



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE
SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA

PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE
HEPATITIS C EN DONADORES DE SANGRE
DEL CENTRO MEDICO NACIONAL
"20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TITULO
DE LA ESPECIALIDAD EN
GASTROENTEROLOGIA

PRESENTA:

DRA. BERTHA RAQUEL DE LA PAZ IBARRA

ASESOR: DRA. MAYRA V. RAMOS GOMEZ



MÉXICO, D.F.

OCTUBRE 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TESIS:

**PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE HEPATITIS C
EN DONADORES DE SANGRE
DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
ISSSTE**

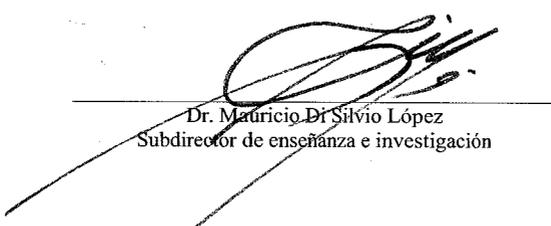
SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA

CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE" DEL I.S.S.S.T.E.

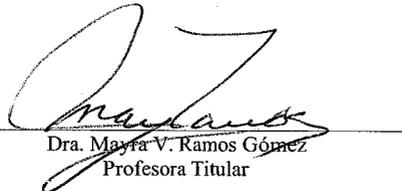
AUTOR: DRA. BERTHA RAQUEL DE LA PAZ IBARRA

HOJA DE FIRMAS

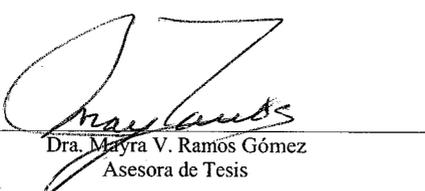
REGISTRO: 3582007



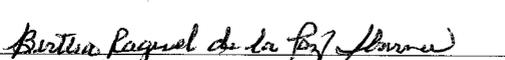
Dr. Mauricio Di Silvio López
Subdirector de enseñanza e investigación



Dra. Mayra V. Ramos Gómez
Profesora Titular



Dra. Mayra V. Ramos Gómez
Asesora de Tesis



Dra. Bertha Raquel de la Paz Ibarra
Autor

Agradecimientos

A DIOS

A mi esposo: Gabriel el compañero para toda mi vida.

A mi familia: Por su apoyo y comprensión en mi carrera.

A la Dra. Mayra Ramos Gómez: por no solo haber promovido conocimiento médico, sino también me enseñó para quienes trabajamos los pacientes.

A mis profesores: Quienes me guiaron en muchas ocasiones en mi carrera.

INDICE

I RESUMEN	5
Abstract	6
II INTRODUCCIÓN	
Prevalencia de la Hepatitis C	7
Patogenia	7-8
Variabilidad genómica	9-12
Transmisión del VHC	9-12
Pruebas diagnosticas	13-15
Tratamiento	15-16
III MATERIAL Y MÉTODOS	17
IV RESULTADOS	18-19
V DISCUSIÓN	20-21
VI CONCLUSIONES	22
VII BIBLIOGRAFÍA	23

RESUMEN

Objetivo. Determinar la prevalencia y factores de riesgo para la seropositividad del virus de hepatitis C (HVC) en donantes de sangre que acudieron al Banco de Sangre del CMN "20 de Noviembre" ISSSTE. **Material y métodos.** Se incluyeron en el estudio 18780 donadores, registrados entre el primero de Enero del 2005 al 30 de Junio del 2007, se les aplicó un cuestionario y se determinó anti-VHC. A los sujetos positivos a anti-VCH que se contactaron se les realizó un segundo interrogatorio de factores de riesgo y se obtuvieron porcentajes. **Resultados.** La prevalencia cruda fue de 0.33%. Sólo se identificaron factores de riesgo en el 57.14%% de donantes seropositivos; durante el segundo cuestionario casi un 75% declaró factores previamente negados. Los factores de riesgo más importantes para VHC fueron transfusión de hemoderivados (27.5%), trabajos dentales (22.5%) y en el 25% no se logró identificar. **Conclusiones.** Los resultados sugieren una baja prevalencia de la infección por VHC en la población estudiada.

Palabras clave: hepatitis C, donadores de sangre, factores de riesgo.

ABSTRACT

Objective. To investigate the prevalence of the hepatitis C virus (HVC) in blood donors attending CMN "20 de Noviembre" ISSSTE. **Material and methods.** 18780 donors were tested for hepatitis C virus (HCV) from January 2005 to June 2007. A questionnaire was used to collect data and HVC was detected in serum. To the positive subjects to anti - VCH who were contacted, they were realized a second questionnaire of factors of risk. We obtained percentages and assessed statistical significance. **Results.** The prevalence of HCV was 0.33 %. Only factors of risk were identified in 57.14 % of seropositive donors; during the second questionnaire almost 75 % declared before useless factors. The main risk factors were blood transfusion (27.5%) and dental procedures (22.5%), Around 25% of subjects were not possible to determinate any risk factor. **Conclusions.** The results indicate a low prevalence VHC infection in this population.

Key words: hepatitis C, donors of blood, factors of risk.

II. INTRODUCCION

La infección por el Virus de la Hepatitis C (VHC) se calcula en alrededor de 170 millones de individuos en el mundo y representa un pandemia viral (1). Se calcula que el 20% de los pacientes infectados con éste virus cursará con infección aguda, mientras que del 50 al 85% presentará cirrosis hepática a lo largo del tiempo y del 1-4% hepatocarcinoma (2,3 y 4). Es una de las causas mas frecuentes de cirrosis en nuestro país (5) y representa la cuarta causa de muerte con una tasa de 25.37 por 100 000 habitantes (6).

En México en 1992 se inician las primeras pruebas para determinar la presencia de anticuerpos contra el VHC, y fue hasta que se dio a conocer la norma oficial NOM003-SSA-1993, cuando se generaliza la detección de VHC en donadores de sangre de todo el país (7).

En México la prevalencia de ésta enfermedad aun es incierta pese a los numerosos trabajos al respecto y son escasas las investigaciones en población abierta.

El VHC fue identificado en 1988, por el grupo Michael Houghton (7) y fue hasta 1990 cuando se introdujeron pruebas de detección serológica por inmunoensayo enzimático (8y9), con lo que se disminuyó la incidencia de HVC postransfusional. El riesgo actual post transfusión se calcula de 1 por 100 000 (10 Y 11).

Basados en bibliografía nacional e internacional de trabajos realizados principalmente en donadores de sangre, la prevalencia va desde 0.47% hasta 2%(12) . En el 2001 se calculó una seroprevalencia del 0.01% en donadores de sangre utilizando pruebas confirmatorias (13).

En una revisión sistemática, publicada en 2007, donde se valorara la prevalencia de VHC en nuestro país, en personas asintomáticas y de bajo riesgo, se concluyó una prevalencia cruda del VHC que va del 0.1 – 2% y, en 73% de estos estudios la reportaron < a 1%. El Genotipo mas frecuente fue el 1, con una prevalencia de 63-70% y su subgrupo mas frecuente el 1b del 21-47% (14).

La organización Mundial de la Salud propone como cálculo una prevalencia de 0.7% en nuestro país (15).

PATOGENIA

A pesar de los avances realizados sobre la biología del VHC, sigue sin conocerse con exactitud la patogenia de la hepatitis C en lo que respecta a los determinantes de la persistencia del virus y a los mecanismos de daño hepatocelular y a la participación extrahepática. La observación de las lesiones histológicas hepáticas producidas por el VHC sugieren que éste tiene un efecto citopático directo aunque también parece que la cronicidad de la hepatitis C puede depender de la infección no citopática de células hepáticas y extrahepáticas, así como de la evasión a la respuesta inmunitaria del huésped (12).

VARIABILIDAD GENÓMICA DEL VHC. QUASIESPECIES Y GENOTIPOS.

Estudios clínicos y experimentales realizados antes y después del descubrimiento del VHC sugerían que la infección natural por VHC no induce una protección inmunológica en el huésped, pudiendo ser los individuos reinfectados en varias ocasiones con RNA-VHC homólogo o heterólogo³. No obstante, la observación en el huésped de una respuesta inmune celular y humoral vigorosa durante la fase aguda y crónica de la infección por VHC, incluyendo anticuerpos específicos contra la envuelta y linfocitos T citotóxicos multiespecíficos (CTL), sugiere que es probablemente la variabilidad viral la que juega un papel clave en la persistencia de la infección por VHC. El VHC, como casi todos los virus RNA, se caracteriza por un alto grado de heterogeneidad genómica como consecuencia de la incapacidad de la RNA polimerasa para corregir errores durante la replicación. La tasa global de fijación de mutaciones del VHC se ha calculado en aproximadamente $1,44-1,92 \times 10^{-3}$ cambios de nucleótido por posición genómica y año.

Esta tasa no es uniforme a lo largo del genoma, siendo menor en 5'UTR y C, mayor en E1 y E2 y máxima en la región hipervariable de E2 (HVR-1).

El pequeño tamaño de muchos genomas RNA, su alta tasa de mutación, y su tolerancia a la diversidad genética, favorecen el establecimiento de complejas mezclas de virus relacionados, en el mismo paciente. Como consecuencia de la baja fidelidad de la maquinaria de replicación viral, el VHC nunca está presente en vivo como una población homóloga de genomas RNA idénticos sino como una mezcla de genomas divergentes, aunque próximamente relacionados, mostrando una distribución que sigue un modelo de quasiespecies. La secuencia máster es la más frecuentemente representada dentro de la población, mientras que la secuencia consenso (promedio) es la que resulta de asignar a cada posición el nucleótido más frecuente.

La consecuencia evolutiva, a largo plazo, de esta heterogeneidad es la aparición de grupos virales genéticamente distintos o genotipos. La distribución en quasiespecies representa una ventaja adaptativa y tiene numerosas implicaciones biológicas, como el establecimiento de infección persistente por selección de mutantes de escape a los anticuerpos neutralizantes y linfocitos T, la selección de mutantes resistentes a fármacos antivirales, los cambios en la virulencia o patogenicidad del virus, y selección de mutantes de escape frente a vacunas, entre otras. La observación de mutaciones de nucleótidos y aminoácidos específicamente segregables en grupos o subgrupos en prácticamente todas las regiones genómicas del VHC ha permitido la clasificación de los VHC en genotipos y subtipos, cuyas secuencias difieren globalmente entre sí en 30 y 20%, respectivamente. En la actualidad se acepta la existencia de al menos 6 genotipos divididos, a su vez, en más de 84 subtipos. Los genotipos se denominan mediante un número (del 1 al 6), y los subtipos mediante una letra minúscula, por orden de descubrimiento (p. ej., 1a, 1b, 2a, 3a, etc.). La existencia de distintos genotipos del VHC tiene implicaciones diagnósticas, tanto a nivel serológico como molecular: La detección de RNA y su cuantificación debe dirigirse a los extremos 5' y 3' UTR (regiones mejor conservadas) mediante cebadores universales.

La reactividad frente a NS3 en los test de confirmación es menor en las infecciones por VHC genotipo 3. La determinación del genotipo viral es obligatoria para establecer la fuente de infección por técnicas de epidemiología molecular.

Los diferentes genotipos pueden aparecer en cualquier parte del mundo, pero existen diferencias en cuanto a la distribución geográfica. Los genotipos 1a, 1b, 2a, 2b, 2c y 3a constituyen el 90% de todas las infecciones por el VHC en toda América, Europa, China, antigua Unión Soviética, Japón, Australia y Nueva Zelanda. Los genotipos 1a y 1b son los causantes del 40% de todas las infecciones por el VHC en los EEUU. El genotipo 1b es especialmente prevalente en el sur y este de Europa y también en China y Japón. El genotipo 3 es altamente prevalente en zonas de Nepal, Bangladesh, India y Pakistán. En Egipto existe una alta prevalencia del genotipo 4a y tanto éste como otros subtipos del genotipo 4 se pueden encontrar más frecuentemente en África central. En Sudáfrica, el genotipo 5 es el causante de alrededor del 50% de las infecciones por el VHC. Por último, el genotipo 6 se encuentra especialmente en el sudeste asiático⁵. A pesar de las variaciones geográficas, es importante remarcar que además, existen diferencias dentro de una misma área según los diferentes grupos de población. Así, en los países occidentales destaca la mayor prevalencia del genotipo 3a entre los jóvenes, especialmente entre aquellos que son usuarios de droga por vía parenteral⁶. Aunque el genotipo no tiene influencia en la historia natural de la enfermedad, es el factor que más influye en la respuesta al tratamiento antiviral. Así, los pacientes infectados con genotipos 2 y 3 responden más rápidamente y tienen tasas de respuesta mantenida dos o tres veces superiores a las de los infectados por genotipos 1(12).

TRANSMISIÓN DEL VHC

La Ruta de transmisión mas importante es la transfusión de hemoderivados y, antes de conocerse éste virus, constituyó la forma mas importante de transmisión de infección de VHC. En un trabajo realizado en varios estados de México, esta vía de contagio se estimó en 62.2% y muestran como descendiende, al excluirse a la población hemotransfundida antes de 1995 (16). En la actualidad, en los países desarrollados el uso de drogas intravenosas, ocupan la prevalencia mas alta de VHC, la cual se calcula entre 31 a 98%(17) Otras vías potenciales de infección para la adquisición del VHC lo constituyen contacto sexual, tatuajes, perforaciones corporales, transmisión materno fetal, inhalación de cocaína, laborar en el sector salud y transplante de órganos.

En Consenso Latinoamericano de Hepatitis C en el año 2000 reportó en México la distribución de los factores de riesgo para infección por VHC en el siguiente orden de frecuencia: transfusiones 57%, ocupación de riesgo 7%, hemodiálisis 5%, uso de drogas intravenosas 2%, sexo inseguro 2%, tatuajes 1%; desconocido 26% (18).

Receptores de sangre y derivados

Antes de 1986 la incidencia de hepatitis C post-transfusional se situaba ente el 5-13%. Desde 1990, al comenzar a realizarse el estudio de marcadores serológicos de VHC la incidencia de hepatitis post-transfusional disminuyó hasta hacerse menor de un 1%. Parece que la incidencia de adquisición de la infección por VHC post-transfusión está directamente relacionada con el número y cantidad de productos sanguíneos recibidos.

Hemodiálisis

En cuanto a otras rutas yatrogénicas de transmisión, se ha observado una mayor prevalencia de VHC en pacientes en tratamiento de hemodiálisis, observándose gran diferencia entre diferentes países. Parece existir una correlación directa entre la duración de diálisis y el número de transfusiones sanguíneas recibidas y la incidencia de infección por VHC. Otros posibles mecanismos de transmisión incluyen el uso compartido de máquinas de diálisis entre pacientes positivos para VHC y otros negativos y la transmisión nosocomial por el personal de diálisis

Tatuajes y perforaciones

En cuanto a la perforación de los lóbulos de las orejas y otras partes del cuerpo, la acupuntura y el tatuaje, han sido indicados como posibles factores de riesgo de hepatitis esporádica, si el equipo utilizado está contaminado. Sin embargo, la transmisión a través de estas actividades es rara.

Riesgo en personal sanitario

El personal sanitario tiene una prevalencia similar de infección por VHC que la población general. El riesgo de adquirir la infección por VHC tras un pinchazo accidental es bajo, en torno a un 2%. Los grupos de alto riesgo incluyen entre otros a cirujanos, ginecólogos, al personal de hemodiálisis, de medicina intensiva y de salas de urgencias. Se recomienda mantener las medidas de precaución estándar o universales como medida de prevención de la infección por VHC. Si ocurre un pinchazo accidental, el uso de inmunoglobulinas o profilaxis antiviral no está recomendada. Se recomienda que tanto al individuo fuente como al expuesto se les realicen anticuerpos de VHC. Si el individuo fuente es anti- VHC positivo se recomienda realizar RNA del VHC a la persona expuesta. Se recomienda realizar RNA del VHC, anti-VHC y ALT en el momento de la exposición y de nuevo a las 2-8 semanas posteriores al pinchazo, dado que el RNA se detecta en sangre a las dos semanas postexposición. Si existe seroconversión se recomienda remitir al médico especialista para valoración.

Transmisión intrafamiliar

Aunque no está clara la ruta de transmisión, parece existir una mayor prevalencia de infección por VHC (vía no sexual)

en familiares de un paciente con VHC. La vía de transmisión es especulativa e incluiría el uso compartido de cepillos dentales, cuchillas, maquinillas de afeitarse y utensilios para el cuidado de las uñas. No hay evidencia de que estornudar, besar, compartir utensilios de comida, se asocie con la transmisión del VHC.

Transmisión sexual en grupos de bajo riesgo.

Aunque la transmisión sexual existe, parece que esta vía es poco eficaz. En cuanto a las relaciones monógamas de larga duración, en EEUU se estima una seroprevalencia de VHC del 2 al 3% entre parejas con un miembro infectado. Parece que el riesgo de infección del VHC dentro de la pareja es mayor para la mujer que para el varón. Algunos estudios muestran que las parejas de pacientes con hepatitis crónica por virus C tienen mayor riesgo de adquirir el VHC, y éste aumenta con la mayor duración de la exposición. Aunque los datos son muy contradictorios, la mayoría de los expertos creen que en relaciones monógamas de larga duración no se recomiendan modificaciones en las prácticas sexuales, excepto durante la menstruación o si hubiera ulceraciones genitales. Aunque no se recomienda el uso de preservativo debido al bajo riesgo de transmisión, sí se debe advertir a los pacientes, de que su uso disminuye el riesgo de contagio. A pesar del bajo riesgo de contagio, parece recomendado realizar estudio de anti-VHC a las parejas de los pacientes infectados.

Transmisión sexual en grupos de alto riesgo.

En EEUU se estima una seroprevalencia del 4 al 6 % del VHC entre personas con múltiples parejas sexuales. Parece existir una correlación positiva entre la infección por el VHC y el número de parejas sexuales, el hecho de no utilizar preservativos, mantener relaciones sexuales vía anal, relaciones sexuales traumáticas, historia de enfermedades de transmisión sexual, y pacientes coinfectados por VIH. En estos casos se recomienda el uso de preservativo, tanto para prevenir el contagio del VHC como de otras enfermedades de transmisión sexual.

Transmisión vertical

Todavía no conocemos la manera y el momento de transmisión materno-infantil. La transmisión perinatal del VHC de niños nacidos de madres positivas para anti-VHC ocurre en aproximadamente un 2% de los casos. Cuando una mujer embarazada tiene positivo el RNA el riesgo se incrementa hasta un 4-7%. Las cargas virales menores a 10^6 parecen disminuir mucho el riesgo de transmisión¹⁸. La influencia del genotipo viral es discutible. La coinfección materna por el VIH es un factor de riesgo para la transmisión vertical, elevando hasta el 20% el riesgo de transmisión del VHC. No está claro si la práctica de amniocentesis o una rotura prolongada de membranas están asociados con un mayor riesgo de transmisión materno-infantil. No hay estudios prospectivos que evalúen el uso de cesárea electiva para prevenir la transmisión al niño del VHC, por lo que dicha intervención no está recomendada en pacientes con infección por VHC, a menos que coexista infección por VIH.

Aunque el VHC puede ser detectado en el calostro materno, la lactancia materna no parece aumentar el riesgo de

contagio del VHC, siempre y cuando no haya heridas a nivel de la mamá. Se recomienda explicar los datos a la madre y que sea ella la que decida si dar lactancia o no.

A los niños nacidos de madres positivas para anti-VHC, se les recomienda realizar RNA de VHC a los 2 y 6 meses de vida y/o test para anti-VHC a los 18 y 24 meses. La positividad de anti-VHC previo a los 15 meses puede deberse a transferencia transplacentaria de anticuerpos de VHC.

Usuarios de drogas vía parenteral

Las personas con abuso de drogas vía parenteral no sólo tienen la mayor prevalencia de infección por VHC, sino que constituyen un potencial reservorio de VHC en la comunidad. La prevalencia varía entre el 31 y el 98%, según la localización geográfica mundial. La prevalencia de la infección aumenta de forma proporcional a la duración del abuso de drogas.

Otros grupos de riesgo

Los adictos a drogas vía oral, al ser comparados con los adictos a vía parenteral tienen menor incidencia de infección por VHC.. En cuanto a los consumidores de cocaína vía nasal, dado que con frecuencia se comparte el material de inhalación, se ha observado que hay mayor incidencia del VHC, por lo que ésta, podría ser considerada como una posible vía de transmisión del VHC.

RECOMENDACIONES DE SCREENING DEL VHC.

Dada la baja prevalencia de la infección por el VHC en la población general, no se recomienda realizar de forma rutinaria el screening de infección por VHC en mujeres embarazadas, contactos familiares de personas positivas para VHC, trabajadores de centros sanitarios ni en la población general.

Se recomienda realizar anti-VHC en grupos de alto riesgo para infección por VHC, que incluyen a usuarios de drogas vía parenteral, pacientes en hemodiálisis, receptores de transfusión y órganos antes de 1995, niños nacidos de madres infectadas por el VHC, personal sanitario expuesto al VHC y en pacientes con transaminasas persistentemente elevadas.

Parece ser recomendable detectar anti-VHC en pacientes con múltiples parejas sexuales, parejas de pacientes infectados con VHC, personas con antecedentes de tatuajes y perforaciones y usuarios de drogas de uso no parenteral y cocaína intranasal.

Dado que no existe vacuna frente a la hepatitis por virus C, es importante su prevención, recomendándose realizar programas de prevención en usuarios de drogas por vía parenteral, así como identificar a sujetos infectados, evitar la

posible transmisión perinatal, utilizar medidas universales de limpieza y métodos barrera en los centros sanitarios, y realizar programas educativos y de apoyo para modificar los factores de riesgo (12).

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Se cuenta con dos categorías de pruebas de laboratorios para la detección de infección por VHC, pruebas indirectas basadas en la detección del anticuerpos contra VHC (anti-HVC) y pruebas directas basadas en la detección del genoma del virus (RNA de VHC) o de componentes de la partícula viral (detección del antígeno core o central) (12)

El método más utilizado es la detección de anticuerpos contra VHC. Hoy día la mayoría de los bancos de sangre utilizan técnicas de inmunoensayo, que detectan anticuerpos dirigidos contra varios antígenos del VHC y con las pruebas de tercera generación se puede lograr una sensibilidad de 97% en la población de alto riesgo con una especificidad de hasta 99% (19) y ofrecen hasta cierto punto una fácil realización y bajo costo.

Sin embargo existen situaciones donde no se detecta reactividad de anticuerpos, como el periodo de ventana que sigue a una infección aguda y poblaciones de pacientes inmunocomprometidos que no generan anticuerpos detectables y es ahí donde entran los programas de escrutinio realizados en los bancos de sangre a los donadores de sangre para obtener sangre segura y contemplar como candidatos a la población de bajo riesgo (12, 18).

Técnicas serológicas

Enzimoimmunoensayos. Test de cribaje

La detección de IgG específica contra el VHC mediante enzimoimmunoensayos (EIA) continúa siendo el método más práctico para el diagnóstico de la infección por este virus. Dado que aún no es posible obtener proteínas nativas del VHC, los métodos de EIA utilizan antígenos artificiales obtenidos por ingeniería genética (antígenos recombinantes) o por síntesis química (péptidos sintéticos), o bien, mezclas de ambos, para capturar los anticuerpos anti-VHC en microplacas o micropartículas. Los primeros EIA para anti-VHC detectaban anticuerpos contra una única proteína antigénica recombinante (c-100-3). En los EIA de segunda generación (EIA-2) se incluyeron proteínas del core (c22-3) y el producto de la región NS3 (c33c). Los test de tercera generación (EIA-3), que incorporan además la proteína de NS5, son aún más sensibles por la optimización de los antígenos presentes en los EIA-27. En grupos de riesgo inmunocompetentes, la sensibilidad de los EIA oscila entre el 98 y el 100%, lo que significa que la inmensa mayoría de pacientes inmunocompetentes con infección activa por VHC pueden identificarse mediante EIA. En hemodializados e inmunodeprimidos (receptores de trasplante sólido o médula ósea y pacientes infectados por el VIH), la sensibilidad de los EIA es menor, oscilando entre un 50 y un 95% según el grado de inmunodeficiencia (12).

Test de confirmación. Inmunoblots y test para anti-E2

La asociación de un factor de riesgo percutáneo para infección por VHC con niveles elevados de ALT en un individuo anti-VHC positivo por EIA-2/3 es indicativa de infección activa por VHC en más del 98% de los casos, lo que hace innecesarios los test de confirmación. Para los donantes de sangre de bajo riesgo y transaminasas normales, se han

desarrollado test suplementarios para confirmar la especificidad del resultado del EIA. Estos son inmunoblots en los que sobre un soporte de nitrocelulosa se han fijado por separado antígenos recombinantes o mezclas de antígenos recombinantes y péptidos sintéticos (core, NS3, NS4 y NS5). Se considera positiva cuando reacciona contra al menos dos antígenos distintos, indeterminada cuando hay reactividad frente a uno solo y negativa cuando no reacciona con ninguno. Estos test tienen poco valor en inmunodeprimidos(12).

Anticuerpos de tipo IgM

El significado clínico de los anti-VHC de clase IgM dirigidos contra la proteína del core (IgM anti-core VHC) es muy dudoso. Se pueden detectar IgM anticore en el 50-90% de pacientes con hepatitis aguda C, pero también, a título más bajo, en el 50-70% de pacientes con hepatitis crónica (12).

Técnicas para la detección de antígeno core del VHC

Existe un test EIA para la detección cualitativa de antígeno del core en suero que ha demostrado ser útil para acortar el período de ventana en el cribaje de donantes de sangre. Asimismo, se ha desarrollado un EIA fluorescente capaz de detectar y cuantificar antígeno del core del VHC en el suero de pacientes con infección crónica (anti-VHC positivos). Esta técnica podría complementar a los métodos moleculares para estimar la carga viral y monitorizar el tratamiento antiviral y la recurrencia del VHC en receptores de trasplante (12).

Técnicas moleculares

La replicación del VHC en los hepatocitos induce la destrucción de esas células y libera, así, las partículas víricas hijas al medio extracelular. Al menos una parte de ellas pasan al torrente circulatorio, ofreciendo distintas dianas potenciales para el diagnóstico de laboratorio basado en la detección directa de los viriones, bien por detección de su genoma o de sus proteínas.

Durante el período ventana de la infección aguda y en el caso de los pacientes inmunodeficientes humorales, el diagnóstico por detección de anti-VHC puede fallar, requiriéndose el uso directo de pruebas de detección de virus. Asimismo, la detección de RNA del VHC es fundamental en la monitorización de la respuesta al tratamiento antiviral en la infección crónica por el VHC.

Técnicas cualitativas para RNA VHC

Como el virus de la hepatitis C circula en la sangre a niveles relativamente bajos, indetectables mediante técnicas clásicas de hibridación, el RNA viral, debe amplificarse para su detección. La técnica más empleada es la amplificación por PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) del DNA complementario (DNAc) a un fragmento del extremo 5'UTR, obtenido por retrotranscripción (RT-PCR). Numerosos laboratorios de investigación han desarrollado su propia variante

de la técnica, que difieren en el método de extracción del RNA, la selección de cebadores de 5'UTR, el tipo de PCR (simple o anillada), el perfil y número de ciclos de amplificación, y el procedimiento de detección del producto amplificado. Debido a las diferencias en la sensibilidad y especificidad de estas técnicas, ha sido imposible su estandarización para el diagnóstico rutinario en la práctica clínica. El test cualitativo para RNA VHC estandarizado y comercialmente disponible es el test Amplicor-HCVTM (Roche Molecular Diagnostics, Pleasanton, CA). Aunque la primera versión comercial de este test era menos sensible para la detección de genotipos no 1, la segunda versión es capaz de detectar hasta 50 UI/ml (aproximadamente 45 copias/ml) y detecta con la misma sensibilidad todos los genotipos. La especificidad del test Amplicor HCV de segunda generación es >97% (12).

Técnicas cuantitativas para RNA VHC

Las dos técnicas estandarizadas comerciales más ampliamente utilizadas para la cuantificación de RNA del VHC en suero o plasma son: el test Amplicor HCV Monitor 2.0 (Roche Molecular Systems, Pleasanton, CA), basado en RT-PCR y el test Quantiplex HCV RNA 2.0 (Bayer Corporation, Emeryville, CA), basado en la amplificación de señal mediante DNA ramificado (bDNA)

Dado que las diferentes técnicas cuantitativas han sido estandarizadas mediante transcritos de RNA de distinta naturaleza, longitud y secuencia, las distintas unidades de medida no representan la misma cantidad de RNA en muestras clínicas. Por ello la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido un patrón internacional de referencia para la estandarización universal de los resultados de las técnicas cuantitativas en Unidades Internacionales por ml (12).

Gracias a la excelente funcionalidad de la técnica de inmunoensayo de tercera generación para la detección de anticuerpos contra virus del Hepatitis C, las pruebas complementarias como RIBA (Recombinant Immunoblot Assay), LIA TEK (Line Immunoassay) y el NAT (Prueba de ácido nucleico que detecta la infección temprana con periodos cortos de ventana) y, que presumen de mayor utilidad, se deben aplicar solo ante la necesidad de confirmar un resultado de ELISA positiva para VHC en individuos de bajo riesgo. Debido a su pobre costo efectividad no se han estandarizado y no tienen indicación en la práctica clínica (12). Las pruebas que se basan en la biología molecular (PCR cualitativo y cuantitativo, son obligadas para confirmar la enfermedad, así como definir el genotipo y valorar la respuesta al tratamiento antiviral (12).

El tratamiento de la hepatitis crónica por virus C, ha experimentado cambios notables desde que Hoofnagle inició el tratamiento de la hepatitis crónica no A no B con interferón en 1996 (1). La disponibilidad desde 2001 de los interferones pegylados ha supuesto otro paso importante en esta escalada, sentando las bases de tratamiento actual de la hepatitis C, situándolos en tasas de respuesta viral sostenida (RVS). La RVS para el genotipo 1 es del 42-46% y del 76-82% para

el genotipo 2 y 3. La pauta fácil de 6 a 12 meses atendiendo al genotipo es la que utilizamos y está perfectamente documentada, pero la aplicación de la cinética viral está permitiendo el conocer mejor el tratamiento e identificar pacientes que pueden ser tratados con pautas mas cortas y por el contrario otros que debemos alargar en el tratamiento, pero es en definitiva aun motivo de investigación (21).

La determinación de la carga viral en la semana 12 es de gran valor en predecir la respuesta y sobre todo la no respuesta en caso de positividad en dicha semana.

En los bancos de sangre es donde se realiza la detección mas importante del VHC y, ofrece una excelente oportunidad para diagnosticar a los portadores asintomáticos antes de llegar a la cirrosis hepática (20), así como determinar las principales vías de transmisión para diseñar estrategias para la prevención de esta infección.

La detección VHC en los bancos de sangre, sigue siendo una importante línea de investigación que identifica a los sujetos infectados y ofrece una gran oportunidad de estudio y manejo de la enfermedad según su etapa clínica.

III. MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio observacional, prospectivo, descriptivo, abierto y transversal, del primero de Enero del 2005 al día 30 de Junio del 2007; se incluyó en el estudio a un total de 18 780 sujetos de ambos sexos, aprobados en el cuestionario del Banco de Sangre de este CMN 20 de Noviembre. Los pacientes incluidos en la muestra resultaron positivos para anticuerpos para VHC, mediante ELISA 3ª generación..

Se excluyó a todos aquellos sujetos que fueron rechazados por exploración física y cuestionario establecido por el Banco de Sangre.

La eliminación de sujetos fue considerada en aquellos casos a los que no se les detectó serología positiva para virus de hepatitis C mediante la prueba de ELISA de 3ra generación en dos determinaciones (doble reactividad positiva).

Se recopilaron los resultados positivos para hepatitis C de donadores que acudieron al banco de sangre en el periodo comprendido del 1ero de enero del 2005 al 30 de junio del 2007. Posteriormente se identificó a todos los pacientes que no acudieron por el resultado de sus estudios al banco de sangre y se localizaron vía telefónica o mediante telegrama, obteniendo la información de los teléfonos y domicilios, del sistema electrónico de dicho servicio.

Una vez localizado al donador, se programó una cita, donde se informó del resultado a los que no se logró contactar personalmente y a todos se le aplicó un cuestionario dirigido a los factores de riesgo para la transmisión del VHC, donde a su vez se revaloraron los factores de riesgo que algunos omitieron intencionadamente durante el cuestionario de autoexclusión realizado por el mismo Banco de Sangre, para ser admitidos como donadores y se les instruyó para acudir al servicio médico correspondiente, según su derechohabencia para recibir atención medica oportuna de acuerdo a la etapa en que se encontró de la enfermedad.

En el cuestionario aplicado se incluyó el nombre del sujeto, sexo, edad, derechohabencia, mes y año de donación, así como los principales factores de riesgo de transmisión del VHC, seleccionando entre uno o varios factores posibles.

Todo el equipo necesario es el utilizado en banco de sangre para las pruebas de escrutinio, incluyendo reactivos para la determinación de antígeno de superficie de hepatitis C(Ortho HCV 3. ELISA Test. System with Enhanced SAVE

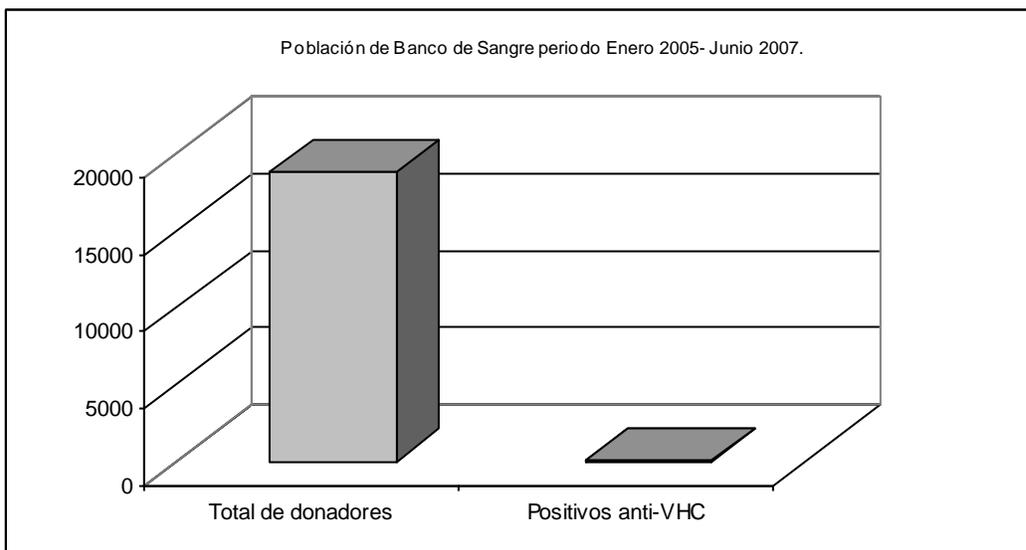
Los estudios se realizaron de manera rutinaria en el banco de sangre del CMN 20 DE NOVIEMBRE, los gastos telefónicos y de telegrafía corrieron a cargo del investigador principal.

Con respecto a los pacientes incluidos en la muestra, se manejó de manera confidencial el resultado del banco de sangre y se le dio exclusivamente al donador por vía telefónica o mediante la cita que se logró con el envío del telegrama donde se solicitó que acudieran al servicio de Gastroenterología del Centro medico Nacional "20 de Noviembre" para informarle sobre los resultados obtenidos en el Banco de Sangre acerca de su donación y, de la misma manera se efectuó la aplicación del cuestionario. Éstos firmaron de conformidad un documento en donde se les hace de su conocimiento el empleo que se le daría a la información recabada, logrando su consentimiento y la realización del estudio en tiempo y forma durante el periodo especificado en el marco temporal de la investigación.

IV. RESULTADOS

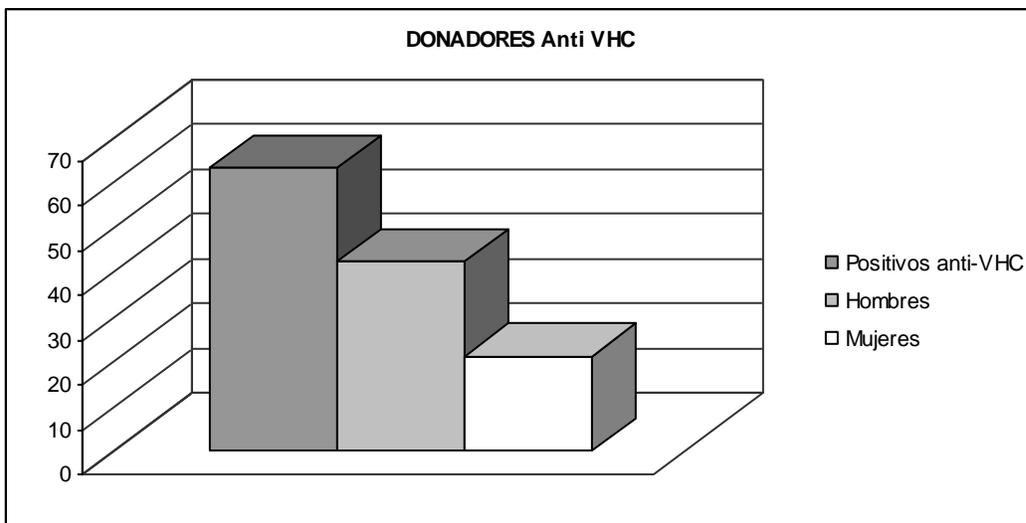
De un total de 18 780 donadores potenciales, 63 sujetos (0.33%) fueron positivos al anticuerpo contra el Virus del Hepatitis C (Anti VHC) como se muestra en la gráfica 1, de los cuales 42 (66.67%) eran del sexo masculino, y 21 (33.37%) del femenino (gráfica 2).

Del total de positivos a Anti VHC, solo fue posible localizar a 36 sujetos (57.14%), de los cuales 23 (63.89%) eran hombres y 13 (36.11%) mujeres, con una edad promedio de 42.78 años y un rango de edad de 19 a 62 años.



Gráfica 1.

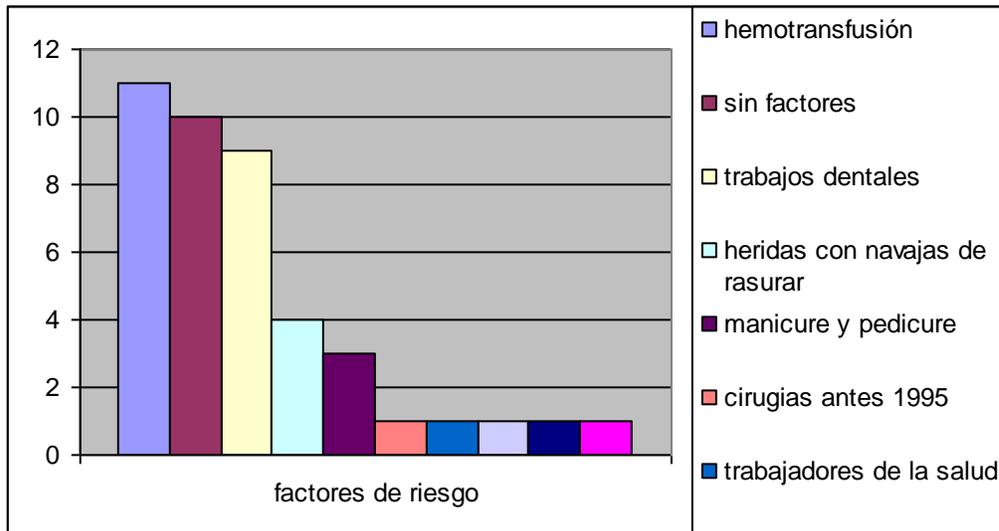
POBLACIÓN POSITIVA A ANTI-VHC DE LOS DONADORES DEL BANCO DE SANGRE DEL CMN "20 DE NOVIEMBRE" DEL PERIODO COMPRENDIDO DE ENERO 1, 2005 AL 30 DE JUNIO 2007.



Gráfica 2.

Los factores de riesgo identificados para la infección por VHC (se muestran en la gráfica 3), la transfusión de hemoderivados ocupó el lugar mas alto, con 27.5%, seguido de factores aparentemente no identificados, con un valor estadísticamente significativo del 25%. Los trabajos dentales de 22.5%, heridas realizadas en estéticas durante el corte de cabello con rastrillos o navajas de rasurar de uso público 10%, manicure y pedicure realizados con instrumental de uso público y de dudosa esterilización de 4.5% y el resto, tatuajes, múltiples parejas sexuales, pearcings, trabajadores de la salud y cirugías antes de 1995, ocuparon cada una el 2.5% de los factores de riesgo para la tener la infección. Todos los sujetos encuestados negaron antecedente de acupuntura.

FACTORES DE RIESGO ENCONTRADOS EN LA POBLACION DE DONADORES DEL BANCO DE SANGRE DEL CMN"20 DE NOVIEMBRE" ANTI-VHC POSITIVOS



Gráfica 3.

V. DISCUSION

Del análisis de la población de donadores de sangre en un hospital de tercer nivel, es muy importante, pues independientemente de que hace posible determinar la prevalencia de la infección y tener un mejor control de calidad sobre la sangre, puede contribuir a identificar otros factores que juegan un papel importante en la transmisión de los virus, así como los mecanismos mediante los cuales se puede incidir en la prevención.

La prevalencia de infección por VHC encontrada en este estudio (0.33%), es similar a la publicada en otros trabajos similares realizados en nuestro país a poblaciones de bajo riesgo (menor al 1%). De manera particular, éste trabajo arrojó una prevalencia ligeramente menor comparada con el trabajo realizado en este mismo hospital de 1996 a 2003, el cual mostró una prevalencia para anti VHC en donadores de sangre de 0.84%, donde solo se identificaron factores de riesgo en 36.16% de donantes seropositivos. Los factores de riesgo de dicho trabajo fueron antecedente de transfusión, cirugía dental, o relaciones sexuales con meretrices.

Una posible explicación de las diferencias observadas en la prevalencia de VHC en nuestros trabajos, es que en el Banco de Sangre de nuestro hospital realiza una valoración cada vez más rigurosa a los candidatos a donadores, aceptando solo a aquellos de aparentemente bajo riesgo y que superen las pruebas bioquímicas, examen físico y cuestionario implementados para tal fin.

Los factores de riesgo encontrados en este estudio son similares a los notificados en la literatura sobre la infección por VHC, en el grupo de donadores estudiados anti-VHC positivos, las transfusiones sanguíneas se presentaron como causa mayor, seguida de los procedimientos dentales. Así mismo, llama la atención que en un grupo importante de donadores infectados negó factores de riesgo aparentemente, sin embargo se debería buscar de manera más detallada si en realidad estos no existen, pues negaron factores tan comunes como el nunca haber recibido atención dental.

Es importante realizar énfasis, que la mayoría de la población positiva a anti VHC, en este trabajo, ocultó información muy valiosa, y que hubiera podido descartar al individuo antes de realizar las numerosas pruebas reglamentarias en los bancos de sangre, ya que la transfusión de hemoderivados antes de 1995, continúa a la cabeza de los principales factores para la adquisición de la infección en este grupo de pacientes, por lo que deberán diseñarse cuestionarios capaces de detectar más factores de riesgo, con mayor número de preguntas que obliguen a detectar directamente los factores de riesgo más importantes.

Por otra parte, de los pacientes positivos anti-VHC, sólo fue posible localizar al 57.14% y no se pudo identificar ningún factor de riesgo. Los domicilios y números telefónicos para contactar a los sujetos fueron obtenidos directamente de la información que éstos otorgaron al banco de sangre. Sin embargo al intentar contactarlos a los teléfonos proporcionados, no se les conocía y los telegramas enviados en un segundo intento por localizarlos, nunca fueron contestados. Esto obliga al Banco de Sangre a realizar un escrutinio más estricto y completo sobre la información que los candidatos a donadores proporcionen, confirmarla con identificaciones oficiales y de ser posible comprobantes de domicilio.

El hallazgo de una mayor frecuencia de positividad en los grupos de 19 a 62 años y en el sexo masculino se explica por el hecho de que los hombres jóvenes son los que suelen acudir a donar sangre y los que mantienen además, una actividad sexual más intensa, lo cual coincide con lo señalado en la literatura en cuanto a que cada vez se sostiene con mayor fuerza el planteamiento de que este virus se transmite a través de las relaciones sexuales, aunque en nuestro trabajo sólo el 2.5% tuvo relaciones sexuales de riesgo.

La supremacía de pacientes asintomáticos se corresponde con los resultados de otros autores, quienes afirman que esta afección se considera hoy en día una pandemia silente y las pocas variaciones en las cifras de transaminasas no constituyen un elemento importante en la detección de este proceso.

Por otro lado, la ocupación careció de significado en nuestra casuística, con apenas 1 paciente que laboraba en una institución de la salud, como también se ha encontrado en otros trabajos.⁹⁻¹¹

Los factores de riesgo como tratamiento parenteral, estomatológico o quirúrgico pueden estar presentes en la adquisición del virus C de la hepatitis.^{9,10}

Sobre la base de los datos obtenidos se recomienda divulgar más ampliamente todo lo relacionado con la hepatitis C en nuestro centro de salud, a fin de evitar infecciones a través de los diversos procedimientos citados, así como incrementar la educación sanitaria dirigida a grupos con riesgo de adquirir la enfermedad

VI. CONCLUSIONES

En conclusión el grupo estudiado mostró que:

1. La prevalencia de infección por VHC encontrada en este estudio (0.33%) es baja, pero dentro del rango a la publicada en otros trabajos similares realizados en nuestro país a poblaciones de bajo riesgo (menor al 1%).
2. La principal vía de transmisión fue la transfusión de sangre y sus derivados, seguida de procedimientos dentales. Sin embargo en comparación con el trabajo similar realizado en este banco de sangre 2 años previos a éste, también encontró las relaciones sexuales de riesgo, siendo en éste trabajo apenas el 2.5%.
3. Solo el 57.14% de los sujetos anti- VHC positivos fue localizado, otorgando al banco de sangre teléfonos y domicilios falsos, por lo que deberán realizarse mejores screenens, debiendo solicitarse identificación oficial y comprobantes de domicilios.
4. De los pacientes localizados, un porcentaje valioso, ocultó información significativa, siendo en este grupo de pacientes el principal factor de riesgo para VHC la transfusión de hemoderivados antes de 1995 (27.5%), por lo que deberán realizarse cuestionarios mas completos y concientizar a los donadores a ser honestos al momento de realizarse el screenen.
5. El antecedente de cirugía sin ningún otro factor de riesgo asociado ocupa un lugar aunque bajo, del 2.5% y tal vez traduzca un importante porcentaje de pacientes sin causa aparente para la infección.

VII. BIBLIOGRAFIA

1. Marin y López. Hepatitis C seroprevalence in accepted versus deferred blood donor candidates evaluated by medical history and self-exclusion form. *Transfusion*. Vol 44, Sept 2004.
2. Memon MI y Memon MA. Hepatitis C: an epidemiological review. *J Viral Hepat* 2002; 9: 84-100.
3. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36:35s-46s.
4. Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: 21s-9s.
5. Méndez SN, Aguilar RJ, Reyes A, y cols. Etiology of liver cirrhosis in Mexico. *Ann Hepatol* 2004; 3:30-33.
6. Secretaría de Salud. Dirección General de información en Salud. Elaborada partir de la base de datos de defunciones, INEGI/Secretaría de Salud.
7. Institutos Nacionales de Salud y Asociación Mexicana de Hepatología. Nacional Consensus in hepatitis C. *Ann Hepatol* 2002; 3:148-154.
8. Ezzell C. Candidate cause identified of non-A, non-B hepatitis. *NATURE* 1988;333:195
9. Alter HJ. To C or not to C; these are questions. *Blood* 1995;85:1681-95.
10. Jackson BR, Busch MP, Stramer SL, AuBuchonJP. The cost effectiveness of NAT for HIV, VHC and HBV on whole blood donations. *Transfusion* 2003; 43:721-9.
11. Dodd RY, Notari EP, Stramer SL, Current prevalence and incidence of infectious disease markers and estimated window period risk in the American red Cross blood donor population. *Transfusion* 2000;40:1157-60.
12. Garcia-Retortillo, Forns X. Variabilidad genómica e historia natural de la infección por el virus de la hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol* 2002; 25: 514-520
13. Marin-López. Bancos de Sangre. Consenso de Hepatitis C. *Rev Gastroenterol Mex*. 2002; 67 (2):11-12.
14. Chiquete E, Panduro A. Low prevalence of anti-hepatitis C virus antibodies in Mexico: A systematic review. *Intervirolgy*. 2007;50(1):1-8. Epub 2006 Nov .
15. World Health Organization: *Weekly Epidemiological Record*. 1999;74:241-428 <http://who.int/wer>. Acceso en Julio de 2004.
16. Vera de Leon L y cols. Epidemiologic and situational panorama of hepatitis C in Mexico. *Rev Gastroenterol Mex*. 2005 Jan-Mar;70(1):25-32.
17. *MJ Epidemiologia of Hepatitis C in the West*. *Sem Liv Dis* 1995;15:5-14.
18. Hernandez-Lugo y cols. Hepatitis C en el contexto de la donación sanguínea. *Rev Med Inst Mex Seguro soc* 2006; 44(2):3-6.
19. Pawlotsky JM. Use and interpretation of virologic test: Proceedings of the June 10-12, Management of Hepatitis C: 2002.NIH Consensus Development conference Update.
20. Contreras AM. Anticuerpo a hepatitis C: ¿verdadero o falso positivo? Nuevas estrategias de Diagnostico. *Rev Inv Clin* 2006;58:2, 153-160.
21. Rise Stribling, Treatment of Hepatitis C Infection. *Gastroenterol Clin N Am* 35 (2006); 464-488.