementó a 1,000 muestras.

##### 7.4.2 Análisis de Datos

Se realizó una estimación de la prevalencia de antígeno de superficie y anticuerpos anti-antígeno de superficie en la población estudiada. Desde el punto de vista epidemiológico una prueba positiva para anticuerpos anti-HBsAg, si no hay una previa inmunización puede ser sumada al porcentaje de positividad de HBsAg para determinar la prevalencia de hepatitis B cubriendo a las personas que están infectadas en el momento de la toma de muestra y las que estuvieron en contacto con el virus en los últimos cinco años. Ambas pruebas negativas indican que no hay infección activa y que no se ha estado en contacto con el virus. Una prueba positiva para HBsAg indica que el paciente tiene una infección activa de hepatitis B mientras que anticuerpos anti-HBsAg positivos indica que el paciente no ha estado en contacto con el virus en los últimos cinco años.

## 8. RESULTADOS

La muestra consistió en embarazadas que asistieron a consulta prenatal al Hospital General San Juan de Dios de marzo a julio de 1997, haciendo un total de mil muestras. A las pacientes muestreadas se les encuestó con el objetivo de obtener mas información que pudiera ser útil en el transcurso de la investigación y, eventualmente, encontrar posibles factores de riesgo y/o sintomatología relacionada con hepatitis B. Los datos obtenidos en la encuesta se clasificaron en tres grupos. El primero incluye datos generales como edad, estado civil y ocupación; los resultados más relevantes fueron: el 50.8 por ciento se encuentra en un rango de edad entre los 21 y 30 años, el 42.4 por ciento tiene un estado civil de casadas y el 71.3 por ciento reportó que son amas de casa.(Tabla 1)

En el segundo grupo de resultados se incluyó las semanas de gestación, el número de gestas y el número de hijos muertos; el 21.6 por ciento tenían entre 16 y 20 semanas de gestación, con un número de 1 ó 2 gestas (51.6 por ciento) y un 25.1 por ciento reportó tener por lo menos un hijo muerto.(Tabla 2). El tercer grupo de resultados incluye sintomatología pasada o presente de ictericia, hipertensión, artralgia y debilidad; dentro de este grupo también se preguntó si a la paciente se le han realizado transfusiones sanguíneas, si en la familia ha habido historia de hepatitis, si ha sido vacunada contra hepatitis B y el número de compañeros sexuales. Con estos resultados se determinó el porcentaje de pacientes que han presentado o presentan uno o más de los siguientes síntomas: ictericia 5.6 por ciento, hipertensión 26.2 por ciento, artralgia 34.9 por ciento y debilidad 45.6 por ciento. Por otro lado, un 28.2 por ciento reportó tener historia familiar de hepatitis (no importando el tipo, ya que en la mayoría de los casos no se realizan pruebas para identificarlas), un 5.1 por ciento indicó haber sido transfundidas por lo menos una vez y un 0.4 por ciento (4 pacientes) reportó que fueron inmunizadas contra el virus de hepatitis B pero no recordaban si el esquema de inmunización se completó, de estas solamente una paciente presenta anticuerpos anti-HBsAg (este caso no se incluyó como positivo al determinar la prevalencia); el 77.9 por ciento reportó haber tenido sólo un compañero sexual.(Tabla 3)

Muestras positivas para HBsAg y anticuerpos anti-HBsAg:

Tabulando por separado las encuestas de las pacientes positivas para HBsAg y anticuerpos anti-HBsAg se obtuvo los siguientes resultados: el 51.8 por ciento se encuentra en el rango de edad de 31 a 40 años, el 61.5 por ciento indican que están unidas, el 30.7% se encuentra entre 31 - 35 semanas de gestación, un 30.7 por ciento indica que han tenido 1 ó 2 gestas mientras que otro 30.7 por ciento ha tenido 3 ó 4 gestas, un 61.5 por ciento indicó que tienen por lo menos un hijo muerto. Con respecto a la ocupación un 46.2 por ciento son amas de casa y el 53.8 por ciento indicó que han tenido sólo un compañero sexual. Reportaron ictericia el 23.1 por ciento, hipertensión un 23.1 por ciento, artralgia un 46.2 por ciento y debilidad un 38.5 por ciento. El 15.4 por ciento ha tenido por lo menos una transfusión sanguínea, el 46.2 por ciento indica que en su familia hay historia de hepatitis pero desconocen el tipo y ninguna reportó haber sido vacunada contra el virus de hepatitis B. (Tablas 1, 2 y 3)

Al determinar si existía asociación entre los resultados antes mencionados y hepatitis B, por medio de un análisis de Chi-cuadrado (tablas de dos por dos), se determinó que en el caso de ictericia hay asociación entre esta característica y las muestras positivas para HBsAg y anticuerpos anti-HBsAg con un error de 0.0299835. Para el número de niños muertos e historia familiar de hepatitis no se encontró asociación alguna. Ver anexo 12.2

Al realizar las pruebas para identificar HBsAg y anticuerpos anti-HBsAg se encontró que un 0.1 por ciento de los sueros analizados fue positivo para HBsAg. Con este dato fue denegada (con un coeficiente de confianza de 99%) la primera hipótesis planteada que dice: "La prevalencia de HBsAg en embarazadas que asisten a control prenatal al Hospital General San Juan de Dios es mayor o igual a 0.23 por ciento, incidencia reportada en el estudio piloto realizado en 1994 en este hospital" ya que el valor z obtenido fue menor al esperado. Ver anexo 12.3 para prueba de hipótesis.

La prevalencia obtenida para anticuerpos anti-HBsAg fue de 1.2%, con base en este dato la hipótesis que dice: "La prevalencia de anticuerpos anti-HBsAg en embarazadas que asisten a control prenatal al Hospital General San Juan de Dios es menor a 20 por ciento (incidencia reportada para Centro América) es aceptada, con un coeficiente de confianza del 99 por ciento. Ver anexo 12.2 para prueba de hipótesis.

En el caso positivo para HBsAg y negativo para anticuerpos anti HBsAg se dio seguimiento a la madre y al niño (este último fue vacunado al nacer con la vacuna contra HBsAg), a los tres y seis meses después del parto el niño fue negativo para HBsAg y anticuerpos anti-HBsAg. La madre siguió siendo positiva para HBsAg pero en la última prueba realizada, seis meses después del parto, ya se había positivizado la prueba para anticuerpos anti-HBsAg (sin haber sido vacunada) lo que indica que el organismo ya había empezado a responder contra la infección; lamentablemente el esposo se negó a realizarse las pruebas.



TABLA No.1  
 CARACTERISTICAS GENERALES  
 DE LAS PACIENTES MUESTREADAS

		TOTAL MUESTRAS		MUESTRAS POSITIVAS*	
		No.	%	No.	%
EDAD	< 15	22	2.2	0	0
	16-20	252	25.2	0	0
	21-30	508	50.8	6	46.2
	31-40	199	19.9	7	53.8
	> 40	19	1.9	0	0
ESTADO CIVIL	SOLTERA	172	17.2	2	15.4
	UNIDA	404	40.4	8	61.5
	CASADA	424	42.4	3	23.1
OCUPACION	AMA DE CASA	713	71.3	6	46.2
	OFICIO DOMEST	122	12.2	4	30.7
	SECRETARIA	15	1.5	1	7.7
	VENTAS	44	4.4	0	0
	ESTUDIANTE	33	3.3	0	0
	MAESTRA	7	0.7	1	7.7
	MAQUILA	19	1.9	1	7.7
	OTRAS	47	4.7	0	0

\* muestras positivas para HBsAg y anticuerpos anti-HBsAg

INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS  
 IIVIC  
 LABORATORIO DE HEMATOLOGÍA Y QUÍMICA CLÍNICA  
 AV. BOLÍVAR 1080, PUERTO RICO, VENEZUELA  
 TEL: (0212) 960.1000 FAX: (0212) 960.1001  
 WWW.IIVIC.GOV.VE

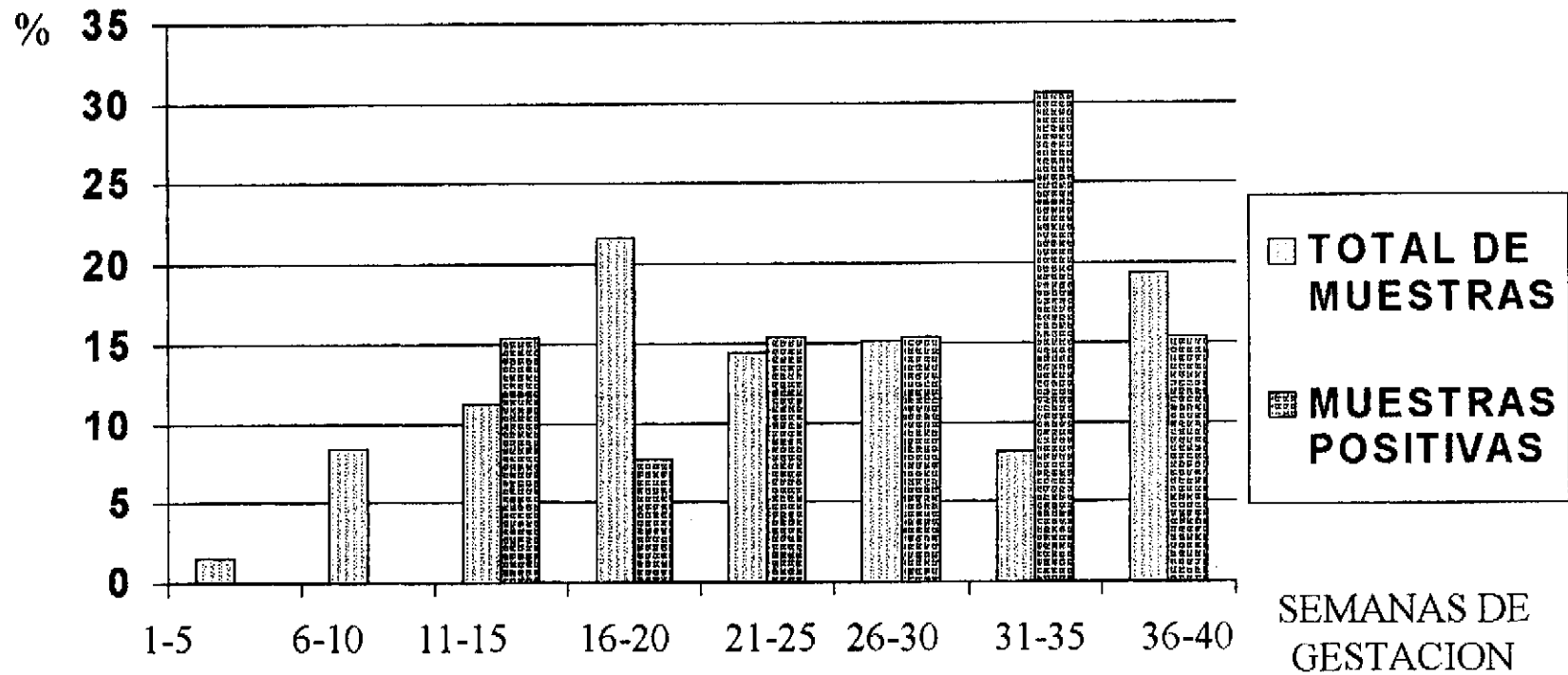
TABLA No. 2  
HISTORIAL GINECOLOGICO

		TOTAL MUESTRAS		MUESTRAS POSITIVAS*	
		No.	%	No.	%
SEMANAS DE GESTACION	1 a 5	15	1.5	0	0
	6 a 10	85	8.5	0	0
	11 a 15	113	11.3	2	15.4
	16 a 20	216	21.6	1	7.7
	21 a 25	144	14.4	2	15.4
	26 a 30	151	15.1	2	15.4
	31 a 35	82	8.2	4	30.7
	36 a 40	194	19.4	4	15.4
No. DE GESTAS	1 a 2	516	51.6	4	30.7
	3 a 4	301	30.1	4	30.7
	5 a 6	121	12.1	2	15.4
	7 a 8	41	4.1	2	15.4
	9 a 10	17	1.7	1	7.8
	11 o mas	4	0.4	0	0
No. DE NINOS MUERTOS	0	749	74.9	5	38.5
	1	166	16.6	3	23.1
	2	57	5.7	4	30.7
	3	18	1.8	1	7.7
	4	5	0.5	0	0
	5	1	0.1	0	0
	6	3	0.3	0	0
	7	1	0.1	0	0

\*muestras positivas para HBsAg y anticuerpos anti-HBsAg

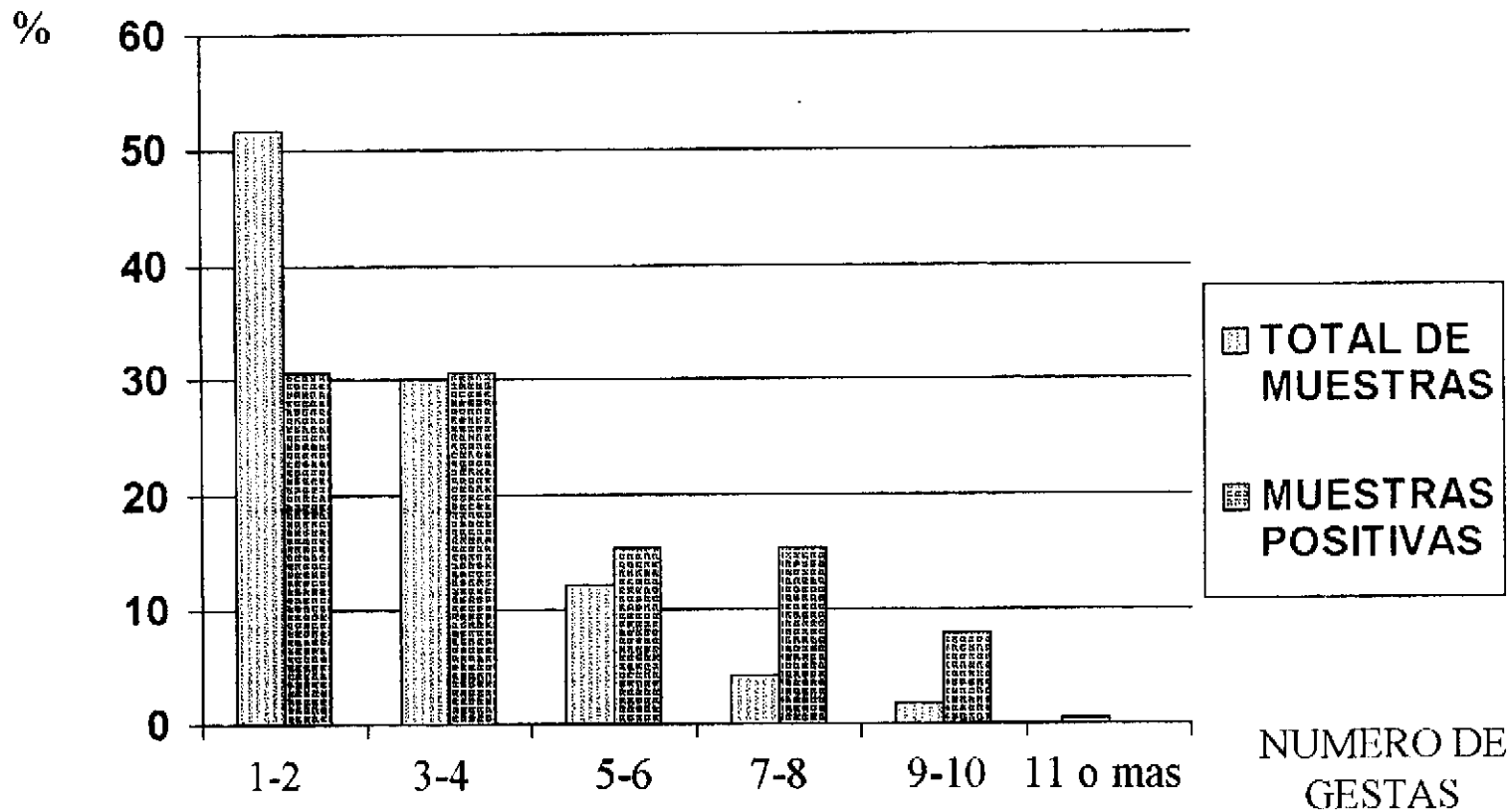
**GRAFICA NO.1**  
**COMPARACION PORCENTUAL ENTRE EL TOTAL DE MUESTRAS Y**  
**MUESTRAS POSITIVAS PARA HBsAg o ANTICUERPOS ANTI-HBsAg**

POR SEMANAS DE GESTACION



**GRAFICA NO.2**  
**COMPARACION PORCENTUAL ENTRE EL TOTAL DE MUESTRAS Y**  
**MUESTRAS POSITIVAS PARA HBsAg o ANTICUERPOS ANTI-HBsAg**

POR NUMERO DE GESTAS



GRAFICA NO.3  
 COMPARACION PORCENTUAL ENTRE EL TOTAL DE MUESTRAS Y  
 MUESTRAS POSITIVAS PARA HBsAg o ANTICUERPOS ANTI-HBsAg

POR NUMERO DE NINOS MUERTOS

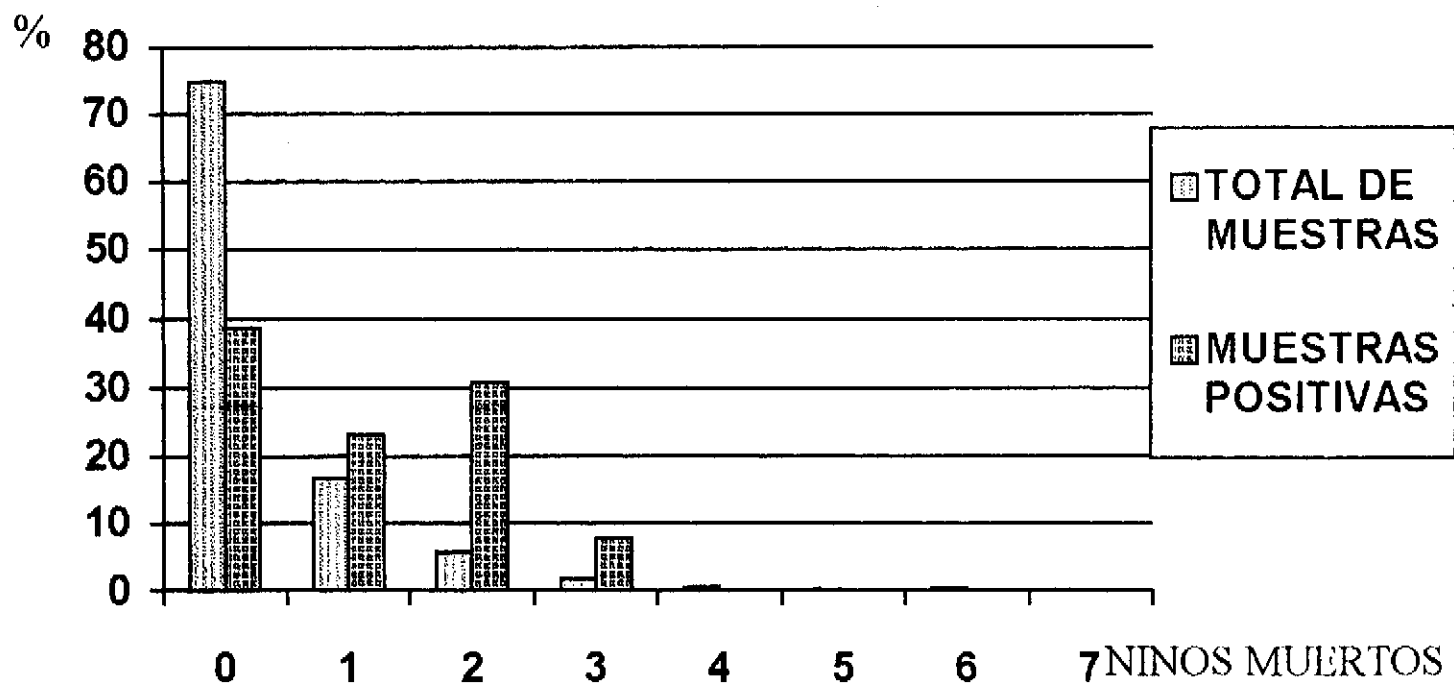


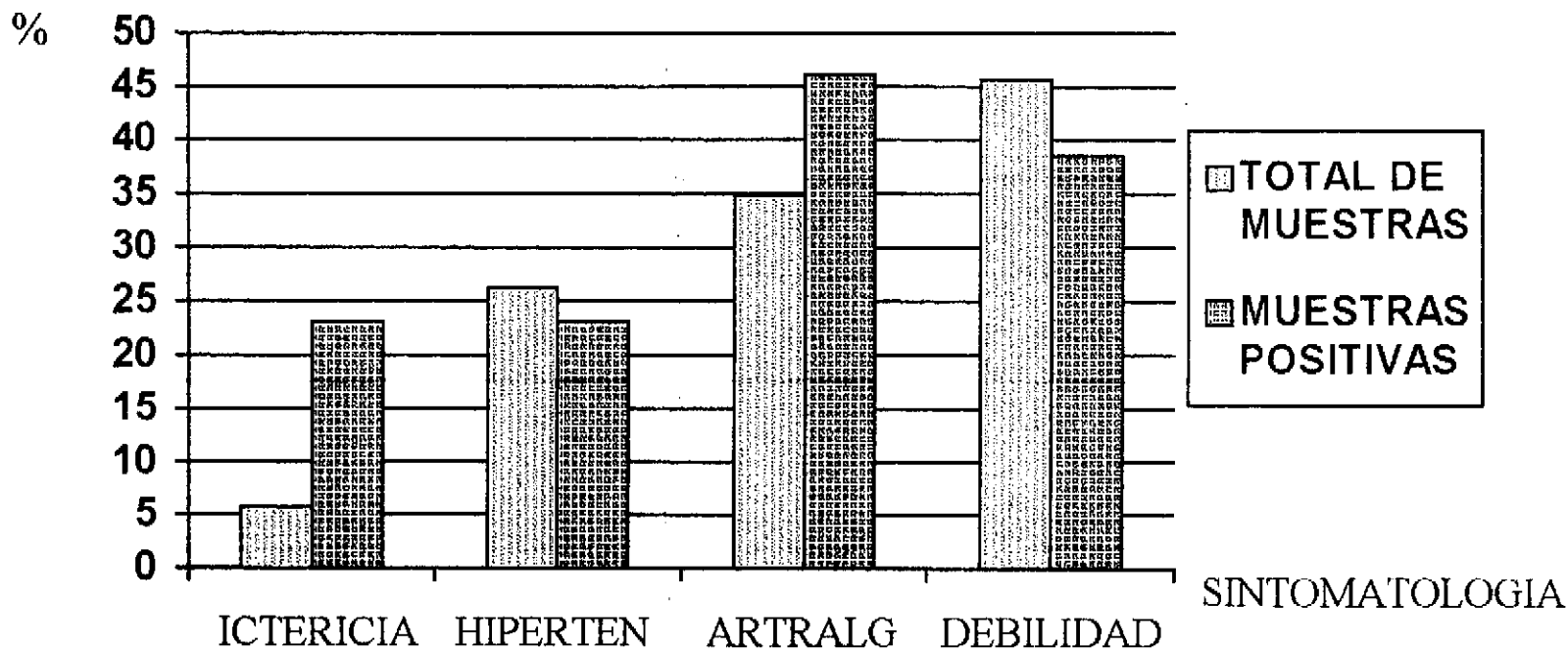
TABLA No. 3  
HISTORIAL CLINICO

		TOTAL MUESTRAS		MUESTRAS POSITIVAS*	
		No.	%	No.	%
SINTOMAS	ICTERICIA	56	5.6	3	23.1
	HIPERTENSION	262	26.2	3	23.1
	ARTRALGIA	349	34.9	6	46.2
	DEBILIDAD	456	45.6	5	38.5
OTROS	TRANSFUSION	51	5.1	2	15.4
	HIST HEPATIT	282	28.2	6	46.2
	VACUN HEPAT	4	0.4	0	0
NUMERO DE COMPANEROS SEXUALES	1	779	77.9	7	53.8
	2	182	18.2	5	38.5
	3	29	2.9	1	7.7
	4	6	0.6	0	0
	5	3	0.3	0	0
	6	1	0.1	0	0

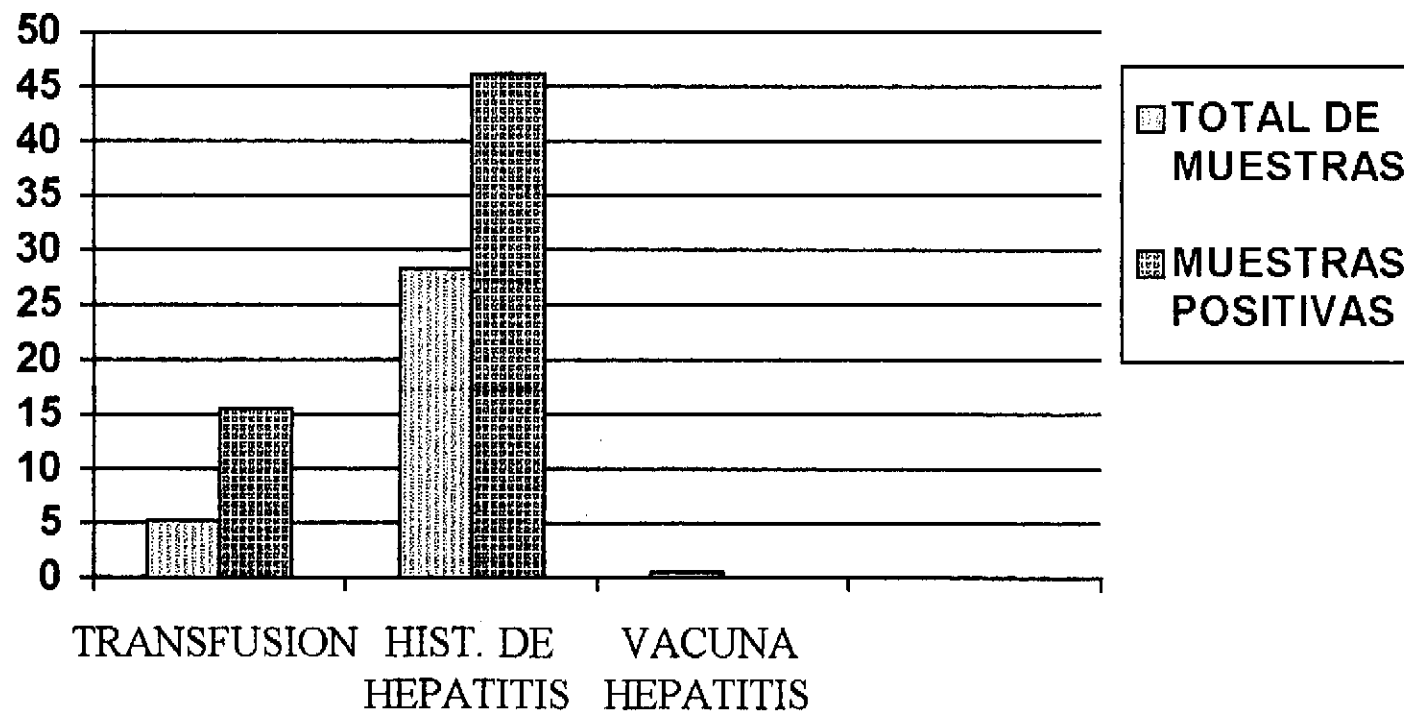
\*muestras positivas para HBsAg y anticuerpos anti-HBsAg

GRAFICA NO.4  
 COMPARACION PORCENTUAL ENTRE EL TOTAL DE MUESTRAS Y  
 MUESTRAS POSITIVAS PARA HBsAg o ANTICUERPOS ANTI-HBsAg

POR SINTOMATOLOGIA



**GRAFICA NO.5**  
**COMPARACION PORCENTUAL ENTRE EL TOTAL DE MUESTRAS Y**  
**MUESTRAS POSITIVAS PARA HBsAg o ANTICUERPOS ANTI-HBsAg**





## 9. DISCUSION DE RESULTADOS

El mayor porcentaje de la población estudiada se puede clasificar dentro del grupo de casadas, amas de casa con edad que oscila entre los 21 y 30 años. La mayoría ha tenido entre 1 y 2 gestas y no reportan tener hijos muertos.

El síntoma más común dentro del grupo estudiado fue debilidad, el cual es posible explicarlo al saber que la mayoría son amas de casa y que por lo tanto constantemente realizan trabajo físico pesado, aunado a una deficiente nutrición. Este síntoma junto a hipertensión y artralgia no parecen ser buenos indicadores de una posible infección con hepatitis B ya que se presentan en una amplia gama de enfermedades y no se encontró asociación al comparar los resultados de las muestras negativas con las positivas para HBsAg ó anticuerpos anti-HBsAg.

Al asociar los resultados de ictericia, número de niños muertos e historia familiar de hepatitis entre el grupo de positivos y negativos es posible observar que las muestras positivas presentan un porcentaje mayor de ictericia, número de niños muertos e historia familiar de hepatitis, sin embargo al asociar este fenómeno por medio de un análisis Chi cuadrado, se encontró asociación solamente en el caso de ictericia. El factor de ictericia o historia de ictericia está altamente relacionada con hepatitis B y debiera de ser considerada al hacer la historia clínica de las embarazadas ya que pudieron haber estado en contacto con el virus y resolver la infección ó bien convertirse en portadores del mismo.

Con los datos obtenidos al determinar presencia/ausencia de HBsAg ó anticuerpos anti-HBsAg en los sueros analizados fue denegada la primera hipótesis planteada y aceptada la segunda. Esto significa que la prevalencia de HBsAg en los sueros analizados es menor a un 0.23 por ciento y que la prevalencia de anticuerpos anti-HBsAg (1.2 por ciento) es menor a la reportada para Centroamérica (20 por ciento); ambas prevalencias pueden sumarse para dar un total de 1.3 por ciento de prevalencia de hepatitis B, es posible sumarlas porque las pacientes que presentaron anticuerpos anti-HbsAg no habían sido vacunadas contra HBsAg lo que indica que crearon anticuerpos al entrar en contacto con el virus ya sea por relaciones sexuales, transfusiones sanguíneas, utilización de drogas intravenosas, etc. Ambas prevalencias indican que en el grupo estudiado los casos de infección por hepatitis B son

menores a lo esperado, esto significa que el número de niños que tienen probabilidad de ser infectados por la madre, en este grupo, es reducido (un 0.1 por ciento, que corresponde al único caso positivo para HBsAg).

Estos resultados son interesantes cuando se toma en cuenta que en los últimos años se ha hecho bastante propaganda a la vacuna de hepatitis B, llegando incluso a realizarse campañas de vacunación. En un país en el que todavía hay niveles elevados de desnutrición y parasitismo y en el que un gran porcentaje de muertes infantiles se deben a deshidratación habría que analizar, según las necesidades de la población guatemalteca, el beneficio que se obtiene al utilizar parte del presupuesto de salud en la inmunización contra hepatitis B. Por otro lado si se tienen los recursos para vacunar hay que emplearlos para evitar que en el futuro, debido a la migración de población asiática hacia Latinoamérica, haya una elevación en la prevalencia de hepatitis B alcanzando niveles problemáticos como sucede actualmente en Asia. Es adecuado, también, educar a la población sobre las formas de transmisión y cómo evitar la infección, por medio de esta información se pueden obtener buenos resultados ya que se proporcionan los conocimientos necesarios sobre la infección y la formas de prevenirla.

## 10. CONCLUSIONES

- La mayoría de la población estudiada estuvo conformada por mujeres casadas, amas de casa, con edades que oscilan entre los 21 y 30 años.
- La hipertensión, artralgia y debilidad no son buenos indicadores de infección de hepatitis B ya que son síntomas comunes en varias patologías. Por otro lado no presentaron asociación alguna con las muestras positivas para HBsAg ó anticuerpos anti-HBsAg en el análisis estadístico realizado.
- En el grupo de embarazadas estudiado el síntoma de ictericia, de un origen no determinado, se encuentra asociado con los casos positivos de HBsAg o anticuerpos anti-HBsAg. Por esta razón a toda embarazada con ictericia ó historia de ictericia debiera realizarse la prueba de HBsAg.
- La prevalencia de antígeno se HBsAg fue de 0.1 por ciento y de anticuerpos anti-HbsAg fue 1.2 por ciento (no se incluyó a las personas vacunadas contra HBsAg), esto da una prevalencia de hepatitis B del 1.3 por ciento en embarazadas que asistieron en el período marzo-julio de 1997 a la consulta prenatal del Hospital General San Juan de Dios.
- Al inicio del control prenatal, es importante determinar si la embarazada o su(s) compañero(s) sexual(es) se encuentran dentro del grupo de alto riesgo de contraer la infección de hepatitis B. De ser así se deberán realizar pruebas para investigar la presencia de HBsAg en suero.

## 11. RECOMENDACIONES

- Realizar un estudio en el que se relacione la hepatitis B con los casos de aborto, diferenciado si el mismo se produjo en los períodos fetal temprano ó tardío y de esta forma establecer la mortalidad intrauterina provocada por hepatitis B.
  
- Realizar la prueba de HBsAg a toda embarazada que presente ictericia ó que refiera haber presentado ictericia en alguna etapa de su vida.

## 12. REFERENCIAS

1. Topley, Wilson. Principles of bacteriology, virology and immunity. Volume 4 Virology. 8th edition 1992, BC Decker Inc. Philadelphia, USA. 719pp.
2. Vyas G, Cohen S, Schmid R. Viral hepatitis: etiology, epidemiology, pathogenesis and prevention. The Franklin Institute Press 1980 Pennsylvania, USA. 748pp.
3. Merck. Clinical laboratory. 11th edition 1980, Merck, Germany. 644pp.
4. Lau J, Wright T. Molecular virology and pathogenesis of hepatitis B. The Lancet 1993 Nov;342:1335-1339.
5. Shaefer E, Koeppen H, Wirth S. Low level virus replication in infants with vertically transmitted fulminant hepatitis and their anti-HBe positive mothers. Eur.J.Pediat. 1993 Jul;152(7): 581-584.
6. Wright T, Lau J. Clinical aspects of hepatitis B virus infection. The Lancet 1993 Nov;343:1341-1343.
7. Sherlock S. The natural history of hepatitis B. Postgraduate Medical Journal 1987;63:7-11.
8. Hawkins A, et al. Novel application of a point mutation assay: evidence for transmission of hepatitis B viruses with precore mutations and their detection in infants with fulminant hepatitis B. J.Med.Virol. 1994 Sep;44(1):13-21.
9. Von-Weizsacker F, et al. Selective transmission of variant genomes from mother to infant in neonatal fulminant hepatitis B. Hepatology 1995 Jan;21(1):8-13.
10. Shrestha S, et al. Hepatitis B virus subtypes and hepatitis C virus genotypes in patients with chronic liver disease in Nepal. Hepatology 1994 Apr;19(4):805-809.
11. Terazawa S, Kondo N, Orii T. Significance of measurement of pre-S2 antigen for the prevention of vertical transmission of hepatitis B virus in infants born to HBsAg carrier mothers. Acta Pediat. 1994;83:30-34.

12. Repp R, et al. Genotyping by multiplex polymerase chain reaction for detection of endemic hepatitis B virus transmission. *J.Clin.Microbiol.* 1993 May;31(5):1095-1102.
13. Rashidova R, et al. Cellular immunity and phagocytosis in pregnant patients with viral hepatitis B. *Zh.Microbiol.Epidemiol.Immunobiol.* 1993 Sep-Oct:87-93.
14. Frolov V, Germanov V, Peresadin N. Immunity indices in the diagnosis of persistent HBS antigenemia in pregnant women. *Akush.Ginekol.Mosk.* 1993;2:13-15.
15. Kotmire S, et al. Study of T-lymphocyte subpopulation in HBsAg positive pregnant women. *Acta Virol.* 1993 Dec;37(6):459-465.
16. Mulligan M, Stienhm E. Neonatal hepatitis B infection: clinical and immunologic considerations. *J.Perinatol.* 1994 Jan-Feb;14(1):2-9.
17. Connor E, McSherry G. Immune-based interventions in perinatal human immunodeficiency virus infection. *Pediatr.Infect.Dis.J.* 1994 May;13(5):440-448.
18. Abbott W, et al. The influence of a maternal chronic hepatitis B virus infection on the repertoire of transcribed T-cell receptor beta chain variable region genes in human cord blood. *Hepatology* 1995 Oct;22:1034-1039.
19. Jilg W. Selective risk group strategies in Europe. *Vaccine.* 1995;13:544-546.
20. Chaita T, et al. Salivary sampling for hepatitis B surface antigen carriage: a sensitive technique suitable for epidemiological studies. *Ann.Trop.Pediat.* 1995 Jun;15(2):135-139.
21. Esteban R. Risk of hepatitis B in infancy and childhood. *Vaccine.* 1995;13:535-536.
22. Maternal hepatitis B screening practices - California, Connecticut, Kansas and United States, 1992-1993. *MMWR* 1994 May;43:311-320.
23. Kane M. Implementing universal vaccination programmes: USA. *Vaccine.* 1995;13:575-576.
24. Figueroa D, Sánchez L. The behavior and perinatal impact of viral hepatitis in pregnancy. *Rev.Gastroenterol.Mex.* 1994 Jul-Sep;59(3):246-253.

25. Sangfelt P, et al. Prevention of hepatitis B by immunization of the newborn infant - a long term follow-up study in Stockholm, Sweden. *Scand.J.Infect.Dis.* 1995;27(1):3-7.
26. Hepatitis in pregnancy. *Int.J.Gynaecol.Obstet.* 1993 Aug;42(2):189-198.
27. Goudeau A, Dubois F. Incidence and prevalence of hepatitis B in France. *Vaccine.* 1995;13:522-525.
28. Roure C. Overview of epidemiology and disease burden of hepatitis B in the European region. *Vaccine.* 1995;13:518-521.
29. Boxall E, et al. The prevalence of hepatitis B and C in an antenatal population of various ethnic origins. *Epidemiol.Infect.* 1994 Dec;113(3):523-528.
30. Ndumbe P, Skalsky J, Joller-Jemelka H. Seroprevalence of hepatitis and HIV infection among rural pregnant women in Cameroon. *APMIS.* 1994 Sep;102(9):662-666.
31. Acquaye J, Mingle A. Hepatitis B viral markers in Ghanaian pregnant women. *West.Afr.J.Med.* 1994 Jul-Sep;13(3):134-137.
32. Duncan M, et al. Teenage obstetric and gynaecological problems in an African city. *Cent.Afr.J.Med.* 1994 Sep;40(9):234-244.
33. Harry T, Bajani M, Moses A. Hepatitis B virus infection among blood donors and pregnant women in Maiduguri, Nigeria. *East.Afr.Med.J.* 1994 Sep;71(9):596-597.
34. Pellizzer G, et al. Serological survey of hepatitis B infection in Tanzania. *Public Health* 1994 Nov;108(6):427-431.
35. Coursaget P, et al. Familial clustering of hepatitis B virus infections and prevention of perinatal transmission by immunization with a reduced number of doses in an area of intermediate endemicity (Tunisia). *Vaccine.* 1994;12(3):275-278.
36. Wong W, Tsang K. A mass hepatitis B vaccination programme in Taiwan: its preparation, results and reasons for uncompleted vaccinations. *Vaccine.* 1994;12(3):229-234.
37. Deseda C, et al. Prevalence of hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency virus infection among women attending prenatal clinics in San Juan, Puerto Rico, from 1989-1990. *Obstet.Gynecol.* 1995 Jan;85(1):75-78.

38. Campos-Outcalt D, Ryan K. Prevalence of sexually transmitted diseases in Mexican-American pregnant women by country of birth and length of time in the United States. *Sex.transm.Dis.* 1995 May-Apr;22(2):78-82.
39. Sánchez M. Prevalencia de marcadores serológicos para hepatitis tipo B en el personal médico y paramédico del departamento de cirugía de un hospital de la ciudad de Guatemala. Guatemala; Universidad Francisco Marroquín (Tesis de Graduación, Facultad de Medicina) 1991.
40. Gharzouzi E, Mejia C. Hepatitis B como riesgo ocupacional en médicos y estudiantes de medicina. *Rev.Col.Med.* 1995;5(1):21-29.
41. Mejia C, et al. Factores de riesgo y frecuencia de adquisición del estado de portador asintomático de HBsAg en Guatemala. Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Roosevelt Guatemala 1996.
42. Cojulun F. Prevalencia de marcadores séricos de hepatitis B en portadores asintomáticos. Guatemala; Universidad de San Carlos de Guatemala (Tesis de Graduación, Facultad de Odontología) 1990.
43. Flores P. Prevalencia de HBsAg en mujeres que asisten a consulta externa al Hospital General San Juan de Dios. Guatemala; Universidad de San Carlos de Guatemala (Informe del Ejercicio Profesional Supervisado) 1994.
44. Reddy P, Gupta I, Gangully N. Hepatitis B vaccination in pregnancy: safety and immunogenic response in mothers and antibody transfer to neonates. *Asia.Oceania.J.Obstet.Gynaecol.* 1994 Dec;20(4):361-365.
45. Medhat A, et al. Acute viral hepatitis in pregnancy. *Int-J-Gynaecol-Obstet.* 1993 Jan;40(1):25-31.
46. Immunization during pregnancy. ACOG technical bulletin number 160. *Int.J.Gynaecol.Obstet.* 1993 Jan;40(1):69-79.
47. Yang X, Cui M, Ciu B. Breast feeding by mothers with positive serum hepatitis B virus test. *Chung.Hua.Fu.Chan.Ko.Tsa.Chin.* 1994 Oct;29(10):586-588.



**13. ANEXOS**

## 13.1 BOLETA

Esta se llenará a cada paciente que desee participar en el estudio.

DIRECCION GENERAL DE ENERGIA NUCLEAR  
 DEPARTAMENTO DE MEDICINA NUCLEAR  
 HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS

NOMBRE \_\_\_\_\_ EDAD \_\_\_\_\_

ESTADO CIVIL \_\_\_\_\_ OCUPACION \_\_\_\_\_

SEMANAS DE GESTACION \_\_\_\_\_ NO. DE GESTAS \_\_\_\_\_ MUERTOS \_\_\_\_\_

+

-

Ictericia	_____	_____
Hipertensión	_____	_____
Debilidad	_____	_____
Transfusiones sanguíneas	_____	_____
Hist. familiar de hepatitis	_____	_____
Vacunación contra hepatitis	_____	_____
No. de compañeros sexuales	_____	_____

Por este medio autorizo al Departamento de Medicina Nuclear para que realice el análisis de Marcadores de Hepatitis B en una muestra de sangre que fué obtenida por venipunción con mi consentimiento.

\_\_\_\_\_  
 firma del paciente

## 13.2 Chi-cuadrado (tablas de dos por dos)

## 13.2.1 ictericia

		Hepatitis B	
		+	-
Ictericia	+	3	53
	-	10	934

Debido a que uno de los cuatro grupos es menor a 5 unidades se realizó la corrección de Yates, dando un valor de Chi-cuadrado de 4.71 y un error de 0.0299835.

## 13.3 Prueba de Hipótesis

La prueba de hipótesis se realizó con la siguiente fórmula:

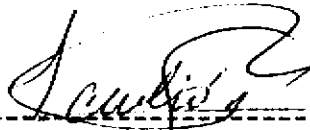
$$Z = \frac{P - P_o}{\sqrt{\frac{P_o * Q_o}{n}}}$$

P= prevalencia esperada  
 P<sub>o</sub>= prevalencia obtenida  
 n= número de muestra

El valor de Z teórico utilizado fué de 2.575 y contra este valor se comparó el Z obtenido para aceptar o rechazar las hipótesis planteadas.



-----  
Maria de los Angeles Arias Salas  
Tesisista



-----  
Licda. María Cecilia Sánchez  
Asesora



-----  
Licda. Heidi Elke Logeman  
Directora



-----  
Licda. Hada Marieta Alvarado Beteta  
Decana