

Revista Mexicana de Patología Clínica

Volumen **52**
Volume

Número **1**
Number




Enero-Marzo **2005**
January-March

Artículo:

Diagnóstico de la infección por el virus de la hepatitis C en donadores de sangre

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Federación Mexicana de Patología Clínica, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



www.Medigraphic.com

Diagnóstico de la infección por el virus de la hepatitis C en donadores de sangre

Palabras clave: Hepatitis C, anticuerpos, infección, donadores de sangre, factores de riesgo.

Key words: Hepatitis C virus, antibodies, infection, blood donors, risk factors.

Recibido: 25/09/2004
Aceptado: 28/10/2004

Marco Aurelio Vences-Avilés,* Francisco González-Bravo**

* Instituto Mexicano del Seguro Social, Banco de Sangre del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional León, Guanajuato, México.

** Facultad de Enfermería y Obstetricia de León, Universidad de Guanajuato, México.

Correspondencia:

Dr. Marco Aurelio Vences Avilés

Calle Abetos 119, Fraccionamiento los Cedros, León, Guanajuato, México.

Tel: 01 477 7 74 40 75. Fax: 01477 7 16 58 88.

E-mail: mvences@prodigy.net.mx

6

Resumen

Objetivo. Determinar la prevalencia de infección por el virus de hepatitis C en donadores de sangre, empleando una prueba de escrutinio mediante inmunoanálisis enzimático (ELISA) y como estudios confirmatorios inmunoblot recombinante (RIBA) y la cuantificación del ARN viral mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR). **Material y métodos.** Fueron estudiados los donadores de sangre positivos a anti-VHC ELISA que acudieron de 1995 a 2003 al Banco de Sangre del Centro Médico del Instituto Mexicano del Seguro Social de León Guanajuato. Se utilizó RIBA y RT-PCR para confirmar la infección. Se analizaron los factores de riesgo involucrados en los casos de infección confirmada. **Resultados.** De 49,272 donadores de sangre, 344 resultaron positivos (0.70%); 122 ingresaron en el estudio. De éstos, 45 (40%) fueron positivos y 67 (60%) negativos mediante RIBA; 41 de 44 RIBA positivos también fueron PCR positivos con carga viral promedio de 5.11 log copias/mL. Los factores asociados a infección fueron: alcoholismo (OR 7.10, IC95% 1.51-33.4), relaciones sexuales promiscuas (OR 4.01, IC95% 0.77-20.8), transfusión (OR 62.9, IC95% 4.19-882) y hospitalizaciones (OR 1.72 IC95% 1.72-28.3). **Conclusiones.** La prevalencia de infección por virus de hepatitis C mediante ELISA concuerda con lo registrado a nivel nacional; sin embargo, 60% de los resultados positivos con ELISA son falsos; además, existe una elevada

Summary

Objective. The aim of this work was to determine the prevalence of infection for the hepatitis C virus (HCV) in blood donors using a screening test by means of immunoassay (ELISA) and supplementary test recombinant immunoblot (RIBA) and the quantification of the viral RNA by means of Reaction chain Polymerase (PCR). **Material and methods.** The positive to anti-HCV ELISA blood donors were studied of 1995 at 2003 in the Medical Center of León Guanajuato of Instituto Mexicano del Seguro Social. RIBA and RT-PCR was used to confirm the infection. The risk factors were analyzed in cases confirmed ad not confirmed. **Results.** Of 49,272 blood donors, 344 were positive (0.70%); 45 of 112 (40%) they were positive and 67 (60%) negative by RIBA test; 41 of 44 RIBA positive were also positive PCR with load viral mean of 5.11 log copias/mL. The associated risk factors to infection were: alcoholism (OR 7.10, IC 95% 1.51-33.4), relate sexual promiscuous (OR 4.01, IC 95% 0.77-20.8), transfusion (OR 62.9, IC 95% 4.19-882) and hospitalizations (OR 1.72 IC 95% 1.72-28.3). **Conclusions.** The infection prevalence for HCV in blood donors by ELISA test is in agreement with that reported at national level; however, 60% of the positive results for ELISA is false (FP); also, a high agreement exists among a result positive RIBA and detection of viral RNA by means of PCR. On the other hand, risk factors exist "non parenteral" that participate in

concordancia entre un resultado RIBA positivo y detección de ARN viral mediante PCR. Por otro lado, existen factores de riesgo "no parenteral" que participan en la epidemiología de la infección en nuestra población y cuyo mecanismo final es necesario dilucidar.

Introducción

El virus de la hepatitis C (VHC) fue descrito por primera vez en 1989.¹ Su descubrimiento fue seguido por el desarrollo de una prueba que detecta anticuerpos contra proteínas no estructurales del VHC (anti-VHC).² Se estima que aproximadamente 3% de la población mundial está infectada por el VHC³ y que la viremia es persistente en más de 80% de los casos.⁴ La infección crónica puede causar hepatitis crónica lentamente progresiva, cirrosis, falla hepática avanzada y carcinoma hepatocelular.^{5,6} Existe considerable variación en la seroprevalencia de la infección;³ por ejemplo, se ha reportado prevalencia de 10% en Egipto,⁷ mientras que en el Reino Unido se estima que varía de 0.08 a 0.72% para anti-VHC.^{8,9} En México, se ha reportado una prevalencia de 0.3 a 1.5%.^{10,11}

El VHC se transmite principalmente por vía parenteral a través de la transfusión sanguínea, sobre todo en pacientes multitransfundidos y en sujetos hemofílicos transfundidos antes de 1993.¹² En países desarrollados, la drogadicción intravenosa ha sido señalada como un factor de riesgo importante por el uso agujas compartidas.¹³ Otras rutas de transmisión no parenteral también pueden ser importantes.^{9,14} Además, existe evidencia de transmisión sexual¹⁵ y de transmisión vertical de la madre al hijo.¹⁶ Sin embargo, se desconoce la fuente de infección para aproximadamente 30% de los casos que no tienen factores de riesgo identificables.^{17,18} Los reportes de estudios epidemiológicos en México han determinado la prevalencia de anti-VHC usando la técnica de ELISA.^{10,11} No obstante, es más conveniente determinar la prevalencia con pruebas más específicas, como inmunoblot recombinante (RIBA) y reacción en

the epidemiology of the infection in our population and whose final mechanism is necessary to elucidate.

cadena de polimerasa para la detección del ARN del VHC (RT-PCR), después del escrutinio inicial de anti-VHC mediante ELISA porque se ha reportado que en la población de bajo riesgo, como los donadores de sangre, la determinación de anti-VHC mediante ELISA tiene una alta sensibilidad, pero una pobre especificidad, con un valor predictivo positivo para ELISA-2 y ELISA-3 de 50-60% y 25%, respectivamente.¹⁹

El objetivo del presente trabajo fue determinar la prevalencia de anticuerpos contra el VHC por ELISA y la frecuencia de confirmación anti-VHC mediante RIBA, así como la cuantificación de ARN del VHC a través de RT-PCR en una población de donadores voluntarios de sangre de la ciudad de León, Guanajuato, México.

Material y métodos

Se trata de un estudio transversal, descriptivo. Para estimar la prevalencia de anti-VHC fueron incluidos 49,272 donadores de sangre voluntarios que acudieron de 1995 al 2003 al Banco de Sangre del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de León Guanajuato del Instituto Mexicano del Seguro Social.

A los donadores de sangre que resultaron positivos a anti-VHC mediante ELISA, se les notificaron por carta los resultados de estas pruebas iniciales y fueron invitados a ingresar en el estudio. Se realizó una entrevista confidencial y se informó al donador acerca del significado del hallazgo de anti-VHC. El médico del Banco de Sangre interrogó al donador sobre aspectos de posibles factores de riesgo para infección por el VHC; con este fin, se diseñó un cuestionario estandarizado. El médico que realizó el interrogatorio desconocía el es-

tado serológico para anti-VHC de los sujetos que participaron en el estudio.

En los individuos participantes, se investigaron los siguientes factores de riesgo: antecedente de transfusión de sangre o sus componentes en alguna época de la vida, antecedente de drogadicción intravenosa, tatuajes o acupuntura en al menos una ocasión en cualquier época de la vida, relaciones sexuales promiscuas (al menos una relación sexual con una pareja no estable en el último año), consumo excesivo de alcohol (> 20 g/día) durante los últimos cinco años, hospitalización en al menos una ocasión, hepatitis sintomática en cualquier época de la vida y antecedente de tratamiento dental por lo menos en una ocasión.

Estudios de laboratorio. Para detección de anti-VHC se usó ELISA y MEIA (Abbott, Labs, Chicago, IL, USA), los cuales detectan anticuerpos para antígenos recombinantes del VHC de las regiones del core (C22) y no estructural 3 (C33) y 4 (C-100) y para C22, C33, C-100 y NS5.

Para corroborar la reactividad falsa positiva en el ELISA se usó una segunda prueba de escrutinio mediante dot blot (ICN, Organics Ltd, Yavne, Israel), la cual contiene los antígenos NS3, NS4 y C22 impregnados en una fase sólida para la detección de los anticuerpos específicos a estos antígenos del VHC; se usó también una prueba suplementaria mediante inmunoblot recombinante, RIBA de segunda o tercera generación (LIA-TEK HCV-II Organon Teknika, Boxtel, Holland y Chiron RIBA HCV 3.0 SIA, Emeryville, CA, USA, respectivamente), los cuales son inmunoensayos lineales basados en el principio del "sándwich" y detectan anticuerpos contra E2/NS1, NS3, NS4, NS5 y la proteína del core del VHC. El plasma se separó en dos alícuotas para la realización de RT-PCR para cuantificación de ARN (Amplicor HCV 2.0 test Roche Diagnostics, Branchburg, NJ, USA),

Análisis estadístico. Se calculó la prevalencia total de la infección por VHC durante el periodo de estudio, así como los índices de positividad anti-

VHC mediante RIBA y ARN VHC por RT-PCR, después de un escrutinio inicial positivo.

Los análisis estadísticos fueron realizados con el software Statistics (Statsoft, 1999). La asociación entre el estado de anti-VHC y las variables categóricas fueron analizadas con la prueba de chi cuadrada no ajustada, excepto que cuando el número esperado en cualquier celda de una tabla de dos por dos fue menor a cinco; en este caso se usó una prueba exacta de Fisher de dos colas.²⁰ Empleando una tabla de dos por dos, se calculó la razón de momios (RM) para cada una de las variables categóricas. Como método de análisis multivariado para el cálculo de RM e intervalo de confianza de 95% (IC95%) para los factores investigados, se usó un modelo de regresión logística, empleando el método de máxima probabilidad.²¹ Entraron al modelo todos los factores para los cuales el valor de p fue menor de 0.05 en el análisis univariado; pero los factores con valores de p más altos en el análisis multivariado fueron secuencialmente eliminados hasta que todos los factores en el modelo tuvieron valores de p menor a 0.05.

Resultados

Durante el periodo de estudio, 49,272 donadores de sangre voluntarios fueron analizados para anti-VHC mediante inmunoanálisis enzimático; 6,980 (14%) fueron mujeres y 42,292 (86%) hombres. Del total de donadores, 344 resultaron positivos por duplicado para anti-VHC, con una prevalencia media de 0.70% (IC95% 0.48-0.88). De éstos, 112 (32.5%) ingresaron al estudio; 18 (16%) correspondieron al sexo femenino y los 94 (84%) restantes al masculino.

Se realizaron 112 pruebas confirmatorias mediante RIBA; 45 (40%) fueron consideradas como positivas y 67 (60%) negativas. La edad promedio de los donadores fue 39 y 33 años, respectivamente ($p = 0.005$).

De 45 muestras positivas por ELISA y RIBA, 44 (97%) estuvieron disponibles para la cuantificación del ARN viral mediante RT-PCR. De estas mues-

Cuadro I. Análisis multivariado mediante regresión logística de factores de riesgo en 112 donadores de sangre; 45 casos con infección confirmada y 67 con confirmación negativa para infección por el virus de hepatitis C.

Factores de riesgo	Coficiente	Error estándar	Valor de p	Razón de momios	IC95%
Transfusión	4.1423	1.3469	0.0021*	62.95	4.49-882
Promiscuidad sexual	1.3909	0.8396	0.0976*	4.018	0.77-20.8
Hospitalizaciones	1.9456	0.7139	0.0064*	1.72	1.72-28.3
Alcoholismo (> 20 g/día)	1.9612	0.7903	0.0131*	7.1	1.51-33.4
Acupuntura	0.4082	1.1493	0.7224	—	—
DIV	1.8118	1.4005	0.1958	—	—
Tratamiento dental	-1.0387	0.6069	0.08	—	—
Cirugías	-1.1817	0.7371	0.1089	—	—
Antecedentes de ITS	0.2135	2.0359	0.9165	—	—
Hepatitis	-0.4958	1.7747	0.78	—	—

* Diferencias estadísticamente significativas.

Abreviaturas: DIV = Drogadicción intravenosa. ITS = Infecciones de transmisión sexual.

tras, 41 (93%) resultaron positivas, con carga viral promedio de 256,501 copias/mL (5.11 log copias/mL); seis de éstas tuvieron una carga viral por arriba de 500,000 copias/mL. Los otros tres (7%) donadores fueron positivos por ELISA y RIBA, pero no se les detectó ARN del VHC mediante RT-PCR.

En 13 (19%) de 67 muestras con falsa reactividad en ELISA, que fueron negativas mediante dot blot e inmunoblot recombinante, se realizó cuantificación de ARN del VHC; en ninguna se detectó ARN viral empleando RT-PCR.

Para validar los resultados de ELISA con detección de anti-VHC, durante el periodo de estudio, fueron calculados los coeficientes de variación porcentual (CV%) de muestras control positivas y negativas. Se obtuvo un CV% promedio de 5.6 (IC95% 5.4-5.7).

Asimismo, cuando los controles no cumplieron los criterios del proveedor durante algún ensayo en particular, los resultados fueron invalidados y realizados nuevamente.

En los donadores con y sin infección confirmada, se encontraron los siguientes factores de riesgo, respectivamente: acupuntura 11% *vs.* 3% ($p = 0.17$), drogadicción intravenosa 8% *vs.* 1% ($p = 0.04$), promiscuidad sexual 31% *vs.* 7% ($p = 0.003$), trans-

fusiones 31% *vs.* 1.5% ($p < 0.0001$), hospitalización 73% *vs.* 44% ($p = 0.003$), tratamiento dental 52% *vs.* 48% ($p = 0.87$), cirugías 40% *vs.* 25% ($p = 0.15\%$), alcoholismo 75% *vs.* 40% ($p < 0.001$), infecciones de transmisión sexual (ITS) 2% *vs.* 1% ($p = 0.65\%$), antecedente de hepatitis 4% *vs.* 1% ($p = 0.72$), tatuajes 24% *vs.* 20% ($p = 0.68$)

Cuatro factores fueron independientemente asociados con positividad para anti-VHC mediante el modelo de regresión logística: transfusiones ($p = 0.002$), promiscuidad sexual ($p = 0.097$), hospitalización ($p = 0.006$) y alcoholismo ($p = 0.01$) (*cuadro I*).

Discusión

Se encontró una prevalencia de anti-VHC de 0.7% mediante ELISA, cifra ligeramente superior a la reportada en países desarrollados como los Estados Unidos de Norteamérica (0.40%)²² y Canadá (0.34%).²³ En la Ciudad de México se han encontrado prevalencias de 0.74 y 0.61%;^{24,25} sin embargo, en otros estudios realizados también en México se reportan cifras de 1.47%,¹¹ (0.47%,²⁶ 0.47%.²⁷ Además, se han encontrado variaciones importantes de la prevalencia de hepatitis C en la región de las Américas²⁸ y a nivel mundial.²⁹ Sin embargo, en

los estudios realizados en México, sólo se ha empleado anti-VHC ELISA para estimar la prevalencia de la infección; por lo que existe la posibilidad de que ésta sea sobreestimada debido a que estas pruebas son muy sensibles, pero adolecen de una pobre especificidad para población de bajo riesgo, como son los donadores de sangre.^{11,30,31}

Los datos observados sobre la prevalencia de anti-VHC mediante inmunoanálisis enzimático presentan una variación a través de los años del estudio. Sin embargo, a partir de 1997, hubo una mayor proporción de resultados falsos positivos en relación con los dos años previos, lo que hace suponer que estas variaciones en la prevalencia no son reales y que, a partir de ese año, el incremento se debió a una mayor detección de resultados falsos positivos. Esto se ha reportado en población de bajo riesgo (donadores de sangre), en quienes el valor predictivo positivo de ELISA de segunda generación es de 50 a 61%, mientras que en ELISA de tercera generación disminuye a 25%.¹⁹

10

Este estudio valida la eficacia de RIBA en la confirmación de la infección por VHC. La mayoría de los participantes que tuvieron un resultado positivo por RIBA, presentaron ARN del VHC en sangre, mientras que 13 sujetos con resultado negativo en dot blot y RIBA no tuvieron niveles detectables del ARN del VHC; esta concordancia se ha encontrado en otros estudios.^{32,33}

La elevada frecuencia de viremia registrada en los participantes del estudio (93%) sugiere que un resultado RIBA positivo indica infección y que son infectantes.^{32,33}

La positividad para anti-VHC mediante el estudio confirmatorio por RIBA estuvo fuertemente asociada con una mayor edad de los donadores de sangre; probablemente esto pudiera explicarse por el uso de las transfusiones sanguíneas antes de 1993, cuando en nuestro medio aún no se realizaba este tipo de pruebas a la sangre antes de su transfusión; así como al uso de material médico reutilizable, como jeringas, agujas y bisturís, inadecuadamente esterilizados, antes de la generalización del material de un

solo uso.³⁴ Estos resultados contrastan con la positividad para anti-VHC mediante RIBA observada en el estudio de Conry-Cantilena y colaboradores³⁵ en población joven de Norteamérica, entre los cuales es una práctica común la drogadicción intravenosa con el uso compartido de jeringas.

En el análisis de regresión logística, cuatro factores estuvieron independientemente asociados con la infección por VHC: antecedente de transfusión sanguínea, promiscuidad sexual, hospitalizaciones y consumo excesivo de alcohol. La transfusión sanguínea como mecanismo parenteral de transmisión del VHC es uno de los más constantemente mencionados en la literatura médica;³⁵⁻³⁷ sin embargo, a partir del inicio del escrutinio serológico para anti-VHC en los donadores de sangre, este mecanismo de transmisión tiende a disminuir.⁴ El riesgo residual para infección por el VHC transmitido por transfusión ha disminuido después de la realización del escrutinio serológico para anti-VHC en 1993, pero todavía es más alto que en países desarrollados.³⁸

Otras vías parenterales como el uso de tatuajes, acupuntura y drogadicción intravenosa tuvieron frecuencias muy bajas en este estudio, excepto una asociación marginal en el análisis univariado para drogadicción intravenosa, a diferencia de otros estudios.^{13,39-47} Los tatuajes y la acupuntura no fueron independientemente asociados con seropositividad para anti-VHC; sin embargo, los tatuajes no son aún una práctica regulada y sí son una fuente potencial de riesgo para transmisión del VHC en donadores de sangre, como ha sido previamente reportado.^{40,44} La importancia de la actividad sexual en la transmisión del VHC no ha sido bien establecida;⁴⁸ sin embargo, los estudios en donadores de sangre sugieren una asociación independiente de la transmisión sexual del VHC.^{11,35,40} En el presente estudio se detectó una asociación independiente entre el comportamiento sexual y la positividad confirmada para anti-VHC. Se especula que la transmisión del VHC puede ser facilitada por infecciones de transmisión sexual;^{49,50} sin embargo, en la presente serie no se demostró una asociación entre infecciones de trans-

misión sexual y positividad para anti-VHC en contraste a lo previamente reportado.

En este estudio se encontró una asociación independiente entre antecedente de hospitalizaciones e infección por el VHC. El uso de material médico reutilizable, como jeringas, agujas y bisturís inadecuadamente esterilizados, puede ser el origen de las infecciones adquiridas antes de la generalización del material de un solo uso.³⁴ Otros actos médicos que se han relacionado recientemente con la aparición de hepatitis C en pacientes hospitalizados son: la colonoscopia,⁵¹ las intervenciones quirúrgicas⁵² o el tratamiento en hemodiálisis;⁵³ no obstante, la importancia actual de la transmisión nosocomial del VHC debe ser específicamente investigada.

Se encontró una asociación entre alcoholismo y el riesgo de adquirir la infección por el VHC. Varios estudios han demostrado una alta prevalencia de anti-VHC entre pacientes alcohólicos con enfermedad hepática.⁵⁴⁻⁵⁶ En sujetos con consumo excesivo de alcohol, el riesgo de adquirir la infección se incrementa por algún mecanismo no bien identificado. El posible factor de riesgo parece ser la drogadicción intravenosa;⁵⁴ sin embargo, la epidemiología no está bien definida y pueden existir otras formas no bien identificadas de adquirir la infección.^{55,56}

Conclusiones

Determinar la prevalencia de infección por el VHC basándose exclusivamente en la detección de anticuerpos mediante ELISA puede sobreestimar la verdadera prevalencia debido al alto índice de resultados falsos positivos, que en este estudio fue de 60%. Por otra parte, cuando un donador de sangre resulta positivo para anti-VHC mediante ELISA o MEIA, sobre todo con lecturas altas, y además es RIBA positivo, existe una alta probabilidad de que la persona esté realmente infectada puesto que, en la mayoría de los casos, se detecta viremia mediante RT-PCR, 93% en este estudio.

Se confirman algunos factores de riesgo independientes para infección por el VHC descritos en

otros estudios de donadores de sangre. En el análisis multivariado, la transfusión sanguínea, el antecedente de hospitalizaciones, la promiscuidad sexual y el consumo excesivo de alcohol (> 20 g/día) fueron identificados como los principales factores de riesgo asociados independientemente con la infección por el VHC;

La identificación de grupos de alto riesgo, así como los mecanismos de transmisión de la infección en estos grupos, permitirá la planificación de las intervenciones para controlar la infección por el VHC en la población general.

Referencias

1. Choo Q-L, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359-362.
2. Kuo G, Choo QL, Alter HJ, Gitnick GL, Redeker AG, Purcell RH et al. An assay for circulating antibodies to major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 1989; 244: 362-364.
3. WHO. Hepatitis C: Global update. *Wkly Epidemiol Rec* 1997; 72: 341-344.
4. National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel Statement: Management of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26: 2-10S.
5. Alberti A, Chemello L, Benyegnu L. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 31: 17-24.
6. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C in the West. *Semin Liver Dis* 1995; 15: 5-13.
7. Dawish MA, Faris R, Clemens JD, Rao MR, Edelman R. High seroprevalence of hepatitis A, B, C and E virus in residents in an Egyptian village in the Nile Delta. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 54: 554-558.
8. *National Blood Service Infection Surveillance*. London: PHLS-CDSC, 1998: Report no.8
9. Mohsen AH, Trent HCV Study Group. The epidemiology of hepatitis C in a UK health regional population of 5.12 million. *GUT* 2001; 5: 707-713.
10. Vences-Avilés MA. Utilidad de alanina aminotransferasa y anticuerpos contra el virus de hepatitis C en donadores de sangre. *Rev Mex Pat Clin* 1995; 42: 69-73.
11. Guerrero-Romero JF, Castañeda A, Rodríguez-Moran M. Prevalence of risk factors associated with hepatitis C in blood donors in the municipality of Durango, Mexico. *Sal Pub Mex* 1996; 38: 94-100.
12. Yee TT, Griftioen A, Sabin CA, Dusheiko G, Lee CA. The natural history of HCV in a cohort of hemophilic patients infected between 1961 and 1985. *GUT* 2000; 47: 845-851.
13. Centers for Disease Control and prevention recommendations for prevention and control of hepatitis C Virus (HCV) infection and HCV -related chronic disease. *WVWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998; 47 (RR-19): 1.
14. Green ST, Mohsen AH, Mckendrick MW. Potential for hepatitis C transmission among non-needle/syringe sharing Sheffield drug injectors through the sharing of drug preparation paraphernalia. *Common Dis Public Health* 2001; 4: 38-41.

15. Alvarez Muñoz MT, Vences-Avilés MA, Damacio L, Vázquez-Rosales G, Torres J, González Bravo F et al. Hepatitis C Virus RNA (HCV-RNA) in blood donors and family members seropositive for anti-HCV antibodies. *Arch Med Res* 2001; 32: 442-445.
16. Gravousky MO, Minkof HL, Tess BH, Waters DE. Hepatitis C virus infection in the mothers and infants cohort study. *Pediatrics* 1998; 102: 355-359.
17. Trepo C, Pradat P. Hepatitis C virus infection in Western Europe. *J Hepatology* 1999; 31 (suppl 1): 80-83.
18. Lisker M. Asociación Mexicana de Gastroenterología. *Consenso de Hepatitis Viral*. Grupo Nacional de Consenso de Hepatitis Viral. 1996
19. Gretch RD. Diagnostic test for hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26 (suppl 1): 43S-47S.
20. Fleiss LJ. *Statistical methods for rates and proportions*. 2nd ed. Columbia: John Wiley and Sons, 1981: 19-32
21. Wayne WD. *Bioestadística. Base para el análisis de las ciencias de la salud*. México, DF: Limusa, 2002: 519-570.
22. Alter MJ. The detection, transmission, and outcome of hepatitis C virus infection. *Infect Agents Dis* 1993; 2: 155-166.
23. Williams A, Dodd R. The serology of hepatitis C virus in relation to post-transfusion hepatitis. *Ann Clin Lab Sci* 1990; 20: 192-199.
24. Hernández-Pérez RE, Frias-Salcedo JA, Del Ángel-Guevara O. Seroprevalencia de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C en donadores de sangre del Hospital Central Militar. *Sal Pub Mex* 1994; 36: 538-540.
25. Suoto-Meriño CA, Simón-Domínguez J, Pulido Priego M, Hernández-Pérez A, García-Hernández IC, Del Río-Chiriboga CA. Prevalencia de marcadores para hepatitis A, B y C en un Hospital de México. *Sal Pub Mex* 1994; 36: 257-262.
26. Ayala JJ, Guerra F, Mora P, Casillas A. Prevalencia de marcadores virales para hepatitis B, C y virus de inmunodeficiencia humana en donadores de sangre voluntarios en el noroeste de México. *Rev Gastroenterol Mex* 1997; 62: 250-253.
27. Sánchez-Gómez RH, Baptista-González H. Prevalencia de hepatitis B y C en donadores de sangre en un hospital de tercer nivel de la ciudad de México. *Sal Pub Mex* 1999; 41: 460-465.
28. Panamerican Health Organization. Blood Bank situation in the region of the Americas, 1996. *Epidemiol Bull* 1997; 18: 11-12.
29. World Health Organization. Hepatitis C- global prevalence (update). *Wkly Epidemiol Rec* 2000; 75: 17-28.
30. Freid WH. Diagnostic testing for hepatitis C: Practical considerations. *Am J Med* 1999; 107 (6B) 31S-35S.
31. López-Jiménez F, Rohde LEP, Luna-Jiménez MA. Problemas y soluciones en la interpretación de pruebas diagnósticas. *Rev Invest Clin* 1998; 50: 65-72
32. Gretch RD, De la Rosa C, Carithers LR, Willson AR, Williams B, Corey L. Assessment of hepatitis C viremia using molecular amplification technologies: Correlation and clinical implications. *Ann Intern Med* 1995; 123: 321-329.
33. Dore JG, Kaldor MJ, McCaughan WG. Systematic review of role polymerase chain reaction in defining infectiousness among people infected with hepatitis C virus. *BMJ* 1997; 315:333-337.
34. Hayashi J, Kishihara Y, Yamafu K, Yoshimura E, Kaeakami Y, Akazawa K et al. Transmission of hepatitis C virus by healthy care workers in a rural area of Japan. *Am J Gastroenterol* 1998; 90: 794-799.
35. Conry-Cantilena C, Melpolder JC, VanRaden M, Alter HJ. Characteristics and motivation of anti-HCV positive blood donors admitting intravenous drug use. *Transfusion* 1995; 35: 58S (abstract).
36. Thomas LD, Astemborski J, Rai MR, Anania AF, Schaeffer M, Galai N et al. The natural history of hepatitis C virus infection. Host, viral, and environmental factors. *JAMA* 2000; 284: 450-456.
37. Shimoyama R, Sekiguchi S, Suga M, Sakamoto S, Yachi A. The epidemiology and infection route of symptomatic HCV carriers detected through blood donations. *Gastroenterol Jpn* 1993; 28 (Suppl 5).
38. Kupek EJ. Residual transfusion risk for hepatitis B and C in southern Brazil. *J Viral Hepatol* 2001; 8:78-82.
39. Conry-Cantilena C, VanRaden M, Gible J, Melpolder J, Shakil AO, Viladomiu L et al. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1996; 334: 1691-1696.
40. Delage G, Infante-Rivard C, Chiavetta JA, Willems B, Pi D, Fast M. Risk factors for acquisition of hepatitis C virus infection in blood donors: Results of a case-control study. *Gastroenterology* 1999; 116: 893-899.
41. Patiño-Sarcinelli F, Hyman J, Camacho LA, Linhares DB, Azevedo JG. Prevalence and risk factors for hepatitis C antibodies in volunteer blood donors in Brazil. *Transfusion* 1994; 34: 138-141.
42. Serfaty L, Giral P, Elghouzzi MH, Jullien AM, Poupon R. Risk factors for hepatitis C virus infection in hepatitis C virus antibody ELISA-positive blood donors according to RIBA-2 status: a case-control survey. *Hepatology* 1993; 17: 183-187.
43. Neal KR, Jones DA, Killey D, James V. Risk factors for hepatitis C virus infection. A case-control study of blood donors in the Trent region (UK). *Epidemiol Infect* 1994; 112: 595-601.
44. Shev S, Hermodsson S, Lindholm A, Malm E, Widell A, Norkrans G. Risk factor exposure among hepatitis C virus RNA positive Swedish blood donors the role of parenteral and sexual transmission. *Scand J Infect Dis* 1995; 27: 99-104.
45. Soresi M, Mazzola A, Carroccio A. Transmission of hepatitis C virus: a study of the main risk factors in a Sicilian population of volunteer blood donors. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 150-153.
46. Murphy EL, Bryzman SM, Glynn SA, Ameti DI, Thomson RA, Williams AE. Risk factors for hepatitis C virus infection in United States. *Hepatology* 2000; 31: 756-762.
47. Thomas DL, Vlahov D, Solomon L, Cohn S, Taylor E, Garfein R, et al. Correlates of hepatitis C virus infections among injection drug users. *Medicine* 1995; 74: 212-220.
48. Waslet A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. *Semin Liver Dis* 2000; 20: 1-16.
49. Shev S, Widell A, Bergström T, Hermodsson S, Lindholm A, Norkrans G. Herpes simplex virus-2 may increase susceptibility of the sexual transmission of hepatitis C. *Sex Transm Dis* 1995; 22: 210-216.
50. Wejstal R. *Sexual transmission*. Proceedings of the International Consensus Conference on Hepatitis C; Feb 26-27; Paris, France. 1999.
51. Bronowicki JP, Venard V, Botte C, Monhove N, Gastin I, Chone L, et al. Patient to patient transmission of hepatitis C virus infection during colonoscopy. *N Engl J Med* 1997; 337: 237-240.
52. Esteban JI, Gómez J, Martell M, Cabot B, Quer J, Campos J. Transmission of hepatitis C virus by a cardiac surgeon. *N Engl J Med* 1996; 334: 555-560.
53. Forns X, Fernández-Llana P, Pons M, Costa J, Ampurdanés S, López-Labrador X. Incidence and risk factors of hepatitis C virus infection in a hemodialysis unit. *Nephron Dial Transplant* 1997; 12: 736-740.
54. Mendenhall CL, Moritz T, Rouster S, Roselle G, Polito A, Quan S et al. Epidemiology of hepatitis C among veterans with alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1022-1026.
55. Schiff RE. Hepatitis C and alcohol. *Hepatology* 1997; 26 (suppl 1): 39S-42S.
56. Befrits R, Hedman M, Blomquist L, Allander T, Grillner R, Kinman N et al. Chronic hepatitis C in alcoholic patients: prevalence, genotypes, and correlation to liver disease. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 1113-1118.