

V. Enfermedades transmisibles. La hepatitis C en Italia

Giuliano Grazzini,* Claudio Velati**

Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS)¹ estima que en la población general la prevalencia de personas afectadas de infección por el virus de la Hepatitis C (HCV) sea equivalente al 3,1% (170 millones de individuos en el mundo), con 3-4 millones de nuevas infecciones cada año, y con una progresión geográfica de prevalencia de la positividad para los anticuerpos anti-HCV que aumenta desde el norte hacia el sur.

En Italia varios estudios epidemiológicos² han confirmado una prevalencia media que se condice con los datos OMS (3% de la población general) y la presencia de una progresión geográfica con aumento de prevalencia desde el norte hacia el sur: 2-3% en el norte, 3-4% en el centro y más de 5% en el sur. Resulta también evidente un efecto correlacionado a la edad, que indica que la prevalencia de la positividad para anticuerpos anti-HCV es mínima debajo los 20-30 años, mientras que crece velozmente en los sujetos de mayor edad, para luego registrar el pico mas alto en los individuos que superan los 60 años; ello indica que la máxima transmisión de la infección ha tenido lugar en el pasado, alrededor de 30-50 años atrás, vinculada casi siempre al uso de agujas y jeringas reutilizables y a la ausencia de materiales monouso en las actividades sanitarias incluso comunes. La transfusión de sangre y de plasmaderivados, en época precedente a la introducción del screening para anti-HCV y de las metodologías de inactivación viral de los plasmaderivados, ha representado, a su vez, un importante vehículo de infección, hoy drásticamente reducido y clasificable entre las causas con más reducida probabilidad de transmisión.

Si bien en los últimos veinte años se han introducido potentes instrumentos de prevención primaria, aún hoy, en Italia, es relevante la importancia social de la infección de HCV, estrechamente correlacionada con sus consecuencias en términos de morbilidad y mortalidad, ligada a la posible aparición de cirrosis y/o hepatocarcinoma. Con una prevalencia de infecciones de HCV de 3%, de las

cuales medianamente 70% evoluciona en hepatitis crónica, se puede estimar que en Italia alrededor de 4.200 individuos por cada millón de habitantes (mas de 240.000) desarrollaran cirrosis descompensada y/o hepatocarcinoma.³ El problema, por lo tanto, persiste como algo de notables dimensiones bajo el perfil sanitario y social.

La prevención de la infección de HCV transmisible con la transfusión de sangre en Italia

En Italia la obligatoriedad del test de screening para la búsqueda de los anticuerpos anti-HCV fue introducida en el año 1989, y en forma paralela, en las Empresas Farmacéuticas productoras de plasmaderivados, se han introducido progresivamente metodologías siempre más refinadas para la inactivación viral, hasta llegar a procedimientos que prevén un doble *step* de inactivación.

En 1998 una resolución del "Committee for Proprietary Medicinal Products" (CPMP),⁴ órgano regulador europeo, introdujo la obligatoriedad del screening del plasma destinado al procesamiento farmacéutico relativo al HCV RNA, con metodologías NAT (*Nucleic Amplification Technology*); la acción del CPMP indujo en gran parte de los países industrializados al dictado de resoluciones normativas que han hecho obligatorio el mismo test inclusive para la calificación biológica de los hemocomponentes hábiles destinados a la transfusión, con la finalidad de equiparar los niveles de seguridad a aquellos correspondientes a los plasmaderivados.

En Italia la Resolución del CPMP ha sido receptada en los primeros meses de 1999 con un Decreto del Ministro de Salud⁵ que se refería a las empresas productoras de plasmaderivados, mientras que el screening respecto los constituyentes virales del HCV para los hemocomponentes para uso transfusional fue introducido con dos Circulares^{6,7} y un posterior Decreto del Ministro de Salud,⁸ respectivamente en los años 2000 y 2001. Vistas las iniciales dificultades en la introducción e implementación

* Director del Servicio de Inmunohematología y Medicina Transfusional del Hospital General de Lucca. Italia.

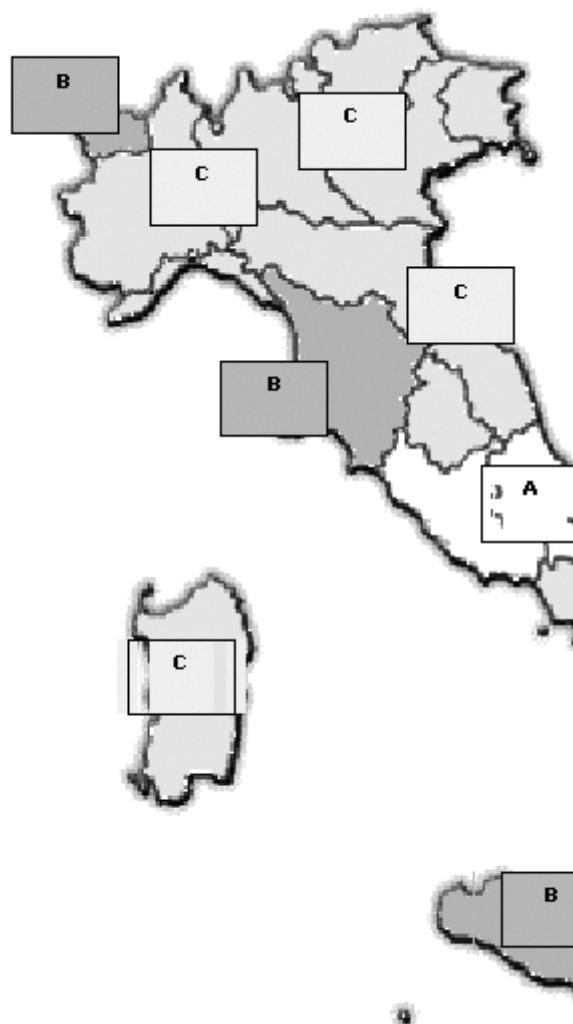
Director del Centro Regional de Coordinación y Compensación para la Actividad Transfusional de la Región Toscana. Florencia, Italia.

Consejero Nacional de la SIMTI (Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematología).

** Director del Departamento de Medicina Transfusional y de Hematología del Hospital General de Sondrio. Italia.

Consejero Nacional y Responsable del Sector Investigación y Desarrollo de la SIMTI (Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematología).

Grupo Italiano de Estudio de las enfermedades transmisibles con la Transfusión.



A - Regiones en las que es obligatoria sólo la detección de HCV RNA

B - Regiones en las que es obligatoria la detección de HCV e HIV RNA

C - Regiones en las cuales es obligatoria sólo la detección de HCV RNA, pero se lleva a cabo en parte también la detección de HIV RNA

Figura 1. Distribución de los test NAT HCV e HIV en las Regiones italianas.

del test NAT, con particular referencia al elevado número de Estructuras Transfusionales presentes en Italia, en el año 2001 el Instituto Superior de Salud promovió una experimentación, orientada a individualizar el mejor procedimiento posible para introducir el test. Mientras tanto, a partir del año 2001, se utilizó temporáneamente la investigación de HCV Core Ag, test EIA de simple ejecución, de la cual resulta la reducción de la ventana de silencio inmunológico respecto de la infección de HCV en una medida comparable, si bien no idéntica, a aquella de los test NAT⁽⁹⁾. Al terminar la experimentación, el Instituto Superior de Salud ha emitido específicas directivas, y el test NAT se estableció como obligatorio en todo el territorio nacional desde el 28 de Junio del año 2002.⁷

Las autoridades reguladoras italianas, como aquellas de otros países, han decidido, al menos hasta el día de hoy, limitar la obligatoriedad del screening NAT al virus de

la hepatitis C, porque existe la evidencia de que tal test está en condiciones de reducir el periodo ventana en un porcentaje aproximado del 80% (de 70 a 12 días), mientras que para HIV, y sobre todo para HBV, la ventaja es significativamente inferior.¹⁰

Contrariamente, en varios otros países de la Unión Europea se han introducido en el screening de hemocomponentes otros test NAT, en particular para HIV y HBV; esto se ha hecho más bajo el impulso del *principio de precaución* y de la exigencia de crear un clima de seguridad en la opinión publica, que por la disponibilidad (hasta hoy bastante escasa) de evidencias científicas netas a favor de la introducción de tales test, y menos aún por la sostenibilidad de la relación costo-beneficio.¹¹

En Italia algunas Regiones han decidido autónomamente de agregar a la detección de HCV RNA también aquella de detección de HIV RNA; en otras Regiones tal decisión ha

sido adoptada por algunos Servicios de Medicina Transfusional, en modo no homogéneo¹² (Figura 1).

En el curso del año 2003 y del 2004, siempre en modo no homogéneo, algunos Servicios de Medicina Transfusional han comenzado a introducir, además de los test NAT para HCV e HIV, también el test NAT para HBV en relación a la disponibilidad de sistemas de diagnóstico que, no reclamando ulteriores y significativos compromisos de recursos humanos y tecnológicos, comportan solo el costo agregado de los reactivos. La oportunidad y validez de tal elección requiere todavía de atentas evaluaciones de carácter epidemiológico e inherentes a la relación costo-beneficio,^{10,11} considerando también que, desde 1991, en Italia es obligatoria la vacunación anti-HBV para todos los niños en el primer año de vida y que, desde 1991 hasta el 2003, han sido obligatoriamente vacunados todos los individuos al duodécimo año de edad.

Desde hace algunos años la Sociedad Italiana de Medicina Transfusional e Inmunohematología (SIMTI) ha puesto en marcha el *Grupo Italiano para el Estudio de las Enfermedades Transmisibles con la Transfusión* que, entre otras, tiene la finalidad de recoger y elaborar los datos epidemiológicos nacionales relativos a las principales enfermedades virales transmisibles con la transfusión, mediante un sistema de células de relevamiento, disponibles también en el sitio web de SIMTI.¹³

Después de tres años de experiencia, el *Grupo* ha recogido información de 219 Estructuras Transfusionales y elaborado los datos relativos al screening HCV RNA de 3.894.894 unidades de sangre recolectadas en el periodo comprendido entre el 01.01.2001 y el 31.12.2003; de estas, 1.798.693 unidades han sido testeadas en 29 Servicios de Medicina Transfusional con metodología *Chiron TMA HIV/1-HCV*, 2.096.201 unidades han sido testeadas en 81 Servicios de Medicina Transfusional con metodología *Cobas Ampliscreen HCV Roche*. En el esquema se indican los resultados generales del Estudio.

	HCV	HIV
Nº unidades testeadas	3.894.894	2.186.468
NAT+ / Ab+	616	59
NAT+ / Ab -	12	4

La incidencia de casos positivos solamente para el test NAT, y negativos para los respectivos anticuerpos, ha resultado ser $3,1 \times 10^6$ para HCV RNA, y $1,8 \times 10^6$ para HIV RNA.¹⁴

Resulta, de este modo posible obtener las primeras consideraciones en mérito a:

- número de nuevos casos de infección revelados por las nuevas tecnologías de amplificación genómica;
- distribución a nivel nacional del screening para HIV RNA;
- reevaluación del riesgo residual respecto a cuanto

calculado sobre la base de los test sexológicos.¹⁵

Los estudios han sido efectuados inclusive utilizando modelos matemáticos para la evaluación del riesgo residual de transmisión de infecciones por vía transfusional, que se basan en el uso combinado de los valores de incidencia y período ventana de la infección;^{16,17} los datos obtenidos relativamente al riesgo esperado son resultados que se pueden superponer sustancialmente a aquellos efectivamente observados.

Aun cuando exista la evidencia de que la incidencia de la hepatitis B y C es mayor en los países del sur de Europa respecto a aquellos del centro-norte,^{18,19} sobre la base de los datos recogidos hasta hoy por parte del *Grupo Italiano para el Estudio de las Enfermedades Transmisibles con la Transfusión*, y considerando que en Italia el número de donaciones anuales es de alrededor de 2,5 millones, es posible estimar que las donaciones encontradas positivas solo por el test NAT, respecto a los test EIA, son en total (HCV e HIV) alrededor de 12 por año (7-8 por HCV, 4-5 por HIV). Si se asume que cada donación pueda dar origen a 1,5 unidades de hemocomponentes efectivamente transfundidos,²⁰ y que la infectividad de las unidades transfundidas sea del 100%, se puede razonablemente efectuar la hipótesis de que la introducción de los test NAT en Italia está en condiciones de prevenir la transmisión de HCV o HIV en alrededor de 18 pacientes en un año.

En conclusión, en Italia el riesgo residual por HCV e HIV, después de la introducción de los test NAT, ha ulteriormente disminuido y se confirma en valores muy reducidos y comparables a aquellos de otros países del sur de Europa, donde los porcentuales de incidencia son similares a los italianos.²¹

Nos queda verificar en el tiempo si estos primeros cálculos serán confirmados, en particular por las Regiones italianas meridionales, donde la prevalencia de la infección por HCV es más elevada, y si se podrá asistir, como en otros países, a una disminución ulterior del riesgo transfusional debido, además a la reducción de la ventana serológica provocada por nuevos test, e inclusive a la disminución de la incidencia de tales infecciones en la población de donantes, imputable a una progresiva reducción de la circulación de los agentes infecciosos.

Referencias

1. World Health Organization. Health Topics: Hepatitis C. Fact Sheet n. 164, October 2000. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets>.
2. Istituto Superiore di Sanità. SEIEVA (Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta). Rendiconto SEIEVA 2000. <http://www.epicentro.iss.it>.
3. Roda E, Epatite C. Una diffusione a 360 gradi. Ricerca Roche 2002; 37:4-6.

4. Committee for Proprietary Medicinal Products. The introduction of nucleic acid amplification technology (NAT) for the detection of hepatitis C virus RNA in plasma pools (CPMP/BWP/390/97). London, 1998. <http://www.eudra.org>.
5. Ministero della Sanità. Decreto 29.03.1999. Introduzione della ricerca di acido nucleico del virus dell'epatite C mediante tecnica di amplificazione genica nei pool di plasma umano utilizzati per la produzione di emoderivati. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, 15.04.1999.
6. Ministero della Sanità. Circolare n.17, 30.10.2000. Adeguamento dei livelli di sicurezza trasfusionale, in presenza di metodiche atte alle indagini sui costituenti virali per HCV. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, 04.11.2000.
7. Ministero della Salute. Circolare n.14, 19.12.2001. Indicazioni integrative alla Circolare n. 17, 30.10.2000. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, 28.12.2001.
8. Ministero della Salute. Decreto 26.01.2001. Protocolli per l'accertamento della idoneità del donatore di sangue e di emocomponenti. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, 03.04.2001.
9. **Couroucé AM, Le Marrec N, Bouchardieu T, et al.** Efficacy of HCV core antigen detection during the preseroconversion period. *Transfusion* 2000; 40:143-59.
10. **Busch MP, Kleinman SH, Jackson B, et al.** Nucleic acid amplification test 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: 1198-1202.
11. **Jackson BR, Busch MP, Stramer SL, AuBouchon JP.** The cost-effectiveness of NAT for HCV, HIV and HBV in whole blood donations. *Transfusion* 2003; 43:721-9.
12. **Velati C, Baruffi L, Romanò L, et al.** per il Gruppo Italiano per lo Studio delle Malattie Trasmissibili con la Trasfusione della Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia (SIMTI). The introduction of NAT method of screening blood donors in Italy: a report of the first two years' experience and a re-evaluation of residual risk. *Blood Transf* 2003; 4:368-78.
13. Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia (SIMTI). SIMTI on line. Settore Ricerca e Sviluppo. Screening delle donazioni di sangue con tecniche NAT in Italia. <http://www.transfusionmedicine.org>.
14. **Velati C, Baruffi L, Formiatti L, et al.** per il Gruppo Italiano per lo Studio delle Malattie Trasmissibili con la Trasfusione della Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia (SIMTI). Screening delle donazioni di sangue con tecniche NAT in Italia. In corso di pubblicazione.
15. **Velati C, Romanò L, Baruffi L, et al.** Residual risk of transfusion-transmitted HCV and HIV infections by antibody-screened blood in Italy. *Transfusion* 2002; 42:989-93.
16. **Kleinman SH, Busch MP, Korelitz JJ.** for the Retrovirus Epidemiology Donor Study. The incidence/window period model and its use to assess the risk of transfusion-transmitted human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infection. *Transfusion Med Rev* 1997;11:155-72.
17. **Glynn SA, Kleinman SH, Wright DJ, Busch MP.** International application of the incidence rate/window period model. *Transfusion* 2002; 42:966-972.
18. **Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, et al.** Epidemiology of hepatitis C virus infection in Italy: the slowly unravelling mystery. *Microb Infect* 2000; 2:1757-63.
19. **Beutels M, Van Damme P, Aelvoet W, et al.** Prevalence of hepatitis A, B, and C in the Flemish population. *Eur J Epidemiol* 1997; 13:275-80.
20. **Catalano L, Abbonizio F, Hassan HJ.** Registro nazionale e regionale del sangue e del plasma. Istituto Superiore di Sanità. Rapporti ISTISAN 03/15, Roma, 2003. <http://www.iss.it>.
21. **Eiras A, Sauleda S, Planelles D, et al.** HCV screening in blood donations using RT-PCR in mini pool: the experience in Spain after routine use for two years. *Transfusion* 2003;43:713-20.