

11215 6
2ej



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**División de Estudios de Postgrado
Facultad de Medicina**

**“ANTICUERPOS CONTRA EL VIRUS DE LA
HEPATITIS C EN DONADORES VOLUNTARIOS
DE SANGRE, SU SIGNIFICADO CLÍNICO,
BIOQUÍMICO E HISTOLÓGICO”**

**T E S I S :
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
GASTROENTERÓLOGO**

**P R E S E N T A :
DR. ANDRÉS RAMÍREZ AHUACTZIN**

**SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA
CENTRO MEDICO NACIONAL
“20 DE NOVIEMBRE”
ISSSTE**



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

26/11/99 1999



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

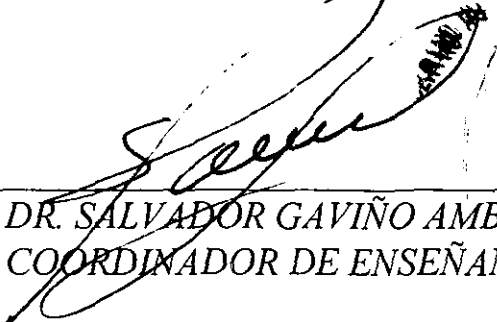
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

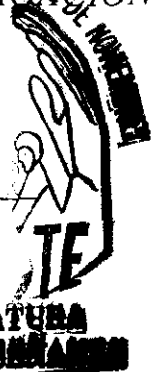
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

RECIBIDO
NOV. 17 1988

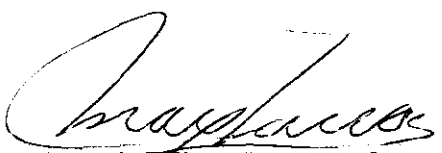
JEFATURA DE LOS SERVICIO DE ENSEÑANZA


DR. HUMBERTO HURTADO ANDRADE
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN


DR. SALVADOR GAVIÑO AMBRIZ
COORDINADOR DE ENSEÑANZA


JEFATURA DE ENSEÑANZA


DR. RAÚL GUTIÉRREZ GUTIÉRREZ
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN


DRA. MAYRA V. RAMOS GÓMEZ
TITULAR DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD
Y ASESOR DE LA TESIS

AGRADECIMIENTOS

A DIOS:

Por su infinito amor, por haberme prestado vida para concluir otro escalón de mi profesión.

A ti Madre:

Con gran cariño y veneración infinita, por tu amor sin paz, tu comprensión y apoyo, pilar de mi vida hecho entereza.

A ti Padre:

Con cariño y gratitud inmensa a este hombre que escogió el camino de ser justo, recto y honesto. Padre, Maestro y Amigo.

A mis Hermanos Beli, Edgar y Donato:

Con gran cariño y amor, por su apoyo incondicional, porque encuentren su propio camino en el que haya felicidad, amor, comprensión, dignidad y sobre todo la capacidad de luchar ante la vida.

A mi Alma Mater:

Al Centro Medico Nacional "20 de Noviembre" del Instituto de Seguridad Social al Servicio de los Trabajadores del Estado, que hoy avala mi especialidad.

Frondoso árbol, del cual soy fruto, en sus unidades clínicas forje mi profesión.

A mis Profesores:

Por contribuir con gran entusiasmo en el camino de mi formación, puerta de la superación que día a día llega a una meta. Con gran admiración y respeto a los Drs. Manuel Castellanos Neri, Ramón Boom Garduza, Juan Ramón Aguilar Ramírez, Tomas Cortes Espinosa y a la Dra. Mayra V. Ramos Gómez.

Al Dr. Humberto Hurtado Andrade por haberme brindado valiosas oportunidades.

A los Pacientes:

Por ser un libro abierto con inagotables conocimientos adquiridos sin egoísmo y por la confianza que me dispensan durante el tratamiento, en su tolerancia y amor que me permiten el aplicar y perfeccionar mis conocimientos cotidianamente.

A mis Amigos:

*Por el amor fraterno que nos une y todos los momentos felices
que compartimos y para que al paso del tiempo continuemos unidos.*

*Con admiración y respeto a las Dras. Silvia Portillo Ramírez, Carmen
Cruz Parada, Elizabeth I. Cordera Padilla, Irene Anaya, Drs. Manuel de los
Santos Cruz, Hugo Avalos y Alberto Barroso.*

ANTIBODIES AGAINST HEPATITIS C VIRUS IN VOLUNTEER BLOOD DONORS, THEIR CLINICAL, BIOCHEMICAL AND HISTOLOGICAL SIGNIFICANCE. Drs. Ramirez Ahuactzin, Andres*; Ramos- Gomez, Mayra V*; Castellanos Neri, Manuel*; Moreno-Villalay Lourdes°; Carrillo Rosales, Ma. Teresa°; Villantes Pineda, Silvia°; Sanchez-Cisneros, Rodolfo°. Gastroenterology Department*, Blood Bank° and Anatomic pathology°° from CMN 20 de Noviembre, ISSSTE, Mexico, D.F.

OBJECTIVE To evaluate the clinical, biochemical and histological significance of volunteer blood donors with anti- HCV referred from Blood Bank to Gastroenterology Department from CMN " 20 de Noviembre ". **MATERIAL AND METHODS** 15 donors with Anti- HCV by ELISA II confirming their persistent positivity against Anti HCV antibodies a year after their detection by means of RIBA II and ELISA III tests were studied prospectively; clinical history, hepatic biochemistry and periodical determinations of ALT were made, and also quantitative PCR with a positive result in thirteen and hepatic biopsy to all of them evaluated with the histological activity index were practiced. They were divided in two groups according to the ALT value: group 1 with a level equal or less than to 1.5 the normal value; group 2 with a level higher than 1.5 the normal value. **RESULTS** Of the 15 studied donors, 12 men and 3 women with a mean age of 35 years (24- 40), none had a blood transfusion history, 12 had another parenteral risk factor, in 3 no risk factor to acquire HCV infection was identified, all had a dental manipulation history. They stated fatigue (46.7%) and hepatomegalia was found in 26% of cases. ALT serum level was normal in 8 patients (53%), 5 of them had AST elevation, alkaline phosphatase elevation was found in all of them with an average of 110 IU/L, HCV RNA was detected in 87% of participants, in all patients of group 1 and in 75% of group 2. Histological examination showed chronic hepatitis in 87% of them, with more severe findings in the group with a high ALT (71.4% Vs 37.5%). Two participants with no HCV- RNA and abnormal ALT had hepatic steatosis. By logistic regression analysis it was observed that HCV RNA existence and ALT level correlate independently with chronic hepatitis existence.

KEY WORDS Chronic hepatitis C, Volunteer blood donors, ALT, Hepatic biopsy, PCR.

ANTICUERPOS CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS C EN DONADORES VOLUNTARIOS DE SANGRE, SU SIGNIFICADO CLÍNICO, BIOQUÍMICO E HISTOLOGICO. Drs. Ramírez- Ahuactzin, Andrés; Ramos- Gómez, Mayra V*; Castellanos- Neri, Manuel*; Moreno- Villalay Lourdes°; Carrillo- Rosales, Ma. Teresa°; Villantes- Pineda, Silvia°; Sánchez- Cisneros, Rodolfo°. Servicio de Gastroenterología*, Banco de Sangre° y Anatomía Patológica° del CMN 20 de Noviembre, ISSSTE, México, D.F.*

OBJETIVO Evaluar el significado clínico, bioquímico e histológico de donadores voluntarios de sangre con Anti-VHC referidos del Banco de Sangre al servicio de Gastroenterología del CMN "20 de Noviembre". MATERIAL Y MÉTODOS Se estudiaron prospectivamente 15 donadores con Anti-VHC por ELISA II, confirmándose un año después de su detección, mediante examen de RIBA II y ELISA III su persistente positividad contra anticuerpos Anti-VHC, se realizó historial clínico y determinaciones periódicas de ALT, se practicó PCR cuantitativo con resultado positivo en trece y biopsia hepática a todos ellos, evaluadas con el índice de actividad histológica. Se dividieron en dos grupos según el valor de ALT: grupo 1 con nivel igual o menor a 1.5 del valor normal, grupo 2 con nivel mayor a 1.5 del valor normal. RESULTADOS De los 15 donadores estudiados, 12 hombres y 3 mujeres con edad mediana de 35 (24-40), ninguno tenía antecedente de transfusión sanguínea, 12 tenían otro factor de riesgo parenteral, en 3 no se identificó algún factor de riesgo para adquirir infección del VHC, todos tenían antecedentes de manipulación dental. Referían fatiga el 46.7% y se halló hepatomegalia en 20.6% de los casos. El nivel sérico de ALT fue anormal en 8 pacientes (53%), 5 de ellos tenían elevación de AST, se encontró elevación de la fosfatasa alcalina en todos ellos con un promedio de 110 IU/L, El RNA del VHC se detectó en 87% de los participantes, en todos los integrantes del grupo 1 y en 75% del grupo 2. El examen histológico mostró hepatitis crónica en 87% de ellos, hallazgos más severos en el grupo con ALT elevada (71.4 vs 37.5%). Dos participantes Sin RNA-VHC y ALT anormales tuvieron esteatosis hepática. En análisis de regresión logística se observó que la presencia de RNA-VHC y el nivel de ALT correlacionan en forma independiente con la presencia de hepatitis crónica.

PALABRAS CLAVE Hepatitis crónica C, Donadores voluntarios de sangre, ALT, Biopsia hepática, PCR.

INTRODUCCIÓN

La mayoría de donadores voluntarios de sangre a los que se detecta Anticuerpos contra el Virus de la Hepatitis C (Anti-VHC) no presentan signos o síntomas de enfermedad hepática (1), pero al estudiarlos, en una proporción de ellos se documenta hepatitis crónica y cirrosis hepática compensada (2-8).

En Estados Unidos de América al identificar donadores con Anti-VHC, se les informa su estado serológico, recomendándoles atención médica (9). Estudios previos muestran que en 60-80% el nivel sérico de alaninoaminotransferasa (ALT) tiene elevaciones fluctuantes y persistentes en seguimiento de 6 meses, indicando bioquímicamente la presencia de hepatitis crónica (10-16).

El análisis inmunosorbente ligado a enzimas de segunda generación (ELISA II) detecta en suero el Anti-VHC en 80-90% de personas infectadas, pero no discrimina infección activa o pasada (17-21). Pero por medio de reacción de cadena de la polimerasa (PCR) se determina el RNA-VHC en suero (10-16), convirtiéndose en el único marcador que discrimina proceso activo de contacto pasado, y el estudio histopatológico del hígado reporta hepatitis crónica en la mayoría de ellos, en ausencia de síntomas e independientemente del nivel de ALT (21-27). También se ha reportado viremia persistente asociada a niveles de ALT y biopsia hepática normales estableciendo la controversial existencia de portadores sanos del VHC (16, 28). El aplicar exámenes tipo inmunoblot como RIBA de 2da. generación con resultado positivo y posteriormente realizar análisis histopatológico hepático correlaciona en 80% de los casos con daño hepático crónico (26, 29-30).

En México la prevalencia de Anti-VHC entre donadores voluntarios en Bancos de Sangre usando pruebas de inmunoensayo de 2da. generación es aproximadamente del 0.25-1.77% (31-33). De tal forma que es imperativo implementar protocolos de estudio para definir la historia natural de la Hepatitis Crónica en esta población. Por lo que iniciamos un estudio en donadores voluntarios de sangre en que se detecta Anti-VHC.

MATERIAL Y MÉTODOS

Los donadores voluntarios de sangre determinación de Anti-VHC por ELISA-II positiva(Ortho Diagnostic Co. Raritan, NJ.), en el Banco de Sangre del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" de Enero 1995 a Diciembre 1996, se invitaron vía telefónica a acudir a la consulta externa de Gastroenterología donde se explicó el significado de la determinación positiva de Anti-VHC. Si eran derechohabientes del ISSSTE y aceptaban ingresar al estudio firmaron su consentimiento, excluyéndose seropositivos al AgsHB o Anti-VIH, embarazo, historia de usar antivirales, enfermedad sistémica o condiciones que contraindicaran el realizarles biopsia hepática. Se les entrevisto con un cuestionario estructurado para identificar factores de riesgo conocidos y potenciales para infección de VHC: historia familiar de enfermedad hepática, ocupaciones anteriores y actual, punción inadvertida con objeto hemocontaminado, punción de oreja, tatuajes, uso de drogas endovenosas, acupuntura, promiscuidad sexual y homosexualidad, enfermedades de transmisión sexual, tratamientos dentales, uso de jeringas no desechables, historia de hepatitis, admisión hospitalaria y cirugías previas, transfusión de derivados sanguíneos, donación previa y/o remunerada. Así mismo se detectó posibles causas no vírales de elevación de ALT (por ejemplo: obesidad, consumo de drogas o alcohol), consumo de medicamentos y en examen físico se buscaron estigmas de hepatopatía crónica. Se recuperaron los resultados de aminotransferasas tomados cuando fueron identificados con Anti-VHC y se les realizó examen de ELISA III y RIBA II para confirmar su persistente reactividad de Anti-VHC que se realizaron e interpretaron según sus instrucciones de manufactura. Se determinó bioquímica hepática, cuenta plaquetaria, tiempo de protrombina, cinética de hierro, ANA, AMA, AML, IgG, IgM y en dos ocasiones más con intervalos de 1-4 meses sus niveles de ALT.

Con resultado positivo por ELISA III y RIBA II se subrogó examen cuantitativo de PCR para determinar la carga viral del VHC (SmithKline, Beecham Corp.), con sensibilidad para detectar 500 copias/ml de suero y se hospitalizaban para realizar biopsia hepática. Los especímenes obtenidos se teñían con hematoxilina-eosina, perls y masson; Su evaluación histológica la efectuó un patólogo que desconocía los datos clínicos, serológicos y bioquímicos de los donadores, usando los criterios del índice de actividad histológica (IAH) (34).

En el anexo 1 se muestra la cédula de recolección de datos y en los anexos 2 y 3 las cartas de consentimiento de ingreso al estudio y de realización de biopsia hepática.

Este estudio fue aprobado por el comité de investigación del CMN "20 de Noviembre" del ISSSTE.

Al analizar se formaron dos grupos según los niveles de ALT antes de realizar biopsia hepática: Grupo I: Valores normales o con elevación no mayor a 1.5 del valor normal. Grupo II: Valores con elevación mayor a 1.5 del valor normal.

Las variables cuantitativas se expresan como medias, rangos y se comparan por análisis de varianza corregido por T de Student. Las variables cualitativas se analizan con χ^2 , analizada con test de corrección de Yates y prueba exacta de Fisher, el intervalo de confianza (CI) apropiado es de 95%. Análisis univariado y análisis de regresión logística. El análisis estadístico se efectuó por el programa computarizado EPI- INFO.

" ANTICUERPOS VHC (+) EN PACIENTES ASINTOMATICOS, SU SIGNIFICADO CLÍNICO,
BIOQUÍMICO E HISTOLOGICO "
CENTRO MEDICO NACIONAL " 20 DE NOVIEMBRE " I S S S T E .

Nombre del paciente : _____ Edad : _____ Sexo: M- F
Lugar de origen : _____ Residencia en los últimos 5 años : _____
Dirección actual : _____ Teléfono : _____ Estado civil : S, C, D, UL,
/ _____
Grado de estudios : _____ Religión : _____
No. de Expediente : _____ No de folio : _____

I.- Antecedentes :

Alcoholismo : Si- No, Volumen promedio/ día: _____ Gramos consumidos.: _____
Tipo de bebida: brandy, cerveza, coñac, ginebra, jerez, licor de frutas, ron, oporto,
equila, vermouth, vino, vodka, whisky.
Internamiento en instituciones penales : Si- No. Usa drogas IV : Si- No.
Perforación del lóbulo de la oreja : Si- NO. Tatuajes : Si- No.
Promiscuidad Sexual : Si- No. No. de parejas sexuales : ____.
Enfermedades sexuales : Si- No. _____ Preferencia sexual: M- F.
Pareja con prácticas de alto riesgo : Si- No _____ Violación sexual: Si- No.
Donación previa Si- No Ex-donador remunerado : Si- No
Uso de jeringa de vidrio : Si_ No. Inmunizaciones : Si- No
Transfusiones : Si- No. Alergias : Si- No _____
Antecedente de Hepatitis : Si- No. Antecedente de Tb : Si- No
Cirugías o traumatismos : Si- No _____ Procedimientos dentales: Si- No
Admisión hospitalaria previa : Si- No Ocupación : _____
Punción con objeto hemocontaminado : Si- No _____

II.- Sintomatología : 0= Ausencia, 1= Leve, 2= Moderada, 3= severa.

Astenia : _____ Adinamia : _____ Fatiga fácil : _____
Infertilidad : _____ Disminución de la libido : _____
Evaluadas como Si- No : _____
Pérdida de peso en los últimos 6 meses : Cantidad y en ¿ Qué tiempo ? _____
Fiebre: _____

III.- Estigmas de hepatopatía crónica: S= Si, N= No.

Teleangiectasias: _____ Hipertrofia parotídea: _____ Atrofia bitemporal: _____
Leuconiquia: _____ Eritema palmar: _____ Glositis: _____
Piel adelgazada: _____ Ginecomastia: _____ Atrofia gonadal: _____
Hipocratismo digital: _____ Piel hiperpigmentada: _____ Tinte icterico: _____
Queratosis escleral: _____ Ascitis: _____ Hepatomegalia: _____
Esplenomegalia: _____ Pérdida del vello corporal: _____
Edema de miembros inferiores: _____ Arborizaciones Vasculares: _____
Atrofia tenar e hipotenar: _____

f- Laboratorio:

Parámetro: 1ra. toma 2da. toma 3ra. toma Promedio:

ALT

Parámetro: única toma:

AST

ALP

DHL

COLESTEROL

TGL

BD

BI

BT

PT

ALB

gG

gM

C3

C4

Hierro sérico.

Capacidad de fijación del hierro.

Índice de fijación de ferritina.

ANA

AMA

AML

Crioglobulinas

Factor reumatoide

Elisa II

RIBA III

PCR

Parámetro 1ra. toma:

Prebiopsia hepática.

TP

Plaquetas.

Ultrasonografía hepática:

Normales: ___ Cambios menores: ___ Cambios mayores: ___

Panendoscopia:

Várices esofágicas: ___ Grado: ___ Gástricas: ___ Grado: ___

Gastropatía congestiva leve: ___ Grave: ___

Biopsia de hígado:

Patrón normal: ___ Cambios mínimos: _____

Hepatitis crónica Leve: ___ Moderada: ___ Severa: ___

Fibrosis: ___

Nodularidad: ___

Cirrosis Hepática: ___

CARTA DE CONSENTIMIENTO

PARA INGRESAR VOLUNTARIAMENTE AL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**“ ANTICUERPOS VHC (+) EN PACIENTES ASINTOMATICOS, SU SIGNIFICADO CLÍNICO,
BIOQUÍMICO E HISTOLOGICO “**

CENTRO MEDICO NACIONAL “ 20 DE NOVIEMBRE “ I S S S T E .

Yo _____ , he sido informado (a) del protocolo que los Drs. Andrés Ramírez Ahuactzin y Mayra V. Ramos Gómez, están realizando para identificar el significado clínico de los portadores de anticuerpos contra el Virus de la Hepatitis C (+) y he decidido participar en el.

Se me ha explicado que estando libre de síntomas y manifestaciones sistémicas, el tener anticuerpos para el Virus de la Hepatitis C, me da la probabilidad de evolucionar a enfermedad hepática crónica en 80 % en 10- 15 años, Así mismo se me ha explicado que las pruebas y procedimientos que se me van a hacer, así como las molestias y complicaciones que puede ocurrir durante el estudio.

Me explicaron que mi participación es totalmente voluntaria y que puedo retirarme en cualquier momento si así lo deseo o si el investigador lo considera oportuno, sin que esto repercuta en mi atención dentro del Instituto.

Ya que cumplo con los criterios de inclusión de este proyecto, en pleno uso de mis facultades, doy consentimiento para ser incluido en este estudio.

Para cualquier duda relacionada acerca de mi participación en el estudio puedo comunicarme con los Drs. Andrés Ramírez Ahuactzin y Mayra V. Ramos Gómez al teléfono 5- 75- 70- 22, extensiones: 1245, 1549, 1309 y 1731.

La información que obtengan de mi estudio será confidencial y se utilizara únicamente para presentaciones y/ o publicaciones científicas.

Nombre y firma del paciente.

Nombre y firma del testigo No. 1

Nombre y firma del testigo No. 2

CARTA DE CONSENTIMIENTO

**PARA REALIZAR BIOPSIA HEPÁTICA EN EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
" ANTICUERPOS VHC (+) EN PACIENTES ASINTOMATICOS, SU SIGNIFICADO CLÍNICO,
BIOQUÍMICO E HISTOLOGICO "
CENTRO MEDICO NACIONAL " 20 DE NOVIEMBRE " I S S S T E .**

Por medio de la presente declaro haber sido informado que tengo anticuerpos contra el Virus de la Hepatitis C (+) desde hace ___ meses y que se me ha efectuado historia clínica, estudios bioquímicos, serológicos y ultrasonido hepático catalogándome con diagnóstico de _____ con la probabilidad de encontrar lesión hepática por VHC en 80 % para lo cual es necesario someterme a biopsia hepática percutánea.

También he sido informado que de corroborarse histológicamente Hepatitis Crónica por VHC, existe como alternativa terapéutica el uso de Interferón Alfa 2b recombinante que se aplica SC 3 millones de unidades c/ 3er. día por 1 año, con la probabilidad de curación del 20 - 35 %.

Se me ha descrito que para efectuar la biopsia hepática se me internará en el servicio de Gastroenterología de esta hospital. Se me ha explicado el procedimiento que se me va a hacer, así como las molestias y complicaciones que pueden ocurrir durante el estudio.

Ya que cumplo con las condiciones necesarias para el procedimiento, sin contraindicación médica al mismo y en pleno uso de mis facultades, doy consentimiento para el mismo.

Para cualquier duda relacionada acerca de mi participación en el estudio puedo comunicarme con los Drs. Andrés Ramírez Ahuactzin y Mayra V. Ramos Gómez al teléfono 5- 75- 70- 22, extensiones: 1245, 1549, 1309 y 1731.

La información que obtengan de mi estudio será confidencial y se utilizará únicamente para presentaciones y/ o publicaciones científicas.

Nombre y firma del paciente.

Nombre y firma del testigo No. 1

Nombre y firma del testigo No. 2

RESULTADOS

Entre 15, 552 donadores voluntarios de sangre, examinados de Enero de 1995 a Diciembre de 1996, 110 (0.7%) tenían Anti-VHC, mediante su registro telefónico, se les invito a presentarse al Servicio de Gastroenterología. 49 eran derechohabientes del sistema ISSSTE. A quienes se realizó el examen RIBA II y ELISA III, resultando 30 positivos a ambos. A estos donadores se les invitó a participar en el estudio, solo 15 de ellos firmaron la carta de consentimiento de ingreso al estudio, que incluía la realización de biopsia hepática.

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

Las características demográficas y clínicas se muestran en la tabla 1. Todos los participantes estudiados nacieron y residen en el Distrito Federal, fueron 12 hombres y 3 mujeres, de 24 a 40 años (mediana 35), la presunta vía de infección del VHC se atribuyó a por punción inadvertida en su actividad profesional en 3 casos (20%) y al uso de drogas endovenosas en 2 (13.3%), pero al revisar el cuestionamiento cuando se presentaron a donar habían negado estos antecedentes. Ninguno tenía antecedente de transfusión sanguínea, 7 (46.6%) de los participantes tenían antecedente de cirugía abdominal y todos tenían antecedentes de manipulación dental.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Aunque todos los participantes se autoconsideraban "aparentemente sanos", por interrogatorio dirigido reportaron fatiga (46.7%) y pérdida de peso (13.3%), la mayoría reporto sintomatología leve, que no interfería con sus actividades diarias, ninguno había solicitado atención médica por esos síntomas, tampoco tenían enfermedad recurrente y negaban consumo de fármacos, a la exploración física el único hallazgo anormal fué la hepatomegalia en 20.6% de los participantes, no se encontró esplenomegalia, ni estigmas de hepatopatía crónica.

Consumo de alcohol.

12 de los participantes admitieron consumo de alcohol, en ninguno de ellos el consumo estimado en gramos representaba un factor para desarrollar enfermedad hepática, tampoco se observó correlación entre el consumo de alcohol y los niveles séricos de ALT o AST (Datos no mostrados).

RESULTADOS DE LABORATORIO Y GABINETE

A excepción de los niveles de ALT, AST y ALP. La evaluación bioquímica de la función sintética y de excreción hepáticas se encontró en valores normales en los participantes, así mismo en todos ellos fue negativo la determinación de anticuerpos no órgano-específicos, anticuerpos para HIV, el AgsHB y la cinética de hierro fue normal. Los participantes fueron asignados en dos grupos en base a sus niveles de ALT. Se muestra en la tabla 2 las características bioquímicas anormales.

El sonograma hepático se reportó anormal en 20.6% de los participantes (hepatomegalia, bordes irregulares y ecotextura heterogénea) sin correlación con el daño histológico ($p > 0.05$).

RESULTADOS VIROLOGICOS

El RNA del VHC se detectó en 13 participantes. En la tabla 3 se muestra la distribución según los grupos de análisis, y al comparar el nivel del marcador viral y el nivel de ALT se observa correlación con valor estadístico ($p < 0.05$), como se aprecia en la gráfica 1. Los pacientes con mayor nivel de marcador viral tuvieron mayor IAH ($p < 0.05$) como se observa en la gráfica 2.

HALLAZGOS HISTOLOGICOS

Los hallazgos histológicos del hígado se resumen en la figura 1. Ningún espécimen se dictó como completamente normal, 3 tenían cambios mínimos (20%), 7 mostraron leve actividad (46.6%) y la hepatitis crónica con actividad moderada a severa se encontró en 3 especímenes (20%). No se observó cirrosis hepática. Se aprecia que en los participantes los niveles de ALT correlacionan con el índice de actividad histología ($p < 0.05$), como se puede apreciar en la gráfica 3. 4 (71.4%) especímenes del grupo II tenían fibrosis en primer grado en la biopsia hepática comparado contra ninguno del grupo I. La presencia de esteatosis se observó en 2 especímenes del grupo I, no fue marcada en ninguno, y no correlacionaba con obesidad o historia del alcohol. (Datos no mostrados).

Se analizaron todas las variables con un modelo de regresión logística como predictores independientes de la presencia de hepatitis crónica observándose que la determinación del RNA- VHC y el nivel de ALT se asocian con la existencia de hepatitis crónica (Ambos con $p < 0.05$)

TABLA 1.

Características demográficas y clínicas de los donadores de sangre voluntarios con Anti-VHC.*

CARACTERISTICA	Grupo 1 n = 8	Grupo 2 n = 7	Valor	P
Edad (rango), años	31.6 (24- 40)	37.5 (36- 40)	0.04	°
Sexo masculino, %	75	85	N.S.	&
Vía de infección presunta, n			N.S	&
Trabajador de la salud	2	1		
Drogas endovenosas		2		
Cirugía Abdominal	3	4		
Manipulación dental	8	7		
Duración de seguimiento, meses	13.57 (6- 22)	15.25 (- 24)	N.S.	°
Consumo de alcohol.				
Gr.de alcohol/ día/ 5 años	22.1 gr. (0- 60)	22.4 (0- 60)	N.S.	°

* ALT = Alaninoaminotransferasa, Grupo I = 90 IU/L
.Grupo II > 90 IU/L

° Comparado por Análisis de varianza.

& Comparado por X^2 con corrección de Yates y test exacto de Fisher.

TABLA 2

Características bioquímicas de los donadores de sangre voluntarios con Anti-VHC (*).

CARACTERÍSTICA	Valor Normal	Grupo I	Grupo 2	Valor de P	
ALT IU/L	10 - 60	37.7 (20-68)	112 (94-150)	0.004	°
AST IU/L	10 - 60	40 (10-60)	68.7 (20-72)	N S	°
ALP IU/L	26-88	95.3 (90-98)	98.4 (92-120)	N S	°

* ALT = Alaninoaminotransferasa, Grupo I < 90 IU/L, Grupo II > 90 IU/L.

° Comparado por análisis de varianza.

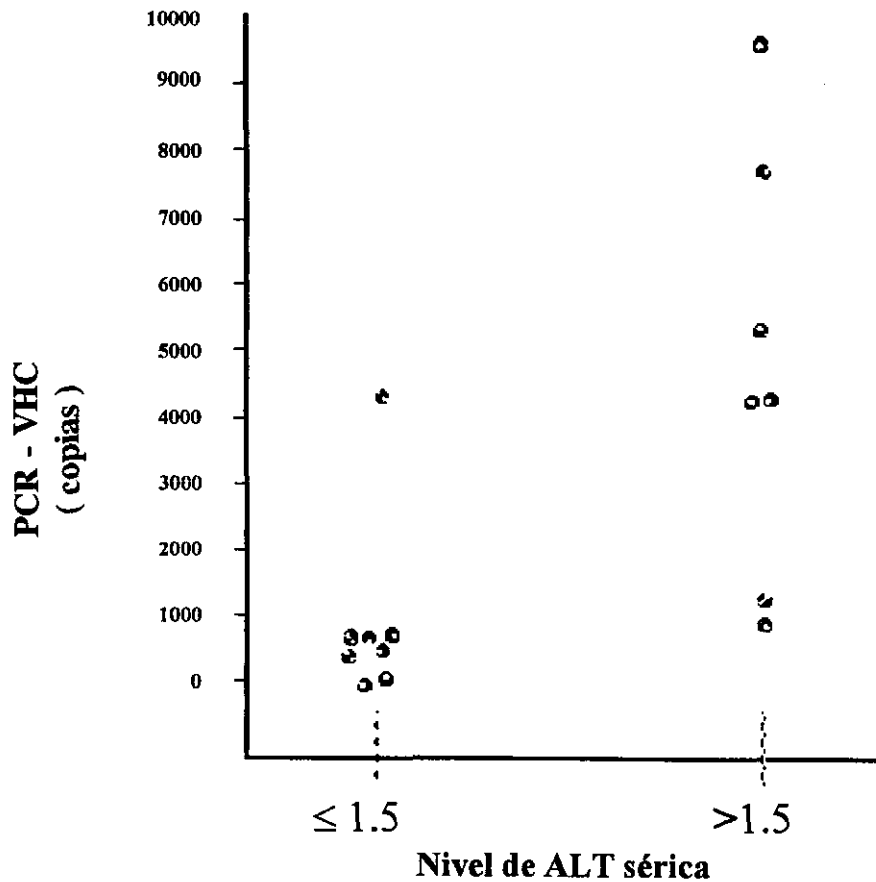
TABLA 3

Resultados virológicos en donadores de sangre voluntarios con Anti-VHC *.

Variable	Grupo I	Grupo II	Valor P
RNA - VHC por RT, n	833.62 (0-42 90)	5857 (1015-9267)	0.012 °

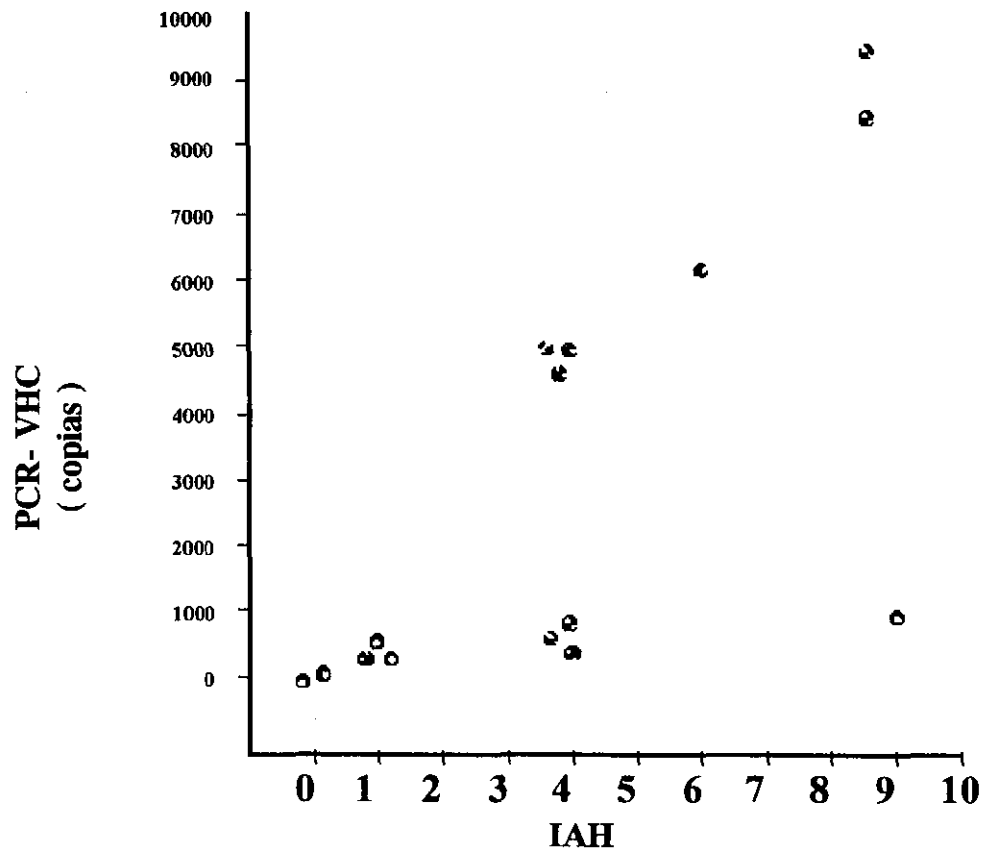
*** ALT = Alaninoaminotransferasa, Grupo I < 90 IU/L, Grupo II > 90 IU/L.**

° Comparado por X^2 con corrección de Yates y Test exacto de Fisher.



Gráfica 1. Replicación del virus de la Hepatitis-C y alaninoaminotransferasa (ALT) en 15 donadores voluntarios de sangre con anticuerpos para el virus de la Hepatitis-C.

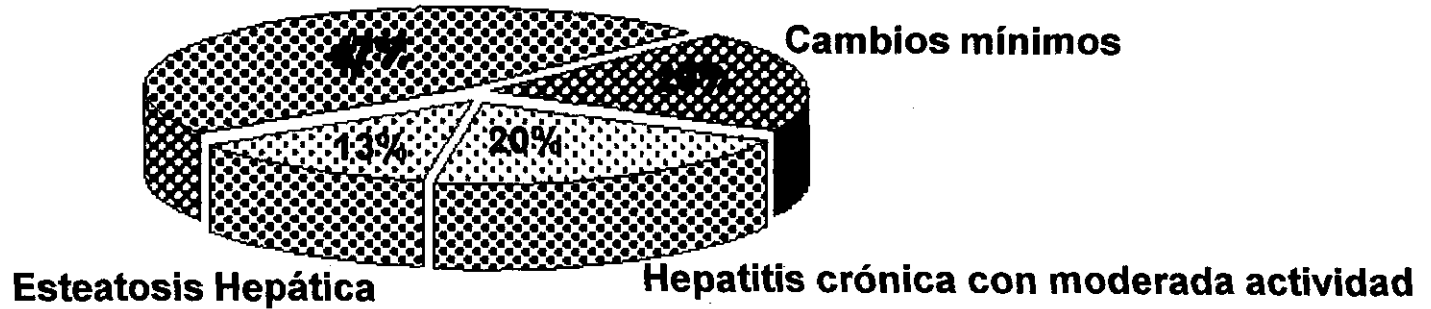
**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

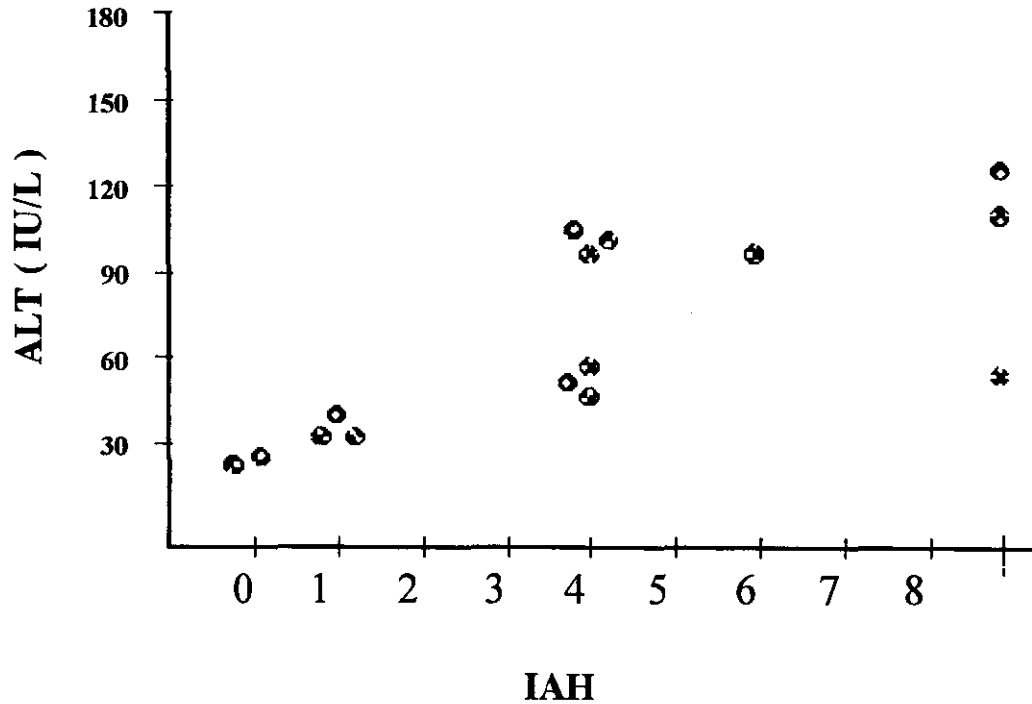


Gráfica 2. Replicación del virus de la Hepatitis-C e índice de actividad histológica en 15 donadores voluntarios de sangre con anticuerpos para el VHC

Figura 1. Hallazgos histológicos del hígado en donadores voluntarios de sangre con anticuerpos contra el virus de la Hepatitis-C

**Hepatitis crónica
con moderada con leve
actividad**





Gráfica 3. Alaninoaminotransferasa (ALT) e índice de actividad histológica (IAH) en 15 pacientes con anticuerpos para el virus de la Hepatitis-C

DISCUSIÓN

Nuestro estudio de 15 donadores con Anti-VHC muestra que la mayoría de participantes tenía infección crónica por el VHC y algún grado de enfermedad hepática crónica. El 86% fue virémico (RNA del VHC detectado en suero) y el mismo porcentaje de hepatitis crónica por biopsia hepática, incluyendo 75% de los donadores con niveles de ALT persistentemente normales, hallazgos similares a los reportados en estudios previos (2, 21-27).

Cuando se cuestionó consumo de drogas y exposición a productos sanguíneos tenían respuesta negativa al momento de donar, pero interrogatorio intencionado posterior a informarles su estado serológico admiten esos antecedentes. Los donadores con Anti-VHC refieren síntomas inespecíficos, ninguno con síntomas obviamente relacionados a enfermedad hepática; Ambos factores condicionan el curso silente de la hepatitis crónica C. Se acepta que la vía de transmisión más importante es la parenteral, en este estudio hayamos una gran proporción de donadores Anti-VHC sin historia transfusional, quizá debido a que la población exigida para donar esta previamente seleccionada. Se determinaron los niveles séricos de ALT, por que son una alternativa viable que asegura actividad en la enfermedad hepática crónica pero frecuentemente es normal como ocurrió en este estudio. La idea histórica del diagnostico de la hepatitis crónica con base en la elevación de aminotransferasas no es en la actualidad el criterio mas confiable. Sujetos con aminotransferasas pueden tener hepatitis crónica e importante actividad replicativa.

Al igual que en estudios previos (2, 23-27), en el nuestro la determinación del RNA-VHC sérico predice mejor la presencia de enfermedad hepática. Los donadores con Anti-VHC y PCR negativos usualmente tienen niveles normales de ALT y muestran cambios mínimos o ausencia de lesión hepática, algunos estarán entre el 5-15% de pacientes con hepatitis aguda C que depuran la infección y en ellos no se encuentra el RNA del VHC en suero a largo plazo (35, 36). El detectar el RNA del VHC en el suero de participantes, con ALT normal e histología normal crea el concepto de portador sano. Sin embargo, la detección de RNA en donadores con cambios mínimos aún con ALT normal sugiere que en la fase inicial de la enfermedad los portadores sanos pudieran existir (3). Una explicación para esta discrepancia seria el error de muestreo, ya que el espécimen de biopsia hepática

(cerca de 20 mg) representa aproximadamente 1/ 70,000 del peso hepático completo y no existe distribución uniforme de las

lesiones hepáticas (32), especialmente si el daño es leve o mínimo y por eso el énfasis en obtener especímenes hepáticos mayores a 1.5 cm. de largo para asegurar la inclusión de seis tractos portales, para formular un diagnóstico histológico (4). Estudios previos reportan correlación de los títulos de RNA en suero con el IAH (2, 23-27). Nuestros hallazgos también reflejan esta observación, pero hallazgos contrarios también se han reportado (3).

Estos resultados sugieren que los dos grupos pueden tener diferentes respuestas inmunes al virus. La idea más aceptada es que se trata de dos fases diferentes en el curso natural de la infección crónica por virus C de la hepatitis (4).

Es difícil hacer recomendaciones para manejar portadores del Anti-VHC asintomáticos, "aparentemente sanos", Las recomendaciones generales en higiene (precauciones del manejo de sangre y cuidados médicos) y actividad sexual (relaciones monógamas o protegidas) son importantes (9), así como la restricción del consumo de alcohol, ya que se tiene amplia evidencia de su efecto sinérgico en hepatitis viral para causar lesión hepática. De esta manera se evita la diseminación de vectores de la enfermedad.

A donadores con ALT normal en nuestra investigación se les realizó biopsia hepática Pero se trata de un estudio protocolizado y aprobado por un comité institucional y realizada después del consentimiento informado de los participantes. La biopsia hepática permite descartar otras enfermedades, clasifica el grado de hepatitis crónica y comprobar si existe cirrosis establecida por lo que posee valor pronóstico y permite planificar el tratamiento, en los pacientes con sospecha clínica y serológica positiva está indicado realizarla. Debe hacerse una prueba que confirme la persistente reactividad positiva para Anti-VHC con inmunoblot como un RIBA de segunda o inmunoensayo de tercera generación. Si son positivas se debe cuantificar el RNA viral. Si la prueba que confirma la reactividad es negativa se descarta la infección por VHC, y debe considerarse la existencia de un Anti-VHC falso positivo y habrá que estudiar este fenómeno (hepatitis autoinmune o padecimientos generadores de elevación del nivel de globulinas). Con viremia pero ALT normal el tratamiento se justifica dentro de protocolos de investigación. Con viremia y ALT mayor a 1.5 veces de su valor normal durante más de seis meses, se considera realiza biopsia hepática y con el fin de recibir el tratamiento con interferon.

CONCLUSIONES

La mayoría de donadores con Anti-VHC por examen de RIBA II o ELISA III muestran enfermedad hepática crónica en análisis histológico. Esta población no refiere síntomas que alerten la presencia de enfermedad hepática y resta importancia a la presencia de factores de riesgo, condiciones que favorecen el curso silente de la Hepatitis Crónica C. El nivel sérico de ALT correlaciona con la presencia de daño hepático severo, pero en general el RNA VHC se asocia mejor con la presencia de hepatitis crónica.

El concepto de una temprana identificación, con el fin de ofrecer tratamiento oportuno que impacte en menores complicaciones, debe apoyarse en la realización de exámenes séricos de tercera generación que detecten Anti-VCH, posteriormente PCR y ante la presencia de viremia considerar realizar biopsia hepática previa al tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Garassinni SA, Alvarado MM. Hepatitis viral C. *GEN* 1993; 47: 257- 73.
2. Obald S, Conry C, Alter H, et al. Volunteer blood donors with antibody to hepatitis C virus: clinical, biochemical, virologic, and histologic features. *Ann Intern Med* 1995; 123: 330- 7.
3. Prieto M, Olaso V, et al. Does the healthy hepatitis C virus carrier state really exist? An analysis using polymerase chain reaction. *Hepatology* 1995; 22: 413- 7.
4. Shindo M, Arai K, Sokowa Y, et al. The virologic and histological states of Anti-Hepatitis C virus-positive subjects with normal liver biochemical values. *Hepatology* 1995; 22: 418- 25.
5. Zanella A, Conte D, Prati D, et al. Hepatitis C virus RNA and liver histology in blood donors reactive to a single antigen by second-generation recombinant immunoblot assay. *Hepatology* 1995; 21: 913-7.
6. Chlaramonte M, Stroffolini T, Lorenzoni U, et al. Risk factors in community-acquired chronic hepatitis C virus infection: a case-control study in Italy. *Journal Hepatology* 1995, 28: 129- 33.
7. Moore S, Rakela K, Schimek V, et al. Blood donors who are repeatedly reactive for hepatitis C virus on enzyme immunoassay and positive on recombinant Immunoblot assay: evidence of failure to identify some risk factors. *Transfusion* 1995; 35: 308- 12.
8. Serfaty L, Nousbaum B, Elghouzzi M, et al. Prevalence, severity, and risk factors of liver disease in blood donors positive in a second-generation Anti-Hepatitis C virus screening test. *Hepatology* 1995; 21: 725- 9.
9. Public Health Service Interagency guidelines for screening donors of blood, plasma, organs tissues, and semen for evidence of hepatitis B and hepatitis C. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1991; 40: 1- 17.
10. Wiener AJ, Kuo G, Bradley DW, et al. Detection of hepatitis C viral sequences in non A, non B hepatitis. *Lancet* 1990; 335: 1- 3.
11. Alberti A, Morsica G, Chemelio L, et al. Hepatitis C viremia and liver disease in asymptomatic free individuals with anti-VHC. *Lancet* 1992; 340: 697- 8.
12. Lau JY, Davis GL, Kniffen J, et al. Significance of serum hepatitis C virus RNA levels in chronic hepatitis C. *Lancet* 1993; 341: 1501- 4.
13. Lai ME, Mazzoleni AP, Farci P, et al. Markers of hepatitis C virus infection in Sardinian blood donors; relationship with alanine aminotransferase levels. *J Med Virol.* 1993; 41: 282- 8.
14. Alonso C, Pedrosa ML, De Sanjosé S, et al. Hepatitis C virus among blood donors: followup study. *Transfusion.* 1994; 34: 527- 30.
15. Wang JT, Wang TH, Sheu JC, et al. Hepatitis c virus Infection in volunteer blood donors in Taiwan. Evaluation by hepatitis C antibody assay and polymerase chain reaction. *Arch Pathol Lab Med.* 1993; 117: 152- 6.
16. Mc Guinness PH, Bishop GA, Lien A, et al. Detection of serum hepatitis C virus RNA in HCV antibody seropositive volunteer blood donors. *Hepatology* 1993; 18: 485- 90.
17. Kuo G, Choo QL, Alter HJ, et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science.* 1989; 244: 362- 4.
18. Alter HJ, Purcell RH, Shih JW, et al. Detection of antibody to hepatitis C virus In prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. *N England J Med.* 1989; 321: 1494- 500.

19. Aach RD, Stevens CE, High rate of infectivity and liver disease in blood donors with antibodies to hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 1991; 115: 443- 9.
20. Donahue JG, Muñoz A, Ness PM, et al. The declining risk of post-transfusion hepatitis C Virus infection. *N England J Med* 1992; 327: 369-73.
21. Alberti, Chamello L, Cavalletto, D, et al. Antibody to hepatitis C virus and liver disease in volunteer blood donors. *Ann Intern Med* 1991; 114: 1010-2.
22. Esteban JI, López- Talavera JC, Genesca J, et al. High rate of infectivity and liver disease in blood donors with antibodies to hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 1991; 115: 443- 9.
23. Naito M, Hayashi N, Haglwara H, et al. Serum hepatitis C virus RNA quantity and histological features of hepatitis C virus carriers with persistently normal ALT levels. *Hepatology* 1994; 19: 871- 5.
24. Multimer D, Shaw J, Harrison R, et al. Hepatitis C virus antibody positive blood donors. *Gut*. 1993; (2 Suppl): S54.
25. Yun ZB, Lindh G, Weiland O, et al. Detection of hepatitis C virus (HCV) RNA by PCR related to HCV antibodies in serum and liver histology in Swedish blood donors. *J Med Virol*. 1993; 39: 57- 61.
26. Nordy Y, Schruppf E, Elgio K, et al. Liver disease in anti-hepatitis C virus-positive Norwegian blood donors. *Scand J Gastroenterol*. 1993; 29: 77- 81.
27. Irving WL, Neal KR, Underwood JC, et al. Chronic Hepatitis In United Kingdom blood donors infected with hepatitis C virus. Trent Regional Hepatitis C virus Study Grup. *BMJ* 1994; 308: 695- 6.
28. Brillanti S, Foli M, Galani S, et al, Persistent hepatitis C viremia without liver disease. *Lancet* 1993; 341: 464-5.
29. Allain JP, Coghlan PJ, Kenrick KG, et al, Prediction of hepatitis C virus infectivity in seropositive Australian blood donors by supplemental immunoassay and detection of viral RNA. *Blood* 1991; 78: 2462-8.
30. Leinman S, Alter H, Busch M, et al. Increased detection of hepatitis C virus (HCV) infect blood donors by a multiple-antigen HCV enzyme immunoassay. *Transfusion* 1992; 32: 805- 13.
31. Hernández-Pérez RE, Frias Salcedo JA, Del Angel GO. Seroprevalencia de anticuerpos contra el virus de la hepatitis c en donadores de sangre del Hospital Central Militar, Salud Pública de México 1994; 36: 538- 40.
32. Barrera MMA, Rivera OJ, Jauregui CA y cols. Prevalencia del virus de la hepatitis c en trabajadores de la salud. *Rev Gastroenterolo Mex* 1992; 57: 281.
33. Herrera F, Piedras J, Lira MO y cols. Seroprevalencia de anticuerpos contra el virus c de la hepatitis en donadores de sangre. *Memorias del II Congreso Iberoamericano de Bancos de Sangre y medicina Transfusional*. Acapulco, Gro. 1993, ITVS- 22.
34. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, et al. Classification of chronic hepatitis: Diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994; 19: 1513- 1520.
35. Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH, Krawczynski K. Changes in hepatitis antigen in liver with antiviral therapy. *Gastroenterology* 1993; 105: 858- 62.
36. Hagiwara H, Hayashi N, Mita E, et al Quantitation of hepatitis C virus RNA in serum of asymptomatic blood donors and patients with type C chronic liver disease. *Hepatology* 1993; 104: 877- 83.