

## ***Determinación del Estadio de la Infección por el Virus de Hepatitis C (VHC) utilizando la Técnica de Cuantificación de la Aidez de las IgG***

César Alfredo Cuadra-Sánchez\*, Leticia Denys Porto-Espinoza\*, Diana Estela Callejas-Monsalve\*, Reyna María Moronta-Piñango\*, Raimy Coromoto Mindiola-Morles\*\*, Ricardo José Atencio-Tello\*\*

### **RESUMEN**

**OBJETIVO.** Determinar la antigüedad de la infección por VHC utilizando la técnica de cuantificación de la aidez de las IgG, en los sueros provenientes de pacientes seropositivos para el virus que acudieron al Laboratorio Regional de Referencia Viroológica (Maracaibo, Venezuela) durante los años 2000-2003.

**MATERIAL Y MÉTODOS.** Se utilizó una modificación del kit de ELISA Ortho® HCV 3.0 sugerida por León y col en 1997, que consistió en realizar dos ensayos paralelos por muestra, introduciendo un lavado de 5 minutos tras la reacción antígeno-anticuerpo e incorporando urea a la solución de lavado en uno de los duplicados a concentración 6 M.

**RESULTADOS.** De los 19 pacientes infectados por el VHC que se detectaron, el índice de aidez promedio (AI) de las muestras fue de  $55 \pm 23,8\%$ . Tres de ellos (15,79%) fueron diagnosticados en la fase aguda, mientras que siete (36,84%) en un estadio pasado o crónico y nueve (47,36%) fueron encontrados en la fase crónica. La proporción de casos nuevos estimada fue de 1/5, es decir que por cada cinco casos seropositivos para el VHC, sólo uno de ellos fue muestreado durante la primoinfección.

**CONCLUSIÓN.** Los datos reportados actualizan la información epidemiológica disponible sobre el VHC en la zona.

**Palabras Clave:** Cuantificación de la aidez de las IgG, Infección por VHC, antigüedad de la infección por el VHC.

*Rev Gastroenterol Perú; 2007; 27: 361-366*

### **ABSTRACT**

**Objective.** To identify HCV infection stage in a group of seropositive patients from Maracaibo, Venezuela, using the measurement of IgG antibody avidity technique.

**Material and Methods.** We used a modification suggest by Leon et. al.(1997) of the normal protocol of ELISA Ortho® HCV 3.0 Kit. This protocol modification was make two parallel assays for each sample adding new wash step using 6M Urea for one of parallel assays.

**Results.** The average AI (Avidity index) of 19 HCV seropositive patients found was  $55 \pm 23,8\%$ . Also, it was found that three (15,79%) of these patients were in primoinfection stage by HCV, seven (36,84%) were in past o chronic stage and nine (47,36%) were in chronic stage. The new cases ratio calculated for the investigation period was 1/5, this mean that for each five patients diagnosed with HCV, only one was in the acute phase of infection.

**Conclusion.** Data from this study provides new information about epidemiology of HCV in the area.

**Key Words:** Evaluation of IgG avidity, HCV Infection, Stage of HCV infection.

\* Lic. en Biología, M.Sc. en Microbiología La Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

\*\* Lic. en Bioanálisis, M.Sc. en Inmunología La Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

## INTRODUCCIÓN

**L**a infección por el virus de Hepatitis C (VHC) es frecuentemente asintomática y por ende pasa desapercibida; sin embargo, en la mayoría de los casos, el virus se establece crónicamente en el hospedero pudiendo causar a largo plazo graves complicaciones hepáticas como cirrosis y carcinoma hepatocelular<sup>(1)</sup>.

Estas características particulares de la infección por el VHC, ausencia de síntomas en la primoinfección y tendencia a la cronicación, hacen de los estudios epidemiológicos del VHC difíciles de realizar e interpretar, ya que la mayoría de los diagnósticos se realizan en personas que se infectaron años atrás y por tanto la cantidad de estas detecciones no refleja la tasa de nuevas infecciones, es decir, la incidencia real de la infección por el VHC, la cual no se conoce con precisión, y solo puede ser estimada<sup>(2)</sup>.

Incluso la detección precisa de aquellos casos donde existen síntomas clínicos que delaten la presencia del VHC, tampoco proporciona datos que puedan ayudar a calcular la tasa de nuevas infecciones, ya que tanto en las infecciones agudas como en las crónicas pueden manifestarse los mismos síntomas haciendo particularmente difícil diferenciar entre estas dos formas de la enfermedad basándose únicamente en los datos clínicos, bioquímicos y virológicos hasta ahora disponibles<sup>(3)</sup>.

Las pruebas serológicas tradicionales que detectan títulos de anticuerpos (IgM o IgG) contra el VHC tampoco aportan información concluyente al respecto de la antigüedad de la infección. Por ejemplo, la detección de IgM sérica específica, la cual constituye una forma rutinaria y ampliamente utilizada de diagnosticar una primoinfección en muchas otras enfermedades virales, no es marcador de infección aguda confiable, debido a que en las infecciones por VHC, los niveles séricos de IgM pueden permanecer por años<sup>(4)</sup>.

En este sentido, se necesita urgentemente la estandarización de una prueba que discrimine entre infección aguda ó pasada por el VHC, la cual pudiera aportar detalles importantes que permitan conocer con mayor profundidad la dinámica de transmisión del virus dentro de la población, identificar los brotes recientes y monitorear las campañas preventivas.

Adicionalmente, también hay una necesidad terapéutica para la identificación de la antigüedad de la infección, ya que existe evidencia que demuestra que los pacientes primoinfectados por el VHC responden consistentemente a terapias con alfa Interferón de corta duración<sup>(5)</sup>.

Para resolver este problema común a varias infecciones virales, además de la hepatitis C, se han probado ensayos que miden la avidéz de las IgG específicas contra el virus en cuestión basándose en que esta propiedad de los anticuerpos aumenta a medida de que la infección transcurre.

La avidéz es la fuerza de unión de un anticuerpo con el antígeno. Los anticuerpos tipo IgG generados en encuentros sucesivos frente a un mismo antígeno, ostentan una avidéz

promedio superior a los producidos en el curso de la respuesta inicial o primaria, gracias a procesos de maduración de la afinidad dentro de los linfocitos B<sup>(6)</sup>. Esta variación de la avidéz puede ser cuantificada y servir de indicador del estadio de la infección.

Basados en lo anterior, se han realizado modificaciones sencillas a la técnica de ELISA, que permiten la cuantificación de la avidéz relativa de los anticuerpos tipo IgG séricos dirigidos contra antígenos derivados de varios patógenos, entre ellos varios parásitos<sup>(7)</sup> y en lo que respecta a infecciones virales, se han probado con éxito metodologías de medición de avidéz de IgG, que permiten detectar infecciones primarias por el Virus de Epstein-Barr (VEB), Citomegalovirus (CMV), Parvovirus B19 (VB19), Virus de herpes simple (VHS), virus de Rubéola (VRUB), y VHC<sup>(8, 9)</sup>.

La presente investigación, la cual es pionera en su género en Venezuela, tuvo como objetivo, aplicar la técnica de evaluación de la avidéz de las IgG a muestras de pacientes seropositivos para el VHC para así determinar con mayor precisión la antigüedad de la infección. La información resultante sirvió para determinar la tasa de nuevos casos o incidencia de la infección por este virus por cada año de estudio, entre los pacientes que acudieron al Laboratorio Regional de Referencia Viroológica de Maracaibo.

La validez del enfoque metodológico aquí utilizado queda garantizada, ya que existen estudios similares que han aplicado las mismas técnicas de cuantificación de la avidéz de las IgG aquí descritas para calcular o estimar la tasa de nuevos casos de VIH en otros países como India<sup>(10)</sup>.

## MATERIALES Y MÉTODOS.

Este trabajo fue realizado en el Laboratorio Regional de Referencia Viroológica (LRRV), adscrito a la Escuela de Bioanálisis de la Facultad de Medicina de La Universidad del Zulia.

En la ejecución del estudio se siguieron estrictamente las normas establecidas en el Código de Bioética y Bioseguridad<sup>(11)</sup> publicado por el Fondo Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación de la República Bolivariana de Venezuela, en su apartado correspondiente a la investigación en seres humanos.

### **Población de estudio y criterios de selección**

La muestra estuvo comprendida por todos los pacientes (N=19) que resultaron positivos para la infección por el VHC durante el período comprendido entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2003 en el referido Laboratorio Regional de Referencia Viroológica. Se siguieron las pautas internacionales estandarizadas para establecer el diagnóstico de la infección por VHC<sup>(12)</sup>.

Específicamente, fueron incluidos en el presente trabajo, aquellos pacientes que cumplieron con todos los siguientes criterios:

- A. Seropositivos para anticuerpos contra el VHC mediante la técnica de inmunoensayo enzimático (ELISA) Ortho® HCV 3.0 de la compañía Ortho-Clinical Diagnostics, Inc. New Jersey USA;
- B. Confirmación de la especificidad de estos anticuerpos séricos contra el VHC mediante el método de inmunoblot recombinante de tercera generación (INNO-LIA HCV Ab III Innogenetics N.V. Bélgica);
- C. Detección del ARN viral utilizando la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) empleando el kit HCV-fast de Pharma Gen, S.A.

Adicionalmente, a cada uno de los pacientes infectados se les realizó una encuesta con el fin de recolectar información clínica y epidemiológica importante como datos personales, síntomas y antecedentes de salud.

### Toma de muestras

Todos los pacientes dieron su consentimiento por escrito para la toma de las muestras sanguíneas. A cada paciente se le extrajo aproximadamente 8 ml de sangre venosa, en tubos sin anticoagulante, se centrifugó la muestra para obtener el suero y se refrigeró a -20°C hasta su procesamiento.

### ELISA-Avidez

Para cuantificar la avidéz relativa de las IgG, en los pacientes seropositivos para el VHC, se utilizó la prueba de ELISA de tercera generación, Ortho® HCV 3.0 de la compañía Ortho-Clinical Diagnostics, Inc. (New Jersey USA) a la cual se le realizó una sencilla modificación del protocolo indicado por el fabricante. Dicha modificación consistió en realizar dos ensayos paralelos por muestra, introduciendo un lavado de cinco minutos tras la reacción antígeno-anticuerpo e incorporando urea a la solución de lavado en uno de los duplicados a concentración 6 M<sup>(13)</sup>. Las muestras con elevados niveles de anticuerpos (O.D.>3.00) se diluyeron hasta conseguir lecturas de absorbancia que permitieran leer el ensayo.

### Cuantificación de la avidéz

El AI (Índice de avidéz) se calculó para cada una de las muestras de suero con la ayuda de la siguiente fórmula:

$$AI = \frac{A450 \text{ del ensayo lavado con Urea} \times 100}{A450 \text{ del ensayo lavado sin Urea}}$$

Los valores de AI obtenidos, sirvieron como indicadores de la antigüedad de la infección al cotejarlos con los siguientes patrones preestablecidos por Kanno y Kazuyama<sup>(14)</sup>.

AI muestra  $\leq$  25%, indica infección aguda por el VHC.  
25% < AI muestra < 60%, sugestivo de infección pasada (Resuelta o crónica).

AI muestra  $\geq$  60%, indica infección crónica.

### Análisis Estadístico

Todos los análisis fueron realizados con el Software SPSS Versión 11.0 y/o STATISTICA versión 7 de la casa Stat-Soft, Inc. Los datos obtenidos de AI se presentan en tablas de frecuencias agrupándolos según estadio probable de la infección y por año. Los AI medios de cada grupo (infección aguda, pasada o resuelta, y crónica) fueron comparadas por análisis de varianza para detectar diferencias significativas entre los grupos.

Se examinó la relación posible el AI y otras variables concurrentes como edad, sexo, número de antecedentes de salud y número de síntomas, mediante la prueba de correlación de Pearson y Spearman, según el tipo de variable a comparar. Fue considerado como significativo todo valor de probabilidad menor de 0,05.

## RESULTADOS

Como se muestra en la tabla 1, durante los años que duró el estudio, se evaluaron 722 pacientes con sintomatología presuntiva de hepatitis viral, pero sólo 19 de ellos cumplieron con los criterios de inclusión antes descritos y se les identificó como portadores del virus.

**Tabla 1. Número de pacientes evaluados e infectados por el VHC durante el período estudiado.**

Año	Pacientes evaluados*	Pacientes con infección por VHC
2000	197 (27,29%)	7 (36,84%)
2001	269 (37,25%)	6 (31,58%)
2002	194 (26,87%)	4 (21,05%)
2003	62 (8,59%)	2 (10,53%)
<b>Total</b>	<b>722 (100%)</b>	<b>19 (100%)</b>

\* Se reportan todos los pacientes evaluados para la infección por VHC en cada año de estudio para calcular la Incidencia real del VHC.

Con respecto a este grupo de 19 pacientes, se consiguió que el índice de avidéz promedio (AI) de las muestras fue de  $55 \pm 23,8\%$ , mientras que su promedio de edad se ubicó en  $48,3 \pm 17,9$  años. En cuanto al sexo, 11 pacientes fueron varones (57,9%) y 8 mujeres (42,1%). Además, manifestaron en promedio  $2,1 \pm 3$  síntomas y  $1,42 \pm 1,3$  factores de riesgo para la infección por VHC.

También se estudió los AI agrupándolos según los rangos establecidos para cada estadio probable de la infección<sup>(14)</sup>. La información recopilada se muestra en la tabla 2. Al analizar esta tabla mediante Anova, se consiguió que los grupos de AI (estadio) difieren significativamente en sus AI promedio, (Agudo $\neq$ Pasado ó Crónico,  $p < 0,01$ , Agudo $\neq$ Crónico,  $p < 0,01$  y Pasado ó Crónico $\neq$ Crónico  $p < 0,01$ ), y en el número de síntomas promedio (Agudo $\neq$ Pasado ó Crónico  $p < 0,01$ , Agudo $\neq$ Crónico,  $p < 0,01$ ).

Asimismo, la tabla 2, señala que mediante la prueba de avidéz se encontraron tres muestras con AI presuntivos de un estadio agudo (<25) de la infección por VHC. Estas

Tabla 2. Características de los grupos de pacientes según la etapa de la infección.

Estadio	n	Porcentaje %	AI promedio (%)	Edad promedio (Años)	# de Síntomas promedio	# de Factores de riesgo promedio
Agudo	3	15,79	9,34 ± 4,67	46,67±25,79	7 ± 2	1,33±0,58
Pasado o Crónico	7	36,84	51,60 ± 6,31	53,86 ± 20,10	1,43 ± 2,57	1,28± 1,70
Crónico	9	47,36	72,77 ± 9,50	44 ± 13,60	1,00 ± 2,00	1,56 ± 1,24
Total	19	100				

muestras aparecieron en los tres primeros años del estudio (2000-2002) con una periodicidad de una por año.

## DISCUSIÓN

Con los datos obtenidos acerca de infecciones agudas confirmadas por avidéz (tabla 2), se calculó la incidencia real de la infección por el VHC (Casos de infección aguda/pacientes examinados) y resultó en 0,51% (1/197) para el año 2000, 0,37% (1/269) para el año 2001 y 0,51% (1/194) para el año 2002, y 0 (0/64) para el año 2003, como se puede observar, la incidencia es baja, sin embargo, el presente es uno de los primeros estudios epidemiológicos con datos de este tipo, por lo cual hay pocos parámetros de comparación posibles.

En este sentido, sólo existen dos trabajos anteriores realizados en la ciudad de Maracaibo, sobre la epidemiología del VHC<sup>(15, 16)</sup>, pero en ellos se detalla solamente la prevalencia de dicha infección, ya que para dicho momento no se poseían las herramientas necesarias para confirmar las primoinfecciones. El presente estudio es complementario a esas investigaciones, proporcionando información novedosa como la anteriormente señalada.

Otro índice importante calculado durante la presente investigación fue la proporción de casos de infección aguda por casos seropositivos. Dicho índice, al cual se designó como PCN (Proporción de casos nuevos), alcanzó valores de 1/7, 1/6 y 1/4, para los años 2000, 2001 y 2002, respectivamente. El valor de PCN promedio tomando estos tres años como un conjunto se aproxima a 1/5, es decir, por cada cinco casos detectados como seropositivos para el VHC, sólo uno de ellos fue muestreado durante la etapa aguda de la infección.

Esta proporción de 1/5, tiene su explicación en el hecho de que la infección aguda por este virus pasa desapercibida en la mayoría de los pacientes (80%), por lo que generalmente se les diagnostica la infección en etapas posteriores de la enfermedad<sup>(17)</sup>. El PCN representa el 15-20% de pacientes que presentan una etapa aguda sintomática que motiva la realización de exámenes de laboratorio y por ende la detección de anticuerpos contra el virus.

Como se expuso en los resultados obtenidos, el AI Promedio de todas las muestras seropositivas estudiadas fué 55 ± 23,8%. Este valor es próximo a los obtenidos por León y col. en 1997<sup>(13)</sup> en un grupo de pacientes con infección pasada (57%) lo que demuestra que muchos de los pacientes aquí examinados ya tenían más de 6 meses de infectados.

Adicionalmente, se consiguió que la variable Avidéz me-

didada como AI, mostró una considerable correlación negativa  $r=-0,708$ ,  $p<0,01$  con el número de síntomas que presentaba el paciente, Esto era de esperarse, porque la presencia de síntomas agudos de hepatitis es el factor primordial para la búsqueda de asistencia médica por parte del paciente, y por tanto de la realización de exámenes de despistaje para determinar la presencia del VHC. Un paciente con síntomas de hepatitis, acudirá al laboratorio en un estadio de la infección más temprano que un paciente asintomático por lo que su AI debe ser menor.

Está correlación es un dato muy relevante porque confirma los estudios anteriores<sup>(13, 14)</sup> y sirve de control de calidad de la presente investigación, ya que a falta de un indicador exacto de infección aguda como la seroconversión, el número de síntomas agudos, señaló que la determinación realizada de infección aguda en base al AI, es correcta porque concuerda con lo teóricamente esperado.

Ahora bien, como se observa en la tabla 2, en el estadio Agudo, sólo se ubicaron 3 pacientes de los 19 seropositivos (15,79%), quizás por esto, el AI promedio que se obtuvo de este grupo (9,34%) puede no ser representativo de la población de individuos con infección aguda. Sin embargo, se observó similar al encontrado por León y col. (AI=10%) y un poco mayor que lo conseguido por Kanno y Kazuyama<sup>(14)</sup> (AI=7,7%).

Al comparar el AI promedio del grupo de pacientes con probable infección pasada o crónica (51,60 ± 6,31%) con los indicados en la literatura para este estadio de la infección, se pudo evidenciar que es relativamente mayor que el AI promedio reportado por Kanno y Kazuyama (44,5%)<sup>(14)</sup>, pero se asemeja con el promedio de AI reportado por León y colaboradores (57%)<sup>(13)</sup>. A primera vista esto parece contradictorio, pero tiene su explicación, ya que todos los pacientes que estudiaron Kanno y Kazuyama, habían resuelto la infección por lo que su AI promedio, fue menor que el de nuestro grupo, que teóricamente debe incluir tanto pacientes con infección resuelta como pacientes crónicos. León, en cambio examinó pacientes con reinfección, es decir con una infección activa, por lo que el AI promedio en dicho caso resultó mayor y próximo, al reportado en este estudio.

El AI promedio del grupo de pacientes con probable infección crónica (72,77 ± 9,50%), es similar a los conseguidos por Kanno (77%) (14) y León (75%)<sup>(13)</sup>, para grupos de pacientes similares.

Estos datos y especialmente la correlación negativa entre síntomas y avidéz, sugieren que esta prueba efectivamente aporta datos que pueden ser utilizados para la identifica-

ción de casos agudos de infección en la práctica clínica diaria y en estudios epidemiológicos.

Por otra parte, analizando en detalle los resultados de AI para cada muestra con probable infección aguda (Tabla 2) y relacionándolos con su respectiva historia clínica, se consiguió que la primera de dichas muestras fue tomada en junio del año 2000, sin embargo al analizar los datos proporcionados por la encuesta, se encontró que la paciente tenía una muestra anterior positiva tomada en diciembre del año 1999.

Ambas muestras fueron analizadas y los resultados de AI en ambas fueron similares, 15,10% y 14,73% respectivamente, a pesar de haber transcurrido seis meses entre ellas. León y colaboradores en 1997<sup>(13)</sup> utilizando la misma técnica, describen un comportamiento serológico parecido en uno de sus pacientes y atribuyen ese resultado a variaciones de la respuesta humoral en cada individuo.

El paciente, una mujer de 68 años de edad, presentó varios síntomas de hepatitis aguda como ictericia, náuseas, decaimiento, inapetencia y cefalea a principios de noviembre del año 1999, de igual manera señaló haber sufrido hepatitis en el pasado y haber sido transfundida. Con los datos obtenidos, se puede indicar que se trató de un caso de hepatitis aguda, no muy reciente, (más de 6 meses desde la aparición de los síntomas), podría encontrarse inmunosuprimida o presentar alguna patología inmunológica ya que la dinámica de la avidez contra el VHC no fue el esperado.

La segunda muestra con un AI compatible con infección aguda, correspondió a una mujer de 54 años, de oficios del hogar, muestreada en septiembre del 2001. Según se dedujo de su historia clínica, esta paciente presentó una fase aguda sintomática (ictericia, dolor abdominal, náuseas, coluria, fiebre, decaimiento, inapetencia, cefalea y bilirrubina elevada) que comenzó cuatro meses antes de acudir al LRRV. El único factor de riesgo que manifestó fue la realización de una transfusión, pero no precisó la fecha en que ocurrió. Su AI, de 6,52% es semejante con lo reportado en otros estudios para ese lapso entre el inicio de los síntomas y la toma de la muestra<sup>(13, 14)</sup>, Por lo que se sugiere, que el presente es un caso de infección aguda sintomática.

Al igual que la muestra anterior, el paciente de la tercera muestra con un AI < 25, sufrió una fase aguda con síntomas evidentes de hepatitis (ictericia, náuseas, vómito, coluria, decaimiento, inapetencia y cefalea) y también reportó haber sido transfundido. En este caso, se trató de un hombre de 18 años, residente en una población vecina a Maracaibo, que asistió al laboratorio en febrero del 2002, 20 días después del comienzo de los síntomas. El AI calculado para este paciente fue de 6,77%, un valor muy parecido al del paciente anterior (6,52%), sin embargo, esta muestra fue tomada después de un período de tiempo menor en relación con el inicio de los síntomas, por lo que se esperaba una mayor diferencia entre los AI de ambos individuos. No obstante, ambos valores son acordes con lo establecido en otras investigaciones<sup>(13, 14)</sup>. Este caso también representa una presunta infección aguda sintomática.

A pesar de la presencia de síntomas de hepatitis, en otros cuatro pacientes, no se encontró ninguna otra muestra con AI en el rango de probable infección aguda. Revisando sus encuestas se observa que se realizaron exámenes de despistaje 6 meses después del inicio de los síntomas, muchos de los cuales remitieron espontáneamente, incluso antes de la toma de muestra.

Lo anteriormente descrito se debe a que las IgG de baja avidez, sólo permanecen en el suero alrededor de seis meses después de la seroconversión, y luego son sustituidas paulatinamente por nuevas IgG de mayor afinidad, pudiendo aumentarse así el AI del paciente a valores mayores a 50<sup>(13, 14)</sup>.

La prueba de avidez, permitió detectar una infección pasada y resuelta de manera espontánea. La paciente de 51 años de edad, refirió contagio no confirmado por el VHC, mediante transfusión en el año 1995, siendo diagnosticada como seropositiva dos años después. No presentó síntomas, ni otras complicaciones de enfermedad hepática. Recientemente, se le han realizado múltiples exámenes que sugieren que la infección ha sido resuelta, incluyendo biopsias de hígado normales en los años 1999 y 2000, resultados normales de amino-transferasas en periodos espaciados por 6 meses y PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) negativa en el año 2001.

El AI de esta paciente (38,36%) no es compatible con la existencia de una infección crónica. En cambio, se encuentra dentro de lo reseñado para individuos con infección pasada,  $44,5 \pm 12,6\%$ <sup>(14)</sup>. Según varios estudios, al controlarse espontáneamente la infección, los niveles de anticuerpos y de AI, disminuyen paulatinamente con el tiempo explicándose así la relativa baja avidez que este paciente presentó<sup>(14, 18)</sup>.

Los resultados de esta investigación de seguro reportarán múltiples beneficios a la comunidad, ya que la aplicación de las técnicas de avidez estandarizadas durante este estudio, facilitará la obtención de un diagnóstico certero de infección aguda por el VHC, y ayudará a los médicos de la comunidad zuliana a establecer pautas de tratamiento que prevengan la cronicidad y el desarrollo de patologías como cirrosis y carcinoma hepatocelular causantes de la mayoría de las muertes relacionadas con este agente viral.

Asimismo, el presente trabajo es uno de los primeros reportes de probable primoinfección por el VHC, basándose en la prueba de avidez, por lo que los datos epidemiológicos aquí expuestos resultan totalmente novedosos en nuestro medio y amplifican la información disponible acerca de la hepatitis C en el Zulia y en Venezuela.

#### **Correspondencia:**

Autor Principal: MSc. César Alfredo Cuadra Sánchez,  
(ccuadra73@hotmail.com)

Laboratorio Regional de Referencia Viroológica  
Instituto de Investigaciones Clínicas "Dr. Américo Negrete"  
Facultad de Medicina  
Universidad del Zulia  
Maracaibo - Edo Zulia  
Venezuela.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. MANDELL GL, DOUGLAS RG, BENNETT JE, et al. MANDELL, DOUGLAS, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005.
2. BIALEK SR, TERRAULT NA. The changing epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis* 2006;10(4):697-715.
3. COPPOLA N, PISAPIA R, MARROCCO C, et al. Anti-HCV IgG avidity index in acute hepatitis C. *J Clin Virol* 2007;40(2):110-5.
4. STRANSKY J, HONZAKOVA E, VANDASOVA J, et al. Clinical importance of assessment of anti-HCV IgM antibodies in chronic hepatitis C. *Acta Virol* 1996;40(2):61-5.
5. KAMAL SM, FOULY AE, KAMEL RR, et al. Peginterferon alfa-2b therapy in acute hepatitis C: impact of onset of therapy on sustained virologic response. *Gastroenterology* 2006;130(3):632-8.
6. PAUL WE. *Fundamental immunology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
7. COZON GJ, FERRANDIZ J, NEBHI H, et al. Estimation of the avidity of immunoglobulin G for routine diagnosis of chronic *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17(1):32-6.
8. PERCIANI CT, PEIXOTO PS, DIAS WO, et al. Improved method to calculate the antibody avidity index. *J Clin Lab Anal* 2007;21(3):201-6.
9. REVELLO MG, GERNA G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. *Clin Microbiol Rev* 2002;15(4):680-715.
10. PAREKH BS, MCDUGAL JS. Application of laboratory methods for estimation of HIV-1 incidence. *Indian J Med Res* 2005;121(4):510-8.
11. Fondo Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación. Código de Bioética y Bioseguridad. 2002 [citado el 02/02/2006]; disponible en <http://www.fonacit.gov.ve/bioetica.asp>
12. GRENDELL JH, MCQUAID KR, FRIEDMAN SL. *Current diagnosis & treatment in gastroenterology*. 2nd ed. New York: Lang Medical Books/McGraw-Hill; 2003.
13. LEON P, LOPEZ JA, DE ORY F, et al. Detection of low-avidity IgG antibodies in the diagnosis of primary acute infection by hepatitis C virus. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997;15(1):14-8.
14. KANNO A, KAZUYAMA Y. Immunoglobulin G antibody avidity assay for serodiagnosis of hepatitis C virus infection. *J Med Virol* 2002;68(2):229-33.
15. CUADRA-SANCHEZ C, MORONTA-PINANGO R, CORDOVA-VILLANUEVA E, et al. Seroprevalence of Hepatitis C Virus (HCV) in patients of the Regional Viral Reference Laboratory (Maracaibo, Venezuela). *Rev Gastroenterol Peru* 2005;25(3):248-53.
16. MONSALVE-CASTILLO F, GOMEZ-GAMBOA L, ALBILLOS A, et al. Hepatitis C virus in populations at risk for infection. Venezuela. *Rev Esp Enferm Dig* 2007;99(6):315-9.
17. SLEISENGER MH, FELDMAN M, FRIEDMAN LS, et al. *Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease : pathophysiology, diagnosis, management*. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006.
18. LAUER GM, WALKER BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001;345(1):41-52.