

# Revista Mexicana de Patología Clínica

Volumen 52  
Volume

Número 1  
Number

Enero-Marzo 2005  
January-March

*Artículo:*

Resultados en zona gris del tamizaje para VIH y VHC pueden indicar seroconversión inmediata

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*



**medigraphic.com**

# Resultados en zona gris del tamizaje para VIH y VHC

## pueden indicar seroconversión inmediata

**Palabras clave:** Zona gris, anticuerpos anti-VHC, anticuerpos anti VIH, donación de sangre.

**Key words:** Gray zone, antibodies anti-HCV, antibodies anti-HIV, donation of blood.

Recibido: 21/06/2004

Aceptado: 14/10/2004

Gilda Esther Aguirre Gómez,\* Julio César Martínez Alvarez,\* Ignacio Alfonso Arenas Esqueda\*

\* Banco Central de Sangre. Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Correspondencia:  
Gilda Esther Aguirre Gómez  
Centro Médico Nacional Siglo XXI  
Banco Central de Sangre  
Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores  
06720 México, D.F. Tel. 56 277 69 00 ext. 2613

## Resumen

**Objetivo:** Determinar si los resultados del tamizaje para VIH1/VIH2 y VHC que repetidamente caen en zona gris pueden indicar seroconversión inmediata. **Material y métodos:** En el Banco de Sangre del Centro Médico Nacional Siglo XXI realizamos un estudio para determinar lo expuesto anteriormente. La investigación abarcó de mayo de 2002 a enero de 2003, lapso durante el cual se captaron 43,669 donadores. De éstos, 72 tuvieron resultados repetidos en zona gris, por lo que se les aplicó prueba confirmatoria. A 40 de los 72 donantes se les repitió el tamizaje entre los tres y nueve meses después de la donación, aplicándose prueba confirmatoria a aquéllos con resultados en zona gris o reactivos. **Resultados:** A 28 donadores con resultado VHC en zona gris se les tomó segunda muestra; 10 repitieron en zona gris, pero dos pasaron de confirmatoria negativa a confirmatoria indeterminada en la segunda muestra. A 12 donadores VIH en zona gris se les tomó segunda muestra; sólo a tres de ellos se les hizo segunda confirmatoria ya que el resto tuvieron tamizaje francamente negativo. **Conclusiones:** Es necesario realizar estudios más profundos para determinar si existe una relación zona gris-seroconversión.

## Summary

63

**Objective:** To determine if the results from the sift for HIV1/HIV2, that usually fall into the gray zone, may indicate immediate seroconversion. **Materials and methods:** At the blood bank of National Medical Center XXI Century (*Centro Médico Nacional Siglo XXI*), we performed a study to determine the aim established above. The research went from May 2002 to January 2003. During this period, 43,669 blood donors were received. From them, 72 obtained repeat results on the gray zone; therefore, they were applied a confirmation test. The sift was repeated in forty of the 72 donors between three and nine months after the donation; applying a confirmation test to those ones presenting results on the gray zone or being reactive. **Results:** Twenty-two donors with HCV results on the gray zone were taken a second blood sample; ten of them repeated the results on the gray zone, but two of them passed from negative confirmation to indeterminate confirmation in the second sample. Twelve donors presenting HIV on the gray zone were taken a second sample; only three of them were practiced a second confirmative test. The rest presented a sift completely negative. **Conclusions:** It is necessary to perform deeper studies to determine if there is a relationship between gray zone and seroconversion.

## Introducción

Los agentes infecciosos susceptibles de transmitirse por vía sanguínea son aquellos que típicamente tienen períodos de incubación largos, durante los cuales no se presentan síntomas, lo que causa una infección inaparente al inicio del curso que puede asociarse con estado de portador o con infección latente persistente. Ejemplos de este tipo de agentes son los virus de la hepatitis C (VHC) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH1 y VIH2).

La prevención de las enfermedades transmitidas por transfusión se basa en: a) selección de donadores sin factores de riesgo; b) educación de donadores con factores de riesgo para que se autoexcluyan; c) aplicación de pruebas de escrutinio rutinario a la sangre de todos los donadores; d) inactivación viral de los componentes sanguíneos; e) leucodepleción; f) detección de ácidos nucleicos virales en minipools de plasmas de donadores y g) evitar las transfusiones innecesarias.<sup>1,2</sup>

La introducción del escrutinio sistemático de las enfermedades transmisibles por transfusión utiliza ensayos confiables. Generalmente estos estudios detectan anticuerpos a través de las diversas variedades de ensayos inmunoenzimáticos (EIA). Sin embargo, existe un lapso en el cual no se detecta una prueba positiva, aun cuando el individuo esté infectado; lo cual ocurre cuando la infección ha sido adquirida muy recientemente. A este lapso se le conoce como periodo de ventana.<sup>3</sup> La extensión de los períodos de ventana para las pruebas de escrutinio actuales reportadas en la literatura son las siguientes: 22 días (seis a 38 días) para anti VIH1 y VIH2<sup>4,5</sup> y 66 días (38 a 94 días) para anti VHC con EIA de tercera generación.<sup>4</sup>

El periodo de ventana implica un riesgo residual para la transmisión de estas infecciones.<sup>6</sup> Las estimaciones del riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas por transfusión son esenciales en el monitoreo de la seguridad de la sangre donada y para la evaluación de los efectos potenciales de las nuevas pruebas de tamizaje.<sup>5</sup> Se ha calculado que

el riesgo residual de transmisión para VHC es del orden de menos de 1 en 100,000 y para VIH 20 veces menos (1 en 2'000,000 a 1 en 2'500,000).<sup>1</sup>

Alternativamente, el índice de infección en muestras de sangre donadas que resultan con una prueba de escrutinio negativa puede determinarse por otros tipos de exámenes con mayor sensibilidad, como las tecnologías de ácidos nucleicos (NAT) y los antígenos virales.<sup>5,7</sup> Sin embargo, tales estudios son prohibitivos debido a su alto costo y a que sólo un subgrupo de unidades infecciosas pueden ser detectadas; además, los niveles de viremia disminuyen después de la seroconversión, y un pequeño porcentaje de donadores anticuerpos positivo reciente puede tener pruebas de antígenos virales y ácidos nucleicos negativas.<sup>5</sup>

En nuestro país —como en otras naciones en vías de desarrollo—, el empleo de diferentes técnicas para garantizar que una sangre donada sea segura puede considerar otras propuestas, de acuerdo al costo-beneficio, al marco epidemiológico y a los recursos económicos/mecánicos/humanos con que se cuenta para el cuidado de la salud. En nuestro país, la Norma Oficial Mexicana (NOM) de 1993 (publicada en 1994) para la prevención y control de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) considera a aquella persona infectada por VIH, o seropositivo, a quien presenta dos resultados de pruebas de tamizaje de anticuerpos positivos y prueba suplementaria positiva.<sup>8</sup> Y la NOM de 1993 (publicada en 1994) para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos indica que después de hacer una selección adecuada del donador —excluyendo aquéllos con factores de riesgo—, se deben realizar pruebas de escrutinio serológico para anticuerpos contra VHC y VIH1/VIH2; de tal manera que, si éstas son positivas, se debe eliminar la sangre donada. Sin embargo, no menciona nada en relación a los resultados que, siendo negativos, están en la vecindad del valor de corte de los ensayos (zona gris), pero que pudieran pertenecer a donadores potencialmente por-

tadores con una concentración de anticuerpos tan pequeña que no pueda ser detectado por dichas pruebas, aun cuando la sensibilidad y especificidad de la metodología usada sea muy alta.

## Material y métodos

El estudio se realizó en individuos aparentemente sanos que acudieron a donar sangre o sus componentes al Banco de Sangre del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social IMSS) durante el periodo comprendido de mayo de 2002 a enero de 2003, lapso en el que se captaron 43,669 voluntarios que fueron aceptados como donadores conforme a lo establecido en la Norma Oficial Mexicana vigente.

En las pruebas de tamizaje para VIH1/VIH2 y VHC, se consideró como zona gris, la región en la que el resultado de la relación: valor de la muestra/valor de corte (M/VC) se encontraba dentro de los límites  $> 0.85$  y  $< 1$ , es decir, que el resultado de la prueba era negativo, pero estaba muy cerca del valor de corte.

A los donadores cuyos resultados en las pruebas de tamizaje para VIH1/VIH2 y VHC cayeron en zona gris de manera repetida —tanto del tubo de muestra original como de un tubo piloto tomado directamente del hemocomponente donado— se les aplicó la prueba confirmatoria correspondiente; posteriormente, en un periodo que osciló entre tres y nueve meses después de la donación, se les tomó una segunda muestra a la que se le realizó un nuevo tamizaje. Cuando en este segundo tamizaje los resultados del M/VC cayeron en zona gris o fueron reactivos, se les hizo una segunda prueba confirmatoria.

Se registraron los resultados del tamizaje en zona gris en la primera muestra o basal, los resultados del tamizaje en zona gris o positivos en la segunda muestra y los resultados de ambas pruebas confirmatorias correspondientes.

Las pruebas de tamizaje se realizaron con ensayos de tercera generación con quimioluminiscen-

cia (IEQ) o mediante ensayos inmunoenzimáticos con micropartículas (EIEM). Se utilizaron los equipos automatizados Axzym y Prism de Abbott Laboratories. Las pruebas confirmatorias se hicieron con *Western Blot* de tercera generación para VIH1/VIH2 y con RIBA de tercera generación para VHC.

El tipo de estudio que se efectuó fue prospectivo, longitudinal, observacional, descriptivo y su diseño correspondió a una serie de casos.

El análisis estadístico incluyó examen univariado de los resultados de: relación M/VC, edad del donador, tiempo transcurrido entre la donación (muestra basal) y la segunda muestra, sexo y existencia de factores de riesgo para el desarrollo de infecciones por VIH o VHC.

## Resultados

El total de donadores aceptados en el periodo de mayo de 2002 a enero de 2003 fue 43,669. El número de donadores con resultados en zona gris en este mismo periodo fue 72; de los cuales, 52 (0.12%) correspondieron a VHC y 20 (0.04%) a VIH.

De 52 resultados en zona gris de VHC en la muestra basal: 36 (69%) tuvieron prueba confirmatoria negativa y 16 (31%) confirmatoria indeterminada, ninguno tuvo prueba confirmatoria positiva.

En cuanto a VIH, de 20 resultados en zona gris obtenidos en la muestra basal: 12 (60%) correspondieron a prueba confirmatoria negativa y ocho (40%) a confirmatoria indeterminada, ninguno de estos donadores tuvo prueba confirmatoria positiva.

**VHC:** de los 52 donadores con resultado en zona gris, se tomó segunda muestra a 28 (54%) de ellos. De los 16 que tuvieron prueba confirmatoria indeterminada en la muestra basal, sólo se pudo tomar segunda muestra a tres (19%) sujetos.

El tiempo promedio transcurrido entre la toma de la muestra basal y la segunda muestra fue de seis meses. La edad promedio de los donadores a quienes se tomó segunda muestra fue 39.5 años. La mayoría de estos donadores fueron hombres

**Cuadro I.** Resultados de la relación valor de la muestra/valor de corte (M/VC) de las pruebas de tamizaje y pruebas confirmatorias en muestra basal y segunda muestra para virus de la hepatitis C (VHC).

Muestra	M/VC basal	Confirmatoria basal	M/VC segunda muestra	Confirmatoria segunda muestra
1	0.86	Negativa	0.81	*
2	0.85	Indeterminada	0.91	Indeterminada
3	0.86	Negativa	0.71	*
4	0.88	Negativa	1.07	Negativa
5	0.92	Negativa	0.75	*
6	0.91	Negativa	0.70	*
7	0.93	Negativa	0.78	*
8	0.94	Negativa	1.07	Negativa
9	0.93	Negativa	1.33	Indeterminada
10	0.85	Negativa	0.52	*
11	0.92	Negativa	0.30	*
12	0.90	Negativa	0.65	*
13	0.89	Negativa	1.00	Negativa
14	0.98	Negativa	1.06	Negativa
15	0.87	Indeterminada	1.69	Indeterminada
16	0.93	Indeterminada	0.70	*
17	0.89	Negativa	0.52	*
18	0.87	Negativa	0.60	*
19	0.86	Negativa	0.72	*
20	0.96	Negativa	0.45	*
21	0.85	Negativa	0.66	*
22	0.88	Negativa	0.85	Negativa
23	0.85	Negativa	0.45	*
24	0.93	Negativa	0.43	*
25	0.91	Negativa	1.00	Negativa
26	0.92	Negativa	0.54	*
27	0.96	Negativa	0.87	Indeterminada
28	0.90	Negativa	0.63	*

\* No se llevó a cabo la prueba confirmatoria, ya que el resultado del tamizaje fue considerado como francamente negativo ( $M/VC < 0.80$ ).

(sólo dos de los 28 fueron mujeres). Cuatro de los 28 donadores en zona gris con segunda muestra aceptaron haber tenido factores de riesgo para desarrollar VHC.

El valor promedio M/VC en la muestra basal fue 0.90. En la muestra basal tres de 28 donadores en zona gris con segunda muestra tuvieron prueba confirmatoria indeterminada y los 25 restantes (89%) confirmatoria negativa.

En la segunda muestra, 18 (64%) de los 28 donadores en zona gris con segunda muestra tuvieron valores  $M/VC < 0.80$ ; por ello, no se les realizó prueba confirmatoria, tomándose el re-

sultado como francamente negativo. Diez (36%) de éstos tuvieron valores mayores o iguales a 0.85 (límite inferior de la zona gris) y de sus pruebas confirmatorias, cuatro fueron indeterminadas y seis negativas.

De las cuatro pruebas zona gris indeterminadas en segunda muestra: dos fueron indeterminadas también en la muestra basal, mientras que las otras dos pasaron de confirmatorias negativas en la muestra basal a indeterminadas en la segunda muestra; es decir, dos de 28 en zona gris con segunda muestra pasaron de confirmatoria negativa a confirmatoria indeterminada.

**Cuadro II.** Resultados de la relación valor de la muestra/valor de corte (M/VC) de las pruebas de tamizaje y pruebas confirmatorias de la muestra basal y segunda muestra para virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Muestra	M/VC basal	Confirmatoria basal	M/VC segunda muestra	Confirmatoria segunda muestra
1	0.86	Negativa	0.68	*
2	0.90	Negativa	0.22	*
3	0.93	Indeterminada	0.52	*
4	0.87	Negativa	1.32	Negativa
5	0.88	Negativa	1.05	Negativa
6	0.86	Indeterminada	0.77	*
7	0.93	Indeterminada	0.29	*
8	0.88	Negativa	0.32	*
9	0.89	Negativa	0.57	*
10	0.87	Indeterminada	0.55	*
11	0.85	Negativa	0.40	*
12	0.86	Negativa	0.85	Negativa

\* No se realizó la prueba confirmatoria, ya que la prueba de tamizaje se consideró como francamente negativa ( $M/VC < 0.80$ ).

**VIH:** de los 20 donadores en zona gris para VIH en la muestra basal, a 12 (60%) se les tomó segunda muestra. De ocho donadores con prueba confirmatoria indeterminada en la muestra basal, sólo se pudo tomar segunda muestra a cuatro (50%) de ellos.

La edad promedio de los donadores a quienes se les tomó segunda muestra fue 36.6 años. El tiempo promedio transcurrido entre la donación (muestra basal) y la toma de la segunda muestra fue 4.7 meses. La mayoría de los donadores con resultados en zona gris y con segunda muestra fueron del sexo masculino (únicamente dos de 12 correspondieron al femenino). Sólo uno de 12 donadores en zona gris con segunda muestra tuvo factores de riesgo positivos. El valor de la relación M/VC promedio en la muestra basal fue 0.88.

En la muestra basal, ocho de 12 (67%) tuvieron prueba confirmatoria negativa; en los cuatro (33%) restantes fue confirmatoria indeterminada.

En la segunda muestra, tres de 12 (25%) donadores en zona gris con segunda muestra tuvieron prueba confirmatoria negativa; a los nueve (75%) restantes no se les hizo prueba confirmatoria en la segunda muestra debido a que sus valores M/VC

fueron menores de 0.80 y se les consideró como francamente negativos, aun cuando cuatro de éstos habían tenido prueba confirmatoria indeterminada en la primera muestra.

67

## Discusión

Aunque la frecuencia de donadores que tienen valores de la relación M/VC en zona gris en las pruebas de tamizaje para VIH y VHC es muy pequeña (0.04 y 0.12%, respectivamente), es importante conocer el dato como alternativa para mayor aseguramiento de la calidad de la sangre que se transfunde. En nuestro estudio, encontramos que dos de 28 (7%) donadores con resultados en zona gris para VHC, a los cuales se les tomó segunda muestra, pasaron de tener una prueba confirmatoria negativa en la muestra basal hacia una confirmatoria indeterminada en la segunda muestra. Sería interesante hacer el seguimiento de estos donadores para saber si se convierten en seropositivos. Respecto a VIH no encontramos ninguna conversión.

Algo que llama la atención es que, en las pruebas de tamizaje para VHC, la diferencia entre el valor M/VC de los donadores negativos es muy

poco variable; no así en las pruebas de tamizaje para VIH en las cuales esta diferencia puede ser muy grande.

En nuestro estudio enfrentamos varias dificultades ya que los donadores a quienes se localiza tienen gran resistencia a que se les haga un seguimiento por temor a que sus pruebas resulten positivas, incluso sin tener factores de riesgo. Esto indica que existe una desinformación importante en relación a: factores de riesgo/probable prueba positiva; no factores de riesgo/probable prueba negativa.

Otro problema consiste en que no es fácil localizar a los donadores subsecuentemente, ya que no proporcionan sus datos o son ficticios en muchos casos.

## Conclusiones

Este estudio confirma que, cuando se obtienen resultados de tamizaje para VIH y VHC en zona gris, es necesario desechar la sangre o sus componentes donados como medida de seguridad; sobre todo ante el hecho de una posible infección temprana por estos virus.

Es necesario diseñar estudios que permitan hacer un seguimiento a más largo plazo en los indivi-

68

duos que tienen valores negativos pero muy cercanos al valor de corte en los estudios de tamizaje, para poder dilucidar si existe realmente una relación entre dichos valores y la existencia de una seroconversión inmediata.

## Referencias

1. Barbara JAJ. Prevention of infections transmissible by blood derivatives. *Transf Sci* 1998; 19: 3-7.
2. Barbara JAJ. Microbiological safety of blood transfusion. *Vox Sang* 1998; 74 (suppl 2): 11-13.
3. Müller-Breitkreutz K. Results of viral marker screening of unpaid blood donations and probability of window period donations in 1997. *Vox Sang* 2000; 78: 149-157.
4. Kleinman S, Busch MJ, Korelitz JJ, Schreiber GB. The incidence/window period model and its use to assess the risk of transfusion-transmitted human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infection. *Trans Med Rev* 1997; 11: 155-172.
5. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ. The risk of transfusion-transmitted viral infections. *N Engl J Med* 1996; 334: 1685-1690.
6. Loubière S, Rotily M, Durand-Zaleski, Costagliola D. Including polymerase chain reaction in screening for hepatitis C virus RNA in blood donations is not cost-effective. *Vox Sang* 2001; 80: 199-204.
7. Busch MP, Lee L, Satten GA et al. Time course of detection of viral and serologic markers preceding human immunodeficiency virus type 1 seroconversion: implications for screening of blood and tissue donors. *Transfusion* 1995; 35: 91-97.
8. NOM para la prevención y control de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana 1993 (NOM-010-SSA2-1993).
9. NOM para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos 1993 (NOM-003-SSA2-1993). *Diario Oficial de la Nación* 1994; 18: 77-82.
10. *Manual del operador del equipo Abbott-Prism*. 1998.
11. *Manual del operador del equipo Abbott-Axsym*. 1996.