

## PROBLEMATICA DE LA INFECCION POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C EN DONANTES DE SANGRE

### EVALUACION CLINICO-EPIDEMIOLOGICA, VIROLOGICA E HISTOLOGICA

SILVIA SOOKOIAN<sup>1</sup>, GUSTAVO CASTAÑO<sup>1</sup>, TERESA CASTIGLIONI<sup>2</sup>, SILVIA PILAR<sup>3</sup>,  
PEDRO VIUDEZ<sup>1</sup>, JORGE GONZALEZ<sup>4</sup>, BERNARDO FRIDER<sup>1</sup>

<sup>1</sup> División Clínica Médica-Hepatología, <sup>2</sup> División Patología, <sup>3</sup> Unidad Hemoterapia, Hospital Municipal General de Agudos Cosme Argerich; <sup>4</sup> Instituto Nacional de Microbiología Carlos G. Malbrán, Buenos Aires

**Resumen** El objetivo fue establecer prospectivamente el significado clínico de la infección por el virus de la hepatitis C (HCV) en donantes voluntarios de sangre. Fueron evaluados 248 donantes de acuerdo al resultado definitivo del anti-HCV, analizándose los factores de riesgo, niveles de transaminasas (ALT), ARN del virus C por PCR y biopsia hepática. De los 248 donantes 132 (53,22%) resultaron verdaderos anti-HCV+ y 116 (46,77%) anti-HCV(-), 198 eran hombres y 50 mujeres, edad promedio 33,4 años. Factores de riesgo en el grupo anti-HCV+: drogadicción intravenosa (22% vs 1,72%) (p 0,0000), cirugía mayor (20,4% vs 12%), tatuajes (12,1% vs 4,3%), consumo de drogas no endovenosas (17,4 vs 4,3%) (p 0,001) y promiscuidad sexual o enfermedades de transmisión sexual (25,7% vs 11,2) (p 0,003). En el grupo anti-HCV+ se encontró por lo menos un factor de riesgo en el 76,5% de los casos vs un 34,4% en el grupo anti-HCV(-) (p 0,000). Aceptaron biopsia hepática 71 donantes HCV(+) y el 69% (49 pts) presentó ALT elevadas. El 85,9% (61) de los pts. presentó hepatitis crónica, el 11,2% (8) hallazgos mínimos incaracterísticos 11,2% (8) y el 2,8% (2) hepatitis aguda. El 76% (54) de los pts. fueron PCR-HCV(+). El promedio del score de Knodell fue 6,75 (DS 3,51). En conclusión, en el 76,5% de los donantes HCV(+) se encontró por lo menos un factor de riesgo (22% de antecedentes de DIV); el 85,9% presentó lesiones crónicas en la biopsia independientemente de los niveles de transaminasas y la presencia de ALT normal no excluyó lesión hepática.

**Palabras clave:** hepatitis C, donantes de sangre, epidemiología, HCV-ARN

Durante más de una década de infructuosas investigaciones para caracterizar u observar el agente de la hepatitis no-A, no-B, la biología molecular trajo una nueva era en la investigación que permitió la clonación y secuenciación de lo que Choo y col.<sup>1</sup> comenzaron a llamar "Hepatitis C". El desarrollo posterior de análisis serológicos sensibles y específicos para detectar anticuerpos

(anti-HCV) en el suero<sup>1</sup>, ha sido uno de los mayores avances en la búsqueda del agente responsable de esta hepatitis. Estudios posteriores demostraron que la seroconversión a anti-HCV se producía en la mayoría de los pacientes con hepatitis postransfusional no-A, no-B<sup>2</sup> y que la detección de estos anticuerpos adoptada en forma universal por los bancos de sangre, eliminaba del 80% al 90% de las hepatitis postransfusionales<sup>3,4,5</sup>.

La detección del anti-HCV en los donantes de sangre ha llevado a la identificación de portadores aparentemente sanos del HCV que compar-

Recibido: 29-X-1996

Aceptado: 26-II-1997

Dirección postal: Dra. Silvia Sookoian, División Clínica Médica-Hepatología, Hospital Argerich, Alte Brown 250, 1155 Buenos Aires, Argentina.

ten algunas características comunes: son en su gran mayoría asintomáticos, no tienen historia de enfermedad hepática y niegan cualquier factor de riesgo de exposición al HCV. Estos portadores detectados en los bancos de sangre, son habitualmente citados para ser informados de su condición serológica y aconsejados para ser evaluados clínicamente. Sin embargo, entre un 40% y un 60% de ellos no concurren a la citación siendo esto una constante en diferentes series de distintos países<sup>6, 7</sup>. Alrededor de un 60-80% de estos pacientes presentan transaminasas (TGP-TGO) elevadas, en la mayoría de los casos en forma persistente, indicando la presencia de hepatitis crónica. La mayor parte de los pacientes anti-HCV+ presentan el ARN del HCV en el suero cuando son investigados por la reacción de polimerasa en cadena (PCR) y pueden transmitir la infección, independientemente que las cifras de transaminasas estén elevadas o normales. Los estudios histológicos muestran en la mayoría hepatitis crónica. Por consiguiente el significado clínico de la presencia del anti-HCV en donantes voluntarios, aparentemente "sanos", es aún incierto.

El objetivo de esta investigación fue evaluar los factores de riesgo para la infección por HCV en donantes voluntarios de sangre y establecer el significado clínico del anti-HCV, su correlación con las transaminasas, la viremia y la histología.

## Población y métodos:

### Población

La utilización de técnicas para la detección de anticuerpos del HCV (anti-HCV) en Bancos de Sangre se introdujo en Buenos Aires a fines de 1992 con técnicas de enzimoinmunoanálisis (ELISA) de 2da. generación. Fueron estudiados 248 donantes voluntarios de sangre enviados al Servicio de Hepatología por presentar el anti-HCV positivo en distintos Bancos de Sangre de Hospitales Municipales. Estos donantes anti-HCV+ fueron citados por carta para que concurren a la Sección de Hepatología donde fueron informados de los resultados de sus exámenes de laboratorio e invitados a participar en un estudio clínico-epidemiológico prospectivo. Fueron excluidos los casos de coinfección con el virus de la hepatitis B o con el virus de la inmunodeficiencia adquirida humana y a todos los individuos se les explicó las características del estudio y se les efectuó una historia clínica.

### Investigación epidemiológica

Todos los donantes que concurrieron a la citación, fueron interrogados por médicos de planta de Hepatología sobre factores de riesgo para la infección por HCV mediante un cuestionario específicamente diseñado. Se investigaron los siguientes factores de riesgo: Historia de haber recibido transfusiones, antecedentes de drogadicción endovenosa (DIV), consumo de drogas no endovenosas, cirugía mayor (aquellas que implicaren pérdidas de grandes volúmenes de sangre y potencial transfusión: cirugía cardiovascular, ortopédica mayor, abdominal mayor, etc.), antecedentes de haber recibido inyectables en forma prolongada (enfermedades crónicas, diabetes, asma, etc.), acupuntura, tatuajes, trabajar en el área de la Salud, antecedentes de promiscuidad sexual (definidos como más de 5 parejas por año), homossexualidad, historia de enfermedades de transmisión sexual y contacto familiar con infección por HCV.

Se analizaron además antecedentes de hepatitis, duración de la infección (asumiendo que la misma fue adquirida en la primera exposición con el factor de riesgo), el consumo habitual de alcohol (más de 80 g/día fue considerado alcoholismo) y si era donante de primera vez o se trataba de un donante habitual. El nivel socioeconómico fue establecido en base a años de estudio, profesión u ocupación y lugar de residencia.

### Laboratorio y serología

A los 248 donantes con serología anti-HCV+ efectuada en el Banco de Sangre que concurrieron a la citación por carta, se les repitió el anti-HCV por ELISA de 2da. generación (Abbott u Organon según disponibilidad). Fueron considerados verdaderos positivos los sueros reactivos por doble determinación con una relación de positividad (rp)  $\geq$  a 3 veces el cutoff. Las muestras de ELISA con una rp < de 3 fueron investigadas con una prueba suplementaria de enzimoinmunoanálisis lineal (LIA) (Liatek Organon<sup>®</sup>). Los resultados del LIA fueron considerados positivos, negativos e indeterminados según las especificaciones del fabricante. Los sueros indeterminados fueron incluidos en el grupo anti-HCV+. Las pruebas de ELISA se efectuaron de acuerdo a las especificaciones de los respectivas fabricantes. Todas las muestras fueron extraídas en condiciones apropiadas para estudios de biología molecular y conservadas a -80°C.

A los pacientes anti-HCV positivos que fueron incluidos en el estudio anatomo-patológico se les investigó transaminasas (ALT), bilirrubinemia, tiempo de protrombina, recuento de plaquetas y análisis de rutina. Las transaminasas se consideraron elevadas cuando los valores fueron  $\geq$  a 1,5 veces el valor normal en U/l, en por lo menos una determinación de tres efectuadas en 6 meses.

### Virología

Se investigó la presencia del ARN del HCV en el suero de los 71 pacientes a quienes se realizó la biopsia, siendo las tomas de muestras simultáneas. Se utilizó la técnica de transcripción reversa y PCR. Para aumentar la sensibilidad de detección se efectuó un segundo ciclo de amplificación con cebadores ("primers") externos e internos ("Nested-PCR"). Para la extracción del ARN se utilizó solución fenol-cloroformo, luego se obtuvo CADN mediante la utilización de AMV-RT. Los ciclos de PCR se efectuaron con cebadores de la región 5' no codificante. La posición y secuencia de nucleótidos de los cebadores externos utilizados fue: 299-CCCTG GAGGAACTWCTGTCTCACGC (W = es A ó T) / 1-GGTG-CACGGTCTACGAGACCT y de los internos 264- TCTAGCCATGGCGTT-AGTRYGAGTGT- / 29-CACTCGCAAGCACCCATCAGGCAGT (R = A ó G; Y = C ó T).

Los fragmentos de ADN obtenidos por la amplificación fueron visualizados por medio de luz UV sobre gel de agarosa al 3% con bromuro de etidio<sup>8</sup>.

### Histología

De los 128 pacientes anti-HCV+ verdaderos, 71 (55,4%) aceptaron una biopsia hepática la que fue efectuada en forma percutánea, por vía intercostal guiada por ultrasonografía, con aguja tipo Menghini de 1,4 ó 1,6 mm (Hepafix<sup>NP</sup>) en forma ambulatoria. A las 3 horas de efectuada la biopsia y antes del alta se controlaron signos vitales y se efectuó un control ecográfico para descartar las complicaciones inherentes al método.<sup>9, 10</sup>

El material de biopsia fue fijado en formol al 10% y se realizaron tinciones con hematoxilina-eosina, tricrómico de Mallory, P.A.S., reticulina y Perl para hierro. La biopsia fue examinada por un mismo patólogo quien desconocía los antecedentes clínicos, serológicos y bioquímicos del paciente. Para el diagnóstico de las hepatitis crónicas se utilizó el índice de actividad inflamatoria de Knodell<sup>11</sup> y fueron clasificadas de acuerdo al índice de actividad necroinflamatoria<sup>12</sup> en: Hepatitis crónica mínima, Hepatitis crónica leve, Hepatitis crónica moderada, Hepatitis crónica severa y Cirrosis. Se consideraron hallazgos mínimos incaracterísticos a la presencia de infiltrados inflamatorios de algunos espacios porta y mínima infiltración sinusoidal, lobular o ambas.

### Procesamiento de datos y análisis estadístico

Los datos fueron volcados en una base de datos (tipo DBASE III) y luego analizados empleando un microprocesador 80486DX y el paquete estadístico SPSS PC+ Spss Inc. 1984-90, STAT PLUS v. B 384 de Statsoft Inc. 1987. Para variables categóricas se estableció la distribución de frecuencias y/o los porcentajes en relación con

el total de los casos. Para cada una de las variables medidas en escala ordinal o superior, se calcularon las siguientes estadísticas: mediana, media aritmética y desvío standard. Cuando fue necesario se realizaron los cálculos del Chi cuadrado y el test de Fisher. El nivel de significación establecido fue de  $\alpha = 0,05$ .<sup>13</sup>

### Resultados

**Epidemiología:** De los 248 donantes que concurrieron a la citación por carta 132 (53,22%) resultaron ser verdaderos anti-HCV+ y 116 (46,77%) anti-HCV-negativos (falsos positivos). La edad promedio de la población fue 33,4 (18-61) años, hubo 198 (79,8%) hombres y 50 (20,1%) mujeres. El 51,2% (127) pertenecían a un nivel socio-económico bajo. Entre los anti-HCV+/anti-HCV-no hubo diferencias en cuanto a sexo y a edad.

Analizando las características epidemiológicas de los donantes en relación al resultado definitivo del anti-HCV, hubo diferencias estadísticamente significativas en relación al sexo masculino en el grupo anti-HCV+. Entre los factores de riesgo parenterales el más frecuente fue el antecedente de DIV, siguiendo en orden de frecuencia el antecedente de cirugía mayor y de tatuaje. Dos pacientes refirieron antecedentes de tratamiento prolongado con inyectables y un paciente era trabajador de la salud. Dentro de los factores de riesgo no parenterales, los que mostraron significación estadística fueron el antecedente de consumo de drogas no intravenosas y el antecedente de promiscuidad y/o enfermedad de transmisión sexual (Tabla 1).

El 23,48% (31/132) de los anti-HCV+ no presentaban factores de riesgo identificables para la infección por el HCV, a diferencia del 65,7% (76/116) de los anti-HCV- ( $p = 0.00000$ ).

**Hallazgos bioquímicos, serológicos, virológicos e histológicos, en los donantes anti-HCV+:** Ninguno de los 71 pacientes evaluados presentaron síntomas de enfermedad hepática en el momento de la donación de sangre o durante el período de seguimiento que fue de 6 a 36 meses. En el momento del ingreso al estudio el 69,0% (49 pts.) presentó niveles elevados de ALT y un 30,9% (22) niveles normales. No hubo diferencias en las variables demográficas y epidemiológicas entre ambos grupos. No hubo relación entre ALT ele-

TABLA 1.- *Características epidemiológicas de los donantes de acuerdo al resultado definitivo del anti-HCV (n = 248)*

Epidemiología	anti-HCV+ n = 132 (53,2%)	anti-HCV- n = 116 (46,8%)	Significación estadística
Edad (Promedio)	33,12	33,89	NS
Sexo M/F	116 / 16	82 / 34	p = 0,0007
Donante H/1ra.*	32 / 100	33 / 83	NS
D.I.V.**	30 / 102	2 / 114	p = 0,00000
Ant. Transfusión*	12 / 120	5 / 111	NS
Tatuajes	16 / 116	5 / 111	p = 0,027
Acupuntura	9 / 123	3 / 113	NS
Antec. Cirugía	27 / 105	14 / 102	p = 0,07
Promisc. ETS*	34 / 98	13 / 103	p = 0,003
Drogas no EV <sup>oo</sup>	23 / 109	5 / 111	p = 0,001
Nivel Socioec. <sup>aa</sup>	65 / 67	62 / 54	NS
Antec. Hepatitis	1 / 131	2 / 114	NS
Alcoholismo	44 / 88	23 / 93	NS
Sin Factor Riesgo	31 / 101	76 / 40	p = 0,00000

\* Donante Habitual/Donante de primera vez; \*\* Drogadicción Intravenosa; <sup>a</sup> Antecedentes de transfusiones; <sup>o</sup> Promiscuidad Sexual y/o enfermedades de transmisión sexual; <sup>oo</sup> Utilización de drogas no intravenosas; <sup>aa</sup> Nivel socioeconómico

vada y el consumo de alcohol ( $p = 0,09$ ). La positividad del ARN-HCV por PCR se relacionó con elevación de las transaminasas ( $p = 0,04$ ) (Tabla 2).

El 85,9% (61) de los pacientes presentaron hepatitis crónica en la biopsia, mínima en 9 (12,7%), leve en 34 (47,8%), moderada en 13 (18,3%) severa en 4 (5,6%) y cirrosis en 1 (1,4%) caso (a los fines estadísticos la cirrosis fue incluida en este último grupo). Ocho pacientes (11,2%) mostraron hallazgos mínimos incaracterísticos. Dos pacientes (2,8%) presentaron alteraciones bioquímicas y lesiones histológicas compatibles con hepatitis aguda<sup>14</sup>. El promedio del score de Knodell de las hepatitis crónicas fue 6,75 (DS 3,51) sin haber relación estadística con el nivel de las transaminasas. El grado de actividad inflamatoria fue analizado en forma semicuantitativa a través de la sumatoria de los tres primeros ítems del score de Knodell<sup>11</sup> siendo el promedio 5,65 (DS 2,55), mayor en el grupo con niveles de ALT elevada (6 DS 2,44 vs 4,38, DS 2,63) ( $p = 0,03$ ).

El 76% (54) de los pacientes tuvieron PCR-HCV+ independientemente de los niveles de ALT.

La presencia de viremia se correlacionó con transaminasas elevadas ( $p = 0,04$ ). Los pacientes con PCR HCV+ y ALT elevada presentaron mayor frecuencia de lesión hepática crónica ( $p = 0,01$ ) (Tabla 3).

La presencia de ALT elevada se asoció con lesiones crónicas en el 100% de los casos, con un valor predictivo positivo de 100% (IC 92,4-100). El 63,6% (14/22) de los pacientes con niveles normales de transaminasas presentaron lesión hepática crónica, con un valor predictivo negativo de 36,3% (IC 17,2-59,3).

Cuando se analizaron los hallazgos histológicos de acuerdo con la relación de positividad (rp) del anti-HCV, se encontró que 56/59 pacientes con una rp  $\geq$  a 5 presentaron lesiones hepáticas crónicas con un valor predictivo positivo 94,9% (IC 85,8-98,9). El valor predictivo negativo fue de 58,3% (IC 27,7-84,8).

El tiempo estimado de evolución de la enfermedad se pudo establecer en sólo 37 pacientes y en ellos no se encontró relación estadística con el score de Knodell ( $r = 0,29$ ,  $F = 2,84$ ,  $p = 0,10$ ) ni con el grado de fibrosis ( $r = 0,3$ ,  $F = 3,01$ ,  $p = 0,09$ ).

TABLA 2.- *Características epidemiológicas de los pacientes anti-HCV+ biopsiados, niveles de transaminasas y viremia. (n = 71)*

Características	ALT Normal n = 22 (30,98%)	ALT Elevada n = 49 (69%)	Significación estadística
Edad (promedio)	35,77 (DS 10,19)	32,67 (DS 8,73)	NS
Sexo M/F	18 / 4	47 / 2	NS
Transfusión	1 / 21	5 / 44	NS
D.I.V.*	6 / 16	16 / 33	NS
Acupuntura	0 / 22	3 / 46	NS
Tatuaje	5 / 17	5 / 44	NS
Antec. de Cirugía	4 / 18	10 / 39	NS
Promisc./ETS**	6 / 16	14 / 35	NS
Otras drogas	4 / 18	12 / 37	NS
Vía desconocida	15 / 7	38 / 11	NS
Nivel Socio-ec***	13 / 9	25 / 24	NS
Alcohol	12 / 10	15 / 34	NS
Donante H/P <sup>a</sup>	3 / 19	15 / 34	NS
PCR <sup>b</sup> ±	13 / 9	40 / 9	p = 0,04

\* Drogadicción intravenosa; \*\* Promiscuidad Sexual. Enfermedades de transmisión sexual; \*\*\* Nivel Socioeconómico bajo; <sup>a</sup> Donante habitual/Donante de primera vez; <sup>b</sup> Reacción de polimerasa en cadena; <sup>c</sup> Tiempo de evolución de la enfermedad

TABLA 3.- *Hallazgos histológicos, niveles de transaminasas y viremia. (n = 71)*

Histología	ALT elevada		ALT Normal	
	PCR (-)	PCR (+)	PCR (-)	PCR (+)
<b>Hallazgos mínimos</b>				
incaracterísticos	0	0	4	4
Hepatitis crónica mínima	0	5	2	2
Hepatitis crónica leve	6	20	3	5
Hepatitis crónica moderada	1	11	0	1
Hepatitis crónica severa	1	3	0	1
Hepatitis aguda	0	2	0	0
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>41</b>	<b>9</b>	<b>13</b>

**Relación entre el consumo de alcohol y lesiones histológicas:** El 38% (27/71) de los pacientes admitieron consumo habitual de alcohol, sin encontrarse relación con el nivel de ALT (p = 0,09; chi<sup>2</sup>: 2,74) ni con el antecedente de DIV (p = 0,84). Tampoco se encontró relación entre el consumo de alcohol y el grado de actividad inflamatoria ni con la presencia de fibrosis. (Tabla 4).

## Discusión

La prevalencia del anti-HCV en donantes en el área metropolitana de Buenos Aires es de 1,2%, aunque la prevalencia real sea probablemente menor si se toma en consideración que aproximadamente un 50% de los anti-HCV detectados mediante una sola determinación por ELISA en los bancos de sangre resultan falsos positivos<sup>15</sup>.

TABLA 4.- *Relación entre consumo de alcohol y hallazgos anatopatológicos en los donantes anti-HCV+ biopsiados.*

Histología	Con anteced. Alcohol	Sin antecedentes
Hallazgos mínimos incaracterísticos	6	2
Hepatitis crónica mínima	2	7
Hepatitis crónica leve	11	23
Hepatitis crónica moderada	3	10
Hepatitis crónica severa	4	1
Hepatitis aguda	1	1
<hr/> Total	<hr/> 27	<hr/> 44

( $\chi^2$  11,15,  $p = 0,049$ )

En nuestra serie, de los 248 donantes anti-HCV+, casi la mitad, 116 (46,7%) fueron falsos positivos.

La epidemiología de nuestra población de donantes no difiere de las distintas series publicadas por distintos autores de otros países. En general, son adultos jóvenes habitualmente del sexo masculino, asintomáticos, con algún factor de riesgo para la infección por el HCV. En nuestra población el 76,5% presentó por lo menos un factor de riesgo para la infección por HCV. Sin embargo, ninguno de estos donantes refirió estos antecedentes durante la entrevista efectuada en el momento de la donación ni se autoexcluyó, siendo ésta una constante en diferentes series<sup>6, 7, 16-20</sup>.

Dentro de los factores de riesgo, el más frecuente fue el de DIV (22%), a pesar que la misma es considerada un motivo de exclusión para la donación de sangre. Algunos donantes no se identifican con esa condición por el hecho de haber consumido drogas en forma ocasional en el pasado, siendo importante jerarquizar la forma del interrogatorio; no es lo mismo preguntar si "consume drogas endovenosas" o si "ha consumido alguna vez".<sup>17</sup> Otro factor de riesgo significativo fue el antecedente de consumo de drogas no endovenosas (17,4%) que incrementa el riesgo de transmisión del HCV, al asociarse con conductas sexuales promiscuas por la habitual desinhibición que éstas producen. Además la cocaína, que es la droga frecuentemente utilizada en la población de donantes de nuestra serie, es aspirada habitualmente compartiendo dispositivos que provocan lesiones en el tabique nasal con el

coniguiente trauma y riesgo de transmisión parenteral inaparente del virus<sup>21, 22</sup>.

Del análisis de la epidemiología de esta población, donde sólo un 23,4% de los donantes no tenía factores identificables de riesgo para la infección, surge la necesidad de implementar un interrogatorio eficiente en los bancos de sangre que ayude a detectar estos factores. Los donantes voluntarios que presentan factores de riesgo identificados por el banco y descartados como tales, deberían ser derivados a centros especializados para investigar la probable infección por el HCV, dada la alta asociación de factores de riesgo con la positividad del anti-HCV.

El 51,2% de la población de donantes pertenecía a un nivel socio-económico bajo, factor que se ha asociado con numerosas enfermedades infecciosas y probablemente útil como indicador alternativo de la ruta de transmisión a pesar de desconocerse los mecanismos involucrados.<sup>23</sup>

En grupos de alto riesgo como por ejemplo pacientes hemodializados, hemofílicos y politransfundidos, entre otros, la presencia del anti-HCV por ELISA II se corresponde en la mayoría de los casos con un resultado verdadero positivo, siendo innecesaria su confirmación con pruebas suplementarias.<sup>24</sup> Por el contrario, en los grupos de bajo riesgo alrededor de un 40% de los sueros anti-HCV+ por ELISA II resultan ser falsos positivos, debiendo ese resultado ser confirmado. En los donantes, considerados como un grupo de bajo riesgo para la infección por el HCV, un resultado positivo para el anti-HCV debería ser confirmados por pruebas suplementarias. Estas

pruebas son altamente costosas en nuestro medio, por lo que hemos utilizado la relación de positividad (rp) de las pruebas de ELISA para discriminar verdaderos de falsos positivos. Al igual que otros autores,<sup>25, 26, 27</sup> nosotros encontramos que las muestras verdaderas positivas generalmente tienen una rp  $\geq$  a 3 veces el valor del cutoff, mientras que las muestras falsas positivas presentan una rp cercana a 1. En nuestra serie el 70% de los sueros que presentaban una rp  $<$  a 3 fueron falsos positivos cuando se investigaron por LIA. A pesar de la utilidad de este parámetro, la relación de positividad no es comunicada de rutina por los laboratorios siendo esto importante para evitar la sobreutilización de las pruebas suplementarias con el costo adicional que significan.

El 85,9% de los pacientes con anti-HCV+ de nuestra serie mostraron lesiones de hepatitis crónica en la biopsia con un score de Knodell promedio elevado para pacientes asintomáticos, 6,75, sin que el consumo de alcohol estuviera relacionado.

En el 69% de los casos las transaminasas estaban elevadas y todos los pacientes con ALT elevada presentaron lesiones histológicas crónicas mientras que en los pacientes con transaminasas normales (31%) se encontraron lesiones crónicas en un 63,63% de los casos. Esto muestra que la presencia del anti-HCV con ALT elevada tiene un valor predictivo de lesión hepática crónica del 100% (IC 92,4-100). Sin embargo, un valor normal de ALT no excluye la posibilidad de encontrar lesión hepática en la biopsia (valor predictivo negativo 36,3%, (IC 17,2-59,3).

En nuestra serie, el 76% de los pacientes tuvieron viremia detectable por PCR y el 78,6% de los casos con hepatitis crónica fueron PCR+. Como en otros estudios la presencia del ARN-HCV parece estar relacionado con la presencia de lesión hepática crónica. La asociación de PCR+ y ALT elevadas presentó también una mayor frecuencia de lesión hepática crónica ( $p = 0,01$ ). No se pudo detectar la viremia en el 21,3% de los pacientes con hepatitis crónica al igual que en la serie de Prieto y col. un resultado negativo de PCR no excluye lesión hepática y las razones pueden ser múltiples.<sup>30</sup> La viremia intermitente, los niveles bajos de ARN no detectables por la PCR, la posibilidad de procesamiento inadecuado de la muestra, la selección de los cebadores, y la falta de patrones uniformes entre los distin-

tos laboratorios pueden ser los responsables de nuestros casos de hepatitis crónica con ARN por PCR negativa. Además en el presente estudio, la viremia fue determinada en una única muestra y esto pudo subvalorar nuestro índice de detección por PCR debido a la ya mencionada viremia intermitente del HCV<sup>28,30</sup>.

Cuando la rp del anti-HCV fue mayor o igual a 5 veces el valor del cutoff, la probabilidad de encontrar lesiones hepáticas crónicas fue muy alta con un valor predictivo de 94,9% (IC 85,8-98,9).

La historia natural de la infección crónica por HCV muestra que existe una lenta progresión desde la infección aguda a la cronicidad, cirrosis y hepatocarcinoma. En el estudio de Tong y col.<sup>31</sup> sobre la evolución de la hepatitis C postranfusional, el intervalo promedio para la hepatitis crónica fue de 13,7 años, 18,4 para la hepatitis crónica activa, 20,6 años para la cirrosis y 28,3 para la aparición del hepatocarcinoma. La mayoría de estos pacientes son asintomáticos hasta la tardía aparición de complicaciones severas tales como ascitis, hemorragia por várices, hepatocarcinoma e insuficiencia hepática. Teniendo en cuenta que la edad promedio de los donantes de nuestra serie fue de 33,4 años es de esperar que éstos desarrollen enfermedad hepática avanzada siendo adultos jóvenes. La pesquisa de portadores del HCV por el banco de sangre se convierte así en un elemento fundamental para la detección y su tratamiento precoz.

Por consiguiente, es necesario implementar una política adecuada de control con recursos apropiados para la identificación, el seguimiento y el tratamiento de portadores asintomáticos del HCV para prevenir la cirrosis y para controlar la diseminación de la infección en la población.

El banco de sangre además de efectuar transfusiones "seguras", debería actuar como un efecto de atención primaria para la salud detectando a potenciales portadores crónicos del HCV.

## Summary

*The problem of hepatitis C infection in blood donors. Clinico-epidemiological, virological and histological evaluation*

Our aim was to identify prospectively, with a case-control survey, risk factors for hepatitis C virus (HCV) infection in volunteer blood donors

and to assess the histological features and their correlation with transaminase (ALT) level and viremia. In a Liver Unit of a referral-based University Hospital, 248 blood donors were evaluated for risk factors, according to a definitive ELISA test and 132 were considered true positive. Of these, 132 anti-HCV (+) blood donors were age and sex-matched with the anti-HCV-negative group ( $n = 116$ ). There was a high frequency in the anti-HCV(+) group of intravenous drug abuse (IVDA) (22%), history of major surgery (20.4%), tattooing (12.1%), non IVDA (17.4%), and multiple sexual partners or history of sexual transmitted diseases (25.7%). At least one risk factor was identified in 76.52% of the antiHCV(+) donors vs 34.4% in the anti-HCV (-) group ( $p = 0.000$ ). A total of 71 patients accepted a liver biopsy; chronic liver disease was present in 85.9% ( $n = 61$ ) (mean Knodell score 6.75). ALT was elevated in 69% ( $n = 49$ ) and HCV RNA was detectable in 76% of patients. It can be concluded that in our study 76.5% of anti HCV positive blood donors showed at least one risk factor for HCV infection detected by a second highly efficient interview. Twenty two percent admitted to prior intravenous drug use although this disqualifies them for blood donation, but was not identified by the screening process. Most blood donors with anti HCV(+) had chronic hepatitis C regardless of their serum ALT levels. Normal ALT did not exclude liver disease.

## Bibliografía

- Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood borne Non-A, non-B hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 362-4.
- Alter HJ, Purcell RH, Shih JW, Melpolder JC, Houghton M, Choo QL, et al. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1989; 321: 1491-500.
- Donahue JG, Muñoz A, Ness PM, Brown DE Jr, Yawn DH, McAllister HA Jr, et al. The declining risk of post-transfusion hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1992; 327: 369-73.
- González A, Esteban JY, Madoz P, Viladomiu L, Genesca J, Muñiz E, et al. Efficacy of screening donors for antibodies to the hepatitis C virus to prevent transfusion associated hepatitis: Final report of a prospective trial. *Hepatology* 1995; 22: 439-45
- Frider B, Sookoian S, Castaño G, Kina M, Viudez P, Castiglioni T. Risk Factors in Chronic HCV carriers of Buenos Aires Metropolitan Area. *Hepatology* 1995; 22 (4 Pt 2); 349 A.
- Serfaty L, Giral P, Elghouzzi ME, Jullien AM, Poupon R. Risk factors for hepatitis C virus infection in hepatitis C virus antibody Elisa-positive blood donors according to RIBA-2 status: A case-control survey. *Hepatology* 1993; 17: 183-7.
- Simoyama R, Sekiguchi S, Suga M, Sakamoto S, Yachi A. The epidemiology and infection route of asymptomatic HCV carriers detected through blood donations. *Gastroenterol Jap* 1993; 28 (Suppl 5): 1-5.
- Abate ML, Manzina P, Negro F, Baldi M, Saracco G, Piantino P, et al. Detection of hepatitis C virus RNA by reverse transcriptase and polymerase chain reaction: clinical applications of quantitative analysis. *Clinical and Virology*. 1994; 1: 289-97.
- Menghini G. One-second biopsy of the liver-problems of clinical application. *N Engl J Med* 1970; 283: 582.
- Frider B, Castaño G, Rébora N, Sookoian S. Biopsia hepática percutánea: procedimiento ambulatorio? *Acta Gastroenterol Latinoam*, 1993; 59: 1211.
- Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Cheu TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1: 431-5.
- Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns N, Scheuer P. Classification of chronic hepatitis: Diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994; 19: 1513-20.
- Dawson Saunders B, Trapp RG. Bioestadística médica. México, 1993.
- McSween RN, Anthony PP, Scheuer PJ, Burt AD, Portman BC. Pathology of the liver. London: Churchill Livingstone, 1994.
- Prevalencia del anti-HCV en donantes de sangre. Informe de la Dirección de Epidemiología, Secretaría de Salud Pública de la Municipalidad de Buenos Aires, 1994.
- McGuinness PH, Bishop GA, Lien A, Wiley B, Parsons C, McCaughey GW. Detection of serum hepatitis C Virus RNA in HCV antibody-sero-positive volunteer blood donors. *Hepatology* 1993; 18: 485-90.
- Goodrick MJ, Anderson NAB, Fraser ID, Rouse A, Pearson V. History of previous drug misuse in HCV positive blood donors. *Lancet* 1992; 339: 502.
- Kolho EK, Krusius T. Risk factors for Hepatitis C Virus antibody positivity in blood donors in a low risk country. *Vox Sang* 1992; 63: 192-7.
- Alonso C, Pedrosa ML, San José S, Montcharmont P, Chèvre JM, Boucaud MJ, et al. Hepatitis C Virus among blood donors. Follow-up study. *Transfusion* 1994; 34: 527-30.
- Esteban JI, López-Talavera JC, Genesca J, Madoz P, Viladomiu L, Muñiz E, 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.
- O'Connor PG, Selwyn PA, Schottenfeld RS. Medical care for injection-drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1994; 331: 450-9.
- Conry-Cantinela C, Vanraden M, Gibble J, Melpolder J, Shakil AO, Viladomiu, L et al. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1996;

- 334: 1691-6.
23. Allter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, Hudson F, Mares A, Alexander J, et al. Natural history of community-acquired Hepatitis C in the United States. *N Engl J Med* 1992; 327: 1899-905.
  24. Fidor JA, Frider B, Bruch Igartua E, Rey J, Sookoian S, Castaño G. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus (Anti-HCV) by 2nd. Generation Enzyme immunoassay (EIA) in hemodialysis units. Confirmations by line-immunoassay (Liatek). International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease. Tokyo, 1996; 228.
  25. Van Thiel D, Caraceni P, Molloy PJ, Hassanein T, Kania RJ, Gurakar A, et al. Chronic Hepatitis C in patients with normal or near normal alanine aminotransferase levels; the role of interferon alfa-2b therapy. *Hepatology* 1995; 23: 503-8.
  26. Silva AE, Hosein B, Boyle R, Fang C, Shindo M, Waggoner JG, et al. Diagnosis of chronic hepatitis C: Comparison of immuno-assays and the polymerase chain reaction. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 493-6.
  27. Anderson SC, Hathaway T, Kuramoto IK, Holland PV, Gilcher R, Koch T, et al. Comparison of two second-generation anti-hepatitis C virus Elisa on 21431 US blood donors samples. *J Viral Hepatitis* 1995; 2: 55-61.
  28. Farci P, Alter HJ, Wong D, Miller RH, Shih JW, Jett B, et al. A long-term study of hepatitis C virus replication in non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1991; 325: 98-104.
  29. Zaaijer HL, Cuypers HTM, Reesink HW, Winkel JN, Gerken G, Lelie PN, et al. Reliability of polymerase chain reaction for detection of hepatitis C virus. *Lancet* 1993; 341: 722-4.
  30. Prieto M, Olaso V, Verdú C, Córdoba J, Gisbert C, Rayón M, et al. Does the healthy hepatitis C virus carrier state really exist? An analysis using polymerase chain reaction. *Hepatology* 1995; 22: 413-7.
  31. Tong MJ, El-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995; 332: 1463-6.

-----  
*The world is full of obvious things which nobody by any chance ever observes.*

El mundo está lleno de cosas obvias que nadie, ni por casualidad, jamás observa.

Sir Conan Doyle (1859-1930)

*The Hounds of Baskerville*