

Guía de interpretación y reporte del anticuerpo a hepatitis C

Ana M. Contreras,¹ Rodolfo J. Ochoa-Jiménez,² David Kershenovich,³ Víctor Granados-García,⁴
Carlos J. Conde-González,⁵ Alfredo Celis,⁶ Héctor R. Pérez-Gómez,⁷ Sara Ruelas-Hernández,⁸
Patricia Romero-Flores,⁹ Ernesto Alcántar-Luna,¹⁰ Julio Sierra-García de Quevedo,¹¹ Óscar Ancona Pisté¹²

¹ Departamento de Salud Pública, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara y Departamento de Medicina Interna, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS.

² Departamento de Medicina Interna, Hospital General de Zona 1, Colima, IMSS. Departamento de Medicina Interna, Hospital Regional de Colima.

³ Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Academia Nacional de Medicina.

⁴ Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

⁵ Centro de Investigación en Salud Poblacional, Instituto Nacional de Salud Pública, Secretaría de Salud.

⁶ Coordinación del Doctorado en Ciencias de la Salud Pública, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara y Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS.

⁷ Rectoría del Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

⁸ Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS.

⁹ Banco Central de Sangre, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS.

¹⁰ División de Medicina Interna, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS.

¹¹ Departamento de Inmunoanálisis, Unidad de Patología Clínica, Guadalajara, Jalisco.

¹² Delegación Sonora, IMSS.

y el Grupo de Desarrollo de la Guía.

Guideline for interpretation and report of the Anti-HCV

ABSTRACT

Patients with hepatitis C virus (HCV) infection are detected by testing for the presence of antibodies to HCV (Anti-HCV). A positive Anti-HCV report represents a true positive result only in a variable proportion of subjects (35 to 95%). The qualitative interpretation as positive or negative Anti-HCV report is associated with a general lack of understanding regarding the interpretation of results, when more specific testing should be performed, and which tests should be considered for this purpose. Therefore, a substantial variation in supplemental testing practices exists among laboratories and physicians. This guideline was developed on the basis of the best available evidence to classify positive antibody in two (low and high) or three levels (very low, low and high) according to the signal to cutoff (S/CO) ratio: the very low level of the Anti-HCV identifies false-positive results and further diagnostic testing is not necessary. The low antibody level is frequently related with false-positive results and testing with Immunoblot is recommended; only Immunoblot-positive subjects require HCV RNA testing because of

RESUMEN

El anticuerpo a hepatitis C (Anti-VHC) es la prueba inicial para el escrutinio y diagnóstico de la infección por el virus de hepatitis C (VHC). Tradicionalmente, el Anti-VHC se reporta de manera cualitativa (positivo/reactivo o negativo/no reactivo), aun cuando los inmunoensayos detectan el anticuerpo y determinan su concentración (nivel) en forma numérica a través del índice S/CO (del inglés *signal to cutoff*); la interpretación del anticuerpo, con base en su nivel incrementa la sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la infección por el VHC. En la mayoría de los analizadores semiautomatizados y automatizados, el nivel del anticuerpo se genera automáticamente, por lo que no se incrementa el costo de la prueba. La *Guía de interpretación y reporte del anticuerpo a hepatitis C* ofrece la mejor evidencia científica para clasificar el resultado del Anti-VHC positivo en dos (bajo y alto) o tres niveles (muy bajo, bajo y alto) y el algoritmo de diagnóstico de la hepatitis C con base en la concentración del anticuerpo. El nivel muy bajo del anticuerpo identifica los resultados con reactividad inespecífica y no se requieren pruebas confirmatorias adicionales. El nivel bajo con frecuencia también se relaciona con los resultados falsos positivos del anticuerpo y se recomienda realizar la prueba de Immunoblot; solamente las

a low possibility of being viremic. The high Anti-HCV level is an accurate serological marker for predicting viremia and denotes the need of routine HCV RNA testing in order to efficiently confirm hepatitis C. Cost-effectiveness analysis, based on the Anti-HCV level, recommend that the use of the two or three-levels to choose the confirmatory test of positive antibody. This approach can be implemented without increasing test costs because the S/CO ratio is automatically generated in most laboratory analyzers and would provide health care professionals with useful information for counseling and evaluating patients, to eliminate unwarranted notifications in cases of false antibody reactivity, and correctly identifying those Anti-HCV-positive patients who are infected and need antiviral treatment. The written report should include the antibody level (S/CO ratio), the type of the immunoassay applied and interpretation guideline. Anti-HCV testing is performed in multiple settings including blood banks or health department facilities; adoption of this Guideline for interpreting and reporting of the Anti-HCV by laboratories and its implementation by clinicians will improve the accuracy for interpreting antibody result to determine the next step on hepatitis C diagnosis.

Key words. Hepatitis C. Serology. Guidelines. Diagnostic algorithm. Antibody level. True positive. False positive. Anti-HCV. Immunoblot. HCV RNA. Viremia. Supplemental testing.

INTRODUCCIÓN

El anticuerpo a hepatitis C (Anti-VHC) es la prueba inicial en el diagnóstico de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) en personas con manifestaciones clínicas de enfermedad hepática y/o con factores de riesgo para la infección, así como en el escrutinio en donadores de sangre y otras poblaciones.^{1,2} En la mayoría de los laboratorios se emplean inmunoensayos (pruebas) de bajo costo para la detección del anticuerpo; aun cuando en la actualidad están disponibles pruebas serológicas y moleculares que identifican el genoma viral directamente, el anticuerpo es ampliamente utilizado en el contexto clínico y de los bancos de sangre.

Tradicionalmente el resultado del Anti-VHC se interpreta y reporta de manera cualitativa como positivo (reactivo) o negativo (no reactivo).² El resultado positivo del anticuerpo se relaciona con la presencia de la infección por el VHC y debe ser validado con pruebas confirmatorias directas (RNA viral o antígeno core) o indirectas (Inmunoblot) que tienen elevada especificidad y son el estándar de oro para el diagnóstico. La infección por el VHC puede presentarse como enfermedad aguda (hepatitis C aguda) o crónica (hepatitis C crónica); en lo sucesivo se utiliza el término de hepatitis C como sinónimo de infección crónica por el VHC.

personas con Inmunoblot positivo requieren la prueba del RNA-VHC por la posibilidad de replicación viral. El nivel alto del Anti-VHC es un marcador serológico de viremia, por lo que se debe realizar en todos los pacientes la prueba de RNA-VHC para la confirmación del diagnóstico de hepatitis C. La estrategia de diagnóstico más costo-efectiva es realizar la prueba del RNA viral para confirmar el diagnóstico de hepatitis C en las personas con el nivel alto del anticuerpo; mientras que, no se requiere la realización de las pruebas confirmatorias con el nivel muy bajo. Por otro lado, elegir el Inmunoblot en personas con el nivel bajo evitará la notificación incorrecta del diagnóstico de hepatitis C y representa la estrategia más costo-efectiva. La Guía de interpretación y reporte del anticuerpo a hepatitis C ofrece la información precisa para identificar correctamente a los enfermos con hepatitis C y evitar notificaciones incorrectas en los casos con reactividad inespecífica o falsa del Anti-VHC. La prueba del Anti-VHC se solicita e interpreta en múltiples contextos en los laboratorios clínicos y de los bancos de sangre, por lo que se recomienda que el nuevo *Formato de reporte e interpretación del resultado del anticuerpo a hepatitis C* incluya el índice S/CO, el tipo de inmunoensayo, el nivel del anticuerpo y la guía de interpretación para el diagnóstico más eficiente, en tiempo y costo, de la infección por el VHC en las personas con el anticuerpo positivo.

Palabras clave. Hepatitis C. Serología. Nivel de anticuerpo. Guía. Algoritmo diagnóstico. Falso positivo. Verdadero positivo. Viremia. Anti-VHC. Inmunoblot. RNA-VHC. Pruebas confirmatorias.

El reporte cualitativo de positividad del Anti-VHC es impreciso y provoca confusión en la interpretación del resultado y la elección de la prueba confirmatoria.^{2,3} Solamente en una proporción variable de las personas con el anticuerpo positivo se confirma la infección por el VHC;^{2,4,5} en otras, corresponde a reactividad falsa por la reacción cruzada con anticuerpos inespecíficos,^{2,3,6} y se realiza el diagnóstico erróneo de hepatitis C en personas que no tienen o nunca han tenido hepatitis C (testimonio, cuadro 1). Por otro lado, puede ocurrir que se descarte la infección por el VHC al no realizar la confirmación del anticuerpo positivo, principalmente en personas asintomáticas (Testimonio, Cuadro 2).

El Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos de Norteamérica (CDC-EUA) realizó en 2003 la primera guía para la interpretación y reporte del resultado del Anti-VHC, que incluyó una alternativa con base en la clasificación de la concentración del anticuerpo (nivel bajo y alto).² En la última década el conocimiento científico generado a través de las investigaciones nacionales e internacionales, permitió una revolución conceptual acerca de las características de los inmunoensayos que detectan el Anti-VHC. Recientemente se publicó la clasificación en tres niveles (muy bajo, bajo y alto) que incrementa la sensibilidad y especificidad del anticuerpo.⁴⁻⁶

Cuadro 1. Caso clínico con reactividad inespecífica o falsa del Anti-VHC positivo.

Hombre de 33 años que acudió a donar sangre y le informaron el resultado positivo de la prueba del anticuerpo a hepatitis C; acudió a su unidad médica en el primer nivel de atención de una institución pública y el especialista en Medicina Familiar le indicó repetir la prueba del anticuerpo, que se reportó positiva; además, el paciente decidió, por su cuenta, acudir a un laboratorio privado para repetir (por tercera ocasión) la prueba del anticuerpo a hepatitis C que resultó positiva. El paciente fue enviado al segundo nivel de atención con el especialista en Medicina Interna: se refirió asintomático y a la exploración física no se encontraron alteraciones. El especialista estableció el diagnóstico de hepatitis C con base en el resultado positivo del anticuerpo. El paciente refirió "miedo y no entender por qué tenía la enfermedad." Se le realizó la prueba molecular de RNA-VHC que resultó negativa; durante la segunda revisión médica se le indicó realizar la prueba de Inmunoblot que también resultó negativa, por lo que el especialista en Medicina Interna descartó el diagnóstico de hepatitis C y se concluyó reactividad falsa o inespecífica del Anti-VHC.

Cuadro 2. Caso clínico con el Anti-VHC positivo y replicación viral.

Mujer de 44 años de edad que acudió a donar sangre en 2003; el Anti-VHC se reportó positivo. Acudió a evaluación por el especialista en Medicina Familiar; la paciente se refirió asintomática y a la exploración física no se encontraron alteraciones; por la ausencia de signos y síntomas, el médico descartó el diagnóstico de hepatitis C y concluyó la evaluación sin realizar pruebas adicionales. Le informó a la paciente que "no hay por qué preocuparse, que ella no estaba enferma." En 2009 acudió por segunda ocasión a donar sangre; la prueba del Anti-VHC resultó positiva con el ensayo de ChLIA VITROS con un nivel de 27.4. La paciente se refirió asintomática y a la exploración física no se encontraron alteraciones; el especialista en Medicina Interna solicitó la prueba molecular de hepatitis C que demostró replicación viral y estableció el diagnóstico de hepatitis C; se indicó tratamiento antiviral.

OBJETIVOS DE LA GUÍA

- Elaborar el algoritmo de diagnóstico de la hepatitis C con base en el nivel del anticuerpo.
- Definir la estrategia costo-efectiva para el diagnóstico de la hepatitis C en personas con el Anti-VHC positivo.
- Definir la estrategia costo-efectiva para la identificación de los resultados con reactividad inespecífica o falsa del Anti-VHC positivo.
- Establecer las recomendaciones para la interpretación y reporte del resultado del Anti-VHC.
- Elaborar el nuevo *Formato de reporte e interpretación del resultado del anticuerpo a hepatitis C*.

CONTENIDO DE LA GUÍA

La *Guía de interpretación y reporte del anticuerpo a hepatitis C* se realizó con base en la mejor evidencia científica disponible dirigida a los profesionales de las ciencias de la salud para la atención de las personas con el resultado positivo del Anti-VHC y el uso eficiente de los recursos públicos y privados: se desarrolló un algoritmo con estrategias costo-efectivas para el diagnóstico de la hepatitis C con replicación viral en personas con el anticuerpo positivo y para identificar los resultados con reactividad inespecífica o falsa. Asimismo, se elaboró un *Formato de reporte e interpretación del resultado del anticuerpo a hepatitis C* que incluye el nivel del anticuerpo, tipo de inmunoensayo y la guía de interpretación para

elegir la prueba confirmatoria (Inmunoblot o RNA viral) para revalidar el diagnóstico de hepatitis C. El contenido de la *Guía* se resume en el cuadro 3.

Se describen las características de los inmunoensayos y las pruebas confirmatorias para el diagnóstico de la hepatitis C, así como el nivel de evidencia y grado de recomendación para realizar la prueba de RNA-VHC en personas con el nivel alto del anticuerpo, la prueba de Inmunoblot con el nivel bajo y la identificación de los resultados con reactividad inespecífica o falsa en las personas con el nivel muy bajo del Anti-VHC, con base en la clasificación de los niveles de evidencia y grados de recomendación (Anexo 1). Se realizó la primera Encuesta Nacional mex-HCVir para conocer las prácticas usuales de los profesionales en ciencias de la salud, relacionadas con el escrutinio y diagnóstico de la hepatitis C en México (Anexo 2); también se elaboró una *Guía de Referencia Rápida* (Anexo 3) que presenta, en un formato condensado, las recomendaciones para la interpretación del resultado con base en el nivel del anticuerpo y la elección de la prueba confirmatoria. Además, se incluyó información para pacientes acerca de la relación de los niveles del anticuerpo con el diagnóstico de la hepatitis C (Anexo 4).

PREGUNTAS QUE SE RESPONDEN CON ESTA GUÍA

Se presenta la metodología empleada para el desarrollo de la *Guía* con base en 12 preguntas; las res-

Cuadro 3. Contenido de la *Guía de interpretación y reporte del anticuerpo a hepatitis C.*

Sección	Temas
Epidemiología de la hepatitis C. Pruebas de escrutinio y diagnóstico de la hepatitis C.	<ul style="list-style-type: none">• Factores asociados a la transmisión nosocomial del VHC.• Inmunoensayos para el Anti-VHC que se utilizan en México: Encuesta Nacional mexHCVir.• Características de los inmunoensayos que detectan el anticuerpo a hepatitis C.• Pruebas confirmatorias para el diagnóstico de la hepatitis C.
Interpretación del resultado del anticuerpo a hepatitis C.	<ul style="list-style-type: none">• Clasificación del Anti-VHC con base en el nivel del anticuerpo (índice S/CO).• Algoritmo de diagnóstico de la hepatitis C con base en el nivel del anticuerpo.
Evaluación económica de las estrategias de diagnóstico de la hepatitis C.	<ul style="list-style-type: none">• Análisis de costo-efectividad.
Reporte del resultado del Anti-VHC.	<ul style="list-style-type: none">• Información que debe incluirse en el reporte del resultado del anticuerpo.• <i>Formato de reporte e interpretación del resultado del anticuerpo a Hepatitis C.</i>
Anexos	<ol style="list-style-type: none">1. Clasificación de los niveles de evidencia y grados de recomendación .2. Encuesta Nacional mexHCVir.3. Guía de Referencia Rápida.4. Información para pacientes.

puestas incluyeron los resultados de investigaciones nacionales e internacionales del escrutinio y diagnóstico de la hepatitis C:

- ¿Cuál es el impacto de la transmisión nosocomial de la hepatitis C en salud pública?
- ¿Cuáles son los inmunoensayos y las prácticas usuales para el escrutinio y diagnóstico de la hepatitis C en México?
- ¿Cuáles son las características de los inmunoensayos del Anti-VHC?
- ¿Cuáles son las características de las pruebas de laboratorio, serológicas y moleculares, que confirman o descartan el diagnóstico de la hepatitis C en personas con el anticuerpo positivo?
- ¿Cómo se clasifican los niveles del Anti-VHC de los diferentes inmunoensayos con base en el índice S/CO?
- ¿Cuál es la prueba de laboratorio recomendada para identificar los resultados con reactividad inespecífica o falsa en las personas con el nivel muy bajo del anticuerpo?
- ¿Cuál es la prueba de laboratorio recomendada para confirmar el diagnóstico de hepatitis C en las personas con el nivel bajo del anticuerpo?
- ¿Cuál es la prueba de laboratorio recomendada para confirmar el diagnóstico de hepatitis C con viremia en personas con el nivel alto del anticuerpo?
- ¿Cuál es la estrategia más costo-efectiva para confirmar el diagnóstico de hepatitis C con replicación viral en las personas con el Anti-VHC positivo?

- ¿Cuál es la estrategia más costo-efectiva para identificar la reactividad inespecífica o falsa del Anti-VHC positivo?
- ¿Cuál es la información que se recomienda incluir en el reporte del resultado del Anti-VHC?
- ¿Cuál es el nuevo *Formato de reporte e interpretación del resultado del anticuerpo a hepatitis C?*

ALCANCES Y LIMITACIONES DE LA GUÍA

La *Guía* ofrece información útil para la toma de decisiones clínicas en el escrutinio y diagnóstico de la hepatitis C, así como la optimización de los recursos en las instituciones públicas y privadas. No es de cumplimiento obligatorio ni sustituye al juicio clínico individual del personal médico; para su aplicación deben considerarse la disponibilidad de las pruebas de escrutinio y diagnóstico de hepatitis C, las necesidades y preferencias individuales, así como el derecho de decisión de los pacientes.

Se recomienda aplicar la *Guía* en el escrutinio y diagnóstico de la hepatitis C en adolescentes y adultos de cualquier sexo, en poblaciones con prevalencia baja de la infección por el VHC (por ejemplo, la población general y los donadores de sangre), prevalencia intermedia (por ejemplo, los pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis) o prevalencia alta (por ejemplo, los pacientes con enfermedad hepática).

No se recomienda la aplicación de esta *Guía* en diagnóstico de hepatitis aguda; no hay evidencia su-

ficiente para recomendar su aplicación en embarazadas, personas inmunocomprometidas o población pediátrica.

USUARIOS DE LA GUÍA

El escrutinio y diagnóstico de la hepatitis C involucra a varias disciplinas de las ciencias de la salud en el primero, segundo y tercer nivel de atención de las instituciones públicas y privadas, a quienes está dirigida la *Guía*:

- Especialistas en Epidemiología.
- Especialistas en Gastroenterología-Hepatología.
- Especialistas en Hematología-Medicina Transfusional.
- Especialistas en Infectología.
- Especialistas en Medicina Familiar.
- Especialistas en Medicina Interna.
- Especialistas en Nefrología.
- Especialistas en Patología Clínica.
- Médicos Generales.
- Químicos clínicos.
- Personal directivo y administrativo de las instituciones de salud, públicas y privadas.
- Otros profesionales de la salud que soliciten, realicen o interpreten la prueba del Anti-VHC.

DESARROLLO DE LA GUÍA

La *Guía* se desarrolló de forma sistemática con base en publicaciones científicas nacionales e internacionales, y con el aval del Colegio de Medicina Interna de México. El Grupo de Autores de la Guía (GAG) estuvo integrado por dos investigadores clínicos, un experto en hepatitis de la especialidad de Gastroenterología y un experto en hepatitis de la especialidad de Infectología, un Maestro en Economía de la salud, dos expertos en laboratorio, un experto en Epidemiología, un experto en salud pública, un experto en estadística, una experta en investigación social y un representante del Colegio de Medicina Interna de México. Se realizaron ocho reuniones de trabajo entre los integrantes del GAG para definir las preguntas a contestar por la *Guía*, los temas a evaluar y los documentos fuente. El GAG efectuó la revisión sistemática de la literatura para identificar las publicaciones acerca del Anti-VHC para el escrutinio y diagnóstico de la hepatitis C; las características de la búsqueda de la evidencia se resumen en el cuadro 4.

Inicialmente, dos o más integrantes del GAG examinaron los resúmenes de los artículos. Se eligieron

los estudios diseñados para evaluar la utilidad del nivel del anticuerpo en el diagnóstico de la infección por el VHC. Los artículos elegidos se obtuvieron en texto completo para determinar su calidad con base en los criterios PICO (cuadro 4);⁷ únicamente se seleccionaron los artículos que cumplieron los cuatro criterios. Cuando existió desacuerdo entre los dos revisores sobre la calidad de un estudio, un tercer integrante del GAG intervino para tomar la decisión definitiva. Se incluyeron 11 publicaciones con criterios de calidad suficientes.^{2,4-6,8-14} Para la elaboración de la *Guía*, el GAG realizó dos reuniones con expertos y/o representantes de las agrupaciones relacionadas con el escrutinio y diagnóstico de la hepatitis C en México y sus filiales en el estado de Jalisco en 2009 (Grupo de Desarrollo de la Guía) para presentar los temas relacionados con cada una de las preguntas a contestar por la *Guía*. El nivel de evidencia y grado de recomendación de los estudios acerca del nivel del anticuerpo para el escrutinio y diagnóstico de la infección por el VHC se estableció de acuerdo con las recomendaciones del Centro

Cuadro 4. Características de la búsqueda de la evidencia para la *Guía de interpretación y reporte del anticuerpo a hepatitis C*.

-
- **Sitios de búsqueda.**
Medline, EBSCO, medigraphic y búsqueda cruzada en referencias y documentos científicos.
 - **Términos de la búsqueda.**
Hepatitis C, anticuerpo, índice S/O
 - **Temporalidad de la búsqueda.**
1992-2012: desde que se encuentran disponibles los inmunoensayos de segunda y tercera generación para la detección del Anti-VHC.
 - **Tipo de artículos.**
Investigación original, cualquier diseño.
 - **Idiomas.**
Inglés o español.
 - **Tipo de población.**
Cualquiera con prevalencia baja, intermedia o alta de hepatitis C.
 - **Evaluación de la calidad de la evidencia.**
Criterios PICO: P: pacientes. I: intervención (prueba diagnóstica). C: comparación (estándar de oro). O, resultados (outcomes).
 - **Resultados.**
11 artículos seleccionados.
-

de Medicina con Base en la Evidencia de Oxford (CMBEO) (Anexo 1).¹⁵

Las recomendaciones fueron examinadas por el Grupo de Desarrollo de la Guía con base en el comportamiento ético y sin influencias comerciales. Los puntos de vista de los pacientes se incluyeron a través de testimonios (Cuadros 1 y 2). En la *Guía* se identifican específicamente las referencias bibliográficas que apoyan cada recomendación; en consecuencia, este documento presenta la relación explícita con las referencias bibliográficas que la sustentan, el nivel de evidencia y el grado de recomendación; se consideraron los beneficios para la salud de las personas en quienes se confirma el diagnóstico de la hepatitis C; de aquéllas en quienes se evitan las consecuencias adversas de la notificación incorrecta de los resultados con reactividad inespecífica o falsa del anticuerpo positivo y el costo del diagnóstico de la hepatitis C. Previo a su publicación, la *Guía* fue validada, con base en el documento AGREE,¹⁶ por dos expertos externos (revisión por pares) quienes no participaron en su desarrollo.

BENEFICIOS DE LA GUÍA

- **Personas con el Anti-VHC positivo.** Se presenta la información completa para la interpretación del resultado del anticuerpo y de las pruebas confirmatorias para el diagnóstico de la hepatitis C, así como la identificación de los resultados con reactividad falsa o inespecífica.
- **Enfermos con hepatitis C.** Se ofrece una estrategia de diagnóstico costo-efectiva con base en el nivel (concentración) del anticuerpo para identificar a los enfermos con hepatitis C crónica, que se beneficiarán con el tratamiento antiviral para lograr la eliminación del virus y evitar el contagio a familiares y convivientes.
- **Profesionales de las ciencias de la salud.** Se ofrece la información para obtener el máximo rendimiento (sensibilidad y especificidad) en la interpretación del Anti-VHC con base en la concentración o nivel.
- **Laboratorios clínicos y de bancos de sangre.** Se presenta la información precisa para la interpretación del Anti-VHC con base en el nivel del anticuerpo (índice S/CO), así como el formato para el reporte del resultado con la información completa.
- **Instituciones públicas y privadas de salud.** Se incluye la estrategia costo-efectiva para el diagnóstico de la hepatitis C en las personas con el anticuerpo positivo y para la identificación de

los resultados con reactividad inespecífica o falsa del Anti-VHC. La implementación de la *Guía* incrementa la eficiencia y reduce los costos del diagnóstico de la hepatitis C en las instituciones públicas y privadas.

- **Comunidades.** Se ofrece información acerca de los factores de riesgo de la infección por el VHC y la indicación de realizar la prueba del anticuerpo para identificar personas con hepatitis C, previo al desarrollo de complicaciones como la cirrosis hepática y el cáncer de hígado.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA HEPATITIS C

La infección por el VHC es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad asociada a cirrosis hepática y representa un problema de salud pública.¹⁷ La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que 170 millones de personas en el mundo, y al menos 700,000 individuos adultos en México, tienen infección por el VHC; en la Encuesta Nacional de Salud (ENSA 2000), realizada en la población general, se reportó una prevalencia del Anti-VHC de 1.4% en adultos, que se incrementa a 3.2% en las personas entre los 60 y 69 años de edad.¹⁸ Recientemente la mortalidad relacionada con hepatitis C superó el número de casos, comparado con la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).¹⁰ Los factores de riesgo de la infección por el VHC se relacionan con conductas de riesgo, procedimientos médicos y quirúrgicos, cuidado personal o riesgo laboral (Cuadro 5).

Las causas de la hepatitis C varían en relación con las características sociales, demográficas y económicas en los diferentes países o regiones del mundo; en países con ingresos altos, 90% de los casos de infección por el VHC se deben al uso de drogas ilícitas, principalmente intravenosas;¹⁹ en contraste, el uso de drogas ilícitas intravenosas se asoció con la infección por el VHC en una proporción baja de los enfermos en México (4 a 8%),^{4,6} mientras que 35 a 60% tienen el antecedente de hemotransfusión, previo a la implementación del escrutinio con el Anti-VHC en los bancos de sangre en 1994. Recientemente, se demostró que la selección de los donadores de sangre con la aplicación sistemática de un folleto informativo, un cuestionario de autoexclusión y la historia clínica de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana permiten la donación de sangre segura, al reducir o eliminar el riesgo de transmisión de infecciones virales, hepatitis B (VHB), VHC y VIH en periodo de ventana serológica, evaluados con la prueba de ácidos nucleicos (NAT).²⁰

¿Cuál es el impacto de la transmisión nosocomial de la hepatitis C en la salud pública?

Aproximadamente la mitad de enfermos con hepatitis C en México no tiene el antecedente de transfusiones de sangre, por lo que la adquisición del virus se relaciona con otros factores de riesgo. En un estudio reciente se encontró asociación significativa del antecedente de procedimientos anestésicos (OR ajustado 2.44, IC 95% 1.44-4.11) relacionados con cirugías previas en 70 (33.2%) de 151 casos confirmados con hepatitis C;²¹ éste es el primer reporte en México que demuestra la asociación entre el antecedente de procedimientos anestésicos y la infección por el VHC en los pacientes con cirugía previa. Más aun, existe evidencia de casos y brotes de hepatitis C aguda asociados con la transmisión nosocomial del VHC;²²⁻²⁴ la contaminación con el virus puede ocurrir en diversas áreas de las unidades médicas: Urgencias,²² Hemodiálisis,^{25,26} Oncología,²⁷⁻²⁹ Radiología,³⁰ Clínicas del dolor,^{31,32} Clínicas de endoscopia^{24,27,33} y quirófanos.³⁴⁻³⁷ La transmisión del VHC puede ocurrir a partir de un enfermo que frecuentemente desconoce la infección, al igual que el personal médico, y la contaminación del virus puede ocurrir en secuencia entre varios pacientes, en la misma sala de operaciones, durante un turno quirúrgico al compartir medicamentos anestésicos y soluciones diluyentes.

La infección por el VHC se asocia con procedimientos médicos, diagnósticos y/o terapéuticos, debido principalmente a la reutilización de jeringas para

la administración de soluciones y/o medicamentos a través de los accesos venosos periféricos.^{27,38} Un vehículo común (jeringa) se propone como el factor determinante de la transmisión nosocomial del VHC entre pacientes. Anualmente se administran más de 16 mil millones de inyecciones en países subdesarrollados; se estima que ocurren 2.3 a 4.7 millones de casos de infecciones agudas por el VHC por año, relacionadas con prácticas incorrectas de inyección.³⁹ Recientemente, se demostró que el VHC sobrevive hasta 63 días en jeringas contaminadas¹⁶ y permanece infectante en diferentes superficies (plástico o metal) durante varios días, incluso a temperatura ambiente; en líquido a temperaturas bajas (4 °C) sobrevive hasta cinco meses.⁴⁰ La supervivencia prolongada del virus tiene relación con uno de los principales mecanismos propuestos en la transmisión nosocomial de la infección por el VHC durante la anestesia: la reutilización de jeringas entre pacientes sometidos a procedimientos médicos o quirúrgicos. El mecanismo de transmisión del VHC se relaciona con el flujo retrógrado de líquido en la jeringa que entra en contacto con un paciente enfermo de hepatitis C; esta jeringa, al reutilizarse, aunque se emplee una aguja nueva, provoca contaminación de los frascos, bolsas de soluciones o medicamentos que transmitirán el virus, a partir de su administración a otros pacientes.²⁴

La prevención de la transmisión nosocomial del VHC debe ser una estrategia prioritaria en la salud pública; en la *Guía* se incluyó la información acerca

Cuadro 5. Clasificación de factores de riesgo para infección por el VHC.

Categoría	Procedimientos
Conductas de riesgo.	Uso de drogas ilícitas (inhaladas e intravenosas), prácticas sexuales de riesgo (promiscuidad sexual, contacto con sexo-servidores, actividad sexual sin protección, hombres que tienen sexo con hombres, contacto sexual con personas infectadas con hepatitis), tatuajes, rituales religiosos, perforación de piel con metales, procedimientos de belleza y encarcelamiento.
Procedimientos médicos.	Hemotransfusión, procedimientos de hemodiálisis, prácticas incorrectas de inyección (por ejemplo en las punciones venosas periféricas) durante las admisiones hospitalarias, endoscopias, biopsias, procedimientos anestésicos, así como las heridas con instrumentos punzo-cortantes contaminados con sangre.
Cuidado personal.	Compartir productos de higiene personal entre convivientes con enfermos de hepatitis C (cortaúñas, navaja de afeitar, tijeras).
Riesgo laboral.	Médicos, enfermeras, químicos, personal de intendencia, becarios, entre otros, en contacto con enfermos de hepatitis C.

de la contaminación de paciente a paciente en las unidades médicas para facilitar la identificación de las personas enfermas, con o sin síntomas, que además del beneficio de recibir el tratamiento para eliminar el virus antes del desarrollo de complicaciones como la cirrosis hepática, también se logren reducir las fuentes potenciales de la transmisión nosocomial por el VHC. Por otro lado, se debe considerar en estudios futuros, evaluar el beneficio del escrutinio en las personas con antecedentes de procedimientos anestésicos. La epidemia iatrogénica de la infección por el VHC no se asocia a los procedimientos quirúrgicos *per se* y tiene como causa probable la reutilización de jeringas. Las prácticas incorrectas de inyección indican que algunos miembros del personal del área de la salud no conocen, no entienden, o no se adhieren a los principios básicos de control de las infecciones en la preparación y administración de medicamentos parenterales. Se recomienda incluir la supervisión de las prácticas correctas de inyección en la Norma Oficial Mexicana para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las infecciones nosocomiales.²¹

PRUEBAS DE ESCRUTINIO Y DIAGNÓSTICO DE LA HEPATITIS C

La detección de la infección aguda es poco frecuente; usualmente, se realiza el diagnóstico de infección crónica en los enfermos con manifestaciones clínicas de enfermedad hepática, en las personas con factores de riesgo para la infección por el VHC y durante el escrutinio de donadores en los bancos de sangre. Con frecuencia el diagnóstico se establece por la identificación de alteraciones hepáticas, aunque también pueden ocurrir manifestaciones extra-hepáticas con daño a otros órganos (por ejemplo, nefropatía).

Las estrategias de diagnóstico de la hepatitis C se enfocan principalmente a confirmar o descartar la infección crónica a partir del resultado positivo de la prueba del anticuerpo. En la práctica clínica, la elección de la prueba confirmatoria depende de varios factores:

- Presencia de signos y síntomas de enfermedad hepática.
- Formación profesional del solicitante; por ejemplo, los médicos clínicos eligen principalmente la prueba molecular del RNA viral en las personas con el anticuerpo positivo, mientras que los especialistas en salud pública eligen, con mayor frecuencia, la prueba serológica de Inmunoblot.

- Disponibilidad de las pruebas confirmatorias en los laboratorios de las instituciones públicas y privadas.
- Costo de las pruebas para confirmar el diagnóstico de la hepatitis C.

¿Cuáles son los inmunoensayos y las prácticas usuales para el escrutinio y diagnóstico de la hepatitis C en México?

Con el objetivo de conocer el tipo de inmunoensayos y el uso de las pruebas serológicas y moleculares para el escrutinio y diagnóstico de la hepatitis C, así como las características del reporte del resultado del Anti-VHC en México, el GAG realizó la Encuesta Nacional mexHCVir en los meses de julio y agosto de 2009. La encuesta fue voluntaria, anónima y se distribuyó en formato electrónico (internet) por los responsables de las agrupaciones relacionadas con el escrutinio y diagnóstico de la hepatitis C en México y sus filiales en el estado de Jalisco en 2009. La estrategia de difusión de la encuesta fue establecida por cada agrupación; se incluyeron diez preguntas de opción múltiple (Anexo 4). Los participantes registraron profesión, lugar de residencia (ciudad y estado), institución de adscripción (pública o privada); los médicos especialistas incluyeron su especialidad.

Se recibieron 185 encuestas de 20 estados de la República Mexicana; se logró la participación de profesionales de las regiones norte, centro y sur (**Figura 1**). En la encuesta participaron médicos (n = 125, 67.9%), químicos clínicos (n = 40, 21.7%) y otros profesionales del área de la salud (n = 16, 8.7%); tres personas (1.6%) no contestaron y una encuesta se excluyó debido a que el participante residía fuera del país.

La formación académica de los médicos que participaron en la encuesta incluyó médicos generales y especialistas en Medicina Familiar, Patología Clínica, Gastroenterología-Hepatología, Infectología, Salud Pública, Hematología y Medicina Interna. Los encuestados refirieron laborar en instituciones públicas: Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) (n = 54, 29.3%), Secretaría de Salud (SS) (n = 35, 19%), Instituto de Servicios y Seguridad Social para Trabajadores del Estado (ISSSTE) (n = 8, 4.3%), Institutos Nacionales de Salud (n = 5, 2.7%), y otras instituciones que incluyeron a hospitales y laboratorios privados (n = 57, 30.9%); veinticinco (13.6%) participantes no especificaron la institución de adscripción.

Los inmunoensayos utilizados con mayor frecuencia por los encuestados fueron: Abbott MEIA AxSYM, Ortho CIA VITROS y Abbot CMIA ARCHITECT;

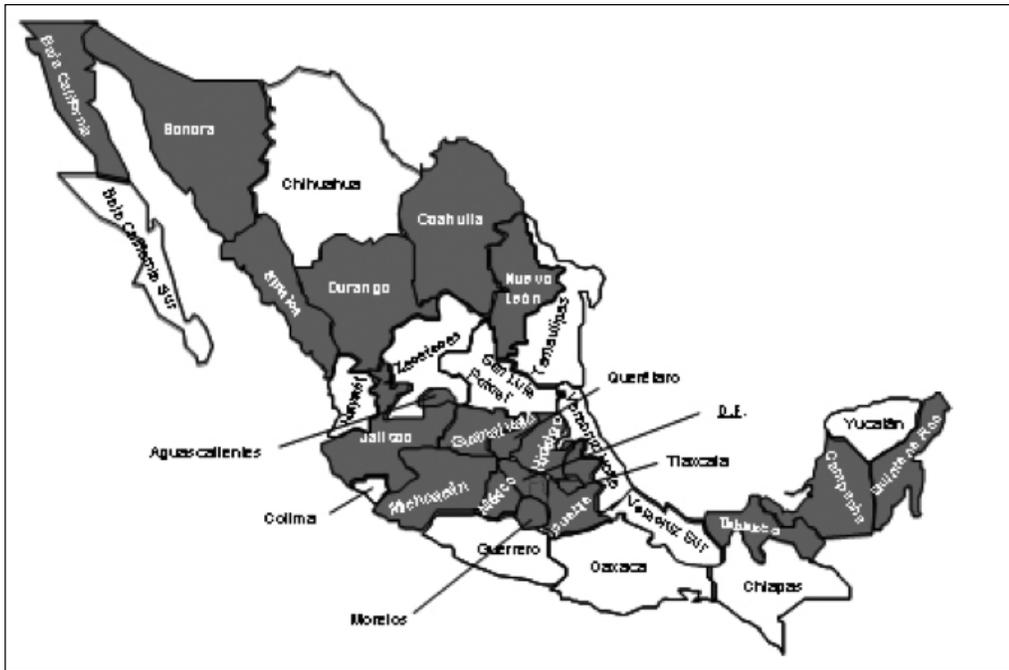


Figura 1. Encuesta Nacional mexHCvIr de los inmunoensayos para el Anti-VHC que se utilizan en México.

Cuadro 6. Inmunoensayos del Anti-VHC utilizados en los laboratorios clínicos y bancos de sangre en México.

Inmunoensayo	n (%)
MEIA AxSYM	38 (18.9)
ChLIA VITROS	28 (13.9)
CMEIA ARCHITECT	23 (11.4)
EChLIA ACCESS	19 (9.5)
ChLIA PRISM	10 (5.0)
Otro	11 (5.5)
No contestaron	4 (2.0)
No saben	64 (31.8)
Total	197* (100)

*El número de inmunoensayos es mayor que el número de participantes que eligieron más de una opción.

Cuadro 7. Ejemplo del reporte del resultado del Anti-VHC en 114 encuestas (61.9%).

Fecha: 12 de febrero 2012 Reg. Lab.: 2DJM-09	
Exámenes	
Resultado del examen practicado en:	Suero sanguíneo
Anti-VHC:	Positivo (reactivo)
Valor de referencia:	Negativo

aproximadamente uno de cada tres encuestados refirió desconocer el tipo de inmunoensayo (Cuadro 6).

El reporte cualitativo del resultado del anticuerpo fue el más frecuente (n = 114, 61.9%) (Cuadro 7); mientras que únicamente 28.2% (n = 52) de los encuestados informó que el reporte del anticuerpo incluye el índice S/CO; 2 (1%) refirieron otro tipo de reporte y esta pregunta no fue contestada por 16 (9.9%) participantes en la encuesta.

En relación con el tipo de prueba confirmatoria que se elige cuando el anticuerpo es positivo, aproximadamente la mitad de los encuestados eligen la prueba de RNA-VHC (n = 90, 48.9%), y la otra mitad, la prueba serológica de Inmunoblot (n = 82, 44.6%), mientras que siete (3.8%) refirieron no saber qué prueba elegir y cinco (2.7%) no contestaron la pregunta. Los participantes médicos con formación en Infectología, Gastroenterología, Medicina Familiar, Medicina General y los Químicos Clínicos eligieron con mayor frecuencia la prueba molecular de RNA-VHC; en contraste, los médicos con formación en Salud Pública y Patología Clínica eligieron con mayor frecuencia la prueba serológica de Inmunoblot.

Por otro lado, la mayoría de los participantes en la encuesta desconocía el costo de las pruebas de Inmunoblot y RNA-VHC en el sector público (n = 141, 76.6%) y privado (n = 113, 61.4%). El tiempo transcurrido entre la solicitud de la prueba confirmatoria y la entrega del resultado por el laboratorio, fue diferente entre los laboratorios del sector público (< 15 días en 23.3% y ≥ 15 días en 42.3%)

y privado (< 15 días en 48.9% y ≥ 15 días en 15.7%); no contestaron estas preguntas 34.3 y 35.3% de los encuestados, respectivamente.

Los resultados de la Encuesta Nacional mex-HCVir mostraron que en México se utilizan diferentes tipos de inmunoensayos y la información incluida en el reporte del resultado del anticuerpo se relaciona principalmente con la reactividad de la prueba (positivo o negativo); la información del nivel del anticuerpo (índice S/CO) no se incluye usualmente en el reporte del resultado; además, se demostró heterogeneidad en el tipo de prueba confirmatoria que se realiza cuando el resultado del anticuerpo es positivo y la mayoría de los encuestados desconocen el costo de las pruebas.

¿Cuáles son las características de los inmunoensayos del anticuerpo a hepatitis C?

Tradicionalmente a partir del índice S/CO ≥ 1 se establece el criterio cualitativo de positividad o reactividad; el resultado del Anti-VHC puede ser correcto (verdadero positivo o verdadero negativo) o incorrecto (falso positivo o falso negativo) (Cuadro 8).

- **Anti-VHC verdadero positivo.** Se refiere al resultado reactivo del anticuerpo (índice S/CO ≥ 1), que se confirma con el Inmunoblot positivo, el RNA-VHC positivo o el Antígeno core positivo.

- **Anti-VHC falso positivo.** Se refiere al resultado reactivo del anticuerpo (índice S/CO ≥ 1), con el Inmunoblot negativo o indeterminado, el RNA-VHC negativo y/o el Antígeno core negativo: en la *Guía* se utiliza también el término de reactividad inespecífica.
- **Anti-VHC verdadero negativo.** Se refiere al resultado no reactivo del anticuerpo (índice S/CO < 1), con el resultado negativo del Inmunoblot, el RNA-VHC negativo y el Antígeno core negativo.
- **Anti-VHC falso negativo.** Se refiere al resultado no reactivo del anticuerpo (índice S/CO < 1), con el RNA-VHC positivo y/o el Antígeno core positivo.

Los inmunoensayos son pruebas simples y fáciles de realizar que emplean complejos antígeno-anticuerpo para el reconocimiento de la molécula que se desea medir, por ejemplo el Anti-VHC; las características de los inmunoensayos se describen en el cuadro 9.

- a) Los inmunoensayos tienen elevada reproducibilidad entre duplicados.** De acuerdo con las recomendaciones del fabricante, la prueba del Anti-VHC inicialmente reactiva (índice S/CO ≥ 1) se debe determinar por duplicado y las muestras doblemente reactivas se clasifican como positivas. En un estudio realizado en 23 bancos de sangre en varios estados de la República Mexicana, se demostró elevada concordancia entre el primero y

Cuadro 8. Interpretación cualitativa del anti-VHC y la presencia o ausencia de enfermedad.

	Estatus*	
	Enfermo (hepatitis C)	Sano (no hepatitis C)
Anti-VHC positivo	Anti-VHC verdadero positivo	Anti-VHC falso positivo
Anti-VHC negativo	Anti-VHC falso negativo	Anti-VHC verdadero negativo

*Se define con el resultado de la prueba confirmatoria o estándar de oro (Inmunoblot o RNA-VHC).

Cuadro 9. Características de los inmunoensayos del Anti-VHC.*

- Los inmunoensayos tienen elevada reproducibilidad entre duplicados.
- El nivel del Anti-VHC se determina de forma numérica (semicuantitativa) con el índice S/CO.†
- Los inmunoensayos de las distintas marcas comerciales determinan la concentración del Anti-VHC con diferente nivel (índice S/CO).
- La sensibilidad y la especificidad para identificar los resultados verdaderos y falsos positivos se relacionan con el nivel del Anti-VHC.
- El nivel muy bajo o bajo del Anti-VHC se relaciona con la reactividad inespecífica o falsa.
- El nivel alto del Anti-VHC es un marcador serológico de viremia.
- La proporción de los resultados verdaderos o falsos positivos del anticuerpo se relaciona con la prevalencia baja, intermedia o alta de la infección por el VHC.‡
- Las pruebas rápidas detectan el Anti-VHC.

*Anticuerpo a hepatitis C. †Índice S/CO, del inglés *signal* (concentración del anticuerpo en la muestra) entre el *Cutoff* (punto de corte). ‡Virus de hepatitis C.

segundo resultado reactivo en 229 muestras con el ensayo de MEIA AxSYM, 222 con ChLIA VITROS y 114 con Abbott ChLIA PRISM; los coeficientes de correlación fueron 0.996, 0.995 y 0.993, respectivamente (Figura 2).⁴¹

Se recomendó que los resultados inicialmente reactivos con los ensayos evaluados se interpreten como reactivos y no es necesario realizar la prueba del Anti-VHC por duplicado.⁴¹ La elevada

reproducibilidad entre duplicados se obtuvo en los equipos semiautomatizados o automatizados actualmente disponibles en la mayoría de los laboratorios clínicos y de los bancos de sangre. Es necesario que los fabricantes de los inmunoensayos actualicen la información en los instructivos para la realización de las pruebas con la recomendación de realizar una prueba única en las muestras inicialmente reactivas; la apli-

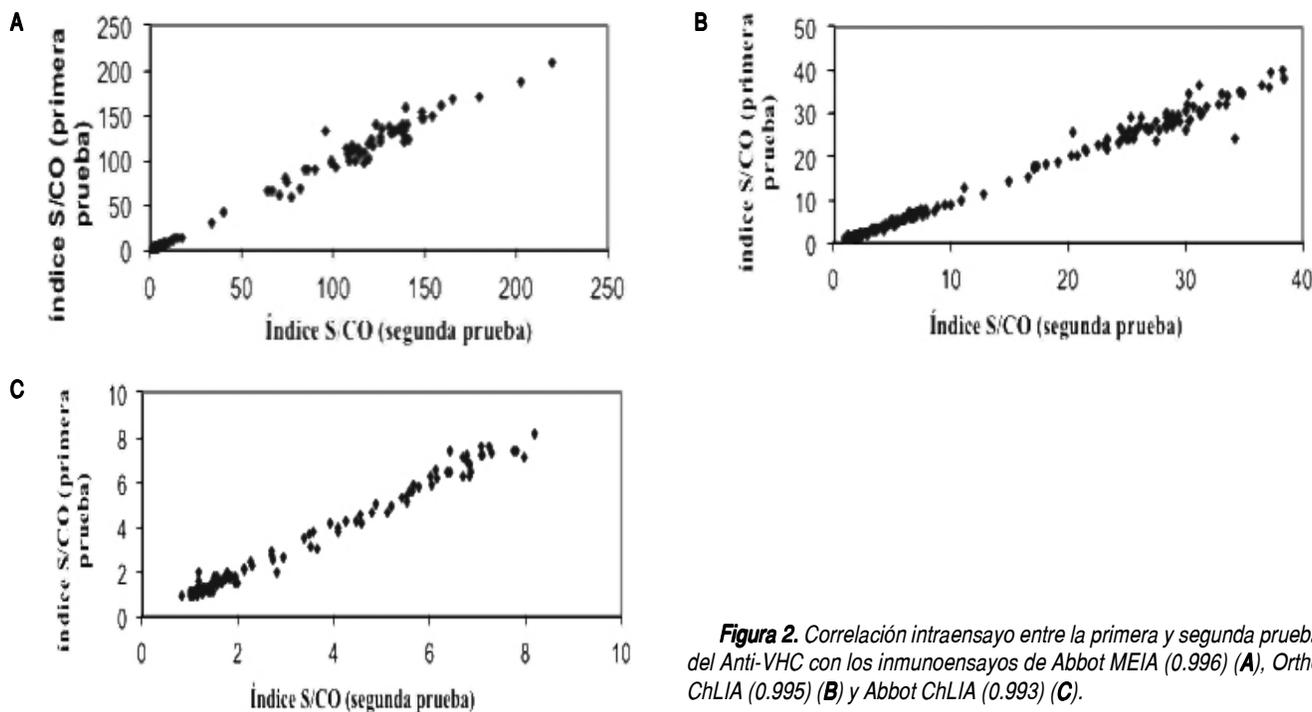


Figura 2. Correlación intraensayo entre la primera y segunda prueba del Anti-VHC con los inmunoensayos de Abbot MEIA (0.996) (A), Ortho ChLIA (0.995) (B) y Abbot ChLIA (0.993) (C).

Cuadro 10. Ejemplo de la pantalla del analizador (equipo) que muestra los resultados de las pruebas de escrutinio de hepatitis B, hepatitis C y virus de inmunodeficiencia humana.

ID Muestra	Lote	Resultado (Índice S/CO)*	Localización	Interpretación	Fecha	Hora
• 2CI307 3 aVHC	1920	2.87	06/03	Reactivo	14-mar-12	10:31:27
• 2CI307 4 aVHC	1920	24.89	06/04	Reactivo	14-mar-12	10:32:07
• 45703021IBB HBsAg	1820	0.16	03/01	Negativo	14-mar-12	13:05:27
aVHC	1920	0.05	-	Negativo		
aHIV	1610	0.08	-	Negativo		

*El índice S/CO se obtiene al dividir la señal de muestra analizada entre el valor de corte obtenido al realizar la calibración del ensayo. El índice S/CO se observa en la pantalla del analizador en la columna de resultado. Las muestras con índice S/CO < 1 se clasifican como negativas; las muestras con índice S/CO ≥ 1 se clasifican como reactivas y se reportan como positivas.

Cuadro 11. Características de los inmunoensayos para la detección del Anti-VHC.

Marca	Analizador (Fabricante)	Versión	Principio del ensayo	Marcador	Fase sólida	Core	Antígeno del VHC NS3	NS4	NS5
Abbott VHC EIA	Commander System (Abbott)	2.0	ELISA*	Peroxidasa de rábano	Perlas	Presente (HC-34)	Presente (HC-31 + c100-3)	Presente (HC-31 + c100-3)	Ausente
ELISA Test System	ELISA Test System (Ortho Clinical)	3.0	ELISA	Peroxidasa de rábano	Pocillos	Presente (c22-3)	Presente (c200+c33c)	Presente (c200 + c100-3)	Presente
Architec Anti-VHC	Architec i2000 (Abbott)	3.0	CMIAT†	Acridinium	Partículas paramagnéticas	Presente (HC743)	Presente (HC743)	Presente (c100-3)	Ausente
Vitros Anti-VHC	Vitros ECiQ (Ortho Clinical)	3.0	ChLIA ‡	Peroxidasa de rábano	Pocillos	Presente (c22-3)	Presente (c200)	Presente (c200)	Presente
Access VHC Ab Plus	UniCel Dxl 800 (Bio-Rad)	3.0	ChLIA	Fosfatasa alcalina	Partículas paramagnéticas	Presente	Presente	Presente	Ausente
AxSYM	Axzym (ABBOT)	3.0	MEIA §	Fosfatasa Alcalina	Micropartículas	Presente (HC743)	Presente (c200)	Presente (c200c100-3)	Presente
PRISM	PRISM (ABBOT)	3.0	ChLIA	Acridinium	Micropartículas	Presente (HC743)	Presente (HC743 + c100-3)	Presente (c100-3)	Presente
Elecsys Anti-VHC	Cobas 411 Elecsys (Roche)	3.0	ECLIA	Complejo <i>Ruthenium</i>	Partículas magnéticas	Presente	Presente	Presente	Ausente
ChLIA ADVIA® Centaur VHC	Advia Centaur (Siemens)	3.0	ChLIA	Ester de <i>Acridinium</i>	Partículas paramagnéticas	Presente (c-22)	Presente (c200)	Presente (c200)	Presente

*ELISA: ensayo inmunoenzimático. †CMIAT: ensayo de quimiofluorescencia. ‡ChLIA: ensayo de quimiofluorescencia. §MEIA: ensayo de fluorescencia de micropartículas. ||EChLIA: ensayo de electroquimiluminiscencia.

cación de esta recomendación permitirá el ahorro de recursos y tiempo del personal que realiza la prueba.

b) El nivel del Anti-VHC se determina de forma numérica (semicuantitativa) con el índice S/CO. Los inmunoensayos detectan el Anti-VHC mediante una reacción antígeno-anticuerpo; la intensidad o magnitud de la reacción es directamente proporcional con la concentración del anticuerpo y se mide en una escala numérica continua (semicuantitativa) con el índice S/CO; éste es el resultado de la relación entre la señal de la muestra analizada (signal = S) y el valor de corte (cutoff = CO) que se obtiene de la calibración específica del reactivo empleado en el inmunoensayo.^{2,42} La medición numérica del índice S/CO no incrementa el costo de la prueba, ya que es calculado automáticamente por el analizador y se observa en la pantalla del equipo, simultáneamente con el reporte de reactividad. Las muestras con índice S/CO < 1 se clasifican como negativas y las muestras con índice S/CO ≥ 1 como reactivas; éstas se reportan como positivas (Cuadro 10).

c) Los inmunoensayos de las distintas marcas comerciales determinan la concentración del anticuerpo con diferente nivel (índice S/CO). Los inmunoensayos detectan los anticuerpos dirigidos a las proteínas estructurales y no estructurales del genoma del VHC y se utilizan los ensayos de segunda y tercera generación. Las diferencias entre los inmunoensayos se relacionan con el método (por ejemplo, inmunofluorescencia o quimioluminiscencia), el tipo de marcador que identifica el anticuerpo (por ejemplo, acridinium o ruthenium) y los antígenos específicos del VHC (versiones 2.0 y 3.0) (Cuadro 11); estas diferencias entre los inmunoensayos se reflejan como variaciones en la medición numérica del índice S/CO en un mismo paciente cuando se utilizan diferentes tipos de inmunoensayos. En un grupo de 114 pacientes se realizó simultáneamente la detección del anticuerpo con dos inmunoensayos de quimioluminiscencia (ChLIA PRISM y ChLIA VITROS) y se encontraron diferencias en el promedio del índice S/CO entre los dos ensayos (3.3, IC 95% 2.8-3.7 vs. 11.1, IC 95% 9.0-13.2, respectivamente).⁴¹ La intensidad de la señal con el ensayo de quimioluminiscencia amplificada (ChLIA VITROS) es mayor debido a un agente de transferencia de electrones que incre-

menta la señal (luz). Estos hallazgos demuestran que la concentración del anticuerpo se detecta con magnitud variable cuando se utilizan diferentes inmunoensayos en un mismo paciente, por lo que el nivel del Anti-VHC no es comparable entre las distintas marcas de las pruebas disponibles para uso clínico.

d) La sensibilidad y la especificidad para identificar los resultados verdaderos y falsos positivos se relacionan con el nivel del Anti-VHC. La interpretación del resultado del Anti-VHC requiere el análisis de Características Operativas del Receptor (ROC) que representa gráficamente la sensibilidad y especificidad de la prueba en relación con el nivel del Anti-VHC.⁴³ El análisis ROC es el mejor método para elegir los puntos de corte del anticuerpo con base en el índice S/CO.

La sensibilidad de la prueba del anticuerpo se define como la capacidad del ensayo para detectar la infección por el VHC, es decir, obtener un resultado positivo en una persona enferma; la probabilidad de un resultado verdadero positivo depende del nivel seleccionado como punto de corte en el análisis ROC (Figura 3A); el índice S/CO ≥ 1 ofrece la máxima sensibilidad, por lo que tradicionalmente el criterio cualitativo de positividad del anticuerpo se establece a partir de este nivel. Por otro lado, la especificidad, definida como la probabilidad de la prueba de resultar negativa en personas sanas, también está determinada por el nivel del índice S/CO en el análisis ROC; es posible predecir la reactividad inespecífica o falsa con el nivel muy bajo (Figura 3B),⁶ el resultado verdadero positivo con el nivel bajo (Figura 3C),² y replicación viral con el nivel alto del anticuerpo (Figura 3D).⁴⁻⁶

e) Los niveles muy bajo o bajo del Anti-VHC se relacionan con la reactividad inespecífica o falsa. Aun cuando la precisión y confiabilidad de los equipos semiautomatizados y automatizados para la detección del anticuerpo son elevadas,⁴¹ los resultados con reactividad inespecífica o falsa ocurren con los inmunoensayos para el VIH, el VHB, el VHC y otras pruebas serológicas,⁴⁴ aunque, la proporción de resultados con reactividad inespecífica o falsa es más frecuente con el Anti-VHC.¹⁴ En un estudio de 649 donadores de sangre con el Anti-VHC positivo, por el ensayo ChLIA VITROS, el índice S/CO < 4.5 se definió con el análisis ROC como nivel muy bajo y el

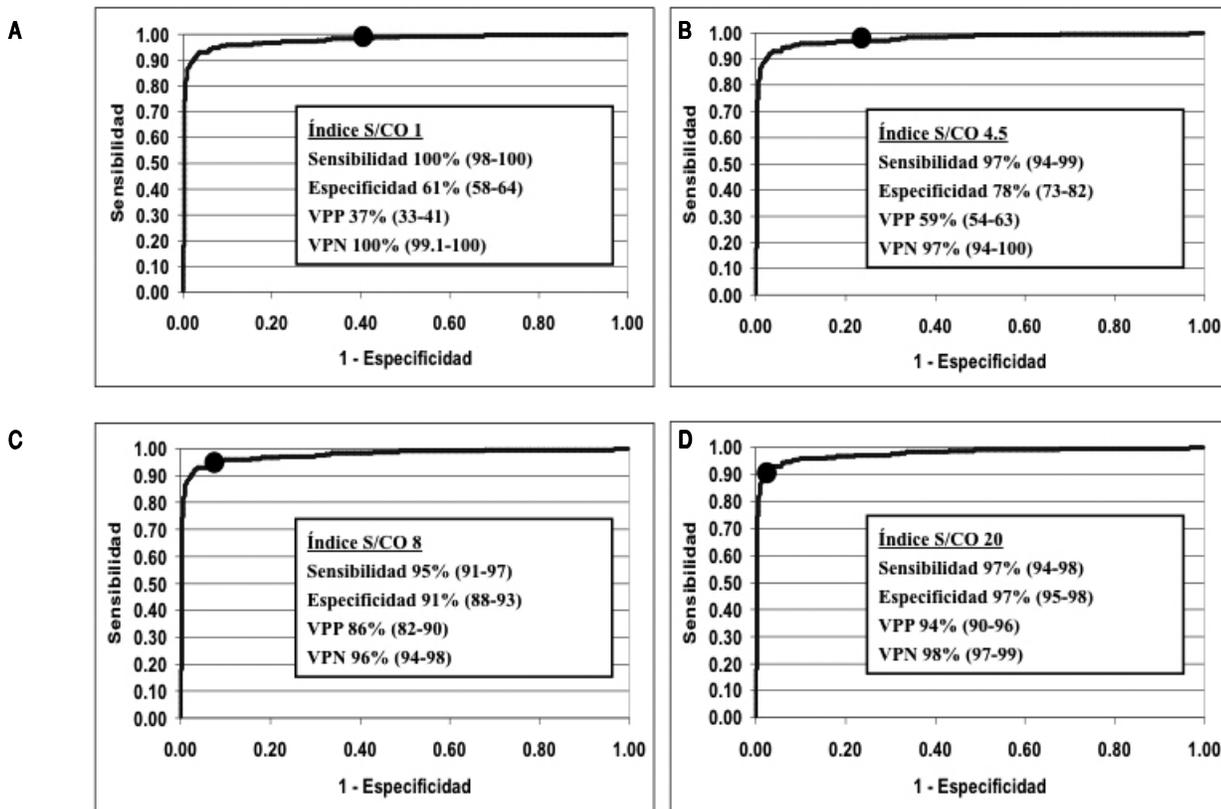


Figura 3. Comparación de la sensibilidad y la especificidad con el análisis de Curva ROC de cuatro diferentes puntos de corte del índice S/CO con el ensayo de ChLIA VITROS. **A.** Punto de corte = 1, identifica las donaciones contaminadas. **B.** Punto de corte = 4.5, identifica los resultados con reactividad falsa o inespecífica. **C.** Punto de corte = 8, identifica los resultados verdaderos positivos. **D.** Punto de corte = 20, identifica replicación viral. VPP = valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo. Los paréntesis corresponden al Intervalo de Confianza de 95%.

punto de corte óptimo para identificar los resultados con reactividad inespecífica o falsa del anticuerpo;⁶ evita la necesidad de realizar las pruebas confirmatorias.

La reactividad inespecífica o falsa del Anti-VHC se ha relacionado con reacciones cruzadas con otros anticuerpos virales, enfermedades autoinmunes, alergias o vacunas (por ejemplo, la vacuna de la influenza AH1N1). Además, es probable que la magnitud o intensidad con la que se mide la concentración del anticuerpo por los diferentes inmunoensayos determine la proporción variable de resultados inespecíficos o falsos entre las pruebas;¹⁰ se reportó incremento en la proporción de resultados inespecíficos o falsos positivos con los inmunoensayos que incluyen la región viral NS5 (por ejemplo, ChLIA VITROS).¹⁰

f) El nivel alto del Anti-VHC es un marcador serológico de viremia. Varios estudios han re-

portado la asociación entre el nivel alto del anticuerpo y la replicación viral,^{4,5,6,9,11} es probable que el estímulo antigénico relacionado con la replicación viral continua incremente la concentración del anticuerpo. El nivel alto del Anti-VHC se propuso originalmente por el CDC-EUA² para identificar los resultados verdaderos positivos confirmados por Inmunoblot;² esta recomendación es adecuada desde el punto de vista epidemiológico, pero, desde el punto de vista clínico, es necesario definir el estatus viral, es decir, identificar a los enfermos de hepatitis C con evidencia de replicación viral. En un estudio de 856 donadores de sangre con el Anti-VHC positivo por el ensayo de ChLIA VITROS, el índice S/CO ≥ 20 se definió como el punto de corte óptimo con sensibilidad y especificidad elevadas (96.6%) para identificar la mayor proporción de casos con viremia y éste se clasificó como nivel alto del anticuerpo (índice de certeza diagnóstica o likelihood ratio de 28.6).

Aun cuando no existe relación directa entre la concentración del Anti-VHC y la cuantificación del RNA viral, el nivel alto del anticuerpo permite diferenciar a los pacientes virémicos de los no-virémicos, independientemente de las características de la población o de la prevalencia de la hepatitis C.^{4,5} La magnitud de la medición del Anti-VHC entre los diferentes inmunoensayos es variable, por lo que el nivel óptimo para predecir viremia es distinto: ChLIA PRISM (índice S/CO \geq 4);¹⁴ CMIA ARCHITECT (índice S/CO \geq 10);⁹ ChLIA ACCESS (índice S/CO \geq 10);¹⁰ ChLIA VITROS (índice S/CO \geq 20);⁴⁻⁶ MEIA AxSYM (índice S/CO $>$ 25);¹¹

g) La proporción de los resultados verdaderos o falsos positivos del anticuerpo se relaciona con la prevalencia baja, intermedia o alta de la infección por el VHC. Existe relación directa entre la prevalencia de la hepatitis C y la proporción de resultados verdaderos positivos del anticuerpo; a mayor prevalencia de hepatitis C, mayor proporción de resultados verdaderos positivos. En contraste, la proporción de resultados inespecíficos o falsos positivos es indirectamente proporcional: a mayor prevalencia de hepatitis C, menor proporción de resultados con reactividad inespecífica o falsa del Anti-VHC.²

En poblaciones con prevalencia baja de hepatitis C ($<$ 1%, por ejemplo, donadores de sangre y población general) de 35 al 77% de los resultados positivos del anticuerpo son confirmados como verdaderos positivos; esta proporción aumenta de

56 a 86% en poblaciones con prevalencia intermedia (1-9.5%, por ejemplo, pacientes en hemodiálisis) y 75 a 94% en poblaciones con prevalencia alta ($>$ 9.5%, por ejemplo, pacientes con insuficiencia hepática o usuarios de drogas intravenosas).^{2,4,6,45}

h) Las pruebas rápidas detectan el Anti-VHC.

Las pruebas rápidas para el escrutinio de la infección por el VHC facilitan el escrutinio al realizarse en saliva o sangre capilar; aunque es probable que la sensibilidad y especificidad se reduzcan ligeramente con fluido oral;⁴⁶ el resultado es cualitativo (reactivo o no reactivo) y se obtiene en 10 a 20 minutos. Las pruebas rápidas son estrictamente presuntivas (no concluyentes) y se recomiendan únicamente para el escrutinio de sujetos con factores de riesgo para la infección por el VHC o en individuos con enfermedad hepática crónica. Se recomienda que los inmunoensayos rápidos cumplan los criterios ASSURED (Cuadro 12).⁴⁷ Recientemente, la Administración de Fármacos y Alimentos (FDA) aprobó una prueba rápida para la detección del Anti-VHC (OraQuick HCV Rapid Antibody Test, OraSure Technologies, Inc. Bethlehem, PA. EUA);⁴⁸ este inmunoensayo tiene rendimiento equivalente a los inmunoensayos semicuantitativos convencionales de tercera generación.

El GAG recomienda que únicamente se utilicen pruebas rápidas con sensibilidad y especificidad comparables con los inmunoensayos semicuantitativos; en los casos con el resultado reactivo (positivo) de la prueba rápida, se debe proceder a la evaluación con un inmunoensayo semicuantitativo para clasificar el anticuerpo con el índice

Cuadro 12. Criterios ASSURED para evaluar la calidad de pruebas rápidas para la detección del anti-VHC.

Criterio	Definición
Affordable	Accesible en términos de costo.
Sensitivity	Sensibilidad elevada.
Specificity	Especificidad elevada.
User-friendly	Requerimiento mínimo de adiestramiento.
Rapid	Resultado disponible en 10 a 20 min.
Equipment	Requerimiento mínimo de equipo de laboratorio.
Delivered	Aprobación de la marca por organismos regulatorios (por ejemplo, la FDA o Cofepris).

Cuadro 13. Pruebas confirmatorias para el diagnóstico de hepatitis C.

Prueba	Serológica	Molecular
Directa	Antígeno core	Prueba de ácidos nucleicos (RNA viral/RNA-VHC)
Indirecta	Inmunoblot	

S/CO y elegir la prueba confirmatoria con base en el nivel. Actualmente se encuentran en evaluación varias pruebas rápidas, pero aún no existe información suficiente para recomendar su aplicación en el escrutinio de la infección por el VHC; la proporción elevada de resultados con reactividad inespecífica o falsa puede ser una limitación para la utilización de las pruebas rápidas en el escrutinio de la hepatitis C.

¿Cuáles son las características de las pruebas de laboratorio, serológicas y moleculares, que confirman o descartan el diagnóstico de la hepatitis C en personas con el anticuerpo positivo?

Las pruebas confirmatorias de hepatitis C que permiten definir el estatus serológico y viral en las personas con el anticuerpo positivo, se describen en el cuadro 13.

- **Antígeno core.** La prueba cualitativa y cuantitativa del antígeno core del VHC se aprobó recientemente en México; detecta el genoma viral que confirma el diagnóstico de hepatitis C. La sensibilidad y especificidad del antígeno core, comparado con el RNA-VHC, son de 96.3 y 100%, respectivamente.⁴⁹ El antígeno core del VHC es fácil de realizar y puede ser utilizado como prueba de escrutinio o confirmatoria para el diagnóstico de hepatitis C en las personas con el anticuerpo positivo. Los niveles del antígeno core tienen correlación con la cuantificación del RNA viral ($r = 0.907$),⁵⁰ pero aún se

desconoce su relación con los niveles del Anti-VHC.

- **Inmunoblot.** Mediante esta prueba se revela la presencia de cada uno de los anticuerpos dirigidos a las diferentes proteínas antigénicas del VHC. El Inmunoblot se reporta como positivo (dos bandas reactivas), indeterminado (una banda reactiva), o negativo (ninguna banda reactiva) y es el estándar de oro para validar el resultado del anticuerpo.^{2,6} La prueba positiva de Inmunoblot confirma el anticuerpo verdadero positivo, pero no distingue entre la infección presente (con viremia) o pasada (en los casos con resolución espontánea o por el tratamiento antiviral); aproximadamente 20% de los enfermos con infección aguda por el VHC eliminan el virus, aunque persista la reactividad del anticuerpo.¹ El significado biológico del resultado indeterminado de Inmunoblot no ha sido claramente definido;² en general, se considera que la mayoría de los resultados indeterminados ocurren cuando la reacción es inespecífica o falsa, pero también puede deberse a disminución de la concentración del anticuerpo por serorreversión parcial que indica que la infección aguda se autolimitó; ocasionalmente el resultado indeterminado puede ocurrir durante el periodo de seroconversión temprana en casos de infección aguda. Aun cuando se ha desaconsejado su uso, sobre todo en poblaciones con prevalencia elevada de hepatitis C, es indudable su utilidad para definir la reactividad inespecífica o falsa del Anti-VHC positivo, que se interpreta como ausencia de infección en las personas con el resultado negativo de Inmunoblot y del RNA viral. El nom-

Cuadro 14. Tipos de pruebas moleculares virales para el escrutinio y diagnóstico de la hepatitis C.

Prueba	Clasificación	Aplicación
Cualitativa	<i>Muestras individuales:</i> a) Punto final. b) Tiempo real.	Diagnóstico, predictor de respuesta a tratamiento y criterio de curación.
	<i>Muestras múltiples:</i> a) Mini-muestras mezcladas (MMM). b) Mezcla de pruebas.	Diagnóstico de infección aguda previamente a la seroconversión en donadores de sangre.
Cuantitativa	<i>Muestras individuales:</i> a) Punto final. b) Tiempo real.	Diagnóstico, predictor de respuesta a tratamiento y criterio de curación.
Genotipificación	<i>Muestras individuales:</i> a) Hibridación. b) Secuenciación.	Duración de tratamiento y pronóstico de respuesta a tratamiento.

bre comercial más conocido del Inmunoblot para VHC es RIBA HCV 3.0 (Chiron Corp., Emeryville, CA, EUA); debido a la elevada sensibilidad de los inmunoensayos de tercera generación existen otras marcas que ofrecen mejor rendimiento en el tiempo de realización de la prueba y la automatización del procedimiento: INNO-LIA HCV Ab III (Innogenetics N.V., Zwijndrecht, Bélgica)⁵¹ y DECISCAN HCV PLUS (Bio-Rad, Marnes-La-Coquette, Francia).

- **RNA viral:** la positividad del RNA viral valida el resultado verdadero positivo del anticuerpo y es el estándar del oro para confirmar replicación viral; el RNA-VHC se detecta mediante la reacción en cadena de la polimerasa por transcripción reversa (RT-PCR) o la amplificación mediada por transcripción (TMA). La sensibilidad y especificidad para detectar y cuantificar las partículas virales han mejorado notablemente en la última década: las pruebas moleculares detectan el RNA viral (cualitativas), miden su concentración (cuantitativas, “carga viral”) y clasifican el genoma viral (genotipo viral) (Cuadro 14).

El RNA-VHC es detectado de una a tres semanas posteriores a la entrada del virus al organismo y la replicación del virus puede ocurrir por décadas en los enfermos que no reciben tratamiento antiviral. Las pruebas moleculares en tiempo real (cualitativas o cuantitativas) detectan niveles de viremia más bajos (10 a 15 Unidades Internacionales).

En algunos bancos de sangre se realiza la detección de ácidos nucleicos (NAT, del inglés *Nucleic*

Acid Test) como prueba de escrutinio para identificar a los donadores de sangre con infección aguda, durante el periodo de ventana serológica, previo a la seroconversión.⁵² El NAT se realiza en la mezcla de varias muestras (Mini-Muestras Mezcladas, MMM) o varias pruebas moleculares en una misma muestra para la detección de infecciones virales, que incluyen, además del VHC, el VHB y el VIH. La evaluación en una misma reacción de MMM (seis, 12, 24 o 48 muestras) o la identificación simultánea de varios virus (VHB, VHC y VIH) en una misma muestra, permite la reducción de los costos y el tiempo de realización de las pruebas; en caso de positividad en una reacción de muestras múltiples se procede a evaluar individualmente cada espécimen para identificar la donación o donaciones contaminadas.

En México es opcional realizar NAT para el escrutinio de los donadores en los bancos de sangre.^{53,54} Recientemente se demostró riesgo nulo de transmisión de VHB, VHC y VIH en 47,847 donadores de sangre; no se identificó ninguna donación en periodo de ventana serológica (NAT positivo con serología negativa).²⁰ Un análisis económico de costo-efectividad demostró que la adición NAT en el escrutinio de los donadores de sangre ofrece beneficios mínimos a un costo muy alto;⁵⁵ en el estudio se concluyó que la implementación de NAT ha sido determinada por factores emocionales y políticos relacionados con la epidemia del SIDA. El máximo beneficio para lograr la seguridad sanguínea se obtiene del escrutinio con los inmunoensayos para la identificación del Anti-VHC, así como la aplicación sistemática de un folleto informativo, un cuestiona-

Cuadro 15. Interpretación del resultado positivo del Anti-VHC (índice S/CO \geq 1), según el contexto en el que se realiza la prueba.

Contexto	Indicación de la prueba del Anti-VHC	Significado del resultado positivo del Anti-VHC
Bancos de sangre.	Escrutinio en donadores de sangre.	Donación potencialmente contaminada; debe desecharse de acuerdo con la NOM. ^{53,54} Los donadores deben ser informados de la indicación de evaluación médica.
Clínico.	Escrutinio o diagnóstico en:	Tres posibilidades:
	Personas asintomáticas (por ejemplo, Encuesta Nacional de Salud).	• El Anti-VHC positivo es <i>verdadero positivo</i> y se confirma replicación viral (RNA-VHC positivo).
	Personas con factores de riesgo para la infección por VHC.	• El Anti-VHC positivo es <i>verdadero positivo</i> ; no se detecta replicación viral (Inmunoblot positivo/RNA VHC negativo).
	Personas con manifestaciones clínicas de enfermedad hepática.	• El Anti-VHC positivo es <i>falso positivo</i> o con <i>reactividad inespecífica</i> (Inmunoblot negativo o indeterminado y RNA-VHC negativo).

rio de autoexclusión y la historia clínica de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana.²⁰

La clasificación del tipo viral (genotipo) se realiza con base en las diferencias de la secuencia de nucleótidos del RNA viral; existen seis genotipos que se identifican con los números arábigos del 1 al 6. El genotipo es útil para definir la dosis y duración del tratamiento antiviral (por ejemplo, 24 semanas para los genotipos 2 y 3 o 48 semanas para los genotipos 1 y 4) y la probabilidad de respuesta al tratamiento antiviral.

INTERPRETACIÓN DEL RESULTADO DEL ANTI-VHC

El significado clínico del resultado del Anti-VHC se relaciona con el contexto en el que se realiza la prueba:

- **Donación sanguínea.** El objetivo principal de los bancos de sangre es la seguridad sanguínea, por lo que únicamente las donaciones con el Anti-VHC no reactivo (índice S/CO < 1) son elegibles para su utilización. La interpretación de reactividad o positividad con el nivel ≥ 1 ofrece la máxima sensibilidad para identificar las donaciones potencialmente contaminadas con el VHC (cuadro 15);²⁰ todas las donaciones con el Anti-VHC positivo o reactivo deben ser desechadas de acuerdo con la NOM,^{53,54} y los donadores deben ser informados de la indicación de evaluación médica; aun cuando el resultado corresponda a reactividad inespecífica o falsa, no se debe utilizar la sangre, ni se deberán realizar donaciones posteriormente, aun cuando no se confirme la in-

fección por el VHC. El escrutinio simultáneo de las donaciones con el Anti-VHC y la prueba molecular o serológica, permiten establecer el diagnóstico de hepatitis C, con el resultado positivo del RNA viral o el antígeno core.

- **Contexto clínico.** La indicación de realizar la prueba del Anti-VHC es variable (Cuadro 15); la interpretación cualitativa de la prueba positiva presenta tres posibilidades que en la práctica puede ocasionar confusión al personal que interpreta el resultado; en contraste, la clasificación del nivel del anticuerpo positivo ofrece la máxima precisión (sensibilidad y especificidad) para el diagnóstico de la hepatitis C y permite la elección correcta de la prueba confirmatoria.

¿Cómo se clasifican los niveles del Anti-VHC de los diferentes inmunoensayos con base en el índice S/CO?

La interpretación del resultado con base en el nivel del anticuerpo incrementa la precisión para el diagnóstico de la infección por el VHC; a mayor nivel de la concentración, mayor probabilidad de un resultado verdadero positivo del anticuerpo y viremia. Se ha propuesto un algoritmo para la interpretación del anticuerpo, que compara la interpretación cualitativa *vs.* semicuantitativa, con base en el nivel del anticuerpo (nivel bajo y alto) para elegir la prueba confirmatoria en personas con el anticuerpo positivo (estrategia CDC-EUA);² se indica realizar la prueba de Inmunoblot (RIBA) en las muestras con el nivel bajo del anticuerpo, mientras que se recomendó reportar los resultados con el nivel alto sin vali-

Cuadro 16. Definición del nivel del Anti-VHC.

	Estrategia CDC-EUA ²	Estrategia IMSS-México. ^{4,6}
Nivel muy bajo	No descrito	Identifica los resultados con reactividad inespecífica o falsa del anticuerpo positivo con sensibilidad y especificidad > 95%. No se recomienda realizar pruebas confirmatorias.
Nivel bajo	En la mayoría de los casos se relaciona con reactividad inespecífica o falsa. Se recomienda realizar la prueba de Inmunoblot.	En la mayoría de los casos se relaciona con reactividad inespecífica o falsa. Se recomienda realizar la prueba de Inmunoblot; únicamente en los casos positivos o indeterminados se recomienda la prueba de RNA viral.
Nivel alto del anticuerpo	Se confirma el resultado verdadero positivo del anticuerpo con la prueba de Inmunoblot.	Se confirma el resultado verdadero positivo del anticuerpo con la prueba de RNA viral. Es predictor de viremia (RNA-VHC positivo) con sensibilidad y especificidad > 95%.

dación; en 95% de las personas se confirma el resultado verdadero positivo con la prueba de Inmunoblot y, en una proporción variable de éstos, se establece el diagnóstico de hepatitis C con replicación viral. Además, en el algoritmo de la estrategia CDC-EUA,² se incluye la alternativa para la elección de la prueba confirmatoria de hepatitis C, Inmunoblot o RNA-VHC, con base en la interpretación cualitativa del Anti-VHC, es decir, con el resultado positivo (índice S/CO ≥ 1); realizar el Inmunoblot,

como prueba confirmatoria para validar el resultado del anticuerpo positivo, incrementa significativamente los costos por caso diagnosticado de hepatitis C; por otro lado, realizar la prueba de RNA-VHC a todos los sujetos con el Anti-VHC positivo, representa un desperdicio de recursos, debido a la proporción variable de resultados falsos positivos del anticuerpo.

Recientemente se han publicado estudios realizados en México con la clasificación del Anti-VHC

Cuadro 17. Clasificación de los niveles del Anti-VHC con base en el índice S/CO.

Inmunoensayo	Interpretación cualitativa		Interpretación numérica		
	No reactivo (Negativo)	Reactivo [†] (Positivo)	Nivel del anticuerpo(índice S/CO)*		
			Muy bajo	Bajo	Alto [‡]
Abbott ChLIA PRISM® HCV	0.1–0.99	≥ 1	ND [§]	1-3.99	≥ 4.0
Abbot CMIA ARCHITECT® HCV	0.1–0.99	≥ 1	ND	1-9.99	≥ 10
Bio-Rad ChLIA ACCESS® HCV	0.1–0.99	≥ 1	ND	1-9.99	≥ 10
Ortho ChLIA VITROS® HCV	0.1–0.99	≥ 1	1-4.49	4.5-19.99	≥ 20
Abbott MEIA AxSYM® HCV	0.1–0.99	≥ 1	ND	1-24.99	> 25

*Índice S/CO: del inglés *signal* (concentración del anticuerpo en la muestra) entre el *Cutoff* (punto de corte). [†]Tradicionalmente se interpreta como positivo. [‡]El nivel alto se define por la evidencia de replicación viral (RNA-VHC positivo). [§]ND: no descrito.

Cuadro 18. Nivel de evidencia y grado de recomendaciones¹⁵ de las acciones sugeridas con base en el nivel del anticuerpo a hepatitis C.

Concentración del Anti-VHC	Acción sugerida	Referencias bibliográficas	Nivel de evidencia*	Grado de recomendación
Nivel muy bajo	Notificar reactividad inespecífica o falsa	⁴ Contreras, <i>et al.</i> 2010. ⁵ Lai, <i>et al.</i> 2011. ⁶ Contreras, <i>et al.</i> 2008. ⁸ Oethinger, <i>et al.</i> 2005.	1 a	A
Nivel bajo	Realizar prueba de Inmunoblot	² Alter, <i>et al.</i> 2003. ⁴ Contreras, <i>et al.</i> 2010. ⁶ Contreras, <i>et al.</i> 2008. ⁸ Oethinger, <i>et al.</i> 2005. ¹⁰ Kim, <i>et al.</i> 2008. ¹² Dufour, <i>et al.</i> 2003. ¹³ Dufour, <i>et al.</i> 2003. ¹⁴ Kiely, <i>et al.</i> 2010.	2 b	B
Nivel alto	Realizar prueba de RNA-VHC	⁴ Contreras, <i>et al.</i> 2010. ⁵ Lai, <i>et al.</i> 2011. ⁶ Contreras, <i>et al.</i> 2008. ⁸ Oethinger, <i>et al.</i> 2005. ⁹ Bossi, <i>et al.</i> 2004. ¹¹ Seo, <i>et al.</i> 2009. ¹² Dufour, <i>et al.</i> 2003. ¹³ Dufour, <i>et al.</i> 2003. ¹⁴ Kiely, <i>et al.</i> 2010.	1 a	A

*En la columna correspondiente al nivel de evidencia y grado de recomendación, el número y/o letra representan la calidad y fortaleza de la recomendación, respectivamente.

positivo en tres niveles (muy bajo, bajo y alto) (estrategia IMSS-México).^{4,6} Existen diferencias fundamentales entre las estrategias CDC-EUA² vs. IMSS-México para la definición de los niveles del anticuerpo (Cuadro 16).

El nivel muy bajo que se propone en la estrategia IMSS-México, para identificar los resultados con reactividad inespecífica o falsa,⁶ y el nivel alto como marcador serológico de viremia,⁴ fueron recientemente validados en una población con prevalencia alta de hepatitis C.⁵

Los inmunoensayos se deben interpretar “numéricamente” (Cuadro 17); debido a las variaciones del marcador que se utiliza en distintos inmunoensayos para la medición del índice S/CO existen diferencias en los valores que definen los niveles del anticuerpo (muy bajo, bajo y alto); el nivel muy bajo ha sido definido únicamente con el ensayo de ChLIA VITROS, por lo que los otros inmunoensayos se clasifican únicamente en dos niveles, bajo y alto.

Las acciones sugeridas en la *Guía* se establecieron con base en la información obtenida en publicaciones científicas, nacionales e internacionales; la información fue organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que la originaron (Cuadro 18).

¿Cuál es la prueba de laboratorio recomendada para identificar los resultados con reactividad inespecífica o falsa en las personas con el nivel muy bajo del anticuerpo?

La prueba negativa de Inmunoblot es el estándar de oro para identificar el resultado con reactividad inespecífica o falsa del anticuerpo positivo; sin embargo, el Inmunoblot tiene desventajas por la proporción variable de resultados no concluyentes (indeterminado) para descartar o confirmar la infección. Aproximadamente 95% de los resultados con nivel muy bajo del Anti-VHC se relacionan con reactividad inespecífica o falsa al anticuerpo. No es necesario realizar la prueba confirmatoria de Inmunoblot en personas con el anticuerpo muy bajo y se recomienda concluir reactividad falsa o inespecífica del anticuerpo, a menos que existan factores de riesgo recientes (por ejemplo, uso de drogas intravenosas).

La identificación de la reactividad inespecífica o falsa del anticuerpo positivo evitará el impacto psicológico negativo (ansiedad, miedo y deterioro en las relaciones interpersonales) derivado de la notificación incorrecta del resultado falso positivo y los cos-

tos de pruebas innecesarias, especialmente en países donde la disponibilidad de las pruebas confirmatorias es limitada. Aunque los niveles muy bajos pueden ocurrir en personas que han eliminado la infección, por declinación natural de los niveles del anticuerpo, si las personas no albergan el virus no transmitirán la infección y no representan un riesgo de enfermedad relacionado con el VHC. La utilidad de los niveles muy bajos del Anti-VHC para identificar los resultados con reactividad inespecífica o falsa únicamente se ha evaluado con la prueba de ChLIA VITROS.

Referencias: Contreras AM, *et al.*^{4,6} Lai KKY, *et al.*⁵ Oethinger M, *et al.*⁸

Nivel de evidencia 1a Grado de recomendación A

¿Cuál es la prueba de laboratorio recomendada para confirmar el diagnóstico de hepatitis C en personas con el nivel bajo del Anti-VHC?

El nivel bajo del anticuerpo ocurre con mayor frecuencia por reactividad inespecífica o falsa, aunque también puede encontrarse en personas con hepatitis C resuelta sin evidencia de replicación viral (Inmunoblot positivo y RNA-VHC negativo). En el curso de la historia natural de la hepatitis C pueden observarse cambios en la cinética de los anticuerpos con variaciones en el nivel del índice S/CO; es probable que la pérdida del estímulo antigénico, por ausencia de replicación viral ocasione serorreversión con disminución en los niveles del anticuerpo.

En personas con el nivel bajo del anticuerpo es necesario realizar la prueba de Inmunoblot para determinar el estatus serológico: el resultado positivo de la prueba confirma el anticuerpo verdadero positivo y aun cuando la probabilidad de viremia es baja (< 10%) se indica realizar la prueba de RNA-VHC para la detección de replicación viral.

Referencias: Alter MJ, *et al.*,² Oethinger M, *et al.*⁸ Bossi V, *et al.*⁹ Contreras AM, *et al.*^{4,6} Kim S, *et al.*¹⁰ Seo Y, *et al.*¹¹ Dufour DR, *et al.*¹²

Nivel de evidencia 2b Grado de recomendación B

¿Cuál es la prueba de laboratorio recomendada para confirmar el diagnóstico de hepatitis C con viremia en personas con el nivel alto del Anti-VHC?

La especificidad de la prueba positiva del anticuerpo para diferenciar a los pacientes virémicos de

los no-virémicos depende del nivel del índice S/CO elegido: el nivel alto del anticuerpo es un marcador serológico que predice viremia en personas con infección por el VHC; el valor numérico del nivel alto es variable entre los inmunoensayos, según el método y la generación del ensayo utilizado (Cuadro 17).

La repetición del inmunoensayo para el Anti-VHC o la realización de la prueba de Inmunoblot en las personas con el nivel alto del Anti-VHC retrasan y encarecen el diagnóstico de hepatitis C, por lo que se debe realizar de rutina la detección del RNA-VHC para la confirmación de viremia en personas con el Anti-VHC positivo, aun en individuos asintomáticos, es decir, el nivel alto del anticuerpo no evita la realización de la prueba del RNA viral, al contrario, indica la necesidad de realizarla. El nivel alto del anticuerpo permite maximizar la precisión de la interpretación de los resultados positivos para identificar los individuos virémicos con infección por el VHC candidatos a tratamiento antiviral.

Referencias: Lai KKY, *et al.*,⁵ Oethinger M, *et al.*,⁸ Bossi V, *et al.*,⁹ Contreras AM, *et al.*,^{4,6} Kim S, *et al.*,¹⁰ Seo Y, *et al.*,¹¹ Dufour DR, *et al.*¹³

**Nivel de evidencia 1b
Grado de recomendación A**

**ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO DE
LA HEPATITIS C CON BASE EN EL NIVEL
DEL ANTICUERPO: ESTRATEGIA IMSS-MÉXICO**

Aproximadamente 85% de las personas con infección por el VHC evolucionan a la cronicidad, aunque la mayoría de los enfermos no tienen síntomas¹ y, en contraste con otras enfermedades que requieren pruebas invasivas, el diagnóstico de la hepatitis C se realiza en una muestra de sangre con la demostración del RNA viral, independientemente de las alteraciones en la histología hepática.⁵⁶ Existen varias combinaciones posibles en la secuencia de las pruebas confirmatorias, por ejemplo; Anti-VHC(+) → RNA-VHC o Anti-VHC(+) → Inmunoblot; y, más aún, con frecuencia se realizan dos pruebas confirmatorias, por ejemplo: Anti-VHC(+) → RNA-VHC(-) → Inmunoblot o Anti-VHC(+) → Inmunoblot (+) → RNA-VHC. Otras combinaciones son posibles con la prueba del antígeno core o el NAT.

Se propone un algoritmo (estrategia IMSS-México) con base en el nivel del anticuerpo para interpretar el resultado y elegir la prueba confirmatoria, en las personas con el anticuerpo positivo (**Figura 4**).

Las muestras no reactivas (índice S/CO < 1) no requieren evaluación adicional y se descarta la infec-

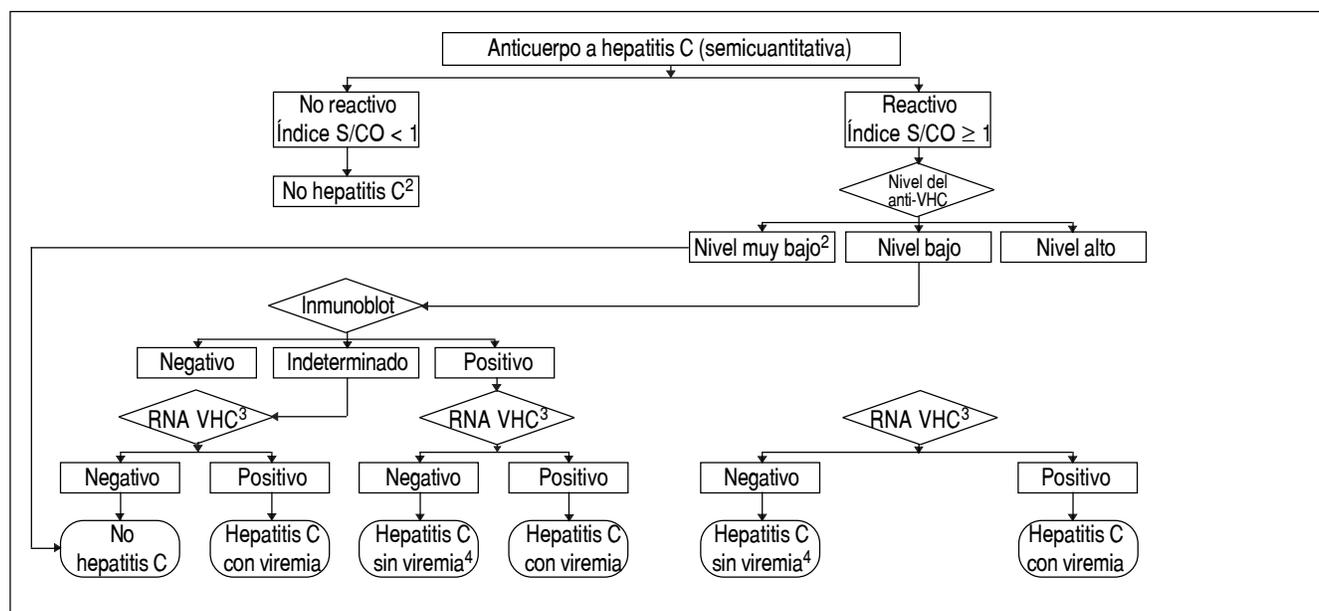


Figura 4. Algoritmo diagnóstico de hepatitis C con base en el nivel del anticuerpo (estrategia IMSS-México). El valor numérico que define los niveles del anticuerpo varía entre los diferentes inmunoensayos. ¹Cuando se realiza el escrutinio con una prueba rápida del anticuerpo (con sensibilidad y especificidad mayor de 95%) se recomienda completar la evaluación de los resultados reactivos con la prueba semicuantitativa del anti-VHC y seguir el flujo del algoritmo con base en el nivel del anticuerpo. ²No se requiere realizar pruebas confirmatorias. ³Prueba molecular (RNA-VHC) cualitativa o cuantitativa (carga viral). ⁴Existe la posibilidad de replicación viral por debajo del límite inferior de detección y puede ser adecuado realizar la prueba de RNA-VHC tres a seis meses después.

ción por el VHC, a menos que se sospeche infección aguda por exposición reciente a factores de riesgo; en estos casos se recomienda repetir la prueba del Anti-VHC en 8 a 12 semanas después o la realizar el RNA-VHC. El resultado reactivo (índice ≥ 1) se debe clasificar con base en el nivel como se describe a continuación:

- **Nivel muy bajo.** $\geq 95\%$ de los resultados se relacionan con reactividad inespecífica o falsa del anticuerpo; no se requiere realizar prueba confirmatoria (Inmunoblot o RNA-VHC) y se descarta el diagnóstico de hepatitis C, a menos que se sospeche infección aguda por exposición reciente a factores de riesgo; en estos casos, se recomienda repetir la prueba del Anti-VHC en 8 a 12 semanas después o realizar el RNA viral por la posibilidad de seroconversión reciente. El nivel muy bajo del anticuerpo únicamente se ha definido para el inmunoensayo ChLIA VI-TROS.
- **Nivel bajo.** $< 10\%$ de los resultados del Anti-VHC son verdaderos positivos. La mayoría de los inmunoensayos disponibles actualmente han sido evaluados para determinar el nivel bajo y alto, por lo que la interpretación con base en el algoritmo del resultado es posible para estas pruebas. Se recomienda realizar la prueba de Inmunoblot; si el resultado es negativo significa que el paciente no ha tenido, ni tiene hepatitis C. Si el resultado del Inmunoblot es positivo o indeterminado se debe realizar la prueba del RNA viral; en una proporción baja de los resultados, con nivel bajo del anticuerpo, se demuestra viremia, por lo que no se recomienda, como prueba inicial, el RNA viral. En los casos con el Inmunoblot indeterminado o positivo y el RNA-VHC negativo se recomienda repetir la prueba del RNA viral, 3 a 6 meses después, por la posibilidad de replicación intermitente. La muestra para la determinación del RNA viral debe ser obtenida y manejada de acuerdo con las especificaciones del fabricante para evitar la degradación del virus, con resultados falsos negativos de la prueba.
- **Nivel alto.** $\geq 90\%$ de los resultados del Anti-VHC presentan viremia, por lo cual se recomienda realizar la prueba de RNA-VHC; existe elevada probabilidad de infección por el VHC. La definición del nivel se establece con el estándar de oro para replicación viral (RNA-VHC). El resultado positivo del RNA viral confirma el diagnóstico de hepatitis C y el paciente debe

ser evaluado para tratamiento antiviral. En los casos con el resultado negativo del RNA viral, se recomienda repetir la prueba 3 a 6 meses después, por la posibilidad de replicación intermitente.

El escrutinio simultáneo de las donaciones de sangre con el Anti-VHC y NAT o el antígeno core, puede modificar la secuencia del algoritmo, ya que la demostración del RNA viral o el antígeno core confirma el diagnóstico de hepatitis C. El resultado positivo de NAT debe validarse con una prueba molecular individual.²⁰

Por otro lado, es probable que el resultado negativo de NAT en personas con el anticuerpo positivo (interpretación cualitativa) se relacione con reactividad inespecífica o falsa del Anti-VHC; en estos casos se recomienda clasificar el resultado con base en el nivel del anticuerpo y aplicar la secuencia recomendada en el algoritmo para su interpretación.

EVALUACIÓN ECONÓMICA DE LAS ESTRATEGIAS DE DIAGNÓSTICO DE LA HEPATITIS C

Las evaluaciones económicas son un elemento fundamental para la asignación eficiente de los recursos disponibles para el diagnóstico y tratamiento de la hepatitis C.⁵⁷ Los reportes publicados en la literatura están principalmente relacionados con el escrutinio de la infección por el VHC,⁵⁸⁻⁶¹ y el tratamiento antiviral.⁶² Existen pocos estudios de evaluaciones económicas acerca de las estrategias de diagnóstico de la hepatitis C.^{63,64}

La elección de la prueba confirmatoria en personas con el Anti-VHC positivo tiene implicaciones económicas importantes para las instituciones públicas y la comunidad en general, por lo que es necesario optimizar las prácticas de diagnóstico. En países con ingresos altos existen políticas orientadas al diagnóstico de la infección por el VHC,^{65,66} en contraste, en países con ingreso medio, como México, no existen estudios del impacto económico. Por esta razón se realizó un análisis económico para determinar la estrategia más costo-efectiva para el diagnóstico; se propuso una pregunta a nivel individual, es decir, si una persona con el anticuerpo positivo está crónicamente enferma de hepatitis C y, por otro lado, cómo evitar las notificaciones incorrectas de los resultados con reactividad inespecífica o falsa del Anti-VHC.

¿Cuál es la estrategia más costo-efectiva para confirmar el diagnóstico de hepatitis C con replicación viral en personas con el Anti-VHC positivo?

En una proporción variable de personas con el anticuerpo positivo se confirma el diagnóstico de hepatitis C (35 a 94%)^{2,4,6,45} y, debido a que se realizan al menos 1.3 millones de pruebas del Anti-VHC al año en México,⁶⁷ es muy importante evaluar la costo-efectividad de realizar el RNA viral como prueba confirmatoria para el diagnóstico de la hepatitis C en personas con el anticuerpo alto positivo. Se realizó un análisis económico de costo-efectividad con tres estrategias derivadas de las recomendaciones del CDC² y tres estrategias generadas en población mexicana^{4,6} para identificar a los enfermos con viremia en personas con el Anti-VHC positivo (Cuadro 19).

Descripción de las Estrategias:

- **Estrategia CDC-EUA 1: un nivel.** Se realiza la prueba de RNA-VHC en todos los casos con el Anti-VHC positivo (interpretación cualitativa, índice S/CO ≥ 1); en los casos con negatividad del RNA viral se completa la evaluación con la prueba de Inmunoblot; el resultado positivo confirma el Anti-VHC verdadero positivo sin viremia. En los casos con Inmunoblot negativo o indeterminado se concluye reactividad inespecífica o falsa del anticuerpo.
- **Estrategia CDC-EUA 2: un nivel.** Se realiza Inmunoblot en todos los casos con el Anti-VHC positivo (interpretación cualitativa, índice S/CO ≥ 1); en casos con el resultado positivo o indeterminado se realiza la prueba del RNA viral para identificar los casos con hepatitis C con replicación viral. El resultado negativo o indeterminado del Inmunoblot con el RNA negativo, se concluye reactividad inespecífica o falsa del anticuerpo.
- **Estrategia CDC-EUA 3: dos niveles.** Se clasifica el anticuerpo en dos niveles: bajo y alto; en los casos con nivel bajo se realiza Inmunoblot; en casos con el resultado positivo se realiza el RNA viral; la positividad del RNA-VHC confirma el Anti-VHC verdadero positivo y el diagnóstico de hepatitis C con viremia. En los casos con Inmunoblot negativo o indeterminado se concluye reactividad inespecífica o falsa del anticuerpo. Por otro lado, en los casos con el nivel alto se realiza la prueba confirmatoria del RNA viral; el resultado positivo confirma el diagnóstico de hepatitis C, mientras que en los casos con el RNA viral negativo se realiza la prueba de Inmunoblot; el resultado positivo confirma el Anti-VHC verdadero positivo sin viremia. En los casos con Inmunoblot negativo o indeterminado, se concluye reactividad inespecífica o falsa del anticuerpo.
- **Estrategia IMSS-México 1: tres niveles.** Se clasifica el anticuerpo positivo en tres niveles:

Cuadro 19. Descripción de la secuencia de pruebas confirmatorias de hepatitis C en personas con el Anti-VHC positivo en relación con las estrategias evaluadas.

• Estrategia CDC-EUA ²		
CDC-EUA 1	Un nivel*	Anti-VHC+ → RNA-VHC → Inmunoblot
CDC-EUA 2	Un nivel	Anti-VHC+ → Inmunoblot → RNA-VHC
CDC-EUA 3	Dos niveles	Anti-VHC+ nivel bajo → Inmunoblot → RNA-VHC Anti-VHC+ nivel alto → RNA-VHC → Inmunoblot
• Estrategia IMSS-México ⁶		
IMSS-México 1	Tres niveles	Anti-VHC+ nivel muy bajo Anti-VHC+ nivel bajo → Inmunoblot → RNA-VHC Anti-VHC+ nivel alto → RNA-VHC → Inmunoblot
IMSS-México 2	Tres niveles	Anti-VHC+ nivel muy bajo → Inmunoblot Anti-VHC+ nivel bajo → Inmunoblot → RNA-VHC Anti-VHC+ nivel alto → RNA-VHC → Inmunoblot
IMSS-México 3	Dos niveles	Anti-VHC+ nivel bajo → Inmunoblot → RNA-VHC Anti-VHC+ nivel alto → RNA-VHC → Inmunoblot

*Interpretación cualitativa del Anti-VHC reactivo (índice S/CO ≥ 1).

muy bajo, bajo y alto. La reactividad inespecífica o falsa se establece en los casos con el nivel muy bajo del Anti-VHC y no se realizan pruebas confirmatorias. En los casos con el nivel bajo se realiza la prueba de Inmunoblot; la positividad de esta prueba confirma el resultado verdadero positivo del anticuerpo y se realiza la prueba del RNA viral; el resultado positivo del RNA-VHC confirma el diagnóstico de hepatitis C. Por otro lado, el resultado negativo o indeterminado del Inmunoblot se relaciona con reactividad falsa o inespecífica del anticuerpo. En los casos con el nivel alto, se realiza la prueba del RNA viral; el resultado positivo confirma el diagnóstico de hepatitis C, mientras que, en los casos con el RNA viral negativo se realiza la prueba de Inmunoblot; la positividad de esta prueba confirma el resultado verdadero positivo del anticuerpo en personas sin replicación viral, por otro lado, el resultado negativo o indeterminado se relaciona con reactividad inespecífica o falsa del anticuerpo.

- **Estrategia IMSS-México 2: tres niveles.** Se clasifica el anticuerpo positivo en tres niveles: muy bajo, bajo y alto. En los casos con el nivel muy bajo o bajo se realiza Inmunoblot; si el resultado es positivo se realiza la prueba del RNA viral; el resultado positivo de esta prueba confirma el diagnóstico de hepatitis C, mientras que en los casos con el RNA viral negativo y la prueba de Inmunoblot positiva se concluye el Anti-VHC verdadero positivo sin viremia. Por otro lado, el resultado negativo o indeterminado de la prueba de Inmunoblot, en los casos con el nivel muy bajo o bajo, se relacionan con reactividad inespecífica o falsa. En los casos con el nivel alto del anticuerpo, se realiza la prueba del RNA viral, el resultado positivo confirma el diagnóstico de hepatitis C, mientras que en los casos con el RNA viral negativo se realiza la prueba de Inmunoblot; la positividad de esta prueba confirma el resultado verdadero positivo del anticuerpo en personas sin replicación viral. Por otro lado, el resultado negativo o indeterminado se relaciona con reactividad inespecífica o falsa del anticuerpo.
- **Estrategia IMSS-México 3: dos niveles.** Se clasifica el anticuerpo positivo en dos niveles: bajo y alto. En los casos con el nivel bajo, se realiza Inmunoblot; si el resultado de esta prueba es positivo se realiza el RNA viral y el resultado positivo confirma el diagnóstico de hepatitis C;

mientras que en los casos con el RNA viral negativo se concluye el Anti-VHC verdadero positivo sin viremia. Por otro lado, el resultado negativo o indeterminado de la prueba de Inmunoblot se relaciona con reactividad inespecífica o falsa. En los casos con el nivel alto del anticuerpo, se realiza la prueba del RNA viral; el resultado positivo confirma el diagnóstico de hepatitis C; mientras que en los casos con el RNA viral negativo se realiza la prueba de Inmunoblot; la positividad de esta prueba confirma el resultado verdadero positivo del anticuerpo en personas sin replicación viral. Por otro lado, el resultado negativo o indeterminado se relaciona con reactividad inespecífica o falsa del anticuerpo.

La perspectiva del análisis de costo-efectividad fue desde el punto de vista del proveedor de los servicios de salud (IMSS). El resultado en salud fue definido como el número de sujetos con el anticuerpo positivo en quienes se estableció el diagnóstico de hepatitis C con viremia (RNA-VHC positivo). Los costos directos de las pruebas se establecieron con los precios del mercado a partir de información de la empresa privada que otorga los servicios a la institución (contrato de pago por prueba). La licitación pública de las pruebas de hepatitis C (Anti-VHC, Inmunoblot y RNA-VHC) incluye los equipos, reactivos y consumibles, así como el equipo de cómputo, software y todos los consumibles para el registro y reporte de los resultados; los costos se presentan en pesos mexicanos del año 2010 y fueron actualizados con información del Índice Nacional de Precios al Consumidor, reportado por el Banco de México (Cuadro 20).

Las estimaciones de costo-efectividad se realizaron con un modelo de árbol de decisiones para estimar la alternativa óptima a través de ponderar los costos y la efectividad para cada uno de los desenlaces; para estimar el valor esperado de cada estrategia se utilizaron un conjunto de probabilidades condicionales de acuerdo con la secuencia de pruebas para el diagnóstico de la hepatitis C. Las probabilidades fueron estimadas con Excel® 2007 (Microsoft, EUA) y el modelo de árbol de decisiones

Cuadro 20. Costos de las pruebas de diagnóstico de la hepatitis C.

Anti-VHC	\$120.00
Inmunoblot	\$1,452.00
RNA-VHC	\$2,668.00

*Pesos mexicanos de 2010.

con TreeAge Pro Suite® 2011 (Software, Inc. EUA) con base en los resultados de una publicación sobre el desempeño de las pruebas en una población de donadores de sangre con prevalencia baja de hepatitis C (< 1%).⁶ Las razones de costo-efectividad incremental se estimaron con la diferencia de los costos de las alternativas comparadas, dividida por la diferencia de su efectividad; las alternativas dominantes fueron más efectivas y menos costosas que las alternativas dominadas.

Los resultados del costo por caso estudiado, la efectividad, la razón de costo-efectividad promedio e incremental de las estrategias para el diagnóstico de la hepatitis C se muestran en el cuadro 21.

Los resultados del análisis económico demostraron que la alternativa más costo-efectiva fue la estrategia IMSS-México 1, con menores costos promedio por caso identificado con viremia en poblaciones con prevalencia baja de hepatitis C; esta estrategia fue dominante con la mayor efectividad y el menor costo; mientras que las alternativas dominadas fueron menos efectivas y tienen un mayor costo por caso identificado con viremia. La estrategia IMSS-México 3, con la clasificación del anticuerpo en dos niveles (bajo y alto), demostró la misma efectividad que la estrategia IMSS-México 1 en relación con los resultados en salud, es decir, la identificación de enfermos con hepatitis C y viremia, pero fue más costosa por caso (\$ 2,056 vs. \$1,415, respectivamente). La estrategia IMSS-México 2 fue menos efectiva y levemente más costosa (0.2946 y \$7,018) que la estrategia IMSS-México 3 (0.3085 y \$ 6,978, respectivamente) por caso con hepatitis C con viremia.

La interpretación cualitativa que define la positividad del anticuerpo con el nivel del índice S/CO ≥ 1 , en las estrategias CDC-EUA 1 y CDC-EUA 2, fueron las más costosas y menos efectivas (\$12,306 y \$9,983, respectivamente), comparadas con las alternativas IMSS-México 1 y 3 (\$4,588 y \$6,978, respec-

tivamente). La estrategia IMSS-México 3, con la clasificación del anticuerpo en dos niveles (bajo y alto), fue más efectiva y menos costosa (0.3085, \$6,978) que la alternativa CDC-EUA 3 (0.3064, \$8,842), respectivamente.

Las estrategias IMSS-México 1 y 3 fueron las más costo-efectivas con base en la elección de la prueba de RNA viral para la confirmación del anticuerpo alto positivo (Anti-VHC+ nivel alto \rightarrow RNA-VHC); es posible aplicar estas estrategias con los diferentes inmunoensayos que tienen el nivel alto definido con la prueba positiva del RNA viral (Cuadro 16). En contraste, las estrategias CDC-EUA 1 y 2, en las cuales se elige la prueba de RNA-VHC (Anti-VHC + \rightarrow RNA-VHC) o Inmunoblot (Anti-VHC + \rightarrow Inmunoblot), con base en la interpretación cualitativa del anticuerpo (índice S/CO ≥ 1), fueron las más costosas; precisamente, éstas han sido las estrategias utilizadas con mayor frecuencia en México (encuesta mexHCVir) y, por otro lado, recientemente se aprobó el proyecto de NOM 2009^{53,54} donde se recomienda realizar la prueba de Inmunoblot en todos los donadores de sangre con el anticuerpo positivo (índice S/CO ≥ 1); esta recomendación puede retrasar y encarecer el diagnóstico de hepatitis C en donadores de sangre con el nivel alto del Anti-VHC, por lo que de acuerdo con este análisis económico de costo efectividad, se recomienda realizar la interpretación del anticuerpo con base en el nivel y elegir la prueba de RNA viral en los casos con el nivel alto.

En conclusión, la estrategia más costo-efectiva en personas con el nivel alto del anticuerpo es realizar la prueba del RNA viral para confirmar el diagnóstico de hepatitis C. El impacto económico de implementar la estrategia IMSS-México 1 o 3, con la clasificación del anticuerpo en tres niveles (muy bajo, bajo y alto) o dos niveles (bajo y alto), respectivamente, puede representar un ahorro importante de recursos para las instituciones públicas.

Cuadro 21. Análisis de costo-efectividad de las estrategias para el diagnóstico de hepatitis C con viremia en personas con el Anti-VHC positivo.

Estrategias	Costo por caso evaluado (\$)*	Efectividad	Razón de costo-efectividad promedio (\$)†	Razón de costo-efectividad incremental
IMSS-México 1	1,415	0.3085	4,588	Dominante
IMSS-México 3	2,056	0.3085	6,978	Dominada
IMSS-México 2	2,165	0.2946	7,018	Dominada
CDC-EUA 3	2,709	0.3064	8,842	Dominada
CDC-EUA 2	3,077	0.3082	9,983	Dominada
CDC-EUA 1	3,793	0.3082	12,306	Dominada

Las alternativas se ordenaron de menor a mayor costo por caso. *Pesos mexicanos de 2010. †Costo por paciente con diagnóstico de hepatitis C con viremia.

¿Cuál es la estrategia más costo-efectiva para identificar la reactividad inespecífica o falsa del Anti-VHC positivo?

La notificación del diagnóstico de hepatitis C con base en el resultado positivo (interpretación cualitativa) provoca evaluaciones médicas y exámenes periódicos (Inmunoblot y/o RNA-VHC) con aumento significativo de los costos por cada resultado con reactividad inespecífica o falsa del anticuerpo (Cuadro 22).

En el caso que se presenta se realizaron repetidamente pruebas confirmatorias de Inmunoblot y RNA viral, en relación con la interpretación cualitativa de positividad de anticuerpo; además del impacto psicológico causado a los pacientes y familiares por la

notificación incorrecta del diagnóstico de hepatitis C, debido a la reactividad inespecífica o falsa del anticuerpo,⁴⁴ ocurrió retraso de 6 meses para la realización del trasplante renal, con incremento en la morbilidad y el riesgo de adquirir la infección por el VHC.

La reactividad inespecífica o falsa puede ocurrir hasta en 65% de los resultados positivos del anticuerpo en poblaciones de baja prevalencia de hepatitis C; con frecuencia se realizan pruebas repetidamente, ya que no se identifican correctamente estos resultados, como en el ejemplo que se presenta, con incremento de los costos por caso con reactividad inespecífica o falsa, por lo que se realizó un análisis económico de costo-efectividad para de-

Cuadro 22. Descripción de un caso clínico con reactividad inespecífica o falsa del Anti-VHC positivo y las pruebas de hepatitis C realizadas durante la evaluación.

Masculino de 21 años de edad con diagnóstico de insuficiencia renal crónica secundaria a nefropatía autoinmune, en tratamiento con hemodiálisis. Durante la evaluación del protocolo de trasplante renal se detectó el Anti-VHC positivo, por lo que se difirió el trasplante renal; desde el momento en que se detectó el resultado positivo del anticuerpo, el paciente fue asignado a una máquina de hemodiálisis para enfermos con hepatitis C; fue el único usuario, ya que no hubo otros pacientes para compartirla. El paciente no presentó síntomas ni signos de enfermedad hepática y fue enviado a evaluación por el especialista en Infectología quien le informó el diagnóstico de hepatitis C y solicitó las siguientes pruebas:

Fecha	Prueba	Resultado	Interpretación
26/01/2009	RNA-VHC	< 600 UI	Negativo
27/02/2009	Anti-VHC (ChLIA VITROS)	Índice S/CO 1.30	Positivo
27/03/2009	Inmunoblot (RIBA)	Indeterminado	No concluyente
22/04/2009	RNA-VHC	< 600 UI	Negativo
15/05/2009	RNA-VHC	< 600 UI	Negativo
04/06/2009	Anti-VHC (ChLIA VITROS)	Índice S/CO 1.33	Positivo
04/06/2009	Inmunoblot (RIBA)	Indeterminado	No concluyente
02/08/2009	RNA-VHC	< 600 UI	Negativo

Después de seis meses el paciente fue evaluado por el especialista en Medicina Interna, quien concluyó reactividad inespecífica o falsa del Anti-VHC, con base en el nivel muy bajo del anticuerpo y el resultado indeterminado del Inmunoblot. Además, se descartó infección aguda por el VHC de inicio reciente con el resultado negativo del RNA viral; 15 días después se realizó el trasplante renal de donadora viva relacionada (madre) con evolución satisfactoria.

Cuadro 23. Comparación del análisis de costo-efectividad de tres alternativas de la estrategia CDC-EUA vs. tres alternativas de la estrategia IMSS-México para la identificación de la reactividad inespecífica o falsa del Anti-VHC positivo.

Estrategias	Costo por caso evaluado (\$)*	Efectividad	Razón de costo-efectividad promedio (\$)†	Razón de costo-efectividad incremental
IMSS-México 1	1,415	0.3418	4,140	Dominante
IMSS-México 3	2,056	0.3120	6,589	Dominada
IMSS-México 2	2,165	0.3527	6,136	Dominancia extendida
CDC-EUA 3	2,709	0.3392	7,987	Dominada
CDC-EUA 2	3,077	0.3760	8,182	Dominante
CDC-EUA 1	3,793	0.3551	10,680	Dominada

Las alternativas se ordenaron de menor a mayor costo por caso. *Pesos mexicanos de 2010. †Costo por caso con reactividad inespecífica o falsa del Anti-VHC.

terminar la mejor estrategia para identificar los resultados con reactividad inespecífica o falsa, con base en el nivel del anticuerpo. La perspectiva del estudio fue desde el punto de vista del proveedor de los servicios de salud (IMSS) y la medida de efectividad final fue el número de casos con reactividad inespecífica o falsa, identificados con el nivel muy bajo o bajo del anticuerpo. El costo de las pruebas, los procedimientos de análisis y las estrategias evaluadas fueron similares a las descritas previamente (Cuadros 18 y 19). La reactividad inespecífica o falsa se determinó con el resultado negativo de la prueba de Inmunoblot (estándar de oro). Los resultados del costo por caso evaluado, la efectividad y la razón de costo-efectividad, promedio e incremental, se muestran en el cuadro 23.

Los resultados demostraron que la estrategia IMSS-México 1 fue la más costo-efectiva para identificar los resultados con reactividad inespecífica o falsa del anticuerpo; se recomienda realizar la prueba

de Inmunoblot con el anticuerpo bajo, mientras que los resultados con el nivel muy bajo no requieren pruebas confirmatorias. La estrategia CDC-EUA 2 también fue dominante, aunque con mayor costo por falso positivo identificado (\$4,140 y 8,182, respectivamente). Por otro lado, la estrategia IMSS-México 3, con el anticuerpo en dos niveles (bajo y alto), demostró menor eficiencia y mayor costo que las estrategias IMSS-México 1 o IMSS-México 2, por lo que es dominada; las estrategias CDC-EUA 1 y CDC-EUA 3 también son dominadas.

Los costos asociados con la notificación incorrecta del diagnóstico de hepatitis C en las personas con reactividad inespecífica o falsa del anticuerpo, que incluyen consultas periódicas y pruebas repetidas, como se demostró en el caso clínico que se describe previamente, pueden representar costos institucionales elevados, inclusive, los contactos sexuales son sometidos a evaluaciones innecesarias y pueden tener restricciones para adquirir seguros de gastos

Cuadro 24. Nuevo Formato de reporte e interpretación del resultado del anticuerpo a hepatitis C que incluye el resultado numérico del nivel del anticuerpo, la clasificación con base en el índice S/CO y la guía de interpretación para elegir la prueba confirmatoria.

Nombre:		Número de identificación:
Sexo:	Edad:	Fecha de realización de la prueba:
Dr.(a):		Fecha de reporte:

ESTUDIO	RESULTADO	UNIDADES	NIVEL VALOR DE REFERENCIA
Anticuerpo a hepatitis C (Anti-VHC)	Numérico	Índice S/CO	< 1.0: no reactivo
MÉTODO: Tipo de inmunoensayo		Marca comercial/Generación:	

DEFINICIONES:

- **Anti-VHC no reactivo (índice S/CO < 1):** resultado negativo que descarta la presencia del anticuerpo al virus de hepatitis C. Si se sospecha infección aguda por exposición reciente a factores de riesgo, se recomienda repetir la prueba del Anti-VHC en 4 a 8 semanas, o realizar el RNA viral para descartar infección aguda.
- **Anti-VHC reactivo o positivo (índice S/CO ≥ 1):** en el contexto de la donación sanguínea se debe desechar la donación y se debe informar al donador la indicación de evaluación clínica. En el contexto clínico, los resultados reactivos se deben interpretar de acuerdo con los niveles del anticuerpo.

CLASIFICACIÓN DE LOS NIVELES DEL ANTICUERPO Y GUÍA DE INTERPRETACIÓN PARA ELEGIR LA PRUEBA CONFIRMATORIA.

- | | |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nivel | <ul style="list-style-type: none"> • Muy bajo: ≥ 95% de los resultados con reactividad inespecífica o falsa y nula probabilidad de viremia. No se recomienda realizar prueba confirmatoria. • Bajo: < 10% de los resultados son verdaderos positivos. Se recomienda realizar la prueba de Inmunoblot; si el resultado es negativo, significa que el paciente no ha tenido ni tiene hepatitis C; si el resultado del Inmunoblot es positivo o indeterminado, se requiere realizar la prueba molecular de RNA-VHC. • Alto: ≥ 90% de los resultados son verdaderos positivos con replicación viral. Se recomienda realizar la prueba molecular de RNA-VHC; el resultado positivo confirma el diagnóstico de hepatitis C y la elegibilidad de tratamiento antiviral. |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

médicos. La estrategia IMSS-México 1 con base en la identificación del nivel muy bajo ofrece la manera más económica de identificar los resultados con reactividad inespecífica o falsa del anticuerpo; mientras que las muestras con el nivel bajo deben ser evaluadas con la prueba de Inmunoblot y únicamente las que resulten positivas o indeterminadas requieren la detección del RNA viral. Los laboratorios clínicos y de los bancos de sangre deben realizar la prueba del Inmunoblot por el beneficio evidente, económico y emocional, de establecer el estatus serológico correcto con la estrategia más costo-efectiva. Previamente Chapko, *et al.*⁶³ recomendaron elegir la prueba confirmatoria de Inmunoblot con base en el nivel bajo del anticuerpo.

Se concluye que la estrategia IMSS-México 1 fue la más costo-efectiva con la clasificación del anticuerpo en tres niveles (muy bajo, bajo y alto) para identificar los resultados con reactividad inespecífica o falsa del anticuerpo; no se requiere la realización de las pruebas confirmatorias en las personas con el nivel muy bajo del anticuerpo. Por otro lado, elegir el Inmunoblot en personas con el nivel bajo evitará la notificación incorrecta del diagnóstico de hepatitis C; en contraste, la realización de la prueba de RNA-VHC en todos los donadores de sangre con el anticuerpo positivo (estrategia CDC-EUA 1) incrementa los costos por resultado con reactividad inespecífica o falsa del Anti-VHC positivo.

El análisis de costo-efectividad para el diagnóstico de hepatitis C con viremia en personas con el nivel alto del anticuerpo y la identificación de los resultados con reactividad inespecífica o falsa en personas con el nivel muy bajo o bajo, tiene varias fortalezas; el análisis económico incluyó todos los desenlaces posibles en relación con el resultado positivo del anticuerpo y la utilización del estándar de oro para el estatus viral (RNA-VHC) y serológico (Inmunoblot). Asimismo, se pueden identificar varias debilidades que se relacionan con el grupo de estudio, ya que la evaluación económica únicamente se realizó en población de baja prevalencia de hepatitis C, específicamente en donadores de sangre. Es probable que las estrategias evaluadas presenten un desempeño similar en poblaciones con prevalencia intermedia y alta. Por otro lado, los costos de las pruebas de hepatitis C incluidas en el análisis pueden tener variaciones importantes en los laboratorios privados, por lo que se recomienda realizar el análisis económico específico; además, las pruebas de NAT y el antígeno core deben también evaluarse para determinar su impacto económico en las estrategias de diagnóstico de la infección por el VHC.

Éste es el primer análisis económico de costo-efectividad para el diagnóstico de la hepatitis C que se realiza en México. La medición numérica del índice S/CO no incrementa el costo de la prueba, y la elección de la prueba confirmatoria con base en el nivel del Anti-VHC tiene aplicación práctica en los laboratorios clínicos y en los bancos de sangre. Los resultados del análisis económico de costo-efectividad deben ser difundidos a los profesionales de la salud que solicitan, realizan y/o interpretan las pruebas de escrutinio y diagnóstico de la hepatitis C para lograr la aplicación de las recomendaciones; asimismo, la información presentada en esta *Guía* es útil para la elaboración de políticas públicas para el escrutinio y diagnóstico de la infección por el VHC.⁶⁸

REPORTE E INTERPRETACIÓN DEL RESULTADO DEL ANTI-VHC

Se recomienda modificar el reporte del Anti-VHC para incluir la información completa que permita la interpretación correcta del resultado del anticuerpo. Tradicionalmente los laboratorios clínicos y de los bancos de sangre reportan el anticuerpo como reactivo o positivo (interpretación cualitativa) a partir del índice S/CO ≥ 1 . La clasificación del nivel del anticuerpo con base en el índice S/CO es el paso crítico en la interpretación precisa y la decisión correcta en la elección de la prueba confirmatoria, como se muestra en el algoritmo de diagnóstico propuesto en esta *Guía* (Figura 4).

¿Cuál es la información que se recomienda incluir en el reporte del resultado del Anti-VHC?

Se propone un nuevo formato para elaborar el reporte o informe del resultado del Anti-VHC (Cuadro 24); el resultado numérico (semicuantitativo) del nivel del anticuerpo (índice S/CO) que se obtiene directamente del analizador, se anota en la columna de resultado. El índice S/CO se describe como unidad de medida; es necesario que el reporte incluya una columna para clasificar el resultado de acuerdo con el nivel del anticuerpo (muy bajo, bajo o alto). Se debe incluir en el reporte el método y la versión del inmunoensayo, así como la marca del analizador (equipo); para los inmunoensayos que han sido divididos únicamente en nivel bajo y alto, se recomienda incluir en la guía de interpretación únicamente las recomendaciones relacionadas con esta clasificación.

Las muestras con el índice S/CO menor a 1 se clasifican como no reactivas, por lo que no se reco-

mienda realizar pruebas confirmatorias y se concluye que no existe infección por el VHC; en los casos con la posibilidad de periodo de ventana serológica, por exposición reciente a factores de riesgo de la infección por el VHC, es necesario repetir la prueba del anticuerpo en 8 a 12 semanas o realizar la prueba del RNA viral para descartar infección aguda.

El resultado de la prueba del Anti-VHC con el índice S/CO ≥ 1 se describe como reactivo; se recomienda evitar el término “positivo”. La interpretación del Anti-VHC depende del nivel del anticuerpo (muy bajo, bajo y alto o bajo y alto) y se debe incluir la guía de interpretación con las recomendaciones de la prueba para confirmar el diagnóstico de hepatitis C, así como la probabilidad de reactividad inespecífica o falsa del anticuerpo.

¿Cuál es el Formato de reporte e interpretación del anticuerpo a hepatitis C?

Se recomienda a todos los laboratorios clínicos y de los bancos de sangre utilizar el *Formato de reporte e interpretación del anticuerpo a hepatitis C* (Cuadro 24), que incluye la información completa del inmunoensayo, aun cuando se realicen, simultáneamente, pruebas que detectan directamente el virus, como el NAT viral o el antígeno core del VHC.

ESTRATEGIAS PARA LA ADOPCIÓN DE LA GUÍA

- **Difusión.** Se publicará la versión completa de la guía y una “Guía de referencia rápida” de bolsillo (Anexo 3) y para su difusión a las asociaciones y sociedades de profesionales de la salud; además de Información para pacientes (Anexo 4).
- **Diseminación.** Se impartirán conferencias y charlas en cursos, congresos y reuniones científicas.
- **Implementación.** Se presentará la guía en formato de taller y se promoverá la adopción del *Formato de reporte e interpretación del resultado del anticuerpo a hepatitis C* en los laboratorios clínicos y de los bancos de sangre con base en el Modelo Universidad de producción y aplicación del conocimiento científico generado en las investigaciones locales, regionales y nacionales para la mejora de los programas de salud.^{69,70}

ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA

Su revisión y publicación se realizará cada cuatro años.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES Y DE INDEPENDENCIA EDITORIAL

El Grupo de Autores de la Guía y el Grupo de Desarrollo de la Guía declararon que no existen conflictos de intereses: la redacción y edición se realizó con independencia editorial.

IMPLICACIONES FUTURAS Y SUGERENCIAS DE INVESTIGACIÓN

Se requieren estudios de investigación para definir el nivel muy bajo del anticuerpo con los inmunoensayos que se utilizan actualmente y para los cuales no ha sido definido este nivel. Por otro lado, es necesario definir los algoritmos de diagnóstico de la hepatitis C que incluyan las pruebas de NAT, el antígeno core y las pruebas rápidas. Además, es necesario evaluar la aplicación clínica del ensayo de inmunidad celular (enzyme-linked immunospot, ELISpot) en las poblaciones con el nivel muy bajo y bajo del anticuerpo para diferenciar los casos de infección resuelta o reactividad inespecífica o falsa del Anti-VHC.

GLOSARIO

- **Anti-VHC:** anticuerpo al virus de la hepatitis C.
- **Anti-VHC reactivo:** índice S/CO ≥ 1 .
- **Anti-VHC positivo:** anticuerpo al virus de hepatitis C reactivo.
- **CMBEO:** Centro de Medicina Basada en Evidencia de Oxford.
- **Difusión del conocimiento:** es la distribución de información por medios tradicionales, de forma pasiva.
- **Diseminación del conocimiento:** es la comunicación de información para mejorar los conocimientos o habilidades; es un concepto más activo que la difusión, ya que se trata de transmitir conocimiento de una forma más orientada a un público determinado.
- **Escrutinio:** búsqueda intencionada de una enfermedad en personas asintomáticas.
- **Grado de recomendación:** es el grado en que se confía que los efectos benéficos de una intervención diagnóstica o terapéutica superen a los efectos adversos.
- **GAG:** Grupo de Autores de la Guía.
- **Grupo de Desarrollo de la Guía:** incluyó al GAG y a los presidentes y/o expertos de las agrupaciones relacionadas con el diagnóstico y escrutinio de la hepatitis C en México.

- **Guía de Referencia Rápida:** presenta la información general y las recomendaciones de la guía en formato condensado.
- **Hepatitis C:** infección que causa el virus de la hepatitis C.
- **Hepatitis C aguda:** no existe definición aceptada universalmente; para fines de investigación y tratamiento, se acepta que la hepatitis aguda ocurre en los primeros 6 meses del contagio y se encuentra alteración de las pruebas de función hepática (específicamente elevación de transaminasas), seroconversión, alteraciones en la histología hepática y la prueba de RNA viral positiva.
- **Hepatitis C crónica:** se encuentra alteración de las pruebas de función hepática (específicamente elevación de transaminasas), seroconversión, alteraciones en la histología hepática y la prueba de RNA viral positiva con evolución de mayor de 6 meses.
- **Implementación:** la aplicación del conocimiento mediante estrategias de mercadotecnia social que requieren identificar y superar dificultades o barreras del entorno local.
- **Índice S/CO:** valor que indica la reactividad de la prueba del anticuerpo a hepatitis C; es directamente proporcional a la concentración de los anticuerpos detectados en la muestra evaluada que se mide en una escala numérica continua (semicuantitativa). Es el resultado del cociente de la señal de la muestra analizada ($signal = S$) entre el valor de corte ($cutoff = CO$); éste se obtiene de la calibración específica del reactivo empleado en el inmunoensayo. La medición numérica del índice S/CO no incrementa el costo de la prueba y es calculada automáticamente por el equipo; se observa en la pantalla del equipo, simultáneamente con el reporte de reactividad.
- **Inmunoblot:** técnica empleada para confirmar (estándar de oro) la presencia de anticuerpos al virus de hepatitis.
- **MexHCVir:** encuesta nacional realizada en agosto y septiembre de 2009 para conocer el uso de las pruebas confirmatorias, serológicas y moleculares para el escrutinio y diagnóstico de la hepatitis C y el tipo de reporte del Anti-VHC en México.
- **Minimuestras mezcladas (MMM):** pruebas de ácidos nucleicos realizadas en la mezcla de muestras provenientes de diferentes donadores de sangre.
- **Nivel de evidencia:** se refiere a la calidad de las fuentes de información disponibles para sustentar la recomendación de un procedimiento diagnóstico o terapéutico.
- **Nivel del Anti-VHC:** concentración del anticuerpo que se detecta numéricamente con la medición semicuantitativa del índice S/CO.
- **PCR:** Reacción en Cadena de la Polimerasa (*polymerase chain reaction*); técnica empleada para la detección de ácidos nucleicos (estándar de oro).
- **Prueba confirmatoria:** se realiza para confirmar o descartar un diagnóstico.
- **RIBA (recombinant immunoblot):** marca comercial más conocida del Inmunoblot para la confirmación de la presencia de anticuerpos al virus de hepatitis C.

APÉNDICE

El Grupo de Desarrollo de la Guía se integró por expertos y/o representantes de las agrupaciones relacionadas con el escrutinio y diagnóstico de la hepatitis C en México y sus filiales en el estado de Jalisco en 2009 para la realización de dos reuniones de trabajo con la participación de: Juan Francisco Sánchez Ávila y Juan Francisco Rivera Ramos, en representación de la Asociación Mexicana de Gastroenterología; Francisco Bosques Padilla, en representación de la Asociación Mexicana de Hepatología, A.C.; María Guadalupe Castro, en representación del Colegio de Medicina Interna de México; Miguel A. Luna Ruiz y María Antonieta Uribe Díaz en representación del Colegio Mexicano de Medicina Familiar A.C.; Jesús Felipe González Roldán y José Cruz Pérez Serna, en representación de la Sociedad Mexicana de Salud Pública; Gilberto Aguilar Orozco, Lourdes Barba Villavicencio y Fernando Santoscoy Tovar, en representación del Consejo Mexicano de Patología Clínica A.C.; Mirna del Carmen Brito Perea, Laura Olivares-Escudero, Bertha Alicia Cornejo Castillo y María Magdalena García Loera, en representación de la Federación Nacional de Químicos Clínicos, A.C.; María Amalia Bravo Lindoro y Elizabeth Guzmán Vázquez, en representación de la Asociación Mexicana de Medicina Trásfusional, A.C.; Rita Delia Díaz Ramos, Judith Flores Calderón y Alma Minerva Pérez Ríos, en representación de la Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica, A.C.; Francisco J. Salas Sánchez, en representación de la Centenaria Sociedad Médica de Guadalajara, Colegio Médico, A.C.

AGRADECIMIENTOS

El Grupo de Autores de la Guía agradecemos la revisión crítica del doctor Sergio E. Prieto-Miranda

y del doctor Manuel Lorenzo Vázquez-Vidaurre.

Financiamiento por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, estudio cosHCVir (fondo SALUD-2005-01-14158) y una beca para el Dr. Rodolfo J. Ochoa-Jiménez, becario 218491.

Este artículo debe citarse como: Contreras AM, et al. Guía de interpretación y reporte del anticuerpo a hepatitis C. *Rev Invest Clin* 2012; 64 (6. pt II): pp 641-678.

REFERENCIAS

- Rosen HR. Clinical practice. Chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2011; 364(25): 2429-38. PMID: 21696309.
- Alter MJ, Kuhnert WL, Finelli L. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for laboratory testing and result reporting of antibody to hepatitis C virus. *MMWR Recomm Rep* 2003; 52(RR-3): 1-13. PMID: 12585742.
- Contreras AM, Ochoa-Jiménez RJ. Overestimation of HCV prevalence by assessing positive anti-HCV results only. *Arch Intern Med* 2009; 169(9): 903-4. PMID: 19433705.
- Contreras AM, Ochoa-Jiménez RJ, Celis A, Méndez C, Olivares L, Rebolledo CE, et al. High antibody level: an accurate serological marker of viremia in asymptomatic people with hepatitis C infection. *Transfusion* 2010; 50(6): 1335-43. PMID: 20088833.
- Lai KK, Jin M, Yuan S, Larson MF, Dominitz JA, Bankson DD. Improved reflexive testing algorithm for hepatitis C infection using signal-to-cutoff ratios of a hepatitis c virus antibody assay. *Clin Chem* 2011; 57(7): 1050-6. PMID: 21566071.
- Contreras AM, Tornero Romo CM, Toribio JG, Celis A, Orozco-Hernández A, Rivera PK, et al. Very low levels of hepatitis C antibodies predict false-positive results and avoid supplemental testing. *Transfusion* 2008; 48(12): 2540-8. PMID: 18680546.
- Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE et al; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* 2008; 336(7653): 1106-10. PMID: 18483053.
- Oethinger M, Mayo DR, Falcone J, Barua PK, Griffith BP. Efficiency of the Ortho VITROS assay for detection of hepatitis C virus-specific antibodies increased by elimination of supplemental testing of samples with very low sample-to-cutoff ratios. *J Clin Microbiol* 2005; 43(5): 2477-80. PMID: 15872288.
- Bossi V, Galli C. Quantitative signal of anti-HCV by an automated assay predicts viremia in a population at high prevalence of hepatitis C virus infection. *J Clin Virol* 2004; 30(1): 45-9. PMID: 15072753.
- Kim S, Kim JH, Yoon S, Park YH, Kim HS. Clinical performance evaluation of four automated chemiluminescence immunoassays for hepatitis C virus antibody detection. *J Clin Microbiol* 2008; 46(12): 3919-23. PMID: 18945839
- Seo YS, Jung ES, Kim JH, Jung YK, Kim JH, An H et al. Significance of Anti-VHC signal-to-cutoff ratio in predicting hepatitis C viremia. *Korean J Intern Med* 2009; 24(4): 302-8. PMID 19949727.
- Dufour DR, Talastas M, Fernandez MD, Harris B, Strader DB, Seeff LB. Low-positive anti-hepatitis C virus enzyme immunoassay results: an important predictor of low likelihood of hepatitis C infection. *Clin Chem* 2003; 49(3): 479-86. PMID: 12600961.
- Dufour DR, Talastas M, Fernandez MD, Harris B. Chemiluminescence assay improves specificity of hepatitis C antibody detection. *Clin Chem* 2003; 49(6): 940-4. PMID: 12765991.
- Kiely P, Walker K, Parker S, Cheng A. Analysis of sample-to-cutoff ratios on chemiluminescent immunoassays used for blood donor screening highlights the need for serologic confirmatory testing. *Transfusion* 2010; 50(6): 1344-51. PMID: 20113456.
- Oxford Centre for Evidence-based Medicine [sitio de internet]. Oxford, UK [actualizado 2010 Enero 03; consultado 2010 Mayo 22]. University of Oxford; [1 pantalla]. Disponible en: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>
- AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care* 2003; 12(1): 18-23. PMID: 12571340.
- Ly KN, Xing J, Klevens RM, Jiles RB, Ward JW, Holmberg SD. The increasing burden of mortality from viral hepatitis in the United States between 1999 and 2007. *Ann Intern Med* 2012; 156(4): 271-8. PMID: 22351712.
- Valdespino JL, Conde-González CJ, Olaiz-Fernández G, Palma O, Kershenobich D, Sepúlveda J. Seroprevalencia de la hepatitis C en adultos de México: ¿un problema de salud pública emergente? *Salud Pública Mex* 2007; 49(S3): 395-403. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/spm/v49s3/10.pdf>
- Prati D. Transmission of hepatitis C virus by blood transfusions and other medical procedures: a global review. *J Hepatol* 2006; 45(4): 607-16. PMID: 16901579.
- Contreras AM, Reta CB, Torres O, Celis A, Domínguez J. Safe blood in the absence of viral infections due to HBV, HCV and HIV in serological window period in donors. *Sal Pub Mex* 2011; 53(S1): 13-18. PMID: 21877067.
- Contreras AM, Sotelo M, Celis A, Villalobos DB, Ancona-Piste O, Ochoa-Jiménez RJ, et al. Nosocomial transmission of hepatitis C associated with anesthesia procedures: a case-control study. *Sal Pub Mex* 2011; 53(S1): S19-25. PMID: 21877068.
- Martínez-Bauer E, Fornis X, Armelles M, Planas R, Solà R, Vergara M et al; Spanish Acute HCV Study Group. Hospital admission is a relevant source of hepatitis C virus acquisition in Spain. *J Hepatol* 2008; 48(1): 20-7. PMID: 17998149.
- Thompson ND, Perz JF, Moorman AC, Holmberg SD. Non-hospital health care-associated hepatitis B and C virus transmission: United States, 1998-2008. *Ann Intern Med* 2009; 150(1): 33-9. PMID: 19124818.
- Gutelius B, Perz JF, Parker MM, Hallack R, Stricof R, Clement EJ, et al. Multiple clusters of hepatitis virus infections associated with anesthesia for outpatient endoscopy procedures. *Gastroenterology* 2010; 139(1): 163-70. PMID: 20353790.
- Almroth G, Ekermo B, Akerlind, B, Mansson AS, Widell A. Monitoring hepatitis C infection in a major Swedish nephrology unit and molecular resolution of a new case of nosocomial transmission. *J Med Virol* 2010; 82(2): 249-56. PMID: 20029812.
- Laporte F, Tap G, Jaafar A, Saune-Sandres K, Kamar N, Rostaing L et al. Mathematical modeling of hepatitis C virus transmission in hemodialysis. *Am J Infect Control* 2009; 37(5): 403-7. PMID: 18945513.
- Centers for Disease Control and Prevention. Acute hepatitis C virus infections attributed to unsafe injection practices at an endoscopy clinic—Nevada, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008; 57(19): 513-7. PMID: 18480743.
- Spada E, Saggiocca L, Sourdis J, Garbuglia AR, Poggi V, De Fusco C, et al. Use of the minimum spanning tree model for molecular epidemiological investigation of a nosocomial outbreak of hepatitis C virus infection. *J Clin Microbiol* 2004; 42(9): 4230-6. PMID: 15365016.
- Macedo de Oliveira A, White KL, Leschinsky DP, Beecham BD, Vogt TM, Moolenaar RL, et al. An outbreak of hepatitis C

- virus infections among outpatients at a hematology/oncology clinic. *Ann Intern Med* 2005; 142(11): 898-902. PMID: 15941696.
30. Patel PR, Larson AK, Castel AD, Ganova-Raeva LM, Myers RA, Roup BJ, et al. Hepatitis C virus infections from a contaminated radiopharmaceutical used in myocardial perfusion studies. *JAMA* 2006; 296(16): 2005-11. PMID: 17062864.
 31. Comstock RD, Mallonee S, Fox JL, Moolenaar RL, Vogt TM, Perz JF, et al. A large nosocomial outbreak of hepatitis C and hepatitis B among patients receiving pain remediation treatments. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25(7): 576-83. PMID: 15301030.
 32. Centers for Disease Control and Prevention. Transmission of hepatitis B and C viruses in outpatient settings—New York, Oklahoma, and Nebraska, 2000-2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003; 52(38): 901-6. PMID: 14508437.
 33. González-Candelas F, Guiral S, Carbó R, Valero A, Vanaclocha H, González F, et al. Patient-to-patient transmission of hepatitis C virus (HCV) during colonoscopy diagnosis. *Virol J* 2010; 7: 217. PMID: 20825635.
 34. Germain JM, Carbonne A, Thiers V, Gros H, Chastan S, Bouvet E, et al. Patient-to-patient transmission of hepatitis C virus through the use of multidose vials during general anesthesia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26(9): 789-92. PMID: 16209386.
 35. Massari M, Petrosillo N, Ippolito G, Solfrosi L, Bonazzi L, Clementi M, et al. Transmission of hepatitis C virus in a gynecological surgery setting. *J Clin Microbiol* 2001; 39(8): 2860-3. PMID: 11474004.
 36. Bennett SN, McNeil MM, Bland LA, Arduino MJ, Villarino ME, Perrotta DM, et al. Postoperative infections traced to contamination of an intravenous anesthetic, propofol. *N Engl J Med* 1995; 333(3): 147-54. PMID: 7791816.
 37. Mele A, Spada E, Saggiocca L, Ragni P, Tosti ME, Gallo G et al. Risk of parenterally transmitted hepatitis following exposure to surgery or other invasive procedures: results from the hepatitis surveillance system in Italy. *J Hepatol* 2001; 35(2): 284-9. PMID: 11580153.
 38. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L; Health Care Infection Control Practices Advisory Committee. 2007 guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in health care settings. *Am J Infect Control* 2007; 35(10 S2): S65-164. PMID: 18068815.
 39. Miller MA, Pisani E. The cost of unsafe injections. *Bull World Health Organ* 1999; 77(10): 808-11. PMID: 10593028.
 40. Ciesek S, Friesland M, Steinmann J, Becker B, Wedemeyer H, Manns MP, et al. How stable is the hepatitis C virus (HCV)? Environmental stability of HCV and its susceptibility to chemical biocides. *J Infect Dis* 2010; 201(12): 1859-66. PMID: 20441517.
 41. Contreras AM, Tinoco E, Celis A, Novelo B, Romero MVP, Carrada E, et al. donHCVir Mexican Study Group. Hepatitis C antibody intraassay correlation: is retest in duplicate necessary? *Transfusion* 2007; 47(9): 1686-90. PMID: 17725735.
 42. Contreras-Navarro AM, Tornero-Romo CM, Orozco-Hernández A, Hernández-Lugo MI, Romero-Flores P, Celis de la Rosa A. Redescubriendo el anticuerpo a hepatitis C. Nuevas estrategias de escrutinio y diagnóstico. *Gac Med Mex* 2007; 143(S2): 3-12. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2007/gms072b.pdf>
 43. Obuchowski NA, Lieber ML, Wians FH Jr. ROC curves in Clinical Chemistry: uses, misuses, and possible solutions. *Clin Chem* 2004; 50(7): 1118-25. PMID: 15142978.
 44. Tynell E, Norda R, Ekermo B, Sanner M, Andersson S, Björkman A. False-reactive microbiologic screening test results in Swedish blood donors-how big is the problem? A survey among blood centers and deferred donors. *Transfusion* 2007; 47(1): 80-9. PMID: 17207234.
 45. Tobler LH, Lee SR, Stramer SL, Peterson J, Kochesky R, Watanabe K, et al. Performance of second-and third-generation RIBAs for confirmation of third-generation HCV EIA-reactive blood donations. Retrovirus Epidemiology Donor Study. *Transfusion* 2000; 40(8): 917-23. PMID: 10960517.
 46. Lee SR, Kardos KW, Schiff E, Berne CA, Mounzer K, Banks AT, et al. Evaluation of a new, rapid test for detecting HCV infection, suitable for use with blood or oral fluid. *J Virol Methods* 2011; 172(1-2): 27-31. PMID: 21182871.
 47. Casagrande I. Point-of-care testing in critical care: the clinician's point of view. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48(7): 931-4. PMID: 20441464.
 48. Food and Drug Administration [sitio de internet]. Silver Spring, MD, USA [actualizado 29 de Julio 2010; consultado 11 de Agosto del 2010]. Rapid Test for Antibodies to Hepatitis C Virus Approved by the US Food and Drug Administration. Disponible en: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/Recently-ApprovedDevices/ucm220489.htm>
 49. Park Y, Lee JH, Kim BS, Kim do Y, Han KH, Kim HS. New automated hepatitis C virus (HCV) core antigen assay as an alternative to real-time PCR for HCV RNA quantification. *J Clin Microbiol* 2010; 48(6): 2253-6. PMID: 20351215.
 50. Kesli R, Polat H, Terzi Y, Kurtoglu MG, Uyar Y. Comparison of a newly developed automated and quantitative hepatitis C virus (HCV) core antigen test with the HCV RNA assay for clinical usefulness in confirming anti-HCV results. *J Clin Microbiol* 2011; 49(12): 4089-93. PMID: 21940466.
 51. Maertens G, Dekeyser F, Van Geel A, Sablon E, Bosman F, Zrein M, et al. Confirmation of HCV antibodies by the Line Immunoassay INNO-LIA HCV Ab III. *Methods Mol Med* 1999; 19: 11-25. PMID: 21374346.
 52. Busch MP, Kleinman SH, Jackson B, Stramer SL, Hewlett I, Preston S. Committee report. Nucleic acid amplification testing of blood donors for transfusion-transmitted infectious diseases: report of the Interorganizational Task Force on Nucleic Acid Amplification Testing of Blood Donors. *Transfusion* 2000; 40(2): 143-59. PMID: 10685998.
 53. Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-253-SSA1-2009, Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos. Diario Oficial de la Federación, 23 de septiembre del 2011. Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5210821&fecha=23/09/2011
 54. Respuesta a los comentarios recibidos respecto del Proyecto de Modificación de la Norma Oficial Mexicana NOM-003-SSA2-1993, Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos, para quedar como Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-253-SSA1-2009, Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos. Diario Oficial de la Federación, 01 de octubre del 2012. Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5270762&fecha=01/10/2012
 55. Pereira A, Sanz C. A model of the health and economic impact of posttransfusion hepatitis C: application to cost-effectiveness analysis of further expansion of HCV screening protocols. *Transfusion* 2000; 40(10): 1182-91. PMID: 11061853.
 56. Husereau D, Bassett K, Koretz R. Interferon-based therapies for chronic hepatitis C virus infection: an assessment of clinical outcomes. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2004. Consultado el 15 de septiembre del 2012. Disponible en: http://www.ccohta.ca/publications/pdf/171_hepc_tr_e.pdf
 57. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. Methods for the Economic Evaluation of Health Care

- Programmes. 3rd. Ed. Great Britain: Oxford University Press; 2005, p. 379. ISBN 019-852-944-9.
58. Singer ME, Younossi ZM. Cost effectiveness of screening for hepatitis C virus in asymptomatic, average-risk adults. *Am J Med* 2001; 111(8): 614-21. PMID: 11755504.
 59. Tramarin A, Gennaro N, Compostella FA, Gallo C, Wendelaar Bonga LJ, Postma MJ. HCV screening to enable early treatment of hepatitis C: a mathematical model to analyse costs and outcomes in two populations. *Curr Pharm Des* 2008; 14(17): 1655-60. PMID: 18673188.
 60. Helsper CW, Borkent-Raven BA, de Wit NJ, van Essen GA, Bonten MJ, Hoepelman AI, et al. Cost-effectiveness of targeted screening for hepatitis C in The Netherlands. *Epidemiol Infect* 2012; 140(1): 58-69. PMID: 21324216.
 61. Rein DB, Smith BD, Wittenborn JS, Lesesne SB, Wagner LD, Roblin DW, et al. The cost-effectiveness of birth-cohort screening for hepatitis C antibody in U.S. primary care settings. *Ann Intern Med* 2012; 156(4): 263-70. PMID: 22056542.
 62. Cammà C, Petta S, Enea M, Bruno R, Bronte F, Capursi V et al. Cost-effectiveness of boceprevir or telaprevir for untreated patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology* 2012; 56(3): 850-60. PMID: 22454336.
 63. Chapko MK, Sloan KL, Davison JW, Dufour DR, Bankson DD, Rigsby M, et al. Cost effectiveness of testing strategies for chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(3): 607-15. PMID: 15743359.
 64. Barreto AMEC, Takei K, Sabino EC, Bellesa MAO, Salles NA, Barreto CC, et al. Cost-effective analysis of different algorithms for the diagnosis of hepatitis C virus infection. *Braz J Med Biol Res* 2008; 41(2): 126-34. PMID: 18235967.
 65. Sroczynski G, Esteban E, Conrads-Frank A, Schwarzer R, Mühlberger N, Wright D, et al. Long-term effectiveness and cost-effectiveness of screening for hepatitis C virus infection. *Eur J Public Health* 2009; 19(3): 245-53. PMID: 19196737.
 66. Nakamura J, Terajima K, Aoyagi Y Akazawa K. Cost-effectiveness of the national screening program for hepatitis C virus in the general population and the high-risk groups. *Tohoku J Exp Med* 2008; 215(1): 33-42. PMID: 18509233.
 67. Marín y López RA, Romero-Estrella S, Infante-Ramírez L, Méndez-Aquino JS, Berrón-Ruiz P, Morales-Alfaro NA, et al. Hepatitis C seroprevalence in accepted versus deferred blood-donor candidates evaluated by medical history and self-exclusion form. *Transfusion* 2004; 44(9): 1344-9. PMID: 15318859.
 68. Fundación Mexicana para la Salud Hepática. Hepatitis C as a public health problem in México. *Sal Pub Mex* 2011; 53(S1): S61-7. PMID: 21877075.
 69. Contreras AM, Cervantes-Ocampo M. El IMSS tiene ciencia: Modelo de aplicación del conocimiento científico generado en las investigaciones locales, regionales y nacionales para la mejora de los programas de salud. Guadalajara, Jalisco, México: Ediciones de la Noche; 2010, p. 75. ISBN: 978-9700-764-923-1.
 70. Contreras AM, Ochoa-Jiménez RJ. Guía de Redacción de Artículos Originales en Ciencias de la Salud. Guadalajara, Jalisco, México: Ediciones de la Noche; 2012, p. 522. ISBN 978-607-9147-15-0.

Reimpresos:

Dra. Ana Ma. Contreras.

Departamento de Salud Pública
 Centro Universitario de Ciencias de la Salud
 Universidad de Guadalajara y
 Departamento de Medicina Interna
 Hospital de Especialidades
 Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS
 Pedro de Alarcón, Núm. 45-61
 Col. Jardines Vallarta
 45120, Zapopan, Jal.
 Tel.: (33) 3682-0961
 Correo electrónico: acontreras530@gmail.com

*Recibido el 24 de octubre 2012.
 Aceptado el 01 de noviembre 2012.*

Anexo 1. Clasificación de los niveles de evidencia y grados de recomendación.¹⁵

• Niveles de evidencia para los estudios de prueba diagnóstica.

Nivel de evidencia	Descripción
1a	RS homogénea* de estudios nivel 1; o RDC† con ≥ 2 estudios 1b de diferentes centros clínicos.
1b	Estudio de cohorte para validación con estándar de oro adecuado;‡ o RDC† de un centro clínico.
1c	Estudios de prueba diagnóstica con resultados de sensibilidad o especificidad absoluta.§
2a	RS homogénea* de estudios nivel 2.
2b	Estudio de cohorte exploratoria con estándar de oro adecuado;** o RDC† por derivación, o validada en muestra incompleta o en base de datos.
3a	RS homogénea de estudios nivel 3b.
3b	Estudio único o con estándar de oro aplicado de manera inconsistente.
4	Estudio de casos y controles con estándar de oro inadecuado.
5	Opinión de experto.

• Grados de recomendación para la evidencia de estudios de prueba diagnóstica.¹⁵

Grado de recomendación	Descripción
A	Estudios de nivel 1 consistentes.
B	Estudios de nivel 2 o 3 consistentes, o extrapolación de estudios de nivel 1.
C	Estudios de nivel 4, o extrapolación de estudios de nivel 2 o 3.
D	Evidencia de nivel 5, o estudios inconsistentes o no concluyentes de cualquier nivel.

*Revisión sistemática sin variación en la dirección o la magnitud de los resultados entre los estudios individuales. †Regla de decisión clínica, es decir, algoritmos o escalas de puntuación que permiten estimar una probabilidad diagnóstica. ‡Aplicado en forma "ciega" y a todos los sujetos incluidos en el estudio de prueba diagnóstica. §La sensibilidad absoluta es aquella que se considera suficientemente alta para excluir un diagnóstico; la especificidad absoluta es aquella que se considera suficientemente alta para confirmar un diagnóstico.

Anexo 2. Encuesta Nacional MEXVHCIR para conocer el uso de las pruebas serológicas y moleculares en el escrutinio y diagnóstico de la hepatitis C, así como el tipo de reporte del anti-VHC en México.

1. ¿Cuál es el tipo de prueba del anticuerpo a hepatitis C (inmunoensayo) que usted utiliza en el estudio de sus pacientes? (Usted puede elegir una o más opciones).

- | | |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Abbot MEIA AxSYM®VHC. | <input type="checkbox"/> Ortho ChLIA VITROS®VHC. |
| <input type="checkbox"/> Abbot ChLIA PRISM®VHC. | <input type="checkbox"/> Abbot CMEIA ARCHITECT®VHC. |
| <input type="checkbox"/> Bio-Rad ChLIA ACCESS®VHC. | <input type="checkbox"/> Roche EChLIA ELECSYS®VHC. |
| <input type="checkbox"/> No sé. | <input type="checkbox"/> Otro (especificar): |

2. El reporte del resultado del anticuerpo a hepatitis C que emite el laboratorio es:

- | | |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Positivo/Negativo. | <input type="checkbox"/> Positivo-Reactivo/Negativo-No reactivo. |
| <input type="checkbox"/> Positivo-Negativo/Índice S/CO. | <input type="checkbox"/> Positivo-Reactivo/Negativo-No reactivo/Índice S/CO. |
| <input type="checkbox"/> Otro (especificar): | |

3. Cuando el anticuerpo a hepatitis C es reactivo o positivo, ¿cuál prueba elige para confirmar el resultado?

- Anti-VHC positivo → Inmunoblot.
 Anti-VHC positivo → RNA-VHC.

4. De acuerdo con las recomendaciones internacionales (CDC-EUA) la secuencia de pruebas para el diagnóstico de hepatitis C puede requerir la prueba serológica y molecular. ¿Qué secuencia utiliza usted?

- Anti-VHC positivo → Inmunoblot → RNA-VHC.
 Anti-VHC positivo → RNA-VHC → Inmunoblot.
 Ninguna.

5. ¿Cuántos días transcurren entre la solicitud de la prueba de Inmunoblot y el resultado que emite el laboratorio?

- | | |
|--------------------------------|--------------------------------|
| Sector público | Sector privado |
| <input type="checkbox"/> 1-15. | <input type="checkbox"/> 1-15. |
| <input type="checkbox"/> >15. | <input type="checkbox"/> > 15. |

6. ¿Conoce el costo aproximado (pesos mexicanos) de la prueba de Inmunoblot en el sector privado?

- | | |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> \$500.00 - \$1,000.00. | <input type="checkbox"/> \$2,001.00 - \$2,500.00. |
| <input type="checkbox"/> \$1,501.00 - \$2,000.00. | <input type="checkbox"/> > \$3,000.00. |
| <input type="checkbox"/> \$2,501.00 - \$3,000.00. | <input type="checkbox"/> No sé. |
| <input type="checkbox"/> \$1,001.00 - \$1,500.00. | |

7. ¿Conoce el costo aproximado (pesos mexicanos) de la prueba de Inmunoblot en el sector público (institucional)?

- | | |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> \$500.00 - \$1,000.00. | <input type="checkbox"/> \$2,001.00 - \$2,500.00. |
| <input type="checkbox"/> \$1,501.00 - \$2,000.00. | <input type="checkbox"/> > \$3,000.00. |
| <input type="checkbox"/> \$2,501.00 - \$3,000.00. | <input type="checkbox"/> No sé. |
| <input type="checkbox"/> \$1,001.00 - \$1,500.00. | |

8. ¿Cuántos días transcurren entre la solicitud de la prueba de RNA-VHC y el resultado que emite el laboratorio (sector público o privado)?

- | | |
|--------------------------------|--------------------------------|
| Sector público | Sector privado |
| <input type="checkbox"/> 1-15. | <input type="checkbox"/> 1-15. |
| <input type="checkbox"/> > 15. | <input type="checkbox"/> > 14. |

9. ¿Conoce el costo aproximado (pesos mexicanos) de la prueba de RNA-VHC en el sector privado?

- | | |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> \$500.00 - \$1,000.00. | <input type="checkbox"/> \$2,001.00 - \$2,500.00. |
| <input type="checkbox"/> \$1,501.00 - \$2,000.00. | <input type="checkbox"/> > \$3,000.00. |
| <input type="checkbox"/> \$2,501.00 - \$3,000.00. | <input type="checkbox"/> No sé. |
| <input type="checkbox"/> \$1,001.00 - \$1,500.00. | |

10. ¿Conoce el costo aproximado (pesos mexicanos) de la prueba de RNA-VHC en el sector público?

- | | |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> \$500.00 - \$1,000.00. | <input type="checkbox"/> \$2,001.00 - \$2,500.00. |
| <input type="checkbox"/> \$1,501.00 - \$2,000.00. | <input type="checkbox"/> > \$3,000.00. |
| <input type="checkbox"/> \$2,501.00 - \$3,000.00. | <input type="checkbox"/> No sé. |
| <input type="checkbox"/> \$1,001.00 - \$1,500.00. | |
-

Anexo 3. Guía de referencia rápida para la interpretación del anticuerpo a hepatitis C.

Inmunoensayo	Clasificación de los niveles del anti-VHC con base en el índice S/CO.				
	Interpretación cualitativa		Interpretación numérica:		
	No reactivo (Negativo)	Reactivo [†]	Nivel del anticuerpo (índice S/CO)* Muy bajo	Bajo	Alto [‡]
Abbott ChLIA PRISM® HCV	0.1-0.99	≥ 1	ND [§]	1-3.99	≥ 4.0
Abbot CMIA ARCHITECT® HCV	0.1-0.99	≥ 1	ND	1-9.99	≥ 10
Bio-Rad ChLIA ACCESS® HCV	0.1-0.99	≥ 1	ND	1-9.99	≥ 10
Ortho ChLIA VITROS® HCV	0.1-0.99	≥ 1	1-4.49	4.5-19.99	≥ 20
Abbott MEIA AxSYM® HCV	0.1-0.99	≥ 1	ND	1-24.99	> 25

*Índice S/CO: del inglés *signal* (concentración del anticuerpo en la muestra) entre el *Cutoff* (punto de corte). [†]Tradicionalmente se interpreta como positivo. [‡]El nivel alto se define por la evidencia de replicación viral (RNA-VHC positivo). [§]ND: no descrito.

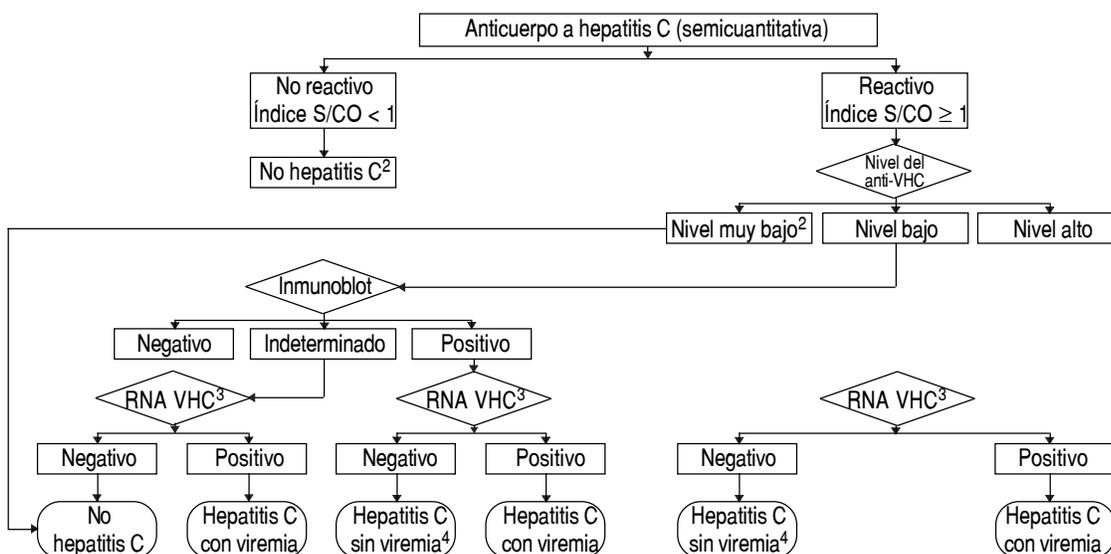
DEFINICIONES:

- **Anti-VHC no reactivo (índice S/CO < 1).** Resultado negativo que descarta la presencia de anticuerpos al virus de hepatitis C; en caso de sospecha de infección aguda por exposición reciente a factores de riesgo, se recomienda repetir la prueba del anticuerpo en cuatro a ocho semanas o determinar RNA-VHC para descartar periodo de ventana serológica (ausencia de anticuerpos).
- **Anti-VHC reactivo (índice ≥ 1).** En el contexto de la donación sanguínea se debe desechar la sangre y el donador debe recibir la recomendación de evaluación médica. En el contexto clínico los resultados reactivos se deben interpretar de acuerdo con los niveles del anticuerpo (índice S/CO).

Clasificación de los niveles del anticuerpo y guía de interpretación:

- **Nivel muy bajo.** ≥ 95% de los resultados son falsos positivos. No se recomienda realizar pruebas confirmatorias; esta recomendación únicamente aplica cuando el nivel muy bajo está definido para el inmunoensayo utilizado.
- **Nivel bajo.** < 10% de los resultados son verdaderos positivos. Se recomienda realizar la prueba de Inmunoblot; si el resultado es negativo, significa que el paciente no ha tenido ni tiene hepatitis C. Si el resultado de Inmunoblot es positivo o indeterminado se debe realizar la prueba molecular de RNA-VHC. Aplica para todos los inmunoensayos con la clasificación en niveles bajo y alto.
- **Nivel alto.** ≥ 90% de los resultados son verdaderos positivos con replicación viral. Se recomienda realizar la prueba molecular de RNA-VHC; el resultado positivo confirma el diagnóstico de hepatitis C.

ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO DE HEPATITIS C CON BASE EN EL NIVEL DEL ANTICUERPO



Interpretación del resultado del Anti-VHC y la prueba confirmatoria recomendada para el diagnóstico de hepatitis C con base en el nivel del anticuerpo (Estrategia IMSS-México). El valor numérico que define los niveles del anticuerpo varía entre los diferentes inmunoensayos. ¹Recientemente se aprobó una prueba rápida para la detección cualitativa del anti-VHC; los resultados reactivos deben ser evaluados con la prueba semicuantitativa del anti-VHC. ²No se requiere realizar pruebas confirmatorias, a menos que se sospeche infección aguda en periodo de ventana serológica por exposición reciente a factores de riesgo. ³Prueba molecular (RNA-VHC) cualitativa o cuantitativa (carga viral). ⁴Realizar RNA-VHC tres a seis meses después por la posibilidad de replicación intermitente.

GUÍA DE INTERPRETACIÓN Y REPORTE DEL ANTICUERPO A HEPATITIS C

- **¿Qué es la hepatitis C?**
Es la inflamación del hígado por el virus de la hepatitis C. La infección puede manifestarse como una enfermedad aguda, aunque los síntomas generalmente son leves; la mayoría de las personas con infección aguda desarrollan hepatitis C crónica.
- **¿Qué tan frecuente es la hepatitis C?**
La Organización Mundial de la Salud reportó que 170 millones de personas en el mundo padecen hepatitis C; aproximadamente tres a cuatro de cada 100 adultos mayores de 50 años en México están infectados con el virus de la hepatitis C, aunque la mayoría de las personas no presentan molestias y desconocen su diagnóstico.
- **¿Cómo se transmite la hepatitis C?**
El virus de la hepatitis C se transmite por sangre contaminada o con objetos donde el virus puede permanecer vivo o infectante. En México la prueba del anticuerpo de la hepatitis C estuvo disponible a partir de 1994, por lo que las personas que recibieron transfusiones de sangre previamente tienen un riesgo mayor de infección; además, existen otras vías de riesgo por compartir jeringas o agujas para la aplicación de drogas intravenosas, tatuajes, perforaciones de la piel (*piercing*) y procedimientos médicos con material contaminado (por ejemplo, jeringas).
- **¿Cuáles son los síntomas de la hepatitis C?**
Las personas enfermas de hepatitis C generalmente no presentan molestias; pueden presentarse algunos síntomas poco específicos como fatiga, depresión, dolor en el costado superior derecho del abdomen (donde se localiza el hígado) y dolores articulares.
- **Entonces, ¿por qué es importante saber si alguien está infectado por el virus de la hepatitis C?**
Las personas con la infección crónica por el virus de la hepatitis C pueden desarrollar cirrosis hepática y cáncer de hígado; además, pueden transmitir la infección a sus familiares y convivientes.
- **¿Cómo se detecta la hepatitis C?**
Por ley, la prueba del anticuerpo a hepatitis C se emplea para la detección de la infección en todas las personas que acuden a donar sangre y así se evita la transmisión del virus al ofrecer sangre segura en las donaciones. Además, en las personas con los antecedentes de riesgo para la infección con el virus o con síntomas de enfermedad hepática se debe realizar la prueba del anticuerpo a hepatitis C.
- **¿Cómo se diagnostica la hepatitis C?**
En la actualidad, el anticuerpo a hepatitis C es la prueba inicial para el diagnóstico de la infección por el virus. Existen varias técnicas y marcas para realizar la prueba y se encuentran disponibles en la mayoría de los laboratorios de análisis clínicos y de los bancos de sangre en México. En las personas con el resultado positivo del anticuerpo puede ser necesario confirmar el diagnóstico con una prueba adicional del virus.
- **¿Qué significa si la prueba del anticuerpo a hepatitis C resultó reactiva (positiva)?**
Existen tres posibilidades cuando la prueba del anticuerpo es reactiva (positiva):
 - Infección activa por el virus de la hepatitis C.
 - Infección pasada (resuelta) por el virus de la hepatitis C.
 - Reactividad (positividad) inespecífica o falsa, es decir, que no hay ni hubo infección por el virus de la hepatitis C.
- **Entonces, ¿aunque mi prueba del anticuerpo a hepatitis C haya resultado reactiva (positiva), es posible que yo no tenga hepatitis C?**
Así es. La prueba del anticuerpo a hepatitis C reactiva indica solamente que es posible que su sangre contenga el virus de la hepatitis C y su hígado se encuentre inflamado.
- **¿Por qué el resultado de una prueba de laboratorio es inespecífico o falso?**
No existen pruebas de laboratorio perfectas; las pruebas de laboratorio pueden presentar resultados falsos positivos (significa que en la persona la positividad no es verdadera) o falsos negativos (significa que la negatividad no es verdadera).
- **¿La reactividad falsa o inespecífica de la prueba del anticuerpo se debe a errores de laboratorio o a la mala calidad de las pruebas?**
No se trata de errores del personal de laboratorio ni de la calidad deficiente de las pruebas empleadas, más bien, se trata de una interpretación imprecisa de la prueba del anticuerpo a hepatitis C.

- **Entonces, ¿cómo se sabe si realmente tengo hepatitis C?**

Ahora sabemos que la prueba del anticuerpo a hepatitis C se debe interpretar de acuerdo con los niveles o concentración del anticuerpo en la sangre.

- **¿Qué es el nivel del anticuerpo a hepatitis C?**

La prueba del anticuerpo a hepatitis C tradicionalmente se reporta como positiva o negativa, sin especificar la concentración o nivel del anticuerpo. En años recientes un grupo de investigadores mexicanos descubrieron que el nivel alto del anticuerpo a hepatitis C indica que una persona puede estar enferma y requiere una prueba confirmatoria adicional para el diagnóstico de la infección. Por otro lado, el nivel muy bajo del anticuerpo es un resultado inespecífico.

- **¿Para qué sirve el nivel del anticuerpo a hepatitis C?**

La utilidad principal es que le permitirá a su médico decidir con mayor precisión cuál prueba adicional requiere para determinar si usted tiene hepatitis C crónica (infección activa), hepatitis C curada o si no tiene hepatitis C.

El reporte del nivel del anticuerpo predice fácil y rápidamente el diagnóstico de la hepatitis C. Si los médicos no emplean el nivel del anticuerpo para interpretar la prueba, el diagnóstico se retrasa y se realizan pruebas de laboratorio innecesarias y muy costosas.

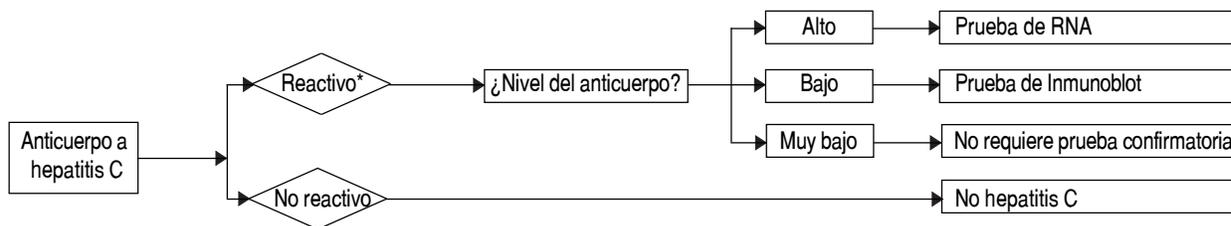
- **¿Cómo se emplea el nivel del anticuerpo a hepatitis C?**

El laboratorio donde usted se realizó la prueba del anticuerpo a hepatitis C reportará el nivel del anticuerpo y su médico debe determinar si requiere una prueba de laboratorio adicional o confirmatoria para su estudio con base en el nivel. La información del nivel en el reporte de laboratorio no tiene ningún costo adicional, pues se genera por el equipo automáticamente. Recuerde que el médico debe realizar la interpretación del resultado con base en el nivel del anticuerpo.

- **¿Cuáles pruebas confirmatorias de hepatitis C existen?**

Existe la prueba de Inmunoblot que confirma la presencia de anticuerpos al virus de hepatitis C y dos pruebas que detectan el virus directamente; la prueba molecular de RNA viral y la prueba del antígeno core del virus.

La siguiente figura muestra cómo se emplea el nivel del anticuerpo para guiar la elección de la prueba confirmatoria de la hepatitis C:*



*El nivel del anticuerpo a hepatitis C es útil para elegir la prueba confirmatoria de hepatitis C en las personas con el anticuerpo reactivo o positivo; cuando la prueba se clasifica en dos niveles, bajo y alto, se realiza la prueba de Inmunoblot y RNA viral, respectivamente.

- **¿Cuál prueba confirmatoria de hepatitis C es la mejor para mí?**

Su médico elegirá la prueba confirmatoria con base en el nivel del anticuerpo de acuerdo con la *Guía para el reporte de resultado e interpretación del anticuerpo a hepatitis C*.

- **¿En qué personas se recomienda emplear el nivel del anticuerpo a hepatitis C?**

Se recomienda emplear el nivel del anticuerpo a hepatitis C en la detección y diagnóstico de la hepatitis C en adolescentes y adultos de cualquier sexo; en la población general, los donadores de sangre, las personas con enfermedad renal crónica en hemodiálisis y las personas con enfermedades del hígado como la cirrosis hepática. Por ahora, no se aconseja aplicar el nivel del anticuerpo en niños, mujeres embarazadas y personas con inmunodepresión (defensas bajas).

- **¿Por qué es importante realizar el diagnóstico de la hepatitis C?**

Lo más importante es que existen tratamientos que eliminan completamente el virus y curan la hepatitis C; además, las personas que saben que están infectadas por el virus de la hepatitis C pueden evitar la transmisión de la enfermedad a sus familiares y convivientes.

- **¿Cuál es el tratamiento de la hepatitis C?**

Actualmente existen medicamentos antivirales que eliminan el virus en seis a ocho de cada diez personas enfermas con hepatitis C y curan la infección. El tratamiento es más eficaz cuando se recibe antes del desarrollo de las complicaciones.

- **¿Dónde puedo encontrar más información?**

Pregunte a su médico cualquier duda. También puede consultar la página www.fundhepa.com, de la Fundación Mexicana para la Salud Hepática.