



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR POR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD
PROFESIONAL EN HEMOTERAPIA Y
BANCO DE SANGRE**

TÍTULO:

**FRECUENCIA DE INFECCIÓN POR HEPATITIS C MEDIANTE
DETECCIÓN DEL ANTÍGENO CORE UTILIZANDO EL
INMUNOANÁLISIS QUIMIOLUMINISCENTE ARCHITECT
HCV Ag EN DONANTES DE SANGRE DEL INSTITUTO
NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS, 2020**

AUTOR:

CHRISTIAN MIGUEL RIVERA CASTILLO

LIMA - PERÚ

2021

ASESOR(ES):

Lic. RAÚL EDWIN CORREA ÑAÑA

Lic. JUAN JOSÉ MONTAÑEZ MEJÍA

DEDICATORIA:

El presente trabajo está dedicado a Dios, mi familia y todas las personas que hicieron posible la realización del mismo.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO:

Este proyecto de investigación será autofinanciado

DECLARACIÓN DEL AUTOR

Declaro que este trabajo es de autoría propia, la elaboración es original y se han cumplido con los lineamientos respectivos para respetar la ética en investigación, el presente trabajo será utilizado para obtener un título de segunda especialidad profesional de hemoterapia y banco de sangre.

TABLA DE CONTENIDOS

1. RESUMEN	
2. INTRODUCCIÓN	1
3. OBJETIVOS	4
3.1. Objetivo general	4
3.2. Objetivo específico	4
4. MATERIAL Y METODOS	5
4.1. Diseño del estudio	5
4.2. Población y lugar de estudio	5
4.2.1. Criterios de inclusión	5
4.2.2. Criterios de exclusión	5
4.3. Muestra y muestreo	6
4.4. Operacionalización de variables	6
4.5. Procedimiento y técnicas	7
4.6. Aspectos éticos	8
4.7. Plan de análisis	8
5. PRESUPUESTO	9
6. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	10
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	11

1. RESUMEN

En el Perú, el tamizaje de marcadores infecciosos en unidades de sangre está regulado por el Programa Nacional de Hemoterapia y Bancos de Sangre. Uno de dichos marcadores hace referencia al tamizaje del virus de la hepatitis C (VHC). Frecuentemente, los bancos de sangre detectan anticuerpos, sin embargo, la eficacia de este ensayo está sujeto a un periodo de ventana de alrededor de 7 a 8 semanas después del contacto. Durante este periodo ventana la imposibilidad de detectar anticuerpos circulantes en la muestra podría originar resultados falsos negativos que conlleven a liberar hemocomponentes potencialmente contaminados con el VHC. En los países desarrollados la propagación del VHC a través de transfusiones sanguíneas se ha reducido considerablemente debido a la implementación de pruebas más sensibles, como las relacionadas a la detección de ácidos nucleicos y detección del antígeno core del VHC. Este último tiene una mejor distribución y ventajas en la implementación, asimismo, mostró eficacia reduciendo el periodo de ventana a un promedio de 2 a 5 días más tarde que la tecnología de ácidos nucleicos. **Objetivo:** Estimar la frecuencia de unidades de sangre contaminadas con VHC utilizando el inmunoanálisis quimioluminiscente Architect HCV AG. **Material y métodos:** Análisis secundario de datos con diseño transversal descriptivo. La población a estudiar serán todas las unidades y sus registros recolectados de donantes de sangre del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el 2020. Se propone realizar un análisis descriptivo de forma global y estratificada por las características de los donantes.

Palabras Clave: VHC, Antígeno core del VHC, donantes de sangre, Architect HCV AG.

2. INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la Hepatitis C es un problema de salud pública de interés mundial. Se estima que actualmente existen alrededor de 177 millones de personas infectadas, resultando en una prevalencia aproximada de 2,5% de acuerdo al uso de pruebas serológicas. Sin embargo, es conocido también que un grupo importante de estas infecciones resultan inadvertidas dada la probabilidad de resultados falsos en el laboratorio. (1-3)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que cada año se infectan de 3 a 4 millones de personas con el VHC y para el Perú se estiman 442 000 infectados a nivel nacional. (4) Los reportes de prevalencia varían de un año a otro, así como existe también una heterogeneidad de los datos a nivel local dado que existe variación incluso entre departamentos del Perú; 0,7% a 3,2%. (3,4)

El Programa Nacional de Hemoterapia y Bancos de Sangre (PRONAHEBAS) desde 1997 estableció como obligatorio el tamizaje de siete marcadores serológicos para las donaciones de sangre. (3). La identificación de anticuerpos contra el VHC es parte del tamizaje dictaminado por PRONAHEBAS. El desarrollo y perfeccionamiento de las técnicas de basadas en inmunoensayo enzimático (ELISA, por sus siglas en inglés) ha sido progresivo de generaciones en generaciones, siendo la primera generación una herramienta diagnóstica basada en la detección del epítipo C100-3 de la región no estructural 4 del VHC, mientras que la segunda generación buscaba detectar anticuerpos dirigidos frente a los antígenos del core y de las regiones no estructurales 3 y 4. Finalmente, los ELISA de tercera generación añaden un antígeno de la región 5 y antígenos sintéticos. (1) No obstante, es posible la obtención de resultados falsos negativos en estadios iniciales de la enfermedad o bajo condiciones de inmunosupresión diversa. (1)

En la actualidad, muchos bancos de sangre han reemplazado la metodología de ELISA por los inmunoanálisis quimioluminiscentes de micropartículas (CMIA)

para la detección de anticuerpos frente al VHC debido a su sensibilidad mejorada y automatización, así como ensayos combinados que detectan antígenos y anticuerpos en la misma muestra, sin embargo, esta metodología tampoco sigue siendo susceptible a resultados falsos por el periodo ventana. Este periodo puede ser acortado, lográndose disminuir el número de resultados negativos mediante el uso de técnicas de detección de ácidos nucleicos (NAT, por sus siglas en inglés). (1,2)

El uso de NAT se asocia a un alto costo y logística de difícil manejo, lo cual no permite su uso masificado a nivel nacional. Una alternativa para mejorar la seguridad del paciente, dado el bajo costo y eficacia en comparación con el NAT, es la detección del antígeno core del VHC. Este antígeno es un marcador serológico de infección temprana y ha demostrado su eficacia reduciendo el periodo de ventana a un promedio de 2 a 5 días más tarde que la tecnología NAT. (2) En tal sentido, es posible detectar una infección hasta 1.5 meses antes de la aparición de anticuerpos y su rendimiento no parece estar afectado por los diferentes genotipos del VHC, por lo cual la OMS recomienda su uso. (5-7)

Los ensayos para la detección del antígeno core del VHC datan desde la década de los 90 y el desempeño diagnóstico ha mejorado a lo largo del tiempo. La detección del antígeno core del VHC es una buena alternativa en reemplazo del NAT cuando los títulos de ARN son superiores a 3.000 UI/mL, y dado que la mayoría de las personas en la etapa de preseroconversión, fase aguda y crónica son altamente virémicos (niveles de ARN > 3.000 UI / ml) la prueba es confiable incluso para detectar casos en etapas virémicas. (8)

El ensayo quimioluminiscente ARCHITECT HCV AG permite la determinación cuantitativa de antígeno core del virus de la Hepatitis C, mediante el recubrimiento de micropartículas con anti-VHC monoclonal. (9) La imprecisión del ensayo es menor al 10%, tiene una especificidad diagnóstica mayor al 99,5%, y una sensibilidad analítica de 3,00 fmol/l aplicable a diversos genotipos virales. (9)

Vicente M. recientemente recomendó la detección de antígeno core del VHC y la detección de anticuerpos contra el virus de la Hepatitis C en donantes de tejido, pacientes hemodializados y población en general. Un resultado positivo en al menos un ensayo permitiría detectar un caso, y en caso ambas pruebas resulten negativas el valor predictivo negativo sería de 91% aproximadamente. (10). En el estudio realizado por Hassan y colaboradores se menciona la importancia de detectar antígeno VHC en pacientes con ensayos de anticuerpos negativos, además se demostró que la capacidad de la detección del antígeno core del VHC para detectar casos positivos fue del 97,4%, con un valor predictivo positivo del 100%, y la posibilidad de excluir los casos negativos de verdaderos negativos fue del 100% con un valor predictivo negativo del 70%, y la precisión de la prueba fue del 97,8%. (11)

Previamente se mencionó que la prevalencia de la infección por el VHC a nivel nacional es variable (3), y dado que el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) como institución de referencia en temas oncológicos recibe pacientes de todo el país, la evaluación y descripción de la frecuencia de infección por VHC es relevante. Actualmente en el INEN se realiza el tamizaje para el VHC con un ensayo de tercera generación para la determinación de anticuerpos. A pesar de obtener buenos resultados en términos de control de calidad; imprecisión, exactitud y verificación de métodos analíticos, existe el riesgo de liberar hemocomponentes que pueden ser infecciosos para los pacientes durante el periodo de seroconversión.

En tal sentido, una excelente opción para reducir el periodo de ventana es la detección del antígeno core del VHC, el cual ha demostrado ventajas frente a las pruebas moleculares en costos y simplicidad de su uso tal como fue previamente descrito en este documento. Por tal motivo, este estudio propone conocer la frecuencia de infección por hepatitis C mediante la detección del antígeno core utilizando el inmunoanálisis quimioluminiscente Architect HCV Ag en donantes de sangre del INEN durante el 2020.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo general

- Estimar la frecuencia de infección por hepatitis C mediante la detección del antígeno core utilizando el inmunoanálisis quimioluminiscente Architect HCV Ag en donantes de sangre del INEN durante el 2020.

3.2. Objetivo específico

- Describir la frecuencia de infección por hepatitis C mediante la detección del antígeno core utilizando el inmunoanálisis quimioluminiscente Architect HCV Ag en donantes de sangre del INEN durante el 2020 de acuerdo a la edad del donante
- Describir la frecuencia de infección por hepatitis C mediante la detección del antígeno core utilizando el inmunoanálisis quimioluminiscente Architect HCV Ag en donantes de sangre del INEN durante el 2020 de acuerdo al sexo del donante
- Describir la frecuencia de infección por hepatitis C mediante la detección del antígeno core utilizando el inmunoanálisis quimioluminiscente Architect HCV Ag en donantes de sangre del INEN durante el 2020 de acuerdo al tipo de donante

4. MATERIAL Y METODOS

4.1. Diseño del estudio

Análisis secundario de datos con diseño transversal descriptivo.

4.2. Población y lugar de estudio

Todas las unidades de sangre y sus registros recolectadas de los donantes de sangre del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el 2020 serán enrolados en el estudio. Dado que este estudio propone realizar un análisis secundario de datos, no habrá necesidad de realizar un muestreo.

El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas es un centro médico altamente especializado ubicado en la ciudad de Lima, Perú. Recibe pacientes referidos de múltiples centros de salud a nivel nacional, por ende, podría representar a un centro adecuado incluso para tener una primera aproximación de lo que sucede a nivel nacional.

4.2.1. Criterios de inclusión

Se incluirán todas las unidades de sangre y sus registros informáticos recolectados de los donantes de sangre obtenidos durante el 2020.

4.2.2. Criterios de exclusión

Se excluirán todas las unidades de sangre y sus registros que no tengan resultados para la detección del antígeno core utilizando el inmunoanálisis quimioluminiscente Architect HCV Ag. Así como aquellos registros con información faltante que se considera necesaria según las variables descritas en este proyecto

4.3. Muestra y muestreo

Dada la naturaleza del estudio y el interés de trabajar con todos los registros del 2020, este proyecto no propone trabajar con un tamaño de muestra ni incluir una técnica de muestreo. Las ventajas de esta decisión se relacionan con evitar potenciales sesgos de selección.

4.4. Operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Indicadores	Tipo, subtipo y escala de medición
Edad	Tiempo cronológico de vida	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el día registrado en el sistema informático del INEN (SISINEN).	Años	Numérica, continua de razón
Sexo	Característica biológica y genética propia de un ser humano	Condición orgánica que puede ser identificada por medio de un documento de identidad o entrevista	Femenino, masculino	Catagórica, dicotómica, nominal
Tipo de donante de sangre	Los donantes de sangre se pueden clasificar como donante voluntario cuando donan sin responder a la necesidad de un paciente o como donante por reposición cuando donan solo al pedido de un familiar o conocido que lo necesita.	Registro como donante voluntario en el sistema informático del INEN (SISINEN) antes de la evaluación.	Voluntario, reposición	Catagórica, dicotómica, nominal
Detección del antígeno core	Detección de la infección por HCV utilizando una	Utiliza micropartículas recubiertas con anti	Reactivo, no reactivo	Catagórica, dicotómica, nominal

	técnica diagnóstica de laboratorio	VHC monoclonal para la detección del antígeno del VHC. Resultado que correlaciona con una concentración del espécimen es mayor o igual a 3,00 fmol/l		
--	------------------------------------	--	--	--

4.5. Procedimiento y técnicas

El ensayo quimioluminiscente ARCHITECT HCV AG permite la determinación cuantitativa de antígeno core del virus de la Hepatitis C, mediante el recubrimiento de micropartículas con anti- VHC monoclonal. (9) La imprecisión del ensayo es menor al 10%, tiene una especificidad diagnóstica mayor al 99,5%, y una sensibilidad analítica de 3,00 fmol/l aplicable a diversos genotipos virales. (9) Previamente, esta técnica fue evaluada utilizando 10 paneles comerciales de especímenes seriados de pacientes en un proceso de seroconversión para la detección de anticuerpos anti-VHC. En cada panel, se detectó con el ensayo ARCHITECT HCV Ag un resultado positivo antes de que fuera positivo para una prueba que detecta anticuerpos. (9) Por otro lado, la eficacia de la técnica fue previamente evaluada, encontrándose resultados óptimos y escalables a los Bancos de Sangre con el objetivo de mejorar significativamente la seguridad transfusional. (5)

Dado que se propone un análisis secundario de datos, los procedimientos del estudio están estrictamente ligados a la recolección de información. Es importante mencionar que el equipo ARCHITECT tiene un estricto programa de mantenimiento, calibraciones y controles, y que todos los procesos son ejecutados de acuerdo a las indicaciones previamente descritas por el fabricante. (9)

Toda la información disponible del 2020 será recolectada y exportada a Excel. Luego, se procederá a construir una base de datos que posteriormente será analizada.

4.6. Aspectos éticos

Este proyecto no propone recolectar información identificable ni propone desarrollar o ejecutar pruebas para las cuales el donante de sangre no aceptó. Todo proceso de donación de sangre está acompañado de un consentimiento informado, el cual no es parte de este estudio. Es importante mencionar que el proceso de donación de sangre y aplicación del consentimiento informado es un proceso de rutina de los Bancos de Sangre, y que dichos procesos no forman parte de este proyecto. Se recalca que no se plantea procesos que afecten la integridad ni que vulneran los derechos o beneficios de un adecuado trato o manejo de información personal derivada del proceso de donación. La información y resultados serán únicamente administrados por los investigadores.

Este proyecto será registrado de forma administrativa en la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH), así como registrado para evaluación y aprobación por el Comité Institucional de Ética de UPCH. Asimismo, será presentado para revisión y aprobación en el INEN.

4.7. Plan de análisis

La variable edad será resumida de acuerdo a la distribución de sus datos. Se utilizará el promedio y desviación estándar en caso presente distribución normal, o se utilizará la mediana y rango en caso no se resuelva en normalidad. Las variables categóricas serán expresadas en frecuencias absolutas y relativas. El análisis estratificado de acuerdo a las características de los donantes de sangre también será presentado. Asimismo, se considera la estimación de intervalos de confianza al 95% para cada medida descriptiva a calcular. El análisis será realizado en Stata v15.

5. PRESUPUESTO

RECURSOS DISPONIBLES			
NOMBRE DEL RECURSO	CANTIDAD	PRECIO/U	COSTO (\$/.)
Laptop	1	2000	2000
USB	1	50	50
Papel bond por millar	1	40	40
Tinta de impresora	1	80	80
Tubo de extraccion al vacio 13 x 100	1000	0,5	500
Guantes por 100 unid	1	20	20
Reactivo Architect Hcv Ag	1000	40	40000
Equipo Architect i 2000	1	-	Instalado en INEN
Consumibles para la realizacion del ensayo	1	-	Instalado en INEN
Centrifuga para tubos 13 x 100	1	-	Instalado en INEN
		SUB TOTAL	42690
RECURSOS NO DIPONIBLES			
NOMBRE DEL RECURSO	CANTIDAD	PRECIO/U	COSTO (\$/.)
Plumon indelebele	4	5	20
Lapiceros	10	1	10
Resaltadores	5	3	15
		SUB TOTAL	45

6. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	2020		2021					
	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN
Elaboración del proyecto	X							
Revisión y aprobación en la UPCH		X	X					
Revisión y aprobación en el INEN, Comité de Investigación y Banco de Sangre			X	X				
Ejecución del estudio					X	X		
Análisis de datos						X	X	
Elaboración del informe final y artículo de difusión							X	X

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martínez A, Rodríguez C, Elizalde I, Zozaya J. Infección aguda por el VHC. *Anales Sis San Navarra*. 2004; 27(2): 59-68.
2. Sarov B, Novack L, Beer N, Safi J, Soliman H, Pliskin JS, et al. Feasibility and cost-benefit of implementing pooled screening for HCVAg in small blood bank settings. *Transfus Med*. 2007; 17: 479-487.
3. Florian J. Revisión epidemiológica del virus de la Hepatitis C en el Perú. *Revista peruana de salud pública y comunitaria*. 2018; 1(1):30-34.
4. Álvarez L, Tejada P, Melgarejo G, Berto G, Montes P, Monge E. Prevalencia de hepatitis B y C en el banco de sangre de un hospital en Callao, Perú. *Rev Gastroenterol Perú*. 2017; 37(4):346-349.
5. Couroucé A, Le Marrec N, Bouchardeau F, Razer A, Maniez M, Laperche S, et al. Efficacy of HCV core antigen detection during the preseroconversion period. *Transfusion*. 2000 Oct; 40:1198-1202.
6. Laperche S, Micha C, Stramer S, Brojer E, Grabarczyk P, Yoshizawa H, et al. Sensitivity of Hepatitis C virus core antigen and antibody combination assays in a global panel of window period samples. *Transfusion*. 2015 May; 00:1-10.
7. Organización Panamericana de la Salud. Directrices para la atención y el tratamiento de las personas diagnosticadas de infección crónica por el virus de la hepatitis C. Washington (DC); 2018. Disponible en <http://iris.paho.org/xmlui/handle> Acceso el 27 de septiembre de 2019.
8. Mixson T, Dawson G, Teshale E, Le T, Cheng K, Drobeniuc J, et al. Performance of ARCHITECT HCV core antigen test with specimens from US plasma donors and injecting drug users. *Journal of Clinical Virology*. 2015; 66:15-18.

9. Abbott L. Architect HCV Ag (sitio en Internet). Abbott Core Laboratory. Disponible en: <https://www.corelaboratory.abbott/int/es/home>. Acceso el 28 de julio de 2019.

10. Vicente M. Utilidad clínica del ensayo ARCHITECT HCV Ag(R) en el diagnóstico de la hepatitis C (sitio en internet). Digitum biblioteca universitaria. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10201/46032>. Acceso el 2 de octubre 2019.

11. Hassan R, Elshamy A, Abdel S, Moustafa E, Wahab E. Role of Hepatitis C Virus Core Antigen Assay in Blood Donors Screening at Zagazig University Hospitals. *Afro-Egypt J Infect Endem Dis*. 2018; 8(1):48-54.