

## Artículo Original

### Virología

Kasmera 50:e5035706, 2022




ISSN 0075-5222 E-ISSN 2477-9628

[doi:https://doi.org/10.56903/kasmera.5035706](https://doi.org/10.56903/kasmera.5035706)



# Anticuerpos anti gliadina como factor asociado a la falta de respuesta a la vacunación anti hepatitis B en adultos

*Anti-gliadin antibodies as a factor associated with lack of response to hepatitis B vaccination in adults*

Fernández-Nieto Miriam Ivonne <sup>1</sup>, Valero-Cedeño Nereida Josefina <sup>2</sup>, Hidalgo-Ramírez Kathiuska Jamileth <sup>2</sup>,  
Toapanta-Figueroa Carlos Eduardo <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidad Técnica de Ambato. Facultad de Ciencias de la Salud. Carrera de Enfermería. Ambato-Tungurahua. Ecuador. <sup>2</sup>Universidad Estatal del Sur de Manabí. Facultad de Ciencias de la Salud. Carrera de Laboratorio Clínico. Jipijapa-Manabí. Ecuador.

## Resumen

La hepatitis B es una enfermedad que afecta a 350 millones de personas en el mundo. Existen factores como la edad, el sexo, sobrepeso, enfermedades inmunológicas, diabetes mellitus, entre otros, que impiden la correcta respuesta inmunitaria a la vacunación anti hepatitis B. El objetivo de la investigación fue analizar la presencia de anticuerpos antigliadina y la falta de respuesta a la vacunación anti hepatitis B en adultos. La metodología de diseño descriptivo-no experimental, de tipo prospectivo, transversal y explicativo, incluyó 235 adultos seleccionados sin distinción de sexo o etnia con antecedentes de vacunación al virus de hepatitis B en cuyas muestras de suero se determinaron los anticuerpos anti antígeno de superficie del virus hepatitis B. El análisis estadístico se realizó con el programa Graph Pad Prism 8.0®. Los anticuerpos anti antígeno de superficie del virus hepatitis B estuvieron presentes en el 76% de la población estudiada. El 35,5% resultó con anticuerpos antigliadina elevados asociado a una hiporespuesta frente a la vacuna virus hepatitis B. Factores como el índice de masa corporal y los antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 1 y 2 en los adultos estudiados, resultaron significativamente asociados a la falta de respuesta inmunitaria en individuos no respondedores.

**Palabras claves:** inmunidad, anticuerpos, hepatitis B, gliadina.

## Abstract

Hepatitis B is a disease that affects 350 million people in the world. There are factors such as age, sex, overweight, immunological diseases, diabetes mellitus, among others, that prevent the correct immune response to the hepatitis B vaccination. The objective of the research was to analyze the presence of anti-gliadin antibodies and the lack of response to vaccination against hepatitis B in adults. The descriptive-non-experimental design methodology, prospective, cross-sectional and explanatory, included 235 selected adults without distinction of sex or ethnicity with a history of vaccination against hepatitis B virus in whose serum samples antibodies against hepatitis B virus surface antigen were determined. Statistical analysis was performed with the Graph Pad Prism 8.0® software. antibodies against hepatitis B virus surface antigen were present in 76% of the population studied. 35.5% had elevated anti-gliadin antibodies associated with a hyporesponsiveness to the hepatitis B virus vaccine. Factors such as body mass index and family history of type 1 and 2 diabetes mellitus in the adults studied were significantly associated with the lack of immune response in non-responders.

**Keywords:** immunity, antibodies, hepatitis B, gliadin.

**Recibido:** 18/02/2021

**Aceptado:** 16/04/2021

**Publicado:** 20/12/2022

**Como Citar:** Fernández-Nieto MI, Valero-Cedeño NJ, Hidalgo-Ramírez KJ, Toapanta-Figueroa CE. Anticuerpos anti gliadina como factor asociado a la falta de respuesta a la vacunación anti hepatitis B en adultos. Kasmera. 2022; 50:e5035706. doi: 10.56903/kasmera.5035706

**Autor de Correspondencia:** Fernández-Nieto Miriam Ivonne. E-mail: [miriamifernandez@uta.edu.ec](mailto:miriamifernandez@uta.edu.ec)

Una lista completa con la información detallada de los autores está disponible al final del artículo.

©2022. Los Autores. **Kasmera**. Publicación del Departamento de Enfermedades Infecciosas y Tropicales de la Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Maracaibo-Venezuela. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons atribución no comercial (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) que permite el uso no comercial, distribución y reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre y cuando la obra original sea debidamente citada.



## Introducción

La hepatitis B (HB), es una enfermedad viral de transmisión sexual que afecta a 257 millones personal a nivel mundial, según la Organización Mundial de la Salud (OMS). Esta institución estimó que en el año 2015 la hepatitis B fue responsable de 887.000 decesos y las personas infectadas tienen un gran riesgo a desarrollar cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular (1-3). En el año 2017, se informó que solo el 8% del total de personas con el virus de hepatitis B (VHB) tuvieron acceso al tratamiento y seguimiento de la enfermedad. En la región de las Américas se estima que la prevalencia de esta patología es de 7 millones de personas (1%), del total de su población (2).

El Ministerio de Salud Pública por medio del Sistema de Vigilancia del Ecuador (SIVE), en la gaceta inmuno-prevenible de la semana 48 del año 2020 reportó un total de 135 casos de HB confirmados, y en año 2019 reportó un total de 339 casos confirmados en la población ecuatoriana. En el año 2016 Ecuador formó parte del plan de prevención de la hepatitis propuesto por la OMS, con el fin de cumplir con la vacunación como prevención, detectar tempranamente la enfermedad y prestar la terapia correspondiente a quienes lo necesitan (3).

La profilaxis de la HB, se efectúa mediante la aplicación de la vacuna contra el VHB. El desarrollo de la seroprotección inducida por la vacuna se realizó mediante la determinación del anticuerpo anti antígeno de superficie del VHB. Sin embargo, se ha demostrado que del 100% de personas vacunadas contra el VHB, un 4 al 10% presentan una baja o nula de respuesta inmunitaria a la vacuna anti Hepatitis B (4). Se estima que las razones que no permiten generar dicha respuesta varían entre factores no genéticos como la edad, la obesidad, la drogadicción, el tabaquismo, el alcoholismo, las infecciones, la supresión inmune y la ruta de vacunación; y factores genéticos como el padecimiento de la enfermedad celiaca y la presencia del Antígeno Leucocitario Humano en sus haplotipos HLA DR3, HLA DR7, HLA DQ2 y HLA B8 están asociados con una pobre o nula respuesta a la vacuna anti hepatitis B (<10 mIU/ml), en el 30-40% de la población vacunada (4-15).

Por otro lado, los anticuerpos antigliadina (AGA) se caracterizan por estar presentes en la patogenia de la enfermedad celiaca (EC) la cual aflige al 1% de la población mundial; sin embargo, es importante recalcar que estudios recientes sustentan que la presencia de estos anticuerpos también se asocia a defectos inmunológicos o enfermedades autoinmunes como psoriasis, esquizofrenia y otros procesos inflamatorios (5,6). Los pacientes con Síndrome de Down tienen una probabilidad de 2,5 a 6% de padecer EC, diabetes Mellitus tipo 1 cuenta con una probabilidad de 2,5% mientras que los familiares de primer y segundo grado tienen una probabilidad de 5% al 13% de EC. Otras enfermedades asociadas que se destacan son el déficit selectivo de IgA, enfermedad inflamatoria intestinal, Síndrome Sjögren y hepatopatía crónica autoinmune (7-22).

La infección hepática causada por el VHB, es una enfermedad que causa mundialmente más de 2 mil millones de casos de los cuales 400 millones de tienen infección crónica y cerca de 1 millón de personas fallecen cada año (8,15). La falta de respuesta contra el VHB se debe a que es uno de los principales obstáculos para la prevención de la infección. En un estudio realizado al sur de la India en un hospital terciario, de los 778 sujetos al estudio en el tiempo de un año, 454 completaron las dosis, se determinó que el sexo y el índice de masa corporal (IMC) pueden influenciar en el nivel títulos de anticuerpos anti antígeno de superficie del virus de hepatitis B (anti-HBs) (9). Otra investigación realizada en el 2019 entre trabajadores sanitarios y estudiantes de medicina en Italia, en donde se incluyeron 734 sujetos que nacieron después de 1980, 481 mujeres y 253 hombres que fueron vacunados al nacer, se realizaron estudios serológicos de anti-HBs. Se encontró que en 88 de los casos estudiados no tenían un título protector. A 84 de ellos se les administró una dosis de refuerzo en donde el 94% desarrollaron un título protector, su refuerzo de dosis se debió a la disminución de anticuerpos a lo largo de los años (10). La influencia de la obesidad en la inmunogenicidad de la vacuna contra hepatitis B también ha sido asociada significativamente a la falta de respuesta a la vacuna, la cual fue mayor en correspondencia al índice de masa corporal (IMC) (11,16-37).

Ante estos hallazgos previos, se planteó en este estudio analizar la presencia de anticuerpos anti gliadina que indican la existencia o padecimiento de patologías autoinmunes como la enfermedad celiaca u otras como factores asociados a la falta de respuesta a la vacunación anti hepatitis B en un determinado grupo de personas adultas inmunizadas previamente con la vacuna anti hepatitis B.

## Métodos

**Diseño y tipo de estudio:** la presente investigación empleó un diseño descriptivo no experimental; de tipo, prospectivo, transversal y explicativo, los cuales permitieron evaluar los objetivos planteados y realizar la asociación de variables.

**Descripción de la población y cálculo de la muestra:**

**Población:** La población a estudiar de la presente investigación comprendió adultos jóvenes y medios estudiantes universitarios del área de la salud. El universo estuvo conformado por 1.450 adultos jóvenes y medios (37).

**Cálculo de la muestra:** la muestra se seleccionó mediante un muestreo probabilístico de un universo de adultos, el cual arrojó un mínimo de muestras de 225 adultos jóvenes y medios, al aplicar la fórmula para el cálculo de muestras de poblaciones finitas, y el cual se realizó empleando los siguientes parámetros  $N= 1.450$ ;  $Z= 1,96$ ;  $e= 6\%$ ;  $p= 50\%$ ;  $q= 50\%$ ; y un nivel de confianza del 95%.

$$n = \frac{N * Z^2 * p * q}{e^2 * (N - 1) + Z^2 * p * q}$$

#### Criterios de inclusión y exclusión:

**Criterios de inclusión:** adultos jóvenes y medios seleccionados sin distinción de sexo y etnia, con antecedente de vacunación para el virus de la hepatitis B, que no presenten patologías de base como inmunodeficiencias primarias o secundarias y que aceptaron participar de manera voluntaria en la presente investigación. El estudio también incluyó un grupo seronegativo a la investigación.

**Criterios de Exclusión:** se excluyó del estudio toda la población que no estuvo dentro del rango de edad del estudio, adultos medios y jóvenes que presentaron hepatitis viral o bacteriana, hepatopatías, esteatosis hepática o cualquier afectación hepática activa o cualquier patología que curse con síntesis incrementada de anticuerpos antigliadina, y que no firmaron el consentimiento informado de la investigación.

#### Metodología:

**Recolección de muestras biológicas:** el fluido biológico que se recolectó fue muestra sanguínea venosa. La adquisición de la muestra se realizó posterior a la explicación al paciente del procedimiento a seguir en la técnica de extracción sanguínea por jeringa con previa asepsia y la firma correspondiente del consentimiento informado. Una vez obtenida la muestra se colocó en un tubo estéril sin anticoagulante rotulado respectivamente con los datos del paciente y llevado posteriormente a temperatura de 2 a 8°C. Posteriormente se transportó las muestras al laboratorio para su respectiva separación soluto del solvente mediante la centrifugación (3500 rpm por 5 minutos), y así obtener el suero sanguíneo para los posteriores análisis. Las muestras fueron almacenadas a -20°C hasta su procesamiento en el laboratorio de inmunología de la carrera de Laboratorio Clínico de la Facultad de Ciencias de la Salud de una universidad ecuatoriana.

**Técnicas de procesamiento o de análisis de muestras:** prueba ELISA para la detección de anticuerpos contra el antígeno de superficie de la Hepatitis B (HBs) en el suero. El análisis ANTI-HBs es un inmunoensayo enzimático en fase sólida que utilizó un método sándwich para detectar anticuerpos anti antígeno de superficie del VHB (anti-HBs) en suero o plasma. La prueba que se utilizó fue el esquema de ELISA de la casa comercial Human Diagnostic Worldwide, Alemania.

La muestra y el conjugado HBsAg-Peroxidasa se agregan a los micropozos recubiertos con HBsAg purificado. La cantidad de conjugado HBsAg-Peroxidasa unido al micropozo es proporcional a la concentración de anti-HBs en la muestra, la cual actúa como un enlace entre el HBsAg fijado al micropozo y el conjugado HBsAg-HRP. Después de la incubación el conjugado enzimático no unido es eliminado por lavado. Se agrega solución

substrato y durante otra incubación se desarrolla un color azul. La intensidad de este color, el cual cambia a amarillo luego de detener la reacción adicionando solución ácida, es proporcional a la cantidad de anti-HBs presente en la muestra.

Entre ciertos límites, la densidad óptica a 450 nm (OD450) refleja el nivel de anticuerpos anti-HBs en la muestra. Una lectura de OD450 inferior al valor del punto de corte (cut-off value) se considera negativa para anti-HBs. Una lectura de OD450 igual o mayor que el valor del punto de corte se considera reactiva para anti-HBs.

#### Interpretación de resultados:

- Positivo: Muestras con valores de absorbancia mayores que 1,1 x COV (valor del punto de corte) se consideran como anti-HBs positivo por el criterio del test.
- Negativo: Muestras con un valor de absorbancia menor que 0,9 x COV se consideran como anti-HBs negativas (o no-reativas).
- Equívoco: Muestras con valores de absorbancia entre ± 10 % del valor de corte deben ser reanalizadas para confirmar la lectura original.

#### Anticuerpos antigliadina por la técnica de enzimoimmunoensayo (ELISA):

La prueba que se utilizó fue el esquema de AESKULISA Gliad-G 3502, de la línea AESKU DIAGNOSTIC, Alemania. Gliadin-Check es un enzimoimmunoensayo en fase sólida que emplea alfa Gliadina elevadamente purificada para la detección cuantitativa y cualitativa de anticuerpos IgG contra gliadina en suero humano con una sensibilidad analítica de 1,0 U/ml. Valores de referencia: Rango normal: menor 12 U/ml; indeterminado: 12 a 18 U/ml y positivo: ≥18 U/ml.

**Instrumento de recolección de datos:** el instrumento se diseñó por los investigadores y consistió en una ficha epidemiológica de las personas que participaron en la investigación, con el fin de obtener datos demográficos, historia familiar u otros relacionados con los factores asociados a la falta de respuesta inmunitaria a la vacunación anti hepatitis B.

**Análisis estadístico de los resultados:** se elaboró una base de datos desde la ficha epidemiológica de cada participante. Los resultados se presentan en tablas y/o gráficos con frecuencias porcentuales absolutas y relativas de las respectivas variables, las cuantitativas se expresaron como promedio ± desviación estándar. El análisis inferencial se realizó utilizando el programa estadístico Graph Pad Prism version 8.0® mediante el chi cuadrado, el análisis de la varianza con un factor (ANOVA), la T de Student, entre otros según sea el caso, considerando la significancia estadística de p<0,05.

**Consideraciones éticas:** la investigación se realizó en base a las normas éticas de la declaración de Helsinki para seres humanos de la Asociación Médica Mundial (39).

Los principios universales de investigación que se emplearon son respeto por las personas (dignidad e intimidad), justicia, equidad, beneficencia e integridad. Estos principios se aplicaron con el objetivo de garantizar la protección de la vida y la salud de los participantes. Conjuntamente se aplicó un consentimiento informado para dejar constancia de la participación voluntaria de cada persona en la investigación. Este también garantizó la confidencialidad y resto de los datos facilitados por cada participante, al igual que los resultados de las pruebas que se realizaron. A cada persona que participó en la investigación se le explicó el porqué del estudio, sus

objetivos, beneficios y posibles riesgos que presentara cada procedimiento.

## Resultados

Las características demográficas de la población de estudio evidenciaron que el sexo femenino (66,7%) predominó entre los géneros; el grupo de edad  $\leq 20$  años, los solteros y mestizos presentaron mayor frecuencia respectivamente. Cabe recalcar que de los 113 adultos  $\leq 20$  años con inmunidad, 38 pertenecían al sexo masculino ([Tabla 1](#)).

**Tabla 1.** Características demográficas de jóvenes adultos con y sin inmunidad al virus de Hepatitis B

Variables	Inmunidad HBs +	%	Inmunidad HBs -	%	n	Porcentaje
<b>Sexo</b>						
Hombre	54	24,0	21	9,3	75	33,3
Mujer	117	52,0	33	14,7	150	66,7
<b>Edad</b>						
$\leq 20$ años	113	50,2	36	16,0	149	66,2
21 - 30 años	51	22,7	16	7,1	67	29,8
$\geq 31$ años	7	3,1	2	0,9	9	4
<b>Estado civil</b>						
Soltero	151	67,1	51	22,7	202	89,8
Casado	19	8,5	3	1,3	22	9,8
Concubinato	1	0,4	0	0	1	0,4
<b>Etnia</b>						
Mestizo	126	56,0	42	18,7	168	74,7
Montubio	37	16,4	11	4,9	48	21,3
Otro	8	3,6	1	0,4	9	4
<b>Antecedente de inmunización</b>						
Si	88	39,1	24	10,7	112	49,8
No	83	36,9	30	13,3	113	50,2
<b>Total de casos</b>					225	100

La determinación de los anticuerpos anti antígeno de superficie del virus de Hepatitis B (HBs), permitió evidenciar que la inmunidad al virus de la hepatitis B fue demostrada en el 76% de la población seleccionada para el estudio ([Tabla 2](#)).

**Tabla 2.** Anticuerpos anti antígeno de superficie del virus de Hepatitis B (HBs) en adultos

Alternativa	n	Porcentaje
Positivo	171	76
Negativo	54	24
Total	225	100

El antecedente de vacunación para hepatitis B y el número de dosis recibida por cada participante no arrojaron diferencias estadísticas entre los individuos con y sin antecedente; sin embargo, se evidencia que de la población que se aplicó la primera dosis el 81% presentó inmunidad frente a un 19% que no evidenció inmunidad; de los adultos que recibieron la segunda dosis el 84% arrojó inmunidad mientras que los que se colocaron la

tercera dosis el 85% fue seropositivo. En cuanto a los adultos sin antecedentes el 71% presentaron inmunidad al VHB ([Tabla 3](#)).

Al comparar la frecuencia de la elevación de las concentraciones séricas de anticuerpos antigliadina (AGA), se pudo observar un porcentaje similar no significativo ( $p=0,2541$ ) en los adultos con y sin inmunidad. El porcentaje total de la población con valores alterados de AGA fue de 35,5% ([Tabla 4](#)).

Al evaluar los factores de riesgo a la falta de respuesta a la vacunación contra hepatitis B descritos en la literatura, no se observó asociación alguna a excepción de los antecedentes familiares de DM 1 y 2 ( $p=0,0490$ ) e índice de masa corporal ( $p=0,03$ ), en relación a la inmunidad observada. El número de los jóvenes en cuales se evaluó el índice de masa corporal (IMC) fue menor debido a que no se pudo medir la talla y el peso a todos dado que no accedieron a la medición de estos parámetros ([Tabla 5](#)).

En la presente investigación también se incluyeron otros antecedentes relacionados a otras inmunizaciones del plan ampliado de inmunización en Ecuador. Cabe recalcar que esta frecuencia fue calculada con una n

menor en virtud de que los individuos no tenían noción de haberse aplicado la vacuna y tampoco tenían los carnets de vacuna respectivos (Tabla 6).

**Tabla 3.** Inmunidad al virus de hepatitis B en adultos en relación con el antecedente y la adherencia al esquema de vacunación.

HBs	Dosis de vacunación anti VHB							
	Con antecedente						Sin antecedente	
	1era Dosis		2da Dosis		3era Dosis		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%
Positiva	90	81	54	84	28	85	81	71
Negativa	22	19	10	16	5	15	32	29
Total	112	100	64	100	33	100	113	100

**Tabla 4.** Alteración en las concentraciones séricas de anticuerpos antigliadina (AGA), según la inmunidad al virus de hepatitis B en adultos

Anticuerpos antigliadina	Inmunidad al virus de Hepatitis B				Total	
	Con Inmunidad		Sin Inmunidad		n	%
	n	%	n	%	n	%
Normal (<25)	114	50,7	31	13,8	145	64,5
Elevado (≥ 25)	57*	25,3	23	10,2	80	35,5
Total	171	76,0	54	24,0	225	100

\*p= 0,2541

**Tabla 5.** Factores asociados a la falta de respuesta a la vacunación anti Hepatitis B en adultos

Indicadores	Inmunidad HBs +	Inmunidad HBs -	n	Porcentaje	p	
<b>Sexo</b>						
Hombre	54	21	75	33,3	0,3255	
Mujer	117	33	150	66,7		
<b>Etnia</b>						
Mestizo	126	42	168	74,7	0,94272	
Montubio	37	11	48	21,3		
Otro	8	1	9	4		
<b>Edad</b>						
≤ 20 años	113	36	149	66,2	0,8949	
21 - 30 años	51	16	67	29,8		
≥ 31 años	7	2	9	4		
<b>Grupo sanguíneo</b>						
A +	29	5	34	15,1	0,2084	
B +	2	2	4	1,8		
AB -	21	4	25	11,1		
O +	119	43	162	72		
<b>Antecedentes familiares</b>						
Ninguno	47	13	60	19,5	0,0490*	
Parasitosis intestinal	8	3	11	3,6		
Infarto al miocardio	11	3	14	4,5		
Diabetes tipo 1	26	17	43	14,0		
Diabetes tipo 2	41	11	52	16,9		
Neumonía	4	2	6	1,9		
Asma bronquial	6	3	9	2,9		
Obesidad	16	5	21	6,8		
EPOC	1	1	2	0,6		
Hipertensión arterial	36	11	47	15,3		
Cáncer	10	7	17	5,5		
Alergias	16	4	20	6,5		
Otro	5	1	6	1,9		
<b>Índice de masa corporal (Kg/m2)</b>						
Bajo peso	7	5	12	6,1		0,03*
Normal	91	22	113	57,1		
Sobrepeso y obesidad	56	17	58	36,9		
<b>Antecedente de inmunización</b>						
Sí	88	24	112	49,8	0,0934	
No	83	30	113	50,2		
Total de casos			225		100	

**Tabla 6.** Antecedentes de inmunización con otras vacunas en jóvenes adultos

Variables	Inmunidad HBs +	Inmunidad HBs -	n	Porcentaje	p
<i>Vacuna Anti polio</i>					
Si	42	11	53	35,8	0,6578
No	79	16	95	64,2	
<i>Anti-Influenza</i>					
Si	69	20	89	59,7	0,5426
No	50	10	60	40,3	
<i>Triple Bacteriana</i>					
Si	39	7	46	42,6	0,6172
No	49	13	62	57,4	
<i>Triple Viral</i>					
Si	9	1	10	9,5	0,9999
No	79	16	95	90,5	
<i>Anti-Amarilica</i>					
Si	33	10	43	36,8	0,3189
No	63	11	74	63,2	
Total de casos			225	100	

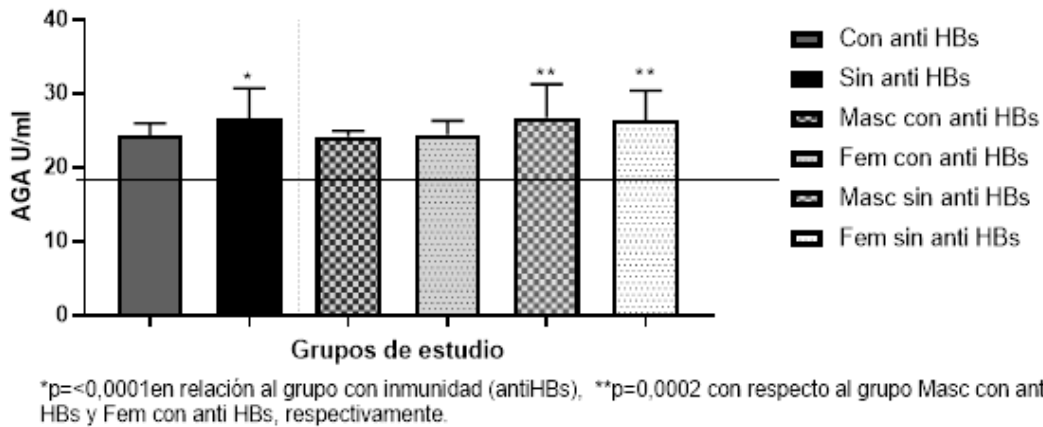
Al analizar los factores que han sido descritos a la falta de respuesta a la vacunación contra el virus de hepatitis B se pueden mencionar la edad, el sexo, etnia, obesidad, diabetes mellitus, hábitos de vida, entre otros; sin embargo, en la presente investigación también se incluyeron algunos otros como antecedentes a otras inmunizaciones y grupo sanguíneo. Cuando se valoran las concentraciones séricas de anticuerpos anti gliadina de acuerdo a la inmunidad medida por la presencia de anticuerpos anti antígeno de superficie del virus de hepatitis B (HBs) se pudo observar que aquellos individuos sin inmunidad ( $X \pm DE$ :  $26,52 \pm 4,19$  IU/ml) resultaron con concentraciones estadísticamente significativas ( $p < 0,0001$ ) con relación a los adultos con inmunidad ( $24,36 \pm 1,604$  IU/ml). Así mismo, al analizar el grupo clasificado por sexo, se observó que los individuos tanto del sexo femenino ( $26,37 \pm 4,02$  IU/ml) como del masculino ( $26,75 \pm 4,512$  IU/ml) sin inmunidad resultaron con promedios más altos ( $p = 0,0002$ ) con respecto a los que tenían inmunidad al VHB, independientemente del sexo (Masc con HBs:  $24,14 \pm 0,80$  IU/ml y Fem con HBs:  $24,46 \pm 1,85$  IU/ml) (Figura 1).

Al cuantificar las concentraciones de anticuerpos anti gliadina en el suero de los adultos con y sin inmunidad y relacionarlos a la adherencia al esquema de inmunización anti VHB según las dosis que habían recibido, se pudo evidenciar que resultaron homogéneas ( $p = 0,9662$ ), al no arrojar diferencias estadísticas al análisis con ANOVA de una vía y el post test de comparaciones múltiples de Tukey entre las diferentes dosis y la presencia de anticuerpos HBs como evidencia de inmunidad anti VHB (1era:  $24,45 \pm 1,68$  U/ml; 2da:  $24,47 \pm 1,39$  U/ml; 3era:  $24,45 \pm 1,82$  U/ml) o de no inmunidad al virus (1era:  $25,52 \pm 2,85$  U/ml; 2da:  $26,03 \pm 3,57$  U/ml; 3era:  $26,82 \pm 4,44$  U/ml). Sin embargo, al comparar los grupos con inmunidad sin antecedente de vacunación ( $24,68 \pm 1,86$  U/ml) con un grupo seronegativo y sin antecedente de vacunación como grupo control ( $27,02 \pm 4,313$  U/ml) se encontró que este último fue significativamente mayor ( $p < 0,0001$ ) que

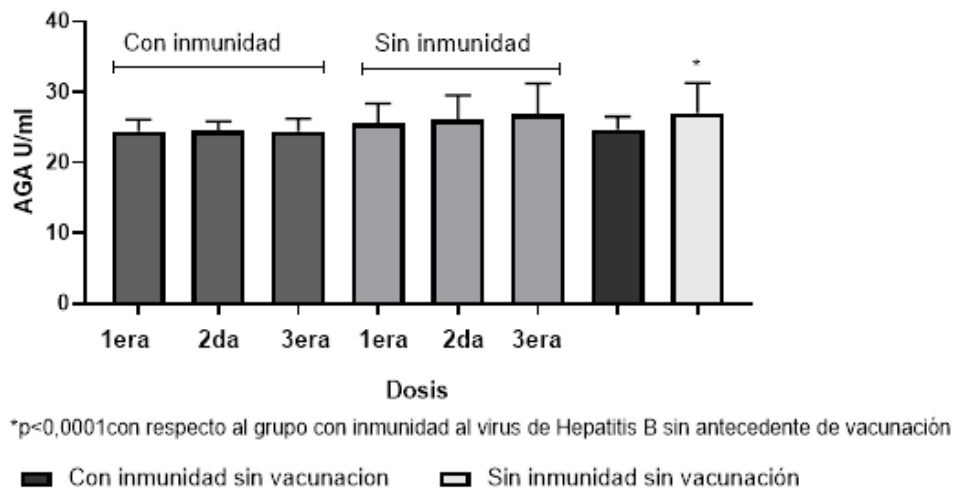
todos los grupos con y sin inmunidad que habían recibido vacunación (Figura 2).

En relación al IMC y las concentraciones de anticuerpos anti gliadina en el suero de adultos, se observó que resultaron muy homogéneas sin evidenciar diferencias estadísticas entre ellas ( $p = 0,9561$ ), a excepción de los individuos con sobrepeso ( $26,44 \pm 3,875$  U/ml) donde se observaron concentraciones promedios más altas y significativas ( $p < 0,0001$ ) al compararlas con los individuos normopeso ( $24,39 \pm 1,156$  U/ml), mientras que el resto de los grupos clasificados por su IMC resultaron con concentraciones muy similares (Bajo peso:  $24,68 \pm 1,142$  U/ml; Obesidad I:  $25,48 \pm 2,99$  U/ml; Obesidad III:  $26,00 \pm 1,414$  U/ml) (Figura 3).

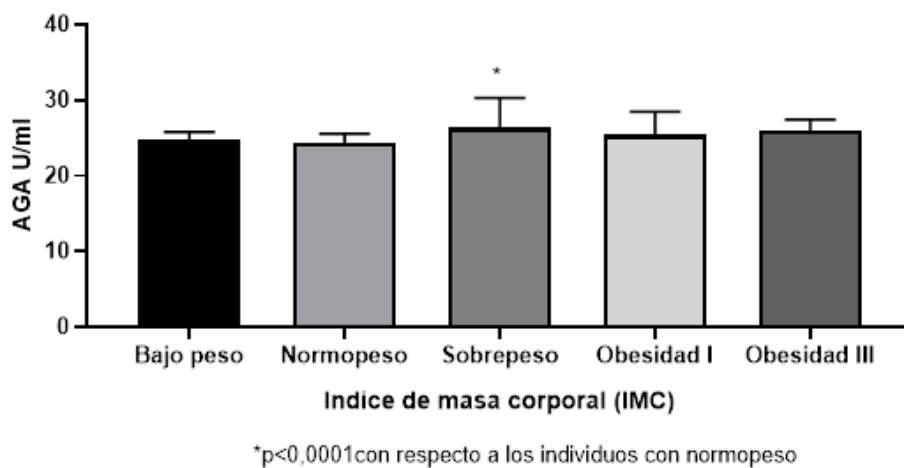
Al asociar las concentraciones séricas de anticuerpos anti gliadina con los antecedentes familiares evidenciados a través de la ficha epidemiológica, por la presencia de enfermedades o no en otros miembros de la familia, se pudieron observar diferencias significativas desde el punto de vista estadístico ( $p = 0,0194$ ), sólo en el grupo con antecedentes de diabetes mellitus tipo II ( $27,31 \pm 3,43$  U/ml) al comparar con los individuos que manifestaron no tener antecedentes patológicos en su familia (Ninguno:  $24,73 \pm 2,93$  U/ml) y muy a pesar que las concentraciones séricas de anticuerpos AGA en los adultos con antecedente familiar de diabetes mellitus tipo I fue similar (aunque más bajos:  $27,18 \pm 3,41$  U/ml), no arrojaron diferencias estadísticas. El resto de los grupos analizados obtuvieron los siguientes promedios y desviación estándar: Parasitosis:  $24,10 \pm 0,5676$  U/ml; Infarto:  $23,80 \pm 0,4472$  U/ml; Neumonía:  $27,17 \pm 4,17$  U/ml; Asma:  $25,60 \pm 1,60$  U/ml; Obesidad:  $25,55 \pm 2,797$  U/ml; HTA:  $25,29 \pm 2,96$  U/ml; Cáncer  $25,70 \pm 2,49$  U/ml y Alergias  $25,55 \pm 3,34$  U/ml (Figura 4).



**Figura 1.** Concentraciones séricas de anticuerpos antigliadina (AGA) relacionadas a la inmunidad anti hepatitis B en adultos y según el sexo



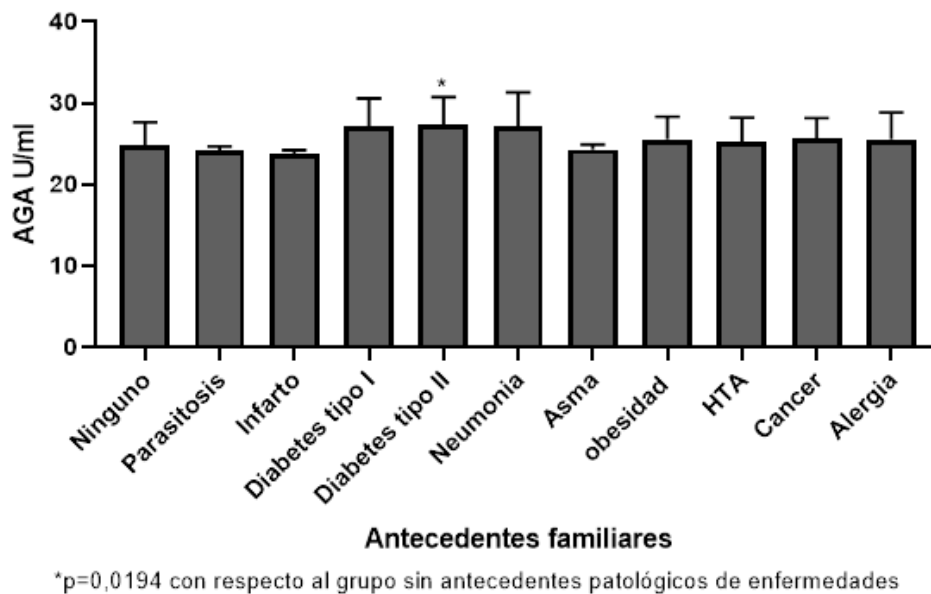
**Figura 2.** Concentraciones séricas de anticuerpos antigliadina (anti AGA) relacionadas a la inmunidad anti hepatitis B en adultos que recibieron el esquema de vacunación anti VHB



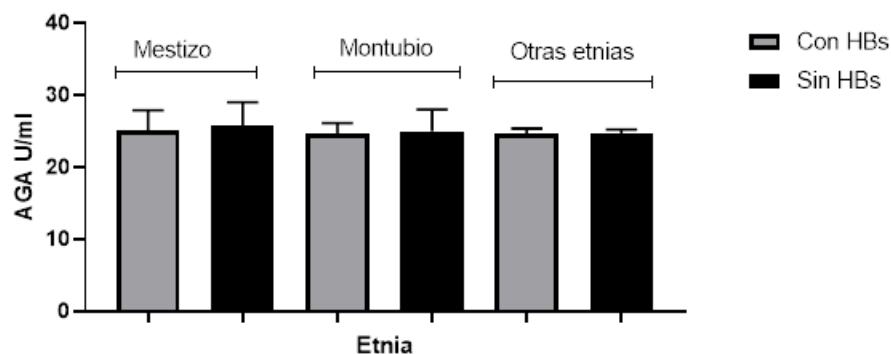
**Figura 3.** Concentraciones séricas de anticuerpos antigliadina (AGA) relacionadas al índice de masa corporal (IMC)

La asociación entre las concentraciones séricas de anticuerpos antigliadina (AGA) relacionadas a la etnia de los adultos analizados, evidenciaron que el mayor grupo étnico de los adultos seleccionados en el estudio eran mestizos (n:147), seguido de montubios (n: 48) y de otras etnias (n: 11); sin embargo, no se observaron diferencias estadísticas ( $p=0,7878$ ) entre los individuos de diferentes etnias con (Mestizo:  $25,16 \pm 2,75$  U/ml; Montubio:  $24,65 \pm 1,49$  U/ml; Otros:  $24,63 \pm 0,74$  U/ml) y sin inmunidad (Mestizo:  $25,78 \pm 3,28$  U/ml; Montubio:  $25,00 \pm 3,03$  U/ml; Otros:  $24,67 \pm 0,57$  U/ml) en relación a sus valores séricos de AGA (Figura 5).

En cuanto a la asociación entre los niveles séricos de AGA relacionadas al grupo sanguíneo y el factor Rh de los adultos bajo estudio, se pudo evidenciar la falta de asociación estadística ( $p=0,9999$ ) entre ambas variables, en vista de que las concentraciones fueron similares, tanto para los grupos sanguíneos identificados en los individuos estudiados con inmunidad (Grupo sanguíneo A+:  $25,29 \pm 3,02$  U/ml; B+:  $25,50 \pm 0,71$  U/ml; AB-:  $25,08 \pm 2,93$  U/ml; O+:  $25,0 \pm 2,24$  U/ml) y sin inmunidad (A+:  $26,16 \pm 3,75$  U/ml; B+:  $24,50 \pm 0,71$  U/ml; AB-:  $23,5 \pm 0,58$  U/ml; O+:  $25,73 \pm 3,29$  U/ml). En cuanto al Factor Rh en general, tampoco se observaron diferencias estadísticas asociada a la inmunidad (Rh +:  $25,06 \pm 2,38$  vs. Rh -:  $25,08 \pm 2,93$ ) o no inmunidad (Rh +:  $25,72 \pm 3,25$  vs. Rh -:  $23,50 \pm 0,58$ ) (Figura 6).

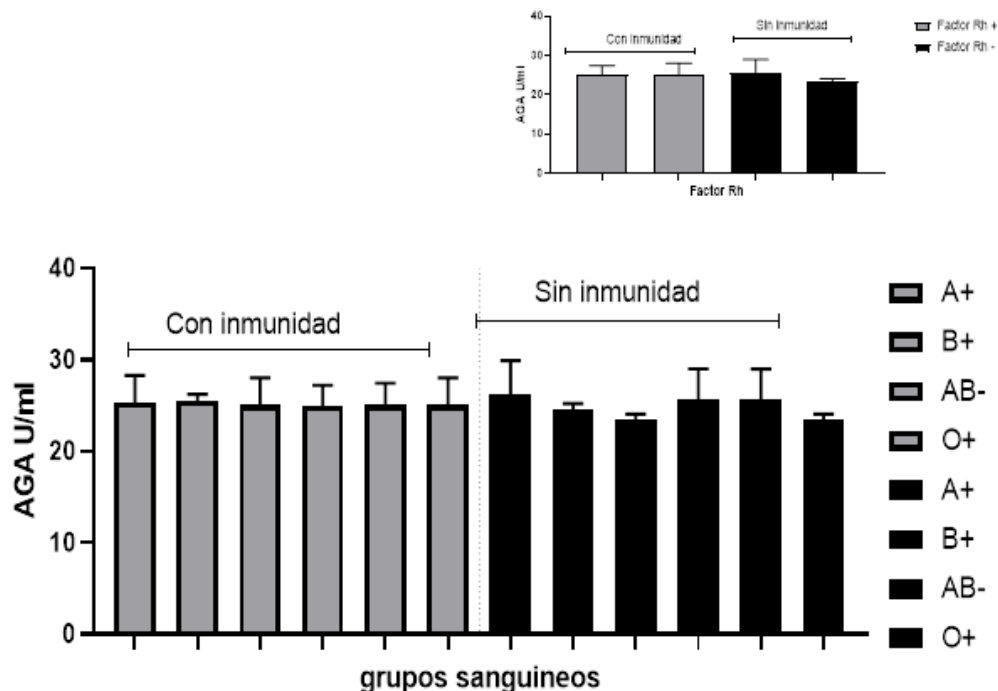


**Figura 4.** Concentraciones séricas de anticuerpos antigliadina (AGA) relacionadas a los antecedentes familiares manifestados por los adultos del estudio



**Figura 5.** Concentraciones séricas de anticuerpos antigliadina (AGA) relacionadas a la etnia de los adultos analizados





**Figura 6.** Concentraciones séricas de anticuerpos antigliadina (AGA) relacionadas al grupo sanguíneo y el factor Rh de los adultos del estudio

## Discusión

La presente investigación se realizó con el objetivo de analizar la presencia de anticuerpos IgG antigliadina y la falta de respuesta a la vacunación anti hepatitis B en adultos Jóvenes y medios. La inmunización de hepatitis B se realiza con el fin de evitar la infección natural ocasionada por el VHB, el cual posteriormente puede ocasionar insuficiencia, cirrosis o carcinoma hepático (39,40). Generalmente la Organización Mundial de la Salud recomienda la vacunación preventiva a los neonatos dentro de las 24 horas posteriores al nacimiento; y en adultos tres dosis conservando los intervalos de 0, 1 mes y 6 meses, por ello el Ministerio de Salud Pública se acogió a esta sugerencia incluyendo la vacuna preventiva de hepatitis B en el esquema nacional de vacunación, con el objetivo de generar memoria inmunológica a dicho virus de por vida en la población (41).

Estudios demuestran que existen elementos que ocasionan una menor o nula respuesta a la inmunización anti hepatitis B en el 30-40% de la población vacunada. Entre dichos factores se encuentran la edad, sexo, etnia, obesidad, antecedentes familiares, dosis de vacunación, infecciones, supresión inmune y ruta de vacunación (4). En el presente estudio se encontró una inmunidad total de 76% en jóvenes universitarios de los cuales el 49,8% tenían antecedente de inmunización con los tres esquemas de dosis que se implementan en Ecuador y el 50,2% sin antecedente de vacunación manifiesta.

En una investigación realizada por Wang y col. (40) sobre factores que influyen en la respuesta inmunológica a la vacuna contra la hepatitis B en adultos, se determinó que hubo una respuesta inmunitaria más baja en aquellos pacientes de género masculino,  $\geq 40$  años, mientras que en el presente estudio el grupo etario con menor respuesta inmunitaria a la vacunación fue el masculino  $\leq 20$  años en comparación con los otros grupos de edad; resultando las mujeres con la tasa de inmunización más alta en ambos estudios. Cabe mencionar que en ese estudio, los participantes con sobrepeso (IMC  $\geq 25$  adultos frente a  $< 25$ , RR: 1,56, IC del 95%: 1,12 a 2,17,  $I_2 = 77,3\%$ ,  $P < 0,001$ ) también mostraron una menor respuesta a la vacuna anti hepatitis B (42); resultado semejante al presente estudio en el cual los pacientes con sobrepeso (IMC de 25-29,9) obtuvieron diferencias estadísticas ( $p=0,03$ ) en comparación a los de normopeso en relación a la presencia o no de inmunidad al VHB.

Un estudio sobre la prevalencia de la cobertura de vacunación contra la hepatitis B y evidencia serológica de inmunidad entre niños y adolescentes nacidos en Estados Unidos de 1999 a 2016, realizado por Le y col. (41), determinó que aquellos adultos que fueron vacunados a una edad más temprana tenían seroprotección más alta a aquellos que fueron vacunados a una edad mayor; de la misma manera los títulos de anticuerpos anti hepatitis B disminuían con la edad, mientras que en esta investigación se registró el 50,2% de adultos sin antecedente de vacunación, el 36,9% presentó inmunidad, lo cual puede atribuirse a que se vacunaron

en su etapa de neonato u olvidaron si se sometieron a alguna dosis antiVHB. No obstante, se considera alarmante que estudiantes universitarios del área de la salud no tengan inmunidad al VHB lo cual incrementa el riesgo biológico y la exposición en este grupo de riesgo.

Un estudio realizado por Filippelli y col. (42) sobre una actualización en vacuna contra la hepatitis B por vía intradérmica en pacientes que no responden, demostró que la respuesta inmunitaria tiende a disminuir en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), en relación con los individuos sanos; mientras que en esta investigación se pudieron observar diferencias estadísticas significativas ( $p=0,0490$ ), en el grupo con antecedentes de DM1 y DM2 al comparar con los individuos que manifestaron no tener antecedentes patológicos en su familia. En otro estudio realizado por Pérez Rodríguez (43), sobre la respuesta serológica a la vacuna de hepatitis B en pacientes con enfermedad celíaca y DM1 se demostró que los títulos de anticuerpos HBs tienden a disminuir con el paso de los años en pacientes que padecen DM1, por lo que este grupo de adultos presenta alrededor del doble de riesgo de padecer enfermedades hepáticas crónicas. Por ello el comité de vacunas de EEUU ha recomendado la vacunación de refuerzo para hepatitis en adultos que padezcan DM1.

Un estudio realizado por López y Real (44) sobre respuesta a la vacuna contra la hepatitis B en pacientes en hemodiálisis crónica, determinó que no existe una diferencia considerable del IMC en pacientes que respondieron a la vacuna anti hepatitis B y los que no respondieron, sin embargo, en el presente estudio se encontró una diferencia considerable en la población adulta con sobrepeso que respondió a la inmunización en relación con los normo peso. La baja respuesta a la vacuna anti hepatitis B en personas con sobrepeso podría atribuirse a la distribución principal de la vacuna en la grasa y no en el músculo, lo que dificulta la absorción de la dosis y permite la desnaturalización del antígeno de la vacuna por acción enzimática (42).

En un estudio realizado en 2019 por Zimmermann y Curtis (46) sobre factores que influyen en la respuesta inmunitaria a la vacunación, se observó que la edad es un factor influyente en la vacuna anti hepatitis B, mientras que en el presente estudio la edad no incidió en la presencia de inmunidad para hepatitis B; la vacuna aplicada a neonatos en su primer año de vida conllevó a respuestas de anticuerpos a un largo plazo más baja que aquellos que se administró en la infancia, esto se debe que a los neonatos tienen una baja producción de anticuerpos; sin embargo, son vacunados al nacer para minimizar el tiempo de susceptibilidad a las infecciones; de la misma manera la respuesta inmune es más bajas en los adultos mayores debido a la disminución rápida de los anticuerpos; los estudios y metanálisis demuestran que las mujeres tienen mayor respuesta de anticuerpos al VHB que los hombres, resultados que se corroboran en la presente investigación donde a pesar de no observarse diferencias por sexo, la frecuencia de inmunidad en mujeres fue más alta (66,7%).

La gliadina es una porción proteica que está presente en el gluten, considerada como un agente toxico del mismo. El gluten es una proteína que está presente en el trigo, el centeno, la cebada u otros cereales, la cual es soluble en alcohol (48). El sistema inmunológico de un individuo sensible a la gliadina origina anticuerpos antigliadina (AGA) que son el producto de la respuesta a proteínas del gluten. La alteración de la concentración sérica de los anticuerpos antigliadina puede conducir a la ayuda diagnóstica de varias patologías y enfermedades autoinmunes como psoriasis, esquizofrenia, enfermedad celíaca (80-90%), trastornos hepáticos autoinmunes (21,5%), enfermedad del tejido conectivo (9%), síndrome del intestino irritable (20%), sensibilidad al gluten no celíaca (50%) u otras y ha estado relacionado a la falta de respuesta al VHB en individuos no respondedores (48). En el presente estudio se planteó asociar la presencia de anticuerpos AGA y otros factores identificados con la falta de respuesta a la vacunación anti hepatitis B en los adultos bajo estudio.

El estudio de Sima y col. (48) realizado a 84 pacientes con hepatitis autoinmune (HAI) y 88 con hepatitis B crónica (HBC), determinó que la prevalencia de los anticuerpos antigliadina en pacientes con HBC y HBI es relativamente alta (38%); mientras que el presente estudio se evidenciaron concentraciones significativamente elevadas ( $p=0,0001$ ) de AGA en el suero de los adultos sin inmunidad al comparar con los que desarrollaron inmunidad al VHB, aunque la prevalencia de los AGA elevados en la población analizada fue de 35,5% de los adultos con y sin inmunidad al VHB.

Un estudio sobre la respuesta inmune normal o defectuosa a la vacuna contra la hepatitis B en pacientes con diabetes y enfermedad celíaca, realizado por Zanoni y col. (49) a 69 pacientes con DM1, 42 con enfermedad celíaca (EC) y 79 sanos (CT), todos con vacunación previa anti hepatitis B; demostró que el 73%, 76% y 77% de pacientes respectivamente tenían anti-HBs positivo ( $>10$  UI/L), por lo que no se detectaron diferencias significativas en el porcentaje de respondedores a las vacunas contra el VHB en los pacientes con DM1, EC y el grupo control; sin embargo, se encontró una diferencia estadísticamente significativa ( $p= 0,0068$ ) en los niveles medios de HBsAb, que resultó más baja en los sujetos con DM1 ( $75 \pm 149$  UI/L) en comparación con los otros dos grupos ( $150 \pm 263 - 169 \pm 268$  UI/L). La presente investigación evidenció que 26 adultos con inmunidad al VHB tenían familiares con antecedentes patológicos de DM ( $p=0,0490$ ). Cabe mencionar que en el estudio de Zanoni y col. (49) transformaron los títulos de anti-HBs mediante log 10 ( $R$  cuadrado = 0,0520,  $F = 5,13$ ,  $p= 0,0068$ ), evidenciando que los grupos respondieron a la vacuna HB de una manera diferente. Demostrando que el título de anti-HBs en DM1 fue significativamente ( $p= 0,966$ ) menor que en los controles ( $p= 0,004$ ) y en CD ( $p= 0,013$ ). En cambio, no se detectaron diferencias significativas entre los controles y los pacientes con EC. En la presente investigación no fue posible la cuantificación de los HBs por lo se considera una limitación en el estudio. Sin embargo, surgen preguntas como que al ser los enfermos con DM un grupo de riesgo

para la infección por VHB es de trascendental importancia aclarar cómo se comporta este grupo patológico frente a la vacuna del VHB, y de esta manera garantizar que quedan protegidos frente a este patógeno.

La asociación de las concentraciones séricas de AGA con la presencia o no de inmunidad al VHB como factores de riesgo descritos en la literatura en individuos no respondedores, evidenciaron mayores concentraciones en los individuos sin inmunidad al VHB, evidenciada tanto en mujeres y hombres ( $p=0,0002$ ) al comparar con los que arrojaron inmunidad; sin embargo, al comparar entre los individuos inmunes que recibieron varias dosis o el esquema completo, las concentraciones de AGA fueron homogéneas entre ellos e incluso entre los individuos sin inmunidad. Llama la atención que en el grupo control sin inmunidad y sin antecedente de vacunación estas concentraciones fueron significativamente altas ( $p=0,0001$ ) al comparar con los individuos con inmunidad sin antecedente de vacunación por lo que se presume que en este grupo están los jóvenes que no recordaron o manifestaron el antecedente. En el estudio de Passanisi y col. (50) se recomienda aplicar dosis de refuerzo anti hepatitis B en pacientes con enfermedad celiaca, debido a que se registra baja o pérdida en la tasa de respuesta inmune al VHB.

En relación al IMC y las concentraciones de anticuerpos IgG antigliadina en el suero de adultos, se observó que resultaron muy homogéneas sin evidenciar diferencias estadísticas entre ellos, a excepción de los individuos con sobrepeso, donde se observaron concentraciones promedios más altas y significativas ( $p<0,0001$ ) al compararlas con los individuos normopeso. Sería importante investigar sobre el papel de la grasa corporal y la pauta vacunal que debería seguirse en el grupo de pacientes no respondedores a la pauta inicial de vacunación. Distintos autores ya han abierto la puerta con la administración de dosis más elevadas de vacuna a estos pacientes y con el uso de la vacunación por vía intradérmica. Hay pocos estudios en este sentido y queda por aclarar cuál sería la estrategia óptima para garantizar la protección frente al VHB del mayor número posible de pacientes. Se conseguiría de esta manera aumentar la protección frente al VHB en estos individuos, con la importante repercusión epidemiológica que ello conlleva.

Se ha querido evaluar si las concentraciones séricas de AGA podrían estar relacionadas al desarrollo o no de inmunidad al VHB y si dentro de estos factores pudieran implicarse el grupo sanguíneo y factor Rh de los individuos y el antecedente de inmunización con otras vacunas. Esta posible relación no ha sido evaluada previamente. No obstante, se pudo evidenciar falta de asociación estadística entre estas variables, en vista de que las frecuencias y concentraciones séricas de AGA, fueron similares, tanto para los grupos sanguíneos y el factor Rh identificados en los individuos estudiados y con los antecedentes de vacunación con antipolio, anti influenza, triple bacteriana, triple viral y anti amarilliza, con el desarrollo o no de la inmunidad antiVHB.

De acuerdo con los resultados obtenidos en la presente investigación se concluyó que los resultados muestran que las características demográficas como el sexo, etnia y la edad no incidieron en la presencia de inmunidad para hepatitis B en la población de adultos jóvenes y medios.

Se evidenció una alta inmunidad (76%) a través de la detección de anticuerpos anti antígeno de superficie del virus de hepatitis B (HBs), de los cuales la mitad de la población analizada estuvo asociada a antecedente de vacunación previa. Se considera muy grave que estudiantes universitarios del área de la salud no tengan inmunidad al VHB lo cual incrementa el riesgo biológico y la exposición en este grupo de riesgo incrementado.

La población analizada con inmunidad al virus de hepatitis B evidenció concentraciones séricas de anticuerpos antigliadina dentro de los valores de referencia en el 50,7% de los adultos, mientras que el 35,5% de la población arrojaron concentraciones séricas de anticuerpos antigliadina elevadas, asociadas a una hiporrespuesta frente a la vacuna antiVHB.

La presente investigación evidenció que el índice de masa corporal y los antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 1 y 2 en los jóvenes estudiados, pudieron estar asociados a la falta de respuesta inmunitaria a la vacuna anti hepatitis B.

Entre los factores identificados a la falta de respuesta a la vacunación anti hepatitis B estuvieron, el sexo, los antecedentes familiares y el índice de masa corporal al asociar con la concentración sérica de anticuerpos antigliadina obtenida y con el desarrollo o no de inmunidad al VHB, mientras que la etnia, grupo sanguíneo y factor Rh y antecedente con otras vacunas del programa nacional de inmunizaciones no arrojaron diferencias estadísticas entre los grupos.

### Conflicto de Relaciones y Actividades

Los autores declaran que la investigación se realizó en ausencia de relaciones comerciales o financieras que pudieran interpretarse como un posible conflicto de relaciones y actividades.

### Financiamiento

Esta investigación no recibió financiamiento de fondos públicos o privados, la misma fue autofinanciada por los autores.

### Referencias Bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud. Hepatitis B [Internet]. 2020 [citado 6 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/hepatitis-b>
2. World Health Organization. Los datos más recientes ponen de relieve la necesidad de actuar urgentemente a nivel mundial contra las hepatitis

- [Internet]. 2017 [citado 6 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/21-04-2017-new-hepatitis-data-highlight-need-for-urgent-global-response>
3. Ministerio de Salud Pública. Subsecretaría de Vigilancia de la Salud Pública. Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica. sistema de vigilancia SIVE-alerta enfermedades transmitidas por agua y alimentos Ecuador [Internet]. 2021 [citado 12 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/12/Inmunoprevenibles-SE-48.pdf>
  4. Fernández Nieto MI. Seroconversión de la vacuna anti- hepatitis B en el personal de salud. Enfermería Investig [Internet]. 2019;4(3):39-43. Disponible en: <https://revistas.uta.edu.ec/erevista/index.php/enfi/article/view?path=>
  5. Kolchak NA, Tetarnikova MK, Theodoropoulou MS, Michalopoulou AP, Theodoropoulos DS. Prevalence of antigliadin IgA antibodies in psoriasis vulgaris and response of seropositive patients to a gluten-free diet. J Multidiscip Healthc [Internet]. 2018;11:13-9. Disponible en: <https://www.dovepress.com/prevalence-of-antigliadin-iga-antibodies-in-psoriasis-vulgaris-and-peer-reviewed-fulltext-article-JMDH> DOI: [10.2147/JMDH.S122256](https://doi.org/10.2147/JMDH.S122256) PMID [29343966](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29343966/) PMCID [PMC5747961](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5747961/)
  6. Rowland LM, Demyanovich HK, Wijtenburg SA, Eaton WW, Rodriguez K, Gaston F, et al. Antigliadin Antibodies (AGA IgG) Are Related to Neurochemistry in Schizophrenia. Front Psychiatry [Internet]. 2017;8:104. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsy.2017.00104> DOI: [10.3389/fpsy.2017.00104](https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00104) PMID: [28674504](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28674504/) PMCID [PMC5474459](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5474459/)
  7. Murillo Saviano JA, Piedra Carvajal W, Sequeira Calderón D, Sánchez Más ES, Sandoval Loría DA. Generalidades de Enfermedad Celíaca y abordaje diagnóstico. Rev Clínica Esc Med UCR-HSJD [Internet]. 2019;9(2):64-9. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcliesmed/ucr-2019/ucr191j.pdf>
  8. Hepatitis B Foundation [Internet]. [citado 6 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.hepb.org/languages/spanish/general/>
  9. Thomas RJ, Fletcher GJ, Kirupakaran H, Chacko MP, Thenmozhi S, Eapen CE, et al. Prevalence of non-responsiveness to an indigenous recombinant hepatitis B vaccine: A study among South Indian health care workers in a tertiary hospital. Indian J Med Microbiol [Internet]. 2015;33(S1):S32-6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0255085721000694> DOI: [10.4103/0255-0857.150877](https://doi.org/10.4103/0255-0857.150877) PMID [25657153](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25657153/)
  10. Coppeta L, Pompei A, Balbi O, De Zordo LM, Mormone F, Policardo S, et al. Persistence of Immunity for Hepatitis B Virus among Healthcare Workers and Italian Medical Students 20 Years after Vaccination [Internet]. Vol. 16, International Journal of Environmental Research and Public Health. 2019. p. 1515. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1660-4601/16/9/1515> DOI: [10.3390/ijerph16091515](https://doi.org/10.3390/ijerph16091515) PMID [31035698](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31035698/) PMCID [PMC6539932](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6539932/)
  11. Liu F, Guo Z, Dong C. Influences of obesity on the immunogenicity of Hepatitis B vaccine. Hum Vaccin Immunother [Internet]. 2017;13(5):1014-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1274475> DOI: [10.1080/21645515.2016.1274475](https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1274475) PMID: [28059607](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28059607/) PMCID: [PMC5443393](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC5443393/)
  12. Arrelias CCA, Bellissimo-Rodrigues F, Lima LCL de, Silva AS da, Lima NK da C, Zanetti ML. Hepatitis B vaccination coverage in patients with diabetes mellitus. Rev Esc Enferm USP [Internet]. 2016;50(2):255-62. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/reeusp/g/Vc8m7MH8PmfsTyHWRsGCKLC/?lang=en#> DOI: [10.1590/S0080-623420160000200011](https://doi.org/10.1590/S0080-623420160000200011) PMID [27384205](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27384205/)
  13. Vitaliti G, Praticò AD, Cimino C, Di Dio G, Lionetti E, La Rosa M, et al. Hepatitis B vaccine in celiac disease: yesterday, today and tomorrow. World J Gastroenterol [Internet]. 2013;19(6):838-45. Disponible en: <https://www.wjnet.com/1007-9327/full/v19/i6/838.htm> DOI: [10.3748/wjg.v19.i6.838](https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i6.838) PMID [23430309](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23430309/) PMCID [PMC3574880](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC3574880/)
  14. Zifman E, Zevit N, Heshin-Bekenstein M, Turner D, Shamir R, Silbermintz A. Effect of a Gluten Free Diet on Hepatitis B Surface Antibody Concentration in Previously Immunized Pediatric Celiac Patients. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr [Internet]. 2020;23(2):132-6. Disponible en: <https://doi.org/10.5223/pghn.2020.23.2.132> DOI: [10.5223/pghn.2020.23.2.132](https://doi.org/10.5223/pghn.2020.23.2.132) PMID [32206625](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32206625/) PMCID [PMC7073373](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7073373/)
  15. Rousseff T, Claeys T, Vande Vijver E, Moes N, Vande Velde S, Schelstraete P, et al. Hepatitis B virus vaccination and revaccination response in children diagnosed with coeliac disease: a multicentre prospective study. Acta Gastroenterol Belg [Internet]. 2019;82(1):27-30. Disponible en: <https://www.ageb.be/ageb-journal/ageb-volume/ageb-article/114/> PMID [30888750](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30888750/)
  16. Majumdar K, Sakhuja P, Puri AS, Gaur K, Haider A, Gondal R. Coeliac disease and the liver: spectrum of liver histology, serology and treatment response at a tertiary referral centre. J Clin Pathol [Internet]. 2018;71(5):412-9. Disponible en: <http://jcp.bmj.com/content/71/5/412.abstract> DOI: [10.1136/jclinpath-2017-204647](https://doi.org/10.1136/jclinpath-2017-204647) PMID [28970297](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28970297/)
  17. Zanoni G, Contreas G, Valletta E, Gabrielli O, Mengoli C, Veneri D. Normal or defective immune response to Hepatitis B vaccine in patients with diabetes and

- celiac disease. Hum Vaccin Immunother [Internet]. 2015;11(1):58-62. Disponible en: <https://doi.org/10.4161/hv.34309> DOI: [10.4161/hv.34309](https://doi.org/10.4161/hv.34309) PMID [25483516](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25483516/) PMCID [PMC4514307](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4514307/)
18. Ortiz C, Valenzuela R, Lucero A Y. Enfermedad celíaca, sensibilidad no celíaca al gluten y alergia al trigo: comparación de patologías diferentes gatilladas por un mismo alimento. Rev Chil pediatría [Internet]. 2017;88(3):417-23. Disponible en: [https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0370-41062017000300017](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062017000300017) DOI: [10.4067/s0370-41062017000300017](https://doi.org/10.4067/s0370-41062017000300017) PMID [28737204](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28737204/)
  19. Camacho Morales R, Rodríguez Palma F, Castro Durán C, Villalobos- Jimenez M, Merenstein Hoffman Y. Enfermedad celíaca e infertilidad no explicada: papel del tamizaje. Revisión de literatura. Rev Cienc y Salud Integr Conoc [Internet]. 2020;4(3):115-22. Disponible en: <http://revistacienciaysalud.ac.cr/ojs/index.php/cienciaysalud/article/view/153> DOI: [10.34192/cienciaysalud.v4i3.153](https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v4i3.153)
  20. Martínez de Zabarte Fernández JM, García Romero R, Ros Arnal I, López Campos M, Ubalde Sainz E. Enfermedad celíaca: ¿qué características tienen nuestros pacientes en el momento del diagnóstico? Pediatría Atención Primaria [Internet]. 2016;18(70):141-9. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1139-76322016000200007](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322016000200007)
  21. Vila-Bedmar S, Giannini PK, Gallardo Gallego R, Carabaño Aguado I, Salcedo Lobato E, Germán Díaz M, et al. Pica como forma de debut de enfermedad celíaca. Pediatría Atención Primaria [Internet]. 2019;21(83):275-8. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1139-76322019000300018](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322019000300018).
  22. Miró M, Alonso-Garrido M, Lozano M, Manyes L. Estudios clínicos sobre la enfermedad celíaca (2014-2019): revisión sistemática de la prevalencia de la presentación clínica y enfermedades asociadas por edades. Rev Española Nutr Humana y Dietética [Internet]. 2020;24(3):234-46. Disponible en: <https://renhyd.org/index.php/renhyd/article/view/998>. DOI: [10.14306/renhyd.24.3.998](https://doi.org/10.14306/renhyd.24.3.998).
  23. Sierra M, Hernanz N, Gala I, Alonso L. Enfermedad celíaca. Med - Programa Form Médica Contin Acreditado [Internet]. 2020;13(1):9-15. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541220300020> DOI: [10.1016/j.med.2020.01.002](https://doi.org/10.1016/j.med.2020.01.002)
  24. Jiménez Ortega AI, Martínez García RM, Quiles Blanco MJ, Majid Abu Najj JA, González Iglesias MJ. Enfermedad celíaca y nuevas patologías relacionadas con el gluten. Nutr Hosp [Internet]. 2016;33(S4):44-8. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112016001000011](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112016001000011) DOI: [10.20960/nh.345](https://doi.org/10.20960/nh.345)
  25. Román Riechmann E, Castillejo de Villasante G, Cilleruelo Pascual ML, Donat Aliaga E, Polanco Allué I, Sánchez-Valverde F, et al. Aplicación racional de los nuevos criterios de la European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) 2020 para el diagnóstico de la enfermedad celíaca. An Pediatría [Internet]. 2020;92(2):110.e1-110.e9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403319304175> DOI: [10.1016/j.anpedi.2019.12.001](https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.12.001) PMID [31956054](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31956054/)
  26. Remes-Troche JM, Uscanga-Domínguez LF, Aceves-Tavares RG, Calderón de la Barca AM, Carmona-Sánchez RI, Cerda-Contreras E, et al. Guía clínica para diagnóstico y tratamiento de la enfermedad celíaca en México. Rev Gastroenterol México [Internet]. 2018;83(4):434-50. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0375090618301344> DOI: [10.1016/j.rgm.2018.05.005](https://doi.org/10.1016/j.rgm.2018.05.005) PMID [30197183](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30197183/)
  27. Moscoso J F, Quera P R. Enfermedad celíaca.Revisión. Rev Med Chil [Internet]. 2016;144(2):211-21. Disponible en: [https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872016000200010&lng=en&nrm=iso&tlng=en](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872016000200010&lng=en&nrm=iso&tlng=en) DOI: [10.4067/S0034-98872016000200010](https://doi.org/10.4067/S0034-98872016000200010) PMID [27092676](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27092676/)
  28. Real Delor RE. Actualización en el diagnóstico de la enfermedad celíaca. An la Fac Med [Internet]. 2016;77(4):397-402. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1025-55832016000400013&script=sci\\_abstract](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1025-55832016000400013&script=sci_abstract)
  29. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. J Pediatr Gastroenterol Nutr [Internet]. 2020;70(1):141-56. Disponible en: [https://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2020/01000/European\\_Society\\_Paediatric\\_Gastroenterology\\_24.aspx](https://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2020/01000/European_Society_Paediatric_Gastroenterology_24.aspx) DOI: [10.1097/mpg.0000000000002497](https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000002497) PMID [31568151](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31568151/)
  30. Rojas M, Oyarzún A, Ayala J, Araya M. Calidad de vida relacionada a la salud en niños y adolescentes con enfermedad celíaca. Rev Chil pediatría [Internet]. 2019;90(6):632-41. Disponible en: [https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0370-41062019005001007&lng=en&nrm=iso&tlng=en](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062019005001007&lng=en&nrm=iso&tlng=en) DOI: [10.32641/rchped.v90i6.1126](https://doi.org/10.32641/rchped.v90i6.1126) PMID [32186586](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32186586/)
  31. Lázaro YA, Piedrafita SS. Enfermedad celíaca. Med - Programa Form Médica Contin Acreditado [Internet]. 2016;12(4):168-77. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541216000445> DOI: [10.1016/j.med.2016.02.010](https://doi.org/10.1016/j.med.2016.02.010)
  32. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Hepatitis B [Internet]. 2020 [citado 16 de julio de 2020]. Disponible en:

- <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-29#up>
33. Echevarría-Mayo JM. Etiología y patogenia de las hepatitis víricas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2006;24(1):45-56. Disponible en: [file:///O213005X/0000002400000001/v0\\_201307121524/13083375/v0\\_201307121526/es/main.assets](file:///O213005X/0000002400000001/v0_201307121524/13083375/v0_201307121526/es/main.assets) DOI: [10.1157/13083375](https://doi.org/10.1157/13083375) PMID [16537063](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16537063/)
  34. La Rosa Hernández D, Del Valle Rivera L, Crespo Venegas M, Rodríguez Pelier CV, Vega Sánchez A. Marcadores serológicos de hepatopatías virales y autoinmunes en pacientes celíacos atendidos en el Instituto de Gastroenterología. *Rev Habanera Ciencias Médicas* [Internet]. 2018;17(5):669-80. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/artic le/view/2124>
  35. Ministerio de Salud Pública. Esquema de Vacunación Ecuador-2019 [citado 2 de septiembre de 2020]. Disponible en: [https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/01/ESQUEMA-DE-VACUNACION%CC%81N.DIC\\_2019.ok.pdf](https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/01/ESQUEMA-DE-VACUNACION%CC%81N.DIC_2019.ok.pdf)
  36. Sandhu HS, Roesel S, Sharifuzzaman M, Chunsuttiwat S, Tohme RA. Progress Toward Hepatitis B Control - South-East Asia Region, 2016-2019. *Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020;69(30):988-92. Disponible en: [https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6930a2.htm?s\\_cid=mm6930a2\\_w](https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6930a2.htm?s_cid=mm6930a2_w) DOI: [10.15585/mmwr.mm6930a2](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10.15585/mmwr.mm6930a2/) PMID [32730237](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32730237/) PMCID [PMC7392392](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7392392/)
  37. Instituto Nacional de Estadística y Censos. Información Censal [Internet]. [citado 12 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/informacion-censal-cantonal/>
  38. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos – WMA – The World Medical Association [Internet]. [citado 12 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
  39. Kuehn BM. Hepatitis B Recommendations Updated. *JAMA* [Internet]. 2018;319(8):762. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.0754> DOI: [10.1001/jama.2018.0754](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10.1001/jama.2018.0754/) PMID [29486046](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29486046/)
  40. Wang S, Tao Y, Tao Y, Jiang J, Yan L, Wang C, et al. Epidemiological study of hepatitis B and hepatitis C infections in Northeastern China and the beneficial effect of the vaccination strategy for hepatitis B: a cross-sectional study. *BMC Public Health* [Internet]. 2018;18(1):1088. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12889-018-5984-6> DOI: [10.1186/s12889-018-5984-6](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10.1186/s12889-018-5984-6/) PMID [30176842](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30176842/) PMCID [PMC6122542](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6122542/)
  41. Le MH, Yeo YH, So S, Gane E, Cheung RC, Nguyen MH. Prevalence of Hepatitis B Vaccination Coverage and Serologic Evidence of Immunity Among US-Born Children and Adolescents From 1999 to 2016. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2020;3(11):e2022388-e2022388. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.22388> DOI: [10.1001/jamanetworkopen.2020.22388](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10.1001/jamanetworkopen.2020.22388/) PMID [33175174](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33175174/) PMCID [PMC7658733](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7658733/)
  42. Filippelli M, Lionetti E, Gennaro A, Lanzafame A, Arrigo T, Salpietro C, et al. Hepatitis B vaccine by intradermal route in non responder patients: an update. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014;20(30):10383-94. Disponible en: <https://www.wjnet.com/1007-9327/full/v20/i30/10383.htm> DOI: [10.3748/wjg.v20.i30.10383](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10.3748/wjg.v20.i30.10383/) PMID [25132754](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25132754/) PMCID [PMC4130845](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4130845/)
  43. Pérez Rodríguez MJ. Estudio de la respuesta serológica a la vacuna de la hepatitis B en pacientes con enfermedad celíaca y diabetes mellitus tipo 1 [Internet]. [Tesis Doctoral] Alcalá-España: Universidad de Alcalá; 2015. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=100862&info=resumen&idioma=SPA>
  44. López N, Real R. Respuesta a la vacuna contra la hepatitis B en pacientes en hemodiálisis crónica. *Rev Virtual la Soc Paraguaya Med Interna* [Internet]. 2016;3(1):22-32. Disponible en: [http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2312-38932016000100003&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2312-38932016000100003&lng=es&nrm=iso&tlng=es) DOI: [10.18004/rvspmi/2312-3893/2016.03\(01\)22-032](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10.18004/rvspmi/2312-3893/2016.03(01)22-032/)
  45. Zimmermann P, Cutis N. Factors That Influence the Immune Response to Vaccination. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2021;32(2):e00084-18. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/CMR.00084-18> DOI: [10.1128/CMR.00084-18](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10.1128/CMR.00084-18/) PMID [30867162](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30867162/) PMCID [PMC6431125](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6431125/)
  46. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med* [Internet]. 2019;17(1):142. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1380-z> DOI: [10.1186/s12916-019-1380-z](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10.1186/s12916-019-1380-z/) PMID [31331324](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31331324/) PMCID [PMC6647104](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6647104/)
  47. Infantino M, Meacci F, Grossi V, Macchia D, Manfredi M. Anti-gliadin antibodies in non-celiac gluten sensitivity. *Minerva Gastroenterol Dietol* [Internet]. 2017;63(1):1-4. Disponible en: <https://www.minervamedica.it/en/journals/gastroenterology/article.php?cod=R08Y2017N01A0001#> DOI: [10.23736/S1121-421X.16.02351-5](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10.23736/S1121-421X.16.02351-5/) PMID [27845509](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27845509/)
  48. Sima H, Hekmatdoost A, Ghaziani T, Alavian SM, Mashayekh A, Zali M. The Prevalence of Celiac Autoantibodies in Hepatitis Patients. *Iran J Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 1970;9(3):157-62. Disponible en:

<https://ijaai.tums.ac.ir/index.php/ijaai/article/view/281> PMID [20952805](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20952805/)

49. Zanoni G, Contreas G, Valletta E, Gabrielli O, Mengoli C, Veneri D. Normal or defective immune response to Hepatitis B vaccine in patients with diabetes and celiac disease. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2015;11(1):58-62. Disponible en: <https://doi.org/10.4161/hv.34309> DOI: [10.4161/hv.34309](https://doi.org/10.4161/hv.34309) PMID [25483516](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25483516/) PMCID [PMC4514307](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4514307/)
50. Passanisi S, Dipasquale V, Romano C. Vaccinations and Immune Response in Celiac Disease. *Vaccines* [Internet]. 2020;8(2):278. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-393X/8/2/278> DOI: [10.3390/vaccines8020278](https://doi.org/10.3390/vaccines8020278) PMID [32517026](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32517026/) PMCID [PMC7349995](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7349995/)
51. Consejo Nacional de Planificación: Republica del Ecuador. Plan Nacional de Desarrollo 2017-2021-Toda una Vida [Internet]. 2014 [citado 2 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.planificacion.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2020/03/Plan-Nacional-de-Desarrollo-para-publicar-en-web-actualizado.pdf>

#### Autores:

**Correspondencia:** Fernández-Nieto Miriam Ivonne (Autora de Correspondencia). <https://orcid.org/0000-0002-4277-7999>. Universidad Técnica de Ambato. Facultad de Ciencias de la Salud. Carrera de Enfermería. Ambato-Tungurahua. Ecuador. E-mail: [miriamifernandez@uta.edu.ec](mailto:miriamifernandez@uta.edu.ec)

Valero-Cedeño Nereida Josefina. <https://orcid.org/0000-0003-3496-8848>. Universidad Estatal del Sur de Manabí. Facultad de Ciencias de la Salud. Carrera de Laboratorio Clínico. Jipijapa-Manabí. Ecuador. E-mail: [nereida.valero@unesum.edu.ec](mailto:nereida.valero@unesum.edu.ec)

Hidalgo-Ramírez Kathiuska Jamileth. <https://orcid.org/0000-0001-7434-6424>. Universidad Estatal del Sur de Manabí. Facultad de Ciencias de la Salud. Carrera de Laboratorio Clínico. Jipijapa-Manabí. Ecuador. E-mail: [Hidalgo-kathiuska8928@unesum.edu.ec](mailto:Hidalgo-kathiuska8928@unesum.edu.ec)

Toapanta-Figueroa Carlos Eduardo. <https://orcid.org/0000-0002-7114-9166>. Universidad Estatal del Sur de Manabí. Facultad de Ciencias de la Salud. Carrera de Laboratorio Clínico. Jipijapa-Manabí. Ecuador. E-mail: [toapanta-carlos6174@unesum.edu.ec](mailto:toapanta-carlos6174@unesum.edu.ec)

#### Contribución de los Autores:

**FNMI, VCNJ, HRKY y TFCE:** conceptualización, metodología, validación, análisis formal, investigación, curación de datos, recursos, curación de datos, redacción-revisión y edición, visualización, supervisión, planificación y ejecución, administración de proyectos, adquisición de fondos.