

# MANUAL DE REDACCIÓN CIENTÍFICA

*Escribir artículos científicos es fácil,  
después de ser difícil*

— Una guía práctica —

Ana M. Contreras  
Rodolfo J. Ochoa Jiménez

Prólogo  
Alberto Lifshitz Guinzberg



acontreras53@hotmail.com  
escribirarticuloscientificos@gmail.com  
www.tallerderedaccioncientifica.com

# Manual de Redacción Científica

*Escribir artículos científicos es fácil, después de ser difícil:  
Una guía práctica*

ANA M. CONTRERAS  
RODOLFO J. OCHOA JIMÉNEZ

*Prólogo*  
Alberto Lifshitz Guinzberg



Primera edición, 2010

© D.R. 2010, Ediciones de la Noche  
Madero #687, Col. Centro  
44100, Guadalajara, Jalisco

**ISBN: 978-970-764-999-6**

Impreso y hecho en México  
*Printed and made in Mexico*

A Emilio, mi esposo, y a mis hijos Diego y César, por su amor, apoyo y comprensión.  
A mis padres y hermanos, especialmente a Leticia, por el amor y cuidado que otorgó a mis hijos.  
A mis maestros, especialmente a Rafael Cueva, † Gerardo Gamba y Onofre Muñoz.  
A mis colaboradores, especialmente a Alfredo Celis.  
*Ana M. Contreras*

A mi padre, por las lecciones de ética laboral.  
A mi madre, por las lecciones de amor.  
A mi hermana, por ayudarme a aprender a leer (hace 30 años).  
A mi mujer y a mis hijos, por regalarme el mejor de los mundos posibles.  
*Rodolfo J. Ochoa-Jiménez*



# Contenido

Prólogo . . . . .	.11
Prefacio. . . . .	.13
Diez consejos para iniciarse, desarrollarse y sostenerse como investigador(a) . . . . .	.15
<b>Sección 1. La importancia de escribir artículos científicos</b>	
I. ¿Por qué es importante escribir artículos científicos? . . . . .	.19
II. Mensaje principal . . . . .	.21
<b>Sección 2. Preparando la redacción del artículo científico</b>	
III. Participantes en la redacción de artículos científicos . . . . .	.25
IV. Cómo elegir la revista para la publicación de un artículo científico . . . . .	.29
V. Diferencias entre el protocolo de investigación, el manuscrito y el artículo científico . . . . .	.31
VI. Cronograma para la redacción del artículo científico . . . . .	.75
VII. Escribir un artículo científico a partir de la presentación de un trabajo de investigación en formato oral o cartel . . . . .	.77
<b>Sección 3. Estructura y elementos del artículo científico</b>	
VIII. Anatomía de los resultados . . . . .	.83
IX. Anatomía de cuadros y figuras . . . . .	.91
X. Anatomía del resumen. . . . .	.95
XI. Anatomía de la introducción . . . . .	.99
XII. Anatomía de material y métodos . . . . .	107
XIII. Anatomía de la discusión . . . . .	115
XIV. Anatomía de la bibliografía . . . . .	123

XV. ¿Cómo elegir un título atractivo? . . . . .	129
XVI. Autorías y agradecimientos . . . . .	131

#### **Sección 4. El proceso editorial**

XVII. Procedimientos de envío del manuscrito científico . . . . .	137
XVIII. Documentos que acompañan al manuscrito . . . . .	139
XIX. Revisión por pares . . . . .	145
XX. Revisión de la prueba de galeras . . . . .	179

#### **Sección 5. Malas prácticas en investigación**

XXI. Malas prácticas en la publicación de artículos científicos. . . . .	205
--	-----

XXII. Glosario . . . . .	207
--------------------------	-----

XXIII. Referencias . . . . .	211
------------------------------	-----

#### **Anexos**

XXIV. Diferencias entre inglés americano y británico . . . . .	215
--	-----

XXV. Lista de palabras y frases útiles para la redacción de artículos científicos. . . . .	217
---	-----

XXVI. Acerca de los autores. . . . .	219
--------------------------------------	-----



## Prólogo

Cuando se contrasta el número de publicaciones, por un lado, con el de protocolos registrados y de trabajos presentados en congresos y reuniones, por el otro, se aprecia una desproporción considerable que traduce que una buena cantidad de investigaciones científicas no culminan en la publicación. Muchos indicios señalan que el factor limitante más importante es precisamente el acto de escribir el manuscrito, que muchas investigaciones se quedan sin publicar porque los autores no redactan el documento final o lo hacen de tal manera que no resulta aceptable para los cuerpos editoriales de las revistas científicas; esto evidencia la necesidad de consolidar esta área, si no es que de abordarla desde sus bases elementales. Investigar no es escribir, pero hacerlo representa una habilidad fundamental, indispensable para hacer trascender el conocimiento generado.

En el *Manual de Redacción Científica: Escribir artículos científicos es fácil, después de ser difícil. Una guía práctica*, se ilustran las vicisitudes de los investigadores en la elaboración del mensaje principal a partir de los resultados de la investigación, así como la redacción del manuscrito y la publicación del artículo científico. Todo este proceso significa una inversión considerable de tiempo, de recursos intelectuales y materiales, a veces molestias e incomodidades para los pacientes o para terceros, y siempre un gran esfuerzo de todos los participantes. No es raro que un solo estudio de investigación exija la dedicación de varios años y hasta de una vida completa. Sin embargo, no es excepcional que la investigación se frustre por dificultades en alguna de las etapas o por la falta de resultados, pero lo más lamentable es observar con qué frecuencia todo el esfuerzo no culmina porque los

participantes en la investigación carecen de habilidades para la redacción: ya hicieron todo lo demás, probablemente lo más arduo y laborioso, pero la gestación acaba en distocia que malogra el valioso producto: *la publicación del artículo científico*. Y es que el asunto no es sencillo, porque no sólo debe tenerse competencia técnica en el proceso mismo de investigación y en sus contenidos, en el conocimiento profundo de lo que concierne al tema que se indaga, sino en la gramática, la expresión escrita, la descripción literaria y la comunicación. Muchos notables investigadores han mostrado serias debilidades en estos aspectos, y algunos recurren a asesores o redactores externos. Una situación común es una autocrítica excesiva que les impide escribir o culminar el escrito. Algo parecido ocurre con los egresados de las carreras universitarias de letras, quienes son formados con mucho énfasis en la crítica de textos, por lo que muy pocos acaban escribiendo porque nunca les satisface su escrito, hasta que aprenden que “lo perfecto es enemigo de lo bueno”.

La principal limitante para la difusión y aplicación de los resultados de las investigaciones es precisamente la falta de habilidades para la redacción de artículo científico. Este manual presenta “atajos mentales”, consejos prácticos, mnemotecnias, clasificaciones, esquemas y una guía sencilla que harán que el lector descubra que la escritura del artículo científico es más fácil cuando se siguen recomendaciones específicas y técnicas probadas en la “vida real”. Por todo esto, bienvenido el *Manual de redacción científica: Escribir artículos científicos es fácil, después de ser difícil. Una guía práctica*.

*Alberto Lifshitz Guinzberg*



# Prefacio

*Los ojos ven, lo que la mente sabe*  
Ana M. Contreras

*Ni un libro, ni una película pueden transformar  
la sociedad, es suficiente con abrir los ojos*  
Yves Montand

El *Manual de redacción científica: Escribir artículos científicos es fácil, después de ser difícil. Una guía práctica*, se enfoca en el desarrollo de las habilidades para la redacción científica, es decir, el proceso que inicia al sentarse a escribir un artículo una vez que se decide que la recolección de datos sobre un trabajo de investigación ha concluido. El propósito de este manual es ayudar a los profesionales de la salud a comunicar los resultados de investigación que aportan un nuevo conocimiento, y agilizar la publicación de manuscritos en revistas con impacto científico.

Este manual es producto del trabajo de varios años de impartir el “Taller de redacción de artículos científicos en el área de la salud”. La guía que se presenta, así como los ejemplos prácticos de la vida real, son útiles para los profesionales del área de la salud que se inician en la redacción de artículos científicos; también ofrece consejos prácticos para los experimentados que deseen mejorar sus habilidades en la redacción. Este *Manual de Redacción Científica* no pretende enseñar a escribir un protocolo de investigación, tampoco presenta información para realizar el análisis estadístico, o cómo obtener recursos para el desarrollo de los protocolos de investigación; asimismo, no se aborda la redacción de publicaciones de investigación cualitativa.

El *Manual de redacción científica* incluye cinco secciones:

- *Sección 1.* Describe la importancia de escribir artículos científicos en el área de la salud y definir el mensaje principal de una publicación, alrededor del cual se desarrollan las diferentes secciones del artículo.
- *Sección 2.* Enfatiza la importancia de elegir a los colaboradores para escribir el artículo, así como la revista científica para la publicación. Presenta las diferencias entre el protocolo de investigación, el manuscrito y el artículo científico. Además se describe cómo redactar un artículo a partir de la presentación oral, en cartel o tesis en un escenario realista que se resume en un cronograma.
- *Sección 3.* Define la estructura y organización de cada una de las secciones de un artículo, incluyendo el título y las referencias bibliográficas. Presenta ejemplos prácticos de la vida real.
- *Sección 4.* Describe el trabajo editorial con énfasis en la respuesta a las recomendaciones del editor y los revisores. Se presentan ejemplos de la vida real.
- *Sección 5.* Presenta los escenarios de mala conducta en investigación con algunos ejemplos.

Por último, el manual incluye una guía rápida para la redacción del manuscrito científico en 12 tarjetas desprendibles para consulta rápida.

Hemos intentado satisfacer las necesidades de un público vasto. Por una parte, tuvimos en mente al personal de la salud del área clínica (investiga-

dores, médicos, enfermeros, químicos, trabajadores sociales, entre otros) principiantes en publicar; minimizamos la cantidad de tecnicismos, simplificamos el texto e incluso redactamos un glosario. Por otra parte, escribimos pensando en un investigador experto, quien encontrará en este manual conceptos nuevos o conceptos familiares vistos con un enfoque nuevo; de no ser así, tenemos la esperanza de que al menos éste se sentirá identificado con los métodos que proponemos para hacer más eficiente el proceso de la publicación.

Finalmente, dedicamos el libro a la gran cantidad de profesionales del área de la salud que se consideran a sí mismos “intermedios”; es decir, están recorriendo el camino entre el novato y el

experto; a aquéllos decididos a publicar el conocimiento que han generado, tenemos la esperanza de ayudarlos a realizar esta actividad de manera eficiente y organizada; y a quienes se encuentran indecisos sobre la publicación de una investigación concluida y guardada en el cajón del escritorio o en la computadora, o desalentados por el rechazo de una revista, esperamos motivarlos y ayudarlos a descubrir que difundir los resultados de la investigación en el área de la salud, *es fácil después de ser difícil*.

Ana M. Contreras  
Rodolfo J. Ochoa Jiménez

## Diez consejos para iniciarse, desarrollarse y sostenerse como investigador(a)

10. Escribe con entusiasmo los protocolos de investigación y artículos científicos.
9. Disfruta la flexibilidad de la carrera académica.
8. Fomenta la cultura social que favorezca la demanda de investigadores clínicos.
7. Maximiza la oportunidad de aprender investigación “una vez en la vida”, por ejemplo posgrado en ciencias.
5. Utiliza las herramientas de la investigación para ser mejor profesional en el área de la salud y mejor maestro: cuando se realiza investigación, se enseña bien y se atiende mejor.
5. Aprende de las críticas y sugerencias a tus trabajos de investigación para mejorar tus habilidades académicas.
4. Organiza tus proyectos de investigación para que coincidan con tus proyectos de vida, personal y familiar.
3. Piensa que tres decisiones en la vida determinan tu éxito: la pareja ideal, la línea de investigación que te apasione, y el colaborador(es) adecuado.
2. Participa activamente en la formación y consolidación de investigadores mexicanos en el área de la salud.
1. Deja un legado para la posteridad a través de tus publicaciones.



## *Sección 1*

La importancia de escribir artículos científicos





# I

## ¿Por qué es importante escribir artículos científicos?

*El mérito no es de quien hace el descubrimiento,  
es de quien lo escribe y convence al mundo*  
Modificado de William Osler

*Lo que escucho, lo olvido;  
lo que leo, lo recuerdo;  
lo que hago, lo sé*  
Modificado del Tao Te King

*Lo que escribo, lo enseño.*  
Ana M. Contreras

En la actualidad el principal vehículo de comunicación de la ciencia es el artículo científico; los resultados de las investigaciones que aportan una nueva idea o un nuevo conocimiento deben ser publicados, considerando las tres reglas de oro: tener algo que decir, decirlo y no decir nada más. Existen diferentes tipos de publicaciones (cuadro I.1).

*Cuadro I.1*  
Tipos de publicaciones científicas

---

Meta-análisis
Artículos originales (formato extenso)
Reportes breves
Revisiones sistemáticas
Revisiones narrativas
Casos clínicos
Editoriales
Cartas al editor

---

Nota: algunas revistas incluyen otro tipo de publicaciones, por ejemplo experiencias prácticas, y no necesariamente investigación original.

Los profesionales de la salud que no conocen los procedimientos de la investigación y publicación científica pueden tener la idea anticipada de que redactar artículos científicos es un proceso “fácil y rápido”. No es raro escuchar: “¿Quieres publicarlo? Siéntate, escríbelo y ya”. En contraste, una vez que se participa en el desarrollo de estudios de investigación, la mayoría de los profesionales de la salud tienen la percepción de que la redacción de artículos científicos es una de las actividades más difíciles de la investigación; esta percepción ha obstaculizado el desarrollo de una cultura científica que aporte conocimiento en el contexto científico nacional e internacional.

Existe una mezcla de motivaciones entre el personal del área de la salud para publicar los resultados de los estudios de investigación (cuadro I.2). Las dos primeras motivaciones, que se relacionan con la producción de conocimiento científico y su aplicación en la mejora de los programas de salud, se relacionan con el sentido humanista y ético de la investigación en salud.

La mayoría de los profesionales de la salud posponen el inicio de la redacción de un artículo científico porque creen que desde la primera versión deben presentar un manuscrito que satisfaga al lector; esto es un error: lo importante es sentarse a escribir cuando se tiene algo que decir (resultados de investigación que ofrecen conocimiento científico novedoso y útil). No se debe perder el tiempo preocupándose por los detalles y, al iniciar la redacción del artículo científico, no se trata de escribir bien, sino de escribir. Escribir es un arte, por lo que un artículo científico original es una

*Cuadro I.2*  
Motivaciones para publicar los resultados de investigación en el área de la salud

<i>Tipo de motivación</i>	<i>Descripción</i>	<i>Resultado</i>
Epistemológica	Los resultados aportan conocimiento científico	Conocimiento nuevo
Ética	El conocimiento generado por el estudio puede ser aplicado	Conocimiento útil
Necesidad personal	Motivación personal	Satisfacción personal
Necesidad laboral	Mantener la categoría laboral	Justificar la categoría laboral
Necesidad de mantener el estatus	Asegurar la permanencia en el Sistema Nacional de Investigadores	Justificar el estatus académico
Necesidad académica	Incrementar el currículo <i>vitae</i>	Mejorar trayectoria académica
Necesidad de recursos	Presentar resultados al organismo que patrocinó la investigación	Justificar el financiamiento
Necesidad social	Mejorar la imagen ante colegas y alumnos	Liderazgo académico

Nota: se describen en orden decreciente de relevancia, según la percepción de los autores.

obra de arte “intelectual”. Los elementos esenciales de la redacción científica moderna son la sencillez, la claridad y la simpleza. Se requiere paciencia y dedicación para escribir... escribir... y re-escribir; “No existen los buenos escritores; lo que existe son los buenos re-escritores”. Puede ser que en varias horas de trabajo sólo logremos redactar un párrafo de la introducción, o durante varios días trabajemos en un párrafo de la discusión.

Son numerosos los obstáculos que se deben vencer para lograr trasladar los resultados de una investigación en el área de la salud hasta su publicación en un artículo científico (cuadro I.3).

*Cuadro I.3*  
Factores que obstaculizan la redacción de artículos científicos

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Falta de planeación</li> <li>• Falta de tiempo</li> <li>• Desconocimiento</li> <li>• Falta de habilidad</li> <li>• Falta de apoyos</li> <li>• Falta de interés en la aplicación de resultados útiles de investigación en la mejora de programas de salud</li> <li>• Desconfianza entre el grupo de investigación por los créditos académicos o intelectuales</li> </ul>
--

La decisión de escribir un artículo científico debe ser producto de la convicción de que lo que estamos escribiendo es importante porque aporta una nueva idea o conocimiento. Si no se disfruta la redacción de un artículo científico, es mejor dedicar el tiempo a otra cosa, como estar con la familia, visitar a los amigos o atender pacientes. Una vez que se concluye el estudio de investigación, es frecuente que el investigador(es) decida presentar los resultados en formato de tesis o trabajo libre en congresos o reuniones científicas locales, nacionales y/o internacionales; pero frecuentemente no se procede a la redacción del artículo científico; por ejemplo, en el Instituto Mexicano del Seguro Social en el estado de Jalisco se registran de 200 a 300 protocolos de investigación en salud por año y se publican alrededor de 100 a 150 artículos científicos en el mismo periodo (fuente: Coordinación de Investigación en Salud, IMSS Jalisco).

La capacidad para escribir un artículo científico puede desarrollarse en los profesionales del área de la salud cuando existen tres elementos: conocimiento, aptitud y actitud. La motivación personal es el elemento más importante para lograrlo. La aptitud se desarrolla de manera natural en los profesionales del área de la salud, en quienes se generan las habilidades para el manejo de la información científica que se acumula a lo largo de los años de trabajo académico, docente o asistencial.

## II Mensaje principal

*Nuestra cabeza es redonda, para permitirle  
al pensamiento, cambiar de dirección*

Francis Picabia

La identificación del mensaje principal es crítica cuando se inicia la redacción del artículo científico para comunicar resultados de la investigación que ha concluido; este paso es esencial y con frecuencia se ignora.

Cuando se elabora un protocolo de investigación, la pregunta de investigación determina el diseño y los métodos que deben utilizarse en el estudio; pero hay que resistir la tentación de enfocar el manuscrito en el formato del protocolo, es

decir, que el título y el objetivo se redacten como fueron propuestos en el proyecto. Se deben revisar de manera cuidadosa y reflexiva los resultados de la investigación, analizar los cuadros y figuras a partir de los datos del estudio para encontrar información útil y novedosa acerca del tema de estudio. *Se debe escribir el mensaje principal del artículo en una frase; esto permite tener claridad en el mensaje principal a partir de los resultados de la investigación y determina el éxito en la redacción del artículo científico (figura II.1).*

El momento y forma para definir el mensaje principal puede surgir durante una sesión académica; o bien, cuando preparamos la presentación de los resultados de una investigación para un con-

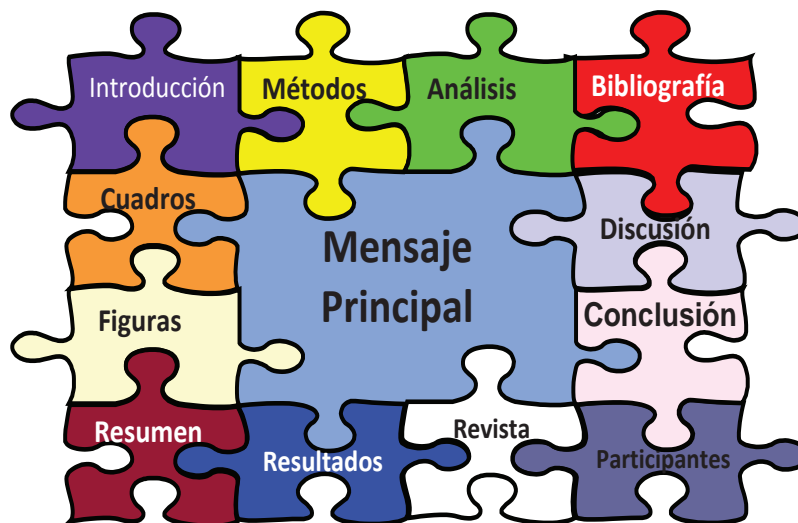


Figura II.1. Todos los elementos de un artículo científico dependen del mensaje principal.

greso, conferencia o un trabajo en cartel: son excelentes oportunidades para identificar los resultados nuevos y útiles de un estudio de investigación (figura II.2).

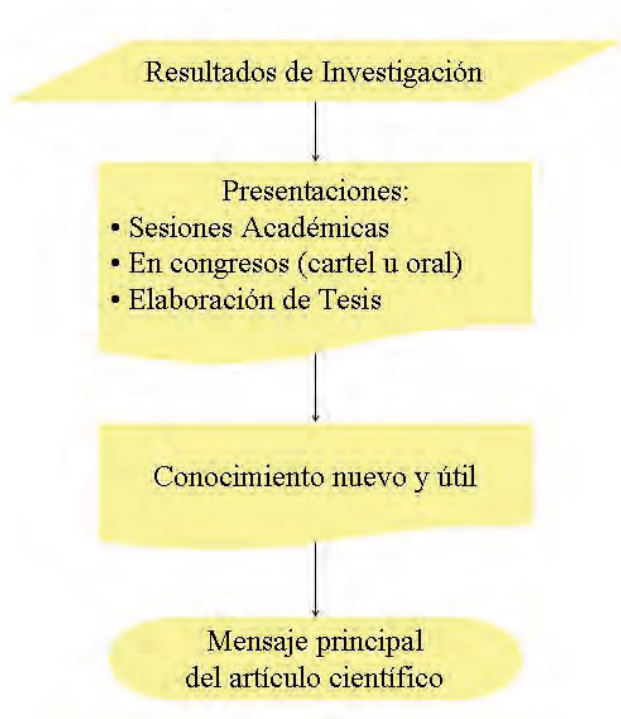


Figura II.2. Definición del mensaje principal.

A partir del mensaje principal se deben elegir las revistas “candidatas” para el envío del manuscrito; es decir, ¿a quién le interesa conocer nuestro estudio?, ¿para quién es útil esta información? ¿El

estudio debe ser publicado en una revista nacional o internacional?

Estas preguntas deben ser contestadas de manera honesta y realista por los investigadores que participan en la redacción del artículo científico. Aun cuando nosotros sabemos que los resultados son útiles, debemos hacer el ejercicio pensando como piensan los editores de las revistas, para elegir con asertividad la revista a donde enviaremos el manuscrito.

Es importante señalar que no es suficiente que el autor(es) considere el mensaje principal interesante. Debe preguntarse: ¿lo considerará interesante el editor de la revista? Se deben conocer las revistas científicas relacionadas con el tema de investigación. El mensaje principal debe presentar *conocimiento nuevo y útil* en el tema de estudio; esto atraerá la atención del editor y su interés por publicar el artículo. Es conveniente compartir con los coautores la elección del mensaje principal y la revista elegida para publicar el artículo, de preferencia por escrito; esto es fácil con la disponibilidad de la comunicación electrónica, y se resuelve con un correo electrónico (siempre es conveniente conservar esta información hasta que se publique el artículo).

La sistematización de los procesos para escribir un artículo científico no debe limitar la espontaneidad y creatividad de los autores; el proceso creativo intelectual es dinámico, por lo que debemos incluir diferentes enfoques en la interpretación de los resultados de la investigación que permitan elaborar el mensaje principal.

## *Sección 2*

Preparando la redacción del artículo científico



### III

## Participantes en la redacción de artículos científicos

*En la redacción de artículos científicos, como en el baile, los logros dependen del acompañante*  
Rodolfo J. Ochoa-Jiménez

*¡Qué solos estamos cuando en ciencia se trabaja!*  
Ana M. Contreras

La redacción de artículos científicos en el área de la salud requiere un entrenamiento específico guiado por profesionales con experiencia. Los programas académicos para la formación de recursos humanos en México incluyen la realización de estudios de investigación, que se presentan en formato de tesis para la obtención de diplomas (ejemplo, especialistas) o grados (maestría y doctorado); sin embargo, con frecuencia no existen actividades específicas para el desarrollo de las habilidades necesarias para escribir artículos científicos, aun en los programas de posgrado de las universidades.

Existen muchos trabajos científicos de calidad “guardados en un escritorio” o archivados en una computadora. Esto ocurre porque la redacción y la publicación de artículos científicos no se han considerado de manera formal en las instituciones de salud. En la actualidad es difícil imaginar a un investigador solitario que desarrolle un proyecto de investigación; lo común es que un grupo de trabajo lleve a cabo un estudio de investigación (por ejemplo, la planeación, la obtención de recursos, la ejecución y el análisis de datos). En contraste, la redacción de un artículo científico es una actividad “solitaria” que realizan dos o tres participantes. La calidad de un artículo científico está determinada

por el autor principal que redacta el manuscrito y la mejor manera de lograr la redacción de un artículo científico de calidad es con la colaboración de uno o dos coautores que compartan el entusiasmo e interés en la publicación de los resultados de una investigación; esta actividad puede desarrollarse de manera eficiente entre un tutor y un alumno —por ejemplo— en los programas de residencias médicas o de maestrías y doctorados.

La elección adecuada del colaborador(es) en la redacción, es crucial; los participantes deben asumir la responsabilidad de redactar el manuscrito y el compromiso de realizar todo el proceso editorial hasta lograr la publicación del artículo (cuadro III.1).

*Cuadro III.1*  
Participantes en la redacción  
del artículo científico

- 
- Experto(a) en el tema – investigador(a) o profesional en el área de la salud
  - Experto(a) en estadística – investigador(a) o profesional en el área de la salud
  - Personal en formación (residentes de especialidad médica, pasantes en servicio social y alumnos de maestría o doctorado)\*
- 

\* Personal de las diferentes áreas de la salud, por ejemplo: medicina, enfermería, trabajo social, entre otras.

Los autores de un artículo científico deben estar preparados para que sus coautores no respondan inmediatamente, ni siquiera cuando se trata de solicitudes simples como firmar un formato o enviar un mensaje de correo electrónico. Esto es

frecuente especialmente en lugares donde las publicaciones científicas se perciben como de importancia secundaria. Es conveniente que el autor principal, que redacta el manuscrito, acompañe los envíos de material de trabajo por *e-mail* con llamadas telefónicas pertinentes u otro tipo de recordatorio para asegurarse de que los coautores reciban y revisen el material.

Es necesario que se implementen programas de capacitación para la redacción y publicación de artículos científicos en las instituciones públicas y privadas. A continuación se describe el “Programa de Tutoría de Residentes de Especialidades Clínicas en Investigación” que fue implementado por las Coordinaciones de Investigación y Educación en Salud en la Delegación Jalisco del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) del año 2003 a 2008. El programa estuvo dirigido a los médicos residentes durante su formación para obtener el diploma de especialistas en áreas clínicas (cirugía general, epidemiología, gineco-obstetricia, medicina familiar, medicina interna y pediatría). El objetivo principal del programa fue lograr participación del personal en formación en la elaboración de protocolos de investigación y en la redacción del manuscrito científico y su publicación. Los alumnos del segundo año de la residencia médica, con aptitud y actitud para la investigación, fueron invitados por los profesores de los cursos de especialización médica para integrarse a un “Seminario de Metodología de la Investigación” (una sesión semanal de tres horas durante un semestre) desde el segundo año de la residencia médica. Se eligieron investigadores clínicos (IMSS) como tutores y se ofreció a los participantes integrarse a la línea de investigación del tutor; durante el seminario se elaboró el protocolo de investigación. Al inicio del último año de la especialidad médica se realizó un examen de conocimientos en investigación para elegir a los mejores alumnos, a quienes se les ofreció una estancia de tiempo completo durante seis meses con el tutor para aprender a redactar un artículo científico.

Los resultados del “Programa de Tutoría de Residentes de Especialidades Clínicas en Investigación” se evaluaron en forma cuantitativa con los indicadores de productividad científica institucionales (cuadro III.2); adicionalmente, se realizó una evaluación cualitativa a los alumnos y tutores participantes del programa (cuadro III.3).

### Cuadro III.2

Evaluación cuantitativa del Programa de Tutoría de Residentes de Especialidades Clínicas en Investigación 2003-2007\*\*

Especialidad	Número de alumnos	Artículos originales	Artículos enviados a las revistas	Capítulos en libros	Financiamiento de proyectos	Premios y distinciones	Inscripción a maestría o doctorado	Subespecialidad	Calificado como investigador (IMSS)	Promovido en el SNI*
Cirugía general	8	14	2	1	2	4	1	5	2	-
Epidemiología	3	2	-	-	-	-	3	-	1	-
Gineco-obstetricia	7	6	1	1	-	2	-	-	-	-
Medicina familiar	12	6	3	3	-	1	1	-	-	-
Medicina interna	8	4	3	3	3	8	2	3	-	1
Pediatría	6	1	2	1	2	-	2	4	-	-
Total	44	33	11	9	7	15	7	12	3	-

\* Datos actualizados a febrero de 2008.

\*\* Sistema Nacional de Investigadores.

Los resultados del “Programa de Tutoría de Residentes de Especialidades Clínicas en Investigación”, en el que se logró que el personal en formación de las especialidades clínicas realizara investigación y publicaciones, nos permiten recomendar este tipo de estrategias en las instituciones de salud para incrementar el número y la calidad de las publicaciones científicas, así como la formación de científicos clínicos en México.



*Cuadro III.3*  
Evaluación cualitativa del Programa Programa de Tutoría de Residentes  
de Especialidades Clínicas en Investigación 2003-2007

---

*Residentes de Especialidades Clínicas (n = 23, 52%)*

---

Interacciones trascendentes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Con el tutor referido como un modelo por su actitud y competencias</li> <li>• Participación multidisciplinaria de otros profesionales (químicos, trabajadores sociales, enfermeras) y en algunos casos interacción con investigadores en el extranjero</li> </ul>
Experiencias vivenciales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Motivación para continuar en el campo de la investigación</li> <li>• Fortalecimiento de los valores (ejemplo, responsabilidad y compromiso institucional)</li> </ul>
Otros elementos cualitativos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interés en el campo de la investigación clínica</li> <li>• Compromiso para el desarrollo de proyectos institucionales en áreas prioritarias</li> <li>• Deseo de ingresar a los programas de maestría y doctorado</li> </ul>

---

*Investigadores-tutores (n = 8, 100%)*

---

Interacciones trascendentes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desarrollo de experiencia docente</li> <li>• Compartir el desarrollo de proyectos de investigación hasta su culminación (publicación) con personal en formación en áreas clínicas</li> </ul>
Experiencias vivenciales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los residentes son autores determinantes para el logro de la publicación y se les reconoce como primeros o segundos autores</li> <li>• Identificación de médicos residentes con capacidad para investigar</li> </ul>
Otros elementos cualitativos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La eficiencia del programa está asociada a la incorporación de residentes a grupos con líneas de investigación consolidadas</li> <li>• Los residentes se incorporan a proyectos en diferentes etapas, lo que les permite participar en propuestas de investigación, análisis y publicaciones</li> <li>• El programa favorece el desarrollo de los alumnos en el ámbito académico y profesional (ingreso a los programas de maestría y doctorado)</li> <li>• Se consolida la “identidad del investigador clínico joven”</li> </ul>

---

Los números en paréntesis se refieren al número de encuestados y el porcentaje del total de participantes en el programa.



## IV

# ¿Cómo elegir la revista para la publicación de un artículo científico?

*Escribir y publicar son cosas imprescindiblemente unidas:  
o uno escribe, y por lo tanto, publica,  
o gusta tan sólo de las bellas letras,  
y por lo tanto, le basta con leer.*  
Fernando Savater

La producción de conocimiento científico a partir de los estudios de investigación tiene que ver con la capacidad del investigador para interpretar los resultados; y por otro lado, la publicación del artículo científico requiere, además, elegir la revista adecuada. La clave para lograr el objetivo es escribir un artículo que el editor de la revista elegida desee publicar. Es esencial que el artículo tenga un fundamento científico sólido, pero si éste no se redacta de manera adecuada y atractiva, pensando en el lector (es decir, la audiencia de la revista que elegimos) difícilmente se logrará el objetivo: “que nuestro artículo se publique”.

Lograr la publicación de un artículo científico es un desafío “académico”, con elementos diferentes de los que ocurren durante la atención de enfermos. La meta final es lograr que el editor se interese por el artículo; es importante elegir una revista entre dos a tres idóneas para la publicación; se debe conocer el estilo de la revista y los lectores con que cuenta ésta para presentar el manuscrito con la redacción adecuada.

El inglés es actualmente el idioma principal para realizar la comunicación y difusión del conocimiento científico en el mundo; en el *Manual de redacción: Escribir artículos científicos es fácil después de ser difícil. Una guía práctica* utilizamos ejemplos

de artículos publicados en inglés y hay secciones específicas para asistir en la redacción en lengua inglesa. El personal del área de salud que tiene como lengua nativa el español puede elegir entre varias posibilidades al redactar artículos en inglés:

- Redactar el manuscrito en español y realizar la traducción al inglés cuando la versión esté completa y lista para enviarse a la revista.
- Redactar el manuscrito en español y enviarlo a traducción al inglés con expertos cuya lengua nativa es el inglés, y proceder al envío a la revista.
- Redactar el manuscrito en inglés y enviar solamente a corrección de estilo a expertos cuya lengua nativa es el inglés (opción preferida por los autores de este manual).

### **Elección de la revista para la publicación del artículo**

Una vez que tenemos claro el mensaje principal y elegimos un colaborador(es), se debe definir la revista a la que se enviará el manuscrito. Una buena elección de la revista resulta crítica para lograr el objetivo de la publicación: la decisión debe tomarla quien(es) asume la responsabilidad de redactar el manuscrito; siempre es conveniente que el manuscrito sea revisado por una persona que no haya participado en el estudio, con perfil similar a los lectores de la revista elegida, y considerar cuidadosamente sus opiniones.

*Cuadro IV.1*  
Factores a considerar para elegir  
la revista apropiada

---

Especialidad o disciplina
Área de investigación
Área básica o clínica
Idioma
Índice de impacto
Distribución nacional o internacional

---

Se recomienda elegir dos o tres revistas en orden decreciente de relevancia; es decir, el manuscrito se enviará a la revista definida en primer lugar; si se rechaza, se enviará a la segunda revista elegida, y así sucesivamente. Este orden es arbitrario y puede ser determinado por el índice de impacto; por ejemplo, con el manuscrito “Very low hepatitis C antibody levels predict false-positive results and avoid supplemental testing”, las revistas elegidas y las decisiones editoriales fueron:

*Annals of Internal Medicine*

Factor de impacto 10: rechazó el artículo.

*Archives of Internal Medicine*

Factor de impacto 8: rechazó el artículo.

*Transfusion*

Factor de impacto 3.4: aceptó el artículo.

Una vez que se ha elegido la revista, pregúntese ¿hay alguna razón (además del índice de impacto) por la que esta revista es más adecuada? Sea realista o perderá el tiempo; por otra parte, sea ambicioso o su estudio de investigación no logrará el impacto que probablemente merece. Recuerde

siempre imitar el estilo de la revista elegida: cuando se hace esto, los editores se dan cuenta de que los autores revisaron artículos de su revista y la guía para autores, y principalmente que la edición y las correcciones posteriores del manuscrito serán menores y más rápidas, dado que los autores ya conocen el formato de la revista. Algunos editores consideran una *falta de cuidado* no presentar el manuscrito en el formato solicitado y, en algunos casos, el manuscrito será rechazado sin revisión.

### Guía para autores

Los editores de las revistas científicas han definido recomendaciones específicas, dirigidas a los autores, acerca de cómo elaborar y enviar los manuscritos para su publicación. Éstas se denominan “guía para autores” y usualmente están disponibles en formato impreso y electrónico y se actualizan periódicamente. Algunas guías para autores son extensas (*American Journal of Microbiology* o *New England Journal of Medicine*), mientras que otras son breves (*Revista de Medicina Interna de México*).

Previo al inicio de la redacción del artículo científico, se debe revisar exhaustivamente la guía para autores de la revista que se eligió, así como los artículos publicados recientemente. Es importante:

1. Resumir los puntos más importantes de la guía para autores (formato y extensión del manuscrito y de cada una de sus secciones).
2. Tener siempre disponible la guía para autores durante la redacción del manuscrito, para consultar y aclarar rápidamente cualquier duda.

## V

# Diferencias entre el protocolo de investigación, el manuscrito y el artículo científico

Un estudio de investigación se realiza a partir de un protocolo; en la actualidad, los profesionales de la salud tienen la oportunidad de participar en el proceso de la planeación o ejecución de un protocolo de investigación, ya sea durante su formación académica, o bien en el desempeño de sus actividades laborales en una institución de salud. La calidad de un estudio de investigación se relaciona directamente con la concepción de la pregunta de investigación y la metodología para el desarrollo del estudio; pero la calidad de un artículo científico,

además de depender de la calidad de la investigación, está determinada por la calidad de la redacción (cuadro V.1).

La versión no editada (o no publicada) de un artículo científico es el *manuscrito*; éste es el nombre del documento que redacta el investigador (ejemplo 1); existen diferencias entre el protocolo de investigación, el manuscrito (ejemplo 1) y el artículo científico (ejemplo 2) en el formato, el contenido de las secciones y la extensión (figura V.2).

Investigación de buena calidad + Redacción de mala calidad  <i>Sin difusión</i>	Investigación de buena calidad + Redacción de buena calidad  <i>Difusión e impacto</i>
Investigación de mala calidad + Redacción de mala calidad  <i>Sin difusión</i> <i>Sin impacto</i>	Investigación de mala calidad + Redacción de buena calidad  <i>Difusión</i> <i>Sin impacto</i>

Figura V.1. La relación entre la calidad de la investigación y la redacción de un manuscrito se muestra en cuatro escenarios posibles.

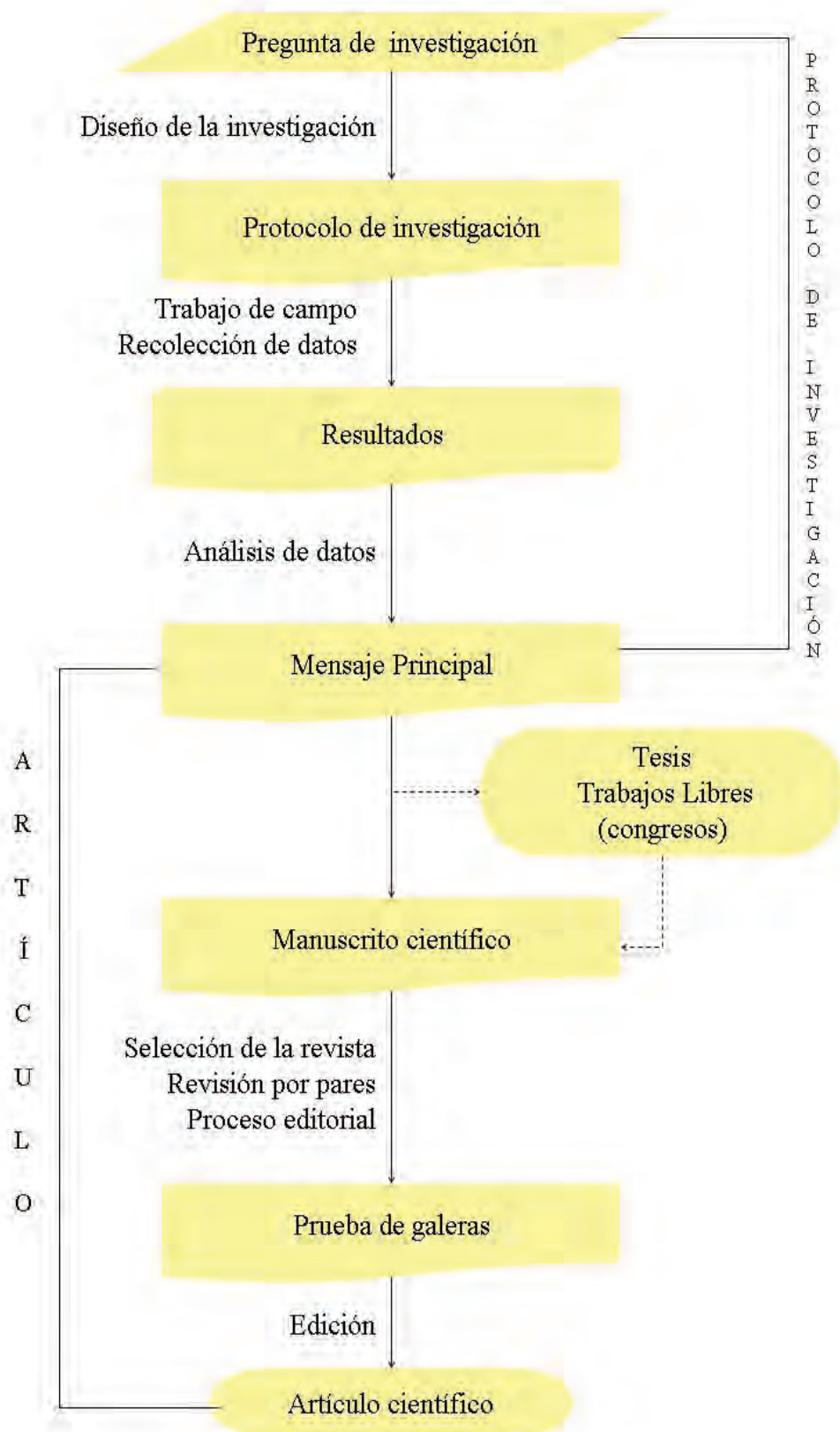


Figura V.2. Diferencias entre el protocolo de investigación y el artículo científico.

*Cuadro V.1*  
Diferencias entre el protocolo de investigación, el manuscrito y el artículo científico

<i>Sección</i>	<i>Protocolo</i>	<i>Manuscrito</i>	<i>Artículo</i>
Título	Relacionado con la pregunta de investigación <i>1/8 de cuartilla*</i>	Describe el mensaje principal <i>1/8 de cuartilla</i>	Describe el mensaje principal <i>1/8 de cuartilla</i>
Resumen	Sintetiza la información del protocolo <i>2 a 4 cuartillas</i>	Sintetiza las secciones básicas del estudio 250 palabras <i>1 cuartilla</i>	Sintetiza las secciones básicas del estudio 250 palabras <i>½ cuartilla</i>
Introducción	Tema de Investigación <i>1-2 cuartillas</i>	Lo que se sabe Lo que no se sabe Lo que el estudio va a aportar (objetivo-s) <i>1-2 cuartillas</i>	Lo que se sabe Lo que no se sabe Lo que el estudio va a aportar (objetivo-s) <i>½ cuartilla</i>
Marco teórico	Revisión de la bibliografía nacional e internacional sobre el tema de investigación <i>8-10 cuartillas</i>		
Planteamiento del problema y justificación	Explicar por qué es necesario realizar el estudio <i>1 cuartilla</i>		
Pregunta de investigación	El cuestionamiento en el que se basa el protocolo  <i>1 cuartilla</i>		
Objetivos			
Hipótesis			
Material y métodos	Describe los procedimientos y características de la población de estudio <i>8 a 10 cuartillas</i>	Describe los procedimientos y características de la población de estudio <i>2-4 cuartillas</i>	Describe los procedimientos y características de la población de estudio <i>1 cuartilla</i>
Resultados		Presenta los resultados en relación con el mensaje principal y resultados secundarios <i>3-6 cuartillas</i>	Presenta los resultados en relación con el mensaje principal y resultados secundarios <i>1 – 2 cuartillas</i>
Cuadros y figuras		Clarifica los resultados <i>4-8 cuartillas</i>	Clarifica los resultados <i>1-2 cuartillas</i>
Discusión		Interpreta los resultados y contextualiza el mensaje principal con base en el conocimiento científico global <i>4-6 cuartillas</i>	Interpreta los resultados y contextualiza el mensaje principal con base en el conocimiento científico global <i>2 cuartillas</i>
Bibliografía	Describe la información científica relevante publicada previamente <i>4-5 cuartillas</i>	Cita las publicaciones más relevantes y actualizadas relacionadas con el mensaje principal <i>3-5 cuartillas</i>	Cita las publicaciones más relevantes y actualizadas relacionadas con el mensaje principal <i>1-2 cuartillas</i>
Anexos	Cuestionario, consentimiento informado, financiamiento, otros <i>10-12 cuartillas</i>		
Información complementaria			Agradecimientos, conflicto de intereses, tipo de participación de cada autor <i>1 cuartilla</i>
Total de cuartillas	35-45	18-32	8-10

Cuartilla (*sheet, page*): vista frontal de una página y su contenido. Una hoja consta de dos cuartillas.



### Ejemplo 1. Manuscrito científico

#### Very Low Hepatitis C Antibody Levels Predict False Positive Results and Avoid Supplemental Testing

1. Ana M. Contreras. Health Research Council in Jalisco State, Mexican Institute of Social Security. Pedro de Alarcón 45, Casa 61, Jardines Vallarta, Zip Code 45120. Zapopan, Jalisco, México. E-mail: [acontreras53@hotmail.com](mailto:acontreras53@hotmail.com)
2. Claudia M. Tornero-Romo. Department of Internal Medicine, Specialties Hospital, West National Medical Center, Mexican Institute of Social Security, Belisario Domínguez 1000, Colonia Independencia. Zip Code 44340. Guadalajara, Jalisco; México. E-mail: [claudiatr27@hotmail.com](mailto:claudiatr27@hotmail.com)
3. José G. Toribio. Department of Internal Medicine, Specialties Hospital, West National Medical Center, Mexican Institute of Social Security, Belisario Domínguez 1000, Colonia Independencia. Zip Code 44340. Guadalajara, Jalisco, México. E-mail: [joseinter27@hotmail.com](mailto:joseinter27@hotmail.com)
4. Alfredo Celis. Medical Research Unit, Specialties Hospital, West National Medical Center. Mexican Institute of Social Security. Belisario Domínguez 1000, Colonia Independencia. Zip Code 44340 and Public Health Department, Health Sciences Center, Guadalajara University. Sierra Mojada 950. Colonia Independencia. Zip Code 44340. Guadalajara, Jalisco, México. E-mail: [alfredo\\_celis@yahoo.com](mailto:alfredo_celis@yahoo.com)
5. Axel Orozco-Hernández. Health Research Coordination in Jalisco state, Mexican Institute of Social Security. Belisario Domínguez 1000, Colonia Independencia. Zip Code 44340. Guadalajara, Jalisco; México. E-mail: [axeloh@yahoo.com](mailto:axeloh@yahoo.com)
6. P. Kristian Rivera. Department of Internal Medicine, Specialties Hospital, West National Medical Center, Mexican Institute of Social Security, Belisario Domínguez 1000, Colonia Independencia. Zip Code 44340. Guadalajara, Jalisco; México. E-mail: [kristianrivera@hotmail.com](mailto:kristianrivera@hotmail.com)





*Ejemplo 1. Manuscrito científico  
(continuación)*

7. Claudia Méndez. Department of Internal Medicine, Specialties Hospital, West National Medical Center, Mexican Institute of Social Security, Belisario Domínguez 1000, Colonia Independencia. Zip Code 44340. Guadalajara, Jalisco; México. E-mail: [cmendezmmd@gmail.com](mailto:cmendezmmd@gmail.com)
8. M Isabel Hernández-Lugo. Central Blood Bank, Specialties Hospital, West National Medical Center, Mexican Institute of Social Security, Belisario Domínguez 1000, Colonia Independencia. Zip Code 44340. Guadalajara. Jalisco; México. E-mail: [isahelu@prodigy.net](mailto:isahelu@prodigy.net)
9. Laura Olivares. Molecular Diagnostic Laboratory, Specialties Hospital, West National Medical Center, Mexican Institute of Social Security, Belisario Domínguez 1000, Colonia Independencia. Zip Code 44340. Guadalajara. Jalisco; México. E-mail: [laura\\_patriciaolivares@yahoo.com.mx](mailto:laura_patriciaolivares@yahoo.com.mx)
10. Martha A. Alvarado. Epidemiological Reference Laboratory. Mexican Institute of Social Security. Belisario Domínguez 1000, Colonia Independencia. Zip Code 44340. Guadalajara. Jalisco; México. E-mail: [martha\\_alvarado@yahoo.com](mailto:martha_alvarado@yahoo.com)

Corresponding author and author to receive reprint request:

Ana M. Contreras. Health Research Council in Jalisco State, Mexican Institute of Social Security. Pedro de Alarcon No. 45, casa 61, Residencial Porta Magna, Jardines Vallarta. Zip Code 45120. Zapopan, Jalisco, México. Phone: (52) (33) 38542949; fax: (52) (33) 36170060 extension 31150; e-mail: [acontreras53@hotmail.com](mailto:acontreras53@hotmail.com)

Grant support by National Council of Science and Technology: cosHCVir study, SALUD-2005-01-14158 and an unrestricted educational grant from Grupo Roche Syntex de Mexico.

Running Title: Very Low Hepatitis C Antibody Levels Avoid Supplemental Testing



*Ejemplo 1. Manuscrito científico  
(continuación)*

**ABSTRACT**

**BACKGROUND:** False positive results for hepatitis C antibody (anti-HCV) occur with unacceptable frequency in low-prevalence populations. The purpose of this study was to determine whether very low levels of anti-HCV can identify false positive results and avoid the need for supplemental testing.

**STUDY DESIGN AND METHODS:** Using receiver-operating characteristic curve, we determined the cutoff point that identifies the major proportion ( $\geq 95\%$ ) of false positive results, with a minor proportion ( $< 5\%$ ) of true positive anti-HCV results. The Ortho VITROS Anti-HCV assay was used to detect the antibodies. The RIBA 3.0 and HCV RNA tests were performed on all included donors. RIBA 3.0 is the gold standard for identifying false positive antibody results. Samples with negative or indeterminate RIBA 3.0 results without viremia were defined as false positive anti-HCV results.

**RESULTS:** Between July 2002 and September 2006, 649 anti-HCV-positive blood donors were identified. A signal-to-cutoff (S/CO) ratio of  $< 4.5$ , defining very low levels, was the optimal cutoff point to identify false positive results; 315 of 322 samples with very low levels were false positive anti-HCV results (97.8%; 95% CI, 95.8 to 99.0) and seven were true positive (2.2%; 95% CI, 1.0 to 4.3). Viremia was detected in none of them. A direct relationship was observed between positive supplemental testing and increased antibody levels in the other 327 samples.

**CONCLUSION:** The high prediction of false positive anti-HCV results using very low levels by the Ortho VITROS Anti-HCV assay, safely avoids the need for supplemental testing.

**Key Words:** Hepatitis C screening, Anti-HCV, S/CO ratio, unwarranted notifications.



*Ejemplo 1. Manuscrito científico  
(continuación)*

## **INTRODUCTION**

Routine screening for hepatitis C antibody (anti-HCV) is a recommended practice in blood banks around the world to ensure safe blood.<sup>1,2</sup> It is also the initial test in the diagnosis of people at risk of acquiring HCV infections and in patients with clinical manifestations of chronic liver disease. Despite the accuracy of third-generation immunoassays in detecting antibodies and the high reliability of the automated equipment,<sup>3-7</sup> false positive anti-HCV results occur at unacceptable frequencies (15% to 62%), predominantly in low-prevalence populations, such as blood donors, students, the general population, and health care workers.<sup>8,9</sup> In the absence of viral replication, more specific serological testing with RIBA is necessary to identify false positive results, particularly in a low-prevalence population, when the risk factors for hepatitis C are not evident. Although current recommendations indicate reflex supplemental testing for all positive anti-HCV samples, the availability of supplemental testing in clinical laboratories and blood banks is limited because of its high cost and the requirement for qualified personnel and specialized equipment. Therefore, most laboratories report positive results based only on the antibody and do not verify these results with more specific testing.<sup>8</sup> On the other hand, RIBA also has additional disadvantages, such as the variable proportion of indeterminate results,<sup>10,11</sup> and the extended time required for its execution. Therefore, its use is not currently recommended.<sup>12-16</sup>

Interestingly, the immunoassays that detect antibodies directed against HCV differ according to the generation and principles of the tests. The first-generation assays (version 1.0) have been available since 1990 and detect the recombinant antigen c100-3, located in the nonstructural region NS4.<sup>13,14</sup> The second-generation assays (version 2.0), implemented in 1992, also detect core and NS3 region antigens, whereas the third-generation assay (version 3.0), approved in 1996, also detects the NS5 region. The differences among the principles are related to the markers that reveal the antigen-antibody complexes (e.g., immunoenzymatic assays by color, chemiluminescence assays by light, and microparticle-based enzyme immunoassays by



*Ejemplo 1. Manuscrito científico  
(continuación)*

fluorescence).<sup>17</sup> The antibodies are detected in a semiquantitative manner with a ratio that is obtained by dividing the OD of the analyzed sample by a cutoff value, the signal-to-cutoff (S/CO) ratio.<sup>8</sup> Currently, seven immunoassays are available: Abbott Anti-HCV EIA 2.0, Ortho Anti-HCV version 3.0 ELISA, Abbott AxSYM Anti-HCV, Ortho VITROS Anti-HCV, Bayer ADVIA Centaur Anti-HCV, Abbott PRISM Anti-HCV, and Abbott ARCHITECT Anti-HCV. The Ortho VITROS Anti-HCV is a new, third-generation, automated, enhanced chemiluminescence assay, which is more sensitive and specific than the other immunoassays, and its use has been increasing.<sup>18</sup> The value of the S/CO ratio is directly related to the antibody concentration and lower levels (S/CO ratios < 8), have been associated with false positive results and higher levels with true positive results for the antibody, independent of the prevalence of hepatitis C.<sup>8</sup> The objective of our study was to determine whether very low levels of antibody detected with the Ortho VITROS Anti-HCV assay can identify false positive results and avoid the need for supplemental testing of blood donors.



*Ejemplo 1. Manuscrito científico  
(continuación)*

## **MATERIAL AND METHODS**

This study was performed between July 2002 and September 2006 in the Blood Bank in Guadalajara, Jalisco, Mexico. This center serves approximately to 2,948,374 users and recruits 30,000 donors annually at Jalisco State. The Institutional Review Board approved the study and the participants gave their informed consent.

### **Patient Sample**

Blood donors positive for anti-HCV during the study period were potentially eligible. These donors were contacted by telephone, telegram, or domiciliary visit, and we included only those who agreed to participate. Subjects with one or more of the following were excluded: incomplete supplemental testing, or coinfection with HBV or HIV. After providing their written informed consent and before supplemental testing (RIBA 3.0 and HCV RNA), the donors were interviewed with a questionnaire, specifically designed for this study, that addressed age, sex, education level, and hepatitis C risk factors.

### **Laboratory Methods**

Antibody level was determined with the Ortho VITROS Anti-HCV Assay (Ortho Clinical Diagnostics, Raritan, New Jersey). The assay was interpreted according to the manufacturer's recommendations. Repeatedly reactive samples were considered positive when the S/CO ratio was  $\geq 1$  and negative when it was  $< 0.90$ . Results  $\geq 0.90$  but  $< 1$  were considered a gray zone and were retested to define their reactivity. The immunoassay S/CO ratio result was recorded directly from the automated equipment.

In our study, another two samples of venous blood were collected: one in a 7 mL Vacutainer tube for the RIBA 3.0 test and the other in a 5 mL Vacutainer PPT tube (Beckton Dickinson Co., Franklin Lakes, New Jersey) prefilled with 0.5 mL of K<sub>2</sub> EDTA for the HCV RNA test. The



*Ejemplo 1. Manuscrito científico  
(continuación)*

EDTA-plasma was separated from the cellular components within 2–6 hours of collection. The storage of EDTA-plasma between 2 °C and 5 °C was limited to 72 hours; for longer storage, it was frozen at –70 °C. The RIBA 3.0 test (SIA HCV 3.0, Chiron Corp., Emeryville, California) identifies antibodies directed against both structural antigens (core, c22 synthetic peptide) and nonstructural antigens (NS3, c33c recombinant protein; NS4, mixed 5.1.1, and c100 peptides; and NS5 recombinant protein), and is deemed positive when two or more bands show reactivity, indeterminate with only one reactive band, and negative with no reactivity. The number and type of bands were specified in the samples with positive or indeterminate RIBA 3.0 results.

Individual qualitative HCV RNA tests were performed using the reverse transcription–polymerase chain reaction with a commercially available semiautomated method (Cobas Amplicor HCV Test, version 2.0, Roche Molecular Systems, Inc., Branchburg, New Jersey), which has a lower limit of detection of 50 IU per mL. The qualitative HCV RNA result was reported as positive or negative. The tests were carried out according to the manufacturer’s instructions.

### **Definitions**

Positive anti-HCV: indicates that the specimen tested is repeatedly reactive and describe the final interpretation of screening immunoassay test results.

False positive anti-HCV: samples with negative or indeterminate RIBA 3.0 results and HCV RNA negativity.

True positive anti-HCV: samples with positive RIBA 3.0 results with or without positive HCV RNA, and in cases with indeterminate RIBA 3.0, with positive HCV RNA. A diagnosis of ongoing infection was established with evidence of viral replication by positive HCV RNA.

### **Follow-up**

The RIBA-3.0-positive blood donors without viral replication were followed up with an HCV



*Ejemplo 1. Manuscrito científico  
(continuación)*

RNA test every three months to detect intermittent viremia. Patients with ongoing HCV infections were further evaluated at clinical departments, where they received treatment when it was indicated. The blood donors with false positive antibody results were informed and they received no further follow-up.

**Statistical Analysis**

With the receiver-operating characteristic curve, the cutoff point was defined as the optimal level of antibody (S/CO ratio) that identified false positive results, using the RIBA 3.0 test as the gold standard. We calculated the means and standard deviations for age, and proportions for sex, hepatitis C risk factors, and false positive results. Negative predictive value, sensitivity, and specificity, as well as negative and positive likelihood ratios, each with their exact 95% CIs, were calculated for the optimal cutoff point. Because levels of antibody do not have a normal distribution, the S/CO ratio was expressed as the mean and 25th, 50th and 75th percentiles.

Hypotheses were tested with Student's *t* test, the Mann–Whitney *U* test, and the  $\chi^2$  test.

Differences were considered significant at  $P < 0.05$ . We calculated that a sample size of 584 participants was required for the lower boundary of the associated 95% CI to identify 95% of the false positive anti-HCV results. The actual sample size (649) was 11.1% higher than the calculated necessary sample size. We performed all analyses using SPSS, version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).



### Ejemplo 1. Manuscrito científico (continuación)

## RESULTS

### Study Sample Characteristics

During the study period, 115,360 blood donors were evaluated with the Ortho VITROS Anti-HCV assay (Figure 1). Anti-HCV was positive in 1149 samples. Four hundred seventy-seven donors did not agree to participate for personal reasons (such as work or schedule restriction) or when they could not be located because their data were incompletely recorded. Twenty-three donors were excluded, 17 because of incomplete supplemental testing and six for coinfection with hepatitis B or human immunodeficiency virus. Thus, 649 subjects were available for analysis (mean age, 34.9 years; 420 men [64.7%]). False positive results for anti-HCV were established in 405 (62.5%) blood donors, and we confirmed true positive anti-HCV results in 244 (37.5%) donors. The demographic characteristics and the hepatitis C risk factors of the subjects included in the study are described in Table 1. The mean S/CO ratio of subjects with false positive anti-HCV and negative RIBA 3.0 was 3.22 and that of blood donors with indeterminate RIBA 3.0 was 4.17, whereas that of blood donors with confirmed hepatitis C by positive RIBA 3.0 but without viral replication was 17.30 ( $P < 0.001$ ). In contrast, donors with confirmed hepatitis C and positive HCV RNA had an average S/CO ratio of 28.35 ( $P < 0.001$ ; Table 2).

### False Positive Anti-HCV Results

We determined 4.5 to be the optimal cutoff point for the S/CO ratio to identify the major proportion (> 95%) of anti-HCV false positive results, with a minor proportion (< 5%) of true positive results (Figure 2). This level produced the best performance of the test when we compared the S/CO ratio of 4.5 with a cutoff of 8 (CDC's proposed level)<sup>8</sup> to identify false positive results for the anti-HCV with higher sensitivity (97.1%; 95% CI, 93.9 to 98.7) and a negative predictive value of 97.8 (95% CI, 95.4 to 99.8) (Table 3). Three hundred fifteen of 322 samples (97.8%; 95% CI, 95.7 to 99.0) with an S/CO ratios of 1 to 4.49 were false positive and





*Ejemplo 1. Manuscrito científico  
(continuación)*

seven of 322 (2.2%; 95% CI, 0.9 to 4.3) were true positive results. Viremia was detected in none of these samples. In contrast, 372 of 384 samples with an S/CO ratios of 1 to 7.99 were false positive results (96.9%; 95% CI, 94.7 to 98.3) and 12 of 384 samples were true positive (3.1%; 95% CI, 1.7 to 5.3) (Table 4). One sample with an S/CO ratio of 5.72 was positive for HCV RNA.

The relationships between antibody levels and the RIBA 3.0 and HCV RNA results are shown in Table 4. Values for the S/CO ratio of 1 to 4.49 were defined as very low positive levels of antibody, whereas those from 4.5 and above were classified as low (S/CO ratio of 4.5 to 7.99) or high levels (S/CO ratio of  $\geq 8$ ). The samples with high levels were subclassified into one more level (S/CO ratio of  $\geq 20$ ). False positive results were observed in 405 samples (Table 2); 283 (69.9%) were negative and 122 (30.1%) indeterminate on RIBA 3.0 without viral replication. The specific reactive patterns for the indeterminate RIBA 3.0 test are shown in Table 5. Almost all RIBA 3.0 indeterminate results were the result of isolated reactivity to c33c or c22p, with the former (c22p) predominant. Most indeterminate results (87.9%) had S/CO ratio values of  $< 8$ , but no relationship was observed between antibody levels with any specific pattern. We evaluated the risk factors for hepatitis C in blood donors with indeterminate RIBA 3.0 and found that a history of blood transfusion was the only significant risk factor in 25 blood donors with a mean S/CO ratio of 6.25 ( $P_{25} = 2.59$ ,  $P_{50} = 4.48$ ,  $P_{75} = 6.73$ ); in contrast, 99 indeterminate RIBA 3.0 blood donors with no transfusion history had a mean S/CO ratio of 4.05 ( $P_{25} = 1.36$ ,  $P_{50} = 2.32$ ,  $P_{75} = 4.30$ ;  $P < 0.001$ ).

#### **True Positive Anti-HCV Results**

Two hundred forty-four (37.5%) of the 649 samples were true positive antibody results; 242 were samples confirmed by a positive RIBA 3.0 test; and only two samples with an indeterminate RIBA 3.0 were positive for HCV RNA, both with high S/CO ratios and reactivity against c22p



*Ejemplo 1. Manuscrito científico  
(continuación)*

band. The reactivity patterns of the samples with positive RIBA 3.0 results had three or four bands mainly associated with the c22p, c33c, and c100p antigens. HCV RNA positivity was detected in 81.8% of samples with positive RIBA 3.0 results. The proportion of positive RIBA 3.0 and HCV RNA results increased in direct proportion to the levels of the antibody. Most samples with viremia (191, 95.5%) were observed with higher antibody levels (S/CO ratio  $\geq 20$ ), including two cases with indeterminate RIBA 3.0. Viral replication was associated with the presence of c22p and c100p bands in positive RIBA 3.0 samples with higher antibody levels. Only one donor was identified with viremia and a low level of antibody. In contrast, none of the samples with very low antibody levels showed viral replication. In our study, the seven blood donors with very low antibody, positive RIBA 3.0, but negative HCV RNA were followed up every three months with an HCV RNA test to identify intermittent viral replication. After an average of five determinations, all of them remained negative for HCV RNA.



*Ejemplo 1. Manuscrito científico  
(continuación)*

## **DISCUSSION**

Our study shows that the very low levels (S/CO ratio < 4.5) detected with the Ortho VITROS Anti-HCV assay identify false positive results for HCV antibody. The specificity of this S/CO ratio was high enough to exclude hepatitis C in half the anti-HCV-positive blood donors. Further diagnostic testing is not necessary in samples with an S/CO ratio of < 4.5.

When the RIBA test was implemented to confirm the diagnosis of hepatitis C, a high proportion of false positive anti-HCV results were detected in blood donors with the first-generation immunoassay.<sup>19</sup> To facilitate the practice of reflex supplemental testing, Alter<sup>8</sup> proposed an algorithm that included an option in which low values for the S/CO ratio (< 8) obtained with the Ortho VITROS Anti-HCV assay are used to identify those samples requiring further testing, specifically with the RIBA 3.0 test, to define false positive results. Two fundamental differences exist between Alter's report and our study. First, we used the receiver-operating characteristic curve to define the best cutoff point for the S/CO ratio to identify the major proportion of false positive (> 95%), with a minor proportion (< 5%) of true positive anti-HCV results, in contrast to Alter's proposal, which identified 95% of false positive anti-HCV results using a S/CO ratio < 8. Second, we propose to avoid the need for supplemental testing in samples with very low levels, in contrast to Alter's recommendation to perform RIBA 3.0 tests on samples with low levels of antibody. To the best of our knowledge, only one other published study has recommended the elimination of supplemental testing in samples with S/CO ratios  $\leq 5$  determined with the Ortho VITROS Anti-HCV assay in a hepatitis C high-risk population.<sup>20</sup> In that study, the S/CO ratio was defined arbitrarily. We believe that the discrepancy between the levels used to predict false positive results in that study and in our study arises because we used the receiver-operating characteristic curve to define the optimal S/CO ratio with which to identify false positive anti-HCV results. Moreover the sensitivity and specificity of the immunoassays depend on the cutoff point that is chosen to define the positivity of the antibody. For example, in blood banks, S/CO ratios  $\geq 1$  give us higher sensitivity in detecting HCV-contaminated donations to guarantee the



*Ejemplo 1. Manuscrito científico  
(continuación)*

safety of the blood; consequently, a blood donation with these antibody levels ( $S/CO$  ratios  $\geq 1$ ) can not be used for transfusion, regardless of the RIBA 3.0 result.<sup>21</sup> However, at this antibody level, the specificity is low, mainly when testing is performed on asymptomatic persons as blood donors.<sup>8, 9, 19</sup> In our study, we compared different  $S/CO$  ratio values and demonstrated that the range of values 1.0–4.49 includes most false positive results, with a minor proportion of true positive results. The higher sensitivity and negative predictive value of the very low levels allow us to establish strong prediction of false positive anti-HCV results. In the clinical setting, any health care professional or other person interpreting these results must understand the use of the  $S/CO$  ratio to identify false positive anti-HCV results. We recommend the inclusion in written reports of an explanation of the meaning of the  $S/CO$  ratio to identify false positive anti-HCV results and eliminate unwarranted notifications in cases of false antibody reactivity.

In our study less antibody reactivity was associated with negative supplemental testing in most samples with very low antibody levels. This can reflect false or nonspecific reactivity. The causes of false positive antibody results are not clear, but have been related to cross-reactions with antibodies against other viruses, autoimmune diseases, allergies, influenza vaccinations, and immunoglobulin administration.<sup>10, 22, 23</sup> On the other hand, we found 122 samples with indeterminate RIBA 3.0 and negative HCV RNA results. In the context of the natural history of HCV infections, there are several possible explanations for indeterminate anti-HCV results without detectable HCV RNA. They may represent a subject who has recovered from a self-limiting acute HCV infection, who has lost a proportion of the circulating antibodies due partial seroreversion. Other indeterminate results could arise during early seroconversion. Moreover, indeterminate RIBA results could be the result of nonspecific “false” reactivity on the RIBA test; or from false positive results on serological assays, a phenomenon that has previously been reported in blood donors.<sup>24, 25</sup> In our study, we observed a difference between the mean  $S/CO$  ratio of 25 indeterminate anti-HCV blood donors with a blood transfusion history and that of 99



*Ejemplo 1. Manuscrito científico  
(continuación)*

donors with no transfusion history (6.25 vs 4.05, respectively). This phenomenon has been reported previously, and it is considered that blood donors with an identifiable risk factor (e.g., a positive transfusion history) have a high probability of representing a true anti-HCV result rather than nonspecific reactivity.<sup>24</sup> Recently, it was reported that 15 of 30 blood donors whose plasma was reactive in an anti-HCV screening assay but who presented an indeterminate pattern on RIBA 3.0 showed evidence of T cells specifically reactive against HCV antigens, particularly peptides derived from the core region.<sup>26</sup> The authors suggested that, despite an absence of direct evidence, donors with indeterminate results and with reactive T cells should be considered as having been exposed to HCV.<sup>26, 27</sup> Simple assays of cellular immunity, such as interferon enzyme-linked immunospot (ELISpot), might be added to the methods for the diagnosis of HCV infections;<sup>28</sup> mainly in cases with very low antibody levels and indeterminate RIBA 3.0 results. At present, the biological significance of an indeterminate RIBA 3.0 pattern and negative HCV RNA has not been clearly established and we believe that most very low antibody levels represent false reactivity. In some cases, the infection is past, and these subjects have cleared the infection, with naturally declining antibody levels, which are of limited consequence. If patients no longer harbor the virus, they will neither transmit infection nor be at risk of HCV-related disease. Therefore, we propose that an antibody threshold set at an S/CO ratio of 4.5 distinguishes samples that do not require further investigation with supplemental testing.

A wide spectrum of changes in serological antibody patterns can be observed during the natural course of HCV infections.<sup>29</sup> We have demonstrated significantly different antibody levels related to specific serological and viral status. In our study, a direct relationship was observed between increased levels of antibody and viral replication in samples with confirmed hepatitis C (98% of samples with an S/CO ratio of  $\geq 20$ ). It is likely that the greater the viral stimulation, the higher the resulting antibody levels. Consequently, strong reactivity on the anti-HCV immunoassay, expressed as a high S/CO ratio, predicts positivity on HCV RNA results.<sup>30, 31</sup> However, in cases with lower antibody reactivity by seroreversion it is more likely that the infection is on its way



*Ejemplo 1. Manuscrito científico  
(continuación)*

out or is past. The immune mechanisms responsible for this seroreversion remain unclear.<sup>31-35</sup> We hypothesized that partial seroreversion with lower antibody levels (S/CO ratio, 17.30) that occurred in RIBA-positive blood donors, compared with viremic blood donors (S/CO ratio, 28.36), may be related to a loss of antigenic stimulation in absence of viral replication.

The predictive value of the S/CO ratio for false positive results has been observed in different populations, including those with low and high prevalence of hepatitis C. The proportion of false positive anti-HCV results (negative or indeterminate RIBA 3.0) is inversely related to the prevalence of the disease. Conversely, the proportion of true positive anti-HCV results increases as the prevalence of HCV in the population increases.<sup>8-20</sup> Generalization of our results to other populations (e.g., high-risk groups) or ethnic groups requires further investigation. Our proposal is only applicable when the third-generation Ortho VITROS Anti-HCV assay is used with the principle of enhanced chemiluminescence. Evaluation of other currently available assays is warranted to define the optimal level of antibodies that can be used to identify false positive results with the objective of eliminating unnecessary supplemental testing.

Recently, psychosocial adverse effects were reported in blood donors notified of false positive anti-HCV results.<sup>36,37</sup> An erroneous hepatitis C diagnosis associated with incorrect notification of false positive anti-HCV results increases the attendant costs for consultations and periodic laboratory testing. Potential harms include the stigmatization of the patient, unnecessary liver biopsies, and adverse treatment effects.<sup>38,39</sup> New confirmatory algorithms have been proposed that integrate the multiplex nucleic acid test (NAT) results with anti-HCV serological screening and supplemental test data.<sup>21,40</sup> However, more studies are required to define the role of NATs in the appropriate definition of false positive anti-HCV. Furthermore, the retention of serological testing in blood banks, irrespective of the use of pool NATs, has been recommended.<sup>41</sup> Our new proposal is an acceptable alternative to the current algorithms because it provides superior accuracy in detecting false positive results and even irrelevant indeterminate results. It also



*Ejemplo 1. Manuscrito científico  
(continuación)*

results in reduced costs and more timely notifications, with appropriate counseling messages.

Our study has several strengths. The sample size was large, with an appropriate number of participants (56.7%), with the highest proportion of recruitment relative to that of other studies of blood donors.<sup>42,43</sup> Furthermore, we performed supplemental testing, both RIBA 3.0 and HCV RNA, on all samples. This is the first study to determine with a receiver-operating characteristic curve the optimal level of the S/CO ratio that identifies false positive anti-HCV results. However, some limitations of the study should be considered. Interestingly, very low antibody levels are related with a minor proportion (< 5 %) of true positive samples and none of them showed viral replication, which are of limited consequence because patients no longer harbor the virus, they will neither transmit infection nor be at risk of HCV-related disease. Our proposal involves a trade-off between the false positives avoided for every true positive missed. Also, we did not include a high-prevalence hepatitis C population and did not determine the specific causes of false positive anti-HCV results.

In conclusion, based on our study, very low levels (S/CO ratios < 4.5), obtained with the Ortho VITROS Anti-HCV assay, have a high probability of predicting false positive results. This can potentially be used as a 'stand-alone' test to exclude hepatitis C. Our recommendation represents a rational public health policy to eliminate unwarranted notifications in cases of false antibody reactivity. Implementation of this policy will eliminate almost 100% of incorrect notifications. The antibody might be interpreted as reactive and avoiding labeling as positive only based in a immunoassay result. The reported results should be accompanied by interpretive comments about when supplemental testing should be performed according to our recommendations. These comments are critical to provide more reliable results for physicians and their patients, because the health-care professional or other person interpreting the results needs to understand to use the S/CO ratio to determine the next step on hepatitis C diagnosis. Our study has important implications for clinicians who interpret anti-HCV results, and can be implemented without



*Ejemplo 1. Manuscrito científico  
(continuación)*

increasing test costs. Our proposal to use very low levels of antibody to avoid incorrect notifications should be very useful, especially in countries where the availability of supplemental testing and economic resources is limited.





*Ejemplo 1. Manuscrito científico  
(continuación)*

**ACKNOWLEDGMENTS**

The authors thank Patricia López-Pérez, Ernesto Alcantar and Carlos Acosta for their support to the full time research training at the Health Research Council in Jalisco State, Mexican Institute of Social Security. Also thank Daniel Arroyo and Isaac Ruiz for providing medical assistance and collecting the data; to David Carrero, Patricia Romero and Claudia Rebolledo for providing laboratory assistance and Sara Ruelas for logistic assistance.

Grant support by National Council of Science and Technology: cosHCVir study, SALUD-2005-01-14158 and an unrestricted educational grant from Grupo Roche Syntex de Mexico.



*Ejemplo 1. Manuscrito científico  
(continuación)*

**AUTHOR CONTRIBUTIONS**

Drafting of the article: Ana M. Contreras, Claudia M. Tornero-Romo, José G. Toribio, Axel Orozco-Hernández.

Critical revision of the article for important intellectual content: Ana M. Contreras

Final approval of the article: Ana M. Contreras

Provision of study material or patients: M. Isabel Hernández-Lugo, Laura Olivares, Martha A. Alvarado, Claudia Méndez, P. Kristian Rivera, José G. Toribio, Axel Orozco-Hernández.

Statistical expertise: Alfredo Celis

Obtaining of funding: Ana M. Contreras

Administrative, technical, or logistic support: Laura Olivares, Martha A. Alvarado

Collection and assembly of data: Claudia Méndez, P. Kristian Rivera, José G. Toribio, Axel Orozco-Hernández.



*Ejemplo 1. Manuscrito científico  
(continuación)*

**REFERENCES**

1. Centers for Disease Control and Prevention. Public Health Service inter-agency guidelines for screening donors of blood, plasma, organs, tissues, and semen for evidence of hepatitis B and hepatitis C. *MMWR Recomm Rep* 1991;40(No. RR-4):1–17.
2. World Health Organization. Blood Transfusion Safety. Available from [http://www.who.int/bloodsafety/testing\\_processing/en/](http://www.who.int/bloodsafety/testing_processing/en/). Accessed September 2007.
3. Courouce AM, Bouchardeau F, Girault A, Le Marrec N. Significance of NS3 and NS5 antigens in screening for HCV antibody. *Lancet* 1994;343:853–4.
4. Goffin E, Pirson Y, Cornu C, Jadoul M, van Ypersele. Significance of NS3 and NS5 antigens in screening for HCV antibody. *Lancet* 1994;343:854.
5. Galel SA, Strong DM, Tegtmeier GE, Holland PV, Kuramoto IK, Kemper M, Pietrelli L, Gallarda J. Comparative yield of HCV RNA testing in blood donors screened by 2.0 versus 3.0 antibody assays. *Transfusion* 2002;42:1507–13.
6. Tobler LH, Stramer SL, Lee SR, Masecar BL, Peterson JE, Davis EA, Andrews WE, Brodsky JP, Kleinman SH, Phelps BH, Busch MP. Impact of HCV 3.0 EIA relative to HCV 2.0 EIA on blood-donor screening. *Transfusion* 2003;43:1452–9.
7. Contreras AM, Tinoco E, Celis A, Novelo B, Romero P, Carrada E, Jiménez-Méndez R. Hepatitis C antibody intraassay correlation: Is retest in duplicate necessary? *Transfusion* 2007;47:1686–90.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for laboratory testing and result reporting of antibody to hepatitis C virus. *MMWR Recomm Rep*. 2003;52(RR-3):1–15. [PMID: 12585742] Available at [www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5203.pdf](http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5203.pdf).
9. Contreras AM. Hepatitis C antibody: True or false? New diagnosis strategies. *Rev Invest Clin* 2006;58:153–60.
10. Bar-Shany S, Green MS, Shinar E. False positive test for anti-hepatitis C antibodies and the problem of notifying blood donors. *Int J Epidemiol* 1996;25:674–8. [PMID: 8671572]



*Ejemplo 1. Manuscrito científico  
(continuación)*

11. Schröter M, Feucht HH, Schäfer P, Zöllner B, Polywka S, Laufs R. Definition of false-positive reactions in screening for hepatitis C virus antibodies. *J Clin Microbiol* 1999;37:233–4.
12. Pawlotsky JM, Lonjon I, Hezode C, Raynard B, Darthuy F, Remire J, Soussy CJ, Dhumeaux D. What strategy should be used for diagnosis of hepatitis C virus infection in clinical laboratories? *Hepatology* 1998; 27:1700–2.
13. Carithers RL, Marquardt A, Gretch DR. Diagnostic testing for hepatitis C. *Semin Liver Dis* 2000;20:159–71.
14. Pawlotsky JM. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S65–73.
15. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002—June 10–12, 2002. *Hepatology* 2002;36:S3–20. [PMID: 12407572] Available at [www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/106597945/PDFSTART](http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/106597945/PDFSTART).
16. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Hepatitis C virus serologic and virologic tests and clinical diagnosis of HCV-related liver disease. *Int J Med Sci* 2006;3:35–40. [PMID: 16614740]
17. Contreras AM, Tornero-Romo C, Orozco-Hernández A, Hernández-Lugo MI, Romero MVP, Celis A. Rediscovering hepatitis C antibody: New screening and diagnosis strategies. *Gac Med Mex* 2007;143:S31–40
18. Dufour DR, Talastas M, Fernández MDA, Harris B. Chemiluminescence assay improves specificity of hepatitis C antibody detection. *Clin Chem* 2003;49:940–4.
19. Tobler LH, Tegmeier G, Stramer SL, Quan S, Dockter J, Giachetti C, Busch MP. Lookback on donors who are repeatedly reactive on first-generation hepatitis C virus assays: justification and rational implementation. *Transfusion* 2000;40:15–24.
20. Oethinger M, Mayo DR, Falcone JA, Barua PK, Griffith BP. Efficiency of the Ortho VITROS assay for detection of hepatitis C virus-specific antibodies increased by elimination of supplemental testing of samples with very low sample-to-cutoff ratios. *J Clin Microbiol*



*Ejemplo 1. Manuscrito científico  
(continuación)*

2005;43:2477–80.

21. Lookback for hepatitis C virus (HCV): product quarantine consignee notification, further testing, product disposition, and notification of transfusion recipients based on donor test results indicating infection with HCV. Available at: <http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>. Accessed September 2007
22. Wedemeyer H, Mizukoshi E, Davis AR, Bennink JR, Rehermann B. Cross-reactivity between hepatitis C and influenza A virus determinant-specific cytotoxic T cells. *J Virol* 2001;75:11392–400.
23. Nixon RR, Smith SA, Johnson RL, Pillers DA. Misleading hepatitis C serology following administration of intravenous immunoglobulin. *Am J Clin Pathol* 1994;101:327–8.
24. Kiely P, Kay D, Parker S, Piscitelli L. The significance of third-generation HCV RIBA-indeterminate, RNA-negative results in voluntary blood donors screened with sequential third-generation immunoassays. *Transfusion* 2004;44:349–58.
25. Pawlotsky JM, Bastie A, Pellet C, Remire J, Darthuy F, Wolfe L, Sayada C, Duval J, Dhumeaux D. Significance of indeterminate third-generation hepatitis C virus recombinant immunoblot assay. *J Clin Microbiol* 1996;34:80–3.
26. Semmo N, Barnes E, Taylor C, Kurtz J, Harcourt G, Smith N, Klenerman P. T-cell responses and previous exposure to hepatitis C virus in indeterminate blood donors. *Lancet* 2005;365:327–9.
27. Lechner F, Wong DKH, Dunbar PR, Chapman R, Chung RT, Dohrenwend P, Robbins G, Phillips R, Klenerman P, Walker BD. Analysis of successful immune responses in persons infected with hepatitis C virus. *J Exp Med* 2000;191:1499–512.
28. Godkin AJ, Thomas HC, Openshaw PJ. Evolution of epitope-specific memory CD4+ T cells after clearance of hepatitis C virus. *J Immunol* 2002;169:2210–4.
29. Kondili LA, Chionne P, Costantino A, Vilano U, Lo NoCe C, Panozzo F, Mele A, Giampaoli S, Rapicetta M. Infection rate and spontaneous seroreversion of anti-hepatitis C virus during



*Ejemplo 1. Manuscrito científico  
(continuación)*

- the natural course of hepatitis C virus infection in the general population. *Gut* 2002;50:693–6.
30. Watterson JM, Stallcup P, Escamilla D, Chernay P, Reyes A, Trevino SC. Evaluation of the Ortho-Clinical Diagnostics Vitros ECI Anti-HCV test: comparison with three other methods. *J Clin Lab Anal* 2007;21:162–6.
  31. Lanotte P, Dubois F, Le Pogam S, Guerois C, Fimbel B, Bacq Y, Gruel Y, Goudeau A, Barin F. The kinetics of antibodies against hepatitis C virus may predict viral clearance in exposed hemophiliacs. *J Infect Dis* 1998;178:556–9.
  32. Polywka S, Schröter M, Feucht HH, Zöllner B, Laufs R. Relevance of reactivity in commercially available hepatitis C virus antibody assays. *J Clin Microbiol* 2001;39:1665–8.
  33. Lefrère JJ, Guiramand S, Lefrère F, Mariotti M, Aumont P, Lerable J, Petit JC, Girot R, Morand-Joubert L. Full or partial seroreversion in patients infected by hepatitis C virus. *J Infect Dis* 1997;175:316–22.
  34. Lefrère JJ, Girot R, Lefrère F, Guillaume N, Lerable J, Le Marrec N, Bouchardeau F, Laperche S. Complete or partial seroreversion in immunocompetent individuals after self-limited HCV infection: consequences for transfusion. *Transfusion* 2004;44:343–8.
  35. Seeff LB, Miller RN, Rabkin CS, Buskell-Bales Z, Straley-Eason KD, Smoak BL, Johnson LD, Lee SR, Kaplan EL. 45-year follow-up of hepatitis C virus infection in healthy young adults. *Ann Intern Med* 2000;132:105–11.
  36. Alter MJ, Seeff LB, Bacon BR, Thomas DL, Rigsby MO, Di Bisceglie AM. Testing for hepatitis C virus infection should be routine for persons at increased risk for infection. *Ann Intern Med* 2004;141:715–7.
  37. Tynell E, Norda R, Ekermo B, Sanner M, Andersson S, Björkman A. False-reactive microbiologic screening test results in Swedish blood donors—how big is the problem? A survey among blood centers and deferred donors. *Transfusion* 2007;47:80–9.
  38. Chou R, Clark EC, Helfand M. Screening for hepatitis C virus infection: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2004;140:465–79.



*Ejemplo 1. Manuscrito científico  
(continuación)*

39. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for hepatitis C virus infection in adults: recommendation statement. *Ann Intern Med* 2004;140:462–4.
40. Kleinman SH, Stramer SL, Brodsky JP, Caglioti S, Busch MP. Integration of nucleic acid amplification test results into hepatitis C virus supplemental serologic testing algorithms: implications for donor counseling and revision of existing algorithms. *Transfusion* 2006;46:695–702.
41. Operskalski EA, Mosley JW, Tobler LH, Fiebig EW, Nowicki MJ, Mimms LT, Gallarda J, Phelps BH, Busch MP. HCV viral load in anti-HCV-reactive donors and infectivity for their recipients. *Transfusion* 2003;43:1433–41.
42. Conry-Cantilena C, vanRaden M, Gibble J, Melpolder J, Shakil AO, Viladomiu L, Cheung L, DiBisceglie A, Hoofnagle J, Shih JW, Kaslow R, Ness P, Alter HJ. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1996;331:1691–6.
43. Murphy EL, Bryzman SM, Glynn SA, Ameti DI, Thomson RA, Williams AE, Nass CC, Ownby HE, Schreiber GB, Kong F, Neal KR, Nemo GJ. Risk factors for hepatitis C virus infection in United States blood donors. *Hepatology* 2000;31:756–62.



*Ejemplo 1. Manuscrito científico  
(continuación)*

Figure legends:

Figure 1 Flow chart of the blood donors tested with Ortho VITROS Anti-HCV assay during the study period.

Figure 2: Receiver-operating characteristic curve for different cutoff levels of the anti-HCV.





*Ejemplo 1. Manuscrito científico  
(continuación)*

Table 1: Baseline Characteristics of 649 positive anti-HCV blood donors

	False Positive anti-HCV n=405, (62.5%)*	True Positive anti-HCV n=244, (37.5%)*	P Value
<b>Demographic</b>			
Age: years	33.3 ( $\pm$ 9.8)	37.6 ( $\pm$ 10.3)	< 0.001
Sex:			
Man, n (%)	266 (65.7 %)	154 (63.1 %)	>0.2
Woman, n (%)	139 (34.3 %)	90 (36.9 %)	>0.2
Elementary school:			
Yes, n (%)	378 (93.3 %)	219 (89.8 %)	0.10
No, n (%)	27 (6.7 %)	25 (10.2 %)	0.10
<b>Risk Factors</b>			
Transfusion history †:			
Yes, n (%)	45 (11.1 %)	89 (36.5 %)	< 0.001
No, n (%)	360 (88.9 %)	155 (63.5 %)	< 0.001
Injection Drug Use:			
Yes, n (%)	6 (1.5 %)	20 ( 8.2 %)	< 0.001
No, n (%)	399 (98.5 %)	224 (91.8 %)	< 0.001
Acupuncture:			
Yes, n (%)	36 (8.9 %)	20 (8.2 %)	>0.2
No, n (%)	369 (91.1 %)	224 (91.8 %)	>0.2
Tattoos:			
Yes, n (%)	40 (9.9 %)	48 (19.7 %)	< 0.001
No, n (%)	365 (90.1 %)	196 (80.3 %)	< 0.001
Glass syringe use in the past ‡:			
Yes, n (%)	118 (29.1 %)	91 (37.3 %)	0.031
No, n (%)	287 (70.9 %)	153 (62.7 %)	0.031
Sexual partners $\geq$ 6:			
Yes, n (%)	46 (11.4 %)	55 (22.5 %)	< 0.001
No, n (%)	359 (88.6 %)	189 (77.5 %)	< 0.001
Homosexual relations:			
Yes, n (%)	9 (2.2 %)	6 (2.5 %)	>0.2
No, n (%)	396 (97.8 %)	283 (97.5 %)	>0.2
Sexual intercourse with unknown people:			
Yes, n (%)	40 (9.9 %)	49 (20.1 %)	< 0.001
No, n (%)	365 (90.1 %)	195 (79.9 %)	< 0.001
Condom use: Yes, n (%)	83 (20.5 %)	42 (17.2 %)	>0.2
No, n (%)	322 (79.5 %)	202 (82.8 %)	>0.2
Sexual relations with prostitutes:			
Yes, n (%)	44 (10.9 %)	46 (18.9 %)	0.004
No, n (%)	361 (89.1 %)	198 (81.1 %)	0.004
Contact with Hepatitis C patients:			
Yes, n (%)	103 (25.4 %)	65 (26.6 %)	>0.2
No, n (%)	302 (74.6 %)	179 (73.4 %)	>0.2
Previous Surgery:			
Yes, n (%)	201 (49.6 %)	147 (60.2 %)	0.008
No, n (%)	204 (50.4 %)	97 (39.8 %)	0.008
Alcoholism:			
Yes, n (%)	9 (2.2 %)	12 (4.9 %)	0.06
No, n (%)	396 (97.8 %)	232 (95.1 %)	0.06
Use and shared syringe (plastic or glass) †:			
Yes, n (%)	4 (0.9 %)	15 (6.1 %)	< 0.001
No, n (%)	401 (99 %)	229 (93.8 %)	< 0.001
Hospitalizations:			
Yes, n (%)	195 (48.1 %)	169 (69.3 %)	< 0.001.
No, n (%)	210 (51.9 %)	75 (30.7 %)	< 0.001
Medical procedures §:			
Yes, n (%)	35 (8.6 %)	35 (14.3 %)	0.02
No, n (%)	370 (91.4 %)	209 (85.7 %)	0.02
Dental procedures:			
Yes, n (%)	273 (67.4 %)	168 (68.9 %)	>0.2
No, n (%)	132 (32.6 %)	76 (31.1 %)	>0.2



*Ejemplo 1. Manuscrito científico  
(continuación)*

\*Values expressed with the “n” are total numbers for each category, while numbers in parenthesis are proportions.  $\pm$  symbol refers to Standard Deviation.

† Blood Transfusion or derivatives before 1993.

‡ Glass syringes use refers to those reusable glass syringes used in the past. Shared syringes refer to any kind of sharing syringes.

§ Refers to any diagnostic or therapeutic procedure.

|| Comparison of blood donors with true positive results (hepatitis C) and those without hepatitis (false positive).



*Ejemplo 1. Manuscrito científico  
(continuación)*

Table 2: Antibody levels (S/CO ratio) are related with false and true positive anti-HCV and supplemental testing results.

Anti-HCV	Blood Donors	Mean of the S/CO Ratio (percentiles)*	Supplemental testing Results
False Positive n = 405 (%)	283 (69.9)	3.22 (P <sub>25</sub> =1.30, P <sub>50</sub> =1.93, P <sub>75</sub> =3.79)	Negative RIBA/ Negative HCV RNA
	122 (30.1)	4.17 (P <sub>25</sub> =1.53, P <sub>50</sub> = 2.47, P <sub>75</sub> =5.08)	Indeterminate RIBA/ Negative HCV RNA
True positive n = 244 (%)	44 (18) (without viremia)	17.30 (P <sub>25</sub> =7.84, P <sub>50</sub> =17.35, P <sub>75</sub> =26.21)	Positive RIBA/ Negative HCV RNA
	200 (82) <sup>†</sup> (with viremia)	28.35 (P <sub>25</sub> =25.61, P <sub>50</sub> =28.60, P <sub>75</sub> =31.70)	Positive RIBA or Indeterminate RIBA / Positive HCV RNA

\* Because of the abnormal distribution of the S/CO values frequencies were calculated in percentiles (25<sup>th</sup>, 50<sup>th</sup> and 75<sup>th</sup>).  $p < 0.001$ .

<sup>†</sup>+ Only 2 samples with indeterminate RIBA showed viremia (21.4 and 26.7 S/CO ratios)

RIBA = Immunoblot recombinant assay. HCV RNA = Ribonucleic acid of the hepatitis C virus.



*Ejemplo 1. Manuscrito científico  
(continuación)*

Table 3: Diagnostic Performance at different cutoff points of the S/CO ratio detected by Ortho VITROS Anti-HCV assay

S/CO ratio	Anti-HCV Cutoff value†	
	4.5	8
Sensitivity, %	97.1 (93.9- 98.7)*	95.1(91.3-97.3)
Specificity, %	77.8 (73.3- 81.7)	91.9 (88.6-94.2)
Negative Predictive value, %	97.8 (95.4-99.8)	87.5(82.8-91.2)
Positive likelihood ratio	4.37 (3.64-5.25)	11.67(8.40- 16.20)
Negative likelihood ratio	0.04 (0.02-0.08)	0.05(0.03-0.09)

\* Values in parenthesis are 95% CIs



*Ejemplo 1. Manuscrito científico  
(continuación)*

Table 4: Categories of the hepatitis C antibody according with the S/CO ratio level and supplemental testing results.

Categories	Anti-HCV S/CO ratio	Total Blood Donors n = 649	False Positive anti-HCV		True Positive anti-HCV	
			Negative RIBA (n= 283)	Indeterminate RIBA (n = 122)	Positive RIBA/ Negative HCV RNA (n= 44)	Positive or indeterminate RIBA/ Positive HCV RNA (n = 200)
Very Low	1- 4.49	n = 322 (%)	226 (70.1%)	89 (27.6%)	7 (2.3%)	0
Low positive	4.5 -7.99	N = 62 (%)	37 (59.7%)	20 (32.2%)	4 (6.5%)	1 (1.6%)
High positive	8 -19.9	N = 53 (%)	18 (34%)	11 (20.7%)	16 (30.2%)	8 (15.1%)
	≥20	n = 212 (%)	2 (0.9 %)	2 (0.9 %)*	17 (8 %)	191 (90%)

\* 2 samples with indeterminate RIBA showed positive HCV RNA and were consider as true positive anti-HCV. RIBA = Immunoblot recombinant assay. HCV RNA = Ribonucleic acid of the hepatitis C virus.



*Ejemplo 1. Manuscrito científico  
(continuación)*

Table 5: Type of reactive band of the indeterminate RIBA test according to the levels of the S/CO ratio antibody.

Categories	Anti-HCV S/CO ratio	Blood donors n = 124	Core (c22p) band n=76	NS3 (c33c) band n=38	NS4 (c100p) band n=3	NS5 (ns5) band n=7
Very low	1 – 4.49	89	49 (55.1%)	30 (33.7%)	3 (3.3%)	7 (7.9%)
Low positive	4.5 - 7.99	20	15 (75%)	5 (25%)	0	0
High positive	8 - 19.99	11	8 (72.7%)	3(27.3%)	0	0
High positive	≥ 20	4*	4 (100%)	0	0	0

\*Two indeterminate RIBA with an S/CO ratio  $\geq 20$  were positive HCV RNA.



## BLOOD DONORS AND BLOOD COLLECTION

### Very low hepatitis C antibody levels predict false-positive results and avoid supplemental testing

Ana M. Contreras, Claudia M. Tornero-Romo, José G. Toribio, Alfredo Celis, Axel Orozco-Hernández, P. Kristian Rivera, Claudia Méndez, M. Isabel Hernández-Lugo, Laura Olivares, and Martha A. Alvarado

**BACKGROUND:** False-positive results for hepatitis C virus antibody (anti-HCV) occur with unacceptable frequency in low-prevalence populations. The purpose of the study was to determine whether signal-to-cutoff (S/CO) ratios of anti-HCV assay-reactive samples could be used to discriminate false-positive from true-positive anti-HCV results and avoid the need for supplemental testing.

**STUDY DESIGN AND METHODS:** Using receiver-operating characteristic curve, the cutoff point that identifies the major proportion ( $\geq 95\%$ ) of false-positive results, with a minor proportion ( $< 5\%$ ) of true-positive anti-HCV results, was determined. An anti-HCV assay (VITROS, Ortho Clinical Diagnostics) was used to detect the antibodies. The third-generation recombinant immunoblot assay and HCV RNA tests were performed on all included donors. Third-generation RIBA is the gold standard for identifying false-positive antibody results.

**RESULTS:** A total of 649 anti-HCV-positive blood donors were identified. A S/CO ratio of less than 4.5, defining very low levels in this value, was the optimal cutoff point to identify false-positive results; 315 of 322 samples with very low levels were false-positive anti-HCV results (97.8%; 95% confidence interval [CI], 95.8%-99.0%) and 7 were true-positive (2.2%; 95% CI, 1.0%-4.3%). Viremia was detected in none of them. A direct relationship was observed between positive supplemental testing and increased antibody levels in the other 327 samples.

**CONCLUSION:** The high prediction rate of false-positive anti-HCV results using very low levels by the Ortho VITROS anti-HCV assay safely avoids the need for supplemental testing.

**R**outine screening for hepatitis C virus antibody (anti-HCV) is a recommended practice in blood banks around the world to ensure safe blood.<sup>1,2</sup> It is also the initial test in the diagnosis of people at risk of acquiring HCV infections and in patients with clinical manifestations of chronic liver disease. Despite the accuracy of third-generation immunoassays in detecting antibodies and the high reliability of the automated equipment,<sup>3-7</sup> false-positive anti-HCV results occur at unacceptable frequencies (15% to 62%).<sup>8,9</sup> In the absence of viral replication, more specific serologic testing with RIBA is necessary to identify false-positive results, particularly in a low-prevalence population, such as blood donors, students, and the general population, when the risk factors for hepatitis C are not evident. Although

**ABBREVIATION:** S/CO = signal-to-cutoff.

Health Research Council in Jalisco State, Mexican Institute of Social Security, Guadalajara, Jalisco; the Department of Internal Medicine, the Medical Research Unit, the Central Blood Bank, and the Molecular Diagnostic Laboratory, Specialties Hospital, West National Medical Center, and the Epidemiological Reference Laboratory, Mexican Institute of Social Security, Guadalajara, Jalisco; the Public Health Department, Health Sciences Center, Guadalajara University, Guadalajara, Jalisco; and the Health Research Coordination in Jalisco State, Mexican Institute of Social Security, Guadalajara, Jalisco, Mexico.

*Address reprint requests to:* Ana M. Contreras, Health Research Council in Jalisco State, Mexican Institute of Social Security, Pedro de Alarcon No. 45, casa 61, Residencial Porta Magna, Jardines Vallarta, 45120 Zapopan, Jalisco, Mexico; e-mail: acontreras53@hotmail.com.

Grant support by National Council of Science and Technology: cosHCVir study, SALUD-2005-01-14158, and an unrestricted educational grant from Grupo Roche Syntex de Mexico.

Received for publication March 26, 2008; revision received June 20, 2008; and accepted June 22, 2008.

doi: 10.1111/j.1537-2995.2008.01886.x

TRANSFUSION 2008;48:2540-2548.



## Ejemplo 2. Artículo científico (continuación)

### VERY LOW HEPATITIS C ANTIBODY LEVELS AVOID SUPPLEMENTAL TESTING

current recommendations indicate reflex supplemental testing for all positive anti-HCV samples, the availability of supplemental testing in clinical laboratories and blood banks is limited because of its high cost and the requirement for qualified personnel and specialized equipment. Therefore, most laboratories report positive results based only on the antibody and do not verify these results with more specific testing.<sup>8</sup> On the other hand, RIBA also has additional disadvantages, such as the variable proportion of indeterminate results due a nonspecific false reactivity, a phenomenon that has been reported in blood donors,<sup>10,11</sup> and the extended time required for its execution. Therefore, its use is not currently recommended.<sup>12-16</sup>

The antibodies are detected in a semiquantitative manner with a ratio that is obtained by dividing the optical density of the analyzed sample by a cutoff value, the signal-to-cutoff (S/CO) ratio.<sup>8,17</sup> The Ortho VITROS anti-HCV assay (Ortho Clinical Diagnostics, Raritan, NJ) is a new, third-generation, automated, enhanced chemiluminescence assay that is more sensitive and specific than the other immunoassays, and its use has been increasing.<sup>18</sup> The value of the S/CO ratio is directly related to the antibody concentration, and lower levels (S/CO ratios <8) have been associated with false-positive results and higher levels with true-positive results for the antibody, independent of the prevalence of hepatitis C.<sup>8</sup> The objective of our study was to determine whether S/CO ratios of VITROS-reactive samples could be used to discriminate false-positive from true-positive anti-HCV results and avoid the need for supplemental testing.

#### MATERIALS AND METHODS

This study was performed between July 2002 and September 2006 in the Blood Bank in Guadalajara, Jalisco, Mexico. This center serves approximately to 2,948,374 users and recruits 30,000 donors annually. The institutional review board approved the study.

#### Patient sample

Blood donors positive for the presence of anti-HCV during the study period were potentially eligible. These donors were contacted by telephone, telegram, or domiciliary visit, and we included only those who agreed to participate. Subjects with one or more of the following were excluded: incomplete supplemental testing, or coinfection with hepatitis B virus (HBV) or human immunodeficiency virus (HIV). After providing their written informed consent and before supplemental testing (third-generation RIBA and HCV RNA), the donors were interviewed with a questionnaire, specifically designed for this study, that addressed age, sex, education level, and hepatitis C risk factors.

#### Laboratory methods

Antibody level was determined with the Ortho VITROS anti-HCV assay. The assay was interpreted according to the manufacturer's recommendations. Repeatedly reactive samples were considered positive when the S/CO ratio was  $\geq 1$  and negative when it was  $< 0.90$ . Results 0.90 or more but less than 1 were considered a gray zone and were retested to define their reactivity. The immunoassay S/CO ratio result was recorded directly from the automated equipment. The third-generation RIBA test strip immunoassay HCV (Chiron Corp., Emeryville, CA) identifies antibodies directed against both structural antigens (core, c22 synthetic peptide) and nonstructural antigens (NS3, c33c recombinant protein; NS4, mixed 5.1.1, and c100 peptides; and NS5 recombinant protein) and is deemed positive when two or more bands show reactivity, indeterminate with only one reactive band, and negative with no reactivity. The number and type of bands were specified in the samples with positive or indeterminate third-generation RIBA results. Serum was used for RIBA testing. Individual qualitative HCV RNA tests were performed using the reverse transcription-polymerase chain reaction with a commercially available semiautomated method (Cobas Amplicor HCV test, Version 2.0, Roche Molecular Systems, Inc., Branchburg, NJ), which has a lower limit of detection of 50 IU per mL. The qualitative HCV RNA result was reported as positive or negative. The tests were carried out according to the manufacturer's instructions.

#### Definitions

- *Positive anti-HCV*: indicates that the specimen tested is repeatedly reactive and describes the final interpretation of screening immunoassay test results.
- *False-positive anti-HCV*: samples with negative or indeterminate third-generation RIBA results and HCV RNA negativity.<sup>8</sup>
- *True-positive anti-HCV*: samples with positive third-generation RIBA results with or without positive HCV RNA, and in cases with indeterminate third-generation RIBA, with positive HCV RNA. A diagnosis of ongoing infection was established with evidence of viral replication by positive HCV RNA.

#### Statistical analysis

With the receiver-operating characteristic curve, the cutoff point was defined as the optimal level of antibody (S/CO ratio) that identified the major proportion ( $\geq 95\%$ ) of false-positive results, with a minor proportion ( $< 5\%$ ) of true-positive anti-HCV results, using the third-generation RIBA test as the gold standard. We calculated the means





## Ejemplo 2. Artículo científico (continuación)

CONTRERAS ET AL.

and standard deviations (SDs) for age and proportions for sex, hepatitis C risk factors, and false-positive results. Negative predictive value, sensitivity, and specificity, as well as negative and positive likelihood ratios, each with their exact 95 percent confidence intervals (CIs), were calculated for the optimal cutoff point. Because levels of antibody do not have a normal distribution, the S/CO ratio was expressed as the mean and 25th, 50th, and 75th percentiles. Hypotheses were tested with the t test, the U test, and the chi-square test. Differences were considered significant at p levels of less than 0.05. We performed all analyses using computer software (SPSS, Version 15.0, SPSS, Inc., Chicago, IL).

### RESULTS

#### Study sample characteristics

During the study period, 115,360 blood donors were evaluated with the Ortho VITROS anti-HCV assay and 1149 samples were positive for the presence of anti-HCV. A total of 477 donors did not agree to participate for personal reasons (such as work or schedule restriction) or when they could not be located because their data were incompletely recorded. Twenty-three donors were excluded, 17 because of incomplete supplemental testing and 6 for coinfection with HBV or HIV. Thus, 649 subjects were available for analysis (mean age, 34.9 years; 420 men [64.7%]). False-positive results for anti-HCV were established in 405 (62.4%) blood donors: 283 (43.6%) were negative and 122 (18.8%) were indeterminate on third-generation RIBA tests. We confirmed true-positive anti-HCV results in 244 (37.6%) donors. The demographic characteristics and the hepatitis C risk factors of the subjects included in the study are described in Table 1. The mean S/CO ratio of 283 subjects with negative RIBA 3.0 was 3.22 ( $P_{25} = 1.30$ ,  $P_{50} = 1.93$ ,  $P_{75} = 3.79$ ) and that of 122 blood donors with indeterminate third-generation RIBA was 4.17 ( $P_{25} = 1.53$ ,  $P_{50} = 2.47$ ,  $P_{75} = 5.08$ ), whereas 44 blood donors with confirmed HCV by positive third-generation RIBA but without viral replication was 17.30 ( $P_{25} = 7.84$ ,  $P_{50} = 17.35$ ,  $P_{75} = 26.21$ ;  $p < 0.001$ ). In contrast, 200 blood donors with confirmed HCV and positive HCV RNA had a mean S/CO ratio of 28.35 ( $P_{25} = 25.61$ ,  $P_{50} = 28.60$ ,  $P_{75} = 31.70$ ;  $p < 0.001$ ).

#### False-positive anti-HCV results

We determined 4.5 to be the optimal cutoff point for the S/CO ratio to identify the major proportion ( $\geq 95\%$ ) of anti-HCV false-positive results, with a minor proportion ( $< 5\%$ ) of true-positive results (Fig. 1). This level produced the best performance of the test when we compared the S/CO ratio of 4.5 with a cutoff of 8 (the Centers for Disease Control and Prevention's proposed level)<sup>8</sup> to identify false-positive results for the anti-HCV with higher sensi-

tivity (97.1%; 95% CI, 93.9%-98.7%) and a negative predictive value of 97.8 (95% CI, 95.4%-99.8%; Table 2). A total of 315 of 322 blood donor samples (97.8%; 95% CI, 95.7%-99.0%) with S/CO ratios of 1 to 4.49 were false-positive and 7 of 322 (2.2%; 95% CI, 0.9%-4.3%) were true-positive results. Viremia was detected in none of these blood donor samples. In contrast, 372 of 384 blood donor samples with an S/CO ratios of 1 to 7.99 were false-positive results (96.9%; 95% CI, 94.7%-98.3%) and 12 samples were true-positive (3.1%; 95% CI, 1.7 to 5.3; Table 3). One blood donor sample with an S/CO ratio of 5.72 was positive for the presence of HCV RNA.

The relationships between antibody levels and the third-generation RIBA and HCV RNA results are shown in Table 3. Values for the S/CO ratio of 1 to 4.49 were defined as very low positive levels of antibody, whereas those from 4.5 and above were classified as low (S/CO ratio of 4.5 to 7.99) or high levels (S/CO ratio of  $\geq 8$ ). The samples with high levels were subclassified into one more level (S/CO ratio of  $\geq 20$ ). As previously stated, false-positive results were observed in 405 blood donor samples; the specific reactive patterns for the indeterminate third-generation RIBA test are shown in Table 4. Almost all third-generation RIBA-indeterminate results were the result of isolated reactivity to c33c or c22p, with the latter (c22p) predominant. Most indeterminate results (87.9%) had S/CO ratio values of less than 8, but no relationship was observed between antibody levels with any specific pattern.

#### True-positive anti-HCV results

A total of 244 (37.5%) of the 649 blood donor samples were true-positive antibody results; 242 were samples confirmed by a positive third-generation RIBA test; and only 2 samples with an indeterminate third-generation RIBA were positive for the presence of HCV RNA. The reactivity patterns of the blood donor samples with positive third-generation RIBA results had three or four bands mainly associated with the c22p, c33c, and c100p antigens. HCV RNA positivity was detected in 81.8 percent of blood donor samples with positive third-generation RIBA results. The proportion of positive third-generation RIBA and HCV RNA results increased in direct proportion to the levels of the antibody. Most blood donor samples with viremia (191, 95.5%) were observed with higher antibody levels (S/CO ratio  $\geq 20$ ), including 2 cases with indeterminate third-generation RIBA. Only one donor was identified with viremia and a low level of antibody. In contrast, none of the blood donor samples with very low antibody levels showed viral replication. In our study, the 7 blood donors with very low antibody, positive third-generation RIBA, but negative HCV RNA were followed up every 3 months with an HCV RNA test to identify intermittent viral replication. After a mean of five determinations, all of them remained negative for the presence of HCV RNA.



Ejemplo 2. Artículo científico  
(continuación)

VERY LOW HEPATITIS C ANTIBODY LEVELS AVOID SUPPLEMENTAL TESTING

**TABLE 1. Baseline characteristics of 649 anti-HCV-positive blood donors**

	Negative RIBA, n = 283 (43.6%)*	False-positive anti-HCV Indeterminate RIBA, n = 122 (18.8%)	True-positive anti-HCV Positive RIBA, n = 244 (37.6%)	p Value
Demographic				
Age; years (±SD)	33.3 (±9.5)	33.1 (±10.6)	37.6 (±10.3)	<0.001
Sex, n (%)				
Man	188 (66.4)	78 (63.9)	154 (63.1)	0.72
Woman	95 (33.6)	44 (36.1)	90 (36.9)	
Elementary school; yes, n (%)	268 (94.7)	110 (90.2)	219 (89.8)	0.08
Hepatitis C risk factors, n (%)				
Transfusion history; † yes	22 (7.8)	23 (18.9)	89 (36.5)	<0.001
Injection drug use; yes	3 (1.1)	3 (2.5)	20 (8.2)	<0.001
Acupuncture; yes	26 (9.2)	10 (8.2)	20 (8.2)	0.80
Tattoos; yes	31 (11.0)	9 (7.4)	46 (19.7)	0.001
Glass syringe use; ‡ yes	81 (21.6)	37 (30.3)	91 (37.3)	0.009
Sexual partners ≥6; yes	33 (11.7)	13 (10.7)	55 (22.5)	0.001
Homosexual relations; yes	7 (2.5)	2 (1.6)	6 (2.5)	0.86
Sexual intercourse with unknown people; yes	29 (10.2)	11 (9)	49 (20.1)	0.001
Condom use; yes	58 (20.5)	25 (20.5)	42 (17.2)	0.59
Sexual relations with prostitutes; yes	32 (11.3)	12 (9.8)	46 (18.9)	0.02
Contact with hepatitis C patients; yes	69 (24.4)	34 (27.9)	65 (26.6)	0.72
Previous surgery; yes	130 (45.9)	71 (58.6)	147 (60.2)	0.002
Alcoholism; yes	5 (1.8)	4 (3.3)	12 (4.9)	0.12
Use and shared syringe (plastic or glass); † yes	4 (1.4)	0 (0.0)	15 (6.1)	<0.001
Hospitalizations; yes	131 (46.3)	64 (52.5)	169 (69.3)	<0.001
Medical procedures; § yes	23 (8.1)	12 (9.8)	35 (14.3)	0.07
Dental procedures; yes	192 (67.8)	81 (66.4)	168 (68.9)	>0.89

\* Values expressed with the "n" are total numbers for each category, whereas numbers in parentheses are proportions.  
† Blood transfusion or derivatives before 1994.  
‡ Glass syringes use refers to those reusable glass syringes used in the past. Shared syringes refer to any kind of sharing syringes.  
§ Any diagnostic or therapeutic procedure.  
|| Differences were considered significant at p < 0.05.



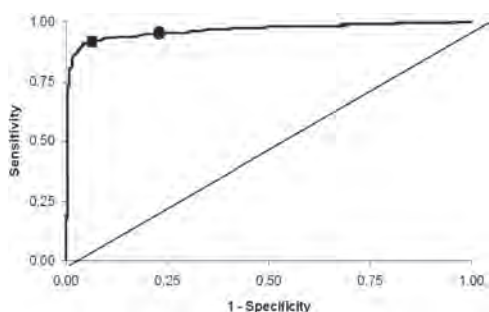
## Ejemplo 2. Artículo científico (continuación)

CONTRERAS ET AL.

**TABLE 2. Diagnostic performance at different cutoff points of the S/CO ratio detected by Ortho VITROS anti-HCV assay**

S/CO ratio	Anti-HCV cutoff value*	
	4.5	8
Sensitivity (%)	97.1 (93.9-98.7)†	95.1 (91.3-97.3)
Specificity (%)	77.8 (73.3-81.7)	91.9 (88.6-94.2)
Negative predictive value (%)	97.8 (95.4-99.8)	87.5 (82.8-91.2)
Positive likelihood ratio	4.37 (3.64-5.25)	11.67 (8.40-16.20)
Negative likelihood ratio	0.04 (0.02-0.08)	0.05 (0.03-0.09)

\* Level of the antibody (S/CO ratio) that identified false-positive results.  
† Values in parentheses are 95 percent CIs.



**Fig. 1. Receiver-operating characteristic curve for different cutoff levels of the anti-HCV. (●) S/CO ratio 4.5; (■) S/CO ratio 8.**

### DISCUSSION

Our study shows that the very low levels (S/CO ratio <4.5) detected with the Ortho VITROS anti-HCV assay identify false-positive results for HCV antibody. The specificity of this S/CO ratio was high enough to exclude hepatitis C in half the anti-HCV-positive blood donors. Further diagnostic testing is not necessary in samples with an S/CO ratio of less than 4.5. This is the first study to determine with a receiver-operating characteristic curve the optimal level of the S/CO ratio that identifies false-positive anti-HCV results. Furthermore, very low antibody levels are related with a minor proportion (<5%) of true-positive samples and none of them showed viral replication, which are of limited consequence because patients no longer harbor the virus: they will neither transmit infection nor be at risk of HCV-related disease. Our proposal involves a tradeoff between the false-positives avoided for every true-positive missed.

To facilitate the practice of reflex supplemental testing, Alter and colleagues<sup>8</sup> proposed an algorithm that included an option in which low values for the S/CO ratio (<8) obtained with the Ortho VITROS Anti-HCV assay are used to identify those samples requiring further testing to define false-positive results, specifically with the third-generation RIBA test. Two fundamental differences exist

between the report of Alter and colleagues and our study. First, we used the receiver-operating characteristic curve to define the best cutoff point for the S/CO ratio to identify the major proportion of false-positive results ( $\geq 95\%$ ), with a minor proportion (<5%) of true-positive anti-HCV results, in contrast to the proposal by Alter and colleagues, which identified 95 percent of false-positive anti-HCV results using a S/CO ratio of less than 8. Second, we propose avoiding the need for supplemental

testing in samples with very low levels (<4.5), in contrast to the recommendation of Alter and colleagues to perform reflex third-generation RIBA tests to clarify the donor's status on samples with low levels of antibody (<8). To the best of our knowledge, only one other published study has recommended the elimination of supplemental testing in samples with S/CO ratios of 5 or less determined with the Ortho VITROS anti-HCV assay in a hepatitis C high-risk population.<sup>19</sup> In that study, the S/CO ratio was defined arbitrarily. We believe that the discrepancy between the levels used to predict false-positive results in that study and in our study arises because we used the receiver-operating characteristic curve to define the optimal S/CO ratio with which to identify false-positive anti-HCV results. Interestingly, the sensitivity and specificity of the immunoassays depend on the cutoff point that is chosen to define the positivity of the antibody. For example, in blood banks, S/CO ratios of 1 or greater give us higher sensitivity in detecting HCV-contaminated donations to guarantee the safety of the blood; consequently, a blood donation with these antibody levels (S/CO ratios  $\geq 1$ ) cannot be used for transfusion, regardless of the third-generation RIBA result.<sup>20</sup> However, at this antibody level, the specificity is low mainly when testing is performed on asymptomatic persons as blood donors.<sup>8,9,21</sup> In our study, we compared different S/CO ratio values and demonstrated that the range of values 1.0 to 4.49 includes most false-positive results, with a minor proportion of true-positive results. The higher sensitivity and negative predictive value of the very low levels allow us to establish strong prediction of false-positive anti-HCV results.

In our study, very low antibody levels were associated with negative supplemental testing in most samples; this can reflect false or nonspecific reactivity. The causes of false-positive antibody results are not clear, but have been related to cross-reactions with antibodies against other viruses, autoimmune diseases, allergies, influenza vaccinations, and immunoglobulin administration.<sup>10,22,23</sup> On the other hand, we found 122 samples with indeterminate third-generation RIBA and negative HCV RNA results. In the context of the natural history of HCV infections, there are several possible explanations for indeterminate



Ejemplo 2. Artículo científico  
(continuación)

VERY LOW HEPATITIS C ANTIBODY LEVELS AVOID SUPPLEMENTAL TESTING

**TABLE 3. Categories of the hepatitis C antibody according with the S/CO ratio level and supplemental testing results**

Category	Anti-HCV S/CO ratio	Total number of blood donors (n = 649)	False-positive anti-HCV			True-positive anti-HCV		
			Negative RIBA (n = 283)	Indeterminate RIBA (n = 122)	Positive RIBA/negative HCV RNA (n = 44)	Positive or indeterminate RIBA/positive anti-HCV	Positive or indeterminate HCV RNA (n = 200)	
Very low	1-4.49	322	226 (70.1)	89 (27.6)	7 (2.3)	0	0	
Low positive	4.5-7.99	62	37 (59.7)	20 (32.2)	4 (6.5)	1 (1.6)	1 (1.6)	
High positive	8-19.99	53	18 (34)	11 (20.7)	16 (30.2)	8 (15.1)	8 (15.1)	
	≥20	212	2 (0.9)	2 (0.9)†	17 (8)	19† (9.0)	19† (9.0)	

\* Values expressed with the "n" are total numbers for each category, whereas numbers in parentheses are proportions.  
† Two samples with indeterminate RIBA showed positive HCV RNA and were consider as true-positive anti-HCV.

**TABLE 4. Type of reactive band of the indeterminate RIBA test according to the levels of the S/CO ratio antibody\***

Categories	Anti-HCV S/CO ratio	Blood donors (n = 124)	Core (c22p) band (n = 76)	NS3 (c33c) band (n = 38)	NS4 (c100p) band (n = 3)	NS5 (ns5) band (n = 7)
Very low	1-4.49	89	49 (55.1)	30 (33.7)	3 (3.3)	7 (7.9)
Low positive	4.5-7.99	20	15 (75)	5 (25)	0	0
High positive	8-19.99	11	8 (72.7)	3 (27.3)	0	0
	≥20	4†	4 (100)	0	0	0

\* Values expressed with the "n" are total numbers for each category, whereas numbers in parentheses are proportions.  
† Two indeterminate RIBAs with an S/CO ratio of 20 or more were positive HCV RNA.



## Ejemplo 2. Artículo científico (continuación)

CONTRERAS ET AL.

anti-HCV results without detectable HCV RNA. They may represent a subject who has recovered from a self-limiting acute HCV infection and who has lost a proportion of the circulating antibodies due partial seroreversion. Other indeterminate results could arise during early seroconversion. Moreover, indeterminate RIBA results could be the result of nonspecific "false" reactivity on the RIBA test, a phenomenon that has previously been reported in blood donors.<sup>24,25</sup> At present, the biologic significance of an indeterminate third-generation RIBA pattern and negative HCV RNA has not been clearly established. In some cases, the infection is past, and these subjects have cleared the infection, with naturally declining antibody levels, which are of limited consequence. We can say that very low S/COs represent either false-positive anti-HCV results or the detection of antibody in persons with resolved HCV infections. Therefore, we propose that an antibody threshold set at an S/CO ratio of 4.5 distinguishes samples that do not require further investigation with supplemental testing.

A wide spectrum of changes in serologic antibody patterns can be observed during the natural course of HCV infections.<sup>26</sup> We have demonstrated significantly different antibody levels related to specific serologic and viral statuses. In our study, a direct relationship was observed between increased levels of antibody and viral replication in samples with confirmed hepatitis C (98% of samples with an S/CO ratio of  $\geq 20$ ). It is likely that the greater the viral stimulation, the higher the resulting antibody levels. New confirmatory algorithms have been proposed that integrate the multiplex nucleic acid test (NAT) results with anti-HCV serologic screening and supplemental test data.<sup>20,27</sup> However, more studies are required to define the role of NATs in the appropriate definition of false-positive anti-HCV. Furthermore, the retention of serologic testing in blood banks, irrespective of the use of pool NATs, has been recommended.<sup>28</sup> Our new proposal is an acceptable alternative to the current algorithms because it provides superior accuracy in detecting false-positive results and even irrelevant indeterminate results. It also results in reduced costs and more timely notifications, with appropriate counseling messages. An erroneous hepatitis C diagnosis associated with incorrect notification of false-positive anti-HCV results increases the attendant costs for consultations and periodic laboratory testing. Recently, psychosocial adverse effects were reported in blood donors notified of false-positive anti-HCV results.<sup>29,30</sup>

Our study has several strengths. The sample size was large, with an appropriate number of participants (56.7%), with the highest proportion of recruitment relative to that of other studies of blood donors.<sup>31,32</sup> Furthermore, we performed supplemental testing, both third-generation RIBA and HCV RNA, on all samples. However, some limitations of the study should be considered. We did not determine the specific causes of false-positive anti-HCV results. Generalization of our results to other populations (e.g.,

high-risk groups) or ethnic groups requires further investigation and our proposal is only applicable when the third-generation Ortho VITROS anti-HCV assay is used; evaluation of other currently available assays is warranted to define the optimal level of antibodies that can be used to identify false-positive results with the objective of eliminating unnecessary supplemental testing.

In conclusion, based on our study, very low levels (S/CO ratios <4.5), obtained with the Ortho VITROS anti-HCV assay, have a high probability of predicting false-positive results. This can potentially be used as a "stand-alone" test to exclude hepatitis C. Our recommendation represents a rational public health policy to eliminate unwarranted notifications in cases of false antibody reactivity. Implementation of this policy will eliminate almost 100 percent of incorrect notifications. The reported results should be accompanied by interpretive comments indicating that supplemental serologic testing was not performed. Health care professional or other person interpreting the results needs to understand to use the S/CO ratio to determine the next step on hepatitis C diagnosis. Our study has important implications for clinicians and can be implemented without increasing test costs. Our proposal to use very low levels of antibody to avoid incorrect notifications should be very useful, especially in countries where the availability of supplemental testing and economic resources is limited.

### ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Ernesto Alcantar and Carlos Acosta for their support to the full-time research training at the Health Research Council in Jalisco State, Mexican Institute of Social Security. They also thank Daniel Arroyo and Isaac Ruiz for providing medical assistance and collecting the data; David Carrero, Patricia Romero, and Claudia Rebolledo for providing laboratory assistance; and Sara Ruelas for logistic assistance.

### REFERENCES

- Centers for Disease Control and Prevention. Public Health Service inter-agency guidelines for screening donors of blood, plasma, organs, tissues, and semen for evidence of hepatitis B and hepatitis C. *MMWR Recomm Rep* 1991; 40(No. RR-4):1-17.
- World Health Organization. Blood Transfusion Safety. Testing and processing. Geneva: WHO. [cite 2007 Sep]. Available from: [http://www.who.int/bloodsafety/testing\\_processing/en/](http://www.who.int/bloodsafety/testing_processing/en/)
- Courouce AM, Bouchardeau F, Girault A, Le Marrec N. Significance of NS3 and NS5 antigens in screening for HCV antibody. *Lancet* 1994;343:853-4.
- Goffin E, Pirson Y, Cornu C, Jadoul M, van Ypersele de Strihou C. Significance of NS3 and NS5 antigens in screening for HCV antibody. *Lancet* 1994;343:854.



## Ejemplo 2. Artículo científico (continuación)

### VERY LOW HEPATITIS C ANTIBODY LEVELS AVOID SUPPLEMENTAL TESTING

5. Galel SA, Strong DM, Tegtmeier GE, Holland PV, Kuramoto IK, Kemper M, Pietrelli L, Gallarda J. Comparative yield of HCV RNA testing in blood donors screened by 2.0 versus 3.0 antibody assays. *Transfusion* 2002;42:1507-13.
6. Tobler LH, Stramer SL, Lee SR, Masecar BL, Peterson JE, Davis EA, Andrews WE, Brodsky JP, Kleinman SH, Phelps BH, Busch MP. Impact of HCV 3.0 EIA relative to HCV 2.0 EIA on blood-donor screening. *Transfusion* 2003;43:1452-9.
7. Contreras AM, Tinoco E, Celis A, Novelo B, Romero P, Carrada E, Jiménez-Méndez R. Hepatitis C antibody intraassay correlation: is retest in duplicate necessary? *Transfusion* 2007;47:1686-90.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for laboratory testing and result reporting of antibody to hepatitis C virus. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep 2003;52(RR-3):1-13, 15; quiz CE1-4.
9. Contreras AM. Hepatitis C antibody: true or false? New diagnosis strategies. *Rev Invest Clin* 2006;58:153-60.
10. Bar-Shany S, Green MS, Shinar E. False positive test for anti-hepatitis C antibodies and the problem of notifying blood donors. *Int J Epidemiol* 1996;25:674-8.
11. Schröter M, Feucht HH, Schäfer P, Zöllner B, Polywka S, Laufs R. Definition of false-positive reactions in screening for hepatitis C virus antibodies. *J Clin Microbiol* 1999;37:233-4.
12. Pawlowsky JM, Lonjon I, Hezode C, Raynard B, Darthuy F, Remire J, Soussy CJ, Dhumeaux D. What strategy should be used for diagnosis of hepatitis C virus infection in clinical laboratories? *Hepatology* 1998;27:1700-2.
13. Carithers RL, Marquardt A, Gretch DR. Diagnostic testing for hepatitis C. *Semin Liver Dis* 2000;20:159-71.
14. Pawlowsky JM. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S65-73.
15. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002-June 10-12, 2002. *Hepatology* 2002;36:S3-20. Available from: <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/106597945/PDFSTART>
16. Chevaliez S, Pawlowsky JM. Hepatitis C virus serologic and virologic tests and clinical diagnosis of HCV-related liver disease. *Int J Med Sci* 2006;3:35-40.
17. Contreras AM, Tornero-Romo C, Orozco-Hernández A, Hernández-Lugo MI, Romero MV, Celis A. Rediscovering hepatitis C antibody: new screening and diagnosis strategies. *Gac Med Mex* 2007;143:S3-12.
18. Dufour DR, Talastas M, Fernández MDA, Harris B. Chemiluminescence assay improves specificity of hepatitis C antibody detection. *Clin Chem* 2003;49:940-4.
19. Oethinger M, Mayo DR, Falcone JA, Barua PK, Griffith BP. Efficiency of the Ortho VITROS assay for detection of hepatitis C virus-specific antibodies increased by elimination of supplemental testing of samples with very low sample-to-cutoff ratios. *J Clin Microbiol* 2005;43:2477-80.
20. Food and Drug Administration. CBER Guidances Guidelines Points to Consider. Lookback for hepatitis C virus (HCV): product quarantine consignee notification, further testing, product disposition, and notification of transfusion recipients based on donor test results indicating infection with HCV. Rockville (MD): FDA. [cite 2007 Sep]. Available from: <http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>
21. Tobler LH, Tegtmeier G, Stramer SL, Quan S, Dockter J, Giachetti C, Busch MP. Lookback on donors who are repeatedly reactive on first-generation hepatitis C virus assays: justification and rational implementation. *Transfusion* 2000;40:15-24.
22. Wedemeyer H, Mizukoshi E, Davis AR, Bennink JR, Rehermann B. Cross-reactivity between hepatitis C and influenza A virus determinant-specific cytotoxic T cells. *J Virol* 2001;75:11392-400.
23. Nixon RR, Smith SA, Johnson RL, Pillers DA. Misleading hepatitis C serology following administration of intravenous immunoglobulin. *Am J Clin Pathol* 1994;101:327-8.
24. Kiely P, Kay D, Parker S, Piscitelli L. The significance of third-generation HCV RIBA-indeterminate, RNA-negative results in voluntary blood donors screened with sequential third-generation immunoassays. *Transfusion* 2004;44:349-58.
25. Pawlowsky JM, Bastie A, Pellet C, Remire J, Darthuy F, Wolfe L, Sayada C, Duval J, Dhumeaux D. Significance of indeterminate third-generation hepatitis C virus recombinant immunoblot assay. *J Clin Microbiol* 1996;34:80-3.
26. Kondili LA, Chionne P, Costantino A, Vilano U, Lo Noce C, Panozzo F, Mele A, Giampaoli S, Rapicetta M. Infection rate and spontaneous seroreversion of anti-hepatitis C virus during the natural course of hepatitis C virus infection in the general population. *Gut* 2002;50:693-6.
27. Kleinman SH, Stramer SL, Brodsky JP, Caglioti S, Busch MP. Integration of nucleic acid amplification test results into hepatitis C virus supplemental serologic testing algorithms: implications for donor counseling and revision of existing algorithms. *Transfusion* 2006;46:695-702.
28. Operskalski EA, Mosley JW, Tobler LH, Fiebig EW, Nowicki MJ, Mimms LT, Gallarda J, Phelps BH, Busch MP. HCV viral load in anti-HCV-reactive donors and infectivity for their recipients. *Transfusion* 2003;43:1433-41.
29. Alter MJ, Seeff LB, Bacon BR, Thomas DL, Rigsby MO, Di Bisceglie AM. Testing for hepatitis C virus infection should be routine for persons at increased risk for infection. *Ann Intern Med* 2004;141:715-7.
30. Tynell E, Norda R, Ekeremo B, Sanner M, Andersson S, Björkman A. False-reactive microbiologic screening test results in Swedish blood donors—how big is the problem? A survey among blood centers and deferred donors. *Transfusion* 2007;47:80-9.
31. Conry-Cantilena C, vanRaden M, Gibble J, Melpolder J, Shakil AO, Viladomiu L, Cheung L, DiBisceglie A, Hoofnagle J, Shih JW, Kaslow R, Ness P, Alter HJ. Routes of



*Ejemplo 2. Artículo científico  
(continuación)*

**CONTRERAS ET AL.**

---

- infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1996;331:1691-6.
32. Murphy EL, Bryzman SM, Glynn SA, Ameti DI, Thomson RA, Williams AE, Nass CC, Ownby HE, Schreiber GB, Kong F, Neal KR, Nemo GJ. Risk factors for hepatitis C virus infection in United States blood donors. *Hepatology* 2000;31:756-62. ■





## VI

### Cronograma para la redacción del artículo científico

*El éxito es el resultado de pequeños esfuerzos,  
repetidos día a día*  
Robert Collier

En un protocolo de investigación se incluye un cronograma donde se anotan todas las actividades del proyecto; no obstante, en la secuencia de eventos cronológicos del estudio de investigación usualmente no se considera el tiempo suficiente para escribir el artículo científico con la información generada por la investigación (cuadro VI.1).

Las actividades que deben considerarse en el cronograma para la redacción del artículo científico con frecuencia son ignoradas durante la planeación del protocolo de investigación, y es probablemente la causa principal por la que muchos artículos nunca lleguen a escribirse. Esto ocurre porque no se considera de manera realista y formal las actividades relacionadas con la redacción de artículos científicos en el área de la salud. El tiempo transcurrido entre el momento en que se inicia la

*Cuadro VI.1*  
Cronograma de un protocolo  
de investigación

<i>Año</i>	<i>Periodo</i>	<i>Descripción de la actividad</i>
2008	Mayo- Noviembre	• Elaboración del protocolo de investigación
	Diciembre	• Evaluación y aprobación del protocolo de investigación por el comité local de investigación
	Enero	• Prueba piloto
	Febrero	• Inclusión de pacientes
	Marzo	• Registro y captura de la información
2009	Septiembre	• Análisis de datos
	Octubre- Diciembre	• Elaboración de tesis para obtener el diploma de especialista
2010	Enero- Marzo	• Redacción del artículo

redacción del artículo y su publicación puede ser en promedio de un año (cuadro VI.2).

*Cuadro VI.2*  
Cronograma para la redacción del artículo científico

<i>Actividad</i>	<i>Número de semanas*</i>							
Escribir el artículo <ul style="list-style-type: none"> <li>• La recolección de datos concluyó</li> <li>• El análisis estadístico está completo</li> <li>• El mensaje principal está definido: "lo nuevo y útil"</li> <li>• Se elige la revista a la que se enviará el artículo</li> </ul>	8-12							
Decidir que el artículo está terminado <ul style="list-style-type: none"> <li>• Revisión por coautores y pares</li> <li>• Enviar a corrección de estilo</li> <li>• Formatos de revista firmados</li> <li>• Acceso en línea</li> </ul>		4						
Enviar el artículo <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carta al editor</li> <li>• Formatos de la revista (cesión de derechos, declaración de conflictos de intereses)</li> </ul>			2					
Respuesta de los revisores <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aceptado, modificar, rechazado</li> <li>• Análisis secundario, modificación de texto, cuadros, figuras o reducción de la extensión</li> </ul>				6-18				
Segundo envío <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carta al editor</li> <li>• Versión modificada</li> </ul>					4-6			
Respuesta del editor <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aceptado</li> <li>• Rechazado</li> </ul>						1		
Edición del artículo <ul style="list-style-type: none"> <li>• Revisión de prueba</li> <li>• Correcciones</li> </ul>							12-24	
Publicación <ul style="list-style-type: none"> <li>• Electrónica</li> <li>• Impresa</li> </ul>								8-12

\* Promedio 52 semanas.

Fuente: elaboración propia.

## VII

# Escribir un artículo científico a partir de la presentación de un trabajo de investigación en formato oral o cartel

*Las grandes realizaciones son posibles,  
cuando se da importancia a los pequeños comienzos*

Lao-Tse

Cuando no se tiene experiencia en la redacción de artículos científicos, varios cuestionamientos pueden surgir previos al inicio de la redacción del manuscrito (Cuadro VII.1).

### *Cuadro VII.1*

#### Dudas frecuentes acerca de la redacción de un manuscrito científico

- 
1. ¿Cómo se inicia la redacción de un manuscrito?
  2. ¿Cuál es la sección del manuscrito que se escribe primero?
  3. ¿Debo redactar el resumen al inicio o al concluir la redacción del manuscrito?
  4. ¿Debo completar el análisis estadístico de los datos antes de redactar el manuscrito?
  5. ¿Debo utilizar la información del protocolo de investigación en la redacción del manuscrito?
- 

Los profesionales de la salud deben “aprender” las habilidades para escribir; esto significa que, generalmente, ello no es una cualidad innata. La adquisición de habilidades y experiencia en la redacción de artículos científicos no tiene atajos, hay que recorrer el camino escribiendo, revisando, re-escribiendo y revisando. La participación en actividades académicas (congresos, conferencias, simposios) es frecuente, especialmente para la presentación de resultados de investigación en formato oral o cartel. Desafortunadamente con mucha frecuencia los autores no realizan la publicación de la investigación, aun cuando los resultados ofrezcan conocimiento científico nuevo y útil.

Una estrategia eficiente consiste en utilizar el texto de la presentación de un trabajo libre en un congreso o una tesis para redactar el manuscrito; el formato habitual de estas presentaciones incluye todas las secciones de un manuscrito científico (resumen, introducción, material y métodos, resultados y conclusiones) (ejemplos 3 y 4).



Ejemplo 3. Cartel que se utilizó para escribir el artículo científico

## Los títulos Muy Bajos del Anticuerpo a Hepatitis C Predicen Resultados Falsos Positivos y Evitan las Pruebas Complementarias

---

### INTRODUCCIÓN

El escrutinio para la infección por el virus de hepatitis C (HCV) es una practica recomendada en los bancos de sangre y se realiza al detectar los anticuerpos específicos (anti-HCV) (1,2); también es la prueba inicial para el diagnóstico de hepatitis C. El anti-HCV se detecta con ensayos inmunoenzimáticos de segunda o tercera generación que tienen elevada precisión y reproducibilidad, aún así, los resultados falsos positivos de la prueba ocurren con inaceptable frecuencia (15 % a 62%), principalmente en poblaciones de baja prevalencia como los donadores de sangre. Por eso es necesario realizar las pruebas complementarias, RIBA o detección de HCV RNA, para validar el resultado positivo del anticuerpo (3,4). Sin embargo, estas pruebas son costosas, requieren de equipo especializado y personal capacitado lo que reduce su disponibilidad en la práctica (4)

Por otro lado tenemos que el anti-HCV es una prueba semicuantitativa que se expresa con un índice que se obtiene al dividir la densidad de la muestra analizada entre un punto de corte del ensayo (índice S/CO). Los niveles del índice S/CO reflejan la concentración del anticuerpo y los títulos bajos se han asociado a resultados falsos positivos (5,6). Más allá, se ha recomendado realizar pruebas complementarias reflejas a las muestras con índice S/CO <8 para identificar los resultados falsos positivos del anti-HCV (4)

Aualmente se realiza el escrutinio de la infección por el HCV en millones de donadores de sangre alrededor del mundo por lo que es importante evitar notificaciones incorrectas que genera ansiedad, miedo y deterioro de las relaciones interpersonales y sociales; además de que se incrementan los costos de atención por consultas y pruebas de laboratorio innecesarias (7-9). El objetivo del estudio fue determinar si los títulos muy bajos del anticuerpo con el ensayo de Ortho VITROS Anti-HCV identifican los resultados falsos positivos en donadores de sangre y evitan la necesidad de realizar pruebas complementarias

### MÉTODOS

Estudio de prueba diagnostica realizado de Julio 2002 a Septiembre 2006 en el Banco de Sangre Central del CMNO, IMSS, Guadalajara, Jalisco, México

**Muestra:** 649 Donadores de sangre anti-HCV positivo

**Métodos de Laboratorio:** Se determino el anticuerpo con el ensayo de Ortho VITROS Anti-HCV Assay (Ortho Clinical Diagnostics, Raritan, New Jersey). A todos los participantes se le realizaron las pruebas de RIBA test (SIA HCV 3.0, Chiron Corp., Emeryville, California) y la prueba cualitativa de HCV RNA por PCR (Cobas Amplicor HCV Test, version 2.0, Roche Molecular Systems, Inc., Branchburg, New Jersey). Todas las pruebas se realizaron de acuerdo a las instrucciones del fabricante

Figura 2

El nivel del índice S/CO de 4.5 fue el óptimo para identificar el mayor número de resultados falsos positivos con el menor número de verdaderos positivos (Figura 2); los valores por debajo de este nivel se consideraron títulos muy bajos positivos.

Cuando se comparo el nivel de 4.5 con el punto de corte propuesto por el CDC (índice S/CO 8), se observamos la superioridad de los títulos muy bajos para identificar los resultados falsos positivos del anticuerpo (Cuadro 2)

Variables	Puntos de corte del índice S/CO	
	4.5	8
Sensibilidad, %	97.1 (93.9-99.7)	95.1 (91.3-97.3)
Especificidad, %	77.8 (73.9-81.7)	91.9 (88.9-94.9)
Valor Predictivo Negativo, %	97.8 (95.4-99.8)	87.5 (82.9-91.2)
Razón de verosimilitud Positivo, %	4.4 (3.64-5.25)	11.7 (8.40-16.5)
Razón de verosimilitud Negativa, %	0.04 (0.02-0.08)	0.05 (0.03-0.09)

Cuadro 2

Trescientos quince de 322 muestras con índice S/CO de 1 a 4.49 fueron resultados falsos positivos (97.8%; IC, 95.7 a 99); y los otros 7 fueron verdaderos positivos (2.2%; IC, 0.9 a 4.3); Ninguno presentó viremia, incluyendo las pruebas de seguimiento. En contraste, encontramos 384 muestras con índice S/CO de 1 a 7.99; de estas, 372 muestras se definieron como resultados falsos positivos (96.9%; IC, 94.7 a 98.3) y 12 como resultados verdaderos positivos (3.1%; IC, 1.7 a 5.3). En una de estas muestras, con índice S/CO de 5.72, se demostró viremia. La relación de los niveles del anti-HCV con el resultado de las pruebas complementarias se observa en el cuadro 3. La mayor proporción de las muestras correspondió a la categoría de anticuerpos muy bajos positivos (322 de 649, 49.6%) y el 70.2 % fueron RIBA negativo y 28.2% RIBA indeterminado

Categoría	Índice S/CO	Donadores de sangre n=649	FALSOS POSITIVOS		VERDADEROS POSITIVOS*	
			RIBA Negativo	RIBA Indeterminado	RIBA Positivo/RIBA Negativo	RIBA Positivo/RIBA Positivo
Muy bajo	1-4.49	n = 322	226 (70.1%)	89 (27.6%)	7 (2.3%)	0
Bajo	4.5-7.99	n = 62	37 (59.7%)	20 (32.2%)	4 (6.5%)	1 (1.6)
	8-19.9	n = 53	18 (34%)	11 (20.7%)	16 (30.2%)	8 (15)
Alto	≥20	n = 212	2 (0.9%)	4 (1.9%)	17 (8%)	189 (88)

\*Las muestras con RIBA indeterminado (con índice S/CO > 20) presentaron HCV RNA positivo, por lo que se consideran Verdaderos Positivos.  
Cuadro 3

---

### RESULTADOS

**Análisis Estadístico:** Por medio de la curva ROC se definió el punto de corte de sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y el punto de corte de 4.5 se aplicó a los donadores de sangre con anti-HCV positivo a hipótesis de que la prevalencia en Illinois es 6.7%.

Edad promedio de 34.9 años  
64.7% hombres; 25.3% mujeres

Figura 1

Definiciones: Fueron establecidas en base a los resultados de las pruebas complementarias y se clasificó en 4 categorías de anticuerpo en 405 donadores (62.5%). Se encontraron diferencias entre los promedios del índice S/CO de los sujetos con hepatitis C (con o sin viremia) y aquellos sin hepatitis C (p < 0.001) (Cuadro 1)

Estado	ChLIA anti-HCV	Resultados de las pruebas complementarias HCV RNA / RIBA	Promedios de índice S/CO (Percentiles)
No Hepatitis C n = 405	Falso positivo	• HCV RNA negativo/ RIBA negativo • HCV RNA negativo/ RIBA indeterminado	3.51 (1.34-4.14)
Hepatitis C sin viremia n = 44	Verdadero positivo	• HCV RNA negativo/ RIBA positivo	17.30 (7.84-26.21)
Hepatitis C con viremia n = 405	Verdadero positivo	• HCV RNA positivo/ RIBA positivo • HCV RNA positivo/ RIBA indeterminado	28.26 (25.61-31.70)

Cuadro 1

### CONCLUSIÓN

Los títulos muy bajos del anticuerpo (índice S/CO < 4.5) con el ensayo Ortho VITROS Anti-HCV mostraron una alta probabilidad de predecir los resultados falsos positivos del anticuerpo por lo que no es necesario realizar pruebas complementarias, específicamente RIBA y el resultado del anticuerpo puede ser informado como no reactivo o negativo. Nuestra recomendación equilibra la obligación de informar los resultados verdaderos positivos y evitar las notificaciones incorrectas del anticuerpo falso positivo. Esta estrategia es particularmente útil es en los países con recursos económicos y accesibilidad a pruebas complementarias limitadas.

---

**RESUMEN:** Objetivo: Determinar si los títulos muy bajos del anticuerpo con el ensayo de Ortho VITROS Anti-HCV identifican los resultados falsos positivos en donadores de sangre y evitan la necesidad de realizar pruebas complementarias. Métodos: Estudio de prueba diagnóstica realizado de julio 2002 a septiembre 2006 en el Banco de Sangre Central del CMNO, IMSS, Guadalajara, Jalisco, México. Muestra: 649 donadores de sangre anti-HCV positivo. Métodos de laboratorio: Se determinó el anticuerpo con el ensayo de Ortho VITROS Anti-HCV Assay (Ortho Clinical Diagnostics, Raritan, New Jersey). A todos los participantes se le realizaron las pruebas de RIBA test (SIA HCV 3.0, Chiron Corp., Emeryville, California) y la prueba cualitativa de HCV RNA por PCR (Cobas Amplicor HCV Test, versión 2.0, Roche Molecular Systems, Inc., Branchburg, New Jersey). Todas las pruebas se realizaron de acuerdo a las instrucciones del fabricante. Resultados: Trescientos quince de 322 muestras con índice S/CO de 1 a 4.49 fueron resultados falsos positivos (97.8%; IC, 95.7 a 99); y los otros 7 fueron verdaderos positivos (2.2%; IC, 0.9 a 4.3); Ninguno presentó viremia, incluyendo las pruebas de seguimiento. En contraste, encontramos 384 muestras con índice S/CO de 1 a 7.99; de estas, 372 muestras se definieron como resultados falsos positivos (96.9%; IC, 94.7 a 98.3) y 12 como resultados verdaderos positivos (3.1%; IC, 1.7 a 5.3). En una de estas muestras, con índice S/CO de 5.72, se demostró viremia. La relación de los niveles del anti-HCV con el resultado de las pruebas complementarias se observa en el cuadro 3. La mayor proporción de las muestras correspondió a la categoría de anticuerpos muy bajos positivos (322 de 649, 49.6%) y el 70.2 % fueron RIBA negativo y 28.2% RIBA indeterminado. Conclusión: Los títulos muy bajos del anticuerpo (índice S/CO < 4.5) con el ensayo Ortho VITROS Anti-HCV mostraron una alta probabilidad de predecir los resultados falsos positivos del anticuerpo por lo que no es necesario realizar pruebas complementarias, específicamente RIBA y el resultado del anticuerpo puede ser informado como no reactivo o negativo. Nuestra recomendación equilibra la obligación de informar los resultados verdaderos positivos y evitar las notificaciones incorrectas del anticuerpo falso positivo. Esta estrategia es particularmente útil en los países con recursos económicos y accesibilidad a pruebas complementarias limitadas.

**Palabras clave:** Hepatitis C, anticuerpo, índice S/CO, pruebas complementarias, RIBA, HCV RNA.

**ABSTRACT:** Objective: Determine if low antibody titers with the Ortho VITROS Anti-HCV assay identify false positive results in blood donors and avoid the need for complementary tests. Methods: Diagnostic test study conducted from July 2002 to September 2006 at the Central Blood Bank of the IMSS, Guadalajara, Jalisco, Mexico. Sample: 649 anti-HCV positive blood donors. Laboratory methods: Antibody was determined using the Ortho VITROS Anti-HCV Assay (Ortho Clinical Diagnostics, Raritan, New Jersey). All participants underwent RIBA test (SIA HCV 3.0, Chiron Corp., Emeryville, California) and qualitative HCV RNA PCR (Cobas Amplicor HCV Test, version 2.0, Roche Molecular Systems, Inc., Branchburg, New Jersey). All tests were performed according to manufacturer instructions. Results: 150 of 322 samples with S/CO index of 1 to 4.49 were false positive results (97.8%; CI, 95.7 to 99); and the other 7 were true positive results (2.2%; CI, 0.9 to 4.3); None presented viremia, including follow-up tests. In contrast, we found 384 samples with S/CO index of 1 to 7.99; of these, 372 samples were defined as false positive results (96.9%; CI, 94.7 to 98.3) and 12 as true positive results (3.1%; CI, 1.7 to 5.3). In one of these samples, with S/CO index of 5.72, viremia was demonstrated. The relationship between anti-HCV levels and the result of complementary tests is shown in Table 3. The majority of samples corresponded to the category of very low antibody titers (322 of 649, 49.6%) and 70.2% were RIBA negative and 28.2% RIBA indeterminate. Conclusion: Low antibody titers (S/CO index < 4.5) with the Ortho VITROS Anti-HCV assay showed a high probability of predicting false positive results of the antibody, so it is not necessary to perform complementary tests, specifically RIBA and the antibody result can be reported as non-reactive or negative. Our recommendation balances the obligation to inform true positive results and avoid incorrect antibody false positive notifications. This strategy is particularly useful in countries with limited economic resources and access to limited complementary tests.

**Key words:** Hepatitis C, antibody, S/CO index, complementary tests, RIBA, HCV RNA.



Ejemplo 4. Artículo científico que se redacta a partir de un cartel presentado en un congreso

## BLOOD DONORS AND BLOOD COLLECTION

### Very low hepatitis C antibody levels predict false-positive results and avoid supplemental testing

Ana M. Contreras, Claudia M. Tornero-Romo, José G. Toribio, Alfredo Celis, Axel Orozco-Hernández, P. Kristian Rivera, Claudia Méndez, M. Isabel Hernández-Lugo, Laura Olivares, and Martha A. Alvarado

**BACKGROUND:** False-positive results for hepatitis C virus antibody (anti-HCV) occur with unacceptable frequency in low-prevalence populations. The purpose of the study was to determine whether signal-to-cutoff (S/CO) ratios of anti-HCV assay-reactive samples could be used to discriminate false-positive from true-positive anti-HCV results and avoid the need for supplemental testing.

**STUDY DESIGN AND METHODS:** Using receiver-operating characteristic curve, the cutoff point that identifies the major proportion ( $\geq 95\%$ ) of false-positive results, with a minor proportion ( $< 5\%$ ) of true-positive anti-HCV results, was determined. An anti-HCV assay (VITROS, Ortho Clinical Diagnostics) was used to detect the antibodies. The third-generation recombinant immunoblot assay and HCV RNA tests were performed on all included donors. Third-generation RIBA is the gold standard for identifying false-positive antibody results.

**RESULTS:** A total of 649 anti-HCV-positive blood donors were identified. A S/CO ratio of less than 4.5, defining very low levels in this value, was the optimal cutoff point to identify false-positive results; 315 of 322 samples with very low levels were false-positive anti-HCV results (97.8%; 95% confidence interval [CI], 95.8%-99.0%) and 7 were true-positive (2.2%; 95% CI, 1.0%-4.3%). Viremia was detected in none of them. A direct relationship was observed between positive supplemental testing and increased antibody levels in the other 327 samples.

**CONCLUSION:** The high prediction rate of false-positive anti-HCV results using very low levels by the Ortho VITROS anti-HCV assay safely avoids the need for supplemental testing.

**R**outine screening for hepatitis C virus antibody (anti-HCV) is a recommended practice in blood banks around the world to ensure safe blood.<sup>1,2</sup> It is also the initial test in the diagnosis of people at risk of acquiring HCV infections and in patients with clinical manifestations of chronic liver disease. Despite the accuracy of third-generation immunoassays in detecting antibodies and the high reliability of the automated equipment,<sup>3-7</sup> false-positive anti-HCV results occur at unacceptable frequencies (15% to 62%).<sup>8,9</sup> In the absence of viral replication, more specific serologic testing with RIBA is necessary to identify false-positive results, particularly in a low-prevalence population, such as blood donors, students, and the general population, when the risk factors for hepatitis C are not evident. Although

**ABBREVIATION:** S/CO = signal-to-cutoff.

Health Research Council in Jalisco State, Mexican Institute of Social Security, Guadalajara, Jalisco; the Department of Internal Medicine, the Medical Research Unit, the Central Blood Bank, and the Molecular Diagnostic Laboratory, Specialties Hospital, West National Medical Center, and the Epidemiological Reference Laboratory, Mexican Institute of Social Security, Guadalajara, Jalisco; the Public Health Department, Health Sciences Center, Guadalajara University, Guadalajara, Jalisco; and the Health Research Coordination in Jalisco State, Mexican Institute of Social Security, Guadalajara, Jalisco, Mexico.

*Address reprint requests to:* Ana M. Contreras, Health Research Council in Jalisco State, Mexican Institute of Social Security, Pedro de Alarcon No. 45, casa 61, Residencial Porta Magna, Jardines Vallarta, 45120 Zapopan, Jalisco, Mexico; e-mail: acontreras53@hotmail.com.

Grant support by National Council of Science and Technology: cosHCVir study, SALUD-2005-01-14158, and an unrestricted educational grant from Grupo Roche Syntex de Mexico.

Received for publication March 26, 2008; revision received

June 20, 2008; and accepted June 22, 2008.

doi: 10.1111/j.1537-2995.2008.01886.x

TRANSFUSION 2008;48:2540-2548.



### *Sección 3*

## Estructura y elementos del artículo científico





## VIII

# Anatomía de los resultados

*El escritor que con menos palabras pueda  
dar una sensación exacta es el mejor*  
Pio Baroja

*Propósito:* descripción general de los datos obtenidos a través de las mediciones realizadas y el análisis de la información relacionada con el mensaje principal del estudio.

Existe gran similitud entre contestar una pregunta clínica en un paciente (por ejemplo, ¿cuál es el diagnóstico?) a partir de los datos obtenidos en el interrogatorio y dar respuesta a una pregunta científica que se plantea en un estudio de investigación. El proceso para encontrar la respuesta, en ambas preguntas, se conoce como método científico. Las variables evaluadas en un estudio de investigación usualmente son registradas en formatos específicos impresos, por ejemplo cuestionarios; a partir de estos documentos los datos son registrados en formato electrónico (bases de datos), que facilita el análisis estadístico. Una vez que los datos de un estudio están completos y analizados, deben elaborarse cuadros y figuras que permiten visualizar e interpretar los resultados (cuadro VIII.1).

La descripción y el análisis de los datos se deben enfocar en el mensaje principal; este momento es crucial, y el autor(es) de la investigación debe decidir, con base en el conocimiento científico generado en su investigación, cuál es el mensaje principal de su estudio. En el cuadro VIII.2 se muestran varios ejemplos.

El texto que complementa los cuadros y figuras debe escribirse con base en la mnemotecnia **DECIR** (cuadro VIII.3).

### Cuadro VIII.1

#### Recomendaciones para redactar la sección de resultados

- 
- Inicie con la construcción de los cuadros y figuras
  - Use cuadros para destacar valores individuales
  - Use figuras para destacar tendencias y relaciones
  - Complete la información de los cuadros y figuras con texto
  - Presente los resultados en una secuencia lógica
  - Considere hacer subsecciones parecidas a las de métodos
  - Describa lo que encontró (resultados), no lo que hizo (métodos)
  - Use el tiempo pasado de los verbos, excepto cuando se refiera a las cifras y cuadros
- 

La lógica y claridad de los datos presentados es “lo que cuenta”. Se recomienda combinar una o más acciones para describir los datos que se presentan en cuadro o figura; por ejemplo, *resumir* (ejemplo 5), *describir e interpretar* (ejemplo 6); *enfaticar, interpretar y resumir* (ejemplo 7). Los resultados deben ser presentados en secuencia lógica y no deben repetirse en más de un formato (texto, figuras o cuadros) (cuadro VIII.4). El texto puede ser de cualquier longitud, aunque una declaración tan breve como “Los resultados se muestran en la figura 1 y en el cuadro 2...” puede ser suficiente. Para mayor claridad, la sección de resultados puede organizarse por subsecciones, con un subtítulo para cada tema: las subsecciones permiten organizar la información y ayudan al lector a localizar los párrafos que le interesan (ejemplo 8).

Evite ser redundante; no debe repetir en el texto lo que se expresa en cuadros y figuras.

*Cuadro VIII.2*  
Ejemplos de artículos con la relación  
entre el resultado principal, mensaje principal y el título del artículo

<i>Resultado principal</i>	<i>Mensaje principal</i>	<i>Título del artículo</i>
La correlación intraensayo del anti-VHC es al menos 0.993.	No se requiere realizar la prueba del anti-VHC por duplicado en donadores de sangre con la prueba inicialmente reactiva	Hepatitis C antibody intraassay correlation: is retest in duplicate necessary? Transfusion 2007
El nivel muy bajo del anticuerpo a VHC (índice < 4.5) se asocia con 98% de resultados falsos positivos	El nivel muy bajo del anticuerpo identifica falsa reactividad del anti-VHC	Very low hepatitis C antibody levels predict false-positive results and avoid supplemental testing. Transfusion 2008
El nivel alto del anticuerpo a VHC (índice $\geq 20$ ) se asocia con probabilidad de viremia del 93%	El nivel alto del anticuerpo predice viremia	High antibody level: an accurate serologic marker of viremia in asymptomatic people with hepatitis C infection. Salud pública México 2010 (en revisión)
Existe asociación entre las prácticas incorrectas de inyección durante los procedimientos anestésicos y la infección por el VHC	La infección por VHC es transmitida por prácticas incorrectas de inyección durante los procedimientos anestésicos	Transmisión nosocomial de la hepatitis C por prácticas incorrectas de inyección durante los procedimientos anestésicos

*Cuadro VIII.3*  
Mnemotecnia **DECIR**

- **D**escribir
- **E**nfatizar
- **C**ompletar
- **I**nterpretar
- **R**esumir

Recuerde:

- Generalmente lo más breve es lo mejor.
- Una ilustración (cuadro o figura) vale más que mil palabras.
- Cotejar todas las cifras con los cuadros y figuras.
- Cuantificar los hallazgos; utilizar intervalos de confianza en vez de los valores de “p”.

*Cuadro VIII.4*  
Recomendaciones para  
la redacción del texto

- Resumir la distribución de las variables independientes más importantes
- Destacar las relaciones clave entre las variables dependientes o independientes
- Conservar la uniformidad en todas las cifras de los cuadros y figuras

La extensión aproximada de la sección de resultados es de tres párrafos, con tres cuadros o figuras para un artículo de 2,000 a 2,500 palabras. En el siguiente capítulo se describe la estructura de los cuadros y figuras.



Ejemplo 5. Texto para resumir los resultados: “The demographic characteristics and hepatitis C risk factors of the subjects included in the study are described in Table X.”

Table X  
Baseline characteristics of 649 positive anti-HCV blood donors

	False Positive Anti-HCV		True Positive Anti-HCV	P Value
	Negative RIBA N = 283 (43.6%)*	Indeterminate RIBA n = 122 (18.8%)	Positive RIBA N = 244 (37.6%)*	
Demographic				
Age: years (SD)	33.3 (±9.5)	33.1 (±10.6)	37.6 (±10.3)	< 0.001
Sex: Man, n (%)	188 (66.4)	78 (63.9)	154 (63.1)	0.72
Woman, n (%)	95 (33.6)	44 (36.1)	90 (36.9)	
Elementary school: Yes, n (%)	268 (94.7)	110 (90.2)	219 (89.8)	0.08
Risk Factors				
Transfusion history †: Yes, n (%)	22 (7.8)	23 (18.9)	89 (36.5)	< 0.001
Injection Drug Use: Yes, n (%)	3 (1.1)	3 (2.5)	20 (8.2)	< 0.001
Acupuncture: Yes, n (%)	26 (9.2)	10 (8.2)	20 (8.2)	0.90
Tattoos: Yes, n (%)	31 (11.0)	9 (7.4)	48 (19.7)	0.001
Glass syringe use ‡: Yes, n (%)	81 (21.6)	37 (30.3)	91 (37.3)	0.09
Sexual partners ≥ 6: Yes, n (%)	33 (11.7)	13 (10.7)	55 (22.5)	0.001
Homosexual relations: Yes, n (%)	7 (2.5)	2 (1.6)	6 (2.5)	0.86
Sexual intercourse with unknown people: Yes, n (%)	29 (10.2)	11 (9%)	49 (20.1)	0.001
Condom use: Yes, n (%)	58 (20.5)	25 (20.5)	42 (17.2)	0.59
Sexual relations with prostitutes: Yes, n (%)	32 (11.3)	12 (9.8)	46 (18.9)	0.02
Contact with Hepatitis C patients: Yes, n (%)	69 (24.4)	34 (27.9)	65 (26.6)	0.72
Previous Surgery: Yes, n (%)	130 (45.9)	71 (58.6)	147 (60.2)	0.002
Alcoholism: Yes, n (%)	5 (1.8)	4 (3.3)	12 (4.9)	0.12
Use and shared syringe (plastic or glass) ‡: Yes, n (%)	4 (1.4)	0 (0.0)	15 (6.1)	0.001
Hospitalizations: Yes, n (%)	131 (46.3)	64 (52.5)	169 (69.3)	< 0.001
Medical procedures §: Yes, n (%)	23 (8.1)	12 (9.8)	35 (14.3)	0.07
Dental procedures: Yes, n (%)	192 (67.8)	81 (66.4)	168 (68.9)	>0.89

\* Values expressed with the “n” are total numbers for each category, while numbers in parenthesis are proportions. ± symbol refers to Standard Deviation.

† Blood Transfusion or derivatives before 1993.

‡ Glass syringes use refers to those reusable glass syringes used in the past. Shared syringes refer to any kind of sharing syringes.

§ Refers to any diagnostic or therapeutic procedure.

|| Comparison of blood donors with true positive results (hepatitis C) and those without hepatitis (false positive).



*Ejemplo 6. Texto para describir e interpretar los resultados: “We determined 4.5 to be the optimal cutoff point for the S/CO ratio to identify the major proportion (> 95%) of anti-HCV false positive results, with a minor proportion (< 5%) of true positive results (Figure X).”*

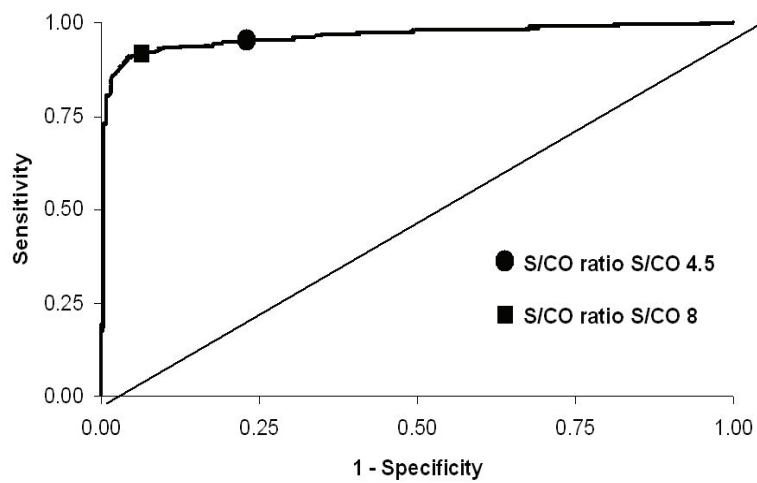


Figure X. Receiver-operating characteristic curve for different cutoff levels of the anti-HCV.



*Ejemplo 7. Texto para enfatizar, interpretar y resumir los resultados:*

“This level produced the best performance of the test when we compared a s/CO ratio of 4.5 with a cutoff of 8 (CDC’s proposed level)<sup>8</sup> to identify false positive results for the anti-HCV with higher sensitivity (97.1%; 95% CI, 93.9 to 98.7) and a negative predictive value of 97.8 (95% CI, 95.4 to 99.8) (Table X).”

*Table X*  
*Diagnostic Performance at different cutoff points of the s/CO ratio detected by Ortho VITROS Anti-HCV assay*

S/CO ratio	Anti-HCV Cutoff value†	
	4.5	8
Sensitivity, %	97.1 (93.9- 98.7)*	95.1 (91.3-97.3)
Specificity, %	77.8 (73.3- 81.7)	91.9 (88.6-94.2)
Negative Predictive value, %	97.8 (95.4-99.8)	87.5 (82.8-91.2)
Positive likelihood ratio	4.37 (3.64-5.25)	11.67 (8.40- 16.20)
Negative likelihood ratio	0.04 (0.02-0.08)	0.05 (0.03-0.09)

\* Values in parenthesis are 95% CI.



*Ejemplo 8.* La sección de resultados se organiza por subsecciones, con un subtítulo para cada tema:

## **RESULTS**

### **Study Sample Characteristics**

During the study period, 115,360 blood donors were evaluated with the Ortho VITROS Anti-HCV assay (Figure 1). Anti-HCV was positive in 1149 samples. Four hundred seventy-seven donors did not agree to participate for personal reasons (such as work or schedule restriction) or when they could not be located because their data were incompletely recorded. Twenty-three donors were excluded, 17 because of incomplete supplemental testing and six for coinfection with hepatitis B or human immunodeficiency virus. Thus, 649 subjects were available for analysis (mean age, 34.9 years; 420 men [64.7%]). False positive results for anti-HCV were established in 405 (62.5%) blood donors, and we confirmed true positive anti-HCV results in 244 (37.5%) donors. The demographic characteristics and the hepatitis C risk factors of the subjects included in the study are described in Table 1. The mean S/CO ratio of subjects with false positive anti-HCV and negative RIBA 3.0 was 3.22 and that of blood donors with indeterminate RIBA 3.0 was 4.17, whereas that of blood donors with confirmed hepatitis C by positive RIBA 3.0 but without viral replication was 17.30 ( $P < 0.001$ ). In contrast, donors with confirmed hepatitis C and positive HCV RNA had an average S/CO ratio of 28.35 ( $P < 0.001$ ; Table 2).

### **False Positive Anti-HCV Results**

We determined 4.5 to be the optimal cutoff point for the S/CO ratio to identify the major proportion (> 95%) of anti-HCV false positive results, with a minor proportion (< 5%) of true positive results (Figure 2). This level produced the best performance of the test when we compared the S/CO ratio of 4.5 with a cutoff of 8 (CDC's proposed level)<sup>8</sup> to identify false positive results for the anti-HCV with higher sensitivity (97.1%; 95% CI, 93.9 to 98.7) and a negative predictive value of 97.8 (95% CI, 95.4 to 99.8) (Table 3). Three hundred fifteen of 322 samples (97.8%; 95% CI, 95.7 to 99.0) with an S/CO ratios of 1 to 4.49 were false positive and



### Ejemplo 8. Sección de resultados (continuación)

seven of 322 (2.2%; 95% CI, 0.9 to 4.3) were true positive results. Viremia was detected in none of these samples. In contrast, 372 of 384 samples with an S/CO ratios of 1 to 7.99 were false positive results (96.9%; 95% CI, 94.7 to 98.3) and 12 of 384 samples were true positive (3.1%; 95% CI, 1.7 to 5.3) (Table 4). One sample with an S/CO ratio of 5.72 was positive for HCV RNA.

The relationships between antibody levels and the RIBA 3.0 and HCV RNA results are shown in Table 4. Values for the S/CO ratio of 1 to 4.49 were defined as very low positive levels of antibody, whereas those from 4.5 and above were classified as low (S/CO ratio of 4.5 to 7.99) or high levels (S/CO ratio of  $\geq 8$ ). The samples with high levels were subclassified into one more level (S/CO ratio of  $\geq 20$ ). False positive results were observed in 405 samples (Table 2); 283 (69.9%) were negative and 122 (30.1%) indeterminate on RIBA 3.0 without viral replication. The specific reactive patterns for the indeterminate RIBA 3.0 test are shown in Table 5. Almost all RIBA 3.0 indeterminate results were the result of isolated reactivity to c33c or c22p, with the former (c22p) predominant. Most indeterminate results (87.9%) had S/CO ratio values of  $< 8$ , but no relationship was observed between antibody levels with any specific pattern. We evaluated the risk factors for hepatitis C in blood donors with indeterminate RIBA 3.0 and found that a history of blood transfusion was the only significant risk factor in 25 blood donors with a mean S/CO ratio of 6.25 ( $P_{25} = 2.59$ ,  $P_{50} = 4.48$ ,  $P_{75} = 6.73$ ); in contrast, 99 indeterminate RIBA 3.0 blood donors with no transfusion history had a mean S/CO ratio of 4.05 ( $P_{25} = 1.36$ ,  $P_{50} = 2.32$ ,  $P_{75} = 4.30$ ;  $P < 0.001$ ).

#### **True Positive Anti-HCV Results**

Two hundred forty-four (37.5%) of the 649 samples were true positive antibody results; 242 were samples confirmed by a positive RIBA 3.0 test; and only two samples with an indeterminate RIBA 3.0 were positive for HCV RNA, both with high S/CO ratios and reactivity against c22p



*Ejemplo 8. Sección de resultados  
(continuación)*

band. The reactivity patterns of the samples with positive RIBA 3.0 results had three or four bands mainly associated with the c22p, c33c, and c100p antigens. HCV RNA positivity was detected in 81.8% of samples with positive RIBA 3.0 results. The proportion of positive RIBA 3.0 and HCV RNA results increased in direct proportion to the levels of the antibody. Most samples with viremia (191, 95.5%) were observed with higher antibody levels (S/CO ratio  $\geq 20$ ), including two cases with indeterminate RIBA 3.0. Viral replication was associated with the presence of c22p and c100p bands in positive RIBA 3.0 samples with higher antibody levels. Only one donor was identified with viremia and a low level of antibody. In contrast, none of the samples with very low antibody levels showed viral replication. In our study, the seven blood donors with very low antibody, positive RIBA 3.0, but negative HCV RNA were followed up every three months with an HCV RNA test to identify intermittent viral replication. After an average of five determinations, all of them remained negative for HCV RNA.



## IX

# Anatomía de cuadros y figuras

*El arte no reproduce lo que vemos;  
nos hace ver.*  
Paul Klee

**Propósito:** Debe realizarse la selección adecuada de los datos que se muestran en cuadro(s) y/o figura(s). La vista gobierna a la mente; una buena figura o cuadro puede transmitir el mensaje principal del manuscrito por una visualización clara y comprensible de los datos del estudio que permite el análisis de la información y permite establecer las conclusiones del estudio y el conocimiento que aporta la investigación. Los documentos sin contenido visual tienden a olvidarse. Recuerde, un cuadro o figura excelente es aquella que muestra, con orden, el mayor número de ideas en la menor cantidad de espacio y es más fácil de retener en la memoria.

El número de cuadros y figuras que se requieren es variable, dependiendo de la información que contenga el artículo; cada revista establece un límite de cuadros y figuras aceptadas (frecuentemente seis; por ejemplo, tres cuadros y tres figuras; o cuatro cuadros y dos figuras), aunque puede ser suficiente un cuadro y una figura. Cuando se emplean datos de otra fuente publicada o no publicada, se debe obtener permiso por escrito.

### Cuadros

En un cuadro se puede enlistar una gran cantidad de valores numéricos en poco espacio y puede ser mejor que una explicación extensa en texto; per-

mite reducir la extensión del manuscrito al utilizar textos breves. Un cuadro es preferible a las figuras cuando lo más importante son los datos exactos. Es importante diseñar los cuadros de acuerdo con el número de columnas y con el formato de los artículos publicados en la revista elegida, así como definir el nivel de precisión de los datos (por ejemplo, uno o tres dígitos decimales). La mayoría de las revistas tienen dos columnas por página (por ejemplo, *New England Journal of Medicine*); mientras que otras sólo utilizan una columna. En el cuadro IX.1 se resumen las recomendaciones para elaborar los cuadros del artículo científico.

### Consejos prácticos para revisar los cuadros de su manuscrito

1. Diseñe el cuadro lo más simple posible.
2. La comparación de datos se logra mejor entre columnas que entre renglones. Los datos en columnas deben alinearse para lograr la comparación a primera vista.
3. Asegúrese de que cada cuadro esté citado en el texto.
4. Coloque cada cuadro a doble espacio en una cuartilla separada.
5. Si aparecen cuadros como apéndice, la numeración vuelve a empezar; por ejemplo: los cuadros en un apéndice A serían numerados como A-1, A-2, y así sucesivamente.
6. Algunas revistas permiten o solicitan cuadros adicionales como material para publicar sola-

*Cuadro IX.1*  
Recomendaciones para elaborar cuadros  
de un artículo científico

1. Responda la pregunta *¿este cuadro es necesario?* Si los datos pueden describirse simplemente en el texto, en poco espacio, entonces no es necesario incluir un cuadro
2. *Revise la sección de cuadros en la guía para autor de la revista elegida*
3. Examine cuidadosamente los cuadros en los artículos de la revista elegida e *imite todo el formato*. Esto incluye colores, títulos, líneas, símbolos, abreviaturas, variables incluidas y número de dígitos decimales
4. *Numere los cuadros consecutivamente*, en el orden en que se citan por primera vez en el texto. Algunas revistas emplean caracteres romanos, pero la mayoría usan arábigos. El número del cuadro usualmente aparece en la parte alta del cuadro
5. *Redacte un título breve* que identifique con precisión los contenidos del cuadro. No debe incluirse una descripción de los resultados, interpretación o comentarios; éstos se describen en el texto de resultados y en la discusión
6. *Elabore la primera columna o "talón"*. Se enlistan las categorías de las variables descritas en el resto de las columnas. Es decir, indican el contenido de cada renglón o fila. La primera columna requiere un encabezado solamente si su contenido no queda claro en el título del cuadro.
7. *Elabore los encabezados de columna*. Indican el tipo de datos presentes en la columna; deben ser breves y pueden llevar las unidades de medición frecuentemente entre paréntesis
8. *Construya los renglones*. Se trazan por delante del talón y debajo de los encabezados de columna (debajo de los subtítulos, si los hay); si hay más de un nivel de datos en el cuadro, esto se indica por un título para cada nivel. Otro renglón delinea el fondo del cuerpo de datos
9. *Agregue los datos al cuerpo del cuadro*. Los datos numéricos se aprecian mejor si están alineados por decimales, unidades, decenas, etc. Generalmente es adecuado anotar medidas de tendencia central (media o mediana) y medidas de variabilidad (desviación estándar, error estándar o intervalo de confianza 95%)
10. Finalmente, *elabore un pie de cuadro* con notas y abreviaturas que permitan entender el cuadro sin leer el texto. Se redactan después del cuadro, con alineación izquierda. Cada nota a pie empieza en una nueva línea. Algunas revistas usan letras o números (que pueden ser confusos con los exponentes) en las notas a pie de página; el ICMJE aconseja los siguientes símbolos por orden de aparición:  
\*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, \*\*, ††, ‡‡

mente en forma electrónica. En este caso conviene agregar una nota en el texto que haga referencia al material electrónico.

## Figuras

Las figuras se eligen para mostrar tendencias en los resultados y deben realizarse de acuerdo con el formato de los artículos publicados en la revista elegida; si los datos pueden describirse simplemente en el texto, en poco espacio, la figura no es necesaria. La figura debe explicarse por sí sola, como ocurre en una presentación audiovisual; de hecho, algunos editores usan las figuras del manuscrito en sesiones donde se decide la aceptación del artículo.

Si se incluyen imágenes ya publicadas por otro autor, se anota la fuente y se envía la autorización por escrito al editor. Si se emplean fotografías de personas, no deben ser identificables o se debe contar con el consentimiento por escrito (siempre que sea posible, debe obtenerse permiso para publicación). En las imágenes de microfotografías o estudios histológicos, deben agregarse marcadores internos (símbolos, letras o flechas) y puede ser necesario agregar una escala; debe cuidarse que su color contraste con el fondo de la figura. Algunas revistas publican figuras en color por un costo extra para el autor; si es el caso, se debe consultar el costo y el tipo de archivo digital que se requiere. El cuadro IX.2 resume las recomendaciones para elaborar las figuras del manuscrito científico.

Una parte esencial de las figuras de un manuscrito es el pie de figura. Éste identifica y aclara los elementos de la figura que pueden ser confusos. Se escribe a doble espacio y se indica con número la figura a la que pertenece, y únicamente debe incluirse el texto necesario para entender la figura; cuando la figura incluye flechas, números o letras (por ejemplo, panel A y B), el pie de figura identifica cada uno de los elementos. También puede explicar alguna escala empleada en la imagen o establecer cuál tinción se empleó en un estudio histológico.

*Cuadro IX.2*  
Recomendaciones para elaborar  
figuras de manera eficiente

---

1. Revise la *guía para autor* de la revista elegida
  2. Examine cuidadosamente las figuras en artículos de la revista elegida e *imite el formato*, incluyendo colores, líneas, título y variables
  3. *Numere* las figuras consecutivamente según aparecen citadas en el manuscrito
  4. Siempre incluya las *definiciones de las unidades* empleadas en los ejes X y Y
  5. Evite “desperdicio” de espacio en las figuras (*espacios “vacíos”*)
  6. *Evite figuras con demasiada información*, lo que dificulta la comprensión e interpretación de los datos. Una figura simple puede ser mejor
  7. Si es necesario, *redacte el pie de figura* que aclare algún aspecto de la figura que pueda ser confuso
  8. Evite las gráficas de pastel, de barras simples o histogramas *sin medidas de variabilidad*
  9. Proporcione *datos crudos* (numeradores y denominadores) en los márgenes de las gráficas arbóreas (por ejemplo, en metaanálisis, *forest plots*)
  10. En gráficas de supervivencia (por ejemplo, Kaplan-Meyer) o en otras cuando sea pertinente, *muestre los números absolutos* de sujetos en riesgo
- 

Un error frecuente en los manuscritos de mala calidad es la inclusión de figuras demasiado simples, generalmente como gráficos de pastel; otro error es la excesiva complejidad: una figura que requiere media página de texto explicativo, no es útil.

Las computadoras facilitan la elaboración y modificación de las figuras. También pueden convertirse rápidamente las gráficas de un tipo a otro (por ejemplo de histograma a barras). Las revistas solicitan los archivos de las figuras en formatos específicos (por ejemplo, JPEG, GIF o Power Point) para mejorar la calidad de la impresión, y aunque algunas revistas cuentan con expertos de informática que modifican o rehacen las figuras, otras no; es conveniente construir la figura con la mayor calidad visual posible; esto aumenta las posibilidades de aceptación del manuscrito. Las letras, números y símbolos deben ser claros y legibles en una impresión con el tamaño que se estima en la versión publicada.



# X

## Anatomía del resumen

*Lo bueno, si breve, dos veces bueno;  
y aun lo malo, si poco, no tan malo.*  
Baltasar Gracián

### Cuadro X.1 Elementos del resumen y su correspondencia con las secciones del manuscrito

*Propósito:* destacar las ideas más importantes de las principales secciones del artículo.

El resumen del artículo (*abstract*) permite sintetizar el mensaje principal, los métodos y resultados más importantes, así como la(s) conclusión(es) del estudio. El resumen es la única sección del artículo incluida en múltiples bases de datos y frecuentemente será la única que los lectores (¡y los editores!) revisarán del manuscrito. Por esto, el resumen debe reflejar fielmente el contenido del artículo y, no olvide, el propósito es destacar las ideas más importantes de las principales secciones del artículo.

El resumen puede escribirse al inicio, en el intermedio o al final de la redacción del manuscrito; la ventaja de escribir el resumen al inicio, una vez que se definió el mensaje principal con base en el análisis de los cuadros y figuras, es que permite decidir lo que se incluirá en el manuscrito y lo que se dejará fuera; debe describir brevemente el contexto o bases para el estudio (lo que se conoce), establecer el objetivo o propósito (lo que se pretende), describir los procedimientos básicos (selección de los sujetos, técnicas de análisis), presentar los hallazgos principales (resultados relacionados con el mensaje principal del estudio) y establecer la(s) conclusión(es) (relacionadas con el mensaje principal) (cuadro X.1).

<i>Elemento del resumen</i>	<i>Corresponde a</i>
Propósito principal del estudio	Introducción/objetivo(s)
Procedimientos básicos	Métodos
Resultados principales	Resultados
Conclusiones principales	Discusión

Siegel P.Z. and Goodman R.A. *Successful Scientific Writing*. Guadalajara, Jalisco, México, 2003.

El resumen debe redactarse con la extensión y estructura indicada por la revista elegida. La mayoría de las revistas recomiendan la extensión del resumen entre 250 y 300 palabras. La estructura convencional del resumen consta de cuatro elementos: introducción, métodos, resultados y conclusiones (ejemplos 9 y 10); aunque el resumen puede incluir hasta 11 secciones (por ejemplo, en la revista *Annals of Internal Medicine*).

Incluya inmediatamente después del resumen 3-10 palabras clave para los encabezados de temas médicos (MESH, por sus siglas en inglés). Las palabras clave son utilizadas para registrar y clasificar el resumen en las bases de datos científicas, por lo que se deben elegir cuidadosamente. Se pueden encontrar sugerencias de palabras clave en inglés en el vínculo electrónico: <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>. En español, los términos clave han sido compilados por BIREME bajo “descriptores de ciencias de la salud” en <http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decserver/>.

*Ejemplo 9. Formato manuscrito***ABSTRACT**

**BACKGROUND:** False positive results for hepatitis C antibody (anti-HCV) occur with unacceptable frequency in low-prevalence populations. The purpose of this study was to determine whether very low levels of anti-HCV can identify false positive results and avoid the need for supplemental testing.

**STUDY DESIGN AND METHODS:** Using receiver-operating characteristic curve, we determined the cutoff point that identifies the major proportion ( $\geq 95\%$ ) of false positive results, with a minor proportion ( $< 5\%$ ) of true positive anti-HCV results. The Ortho VITROS Anti-HCV assay was used to detect the antibodies. The RIBA 3.0 and HCV RNA tests were performed on all included donors. RIBA 3.0 is the gold standard for identifying false positive antibody results. Samples with negative or indeterminate RIBA 3.0 results without viremia were defined as false positive anti-HCV results.

**RESULTS:** Between July 2002 and September 2006, 649 anti-HCV-positive blood donors were identified. A signal-to-cutoff (S/CO) ratio of  $< 4.5$ , defining very low levels, was the optimal cutoff point to identify false positive results; 315 of 322 samples with very low levels were false positive anti-HCV results (97.8%; 95% CI, 95.8 to 99.0) and seven were true positive (2.2%; 95% CI, 1.0 to 4.3). Viremia was detected in none of them. A direct relationship was observed between positive supplemental testing and increased antibody levels in the other 327 samples.

**CONCLUSION:** The high prediction of false positive anti-HCV results using very low levels by the Ortho VITROS Anti-HCV assay, safely avoids the need for supplemental testing.

**Key Words:** Hepatitis C screening, Anti-HCV, S/CO ratio, unwarranted notifications.

Referencia: Contreras AM, Tornero Romo CM, Toribio JG, Celis A, Orozco-Hernández A, Rivera PK *et al.* Very low levels of hepatitis C antibodies predict false positive results and avoid supplemental testing. *Transfusion* 2008;48(12):2540–8.



*Ejemplo 10. Ejemplo de resumen que no incluye introducción*

**Objetivo.** Las prácticas incorrectas de inyección al utilizar la misma jeringa entre pacientes durante los procedimientos anestésicos en cirugía se relacionan con la transmisión nosocomial del virus de la hepatitis C (VHC); en México se desconocen los factores de riesgo asociados a la transmisión nosocomial del VHC. Los objetivos del estudio fueron: (a) medir la asociación del antecedente de procedimientos anestésicos con el riesgo de infección por el VHC en pacientes con cirugía previa, y (b) describir las prácticas de inyección que se realizan durante los procedimientos anestésicos en salas de cirugía.

**Material y métodos.** El estudio se desarrolló en dos etapas: en la primera se realizó un diseño de casos y controles en donadores de sangre que acudieron al Banco de Sangre del Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social, entre Julio de 2005 y Septiembre de 2007. Los casos fueron los donadores con el anticuerpo positivo a hepatitis C (anti-VHC) confirmado por el ensayo de inmunoblot recombinante (RIBA) y/o la prueba de ácidos nucleicos (RNA VHC); en el grupo control se incluyeron los donadores de sangre con anti-VHC negativo. Se aplicó un cuestionario a todos los donadores acerca de los factores de riesgo de la hepatitis C. Durante Abril de 2010 se realizó la segunda etapa del estudio; por observación directa se registraron las prácticas de inyección durante los procedimientos anestésicos realizados por el personal médico en salas de cirugía de una unidad médica hospitalaria en la Delegación Jalisco del Instituto Mexicano del Seguro Social. El riesgo de infección por el VHC se estimó mediante Razón de Momios (OR) y el análisis multivariado se realizó por regresión logística.



Ejemplo 10. Formato de resumen que no incluye introducción  
(continuación)

**Resultados.** En la primera etapa se incluyeron 362 donadores de sangre; 211 casos y 151 controles. La asociación entre los procedimientos anestésicos y la infección por el VHC en pacientes con cirugía previa fue significativa (OR ajustado 2.44, IC 95% 1.44 - 4.11); otros factores de riesgo fueron la transfusión de productos sanguíneos hasta 1993 (OR ajustado 25.78 IC 95% 8.5 - 77.65) y el uso de drogas ilícitas intravenosas (OR ajustado 21.3 IC 95% 1.65 - 276.6). En la segunda etapa del estudio se observaron las prácticas de inyección durante los procedimientos anestésicos en 6 cirugías (una con anestesia regional, dos con anestesia general y tres con anestesia raquídea) realizadas en tres quirófanos; al inicio del turno quirúrgico se prepararon entre 5 y 8 jeringas nuevas y desechables con los siguientes medicamentos: propofol, metamizol, midazolam, fentanilo, bupivacaína, atropina, epinefrina y lidocaína. Todas las jeringas y las soluciones diluyentes fueron reutilizadas entre los pacientes en cada sala quirúrgica. Se utilizó la misma jeringa entre pacientes para permeabilizar los accesos venosos periféricos.

**Conclusiones.** Este es el primer estudio en México que demuestra la asociación entre el antecedente de procedimientos anestésicos y la infección por el VHC en los casos con cirugía previa. Se observaron prácticas incorrectas de inyección en las salas de cirugía durante los procedimientos anestésicos por reutilización de jeringas y frascos de soluciones entre pacientes.

**Palabras clave:** hepatitis C, inyecciones incorrectas, procedimientos anestésicos, transmisión nosocomial.

Referencia: Contreras AM, Sotelo M, Celis A, Villalobos D, Ancona-Pisté O, Ochoa-Jiménez RJ y cols. Transmisión nosocomial de la hepatitis C por prácticas incorrectas de inyección durante los procedimientos anestésicos. Salud Publica Mex 2010 (en revisión).



# XI

## Anatomía de la introducción

*El mismo acto de escribir fuerza  
al pensamiento a hacerse lógico*  
Edgar Allan Poe

*Propósito:* explicar por qué es necesario el estudio y por qué debe publicarse; sintetiza la justificación del estudio y debe despertar el interés del editor y lector.

La introducción debe claramente establecer la naturaleza y alcance del problema estudiado. Se debe incluir información breve del conocimiento universal sobre el tema de estudio, y se deben citar únicamente las referencias originales; resistir la tentación de incluir un gran número de citas con la finalidad de impresionar al editor por la extensa colección de bibliografía; puede ser suficiente incluir entre 10 a 15 referencias. Si el autor ha publicado previamente sobre el tema, pueden referirse los hallazgos relevantes sin que sea necesario decir que son los resultados del autor que escribe.

La diversidad de revistas que actualmente se publican en el mundo ha permitido la especialización en casi cualquier área de la ciencias de la salud, y habitualmente los lectores tienen familiaridad con los elementos básicos del tema, por lo que el artículo debe incluir la información relevante del tema de estudio y evitar incluir información elemental.

Se debe resistir la tentación de escribir todo lo que consideramos importante o interesante. Con una buena introducción se establece credibilidad a los ojos del lector bien informado, demostrando que el autor entiende el panorama global del tema y orienta al lector menos informado, ayudándolo a

entender las secciones siguientes del artículo (cuadro XI.2).

*Cuadro XI.1*

<i>Párrafo</i>	<i>Elementos</i>	<i>Descripción</i>
Primero	Revisión de literatura	¿Qué es lo que sabemos? Estrictamente relacionado con el propósito del estudio
Segundo	Planteamiento del problema	¿Qué es lo que no sabemos?
Tercero	objetivo	“¿Qué pretendemos averiguar?”

*Cuadro XI.2*

### Características de la introducción

1. Escribir para el inexperto del tema de estudio  
Claridad: evitar ambigüedad  
Sencillez: frases breves, puntos frecuentes, evitar palabras rebuscadas
2. Escribir para el experto del tema de estudio  
Claridad: evitar ambigüedad  
Precisión: información cuantitativa

La introducción debe ser breve (entre uno y tres párrafos) y debe existir congruencia entre las diferentes secciones del artículo (ejemplos 11, 12 y 13); el primer párrafo de la introducción debe explicar lo que se sabe del tema de estudio; verificar que este párrafo incluya prácticamente todas las palabras del título; en el segundo y tercer párrafos se debe hacer explícito lo que no se sabe y lo que va a aportar la investigación. La última frase debe ser el objetivo el estudio (cuadro XI.3).

*Cuadro XI.3*

## Recomendaciones para redactar la introducción

- 
- Uno a tres párrafos
  - En promedio 12 a 15 referencias
  - Utilizar el tiempo presente simple o presente perfecto
  - Incluya sólo las referencias bibliográficas que se relacionan estrictamente con *su* estudio
  - No incluir datos o conclusiones de su estudio
-

*Ejemplo 11. Introducción en un párrafo*

Because the first versions of the hepatitis C virus antibody (anti-HCV) assay had poor sensitivity and specificity,<sup>1</sup> it was recommended that initially reactive specimens should be retested. If the duplicate test also reacts, the specimen is defined as repeatedly reactive and it is considered as a positive result. Manufacturers still recommend this practice for the latest versions of the immunoassays. The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recommend that single reactive results obtained with chemiluminescence assay (ChLIA, VITROS third-generation HCV assay, Ortho-Clinical Diagnostics, Raritan, NJ) should be considered positive and that retesting is unnecessary. Criteria for interpreting anti-HCV results as positive, however, are based on data from clinical studies performed under the auspices of manufacturers.<sup>2</sup> At present, equipment used for performing immunoassays is partially or completely automatic, which enables large numbers of specimens to be tested for the presence of anti-HCV and makes sample handling easier. Blood centers must guarantee the quality and reliability of their anti-HCV screening tests. Reliability indicates the concordance between duplicates (intraassay correlation) comparing the result of the second test with that of the initial-reactive sample. A repeatedly reactive sample is considered as a positive result and it is validated with results derived with recombinant immunoblot assay (RIBA) or nucleic acid testing (NAT; HCV RNA). The purpose of this study was to define the intraassay correlation between initial and second test to determine whether retesting of results from anti-HCV microparticle-based enzyme (MEIA) and ChLIAs in blood donors is required.

Referencia: Contreras AM, Tinoco E, Celis A, Novelo B, Romero MVP, Carrada E *et al.*; and the donHCVir Mexican Study Group. Hepatitis C antibody intraassay correlation: is retest in duplicate necessary? *Transfusion* 2007;47(9):1686–90.



### Ejemplo 12. Introducción en dos párrafos

#### **INTRODUCTION**

Routine screening for hepatitis C antibody (anti-HCV) is a recommended practice in blood banks around the world to ensure safe blood.<sup>1,2</sup> It is also the initial test in the diagnosis of people at risk of acquiring HCV infections and in patients with clinical manifestations of chronic liver disease.

Despite the accuracy of third-generation immunoassays in detecting antibodies and the high reliability of the automated equipment,<sup>3-7</sup> false positive anti-HCV results occur at unacceptable frequencies (15% to 62%), predominantly in low-prevalence populations, such as blood donors, students, the general population, and health care workers.<sup>8,9</sup> In the absence of viral replication, more specific serological testing with RIBA is necessary to identify false positive results, particularly in a low-prevalence population, when the risk factors for hepatitis C are not evident.

Although current recommendations indicate reflex supplemental testing for all positive anti-HCV samples, the availability of supplemental testing in clinical laboratories and blood banks is limited because of its high cost and the requirement for qualified personnel and specialized equipment. Therefore, most laboratories report positive results based only on the antibody and do not verify these results with more specific testing.<sup>8</sup> On the other hand, RIBA also has additional disadvantages, such as the variable proportion of indeterminate results,<sup>10,11</sup> and the extended time required for its execution. Therefore, its use is not currently recommended.<sup>12-16</sup>

Interestingly, the immunoassays that detect antibodies directed against HCV differ according to the generation and principles of the tests. The first-generation assays (version 1.0) have been available since 1990 and detect the recombinant antigen c100-3, located in the nonstructural region NS4.<sup>13,14</sup> The second-generation assays (version 2.0), implemented in 1992, also detect



Ejemplo 12. Introducción en dos párrafos  
(continuación)

core and NS3 region antigens, whereas the third-generation assay (version 3.0), approved in 1996, also detects the NS5 region. The differences among the principles are related to the markers that reveal the antigen–antibody complexes (e.g., immunoenzymatic assays by color, chemiluminescence assays by light, and microparticle-based enzyme immunoassays by fluorescence).<sup>17</sup> The antibodies are detected in a semiquantitative manner with a ratio that is obtained by dividing the OD of the analyzed sample by a cutoff value, the signal-to-cutoff (S/CO) ratio.<sup>8</sup> Currently, seven immunoassays are available: Abbott Anti-HCV EIA 2.0, Ortho Anti-HCV version 3.0 ELISA, Abbott AxSYM Anti-HCV, Ortho VITROS Anti-HCV, Bayer ADVIA Centaur Anti-HCV, Abbott PRISM Anti-HCV, and Abbott ARCHITECT Anti-HCV. The Ortho VITROS Anti-HCV is a new, third-generation, automated, enhanced chemiluminescence assay, which is more sensitive and specific than the other immunoassays, and its use has been increasing.<sup>18</sup> The value of the S/CO ratio is directly related to the antibody concentration and lower levels (S/CO ratios < 8), have been associated with false positive results and higher levels with true positive results for the antibody, independent of the prevalence of hepatitis C.<sup>8</sup> The objective of our study was to determine whether very low levels of antibody detected with the Ortho VITROS Anti-HCV assay can identify false positive results and avoid the need for supplemental testing of blood donors.

Referencia: Contreras AM, Tornero Romo CM, Toribio JG, Celis A, Orozco-Hernández A, Rivera PK *et al.* Very low levels of hepatitis C antibodies predict false positive results and avoid supplemental testing. *Transfusion* 2008;48(12):2540–8.

*Ejemplo 13. Introducción en tres párrafos*

El mecanismo de transmisión más estudiado de la infección por el virus de hepatitis C (VHC) ha sido la propagación por donaciones de sangre contaminadas y se han establecido procedimientos regulatorios para garantizar la seguridad sanguínea en los bancos de sangre.<sup>1</sup> Los factores de riesgo de la infección por el VHC se modificaron en la última década y son diferentes entre los países; se relacionan con las condiciones socioeconómicas y culturales de cada región. Actualmente en los países desarrollados la infección por el VHC se asocia principalmente con conductas de riesgo (70 a 90% de los casos son usuarios de drogas intravenosas ilícitas).<sup>2</sup> Por otro lado, en los países subdesarrollados, del 35 al 60% de las personas infectadas con el virus tienen el antecedente de transfusión de productos sanguíneos previo a la disponibilidad de las pruebas de escrutinio para el VHC en los bancos de sangre.<sup>3</sup> En México las donaciones realizadas antes de 1994 se identifican entre el 40 a 50% de los casos con infección por el VHC; mientras el uso de drogas ilícitas intravenosas ocurre en menos del 10% de los enfermos. Aproximadamente el 50% de los casos se relacionan con otros factores de riesgo.<sup>4-8</sup>

Existen estudios que demuestran que la transmisión nosocomial de la infección por el VHC es frecuente.<sup>9-12</sup> La falta de apego a los principios básicos de las técnicas asépticas para la preparación y administración parenteral de fármacos y soluciones provocan la propagación del VHC de paciente a paciente.<sup>1,13-15</sup> Las prácticas incorrectas de inyección al utilizar la misma jeringa entre pacientes (con o sin cambio de aguja) provocan contaminación de la jeringa a partir de un paciente enfermo, que frecuentemente es asintomático y desconoce, al igual que el médico, que padece la enfermedad. El mecanismo de contaminación nosocomial se relaciona con el flujo retrógrado de líquido en la jeringa que entra en contacto con un



*Ejemplo 13. Introducción en tres párrafos  
(continuación)*

paciente enfermo de hepatitis C; esta jeringa, al reutilizarse, aunque se emplee una aguja nueva, provoca contaminación de los frascos, bolsas de soluciones o medicamentos que transmitirán el virus a otros pacientes a partir de su administración.<sup>13,14,16-18</sup>

Recientemente se demostró que el VHC permanece viable e infectante en las jeringas hasta por 63 días<sup>19</sup> y las prácticas incorrectas de inyección durante los procedimientos anestésicos por reutilización de jeringas y contaminación de las bolsas o frascos de soluciones en presentación de dosis múltiples (diluyentes y medicamentos) se relacionan con la transmisión nosocomial de la infección por el VHC.<sup>13-16</sup> No existe en México información acerca de las prácticas de inyección durante los procedimientos anestésicos y su relación con la transmisión nosocomial de la hepatitis C. Los objetivos del estudio fueron: (a) medir la asociación del antecedente de procedimientos anestésicos con el riesgo de infección por el VHC en pacientes con cirugía previa, y (b) describir las prácticas de inyección realizadas durante procedimientos anestésicos.

Referencia: Contreras AM, Sotelo M, Celis A, Villalobos D, Ancona-Pisté O, Ochoa-Jiménez RJ y cols. Transmisión nosocomial de la hepatitis C por prácticas incorrectas de inyección durante los procedimientos anestésicos. *Salud Pública Mex* 2010 (en revisión).





## XII

# Anatomía de material y métodos

*La excelencia escrita se logra cuando se conduce al lector suavemente, de idea en idea*  
Sharon Morey

*Propósito:* describir la forma en que se recabaron, organizaron y analizaron los datos relacionados con el objetivo del estudio.

La sección de material y métodos debe describir de manera ordenada y en secuencia cronológica lo que se hizo (no lo que se encontró) (cuadro XII.1). Es conveniente ver ejemplos en otros artículos con temas similares y en particular en el formato de la revista que elegimos para publicar el artículo; puede considerarse la sección más fácil para el escritor porque no se interpretan los datos ni se establecen conclusiones, y la sección más difícil para el lector por la complejidad técnica. Siempre es fácil describir lo que se hizo, sistematizando los eventos en orden cronológico. El cuadro XII.2 describe los principales elementos de la sección de material y métodos.

La extensión de esta sección es variable dependiendo de la originalidad de los métodos. Se debe ser breve y evitar la tentación de reproducir lo que escribimos en el protocolo de estudio. Concéntrese en lo que es nuevo, o lo que pueda resultar polémico.

Los verbos en esta sección se redactan en tiempo pasado simple. Si emplea la herramienta de “cortar y pegar” en un procesador de palabras, revise cuidadosamente el texto pues esto provoca errores en la redacción. En la sección de material y métodos generalmente no se requieren cuadros o figuras, aunque esto depende de la revista elegida

*Cuadro XII.1*

### La redacción de la sección de material y métodos

1. Organice el material en secciones lógicas en las que se expongan los pasos que siguió para recabar, organizar y analizar los datos (respete la cronología de eventos).
2. Describa los métodos originales detalladamente; de lo contrario, mencione las referencias (La metodología debe redactarse de modo que otros autores puedan replicar su estudio; por ejemplo, si se aplicó una encuesta, ¿fue auto-administrada o cara a cara?).
3. Presente y defina claramente todas las variables del análisis.
4. Detalle los métodos estadísticos empleados, incluyendo los programas informáticos.
5. Siempre describa cómo estableció la “significancia estadística”.

*Cuadro XII.2*

### Elementos de la sección de material y métodos

---

Descripción general del estudio  
Contexto y población  
Criterios de selección  
Mediciones (o pruebas de laboratorio)  
Intervención  
Seguimiento  
Definiciones  
Análisis estadístico  
Aspectos éticos

---

para la publicación. El ejemplo que se muestra incluyó un cuadro en la sección de métodos (ejemplo 14). Se debe revisar la secuencia de la sección de material y métodos y revisar que las cifras de los cuadros y figuras coincidan con el texto. Se debe

mantener la fluidez y la descripción ordenada de los resultados entre el texto y el cuadro y figuras. En la actualidad se encuentran disponibles guías internacionales en formato electrónico que establecen los requisitos que deben incluirse, de acuerdo al tipo de estudio (cuadro XII.3).

*Cuadro XII.3*  
Guías para reportar estudios,  
según el diseño

Guía	Tipo de estudio	Disponible en:
CONSORT	Ensayo clínico	<a href="http://www.consort-statement.org">www.consort-statement.org</a>
STARD	Estudio de prueba diagnóstica	<a href="http://www.stard-statement.org">www.stard-statement.org</a>
PRISMA	Revisión sistemática y meta-análisis	<a href="http://www.prisma-statement.org">www.prisma-statement.org</a>
STROBE	Estudio observacional epidemiológico	<a href="http://www.strobe-statement.org">www.strobe-statement.org</a>
MOOSE	Meta-análisis de estudios observacionales	<a href="http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/283/15/2008">http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/283/15/2008</a>
TREND	Evaluación no aleatoria de intervenciones en salud pública	<a href="http://www.cdc.gov/trendstatement/Index.html">www.cdc.gov/trendstatement/Index.html</a>

\* Antes llamado QUOROM.

### Selección y descripción de los participantes

Describa claramente cómo seleccionó los participantes (pacientes o animales de laboratorio), incluyendo a los controles; la descripción es sencilla cuando se sigue el orden de población elegible, criterios de inclusión, exclusión y eliminación. Debe explicarse si las variables demográficas (género, edad, raza, etc.) fueron relevantes para su estudio.

### Pruebas de laboratorio y mediciones (información técnica)

Explique los métodos, equipo de laboratorio, reactivos (nombre del fabricante y domicilio, entre paréntesis) y procedimientos en detalle. ¿Cómo

saber si se está explicando lo suficiente? La respuesta es sencilla, en la sección de material y métodos debe describirse lo suficiente para permitir a un colega reproducir su estudio; de hecho, un consejo útil es pedirle a un colega (alguien de otro laboratorio, por ejemplo), que opine si podría repetir el estudio con la información que usted proporciona. Si algún método se ha publicado en su totalidad previamente, no hay necesidad de repetirlo en detalle, solamente cite dicha publicación. Si algún método ya ha sido publicado pero no es muy conocido, proporcione referencias y una descripción breve. Los métodos nuevos o modificados deben ser descritos en detalle, las razones para emplearlos deben incluirse y comentar sus limitaciones. Los fármacos y sustancias químicas se describen por nombre genérico, dosis y vía de administración. Cuando se redacta una revisión sistemática, debe describirse como se localizaron, revisaron y seleccionaron los datos.

### Análisis estadístico

Describa los métodos estadísticos con suficiente detalle para que el lector promedio de la revista elegida pueda verificar los resultados reportados. Si los resultados son cuantificables, preséntelos con medidas de tendencia central apropiadas (por ejemplo, calcular media para variables con distribución normal; estimar mediana para variables con distribución no normal) y medidas de incertidumbre (desviación estándar, error estándar e intervalo de confianza). Recuerde que el valor de P solamente permite probar las hipótesis pero no proporciona información acerca del tamaño del efecto. Especifique los programas informáticos empleados con datos de la versión y el fabricante (ejemplo 14). En la mayoría de las publicaciones no se requiere explicitar el tipo de estudio, el diseño ni el cálculo de tamaño de muestra; algunas revistas sí incluyen en la metodología esta información (*Annals of Internal Medicine* y el *NEJM*). Los diseños de investigación en el área de la salud se describen en el cuadro XII.4.

*Cuadro XII.4*  
Características de los diseños y métodos de estudios de investigación

<i>Diseño</i>	<i>Método</i>	<i>Características</i>
Revisión sistemática	- Revisión de literatura	- Revisión de la literatura para responder una pregunta específica acerca de una intervención - Búsqueda sistemática y criterios explícitos para identificar los estudios publicados - Los resultados de varios estudios pueden combinarse mediante una meta-análisis
Ensayo clínico controlado aleatorizado	- Experimental - Prospectivo	- Se emplea para probar el efecto de un tratamiento nuevo - Los participantes se asignan a un grupo de estudio por aleatorización - La asignación al azar minimiza sesgos y variables de confusión
Cuasi-ensayo clínico controlado	- Experimental - Prospectivo	- Similar al ECC pero los sujetos se asignan a un grupo de tratamiento sin aleatorización o por cuasi-aleatorización (ejemplos: por fecha de nacimiento, número de registro médico) - Los sesgos y factores de confusión no controlados pueden influir en los resultados
Estudio de cohorte	- Observacional - Prospectivo - Prolectivo o retrolectivo	- Los datos se recolectan de los participantes regularmente en un periodo prolongado - Todos los estudios de cohorte son, por definición, prospectivos; es decir, la dirección de la investigación es desde el factor de riesgo (causa) hacia la enfermedad (efecto) - Algunos estudios de cohorte usan como información basal de exposición, datos antiguos y se mide el desarrollo de una enfermedad actualmente; estos estudios son prospectivos, pero retrolectivos o "históricos"
Estudio de casos y controles	- Observacional	- Casos con la enfermedad de interés y controles sin la enfermedad - Se comparan las diferencias en la exposición entre los casos y los controles - Proporcionan una forma económica y rápida de medir factores de riesgo - Es difícil controlar los sesgos y factores de confusión; no se puede inferir causalidad
Estudio transversal	- Observacional	- Se incluye una muestra grande y definida de pacientes - Se determinan variables en los participantes, una sola vez - Pueden medirse factores de riesgo pero no puede inferirse causalidad
Estudio metodológico	- Observacional	- Se usan para medir la precisión de una prueba - Son importantes para determinar la validez de los métodos de investigación
Estudio Ecológico	- Observacional	- Se usan para comparar datos como prevalencia, tasas, etc. entre poblaciones - No pueden controlarse sesgos y factores de confusión - Generan hipótesis
Reportes de caso	- Observacional	- Describen o resumen casos médicos interesantes - Proporcionan información nueva para los clínicos y/o generan hipótesis

\* Peal J. et al. Scientific writing easy when you know how, 2002

Para mayor claridad, la sección de material y métodos puede organizarse por sub-secciones, con un sub-título para cada tema: las sub-secciones permiten organizar la información y ayudan al lector a localizar los párrafos que le interesan (ejemplo 15).

### **Unidades de medición**

Las mediciones de longitud (estatura) se reportan en metros, el peso en kilogramos (o submúltiplos), el volumen en litros (o submúltiplos), la temperatura en grados Celsius y la tensión arterial

en milímetros de mercurio (mmHg) a menos que otras unidades se soliciten específicamente por la revista. Otras mediciones como los valores hematológicos, de química clínica o las concentraciones de fármacos son variables entre revistas (nuevamente consulta la guía para autores y artículos de la revista elegida). Si la revista lo emplea, agregue los valores convertidos entre paréntesis.

### **Abreviaturas y símbolos**

Se recomienda emplear principalmente abreviaturas convencionales (por ejemplo, mg para mili-

gramo). El uso de abreviaturas no convencionales debe ser lo más claro posible y siempre y cuando el término se repita en el texto; en este caso, la primera vez que aparece el término se escribe completo, seguido de la abreviatura en paréntesis. Se aconseja emplear solamente las abreviaturas necesarias; se abrevian los nombres largos de compuestos químicos o de combinaciones de fármacos (por ejemplo, CHOP para ciclofosfamida/hidroxicortisona/ oncovin/prednisona), y las pruebas que son más populares por sus siglas que por el nombre completo (ejemplos VDRL, PCR). Se emplean abreviaturas en cuadros y figuras para ahorrar espacio y se explican en el pie de cuadro o figura.



## Ejemplo 14. La sección de material y métodos incluye un cuadro

automatic, which enables large numbers of specimens to be tested for the presence of anti-HCV and makes sample handling easier. Blood centers must guarantee the quality and reliability of their anti-HCV screening tests. Reliability indicates the concordance between duplicates (intraassay correlation) comparing the result of the second test with that of the initial-reactive sample. A repeatedly reactive sample is considered as a positive result and it is validated with results derived with recombinant immunoblot assay (RIBA) or nucleic acid testing (NAT; HCV RNA). The purpose of this study was to define the intraassay correlation between initial and second test to determine whether retesting of results from anti-HCV microparticle-based enzyme (MEIA) and ChLIAs in blood donors is required.

### MATERIALS AND METHODS

We identified 568 samples that were initially reactive for the presence of anti-HCV from 23 blood banks of the Mexican Institute of Social Security between June 2005 and May 2006. The centers were located throughout Mexico. Of these, 565 (99.5%) were repeatedly reactive upon retesting and were included in this study (Table 1).

Anti-HCV tests were performed with a MEIA (AxSYM, Version 3.0, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL) at 16 blood banks and ChLIAs at 7 blood banks (the VITROS anti-HCV assay [Ortho-Clinical Diagnostics] was used at 6 blood banks, and the PRISM assay [Abbott Laboratories] was used at 1 blood bank). We excluded specimens from blood donors who were positive for the presence of hepatitis B or human immunodeficiency virus. All data were obtained from the donHCVir National Multicenter Trial database. The samples were tested according to the algorithm used for blood donors: initially reactive specimens (signal-to-cut-off [S/CO] ratio  $\geq 1$ ) were retested. If the second test reacted, the specimen was defined as repeatedly reactive and was considered as screening test-positive. Additionally, we compared the two assays with the ChLIA principle (Abbott third-generation HCV and Ortho third-generation HCV assays) in 114 samples.

All included samples were tested for the presence of HCV RNA with a commercially available reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) assay (COBAS Amplicor HCV, Version 2.0, Roche Diagnostics Systems, Branchburg, NJ), which has a lower limit of detection of 50 IU per mL. Serum samples were collected and handled in a manner suitable for NAT, which was performed in a laboratory equipped with facilities adapted for this purpose. Furthermore, samples (n = 164) were also tested with RIBA (third-generation HCV Strip Immunoblot Assay, Chiron Corp., Emeryville, CA).

### HEPATITIS C ANTIBODY INTRAASSAY CORRELATION

#### Statistical analysis

Means, coefficients of variation (CVs), and 95 percent confidence intervals (CIs) were determined. Intraassay correlations were calculated with the Pearson r test, to express repeatability between anti-HCV duplicates.<sup>3</sup> All statistical analyses were carried out with computer software (SPSS, Version 13, SPSS, Inc., Chicago, IL).

### RESULTS

We evaluated 1130 anti-HCV repeatedly reactive tests representing 565 samples of blood donated (Fig. 1). A total of 229 samples had been analyzed with the Abbott third-generation HCV MEIA, 222 had been analyzed with the Ortho third-generation HCV ChLIA, and 114 had been analyzed with the Abbott third-generation HCV ChLIA. The results of our analysis are summarized in Table 2. The Abbott third-generation HCV MEIA resulted in the highest mean S/CO ratio (34.5; 95% CI, 27.4-41.5), and the Abbott third-generation HCV ChLIA resulted in the lowest S/CO ratio (3.2; 95% CI, 2.8-3.6). The intraassay correlations were high: Abbott third-generation HCV MEIA, 0.996; Ortho third-generation HCV ChLIA, 0.995; and Abbott third-generation HCV ChLIA, 0.993. Linear intraassay correlations were observed of all assays (Fig. 2).

We compared the two ChLIAs with 114 repeatedly reactive samples (Fig. 3). Mean S/CO ratios were 3.3 (95% CI, 2.8-3.7) and 11.1 (95% CI, 9.0-13.2) for the Abbott third-generation HCV ChLIA and the Ortho HCV ChLIA, respectively. For the Ortho third-generation HCV ChLIA, however, this S/CO ratio was similar to that obtained with another set of samples (n = 222; Table 1).

A total of 179 of the 565 (32%) repeatedly reactive anti-HCV samples were also positive for the presence of

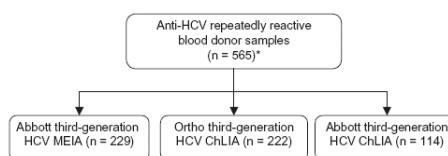


Fig. 1. Summary of the third-generation enzyme immunoassays used to determine anti-HCV reactivity. \*1130 tests corresponding to 565 samples tested in duplicate.

TABLE 1. Anti-HCV reactivity and HCV RNA results of samples

Anti-HCV			
Total number of blood centers	Number of initially reactive samples	Number of repeatedly reactive samples	Number of HCV RNA-positive samples (%)
23	568	565*	179 (32)

\* Three samples were not included because the retest did not react.

Referencia: Contreras AM, Tornero Romo CM, Toribio JG, Celis A, Orozco-Hernández A, Rivera PK, Méndez C, Hernández-Lugo MI, Olivares L, Alvarado MA. Very low hepatitis C antibody levels predict false-positive results and avoid supplemental testing. *Transfusion* 2008; 48: 2540-8.



### *Ejemplo 15. Material y métodos*

#### **MATERIAL AND METHODS**

This study was performed between July 2002 and September 2006 in the Blood Bank in Guadalajara, Jalisco, Mexico. This center serves approximately to 2,948,374 users and recruits 30,000 donors annually at Jalisco State. The Institutional Review Board approved the study and the participants gave their informed consent.

#### **Patient Sample**

Blood donors positive for anti-HCV during the study period were potentially eligible. These donors were contacted by telephone, telegram, or domiciliary visit, and we included only those who agreed to participate. Subjects with one or more of the following were excluded: incomplete supplemental testing, or coinfection with HBV or HIV. After providing their written informed consent and before supplemental testing (RIBA 3.0 and HCV RNA), the donors were interviewed with a questionnaire, specifically designed for this study, that addressed age, sex, education level, and hepatitis C risk factors.

#### **Laboratory Methods**

Antibody level was determined with the Ortho VITROS Anti-HCV Assay (Ortho Clinical Diagnostics, Raritan, New Jersey). The assay was interpreted according to the manufacturer's recommendations. Repeatedly reactive samples were considered positive when the S/CO ratio was  $\geq 1$  and negative when it was  $< 0.90$ . Results  $\geq 0.90$  but  $< 1$  were considered a gray zone and were retested to define their reactivity. The immunoassay S/CO ratio result was recorded directly from the automated equipment.



*Ejemplo 15. Material y métodos  
(continuación)*

In our study, another two samples of venous blood were collected: one in a 7 mL Vacutainer tube for the RIBA 3.0 test and the other in a 5 mL Vacutainer PPT tube (Beckton Dickinson Co., Franklin Lakes, New Jersey) prefilled with 0.5 mL of K<sub>2</sub> EDTA for the HCV RNA test. The EDTA–plasma was separated from the cellular components within 2–6 hours of collection. The storage of EDTA–plasma between 2 °C and 5 °C was limited to 72 hours; for longer storage, it was frozen at –70 °C. The RIBA 3.0 test (SIA HCV 3.0, Chiron Corp., Emeryville, California) identifies antibodies directed against both structural antigens (core, c22 synthetic peptide) and nonstructural antigens (NS3, c33c recombinant protein; NS4, mixed 5.1.1, and c100 peptides; and NS5 recombinant protein), and is deemed positive when two or more bands show reactivity, indeterminate with only one reactive band, and negative with no reactivity. The number and type of bands were specified in the samples with positive or indeterminate RIBA 3.0 results. Individual qualitative HCV RNA tests were performed using the reverse transcription–polymerase chain reaction with a commercially available semiautomated method (Cobas Amplicor HCV Test, version 2.0, Roche Molecular Systems, Inc., Branchburg, New Jersey), which has a lower limit of detection of 50 IU per mL. The qualitative HCV RNA result was reported as positive or negative. The tests were carried out according to the manufacturer’s instructions.

**Definitions**

**Positive anti-HCV:** indicates that the specimen tested is repeatedly reactive and describe the final interpretation of screening immunoassay test results.

**False positive anti-HCV:** samples with negative or indeterminate RIBA 3.0 results and HCV RNA negativity.

**True positive anti-HCV:** samples with positive RIBA 3.0 results with or without positive HCV RNA, and in cases with indeterminate RIBA 3.0, with positive HCV RNA. A diagnosis of ongoing infection was established with evidence of viral replication by positive HCV RNA.



### Ejemplo 15. Material y métodos (continuación)

#### Follow-up

The RIBA-3.0-positive blood donors without viral replication were followed up with an HCV RNA test every three months to detect intermittent viremia. Patients with ongoing HCV infections were further evaluated at clinical departments, where they received treatment when it was indicated. The blood donors with false positive antibody results were informed and they received no further follow-up.

#### Statistical Analysis

With the receiver-operating characteristic curve, the cutoff point was defined as the optimal level of antibody (S/CO ratio) that identified false positive results, using the RIBA 3.0 test as the gold standard. We calculated the means and standard deviations for age, and proportions for sex, hepatitis C risk factors, and false positive results. Negative predictive value, sensitivity, and specificity, as well as negative and positive likelihood ratios, each with their exact 95% CIs, were calculated for the optimal cutoff point. Because levels of antibody do not have a normal distribution, the S/CO ratio was expressed as the mean and 25th, 50th and 75th percentiles. Hypotheses were tested with Student's *t* test, the Mann–Whitney *U* test, and the  $\chi^2$  test. Differences were considered significant at  $P < 0.05$ . We calculated that a sample size of 584 participants was required for the lower boundary of the associated 95% CI to identify 95% of the false positive anti-HCV results. The actual sample size (649) was 11.1% higher than the calculated necessary sample size. We performed all analyses using SPSS, version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

Referencia: Contreras AM, Tornero Romo CM, Toribio JG, Celis A, Orozco-Hernández A, Rivera PK *et al.* Very low levels of hepatitis C antibodies predict false positive results and avoid supplemental testing. *Transfusion* 2008;48(12):2540–8.



## XIII

# Anatomía de la discusión

*Escribir es un medio de encontrar lo que piensas y aclarárselo a otros*  
<http://wsriting.upenn.edu/mission.php>

*Propósito:* Interpretar los resultados del estudio y establecer la conclusión en relación con el mensaje principal

La discusión debe iniciar enfatizando el mensaje principal y el resultado principal que lo soporta; en la discusión se refieren los datos reportados en la sección de resultados (sin repetir las cifras), se pondera su importancia y se describen las implicaciones; esta sección requiere el análisis, la interpretación y la comparación de los resultados en relación con el mensaje principal. Se deben enfatizar los aspectos nuevos e importantes del estudio y las conclusiones que se derivan de ellos. Esto no significa que la discusión debe ser extensa, especialmente si hay poco que discutir; pueden ser suficientes de 4 a 5 cuartillas a doble espacio en el manuscrito. No se debe repetir texto o cifras presentadas en otras secciones del manuscrito.

La discusión es la oportunidad para explicar los resultados y ayudar al lector a entender el estudio, específicamente el conocimiento nuevo y útil. No se deben mencionar datos que no fueron presentados en la sección de resultados. Las recomendaciones para redactar la discusión se muestran en el cuadro XIII.1.

*Cuadro XIII.1*  
*Recomendaciones para redactar la discusión*

- 
- Concéntrate en el resultado(s) principal y en la conclusión(es)
    - Redacte el resultado principal.
    - Redacte la conclusión principal.
    - Sea claro al explicar por qué los resultados fundamentan esta conclusión.
    - Conserve la afinidad con el mensaje principal del estudio.
  - Interprete los datos en el contexto de la bibliografía.
    - Presente/compare su material con los resultados y los métodos utilizados en otros estudios en el mismo tema
    - Enfatice los puntos relevantes de su estudio y lo que es nuevo o diferente.
    - Relacione las conclusiones con el mensaje principal del estudio.
  - Señale las limitaciones y fortalezas
    - Establezca recomendaciones.
    - Cambios en las prácticas y políticas en salud
    - Estudios posteriores (con sugerencias específicas)
- 

Modificado de: Siegel P.Z. and Goodman R. A. *Successful Scientific Writing*. Guadalajara, Jalisco, México, 2006.

La discusión debe redactarse en 5 ó 6 párrafos con argumentos que conducen lógicamente las ideas en relación con la conclusión(es); se deben evitar textos que no se relacionan con el mensaje principal del estudio o las conclusiones.



### Ejemplo 16. Estructura y redacción de los párrafos de la discusión

#### DISCUSSION

- **Primer párrafo: se debe enfatizar el mensaje principal y los resultados que lo soportan; En relación con el resultado(s) principal se establece la conclusión(es). En el primer párrafo se describen las ideas importantes del estudio.**

Our study shows that the very low levels (S/CO ratio < 4.5) detected with the Ortho VITROS Anti-HCV assay identify false positive results for HCV antibody. The specificity of this S/CO ratio was high enough to exclude hepatitis C in half the anti-HCV-positive blood donors. Further diagnostic testing is not necessary in samples with an S/CO ratio of < 4.5.

- **Segundo y tercer párrafo: Comparar el resultado(s) principal y compararlo con estudios publicados por otros autores estableciendo su postura; otorgar el crédito a otros autores de publicaciones previas cuyo trabajo ha sido confirmado. Ser justo con los autores cuyos resultados difieren de su estudio y explique, si es posible, las diferencias con imparcialidad.**

When the RIBA test was implemented to confirm the diagnosis of hepatitis C, a high proportion of false positive anti-HCV results were detected in blood donors with the first-generation immunoassay.<sup>19</sup> To facilitate the practice of reflex supplemental testing, Alter<sup>8</sup> proposed an algorithm that included an option in which low values for the S/CO ratio (< 8) obtained with the Ortho VITROS Anti-HCV assay are used to identify those samples requiring further testing, specifically with the RIBA 3.0 test, to define false positive results. Two fundamental differences exist between Alter's report and our study. First, we used the receiver-operating characteristic curve to define the best cutoff point for the S/CO ratio to identify the major proportion of false positive (> 95%), with a minor proportion (< 5%) of true positive anti-HCV results, in contrast to Alter's proposal, which identified 95% of false positive anti-HCV results using a S/CO ratio < 8.



*Ejemplo 16. Estructura y redacción de los párrafos de la discusión  
(continuación)*

Second, we propose to avoid the need for supplemental testing in samples with very low levels, in contrast to Alter's recommendation to perform RIBA 3.0 tests on samples with low levels of antibody. To the best of our knowledge, only one other published study has recommended the elimination of supplemental testing in samples with S/CO ratios  $\leq 5$  determined with the Ortho VITROS Anti-HCV assay in a hepatitis C high-risk population.<sup>20</sup> In that study, the S/CO ratio was defined arbitrarily. We believe that the discrepancy between the levels used to predict false positive results in that study and in our study arises because we used the receiver-operating characteristic curve to define the optimal S/CO ratio with which to identify false positive anti-HCV results. Moreover the sensitivity and specificity of the immunoassays depend on the cutoff point that is chosen to define the positivity of the antibody. For example, in blood banks, S/CO ratios  $\geq 1$  give us higher sensitivity in detecting HCV-contaminated donations to guarantee the safety of the blood; consequently, a blood donation with these antibody levels (S/CO ratios  $\geq 1$ ) can not be used for transfusion, regardless of the RIBA 3.0 result.<sup>21</sup> However, at this antibody level, the specificity is low, mainly when testing is performed on asymptomatic persons as blood donors.<sup>8,9,19</sup> In our study, we compared different S/CO ratio values and demonstrated that the range of values 1.0–4.49 includes most false positive results, with a minor proportion of true positive results. The higher sensitivity and negative predictive value of the very low levels allow us to establish strong prediction of false positive anti-HCV results. In the clinical setting, any health care professional or other person interpreting these results must understand the use of the S/CO ratio to identify false positive anti-HCV results. We recommend the inclusion in written reports of an explanation of the meaning of the S/CO ratio to identify false positive anti-HCV results and eliminate unwarranted notifications in cases of false antibody reactivity.

In our study less antibody reactivity was associated with negative supplemental testing in most samples with very low antibody levels. This can reflect false or nonspecific reactivity. The causes of false positive antibody results are not clear, but have been related to cross-reactions with



*Ejemplo 16. Estructura y redacción de los párrafos de la discusión  
(continuación)*

antibodies against other viruses, autoimmune diseases, allergies, influenza vaccinations, and immunoglobulin administration.<sup>10, 22, 23</sup> On the other hand, we found 122 samples with indeterminate RIBA 3.0 and negative HCV RNA results. In the context of the natural history of HCV infections, there are several possible explanations for indeterminate anti-HCV results without detectable HCV RNA. They may represent a subject who has recovered from a self-limiting acute HCV infection, who has lost a proportion of the circulating antibodies due partial seroreversion. Other indeterminate results could arise during early seroconversion. Moreover, indeterminate RIBA results could be the result of nonspecific “false” reactivity on the RIBA test; or from false positive results on serological assays, a phenomenon that has previously been reported in blood donors.<sup>24, 25</sup> In our study, we observed a difference between the mean S/CO ratio of 25 indeterminate anti-HCV blood donors with a blood transfusion history and that of 99 donors with no transfusion history (6.25 vs 4.05, respectively). This phenomenon has been reported previously, and it is considered that blood donors with an identifiable risk factor (e.g., a positive transfusion history) have a high probability of representing a true anti-HCV result rather than nonspecific reactivity.<sup>24</sup> Recently, it was reported that 15 of 30 blood donors whose plasma was reactive in an anti-HCV screening assay but who presented an indeterminate pattern on RIBA 3.0 showed evidence of T cells specifically reactive against HCV antigens, particularly peptides derived from the core region.<sup>26</sup> The authors suggested that, despite an absence of direct evidence, donors with indeterminate results and with reactive T cells should be considered as having been exposed to HCV.<sup>26, 27</sup> Simple assays of cellular immunity, such as interferon enzyme-linked immunospot (ELISpot), might be added to the methods for the diagnosis of HCV infections;<sup>28</sup> mainly in cases with very low antibody levels and indeterminate RIBA 3.0 results. At present, the biological significance of an indeterminate RIBA 3.0 pattern and negative HCV RNA has not been clearly established and we believe that most very low antibody levels represent false reactivity. In some cases, the infection is past, and these subjects have cleared the infection, with naturally declining antibody levels, which are of limited consequence. If patients no longer



*Ejemplo 16. Estructura y redacción de los párrafos de la discusión  
(continuación)*

harbor the virus, they will neither transmit infection nor be at risk of HCV-related disease. Therefore, we propose that an antibody threshold set at an S/CO ratio of 4.5 distinguishes samples that do not require further investigation with supplemental testing.

- **Cuarto párrafo: se describen los resultados secundarios, que son hallazgos sin relación directa con el mensaje principal del estudio, pero que son relevantes y complementan el resultado principal; con frecuencia los resultados secundarios ofrecen la oportunidad para realizar otras investigaciones. Los resultados secundarios también deben compararse con lo publicado por otros autores.**

A wide spectrum of changes in serological antibody patterns can be observed during the natural course of HCV infections.<sup>29</sup> We have demonstrated significantly different antibody levels related to specific serological and viral status. In our study, a direct relationship was observed between increased levels of antibody and viral replication in samples with confirmed hepatitis C (98% of samples with an S/CO ratio of  $\geq 20$ ). It is likely that the greater the viral stimulation, the higher the resulting antibody levels. Consequently, strong reactivity on the anti-HCV immunoassay, expressed as a high S/CO ratio, predicts positivity on HCV RNA results.<sup>30, 31</sup> However, in cases with lower antibody reactivity by seroreversion it is more likely that the infection is on its way out or is past. The immune mechanisms responsible for this seroreversion remain unclear.<sup>31-35</sup> We hypothesized that partial seroreversion with lower antibody levels (S/CO ratio, 17.30) that occurred in RIBA-positive blood donors, compared with viremic blood donors (S/CO ratio, 28.36), may be related to a loss of antigenic stimulation in absence of viral replication.

The predictive value of the S/CO ratio for false positive results has been observed in different populations, including those with low and high prevalence of hepatitis C. The proportion of false positive anti-HCV results (negative or indeterminate RIBA 3.0) is inversely related to the prevalence of the disease. Conversely, the proportion of true positive anti-HCV results increases as the prevalence of HCV in the population increases.<sup>8-20</sup> Generalization of our results to other populations (e.g., high-risk groups) or ethnic groups requires further investigation. Our proposal



*Ejemplo 16. Estructura y redacción de los párrafos de la discusión  
(continuación)*

is only applicable when the third-generation Ortho VITROS Anti-HCV assay is used with the principle of enhanced chemiluminescence. Evaluation of other currently available assays is warranted to define the optimal level of antibodies that can be used to identify false positive results with the objective of eliminating unnecessary supplemental testing.

Recently, psychosocial adverse effects were reported in blood donors notified of false positive anti-HCV results.<sup>36,37</sup> An erroneous hepatitis C diagnosis associated with incorrect notification of false positive anti-HCV results increases the attendant costs for consultations and periodic laboratory testing. Potential harms include the stigmatization of the patient, unnecessary liver biopsies, and adverse treatment effects.<sup>38,39</sup> New confirmatory algorithms have been proposed that integrate the multiplex nucleic acid test (NAT) results with anti-HCV serological screening and supplemental test data.<sup>21,40</sup> However, more studies are required to define the role of NATs in the appropriate definition of false positive anti-HCV. Furthermore, the retention of serological testing in blood banks, irrespective of the use of pool NATs, has been recommended.<sup>41</sup> Our new proposal is an acceptable alternative to the current algorithms because it provides superior accuracy in detecting false positive results and even irrelevant indeterminate results. It also results in reduced costs and more timely notifications, with appropriate counseling messages.

- **Quinto párrafo. Se deben hacer explícitas las fortalezas y debilidades del estudio:**

Our study has several strengths. The sample size was large, with an appropriate number of participants (56.7%), with the highest proportion of recruitment relative to that of other studies of blood donors.<sup>42,43</sup> Furthermore, we performed supplemental testing, both RIBA 3.0 and HCV RNA, on all samples. This is the first study to determine with a receiver-operating characteristic curve the optimal level of the S/CO ratio that identifies false positive anti-HCV results. However, some limitations of the study should be considered. Interestingly, very low antibody levels are related with a minor proportion (< 5 %) of true positive samples and none of them showed viral



*Ejemplo 16. Estructura y redacción de los párrafos de la discusión  
(continuación)*

replication, which are of limited consequence because patients no longer harbor the virus, they will neither transmit infection nor be at risk of HCV-related disease. Our proposal involves a trade-off between the false positives avoided for every true positive missed. Also, we did not include a high-prevalence hepatitis C population and did not determine the specific causes of false positive anti-HCV results.

- **Sexto párrafo: El último párrafo debe referirse a la conclusión(es) del estudio relacionada con el mensaje principal, así como las recomendaciones para aplicar los resultados de la investigación y/o la necesidad de estudios futuros; Se deben evitar hacer conclusiones insuficientemente soportadas por los datos, en particular, las afirmaciones sobre beneficios económicos a menos que su manuscrito incluya datos económicos y el análisis apropiado; algunas revistas permiten especulaciones con base en argumentos plausibles y sólidos. Proponga nuevas hipótesis cuando esté justificado, pero identificándolas claramente como tales. En el último párrafo, al igual que en el primero, se describen las ideas importantes del estudio.**

In conclusion, based on our study, very low levels (S/CO ratios < 4.5), obtained with the Ortho VITROS Anti-HCV assay, have a high probability of predicting false positive results. This can potentially be used as a 'stand-alone' test to exclude hepatitis C. Our recommendation represents a rational public health policy to eliminate unwarranted notifications in cases of false antibody reactivity. Implementation of this policy will eliminate almost 100% of incorrect notifications. The antibody might be interpreted as reactive and avoiding labeling as positive only based in a immunoassay result. The reported results should be accompanied by interpretive comments about when supplemental testing should be performed according to our recommendations. These comments are critical to provide more reliable results for physicians and their patients, because the health-care professional or other person interpreting the results needs to understand to use the S/CO ratio to determine the next step on hepatitis C diagnosis. Our study has important implications for clinicians who interpret anti-HCV results, and can be implemented without



*Ejemplo 16. Estructura y redacción de los párrafos de la discusión  
(continuación)*

increasing test costs. Our proposal to use very low levels of antibody to avoid incorrect notifications should be very useful, especially in countries where the availability of supplemental testing and economic resources is limited.

Referencia: Contreras AM, Tornero Romo CM, Toribio JG, Celis A, Orozco-Hernández A, Rivera PK *et al.* Very low levels of hepatitis C antibodies predict false positive results and avoid supplemental testing. *Transfusion* 2008;48(12):2540–8.



## XIV

# Anatomía de la bibliografía

*Eres lo que citas*  
Michael Glick

Una característica distintiva de los artículos científicos es que se identifican y citan las fuentes de información. Las referencias bibliográficas de un manuscrito permiten contrastar los resultados de una investigación con otros estudios publicados previamente. La lista de citas debe ser cuidadosamente seleccionada pues los editores la consideran un reflejo del rigor científico, la ética e incluso la personalidad de los autores. Solamente deben citarse los autores que ofrecen información relevante en el tema de la investigación y que se han consultado. Los mejores artículos generalmente tienen listas breves de referencias.

Cuando se elaboran las referencias, se deben atender dos aspectos: la *cita en el texto* y la *lista de referencias*. La cita en el texto es la identificación breve en la frase y párrafo pertinentes, que se corresponde con una referencia de la lista, por ejemplo, un número en superíndice o en paréntesis. Lo esencial es que un lector de su artículo identifique “quién dijo qué” y, si está interesado en saber más, pueda encontrar la fuente original de la información. Al final del manuscrito se coloca la lista de referencias y en ésta se proporciona información bibliográfica completa. Existen dos estilos de referencias principales en las revistas del área de la salud, que se describen a continuación:

a) *Sistema numérico (estilo Vancouver o ICMJE)*. Las citas aparecen en el texto con un número en

superíndice o en paréntesis; al final del artículo se coloca la lista de referencias según el orden de aparición en el texto (ejemplo 17). Una ventaja de este sistema es que utiliza poco espacio en el texto (útil para referencias múltiples). Las limitantes son que durante la preparación del manuscrito la lista puede requerir re- numerarse en varias ocasiones, y por otro lado, una vez que el artículo se publica, el lector debe ir a la lista de referencias para identificar la fuente de la información. Este es el sistema más empleado por las revistas médicas clínicas (por ejemplo, *New England Journal of Medicine*).

b) *Sistema autor-fecha (estilo Harvard)*. La cita en texto se coloca en paréntesis, e incluye el apellido del autor y el año de la publicación, separados con una coma (ejemplo 18). Cuando la referencia tiene más de un autor, frecuentemente se emplea la frase “y cols.” o “*et al.*” para denotarlo. La lista de referencias está al final del manuscrito, organizada alfabéticamente por el apellido del primer autor y el año de publicación. Las ventajas de este formato son que cuando se trabaja el manuscrito se pueden agregar o eliminar citas sin alterar la lista de referencias, y ofrece al lector mayor información bibliográfica; una desventaja es que se utiliza mayor espacio en el texto. Este es el sistema más empleado por las revistas científicas que publican investigación básica y cualitativa (por ejemplo, la revista *Molecular Pharmacology*).

Existen variaciones según la revista que se consulte; por ejemplo, la *American Psychological Association* emplea el estilo Harvard pero agrega el número de página a la cita en el texto entre paréntesis. La *Journal of Medical Microbiology* emplea el formato de referencias llamado alfanumérico, el cual combina la cita en texto en el estilo ICMJE con la lista de referencias en orden alfabético como en el estilo Harvard (se anexan fragmentos de un artículo al final). Nuevamente, verifique en la revista elegida la guía de autor y los artículos de ejemplo para precisar el estilo requerido por la revista (cuadro XVI.1).

### Citas en el texto

No es raro que durante la redacción de un manuscrito (varios meses) y previamente a su envío a una revista, se publiquen artículos que contienen información que debe incluirse en el manuscrito que se encuentra en redacción. Por esto, recomendamos incluir las citas en el texto del manuscrito, inicialmente con autor-fecha hasta la versión final o definitiva del manuscrito que se enviara a la revista; y finalmente sustituir las citas en el texto por los números correspondientes de la lista de referencias. Esto permite agregar (o eliminar) referencias sin tener que re-numerar la lista.

### Lista de referencias bibliográficas

La lista de referencias aparece usualmente al final del artículo. A partir de aquí se utiliza el estilo ICMJE para explicar cómo se elabora la lista de referencias; las referencias se numeran consecutivamente en el orden de aparición de las citas en el texto. Las citas más frecuentemente utilizadas se refieren a artículos de revistas médicas; en este caso, se escriben inicialmente los nombres de los autores, primero el apellido y la(s) inicial(es) del nombre. Si la autoría corresponde a una organización, el nombre no se modifica; enseguida se anota el título del artículo seguido de punto; después, se escribe el título de la revista abreviado de acuerdo

al estilo del Index Medicus o Medline ([ftp://ftp.ncbi.nih.gov/pubmed/J\\_Medline.txt](ftp://ftp.ncbi.nih.gov/pubmed/J_Medline.txt)); sin signo de puntuación intermedio, se escribe el año de la publicación seguido de punto y coma. Finalmente se anotan el volumen, dos puntos y las páginas inicial y final del artículo, seguidas de punto final. Las publicaciones en suplemento se anotan entre paréntesis “S”, “Supl” o “Suppl”, seguido del número de suplemento.

Hay numerosas variaciones en cada uno de los aspectos de la lista de referencias, dependiendo de la revista en particular.

#### Cuadro XIV.1

#### Ejemplos de variaciones en el estilo de las referencias bibliográficas

- 
- Algunas revistas piden que se anoten todos los autores mientras que otras limitan el número de autores a 6 (incluso a 3) y después se coloca el texto “y cols.” (publicaciones en español) o “*et al.*” (publicaciones en inglés).
  - En ocasiones se solicita colocar una coma entre el nombre abreviado de la revista y el año de publicación.
  - Las páginas al final pueden tener el formato completo (por ejemplo, “...362-369.”) o reducido (“...362-9.”).
  - Otras revistas solicitan que se anote al final la dirección electrónica de la referencia.
- 

Cuando se enlista un artículo aceptado para publicación, pero aún sin publicarse, se denota con la frase “en prensa” (*in press*) y el año en curso. Cuando se hace referencia a un estudio de investigación que no ha sido aceptado para su publicación, se indica entre paréntesis el estatus (por ejemplo, manuscrito en preparación, datos no publicados, o comunicación personal; en inglés *unpublished data*, *in review*, *personal Communications*, *forthcoming*). Estas fuentes sólo deben citarse si proporcionan información esencial y no disponible de otra fuente; también es conveniente verificar los datos completos, conseguir autorización de los autores por escrito y anotar en la cita o en la referencia, el nombre de quien proporcionó la información. En el cuadro XIV.2 se describen los tipos más frecuentes y se ejemplifica cómo se elaboran las referencias de los de fuentes bibliográficas.

*Cuadro XIV.2*  
Ejemplos de referencias adecuadamente elaboradas para cada tipo de fuente

<i>Tipo de fuente</i>	<i>Ejemplo</i>
Artículo publicado	1. Contreras AM, Tornero Romo CM, Toribio JG, Celis A, Orozco-Hernández A, Rivera PK, Méndez C, Hernández-Lugo MI, Olivares L, Alvarado MA. Very low hepatitis C antibody levels predict false-positive results and avoid supplemental testing. <i>Transfusion</i> 2008;48:2540-8.
Artículo con autoría de una institución	2. Public Health Service inter-agency guidelines for screening donors of blood, plasma, organs, tissues, and semen for evidence of hepatitis B and hepatitis C. <i>MMWR</i> 1991;40(RR-4):1-17.
Artículo publicado en suplemento	3. Contreras AM, Tornero-Romo C, Orozco-Hernández A, Hernández-Lugo MI, Romero MVP, Celis A. Redescubriendo el anticuerpo a hepatitis C: Nuevas estrategias de escrutinio y diagnóstico. <i>Gac Med Mex</i> 2007;143(Suppl 2):3-12.
Anónimo (sin autor)	4. Coffee drinking and cancer of the pancreas (editorial). <i>Br Med J</i> 1981;283:628.
Sitio de Internet	5. Centers for Disease Control and Prevention [sitio de internet]. Atlanta, GA, USA [actualizado 2008 Julio 08; consultado 2010 Mayo 22]. Division of Viral Hepatitis and National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention; [1 pantalla]. Disponible en: <a href="http://www.cdc.gov/hepatitis/HCV/LabTesting.htm">http://www.cdc.gov/hepatitis/HCV/LabTesting.htm</a> .
Capítulo de libro	6. Viter; F. The consequences of iron deficiency and anemia in pregnancy. En: Allen L, King J, Lönnerdal B, ed. <i>Nutrient regulation during pregnancy, lactation and infant growth. Advances in experimental medicine and biology</i> . Nueva York: Plenum Press, 1994:127-139.
Presentación en congreso	7. Harley NH. Comparing radon daughter dosimetric and risk models. En: Gammage RB, Kaye SV, ed. <i>Indoor air and human health. Proceedings of the Seventh Life Sciences Symposium</i> ; 1984 oct 29-32; Knoxville (TN), EUA.
Inserto de fabricante	8. Hepatitis C virus encoded antigen (recombinant HCr43, c200, c100-3, and NS5) Abbott AxSYM Anti-HCV 3.0 [package insert]. Abbott Park (IL): Abbott Laboratories; 2004.

### Revisión de la lista de referencias

No son infrecuentes los errores de la referencias en artículos publicados; esta responsabilidad le corresponde a los autores y al editor. Para minimizar estas fallas, recomendamos revisar cuidadosamente la lista de referencias en la versión final de su manuscrito; *casi siempre encontrará errores*. Haga esta revisión con el manuscrito *impreso* y

*por al menos dos de los autores, idealmente con proyección audiovisual comparando con la cita original; otra opción es verificar las referencias de artículos con su resumen en Medline (disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). Es importante asegurarse de que no se está citando algún artículo invalidado o de un autor acusado de malas prácticas científicas (esto puede verificarse también en Medline, fácilmente por medio de las publicaciones relacionadas).*



## Ejemplo 17. Sistema numérico (estilo Vancouver o ICMJE)

---

**BLOOD DONORS AND BLOOD COLLECTION**


---

**Very low hepatitis C antibody levels predict false-positive results and avoid supplemental testing**

Ana M. Contreras, Claudia M. Tornero-Romo, José G. Toribio, Alfredo Celis, Axel Orozco-Hernández, P. Kristian Rivera, Claudia Méndez, M. Isabel Hernández-Lugo, Laura Olivares, and Martha A. Alvarado

**BACKGROUND:** False-positive results for hepatitis C virus antibody (anti-HCV) occur with unacceptable frequency in low-prevalence populations. The purpose of the study was to determine whether signal-to-cutoff (S/CO) ratios of anti-HCV assay-reactive samples could be used to discriminate false-positive from true-positive anti-HCV results and avoid the need for supplemental testing.

**STUDY DESIGN AND METHODS:** Using receiver-operating characteristic curve, the cutoff point that identifies the major proportion ( $\geq 95\%$ ) of false-positive results, with a minor proportion ( $< 5\%$ ) of true-positive anti-HCV results, was determined. An anti-HCV assay (VITROS, Ortho Clinical Diagnostics) was used to detect the antibodies. The third-generation recombinant immunoblot assay and HCV RNA tests were performed on all included donors. Third-generation RIBA is the gold standard for identifying false-positive antibody results.

**RESULTS:** A total of 649 anti-HCV-positive blood donors were identified. A S/CO ratio of less than 4.5, defining very low levels in this value, was the optimal cutoff point to identify false-positive results; 315 of 322 samples with very low levels were false-positive anti-HCV results (97.8%; 95% confidence interval [CI], 95.8%-99.0%) and 7 were true-positive (2.2%; 95% CI, 1.0%-4.3%). Viremia was detected in none of them. A direct relationship was observed between positive supplemental testing and increased antibody levels in the other 327 samples.

**CONCLUSION:** The high prediction rate of false-positive anti-HCV results using very low levels by the Ortho VITROS anti-HCV assay safely avoids the need for supplemental testing.

**R**outine screening for hepatitis C virus antibody (anti-HCV) is a recommended practice in blood banks around the world to ensure safe blood.<sup>1,2</sup> It is also the initial test in the diagnosis of people at risk of acquiring HCV infections and in patients with clinical manifestations of chronic liver disease. Despite the accuracy of third-generation immunoassays in detecting antibodies and the high reliability of the automated equipment,<sup>3-7</sup> false-positive anti-HCV results occur at unacceptable frequencies (15% to 62%).<sup>8,9</sup> In the absence of viral replication, more specific serologic testing with RIBA is necessary to identify false-positive results, particularly in a low-prevalence population, such as blood donors, students, and the general population, when the risk factors for hepatitis C are not evident. Although

**ABBREVIATION:** S/CO = signal-to-cutoff.

Health Research Council in Jalisco State, Mexican Institute of Social Security, Guadalajara, Jalisco; the Department of Internal Medicine, the Medical Research Unit, the Central Blood Bank, and the Molecular Diagnostic Laboratory, Specialties Hospital, West National Medical Center, and the Epidemiological Reference Laboratory, Mexican Institute of Social Security, Guadalajara, Jalisco; the Public Health Department, Health Sciences Center, Guadalajara University, Guadalajara, Jalisco; and the Health Research Coordination in Jalisco State, Mexican Institute of Social Security, Guadalajara, Jalisco, Mexico.

*Address reprint requests to:* Ana M. Contreras, Health Research Council in Jalisco State, Mexican Institute of Social Security, Pedro de Alarcon No. 45, casa 61, Residencial Porta Magna, Jardines Vallarta, 45120 Zapopan, Jalisco, Mexico; e-mail: acontreras53@hotmail.com.

Grant support by National Council of Science and Technology: cosHCVr study, SALUD-2005-01-14158, and an unrestricted educational grant from Grupo Roche Syntex de Mexico.

Received for publication March 26, 2008; revision received June 20, 2008; and accepted June 22, 2008.

doi: 10.1111/j.1537-2995.2008.01886.x

**TRANSFUSION** 2008;48:2540-2548.



## Ejemplo 18. Sistema numérico (estilo Vancouver o ICMJE)

## Clinical Performance Evaluation of Four Automated Chemiluminescence Immunoassays for Hepatitis C Virus Antibody Detection<sup>▽</sup>

Sinyoung Kim, Jeong-Ho Kim, Seoyoung Yoon, Youn-Hee Park, and Hyon-Suk Kim\*

*Department of Laboratory Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Received 18 August 2008/Returned for modification 13 September 2008/Accepted 11 October 2008

Various automated chemiluminescence immunoassay (CLIA) analyzers for the detection of antibodies to hepatitis C virus (HCV) are now commercially available in clinical laboratories and are replacing conventional enzyme immunoassays. We investigated the performance of four anti-HCV CLIA (the Architect Anti-HCV assay on the Architect i2000 system, the Vitros Anti-HCV assay on the Vitros ECiQ Immunodiagnostic System, the Access HCV Ab PLUS assay on the UniCel DxI 800 analyzer, and the newly developed Elecsys Anti-HCV assay on the Cobas e 411 analyzer). The total percent coefficient of variation values of imprecision were 3.5 to 5.7% with positive control materials and 7.2 to 10.2% with negative control materials. The agreement between the results of the Elecsys, Architect, Vitros, and Access CLIA ranged from 94.5 to 98.1%. The clinical sensitivity of all CLIA was 100%. Each CLIA showed excellent reproducibility and clinical sensitivity. The Elecsys, Architect, Vitros, and Access CLIA showed clinical specificities of 98.2, 98.8, 96.5, and 98.2%.

Hepatitis C virus (HCV), first identified in 1989, is an enveloped positive-strand RNA virus classified in the *Hepacivirus* genus in the family *Flaviviridae* (6). The HCV genome is about 9.5 kb in length and encodes 3,011- to 3,033-amino-acid polypeptides in structural and nonstructural regions (20). The structural region contains the core protein and two envelope proteins (E1 and E2), and nonstructural proteins have been assigned protease (NS2, NS3, and NS4A), helicase (NS3), and RNA-dependent RNA polymerase (NS5B) (21) functions.

assay, the revised guideline included an option for reflex supplemental testing based on signal-to-cutoff (s/co) ratios (4).

Today, automated chemiluminescence immunoassay (CLIA) analyzers are widely used, particularly in high-volume clinical laboratories. These instruments offer excellent precision and reliability, high-speed throughput, random access, and the technical simplicity of full automation. CLIA showed significantly improved specificity, a greater positive predictive value, and a similar sensitivity compared to those of EIA for detecting anti-HCV anti-

### REFERENCES

1. Aach, R. D., C. E. Stevens, F. B. Hollinger, J. W. Mosley, D. A. Peterson, P. E. Taylor, R. G. Johnson, L. H. Barbosa, and G. J. Nemo. 1991. Hepatitis C virus infection in post-transfusion hepatitis. An analysis with first- and second-generation assays. *N. Engl. J. Med.* 325:1325-1329.
2. Abdel-Hamid, M., M. El-Daly, S. El-Kafrawy, N. Mikhail, G. T. Strickland, and A. D. Fix. 2002. Comparison of second- and third-generation enzyme immunoassays for detecting antibodies to hepatitis C virus. *J. Clin. Microbiol.* 40:1656-1659.
3. Alter, H. J. 1992. New kit on the block: evaluation of second-generation assays for detection of antibody to the hepatitis C virus. *Hepatology* 15:350-353.
4. Alter, M. J., W. L. Kuhnert, and L. Finelli. 2003. Guidelines for laboratory testing and result reporting of antibody to hepatitis C virus. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 52(RR-3):1-16.
5. Centers for Disease Control and Prevention. 1998. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 47(RR-19):1-39.
6. Taylor, R. G., C. E. Stevens, F. B. Hollinger, J. W. Mosley, D. A. Peterson, P. E. Taylor, R. G. Johnson, L. H. Barbosa, and G. J. Nemo. 1991. Hepatitis C virus infection in post-transfusion hepatitis. *J. Clin. Microbiol.* 43:2477-2480.
7. Sarrazin, C., B. C. Gärtner, D. Sismann, R. Babel, U. Mihm, W. P. Hofmann, M. von Wagner, and S. Zeuzem. 2006. Comparison of conventional PCR with real-time PCR and branched DNA-based assays for hepatitis C virus RNA quantification and clinical significance for genotypes 1 to 5. *J. Clin. Microbiol.* 44:729-737.
8. Sarrazin, C., G. Teuber, R. Kokka, H. Rabenau, and S. Zeuzem. 2000. Detection of residual hepatitis C virus RNA by transcription-mediated amplification in patients with complete virologic response according to polymerase chain reaction-based assays. *Hepatology* 32:818-823.
9. Vermeersch, P., M. Van Ranst, and K. Lagron. 2008. Validation of a strategy for HCV antibody testing with two enzyme immunoassays in a routine clinical laboratory. *J. Clin. Virol.* 42:394-398.
10. Watterson, J. M., P. Stallcup, D. Escamilla, P. Chernay, A. Reyes, and S. C. Trevino. 2007. Evaluation of the Ortho-Clinical Diagnostics Vitros ECi Anti-HCV test: comparison with three other methods. *J. Clin. Lab. Anal.* 21:162-166.

Kim S. et al. *J. Clin Microbiol* 2008; 46:3919-23.

La primera cita en el texto está numerada con 6 y la lista de referencias se presenta en orden alfabético.



## XV

# Cómo elegir un título atractivo

*Sistema de referencias con estilo alfanumérico en un artículo publicado*

*La lectura hace al hombre completo;  
la conversación ágil, y el escribir preciso*  
Francis Bacon

*Propósito:* texto breve e informativo que atraiga al público al que se dirige el mensaje principal

Cuando un investigador científico o médico “navega” por la Internet buscando información sobre un tema específico, generalmente encuentra una gran cantidad de artículos, incluso miles. ¿Cómo elige entre tantas ofertas? Por lo general, el lector identifica documentos interesantes mediante la revisión rápida de una lista de títulos en una base de datos. Cada título es ponderado durante unos segundos y se leen solamente los artículos cuyo título es atractivo. Por esto, si usted desea difundir los resultados de su investigación, necesita diseñar un título que provoque en el lector “interés a primera vista”.

El título suele ser una frase breve, pero puede ser un enunciado extenso; al diseñar el título de su estudio, la regla de oro es “proporcionar la mayor información específica y atractiva con el menor número de palabras”; además, sugerimos:

1. Iniciar con una palabra interesante (impacto inmediato).
2. Si su artículo implica cambios relevantes en el conocimiento establecido, inclúyalo con la dirección del cambio (por ejemplo “Remisión de Urticaria con...”, “Incremento de la Mortalidad en...”).

3. Si se desea dar más detalles, incluya un subtítulo.
4. Verificar la guía de autor y algunos artículos de la revista que eligió (reglas adicionales y ejemplos de estilo).
5. Evitar adjetivos subjetivos y títulos en serie (“copiado” de otro artículo).
6. Evitar abreviaturas excepto si el contexto y el estilo de la revista lo permiten

Proporcione un título breve (por ejemplo “Hepatitis C y diabetes”). La mayoría de las revistas solicitan un título corto, usualmente menor de 50 caracteres (incluyendo espacios); éste se usará en la versión final del artículo, usualmente como encabezado de cada página; por esto, también puede llamarse en inglés “*running head*”. Finalmente, evite preocuparse excesivamente por el título, ya que suele y puede ser modificado hasta los últimos pasos del proceso de publicación.

### *Cuadro XV.1*

#### Elementos que se incluyen en el título

- 
- Siempre debe incluirse el Tema (T) que se está estudiando
  - Además, elija uno o dos de los siguientes elementos:
    - Métodos (M)
    - Datos específicos (D)
    - Resultados (R)
    - Conclusiones (C)
- 

Siegel, P. Z. and Goodman, Successful Scientific Writing Course, Guadalajara, Jalisco. México, 2006.

Y recuerde: Siempre enfatice lo nuevo y útil de los resultados que aporta el estudio. En el cuadro

XV.2 se presentan ejemplos de títulos con al menos dos de los elementos recomendados.

*Cuadro XV.2*  
Elementos incluidos en el título

<i>Título de la publicación</i>	<i>Elementos incluidos*</i>				
	<i>T</i>	<i>M</i>	<i>D</i>	<i>R</i>	<i>C</i>
Hepatitis C antibody intraassay correlation: is retest in duplicate necessary? <i>Transfusión 2007.</i>	✓	✓			
Very low levels of hepatitis C antibodies predict false positive results and avoid supplemental testing. <i>Transfusión 2008.</i>	✓			✓	✓
Overestimation of HCV prevalence by assessing positive anti-HCV results only. <i>Arc Intern Med. 2005.</i>	✓		✓		✓
High antibody level: an accurate serological marker of viremia in asymptomatic people with hepatitis C infection.	✓		✓		✓
True hepatitis C antibody appears less frequently in patients with type 2 diabetes mellitus than in individuals without diabetes. <i>Salud Pub. México, 2010 (en revisión).</i>	✓		✓	✓	
Riesgo nulo de transmisión de infecciones virales (VHB, VHC, VIH) en donaciones de sangre evaluadas con la prueba de ácidos nucleicos. <i>Salud Pub. México, 2010 (en revisión).</i>	✓	✓	✓		✓
Transmisión nosocomial de la hepatitis C por prácticas incorrectas de inyección durante los procedimientos anestésicos. <i>Salud Pub. México, 2010 (en revisión).</i>	✓		✓		✓

Tema = T, Métodos = M, Datos específicos = D, Resultados = R, Conclusiones = C.



# XVI

## Autorías y agradecimientos

*Nadie que se valore o aprecie puede  
pretender figurar en algo que no hizo.*  
Eduardo B. Arribalzaga

*Cuadro XVI.1*  
Clasificación de las contribuciones  
a un manuscrito

### Autorías

Deben incluirse solamente aquellas personas que contribuyeron sustancialmente en el estudio de investigación y la redacción del manuscrito. De acuerdo al ICMJE, para ser autor de un manuscrito se requiere cumplir de forma no remunerada con los tres criterios siguientes:

1. Colaboración en la concepción o diseño del estudio.
2. Participación en la recolección o análisis de datos.
3. Contribución en la redacción, modificación y aprobación de la versión final del manuscrito final.

El orden de los autores depende del rol y la contribución de cada uno. En general, se escriben los nombres de los autores en el formato occidental: nombre y apellidos. Las excepciones dependen de cada revista. Se enlistan las adscripciones de cada autor. Se designa un autor de correspondencia, quien tendrá el contacto directo con la oficina editorial de la revista. El autor de correspondencia suele ser quien tuvo la responsabilidad principal del proyecto de investigación. Por lo general es el primero, segundo o el último de la lista de autores.

<i>Tipo de apoyo</i>	<i>Ejemplos</i>	<i>Debe aparecer como...</i>
Sustancial	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diseño del estudio</li> <li>- Coordinador principal del estudio</li> <li>- Recolección de datos</li> <li>- Contacto directo con la revista</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Primer autor</li> <li>- Co-autor</li> <li>- Autor de correspondencia</li> </ul>
Material	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Corrección de estilo no remunerada</li> <li>- Asistencia administrativa no remunerada</li> <li>- Contribución económica</li> <li>- Donación de fármacos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Agradecimientos</li> <li>- Financiamiento</li> </ul>
No relacionado con la investigación	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Crítica en sesiones académicas</li> <li>- Corrección de estilo remunerada</li> <li>- Asistencia administrativa remunerada</li> <li>- Apoyo emocional</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No aparecen en el manuscrito</li> </ul>



### *Ejemplo 19. Agradecimientos*

The authors thank Ernesto Alcantar and Carlos Acosta for their support to the full-time research training at the Health Research Council in Jalisco State, Mexican Institute of Social Security. They also thank Daniel Arroyo and Isaac Ruiz for providing medical assistance and collecting the data; David Carrero, Patricia Romero, and Claudia Rebolledo for providing laboratory assistance; and Sara Ruelas for logistic assistance.

Referencia: Contreras AM, Tornero Romo CM, Toribio JG, Celis A, Orozco-Hernández A, Rivera PK *et al.* Very low levels of hepatitis C antibodies predict false positive results and avoid supplemental testing. *Transfusion* 2008;48(12):2540–8.

*Ejemplo 20. Agradecimientos*

We acknowledge those who contributed to data collection through their participation in the donHCVir Mexican Study Group: blood center number (C)-2, Avelino Bernal Morales, Baja California State; C-3, Irais Olivares García, Sonora State; C-5, Otilia Rodríguez Carbajal, Yucatán State; C-6, María I. Hernández Lugo, Laura P. Olivares, Claudia Rebolledo González, Sara Ruelas Hernández, Jalisco State; C-7, Miguel F. Mercado Suárez, Durango State; C-8, Samuel Martínez Perry, Quintana Roo State; C-9, Jorge Herrera Aguilar, Chihuahua State; C-10, Rene Amatón, Chihuahua State; C-11, José Luis López Arroyo, Ignacio J. Aguirre Aguirre, Chihuahua State; C-12, Víctor Hugo García Ramos, Veracruz State; C-13, Mario A. González Santos, Nuevo León State; C-15, Jorge L. Juárez Terrazas, Sinaloa State; C-16, Javier Gutiérrez Almanza, Coahuila State; C-17, Martha Venegas Rivas, Guerrero State; C-18, Guadalupe Contreras Herrera, Aguascalientes State; C-19, Luz Teresa Velarde del Río, San Luis Potosí State; C-20, José Roberto Miranda, Puebla State; C-21, Tomás M. Vargas Maldonado, Puebla State; C-22, Cecilia Guillen Mariscal, Morelos State; C-24, Araceli Malagon, Luz del Carmen Mavil Lara, Rita Barbosa, María de Jesús Pichardo, Rosa de Lourdes Pandura Distrito Federal; C-26, Benny Palomares, Distrito Federal; and C-27, Martha L. Chongo Alfaro, Chiapas State. Erendi Tinoco participated in full-time research training at the Health Research Council in Jalisco State, Mexican Institute of Social Security. We are grateful to Hilda Luna Zaizar, MSc, at Guadalajara University for her technical comments.

Referencia: Contreras AM, Tinoco E, Celis A, Novelo B, Romero MVP, Carrada E *et al.*; and the donHCVir Mexican Study Group. Hepatitis C antibody intraassay correlation: is retest in duplicate necessary? *Transfusion* 2007;47(9):1686–90.



*Sección 4*  
El proceso editorial



# XVII

## Procedimientos de envío del manuscrito científico

*La publicación es la etapa final de la investigación*  
Thomas A. Lang

En la actualidad la mayoría de las revistas científicas internacionales cuentan con sitios en Internet para el envío en línea de los artículos. Los sistemas informáticos permiten a los editores y a los autores organizar, registrar, enviar y dar seguimiento a los manuscritos que se someten para su publicación. Estos programas administrativos de los manuscritos suelen ser marcas registradas y son empleados por múltiples revistas (cuadro XVII.1)

*Cuadro XVII.1*  
Sistemas informáticos de revistas científicas para manejo de manuscritos

<i>Sistema</i>	<i>Revistas*</i>
ScholarOne Manuscripts™	<i>New England Journal of Medicine, Diabetes Care, Transfusion</i>
EJPress Software	<i>Archives of Internal Medicine</i>
Rapid review®	<i>Journal Clinical Microbiology</i>
Bench>Press	<i>Journal of medical microbiology</i>
Editorial Manager®	<i>Medical Journal of Australia</i>

\*Algunos ejemplos.

Otras revistas simplemente reciben los manuscritos por correo electrónico y algunas, especialmente nacionales, aún solicitan el envío de los manuscritos en formato impreso. Es muy importante conocer la página *Web* de la revista que se eligió. Se debe registrar toda la información solicitada, sin dejar espacios en blanco. No debe haber errores u omisiones en la información enviada, pues esto refleja el cuidado con el que los autores asistirán durante el trabajo editorial.

El cuadro XVII.2 muestra recomendaciones sencillas, hechas por los editores de la revista *Diabetología* para simplificar y mejorar el manuscrito.

*Cuadro XVII.2*  
Elementos a eliminar de su manuscrito para simplificar el proceso editorial

- 
- Frases “rimbombantes” (Como Einstein decía, “déjale la elegancia al sastre”)
  - Adjetivos subjetivos (por ejemplo: “demasiado”, “ligeramente más”, “un poco menos”)
  - Cualquier palabra que se pueda eliminar sin cambiar el sentido de una frase
  - Cualquier frase que se pueda eliminar, sin cambiar el sentido de un párrafo
  - Cualquier enunciado que no sea esencial para el manuscrito
  - Cualquier inferencia que vaya demasiado lejos (que no esté sustentada por los resultados)
  - Por último, si después de esto su manuscrito no es 25% más corto, empiece de nuevo
- 

Requisitos técnicos para el envío de manuscritos (Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas 2008):

- Doble espacio en todo el artículo.
- Iniciar cada sección del artículo en una nueva página.
- Revisar la secuencia: página del título, resumen y palabras clave, texto, agradecimientos,

referencias bibliográficas, tablas (en páginas por separado) y leyendas.

- El tamaño de las ilustraciones no debe superar los 203 x 254 mm (8 x 10 pulgadas).
- Incluir las autorizaciones para la reproducción de material anteriormente publicado o para la

utilización de ilustraciones que puedan identificar a personas.

- Adjuntar la cesión de los derechos de autor y formularios pertinentes.
- Enviar el número necesario de copias.
- Conservar una copia de todo el material enviado.



# XVIII

## Documentos que acompañan al manuscrito

*Sigues las reglas y serás bueno;  
cuida los detalles y serás excelente*

Rodolfo J. Ochoa-Jiménez

Son varios los documentos que deben acompañar al manuscrito científico para su revisión por el comité editorial de la revista elegida (cuadro XVIII.1).

### *Cuadro XVIII.1*

Documentos que acompañan manuscrito científico para su evaluación por un comité editorial

- 
- Carta de presentación (*cover letter*) o carta al editor
  - Formatos de derechos de autor (*copyright*)
  - Formatos de declaración de conflictos de interés
  - Carta de aceptación de autoría (individual o colectiva)
  - Formato para pago por envío de manuscrito
- 

En la práctica, el envío del manuscrito suele retrasarse días (¡incluso semanas!) porque alguno de los co-autores no proporciona los documentos completos; aconsejamos obtener los formatos y completar la información con anticipación, incluso desde que se elige la revista. Usualmente las revistas realizan la revisión del manuscrito hasta recibir la documentación completa; algunos editores solicitan que los formatos se envíen después de la revisión inicial. Siempre recuerde conservar una copia de todos los documentos electrónicos o impresos enviados.

### **Carta de presentación (*cover letter*)**

Se trata de una carta introductoria en la que se presentan los aspectos más importantes del manuscrito; las recomendaciones para su elaboración se muestran en el cuadro XVIII.2.

### *Cuadro XVIII.2*

Elementos que deben considerarse en la elaboración de la carta de presentación del manuscrito científico

- 
1. Siempre dirija la carta al editor principal (este dato se obtiene en la página *Web* de la revista)
  2. Sea cortés y objetivo. Evite juicios de valor
  3. Inicie con un texto que resalte la magnitud del problema que su estudio trata y/o el impacto de su trabajo de investigación
  4. Enseguida redacte que este estudio no ha sido publicado ni se está considerando para publicarse en otro medio y que todos los autores autorizaron el manuscrito y el orden de autoría
  5. Si la revista elegida lo solicita así, comente sobre los conflictos de interés (en revistas que no requieren formato para este fin)
  6. Se puede agregar una o dos frases breves acerca del porqué eligió la revista
  7. Redacte la despedida; evite ser arrogante o adulator
  8. Siempre escriba al final el nombre del autor de correspondencia, todos los datos de contacto y la firma autógrafa (ejemplos 21 y 22)
- 

Algunas revistas incluyen formatos o ejemplos de *cover letter* para facilitar su redacción; como usualmente está dirigida al editor principal de la revista, puede denominarse “carta al editor”, pero

este término puede ser confundido con el tipo de publicación al que suele referirse este nombre.

La aceptación del manuscrito puede estar condicionada a las modificaciones sugeridas por el editor o los revisores; el envío de la versión del manuscrito con modificaciones debe acompañarse de una segunda carta en donde se enfatizen las modificaciones, así como los argumentos de los autores en caso de no ser pertinente realizar alguna modificación sugerida (ejemplo 23).

### **Formatos de derechos de autor (*copyright*)**

Las revistas científicas solicitan, de acuerdo con la legislación del país acerca de los derechos de autor, un formato firmado donde se transfieren los derechos de la publicación; con frecuencia el formato debe enviarse aun antes de que se establezca la decisión de aceptación. El formato puede ser individual (uno por autor) o colectivo y el texto libre (ejemplo 24): algunas revistas incluyen un formato específico que se encuentra disponible en la página *Web*: descárguelo, llénelo con los datos y firmas de los autores y envíelo por fax o correo electrónico, según lo solicite la revista elegida.

### **Formatos de declaración de conflictos de interés**

Las relaciones de los autores con la industria farmacéutica, los apoyos económicos, las donaciones

de material (reactivos de laboratorio o fármacos) o becas relacionadas con el manuscrito científico deben ser declarados (ejemplo 24). La mayoría de las revistas disponen de un formato diseñado *ex profeso* y los autores solamente deben llenarlo y firmarlo (puede ser individual o colectivo) y se encuentra disponible en la página *Web*; algunas revistas solicitan la descripción detallada de cualquier relación financiera o apoyo económico.

### **Carta de contribuciones por autor**

Algunas revistas solicitan un formato, individual o colectivo, en el cual se especifican los criterios de autoría de cada uno de los autores, y con frecuencia este formato de encuentra disponible en la página *Web*.

### **Formato para pago por envío de manuscrito**

Algunas revistas establecen una cuota monetaria por la revisión del manuscrito; esta cuota es independiente del dictamen (aprobación o rechazo) del manuscrito científico. Habitualmente en la página electrónica de la revista se dispone de un formato para realizar el pago por tarjeta bancaria.



## Ejemplo 21. Carta de presentación de un manuscrito

## Institución

---

Guadalajara, Jalisco, México. March 26, 2008

## Editor

I request you to consider the manuscript:

**Very Low Hepatitis C Antibody Levels Predict False Positive Results and Avoid Supplemental Testing**

for publication in your outstanding journal, realized by:

Ana M Contreras MD, MSc; Claudia M. Tornero-Romo MD; José G. Toribio MD; Alfredo Celis MD, PhD; Axel Orozco-Hernandez MD; P. Kristian Rivera MD; Claudia Méndez MD; M Isabel Hernandez-Lugo MD, MSc; Laura Olivares BS; Martha A. Alvarado BS

The manuscript has not been submitted or accepted for publication elsewhere. All authors have seen and approved the content and have contributed significantly to the work.

This study included 649 Anti-HCV positive blood donors obtained from 115,360 anti-HCV screened donations. Our results showed that the very low levels (S/CO ratio < 4.5) detected with the Ortho VITROS Anti-HCV assay identify false positive results. The specificity of this S/CO ratio was high enough to exclude hepatitis C in half the anti-HCV-positive blood donors. Further diagnostic testing is not necessary in samples with very low antibody levels and clearly eliminates the necessity of RIBA testing. Our new proposal is an acceptable alternative to the current algorithms because it provides superior accuracy in detecting false positive results and even irrelevant indeterminate results. This can potentially be used as a "stand-alone" to exclude hepatitis C in samples with positive antibody. Our study has important implications in the transfusional medicine area and can be implemented without increasing testing costs.

Sincerely,

Author



## Ejemplo 22. Carta de presentación de un manuscrito

Institución

---

Mayo .... de 20...

Editor

Sometemos a su consideración el manuscrito:

**Transmisión nosocomial de la hepatitis C relacionada con las prácticas incorrectas de inyecciones durante los procedimientos anestésicos**

Los autores aprobamos el contenido del trabajo incluidos cuadros y figuras y del orden de aparición de los autores, que se considerará definitivo sin excepción alguna.

Los autores aceptamos la transferencia de los derechos de autor a Salud Pública de México, en caso de que se publique el trabajo. Los autores declaramos que se trata de un trabajo original que no ha sido publicado ni sometido simultáneamente para su publicación, total o parcialmente, por nosotros mismos o por otros autores, a otra revista o medio impreso o electrónico nacional o extranjero.

---

Author 1

---

Author 2

---

Author 3

---

Author 4

---

Author 5

---

Author 6

---

Author 7

---

Author 8

Atentamente:

Autor responsable de la correspondencia: Coordinación de Investigación en Salud  
Author

*Ejemplo 23. Carta de presentación del manuscrito*

June 18, 2008

Dear Dr

Re: Manuscript ID Trans-2008-0149 entitled "VERY LOW HEPATITIS C ANTIBODY LEVELS PREDICT FALSE POSITIVE RESULTS AND AVOID SUPPLEMENTAL TESTING"

I would first like to express my thanks to both the reviewers and yourself for the comments on our manuscript. Indeed, in the light of the issues raised and the suggestions made, we believe that the manuscript is now significantly improved.

We submit here a revised version that has been modified according to the recommendations made by the reviewers. We reduced the length of the manuscript by 25%. Furthermore, it is important to emphasize Our new proposal is an acceptable alternative to the current algorithms because it provides superior accuracy in detecting false positive results and even irrelevant indeterminate results.

We are aware of the worldwide reputation of the journal "Transfusion" and the need for this journal to maintain its high standards. For this reason we would be proud to have our work published in this journal. We hope that with the modifications that we have made to the article you will now find it suitable for publication in "Transfusion".

Yours Sincerely,



Ejemplo 24. Carta de conflicto de intereses

Institución

---

Mayo .... de 20.....

Editor

Estimado

Los autores declaramos que no existe conflicto de intereses en el estudio de investigación:

**Transmisión nosocomial de la hepatitis C relacionada con las prácticas incorrectas de inyecciones durante los procedimiento anestésicos.**

---

---

---

---

---

---

---

---

## XIX

### Revisión por pares

*No debemos respetar nunca las ideas contrarias  
a las que profesamos: debemos, si, respetar  
a las personas que las sustenten, pero nada más*

Manuel de Falla

Se refiere a la evaluación de un manuscrito científico entre expertos con áreas similares del conocimiento. La revisión por pares o “arbitraje” es sumamente importante en el proceso de la publicación de un artículo científico original; es, de hecho, una “discusión científica” que ocurre entre los autores, el editor y los revisores. Las revistas científicas pueden ofrecer información confiable ya que otros científicos, no relacionados con el autor, validan la credibilidad de la investigación antes de que ésta se publique.

El primer trabajo de los editores consiste en encontrar buenos artículos para publicar. Son escasos los manuscritos muy buenos desde el primer envío, por lo que los editores pasan la mayor parte de su tiempo revisando los buenos y tratan de mejorarlos. El espacio y el tiempo limitan el número de manuscritos que se aceptan para publicación; la tasa de aceptación de manuscritos reportada por las revistas va de 5% a 20%. El trabajo global del editor es seleccionar los manuscritos que considera “mejores”; es decir, busca razones para aceptar un manuscrito, no para rechazarlo. En palabras de un editor. “Se invierte una enorme cantidad de trabajo en muchos de los documentos que recibimos, y frecuentemente es porque los autores no han seguido algunas reglas sencillas”.

En algunas revistas el editor realiza una primera revisión y decide si el manuscrito, con base en el contenido científico y la relevancia en cuanto a la temática de la revista, es enviado a la revisión “por pares”. Las revistas disponen de listas de expertos a quienes les solicitan la revisión de los manuscritos que están evaluando para su publicación. Como parte del proceso editorial de las revistas científicas, generalmente dos miembros del equipo de editores (por ejemplo, un editor y un editor asociado) leen cada manuscrito recibido; si se decide el rechazo del manuscrito de primera intención, se notifica rápidamente a los autores y no se envía a revisores externos. En general, se evitan potenciales conflictos personales o de interés entre los revisores y los autores; por ejemplo, no se envía el manuscrito a un revisor de la misma institución de los autores. Algunas revistas científicas solicitan a los autores que sugieran revisores para su manuscrito; otras, adicionalmente piden que se sugieran revisores a excluir (y los motivos). Algunas revistas mantienen el anonimato de los autores del manuscrito con el objetivo de lograr la imparcialidad en la evaluación: precisamente una debilidad de la revisión por pares es que puede existir conflicto de intereses, ya que los revisores pueden, injustamente, desestimar los resultados de un estudio de investigación por la “rivalidad” con el autor; el editor usualmente solicita a dos o tres revisores la evaluación del manuscrito. Los revisores evalúan el manuscrito con base en varias características (cuadro XIX.1).

*Cuadro XIX.1*  
Evaluación de los manuscritos

- 
- Relevancia de la pregunta de investigación o tema de estudio
  - Originalidad del estudio
  - Diseño del estudio
  - Metodología
  - Congruencia entre las secciones del manuscrito (resumen, introducción, material y métodos, resultados y discusión)
  - Relevancia de la discusión
  - Solidez de las conclusiones con base en los resultados
  - Pertinencia del conocimiento que ofrece el estudio con el perfil de la audiencia a la que esta dirigida la revista
  - Adherencia a las recomendaciones de la guía de autores de la revista
- 

El editor de la revista confía en las evaluaciones de los revisores para guiar las decisiones de lo que se publica. Los autores deben observar los comentarios de los revisores para mejorar el texto del manuscrito. El editor de la revista ocasionalmente tiene que resolver cuestiones relacionadas con conflicto de intereses entre los revisores. Generalmente, no se revela la identidad de los revisores a los autores de los manuscritos. Esta regla tiene como objetivo liberar a los revisores de cualquier presión social y les permite considerar solamente la calidad del trabajo científico que están evaluando. Los revisores emiten sus observaciones y el editor decide, con base a los comentarios de los revisores, si acepta o rechaza el manuscrito para su publicación.

### Respuesta del editor

La decisión del editor de una revista científica con respecto a un manuscrito es:

1. *Aceptado sin modificaciones.* Esta decisión es excepcional. También puede ocurrir después de que el manuscrito hubiera sido rechazado por varias revistas, pero con los comentarios de los revisores se haya mejorado de tal manera que finalmente pueda ser aceptado sin modificaciones.
2. *Aceptado con modificaciones.* El editor señala que el manuscrito se aceptará si se realizan las

modificaciones recomendadas por los revisores. Generalmente no es necesario responder en forma inmediata; es razonable enviar el manuscrito con las modificaciones en un lapso de 2 a 4 semanas. Una vez que se realizan las modificaciones se re-envía el manuscrito, en el cual se especifican detalladamente los cambios realizados (por ejemplo, en negritas). La versión modificada debe acompañarse con una carta de presentación.

3. *Rechazado.* En este caso, la decisión suele ser irrevocable; prepárese para enviar el manuscrito a la revista que eligió como segunda opción. Re-inicie el proceso desde la revisión de la guía para autor de la nueva revista; no se desanime, el rechazo es el desenlace más frecuente. Algunas revistas ofrecen la opción de que el autor solicite una revisión nueva del manuscrito si no está de acuerdo en la decisión (por ejemplo, *New England Journal of Medicine*).

### Comentarios de los revisores

Si su manuscrito fue rechazado o aceptado con modificaciones, recibirá los comentarios de revisores (generalmente en forma anónima); en cualquiera de los casos, estos comentarios pueden mejorar sustancialmente el manuscrito.

Es muy importante que considere que los revisores son expertos en el tema (es posible que algunos hayan sido citados en el manuscrito), y sus sugerencias pueden mejorar la redacción y claridad del manuscrito; también, pueden identificar vacíos de información así como errores en el texto o cuadros y figuras; pero la principal utilidad de la revisión por pares es la aportada por los comentarios acerca del “fondo” del estudio que pueden, bien vistos, contribuir a mejorarlo en muchos aspectos.

“Los revisores también son humanos”. Con esta frase se enfatiza el hecho de que entre los comentarios de los revisores encontrará errores, comentarios que reflejan confusión e incluso malintencionados (irónicos, soberbios). Los comentarios que considere errados deben ser respondidos con referencias bibliográficas. Los comentarios fuera de lugar (maliciosos) deben ser ignorados. Lo importante es que su manuscrito ha sido visto



desde otras perspectivas y esto puede contribuir a cambiarlo positivamente.

Se debe dar respuesta puntual a cada una de las observaciones de los revisores (ejemplo 25); una vez que se realizan las modificaciones se re-

envía el manuscrito, en el cual se especifican detalladamente los cambios realizados (por ejemplo, en negritas) (ejemplo 26), La versión modificada debe acompañarse con una carta de presentación (ejemplo 27).



### Ejemplo 25. Modificaciones en el manuscrito

Reviewer(s)' Comments to Author:

Reviewer: 1

Comments to the Author -

This manuscript reports the results of screening a large number of Mexican blood donors from the state of Jalisco using the Ortho VITROS anti-HCV assay in combination with RIBA and PCR as confirmatory tests. The data from VITROS-reactive donors are then stratified into confirmed positive, indeterminate and confirmed negative samples to find the optimum S/CO that would provide blood donor centers and clinicians accurate information for counseling donors and patients, respectively, without having to employ expensive supplemental tests. The authors also gathered epidemiologic information on all donors who agreed to participate in their study and analyzed the data with respect to the donors' confirmatory statuses.

**COMMENT:** In the BACKGROUND section of the ABSTRACT, the authors state that the purpose of the study was "to determine whether very low levels of anti-HCV can identify false positive results." This would be better worded as follows: "the purpose of the study was to determine whether S/CO ratios of VITROS-reactive samples could be used to discriminate false-positive from true-positive results." The use of the phrase "very low levels of anti-HCV" implies that a low-positive S/CO ratio in the VITROS test represents the detection of anti-HCV rather than being a manifestation of a false-positive reaction.

**ANSWER:** These paragraphs have been modified according your suggestions.

**COMMENT:** In the STUDY DESIGN AND METHODS section of the ABSTRACT the authors state that samples with negative or indeterminate RIBA 3.0 results without viremia were defined as false-positive anti-HCV results. This definition is repeated in the MATERIALS AND METHODS. As an operational definition for the purposes of analyzing their data, it was a logical and pragmatic decision. However, it is misleading in that many indeterminate RIBA results in the absence of demonstrable viremia are likely to be evidence of previous exposure to HCV in persons who have resolved their infections. The authors point this out in the Discussion section, but it would be worthwhile to make this distinction clear earlier in the manuscript when defining the terms in the Materials and Methods section. Classifying indeterminate RIBAs as possible "true-positives" in persons who have resolved their infections would not vitiate the authors assertions that high S/COs predict true positivity and active infection. The definition of false-positive could be revised to say that low S/COs represent either false-positive test results or the detection of anti-HCV in donors with resolved HCV infections.

**ANSWER:** We followed up the CDC's definition (MMWR 2003; 52(No.RR-3:1-15), which establishes "An indeterminate anti-HCV result indicates a false-positive anti-HCV screening test result, the most likely interpretation among those at low risk for HCV infection; such persons are HCV RNA-negative". In the other hand, we modify the abstract to avoid confusion and make distinction in the Materials and Methods section. In the discussion, we emphasized the fact that very low S/COs represent either false-positive test results or the detection of anti-HCV in donors with resolved HCV infections. Moreover we demonstrate the high S/COs ( $\geq 20$ ) predict true positivity and active infection: " In our study, a direct relationship was observed between increased levels of antibody and viral replication in samples with confirmed hepatitis C (98% of samples with an S/CO ratio of  $\geq 20$ )"



*Ejemplo 25. Modificaciones en el manuscrito  
(continuación)*

**COMMENT:** In the RESULTS section under Study Sample Characteristics, did the demographic profile of the donors who elected not to participate in the study differ from those who enrolled in the study? Did the test results of those donors who chose not to enroll mirror those of the donors who did enroll? Figure could be eliminated without loss of clarity about the experimental design.

**ANSWER:** We have the records of all blood donors according with the institutional requirements to participate as blood donors; however, we do not made any analysis of these data because only blood donors who accepted HCV testing were testing with both supplemental testing (RIBA and HCV RNA). We assumed the blood donors who elected not to participate in the study are comparable from those who were enrolled. Interestingly, we included a large number of participants (56.7%), with the highest proportion of recruitment relative to that of other studies of blood donors (Conry-Cantilena<sup>31</sup> and Murphy<sup>32</sup>) Figure 1 was eliminated.

**COMMENT:** In Table 1 the authors present blood donor study subjects' responses to a list of questions about demographics and risk factors for HCV infection. It would be useful if the data could be stratified by false-positives, indeterminates, and true-positives. The table can be reduced considerably in size by only presenting the "yes" data for each category.

**ANSWER:** Table 1 has been modified according your suggestions; we considered adequate included negative and indeterminate RIBA tests under false-positive criteria; we made definition earlier in the material and methods section.

**COMMENT:** In the RESULTS section under False Positive Anti-HCV Results (paragraph 2 on page 11) the sentence "Almost all RIBA 3.0 indeterminate results were the result of isolated reactivity to c33c or c22p, with the former (c22p) predominant." should read "with the latter (c22p) predominant."

**ANSWER:** This has been corrected.

**COMMENT:** The indeterminate data in Table 5 confirm the likelihood that RIBA 3.0 indeterminates are manifestations of anti-HCV from resolved HCV infections since antibodies to virus structural proteins are more likely to persist than those to non-structural components. As the authors stated, the data clearly show that reactivity to c22p dominates.

Reviewer: 2

Except for the Discussion, this is a well written manuscript that describes the use of S/CO ratios when blood donor specimens are screened for hepatitis C antibody using Ortho's VITROS Anti-HCV assay. The author's study group was significant in size and all specimens were tested using the VITROS Anti-HCV assay, Cobas Amplicor HCV assay for HCV RNA, and RIBA 3.0 as the gold standard for antibody reactivity. Using this strategy the authors documented the separation of hepatitis C antibody positive donors into four distinct populations based on VITROS Anti-HCV S/CO ratios. The authors propose eliminating RIBA 3.0 testing in a blood bank setting using this strategy.



*Ejemplo 25. Modificaciones en el manuscrito  
(continuación)*

Reviewer(s)' Comments to Author:

Reviewer: 1

Comments to the Author -

This manuscript reports the results of screening a large number of Mexican blood donors from the state of Jalisco using the Ortho VITROS anti-HCV assay in combination with RIBA and PCR as confirmatory tests. The data from VITROS-reactive donors are then stratified into confirmed positive, indeterminate and confirmed negative samples to find the optimum S/CO that would provide blood donor centers and clinicians accurate information for counseling donors and patients, respectively, without having to employ expensive supplemental tests. The authors also gathered epidemiologic information on all donors who agreed to participate in their study and analyzed the data with respect to the donors' confirmatory statuses.

**COMMENT:** In the BACKGROUND section of the ABSTRACT, the authors state that the purpose of the study was "to determine whether very low levels of anti-HCV can identify false positive results." This would be better worded as follows: "the purpose of the study was to determine whether S/CO ratios of VITROS-reactive samples could be used to discriminate false-positive from true-positive results." The use of the phrase "very low levels of anti-HCV" implies that a low-positive S/CO ratio in the VITROS test represents the detection of anti-HCV rather than being a manifestation of a false-positive reaction.

**ANSWER:** These paragraphs have been modified according your suggestions.

**COMMENT:** In the STUDY DESIGN AND METHODS section of the ABSTRACT the authors state that samples with negative or indeterminate RIBA 3.0 results without viremia were defined as false-positive anti-HCV results. This definition is repeated in the MATERIALS AND METHODS. As an operational definition for the purposes of analyzing their data, it was a logical and pragmatic decision. However, it is misleading in that many indeterminate RIBA results in the absence of demonstrable viremia are likely to be evidence of previous exposure to HCV in persons who have resolved their infections. The authors point this out in the Discussion section, but it would be worthwhile to make this distinction clear earlier in the manuscript when defining the terms in the Materials and Methods section. Classifying indeterminate RIBAs as possible "true-positives" in persons who have resolved their infections would not vitiate the authors assertions that high S/COs predict true positivity and active infection. The definition of false-positive could be revised to say that low S/COs represent either false-positive test results or the detection of anti-HCV in donors with resolved HCV infections.

**ANSWER:** We followed up the CDC's definition (MMWR 2003; 52(No.RR-3:1-15), which establishes "An indeterminate anti-HCV result indicates a false-positive anti-HCV screening test result, the most likely interpretation among those at low risk for HCV infection; such persons are HCV RNA-negative". In the other hand, we modify the abstract to avoid confusion and make distinction in the Materials and Methods section. In the discussion, we emphasized the fact that very low S/COs represent either false-positive test results or the detection of anti-HCV in donors with resolved HCV infections. Moreover we demonstrate the high S/COs ( $\geq 20$ ) predict true positivity and active infection: " In our study, a direct relationship was observed between increased levels of antibody and viral replication in samples with confirmed hepatitis C (98% of samples with an S/CO ratio of  $\geq 20$ )"



Ejemplo 26. Las modificaciones en el manuscrito se especifican en negritas

Very Low Hepatitis C Antibody Levels Predict False Positive Results and Avoid Supplemental Testing

1. Ana M. Contreras. Health Research Council in Jalisco State, Mexican Institute of Social Security. Pedro de Alarcón 45, Casa 61, Jardines Vallarta, Zip Code 45120. Zapopan, Jalisco, México. E-mail: [acontreras53@hotmail.com](mailto:acontreras53@hotmail.com)
2. Claudia M. Tornero-Romo. Department of Internal Medicine, Specialties Hospital, West National Medical Center, Mexican Institute of Social Security, Belisario Domínguez 1000, Colonia Independencia. Zip Code 44340. Guadalajara, Jalisco; México. E-mail: [claudiatr27@hotmail.com](mailto:claudiatr27@hotmail.com)
3. José G. Toribio. Department of Internal Medicine, Specialties Hospital, West National Medical Center, Mexican Institute of Social Security, Belisario Domínguez 1000, Colonia Independencia. Zip Code 44340. Guadalajara, Jalisco, México. E-mail: [joseinter27@hotmail.com](mailto:joseinter27@hotmail.com)
4. Alfredo Celis. Medical Research Unit, Specialties Hospital, West National Medical Center. Mexican Institute of Social Security. Belisario Domínguez 1000, Colonia Independencia. Zip Code 44340 and Public Health Department, Health Sciences Center, Guadalajara University. Sierra Mojada 950. Colonia Independencia. Zip Code 44340. Guadalajara, Jalisco, México. E-mail: [alfredo\\_celis@yahoo.com](mailto:alfredo_celis@yahoo.com)
5. Axel Orozco-Hernández. Health Research Coordination in Jalisco state, Mexican Institute of Social Security. Belisario Domínguez 1000, Colonia Independencia. Zip Code 44340. Guadalajara, Jalisco; México. E-mail: [axeloh@yahoo.com](mailto:axeloh@yahoo.com)
6. P. Kristian Rivera. Department of Internal Medicine, Specialties Hospital, West National Medical Center, Mexican Institute of Social Security, Belisario Domínguez 1000, Colonia Independencia. Zip Code 44340. Guadalajara, Jalisco; México. E-mail: [kristianrivera@hotmail.com](mailto:kristianrivera@hotmail.com)



*Ejemplo 26. Las modificaciones en el manuscrito se especifican en negritas (continuación)*

7. Claudia Méndez. Department of Internal Medicine, Specialties Hospital, West National Medical Center, Mexican Institute of Social Security, Belisario Domínguez 1000, Colonia Independencia. Zip Code 44340. Guadalajara, Jalisco; México. E-mail: [cmendezmmd@gmail.com](mailto:cmendezmmd@gmail.com)
8. M Isabel Hernández-Lugo. Central Blood Bank, Specialties Hospital, West National Medical Center, Mexican Institute of Social Security, Belisario Domínguez 1000, Colonia Independencia. Zip Code 44340. Guadalajara. Jalisco; México. E-mail: [isahelu@prodigy.net](mailto:isahelu@prodigy.net)
9. Laura Olivares. Molecular Diagnostic Laboratory, Specialties Hospital, West National Medical Center, Mexican Institute of Social Security, Belisario Domínguez 1000, Colonia Independencia. Zip Code 44340. Guadalajara. Jalisco; México. E-mail: [laura\\_patriciaolivares@yahoo.com.mx](mailto:laura_patriciaolivares@yahoo.com.mx)
10. Martha A. Alvarado. Epidemiological Reference Laboratory. Mexican Institute of Social Security. **Avenida Circunvalación Dr. Atl 553**. Zip Code 44340. Guadalajara. Jalisco; México. E-mail: [martha\\_alvarado@yahoo.com](mailto:martha_alvarado@yahoo.com)

Corresponding author and author to receive reprint request:

Ana M. Contreras. Health Research Council in Jalisco State, Mexican Institute of Social Security. Pedro de Alarcon No. 45, casa 61, Residencial Porta Magna, Jardines Vallarta. Zip Code 45120. Zapopan, Jalisco, México. Phone: (52) (33) 38542949; fax: (52) (33) 36170060 extension 31150; e-mail: [acontreras53@hotmail.com](mailto:acontreras53@hotmail.com)

Grant support by National Council of Science and Technology: cosHCVir study, SALUD-2005-01-14158 and an unrestricted educational grant from Grupo Roche Syntex de Mexico.

Running Title: Very Low Hepatitis C Antibody Levels Avoid Supplemental Testing



Ejemplo 26. Las modificaciones en el manuscrito se especifican en negritas (continuación)

#### **ABSTRACT**

**BACKGROUND:** False positive results for hepatitis C antibody (anti-HCV) occur with unacceptable frequency in low-prevalence populations. **The purpose of the study was to determine whether S/CO ratios of VITROS-reactive samples could be used to discriminate false positive from true positive anti-HCV results and avoid the need for supplemental testing.**

**STUDY DESIGN AND METHODS:** Using receiver-operating characteristic curve, we determined the cutoff point that identifies the major proportion ( $\geq 95\%$ ) of false positive results, with a minor proportion ( $< 5\%$ ) of true positive anti-HCV results. The Ortho VITROS Anti-HCV assay was used to detect the antibodies. The RIBA 3.0 and HCV RNA tests were performed on all included donors. RIBA 3.0 is the gold standard for identifying false positive antibody results.

**RESULTS:** 649 anti-HCV-positive blood donors were identified. A signal-to-cutoff (S/CO) ratio of  $< 4.5$ , defining very low levels, was the optimal cutoff point to identify false positive results; 315 of 322 samples with very low levels were false positive anti-HCV results (97.8%; 95% CI, 95.8 to 99.0) and seven were true positive (2.2%; 95% CI, 1.0 to 4.3). Viremia was detected in none of them. A direct relationship was observed between positive supplemental testing and increased antibody levels in the other 327 samples.

**CONCLUSION:** The high prediction of false positive anti-HCV results using very low levels by the Ortho VITROS Anti-HCV assay, safely avoids the need for supplemental testing.

**Key Words:** Hepatitis C screening, Anti-HCV, S/CO ratio, unwarranted notifications.



*Ejemplo 26. Las modificaciones en el manuscrito se especifican en negritas (continuación)*

## INTRODUCTION

Routine screening for hepatitis C antibody (anti-HCV) is a recommended practice in blood banks around the world to ensure safe blood.<sup>1,2</sup> It is also the initial test in the diagnosis of people at risk of acquiring HCV infections and in patients with clinical manifestations of chronic liver disease. Despite the accuracy of third-generation immunoassays in detecting antibodies and the high reliability of the automated equipment,<sup>3-7</sup> false positive anti-HCV results occur at unacceptable frequencies (15% to 62%).<sup>8,9</sup> In the absence of viral replication, more specific serological testing with RIBA is necessary to identify false positive results, particularly in a low-prevalence population, such as blood donors, students, the general population, when the risk factors for hepatitis C are not evident. Although current recommendations indicate reflex supplemental testing for all positive anti-HCV samples, the availability of supplemental testing in clinical laboratories and blood banks is limited because of its high cost and the requirement for qualified personnel and specialized equipment. Therefore, most laboratories report positive results based only on the antibody and do not verify these results with more specific testing.<sup>8</sup> On the other hand, RIBA also has additional disadvantages, such as the variable proportion of indeterminate results **due a non-specific false reactivity, a phenomenon that has been reported in blood donors,**<sup>10,11</sup> and the extended time required for its execution. Therefore, its use is not currently recommended.<sup>12-16</sup>

The antibodies are detected in a semiquantitative manner with a ratio that is obtained by dividing the OD of the analyzed sample by a cutoff value, the signal-to-cutoff (S/CO) ratio.<sup>8,17</sup> The Ortho VITROS Anti-HCV is a new, third-generation, automated, enhanced chemiluminescence assay, which is more sensitive and specific than the other immunoassays, and its use has been increasing.<sup>18</sup> The value of the S/CO ratio is directly related to the antibody concentration and lower levels (S/CO ratios < 8), have been associated with false positive results and higher levels with true positive results for the antibody, independent of the prevalence of hepatitis C.<sup>8</sup> The objective of our study was **to determine whether S/CO ratios of VITROS-reactive samples**





*Ejemplo 26. Las modificaciones en el manuscrito se especifican en negritas (continuación)*

**could be used to discriminate false positive from true positive anti –HCV results and avoid the need for supplemental testing.**



*Ejemplo 26. Las modificaciones en el manuscrito se especifican en negritas (continuación)*

## **MATERIAL AND METHODS**

This study was performed between July 2002 and September 2006 in the Blood Bank in Guadalajara, Jalisco, Mexico. This center serves approximately to 2,948,374 users and recruits 30,000 donors annually . The Institutional Review Board approved the study.

### **Patient Sample**

Blood donors positive for anti-HCV during the study period were potentially eligible. These donors were contacted by telephone, telegram, or domiciliary visit, and we included only those who agreed to participate. Subjects with one or more of the following were excluded: incomplete supplemental testing, or coinfection with HBV or HIV. After providing their written informed consent and before supplemental testing (RIBA 3.0 and HCV RNA), the donors were interviewed with a questionnaire, specifically designed for this study, that addressed age, sex, education level, and hepatitis C risk factors.

### **Laboratory Methods**

Antibody level was determined with the Ortho VITROS Anti-HCV Assay (Ortho Clinical Diagnostics, Raritan, New Jersey). The assay was interpreted according to the manufacturer's recommendations. Repeatedly reactive samples were considered positive when the S/CO ratio was  $\geq 1$  and negative when it was  $< 0.90$ . Results  $\geq 0.90$  but  $< 1$  were considered a gray zone and were retested to define their reactivity. The immunoassay S/CO ratio result was recorded directly from the automated equipment. The RIBA 3.0 test (SIA HCV 3.0, Chiron Corp., Emeryville, California) identifies antibodies directed against both structural antigens (core, c22 synthetic peptide) and nonstructural antigens (NS3, c33c recombinant protein; NS4, mixed 5.1.1, and c100 peptides; and NS5 recombinant protein), and is deemed positive when two or more bands show reactivity, indeterminate with only one reactive band, and negative with no reactivity. The



*Ejemplo 26. Las modificaciones en el manuscrito se especifican en negritas (continuación)*

number and type of bands were specified in the samples with positive or indeterminate RIBA 3.0 results. **Serum was used for RIBA testing.** Individual qualitative HCV RNA tests were performed using the reverse transcription–polymerase chain reaction with a commercially available semiautomated method (Cobas Amplicor HCV Test, version 2.0, Roche Molecular Systems, Inc., Branchburg, New Jersey), which has a lower limit of detection of 50 IU per mL. The qualitative HCV RNA result was reported as positive or negative. The tests were carried out according to the manufacturer’s instructions.

#### **Definitions**

Positive anti-HCV: indicates that the specimen tested is repeatedly reactive and describe the final interpretation of screening immunoassay test results.

False positive anti-HCV: samples with negative or indeterminate RIBA 3.0 results and HCV RNA negativity.<sup>8</sup>

True positive anti-HCV: samples with positive RIBA 3.0 results with or without positive HCV RNA, and in cases with indeterminate RIBA 3.0, with positive HCV RNA. A diagnosis of ongoing infection was established with evidence of viral replication by positive HCV RNA.

#### **Statistical Analysis**

With the receiver-operating characteristic curve, the cutoff point was defined as the optimal level of antibody (S/CO ratio) that identified **the major proportion ( $\geq 95\%$ ) of false positive results, with a minor proportion ( $< 5\%$ ) of true positive anti-HCV results**, using the RIBA 3.0 test as the gold standard. We calculated the means and standard deviations for age, and proportions for sex, hepatitis C risk factors, and false positive results. Negative predictive value, sensitivity, and specificity, as well as negative and positive likelihood ratios, each with their exact 95% CIs, were calculated for the optimal cutoff point. Because levels of antibody do not have a normal distribution, the S/CO ratio was expressed as the mean and 25th, 50th and 75th percentiles.



*Ejemplo 26. Las modificaciones en el manuscrito se especifican en negritas (continuación)*

Hypotheses were tested with Student's *t* test, the Mann–Whitney *U* test, and the  $\chi^2$  test.

Differences were considered significant at  $P < 0.05$ . We performed all analyses using SPSS, version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).



Ejemplo 26. Las modificaciones en el manuscrito se especifican en negritas (continuación)

## RESULTS

### Study Sample Characteristics

During the study period, 115,360 blood donors were evaluated with the Ortho VITROS Anti-HCV assay and 1149 samples were positive Anti-HCV. Four hundred seventy-seven donors did not agree to participate for personal reasons (such as work or schedule restriction) or when they could not be located because their data were incompletely recorded. Twenty-three donors were excluded, 17 because of incomplete supplemental testing and six for coinfection with hepatitis B or human immunodeficiency virus. Thus, 649 subjects were available for analysis (mean age, 34.9 years; 420 men [64.7%]). False positive results for anti-HCV were established in 405 (62.4%) blood donors: **283 (43.6%) were negative and 122 (18.8%) indeterminate on RIBA 3.0 tests.** We confirmed true positive anti-HCV results in 244 (37.6%) donors. The demographic characteristics and the hepatitis C risk factors of the subjects included in the study are described in Table 1. The mean S/CO ratio of **283** subjects with negative RIBA 3.0 was 3.22 ( **$P_{25} = 1.30$ ,  $P_{50} = 1.93$ ,  $P_{75} = 3.79$** ) and that of **122** blood donors with indeterminate RIBA 3.0 was 4.17 ( **$P_{25} = 1.53$ ,  $P_{50} = 2.47$ ,  $P_{75} = 5.08$** ), whereas **44** blood donors with confirmed hepatitis C by positive RIBA 3.0 but without viral replication was 17.30 ( **$P_{25} = 7.84$ ,  $P_{50} = 17.35$ ,  $P_{75} = 26.21$** ) ( $P < 0.001$ ). In contrast, **200** blood donors with confirmed hepatitis C and positive HCV RNA had an average S/CO ratio of 28.35 ( **$P_{25} = 25.61$ ,  $P_{50} = 28.60$ ,  $P_{75} = 31.70$** ) ( $P < 0.001$ ).

### False Positive Anti-HCV Results

We determined 4.5 to be the optimal cutoff point for the S/CO ratio to identify the major proportion (> 95%) of anti-HCV false positive results, with a minor proportion (< 5%) of true positive results (Figure 1). This level produced the best performance of the test when we compared the S/CO ratio of 4.5 with a cutoff of 8 (CDC's proposed level)<sup>8</sup> to identify false positive results for the anti-HCV with higher sensitivity (97.1%; 95% CI, 93.9 to 98.7) and a



*Ejemplo 26. Las modificaciones en el manuscrito se especifican en negritas (continuación)*

negative predictive value of 97.8 (95% CI, 95.4 to 99.8) (Table 2). Three hundred fifteen of 322 **blood donor** samples (97.8%; 95% CI, 95.7 to 99.0) with an S/CO ratios of 1 to 4.49 were false positive and seven of 322 (2.2%; 95% CI, 0.9 to 4.3) were true positive results. Viremia was detected in none of these **blood donor** samples. In contrast, 372 of 384 **blood donor** samples with an S/CO ratios of 1 to 7.99 were false positive results (96.9%; 95% CI, 94.7 to 98.3) and 12 samples were true positive (3.1%; 95% CI, 1.7 to 5.3) (Table 3). One **blood donor** sample with an S/CO ratio of 5.72 was positive for HCV RNA.

The relationships between antibody levels and the RIBA 3.0 and HCV RNA results are shown in Table 3. Values for the S/CO ratio of 1 to 4.49 were defined as very low positive levels of antibody, whereas those from 4.5 and above were classified as low (S/CO ratio of 4.5 to 7.99) or high levels (S/CO ratio of  $\geq 8$ ). The samples with high levels were subclassified into one more level (S/CO ratio of  $\geq 20$ ). **As previously stated, false positive results were observed in 405 blood donor samples;** the specific reactive patterns for the indeterminate RIBA 3.0 test are shown in Table 4. Almost all RIBA 3.0 indeterminate results were the result of isolated reactivity to c33c or c22p, with the **latter** (c22p) predominant. Most indeterminate results (87.9%) had S/CO ratio values of  $< 8$ , but no relationship was observed between antibody levels with any specific pattern.

#### **True Positive Anti-HCV Results**

Two hundred forty-four (37.5%) of the 649 **blood donor** samples were true positive antibody results; 242 were samples confirmed by a positive RIBA 3.0 test; and only two samples with an indeterminate RIBA 3.0 were positive for HCV RNA. The reactivity patterns of the **blood donor** samples with positive RIBA 3.0 results had three or four bands mainly associated with the c22p, c33c, and c100p antigens. HCV RNA positivity was detected in 81.8% of **blood donor** samples with positive RIBA 3.0 results. The proportion of positive RIBA 3.0 and HCV RNA results



*Ejemplo 26. Las modificaciones en el manuscrito se especifican en negritas (continuación)*

increased in direct proportion to the levels of the antibody. Most **blood donor** samples with viremia (191, 95.5%) were observed with higher antibody levels (S/CO ratio  $\geq 20$ ), including two cases with indeterminate RIBA 3.0. Only one donor was identified with viremia and a low level of antibody. In contrast, none of the **blood donor** samples with very low antibody levels showed viral replication. In our study, the seven blood donors with very low antibody, positive RIBA 3.0, but negative HCV RNA were followed up every three months with an HCV RNA test to identify intermittent viral replication. After an average of five determinations, all of them remained negative for HCV RNA.



*Ejemplo 26. Las modificaciones en el manuscrito se especifican en negritas (continuación)*

## DISCUSSION

Our study shows that the very low levels (S/CO ratio < 4.5) detected with the Ortho VITROS Anti-HCV assay identify false positive results for HCV antibody. The specificity of this S/CO ratio was high enough to exclude hepatitis C in half the anti-HCV-positive blood donors. Further diagnostic testing is not necessary in samples with an S/CO ratio of < 4.5. **This is the first study to determine with a receiver-operating characteristic curve the optimal level of the S/CO ratio that identifies false positive anti-HCV results. Furthermore, very low antibody levels are related with a minor proportion (< 5 %) of true positive samples and none of them showed viral replication, which are of limited consequence because patients no longer harbor the virus, they will neither transmit infection nor be at risk of HCV-related disease. Our proposal involves a trade-off between the false positives avoided for every true positive missed.**

To facilitate the practice of reflex supplemental testing, Alter<sup>8</sup> proposed an algorithm that included an option in which low values for the S/CO ratio (< 8) obtained with the Ortho VITROS Anti-HCV assay are used to identify those samples requiring further testing to define false positive results, specifically with the RIBA 3.0 test. Two fundamental differences exist between Alter's report and our study. First, we used the receiver-operating characteristic curve to define the best cutoff point for the S/CO ratio to identify the major proportion of false positive (> 95%), with a minor proportion (< 5%) of true positive anti-HCV results, in contrast to Alter's proposal, which identified 95% of false positive anti-HCV results using a S/CO ratio < 8. Second, we propose to avoid the need for supplemental testing in samples with very low levels (< 4.5), in contrast to Alter's recommendation to perform **reflex** RIBA 3.0 tests to **clarify the donor's status on samples** with low levels of antibody (< 8). To the best of our knowledge, only one other published study has recommended the elimination of supplemental testing in samples with S/CO ratios  $\leq 5$  determined with the Ortho VITROS Anti-HCV assay in a hepatitis C high-risk population.<sup>19</sup> In that study, the S/CO ratio was defined arbitrarily. We believe that the





Ejemplo 26. Las modificaciones en el manuscrito se especifican en negritas (continuación)

discrepancy between the levels used to predict false positive results in that study and in our study arises because we used the receiver-operating characteristic curve to define the optimal S/CO ratio with which to identify false positive anti-HCV results. **Interestingly**, the sensitivity and specificity of the immunoassays depend on the cutoff point that is chosen to define the positivity of the antibody. For example, in blood banks, S/CO ratios  $\geq 1$  give us higher sensitivity in detecting HCV-contaminated donations to guarantee the safety of the blood; consequently, a blood donation with these antibody levels (S/CO ratios  $\geq 1$ ) can not be used for transfusion, regardless of the RIBA 3.0 result.<sup>20</sup> However, at this antibody level, the specificity is low mainly when testing is performed on asymptomatic persons as blood donors..<sup>8,9,21</sup> In our study, we compared different S/CO ratio values and demonstrated that the range of values 1.0–4.49 includes most false positive results, with a minor proportion of true positive results. The higher sensitivity and negative predictive value of the very low levels allow us to establish strong prediction of false positive anti-HCV results.

In our study, **very low antibody** levels were associated with negative supplemental testing in most samples; this can reflect false or nonspecific reactivity. The causes of false positive antibody results are not clear, but have been related to cross-reactions with antibodies against other viruses, autoimmune diseases, allergies, influenza vaccinations, and immunoglobulin administration.<sup>10, 22,</sup>

<sup>23</sup> On the other hand, we found 122 samples with indeterminate RIBA 3.0 and negative HCV RNA results. In the context of the natural history of HCV infections, there are several possible explanations for indeterminate anti-HCV results without detectable HCV RNA. They may represent a subject who has recovered from a self-limiting acute HCV infection, who has lost a proportion of the circulating antibodies due partial seroreversion. Other indeterminate results could arise during early seroconversion. Moreover, indeterminate RIBA results could be the result of nonspecific “false” reactivity on the RIBA test; a phenomenon that has previously been reported in blood donors.<sup>24, 25</sup> At present, the biological significance of an indeterminate RIBA 3.0 pattern and negative HCV RNA has not been clearly established. In some cases, the infection



*Ejemplo 26. Las modificaciones en el manuscrito se especifican en negritas (continuación)*

is past, and these subjects have cleared the infection, with naturally declining antibody levels, which are of limited consequence. We **can say that very low S/COs represent either false-positive anti-HCV t results or the detection of antibody in persons with resolved HCV infections.**

Therefore, we propose that an antibody threshold set at an S/CO ratio of 4.5 distinguishes samples that do not require further investigation with supplemental testing.

A wide spectrum of changes in serological antibody patterns can be observed during the natural course of HCV infections.<sup>26</sup> We have demonstrated significantly different antibody levels related to specific serological and viral **statuses**. In our study, a direct relationship was observed between increased levels of antibody and viral replication in samples with confirmed hepatitis C (98% of samples with an S/CO ratio of  $\geq 20$ ). It is likely that the greater the viral stimulation, the higher the resulting antibody levels. New confirmatory algorithms have been proposed that integrate the multiplex nucleic acid test (NAT) results with anti-HCV serological screening and supplemental test data.<sup>20,27</sup> However, more studies are required to define the role of NATs in the appropriate definition of false positive anti-HCV. Furthermore, the retention of serological testing in blood banks, irrespective of the use of pool NATs, has been recommended.<sup>28</sup> Our new proposal is an acceptable alternative to the current algorithms because it provides superior accuracy in detecting false positive results and even irrelevant indeterminate results. It also results in reduced costs and more timely notifications, with appropriate counseling messages. **An erroneous hepatitis C diagnosis associated with incorrect notification of false positive anti-HCV results increases the attendant costs for consultations and periodic laboratory testing. Recently, psychosocial adverse effects were reported in blood donors notified of false positive anti-HCV results.**<sup>29,</sup>

30

Our study has several strengths. The sample size was large, with an appropriate number of participants (56.7%), with the highest proportion of recruitment relative to that of other studies of blood donors.<sup>31,32</sup> Furthermore, we performed supplemental testing, both RIBA 3.0 and HCV



*Ejemplo 26. Las modificaciones en el manuscrito se especifican en negritas (continuación)*

RNA, on all samples. **However, some limitations of the study should be considered. We did not determine the specific causes of false positive anti-HCV results. Generalization of our results to other populations (e.g., high-risk groups) or ethnic groups requires further investigation and our proposal is only applicable when the third-generation Ortho VITROS Anti-HCV assay is used; evaluation of other currently available assays is warranted to define the optimal level of antibodies that can be used to identify false positive results with the objective of eliminating unnecessary supplemental testing.**

In conclusion, based on our study, very low levels (S/CO ratios < 4.5), obtained with the Ortho VITROS Anti-HCV assay, have a high probability of predicting false positive results. This can potentially be used as a 'stand-alone' test to exclude hepatitis C. Our recommendation represents a rational public health policy to eliminate unwarranted notifications in cases of false antibody reactivity. Implementation of this policy will eliminate almost 100% of incorrect notifications. **The reported results should be accompanied by interpretive comments indicating that supplemental serologic testing was no performed.** Health-care professional or other person interpreting the results needs to understand to use the S/CO ratio to determine the next step on hepatitis C diagnosis. Our study has important implications for clinicians and can be implemented without increasing test costs. Our proposal to use very low levels of antibody to avoid incorrect notifications should be very useful, especially in countries where the availability of supplemental testing and economic resources is limited.



*Ejemplo 26. Las modificaciones en el manuscrito se especifican en negritas (continuación)*

#### **ACKNOWLEDGMENTS**

The authors thank Ernesto Alcantar and Carlos Acosta for their support to the full time research training at the Health Research Council in Jalisco State, Mexican Institute of Social Security.

Also thank Daniel Arroyo and Isaac Ruiz for providing medical assistance and collecting the data; to David Carrero, Patricia Romero and Claudia Rebolledo for providing laboratory assistance and Sara Ruelas for logistic assistance.

Grant support by National Council of Science and Technology: cosHCVir study, SALUD-2005-01-14158 and an unrestricted educational grant from Grupo Roche Syntex de Mexico.

The authors certify that they have not any conflict of interest.

The funding sources had no role in the design, conduct, or reporting of the study or the decision to publish the article.



*Ejemplo 26. Las modificaciones en el manuscrito se especifican en negritas (continuación)*

#### **AUTHOR CONTRIBUTIONS**

Drafting of the article: Ana M. Contreras, Claudia M. Tornero-Romo, José G. Toribio, Axel Orozco-Hernández.

Critical revision of the article for important intellectual content: Ana M. Contreras

Final approval of the article: Ana M. Contreras

Provision of study material or patients: M. Isabel Hernández-Lugo, Laura Olivares, Martha A. Alvarado, Claudia Méndez, P. Kristian Rivera, José G. Toribio, Axel Orozco-Hernández.

Statistical expertise: Alfredo Celis

Obtaining of funding: Ana M. Contreras

Administrative, technical, or logistic support: Laura Olivares, Martha A. Alvarado

Collection and assembly of data: Claudia Méndez, P. Kristian Rivera, José G. Toribio, Axel Orozco-Hernández.



*Ejemplo 26. Las modificaciones en el manuscrito se especifican en negritas (continuación)*

#### **REFERENCES**

1. Centers for Disease Control and Prevention. Public Health Service inter-agency guidelines for screening donors of blood, plasma, organs, tissues, and semen for evidence of hepatitis B and hepatitis C. *MMWR Recomm Rep* 1991;40(No. RR-4):1–17.
2. World Health Organization. Blood Transfusion Safety. Available from [http://www.who.int/bloodsafety/testing\\_processing/en/](http://www.who.int/bloodsafety/testing_processing/en/). Accessed September 2007.
3. Courouce AM, Bouchardeau F, Girault A, Le Marrec N. Significance of NS3 and NS5 antigens in screening for HCV antibody. *Lancet* 1994;343:853–4.
4. Goffin E, Pirson Y, Cornu C, Jadoul M, van Ypersele. Significance of NS3 and NS5 antigens in screening for HCV antibody. *Lancet* 1994;343:854.
5. Galel SA, Strong DM, Tegtmeier GE, Holland PV, Kuramoto IK, Kemper M, Pietrelli L, Gallarda J. Comparative yield of HCV RNA testing in blood donors screened by 2.0 versus 3.0 antibody assays. *Transfusion* 2002;42:1507–13.
6. Tobler LH, Stramer SL, Lee SR, Masecar BL, Peterson JE, Davis EA, Andrews WE, Brodsky JP, Kleinman SH, Phelps BH, Busch MP. Impact of HCV 3.0 EIA relative to HCV 2.0 EIA on blood-donor screening. *Transfusion* 2003;43:1452–9.
7. Contreras AM, Tinoco E, Celis A, Novelo B, Romero P, Carrada E, Jiménez-Méndez R. Hepatitis C antibody intraassay correlation: Is retest in duplicate necessary? *Transfusion* 2007;47:1686–90.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for laboratory testing and result reporting of antibody to hepatitis C virus. *MMWR Recomm Rep*. 2003;52(RR-3):1–15. [PMID: 12585742] Available at [www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5203.pdf](http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5203.pdf).
9. Contreras AM. Hepatitis C antibody: True or false? New diagnosis strategies. *Rev Invest Clin* 2006;58:153–60.
10. Bar-Shany S, Green MS, Shinar E. False positive test for anti-hepatitis C antibodies and the problem of notifying blood donors. *Int J Epidemiol* 1996;25:674–8. [PMID: 8671572]



*Ejemplo 26. Las modificaciones en el manuscrito se especifican en negritas (continuación)*

11. Schröter M, Feucht HH, Schäfer P, Zöllner B, Polywka S, Laufs R. Definition of false-positive reactions in screening for hepatitis C virus antibodies. *J Clin Microbiol* 1999;37:233–4.
12. Pawlotsky JM, Lonjon I, Hezode C, Raynard B, Darthuy F, Remire J, Soussy CJ, Dhumeaux D. What strategy should be used for diagnosis of hepatitis C virus infection in clinical laboratories? *Hepatology* 1998; 27:1700–2.
13. Carithers RL, Marquardt A, Gretch DR. Diagnostic testing for hepatitis C. *Semin Liver Dis* 2000;20:159–71.
14. Pawlotsky JM. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S65–73.
15. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002—June 10–12, 2002. *Hepatology* 2002;36:S3–20. [PMID: 12407572] Available at [www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/106597945/PDFSTART](http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/106597945/PDFSTART).
16. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Hepatitis C virus serologic and virologic tests and clinical diagnosis of HCV-related liver disease. *Int J Med Sci* 2006;3:35–40. [PMID: 16614740]
17. Contreras AM, Tornero-Romo C, Orozco-Hernández A, Hernández-Lugo MI, Romero MVP, Celis A. Rediscovering hepatitis C antibody: New screening and diagnosis strategies. *Gac Med Mex* 2007;143:S31–40
18. Dufour DR, Talastas M, Fernández MDA, Harris B. Chemiluminescence assay improves specificity of hepatitis C antibody detection. *Clin Chem* 2003;49:940–4.
19. Oethinger M, Mayo DR, Falcone JA, Barua PK, Griffith BP. Efficiency of the Ortho VITROS assay for detection of hepatitis C virus-specific antibodies increased by elimination of supplemental testing of samples with very low sample-to-cutoff ratios. *J Clin Microbiol* 2005;43:2477–80.
20. Lookback for hepatitis C virus (HCV): product quarantine consignee notification, further testing, product disposition, and notification of transfusion recipients based on donor test



*Ejemplo 26. Las modificaciones en el manuscrito se especifican en negritas (continuación)*

- results indicating infection with HCV. Available at: <http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>.  
Accessed September 2007
21. Tobler LH, Tegtmeier G, Stramer SL, Quan S, Dockter J, Giachetti C, Busch MP. Lookback on donors who are repeatedly reactive on first-generation hepatitis C virus assays: justification and rational implementation. *Transfusion* 2000;40:15–24.
  22. Wedemeyer H, Mizukoshi E, Davis AR, Bennink JR, Rehermann B. Cross-reactivity between hepatitis C and influenza A virus determinant-specific cytotoxic T cells. *J Virol* 2001;75:11392–400.
  23. Nixon RR, Smith SA, Johnson RL, Pillers DA. Misleading hepatitis C serology following administration of intravenous immunoglobulin. *Am J Clin Pathol* 1994;101:327–8.
  24. Kiely P, Kay D, Parker S, Piscitelli L. The significance of third-generation HCV RIBA-indeterminate, RNA-negative results in voluntary blood donors screened with sequential third-generation immunoassays. *Transfusion* 2004;44:349–58.
  25. Pawlotsky JM, Bastie A, Pellet C, Remire J, Darthuy F, Wolfe L, Sayada C, Duval J, Dhumeaux D. Significance of indeterminate third-generation hepatitis C virus recombinant immunoblot assay. *J Clin Microbiol* 1996;34:80–3.
  26. Kondili LA, Chionne P, Costantino A, Vilano U, Lo NoCe C, Panozzo F, Mele A, Giampaoli S, Rapicetta M. Infection rate and spontaneous seroreversion of anti-hepatitis C virus during the natural course of hepatitis C virus infection in the general population. *Gut* 2002;50:693–6.
  27. Kleinman SH, Stramer SL, Brodsky JP, Caglioti S, Busch MP. Integration of nucleic acid amplification test results into hepatitis C virus supplemental serologic testing algorithms: implications for donor counseling and revision of existing algorithms. *Transfusion* 2006;46:695–702.
  28. Operskalski EA, Mosley JW, Tobler LH, Fiebig EW, Nowicki MJ, Mimms LT, Gallarda J, Phelps BH, Busch MP. HCV viral load in anti-HCV-reactive donors and infectivity for their recipients. *Transfusion* 2003;43:1433–41.





*Ejemplo 26. Las modificaciones en el manuscrito se especifican en negritas (continuación)*

29. Alter MJ, Seeff LB, Bacon BR, Thomas DL, Rigsby MO, Di Bisceglie AM. Testing for hepatitis C virus infection should be routine for persons at increased risk for infection. *Ann Intern Med* 2004;141:715–7.
30. Tynell E, Norda R, Ekermo B, Sanner M, Andersson S, Björkman A. False-reactive microbiologic screening test results in Swedish blood donors—how big is the problem? A survey among blood centers and deferred donors. *Transfusion* 2007;47:80–9.
31. Conry-Cantilena C, vanRaden M, Gibble J, Melpolder J, Shakil AO, Viladomiu L, Cheung L, DiBisceglie A, Hoofnagle J, Shih JW, Kaslow R, Ness P, Alter HJ. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1996;331:1691–6.
32. Murphy EL, Bryzman SM, Glynn SA, Ameti DI, Thomson RA, Williams AE, Nass CC, Ownby HE, Schreiber GB, Kong F, Neal KR, Nemo GJ. Risk factors for hepatitis C virus infection in United States blood donors. *Hepatology* 2000;31:756–62.



*Ejemplo 26. Las modificaciones en el manuscrito se especifican en negritas (continuación)*

Figure legend:

**Figure 1:** Receiver-operating characteristic curve for different cutoff levels of the anti-HCV.



*Ejemplo 26. Las modificaciones en el manuscrito se especifican en negritas (continuación)*

Table 1: Baseline Characteristics of 649 positive anti-HCV blood donors

	False Positive Anti-HCV		True Positive Anti-HCV	P Value
	Negative RIBA n= 283 (43.6%)*	Indeterminate RIBA n=122 (18.8%)	Positive RIBA n=244 (37.6%)	
<b>Demographic</b>				
Age: years (SD)	33.3(±9.5)	33.1(±10.6)	37.6 (±10.3)	< 0.001
Sex: Man, n (%)	188 (66.4)	78 (63.9)	154 (63.1)	0.72
Woman, n (%)	95 (33.6)	44 (36.1)	90 (36.9)	
Elementary school: Yes, n (%)	268 (94.7)	110 (90.2)	219 (89.8)	0.08
<b>Risk Factors</b>				
Transfusion history †: Yes, n (%)	22 (7.8)	23 (18.9)	89 (36.5)	< 0.001
Injection Drug Use: Yes, n (%)	3 (1.1)	3 (2.5)	20 (8.2)	< 0.001
Acupuncture: Yes, n (%)	26 (9.2)	10 (8.2)	20 (8.2)	0.90
Tattoos: Yes, n (%)	31 (11.0)	9 (7.4)	48 (19.7)	0.001
Glass syringe use ‡: Yes, n (%)	81 (21.6)	37 (30.3)	91 (37.3)	0.09
Sexual partners ≥ 6: Yes, n (%)	33 (11.7)	13 (10.7)	55 (22.5)	0.001
Homosexual relations: Yes, n (%)	7 (2.5)	2 (1.6)	6 (2.5)	0.86
Sexual intercourse with unknown people: Yes, n (%)	29 (10.2)	11 (9%)	49 (20.1)	0.001
Condom use: Yes, n (%)	58 (20.5)	25 (20.5)	42 (17.2)	0.59
Sexual relations with prostitutes: Yes, n (%)	32 (11.3)	12 (9.8)	46 (18.9)	0.02
Contact with Hepatitis C patients: Yes, n (%)	69 (24.4)	34 (27.9)	65 (26.6)	0.72
Previous Surgery: Yes, n (%)	130 (45.9)	71 (58.6)	147 (60.2)	0.002
Alcoholism: Yes, n (%)	5 (1.8)	4 (3.3)	12 (4.9)	0.12
Use and shared syringe (plastic or glass) ‡: Yes, n (%)	4 (1.4)	0 (0.0)	15 (6.1)	0.001
Hospitalizations: Yes, n (%)	131 (46.3)	64 (52.5)	169 (69.3)	< 0.001
Medical procedures §: Yes, n (%)	23 (8.1)	12 (9.8)	35 (14.3)	0.07
Dental procedures: Yes, n (%)	192 (67.8)	81 (66.4)	168 (68.9)	>0.89

\*Values expressed with the “n” are total numbers for each category, while numbers in parenthesis are proportions. ± symbol refers to Standard Deviation.

† Blood Transfusion or derivatives before 1993.

‡ Glass syringes use refers to those reusable glass syringes used in the past. Shared syringes refer to any kind of sharing syringes.



*Ejemplo 26. Las modificaciones en el manuscrito se especifican en negritas (continuación)*

§ Refers to any diagnostic or therapeutic procedure.

|| Differences were considered significant at  $P < 0.05$ .



Ejemplo 26. Las modificaciones en el manuscrito se especifican en negritas (continuación)

**Table 2:** Diagnostic Performance at different cutoff points of the S/CO ratio detected by Ortho

VITROS Anti-HCV assay

S/CO ratio	Anti-HCV Cutoff value†	
	4.5	8
Sensitivity, %	97.1 (93.9- 98.7)*	95.1(91.3-97.3)
Specificity, %	77.8 (73.3- 81.7)	91.9 (88.6-94.2)
Negative Predictive value, %	97.8 (95.4-99.8)	87.5(82.8-91.2)
Positive likelihood ratio	4.37 (3.64-5.25)	11.67(8.40- 16.20)
Negative likelihood ratio	0.04 (0.02-0.08)	0.05(0.03-0.09)

\* Values in parenthesis are 95% CI

† **Level of the antibody (S/CO ratio) that identified false positive results.**



*Ejemplo 26. Las modificaciones en el manuscrito se especifican en negritas (continuación)*

**Table 3:** Categories of the hepatitis C antibody according with the S/CO ratio level and supplemental testing results.

Categories	Anti-HCV S/CO ratio	Total Blood Donors n = 649	False Positive anti-HCV		True Positive anti-HCV	
			Negative RIBA (n= 283)	Indeterminate RIBA (n = 122)	Positive RIBA/ Negative HCV RNA (n= 44)	Positive or indeterminate RIBA/ Positive HCV RNA (n = 200)
Very Low	1- 4.49	n = 322 (%)	226 (70.1%)	89 (27.6%)	7 (2.3%)	0
Low positive	4.5 -7.99	N = 62 (%)	37 (59.7%)	20 (32.2%)	4 (6.5%)	1 (1.6%)
High positive	8 -19.9	N = 53 (%)	18 (34%)	11 (20.7%)	16 (30.2%)	8 (15.1%)
	$\geq 20$	n = 212 (%)	2 (0.9 %)	2 (0.9 %)*	17 (8 %)	191 (90%)

\* 2 samples with indeterminate RIBA showed positive HCV RNA and were consider as true positive anti-HCV. RIBA = Immunoblot recombinant assay. HCV RNA = Ribonucleic acid of the hepatitis C virus.



*Ejemplo 26. Las modificaciones en el manuscrito se especifican en negritas (continuación)*

**Table 4:** Type of reactive band of the indeterminate RIBA test according to the levels of the S/CO ratio antibody.

Categories	Anti-HCV S/CO ratio	Blood donors n = 124	Core (c22p) band n=76	NS3 (c33c) band n=38	NS4 (c100p) band n=3	NS5 (ns5) band n=7
Very low	1 – 4.49	89	49 (55.1%)	30 (33.7%)	3 (3.3%)	7 (7.9%)
Low positive	4.5 - 7.99	20	15 (75%)	5 (25%)	0	0
High positive	8 - 19.99	11	8 (72.7%)	3(27.3%)	0	0
High positive	≥ 20	4*	4 (100%)	0	0	0

\*Two indeterminate RIBA with an S/CO ratio  $\geq 20$  were positive HCV RNA.



*Ejemplo 27. Carta de presentación que acompaña la versión modificada del manuscrito*

June 18, 2008

Associate Editor,  
Transfusion

Dear

Re: Manuscript ID Trans-2008-0149 entitled “VERY LOW HEPATITIS C ANTIBODY LEVELS PREDICT FALSE POSITIVE RESULTS AND AVOID SUPPLEMENTAL TESTING”

I would first like to express my thanks to both the reviewers and yourself for the comments on our manuscript. Indeed, in the light of the issues raised and the suggestions made, we believe that the manuscript is now significantly improved.

We submit here a revised version that has been modified according to the recommendations made by the reviewers. We reduced the length of the manuscript by 25%. Furthermore, it is important to emphasize Our new proposal is an acceptable alternative to the current algorithms because it provides superior accuracy in detecting false positive results and even irrelevant indeterminate results.

We are aware of the worldwide reputation of the journal “Transfusion” and the need for this journal to maintain its high standards. For this reason we would be proud to have our work published in this journal. We hope that with the modifications that we have made to the article you will now find it suitable for publication in “Transfusion”.

Yours Sincerely,

Author



## XX

### Revisión de la prueba de galeras

*Todas las personas cometen errores,  
sólo las descuidadas los publican*  
Rodolfo J. Ochoa-Jiménez

Se denomina galeras, prueba de galeras o galeras (en inglés *galley proof*) a la edición del manuscrito en el formato del artículo, que se realiza para corregirlo y obtener la versión definitiva del artículo científico para su publicación. Usualmente se presenta en formato pdf y con numeración de las páginas y renglones para localizar cualquier modificación (ejemplo 28). Además, los editores pueden incluir preguntas o dudas acerca del manuscrito que surgen durante la edición.

Material necesario para la revisión de galeras:

1. Impresora (es conveniente revisar las galeras en físico, al menos por dos autores). Se debe leer cuidadosamente el artículo en impresión en papel para detectar cualquier error.
2. Lápiz y marcador (correcciones).
3. Calculadora (revisar todos los números absolutos, proporciones, porcentajes, etc. Por ejemplo,

que los porcentajes de una variable sumen 100%)... *casi siempre encontrará errores en los cuadros.*

4. Regla, para revisar de manera cuidadosa cada fila y renglón de los cuadros.

Cuando se revisa el manuscrito en prueba de galeras, se debe recordar la siguiente regla; *O los autores encuentran los errores, o los encontrarán los lectores.* La revisión cuidadosa de la prueba de galeras es crítica para lograr un artículo científico pulcro que comunica de manera eficiente el mensaje deseado por los autores. Usualmente las revistas ofrecen opciones para enviar las correcciones de las pruebas de galeras; se pueden realizar en una lista, como se muestra en el ejemplo 29. Los programas como *Acrobat Reader*® permiten incluir anotaciones (como las correcciones de la prueba de galeras) específicas en cada segmento del texto.

Finalmente, se realizan las correcciones solicitadas por los autores y se asigna volumen, número y páginas en la revista para obtener la versión final del artículo científico (ejemplo 30).



## Ejemplo 28. Versión en prueba de galeras

## Very low hepatitis C antibody levels predict false-positive results and avoid supplemental testing

Ana M. Contreras, Claudia M. Tornero-Romo, José G. Toribio, Alfredo Celis, Axel Orozco-Hernández, P. Kristian Rivera, Claudia Méndez, M. Isabel Hernández-Lugo, Laura Olivares, and Martha A. Alvarado

**BACKGROUND:** False-positive results for hepatitis C virus antibody (anti-HCV) occur with unacceptable frequency in low-prevalence populations. The purpose of the study was to determine whether signal-to-cutoff (S/CO) ratios of anti-HCV assay-reactive samples could be used to discriminate false-positive from true-positive anti-HCV results and avoid the need for supplemental testing.

**STUDY DESIGN AND METHODS:** Using receiver-operating characteristic curve, the cutoff point that identifies the major proportion ( $\geq 95\%$ ) of false-positive results, with a minor proportion ( $< 5\%$ ) of true-positive anti-HCV results, was determined. An anti-HCV assay (VITROS, Ortho Clinical Diagnostics) was used to detect the antibodies. The third-generation recombinant immunoblot assay and HCV RNA tests were performed on all included donors. Third-generation RIBA is the gold standard for identifying false-positive antibody results.

**RESULTS:** A total of 649 anti-HCV-positive blood donors were identified. A S/CO ratio of less than 4.5, defining very low levels, was the optimal cutoff point to identify false-positive results; 315 of 322 samples with very low levels were false-positive anti-HCV results (97.8%; 95% confidence interval [CI], 95.8%-99.0%) and 7 were true-positive (2.2%; 95% CI, 1.0%-4.3%). Viremia was detected in none of them. A direct relationship was observed between positive supplemental testing and increased antibody levels in the other 327 samples.

**CONCLUSION:** The high prediction rate of false-positive anti-HCV results using very low levels by the Ortho VITROS anti-HCV assay safely avoids the need for supplemental testing.

Routine screening for hepatitis C virus antibody (anti-HCV) is a recommended practice in blood banks around the world to ensure safe blood.<sup>1,2</sup> It is also the initial test in the diagnosis of people at risk of acquiring HCV infections and in patients with clinical manifestations of chronic liver disease. Despite the accuracy of third-generation immunoassays in detecting antibodies and the high reliability of the automated equipment,<sup>3-7</sup> false-positive anti-HCV results occur at unacceptable frequencies (15% to 62%).<sup>8,9</sup> In the absence of viral replication, more specific serologic testing with recombinant immunoblot assay (RIBA) is necessary to identify false-positive results, particularly in a low-prevalence population, such as blood donors, students,

**ABBREVIATION:** S/CO = signal-to-cutoff.

Health Research Council in Jalisco State, Mexican Institute of Social Security, Zapopan, Jalisco; the Department of Internal Medicine, the Medical Research Unit, the Central Blood Bank, and the Molecular Diagnostic Laboratory, Specialties Hospital, West National Medical Center, and the Epidemiological Reference Laboratory, Mexican Institute of Social Security, Guadalajara, Jalisco; the Public Health Department, Health Sciences Center, Guadalajara University, Guadalajara, Jalisco; and the Health Research Coordination in Jalisco State, Mexican Institute of Social Security, Guadalajara, Jalisco, Mexico.

*Address reprint requests to:* Ana M. Contreras, Health Research Council in Jalisco State, Mexican Institute of Social Security, Pedro de Alarcon No. 45, casa 61, Residencial Porta Magna, Jardines Vallarta, 45120 Zapopan, Jalisco, México; e-mail: acontreras53@hotmail.com.

Grant support by National Council of Science and Technology: cosHCVir study, SALUD-2005-01-14158, and an unrestricted educational grant from Grupo Roche Syntex de Mexico.

Received for publication March 26, 2008; revision received June 20, 2008; and accepted June 22, 2008.

doi: 10.1111/j.1537-2995.2008.01886.x

TRANSFUSION \*\*,\*\*,\*\*,\*\*.



## Ejemplo 28. Versión en prueba de galeras (continuación)

CONTRERAS ET AL.

and the general population, when the risk factors for hepatitis C are not evident. Although current recommendations indicate reflex supplemental testing for all positive anti-HCV samples, the availability of supplemental testing in clinical laboratories and blood banks is limited because of its high cost and the requirement for qualified personnel and specialized equipment. Therefore, most laboratories report positive results based only on the antibody and do not verify these results with more specific testing.<sup>8</sup> On the other hand, RIBA also has additional disadvantages, such as the variable proportion of indeterminate results due a nonspecific false reactivity, a phenomenon that has been reported in blood donors,<sup>10,11</sup> and the extended time required for its execution. Therefore, its use is not currently recommended.<sup>12-16</sup>

The antibodies are detected in a semiquantitative manner with a ratio that is obtained by dividing the optical density of the analyzed sample by a cutoff value, the signal-to-cutoff (S/CO) ratio.<sup>6,17</sup> The Ortho VITROS anti-HCV assay (Ortho Clinical Diagnostics, Raritan, NJ) is a new, third-generation, automated, enhanced chemiluminescence assay that is more sensitive and specific than the other immunoassays, and its use has been increasing.<sup>18</sup> The value of the S/CO ratio is directly related to the antibody concentration, and lower levels (S/CO ratios <8) have been associated with false-positive results and higher levels with true-positive results for the antibody, independent of the prevalence of hepatitis C.<sup>8</sup> The objective of our study was to determine whether S/CO ratios of VITROS-reactive samples could be used to discriminate false-positive from true-positive anti-HCV results and avoid the need for supplemental testing.

### MATERIALS AND METHODS

This study was performed between July 2002 and September 2006 in the Blood Bank in Guadalajara, Jalisco, Mexico. This center serves approximately to 2,948,374 users and recruits 30,000 donors annually. The institutional review board approved the study.

#### Patient sample

Blood donors positive for the presence of anti-HCV during the study period were potentially eligible. These donors were contacted by telephone, telegram, or domiciliary visit, and we included only those who agreed to participate. Subjects with one or more of the following were excluded: incomplete supplemental testing, or coinfection with hepatitis B virus (HBV) or human immunodeficiency virus (HIV). After providing their written informed consent and before supplemental testing (third-generation RIBA and HCV RNA), the donors were interviewed with a questionnaire, specifically designed for this study, that addressed age, sex, education level, and hepatitis C risk factors.

#### Laboratory methods

Antibody level was determined with the Ortho VITROS anti-HCV assay. The assay was interpreted according to the manufacturer's recommendations. Repeatedly reactive samples were considered positive when the S/CO ratio was 1 or more and negative when it was less than 0.90. Results 0.90 or more but less than 1 were considered a gray zone and were retested to define their reactivity. The immunoassay S/CO ratio result was recorded directly from the automated equipment. The third-generation RIBA test (third-generation strip immunoassay HCV, Chiron Corp., Emeryville, CA) identifies antibodies directed against both structural antigens (core, c22 synthetic peptide) and nonstructural antigens (NS3, c33c recombinant protein; NS4, mixed 5.1.1, and c100 peptides; and NS5 recombinant protein) and is deemed positive when two or more bands show reactivity; indeterminate with only one reactive band, and negative with no reactivity. The number and type of bands were specified in the samples with positive or indeterminate third-generation RIBA results. Serum was used for RIBA testing. Individual qualitative HCV RNA tests were performed using the reverse transcription-polymerase chain reaction with a commercially available semiautomated method (Cobas Amplicor HCV test, Version 2.0, Roche Molecular Systems, Inc., Branchburg, NJ), which has a lower limit of detection of 50 IU per mL. The qualitative HCV RNA result was reported as positive or negative. The tests were carried out according to the manufacturer's instructions.

#### Definitions

- *Positive anti-HCV*: indicates that the specimen tested is repeatedly reactive and describes the final interpretation of screening immunoassay test results.
- *False-positive anti-HCV*: samples with negative or indeterminate third-generation RIBA results and HCV RNA negativity.<sup>8</sup>
- *True-positive anti-HCV*: samples with positive third-generation RIBA results with or without positive HCV RNA, and in cases with indeterminate third-generation RIBA, with positive HCV RNA. A diagnosis of ongoing infection was established with evidence of viral replication by positive HCV RNA.

#### Statistical analysis

With the receiver-operating characteristic curve, the cutoff point was defined as the optimal level of antibody (S/CO ratio) that identified the major proportion ( $\geq 95\%$ ) of false-positive results, with a minor proportion (<5%) of true-positive anti-HCV results, using the third-generation



## Ejemplo 28. Versión en prueba de galeras (continuación)

### VERY LOW HEPATITIS C ANTIBODY LEVELS AVOID SUPPLEMENTAL TESTING

RIBA test as the gold standard. We calculated the means and standard deviations (SDs) for age and proportions for sex, hepatitis C risk factors, and false-positive results. Negative predictive value, sensitivity, and specificity, as well as negative and positive likelihood ratios, each with their exact 95 percent confidence intervals (CIs), were calculated for the optimal cutoff point. Because levels of antibody do not have a normal distribution, the S/CO ratio was expressed as the mean and 25th, 50th, and 75th percentiles. Hypotheses were tested with the t test, the U test, and the chi-square test. Differences were considered significant at p levels of less than 0.05. We performed all analyses using computer software (SPSS, Version 15.0, SPSS, Inc., Chicago, IL).

## RESULTS

### Study sample characteristics

During the study period, 115,360 blood donors were evaluated with the Ortho VITROS anti-HCV assay and 1,149 samples were positive for the presence of anti-HCV. A total of 477 donors did not agree to participate for personal reasons (such as work or schedule restriction) or when they could not be located because their data were incompletely recorded. Twenty-three donors were excluded, 17 because of incomplete supplemental testing and 6 for coinfection with HBV or HIV. Thus, 649 subjects were available for analysis (mean age, 34.9 years; 420 men [64.7%]). False-positive results for anti-HCV were established in 405 (62.4%) blood donors: 283 (43.6%) were negative and 122 (18.8%) were indeterminate on third-generation RIBA tests. We confirmed true-positive anti-HCV results in 244 (37.6%) donors. The demographic characteristics and the hepatitis C risk factors of the subjects included in the study are described in Table 1. The mean S/CO ratio of 283 subjects with negative RIBA 3.0 was 3.22 ( $P_{25} = 1.30$ ,  $P_{50} = 1.93$ ,  $P_{75} = 3.79$ ) and that of 122 blood donors with indeterminate third-generation RIBA was 4.17 ( $P_{25} = 1.53$ ,  $P_{50} = 2.47$ ,  $P_{75} = 5.08$ ), whereas 44 blood donors with confirmed HCV by positive third-generation RIBA but without viral replication was 17.30 ( $P_{25} = 7.84$ ,  $P_{50} = 17.35$ ,  $P_{75} = 26.21$ ;  $p < 0.001$ ). In contrast, 200 blood donors with confirmed HCV and positive HCV RNA had a mean S/CO ratio of 28.35 ( $P_{25} = 25.61$ ,  $P_{50} = 28.60$ ,  $P_{75} = 31.70$ ;  $p < 0.001$ ).

### False-positive anti-HCV results

We determined 4.5 to be the optimal cutoff point for the S/CO ratio to identify the major proportion (>95%) of anti-HCV false-positive results, with a minor proportion (<5%) of true-positive results (Fig 1). This level produced the best performance of the test when we compared the S/CO ratio of 4.5 with a cutoff of 8 (the Centers for Disease

Control and Prevention's proposed level)<sup>8</sup> to identify false-positive results for the anti-HCV with higher sensitivity (97.1%; 95% CI, 93.9%-98.7%) and a negative predictive value of 97.8 (95% CI, 95.4%-99.8%; Table 2). A total of 315 of 322 blood donor samples (97.8%; 95% CI, 95.7%-99.0%) with S/CO ratios of 1 to 4.49 were false-positive and 7 of 322 (2.2%; 95% CI, 0.9%-4.3%) were true-positive results. Viremia was detected in none of these blood donor samples. In contrast, 372 of 384 blood donor samples with an S/CO ratios of 1 to 7.99 were false-positive results (96.9%; 95% CI, 94.7%-98.3%) and 12 samples were true-positive (3.1%; 95% CI, 1.7 to 5.3; Table 3). One blood donor sample with an S/CO ratio of 5.72 was positive for the presence of HCV RNA.

The relationships between antibody levels and the third-generation RIBA and HCV RNA results are shown in Table 3. Values for the S/CO ratio of 1 to 4.49 were defined as very low positive levels of antibody, whereas those from 4.5 and above were classified as low (S/CO ratio of 4.5 to 7.99) or high levels (S/CO ratio of  $\geq 8$ ). The samples with high levels were subclassified into one more level (S/CO ratio of  $\geq 20$ ). As previously stated, false-positive results were observed in 405 blood donor samples; the specific reactive patterns for the indeterminate third-generation RIBA test are shown in Table 4. Almost all third-generation RIBA-indeterminate results were the result of isolated reactivity to c33c or c22p, with the latter (c22p) predominant. Most indeterminate results (87.9%) had S/CO ratio values of less than 8, but no relationship was observed between antibody levels with any specific pattern.

### True-positive anti-HCV results

A total of 244 (37.5%) of the 649 blood donor samples were true-positive antibody results: 242 were samples confirmed by a positive third-generation RIBA test; and only 2 samples with an indeterminate third-generation RIBA were positive for the presence of HCV RNA. The reactivity patterns of the blood donor samples with positive third-generation RIBA results had three or four bands mainly associated with the c22p, c33c, and c100p antigens. HCV RNA positivity was detected in 81.8 percent of blood donor samples with positive third-generation RIBA results. The proportion of positive third-generation RIBA and HCV RNA results increased in direct proportion to the levels of the antibody. Most blood donor samples with viremia (191, 95.5%) were observed with higher antibody levels (S/CO ratio  $\geq 20$ ), including 2 cases with indeterminate third-generation RIBA. Only one donor was identified with viremia and a low level of antibody. In contrast, none of the blood donor samples with very low antibody levels showed viral replication. In our study, the 7 blood donors with very low antibody, positive third-generation RIBA, but negative HCV RNA were followed up every 3 months with an HCV RNA test to identify intermittent



Ejemplo 28. Versión en prueba de galeras  
(continuación)

CONTRERAS ET AL.

TABLE 1. Baseline characteristics of 649 anti-HCV-positive blood donors

Variable	False-positive anti-HCV		True-positive anti-HCV		p Value
	Negative RIBA, n = 283 (43.6%)	Indeterminate RIBA, n = 122 (18.6%)	Positive RIBA, n = 244 (37.6%)		
Demographic					
Age: years (±SD)	33.3 (±10.5)	33.1 (±10.6)	37.6 (±10.3)		<0.001
Sex, n (%)					
Man	188 (66.4)	78 (63.0)	154 (62.1)		0.72
Woman	95 (33.6)	44 (36.1)	90 (36.0)		
Elementary school: yes, n (%)	268 (94.7)	110 (90.2)	218 (89.6)		0.08
Risk factors, n (%)					
Transfusion history†: yes	22 (7.8)	23 (18.9)	68 (36.5)		<0.001
Injection drug use: yes	3 (1.1)	3 (2.5)	20 (8.2)		<0.001
Acupuncture: yes	26 (9.2)	10 (8.2)	20 (8.2)		0.90
Tattoos: yes	31 (11.0)	9 (7.4)	48 (19.7)		0.001
Glass syringe use‡: yes	61 (21.6)	37 (30.3)	51 (37.3)		0.09
Sexual partners ≥6: yes	33 (11.7)	13 (10.7)	55 (22.5)		0.001
Homosexual relations: yes	7 (2.5)	2 (1.6)	6 (2.5)		0.86
Sexual intercourse with unknown people: yes	29 (10.2)	11 (9%)	49 (20.1)		0.001
Condom use: yes	58 (20.5)	25 (20.5)	42 (17.2)		0.50
Sexual relations with prostitutes: yes	32 (11.3)	12 (9.8)	46 (18.0)		0.02
Contact with hepatitis C patients: yes	60 (21.4)	34 (27.9)	65 (26.6)		0.72
Previous surgery: yes	130 (45.0)	71 (58.6)	147 (60.2)		0.002
Alcoholism: yes	5 (1.8)	4 (3.3)	12 (4.9)		0.12
Use and stored syringes (plastic or glass)‡: yes	4 (1.4)	0 (0.0)	15 (6.1)		0.001
Hospitalizations: yes	131 (46.3)	64 (52.5)	160 (64.3)		<0.001
Medical procedures:§ yes	23 (8.1)	12 (9.8)	35 (14.3)		0.07
Dental procedures: yes	192 (67.8)	81 (66.4)	168 (68.9)		>0.86

\* Values expressed with the "n" are total numbers for each category, whereas numbers in parentheses are proportions.

† Blood transfusion or derivate before 1993.

‡ Glass syringes use refers to those reusable glass syringes used in the past. Shared syringes refer to any kind of sharing syringes.

§ any diagnostic or therapeutic procedure.

|| Differences were considered significant at p < 0.05.



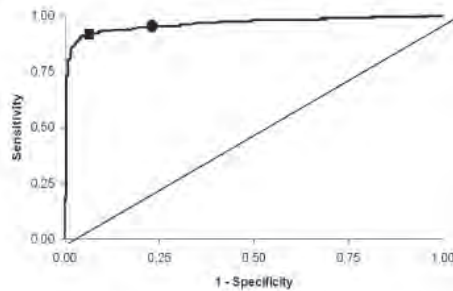
### Ejemplo 28. Versión en prueba de galeras (continuación)

#### VERY LOW HEPATITIS C ANTIBODY LEVELS AVOID SUPPLEMENTAL TESTING

**TABLE 2. Diagnostic performance at different cutoff points of the S/CO ratio detected by Ortho VITROS anti-HCV assay**

S/CO ratio	Anti-HCV Cutoff value*	
	4.5	8
Sensitivity (%)	97.1 (93.9-98.7)†	95.1 (91.3-97.3)
Specificity (%)	77.8 (73.3-81.7)	91.9 (88.6-94.2)
Negative predictive value (%)	97.8 (95.4-99.8)	87.5 (82.8-91.2)
Positive likelihood ratio	4.37 (3.64-5.25)	11.67 (8.40-16.20)
Negative likelihood ratio	0.04 (0.02-0.08)	0.05 (0.03-0.09)

\* Level of the antibody (S/CO ratio) that identified false-positive results.  
† Values in parentheses are 95 percent CIs.



**Fig. 1. Receiver-operating characteristic curve for different cutoff levels of the anti-HCV. (●) S/CO 4.5; (■) S/CO 8.**

viral replication. After a mean of five determinations, all of them remained negative for the presence of HCV RNA.

#### DISCUSSION

Our study shows that the very low levels (S/CO ratio <4.5) detected with the Ortho VITROS anti-HCV assay identify false-positive results for HCV antibody. The specificity of this S/CO ratio was high enough to exclude hepatitis C in half the anti-HCV-positive blood donors. Further diagnostic testing is not necessary in samples with an S/CO ratio of less than 4.5. This is the first study to determine with a receiver-operating characteristic curve the optimal level of the S/CO ratio that identifies false-positive anti-HCV results. Furthermore, very low antibody levels are related with a minor proportion (<5%) of true-positive samples and none of them showed viral replication, which are of limited consequence because patients no longer harbor the virus: they will neither transmit infection nor be at risk of HCV-related disease. Our proposal involves a tradeoff between the false-positives avoided for every true-positive missed.

To facilitate the practice of reflex supplemental testing, Alter and colleagues<sup>8</sup> proposed an algorithm that included an option in which low values for the S/CO ratio (<8) obtained with the Ortho VITROS Anti-HCV assay are

used to identify those samples requiring further testing to define false-positive results, specifically with the third-generation RIBA test. Two fundamental differences exist between the report of Alter and colleagues and our study. First, we used the receiver-operating characteristic curve to define the best cutoff point for the S/CO ratio to identify the major proportion of false-positive results (>95%), with a minor proportion (<5%) of true-positive anti-HCV results, in contrast to the proposal by Alter and

colleagues, which identified 95 percent of false-positive anti-HCV results using a S/CO ratio of less than 8. Second, we propose avoiding the need for supplemental testing in samples with very low levels (<4.5), in contrast to the recommendation of Alter and colleagues to perform reflex third-generation RIBA tests to clarify the donor's status on samples with low levels of antibody (<8). To the best of our knowledge, only one other published study has recommended the elimination of supplemental testing in samples with S/CO ratios of 5 or less determined with the Ortho VITROS anti-HCV assay in a hepatitis C high-risk population.<sup>18</sup> In that study, the S/CO ratio was defined arbitrarily. We believe that the discrepancy between the levels used to predict false-positive results in that study and in our study arises because we used the receiver-operating characteristic curve to define the optimal S/CO ratio with which to identify false-positive anti-HCV results. Interestingly, the sensitivity and specificity of the immunoassays depend on the cutoff point that is chosen to define the positivity of the antibody. For example, in blood banks, S/CO ratios of 1 or greater give us higher sensitivity in detecting HCV-contaminated donations to guarantee the safety of the blood; consequently, a blood donation with these antibody levels (S/CO ratios  $\geq 1$ ) cannot be used for transfusion, regardless of the third-generation RIBA result.<sup>20</sup> However, at this antibody level, the specificity is low mainly when testing is performed on asymptomatic persons as blood donors.<sup>8,9,21</sup> In our study, we compared different S/CO ratio values and demonstrated that the range of values 1.0 to 4.49 includes most false-positive results, with a minor proportion of true-positive results. The higher sensitivity and negative predictive value of the very low levels allow us to establish strong prediction of false-positive anti-HCV results.

In our study, very low antibody levels were associated with negative supplemental testing in most samples; this can reflect false or nonspecific reactivity. The causes of false-positive antibody results are not clear, but have been related to cross-reactions with antibodies against other viruses, autoimmune diseases, allergies, influenza vaccinations, and immunoglobulin administration.<sup>10,22,23</sup> On the other hand, we found 122 samples with indeterminate



Ejemplo 28. Versión en prueba de galeras  
(continuación)

CONTRERAS ET AL.

TABLE 3. Categories of the hepatitis C antibody according with the S/CO ratio level and supplemental testing results

Category	Anti-HCV S/CO ratio	Total number of blood donors (n = 640)	False-positive anti-HCV		True-positive anti-HCV	
			Negative RIBA (n = 283)	Indeterminate RIBA (n = 122)	Positive HCV RNA (n = 44)	Positive or indeterminate RIBA/positive HCV RNA (n = 200)
Very low*	1-4.49	922	226 (70.1)	69 (27.6)	7 (2.3)	0
Low positive	4.5-7.99	62	57 (92.7)	20 (32.3)	4 (6.5)	1 (1.6)
High positive	8-19.9	52	18 (34.1)	11 (20.7)	16 (30.2)	8 (15.1)
	≥20	212	2 (0.9)	2 (0.9)†	17 (8)	19 (9.0)

\* Data are reported as number (%).  
† Two samples with indeterminate RIBA showed positive HCV RNA and were consider as true-positive anti-HCV.

TABLE 4. Type of reactive band of the indeterminate RIBA test according to the levels of the S/CO ratio antibody\*

Categories	Anti-HCV S/CO ratio	Blood donors (n = 124)	Core (c22p) band (n = 76)	NS3 (c33c) band (n = 98)	NS4 (c100p) band (n = 9)	NS5 (ns5) band (n = 7)
Very low*	1-4.49	8p	49 (55.1)	30 (33.7)	3 (3.3)	7 (7.9)
Low positive	4.5-7.99	20	15 (75)	5 (25)	0	0
High positive	8-19.99	11	8 (72.7)	3 (27.3)	0	0
High positive	≥20	4†	4 (100)	0	0	0

\* Data are reported as number (%).  
† Two indeterminate RIBAs with an S/CO ratio of 20 or more were positive HCV RNA.



Ejemplo 28. Versión en prueba de galeras  
(continuación)

VERY LOW HEPATITIS C ANTIBODY LEVELS AVOID SUPPLEMENTAL TESTING

third-generation RIBA and negative HCV RNA results. In the context of the natural history of HCV infections, there are several possible explanations for indeterminate anti-HCV results without detectable HCV RNA. They may represent a subject who has recovered from a self-limiting acute HCV infection and who has lost a proportion of the circulating antibodies due partial seroreversion. Other indeterminate results could arise during early seroconversion. Moreover, indeterminate RIBA results could be the result of nonspecific "false" reactivity on the RIBA test, a phenomenon that has previously been reported in blood donors.<sup>24,25</sup> At present, the biologic significance of an indeterminate third-generation RIBA pattern and negative HCV RNA has not been clearly established. In some cases, the infection is past, and these subjects have cleared the infection, with naturally declining antibody levels, which are of limited consequence. We can say that very low S/COs represent either false-positive anti-HCV test results or the detection of antibody in persons with resolved HCV infections. Therefore, we propose that an antibody threshold set at an S/CO ratio of 4.5 distinguishes samples that do not require further investigation with supplemental testing.

A wide spectrum of changes in serologic antibody patterns can be observed during the natural course of HCV infections.<sup>26</sup> We have demonstrated significantly different antibody levels related to specific serologic and viral statuses. In our study, a direct relationship was observed between increased levels of antibody and viral replication in samples with confirmed hepatitis C (98% of samples with an S/CO ratio of  $\geq 20$ ). It is likely that the greater the viral stimulation, the higher the resulting antibody levels. New confirmatory algorithms have been proposed that integrate the multiplex nucleic acid test (NAT) results with anti-HCV serologic screening and supplemental test data.<sup>20,27</sup> However, more studies are required to define the role of NATs in the appropriate definition of false-positive anti-HCV. Furthermore, the retention of serologic testing in blood banks, irrespective of the use of pool NATs, has been recommended.<sup>28</sup> Our new proposal is an acceptable alternative to the current algorithms because it provides superior accuracy in detecting false-positive results and even irrelevant indeterminate results. It also results in reduced costs and more timely notifications, with appropriate counseling messages. An erroneous hepatitis C diagnosis associated with incorrect notification of false-positive anti-HCV results increases the attendant costs for consultations and periodic laboratory testing. Recently, psychosocial adverse effects were reported in blood donors notified of false-positive anti-HCV results.<sup>29,30</sup>

Our study has several strengths. The sample size was large, with an appropriate number of participants (56.7%), with the highest proportion of recruitment relative to that of other studies of blood donors.<sup>31,32</sup> Furthermore, we performed supplemental testing, both third-generation RIBA and HCV RNA, on all samples. However, some limitations

of the study should be considered. We did not determine the specific causes of false-positive anti-HCV results. Generalization of our results to other populations (e.g., high-risk groups) or ethnic groups requires further investigation and our proposal is only applicable when the third-generation Ortho VITROS anti-HCV assay is used; evaluation of other currently available assays is warranted to define the optimal level of antibodies that can be used to identify false-positive results with the objective of eliminating unnecessary supplemental testing.

In conclusion, based on our study, very low levels (S/CO ratios <4.5), obtained with the Ortho VITROS anti-HCV assay, have a high probability of predicting false-positive results. This can potentially be used as a "stand-alone" test to exclude hepatitis C. Our recommendation represents a rational public health policy to eliminate unwarranted notifications in cases of false antibody reactivity. Implementation of this policy will eliminate almost 100 percent of incorrect notifications. The reported results should be accompanied by interpretive comments indicating that supplemental serologic testing was not performed. Health care professional or other person interpreting the results needs to understand to use the S/CO ratio to determine the next step on hepatitis C diagnosis. Our study has important implications for clinicians and can be implemented without increasing test costs. Our proposal to use very low levels of antibody to avoid incorrect notifications should be very useful, especially in countries where the availability of supplemental testing and economic resources is limited.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Ernesto Alcantar and Carlos Acosta for their support to the full-time research training at the Health Research Council in Jalisco State, Mexican Institute of Social Security. They also thank Daniel Arroyo and Isaac Ruiz for providing medical assistance and collecting the data; David Carrero, Patricia Romero, and Claudia Rebolledo for providing laboratory assistance; and Sara Ruelas for logistic assistance.

REFERENCES

- Centers for Disease Control and Prevention. Public Health Service inter-agency guidelines for screening donors of blood, plasma, organs, tissues, and semen for evidence of hepatitis b and hepatitis c. *MMWR Recomm Rep* 1991; 40(No. RR-4):1-17.
- World Health Organization. Blood Transfusion Safety. Testing and processing. Geneva: WHO. [cite 2007 Sep]. Available from: [http://www.who.int/bloodsafety/testing\\_processing/en/](http://www.who.int/bloodsafety/testing_processing/en/)
- Courouce AM, Bouchardeau F, Girault A, Le Marrec N. Significance of NS3 and NS5 antigens in screening for HCV antibody. *Lancet* 1994;343:853-4.





## Ejemplo 28. Versión en prueba de galeras (continuación)

### CONTRERAS ET AL.

4. Goffin E, Pirson Y, Cornu C, Jadoul MY. Significance of NS3 and NS5 antigens in screening for HCV antibody. *Lancet* 1994;343:854.
5. Galel SA, Strong DM, Tegtmeier GE, Holland PV, Kuramoto HK, Kemper M, Pietrelli L, Gallarda J. Comparative yield of HCV RNA testing in blood donors screened by 2.0 versus 3.0 antibody assays. *Transfusion* 2002;42:1507-13.
6. Tobler LH, Stramer SL, Lee SR, Masecar BL, Peterson JE, Davis EA, Andrews WE, Brodsky JP, Kleinman SH, Phelps BH, Busch MP. Impact of HCV 3.0 EIA relative to HCV 2.0 EIA on blood-donor screening. *Transfusion* 2003;43:1452-9.
7. Contreras AM, Tinoco E, Celis A, Novelo B, Romero P, Carrada E, Jiménez-Méndez R. Hepatitis C antibody intraassay correlation: Is retest in duplicate necessary? *Transfusion* 2007;47:1686-90.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for laboratory testing and result reporting of antibody to hepatitis C virus. *MMWR Recomm Rep* 2003;52(RR-3):1-15. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/r5203.pdf>
9. Contreras AM. Hepatitis C antibody: true or false? New diagnosis strategies. *Rev Invest Clin* 2006;58:153-60.
10. Bar-Shany S, Green MS, Shinar E. False positive test for anti-hepatitis C antibodies and the problem of notifying blood donors. *Int J Epidemiol* 1996;25:674-6.
11. Schröter M, Feucht HH, Schäfer P, Zöllner B, Polywka S, Laufs R. Definition of false-positive reactions in screening for hepatitis C virus antibodies. *J Clin Microbiol* 1999;37:233-4.
12. Pawlotsky JM, Lonjon I, Hezode C, Raynard B, DARTHUY F, Remire J, Soussy CJ, Dhumeaux D. What strategy should be used for diagnosis of hepatitis C virus infection in clinical laboratories? *Hepatology* 1998;27:1700-2.
13. Carithers RL, Marquardt A, Gretch DR. Diagnostic testing for hepatitis C. *Semin Liver Dis* 2000;20:159-71.
14. Pawlotsky JM. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S65-73.
15. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002-June 10-12, 2002. *Hepatology* 2002;36:S3-20. Available from: <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/106597945/PDFSTART>
16. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Hepatitis C virus serologic and virologic tests and clinical diagnosis of HCV-related liver disease. *Int J Med Sci* 2006;3:35-40.
17. Contreras AM, Tomero-Romo C, Orozco-Hernández A, Hernández-Lugo MI, Romero MV, Celis A. Rediscovering hepatitis C antibody: New screening and diagnosis strategies. *Gac Med Mex* 2007;143:S31-40.
18. Dufour DR, Talastas M, Fernández MD, Harris B. Chemiluminescence assay improves specificity of hepatitis C antibody detection. *Clin Chem* 2003;49:940-4.
19. Oethinger M, Mayo DR, Falcone JA, Barua PK, Griffith BP. Efficiency of the Ortho VITROS assay for detection of hepatitis C virus-specific antibodies increased by elimination of supplemental testing of samples with very low sample-to-cut-off ratios. *J Clin Microbiol* 2005;43:2477-80.
20. Food and Drug Administration. CBER Guidances / Guidelines / Points to Consider. Lookback for hepatitis C virus (HCV): product quarantine consignee notification, further testing, product disposition, and notification of transfusion recipients based on donor test results indicating infection with HCV. Rockville (MD): FDA. [cite 2007 Sept]. Available from: <http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>
21. Tobler LH, Tegtmeier G, Stramer SL, Quan S, Dockter J, Giachetti C, Busch MP. Lookback on donors who are repeatedly reactive on first-generation hepatitis C virus assays: justification and rational implementation. *Transfusion* 2000;40:15-24.
22. Wedemeyer H, Mizukoshi E, Davis AR, Bennink JR, Rehermann B. Cross-reactivity between hepatitis C and influenza A virus determinant-specific cytotoxic T cells. *J Virol* 2001;75:1392-400.
23. Nixon RR, Smith SA, Johnson RL, Pillers DA. Misleading hepatitis C serology following administration of intravenous immunoglobulin. *Am J Clin Pathol* 1994;101:327-8.
24. Kiely P, Kay D, Parker S, Piscitelli L. The significance of third-generation HCV RIBA-indeterminate, RNA-negative results in voluntary blood donors screened with sequential third-generation immunoassays. *Transfusion* 2004;44:349-58.
25. Pawlotsky JM, Bastie A, Pellet C, Remire J, DARTHUY F, Wolfe L, Sayada C, Duval J, Dhumeaux D. Significance of indeterminate third-generation hepatitis C virus recombinant immunoblot assay. *J Clin Microbiol* 1996;34:80-3.
26. Kondili LA, Chionne P, Costantino A, Vilano U, Lo Nocerri P, Parozzo F, Mele A, Giampaoli S, Rapicetta M. Infection rate and spontaneous seroreversion of anti-hepatitis C virus during the natural course of hepatitis C virus infection in the general population. *Gut* 2002;50:693-6.
27. Kleinman SH, Stramer SL, Brodsky JP, Caglioti S, Busch MP. Integration of nucleic acid amplification test results into hepatitis C virus supplemental serologic testing algorithms: implications for donor counseling and revision of existing algorithms. *Transfusion* 2006;46:695-702.
28. Operskalski EA, Mosley JW, Tobler LH, Fiebig EW, Nowicki MJ, Mims LT, Gallarda J, Phelps BH, Busch MP. HCV viral load in anti-HCV-reactive donors and infectivity for their recipients. *Transfusion* 2003;43:1433-41.
29. Alter MJ, Seeff LB, Bacon BR, Thomas DL, Rigsby MO, Di Bisceglie AM. Testing for hepatitis C virus infection should be routine for persons at increased risk for infection. *Ann Intern Med* 2004;141:715-7.
30. Tynell E, Norda R, Ekermo B, Sanner M, Andersson S, Björkman A. False-reactive microbiologic screening test results in Swedish blood donors—how big is the problem? A survey among blood centers and deferred donors. *Transfusion* 2007;47:80-9.



Ejemplo 28. Versión en prueba de galeras  
(continuación)

VERY LOW HEPATITIS C ANTIBODY LEVELS AVOID SUPPLEMENTAL TESTING

- |     |  |     |  |                         |
|-----|--|-----|--|-------------------------|
| 31. | Conry-Cantilena C, vanRaden M, Gibble J, Melpolder J, Shakil AO, Viladomiu L, Cheung L, DiBisceglie A, Hoofnagle J, Shih JW, Kaslow R, Ness P, Alter HJ. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. <i>N Engl J Med</i> 1996;331:1691-6. | 32. | Murphy EL, Bryzman SM, Glynn SA, Ameti DI, Thomson RA, Williams AE, Nass CC, Ownby HE, Schreiber GB, Kong F, Neal KB, Nemo GJ. Risk factors for hepatitis C virus infection in United States blood donors. <i>Hepatology</i> 2000;31:756-62. | 7<br>8<br>9<br>10<br>11 |
|-----|--|-----|--|-------------------------|



*Ejemplo 28. Versión en prueba de galeras  
(continuación)*

SNP Best-set Typesetter Ltd.	
Journal Code: TRF	Proofreader: Emily
Article No: 01886	Delivery date: 16 July 2008
Page Extent: 9	

## AUTHOR QUERY FORM

Dear Author,

During the preparation of your manuscript for publication, the questions listed below have arisen. Please attend to these matters and return this form with your proof.

Many thanks for your assistance.

Query	Query	Remark
q1	Au: please verify affiliations.	
q2	Au: SIA has been spelled out as strip immunoassay. Is this as meant?	
q3	Au: "Alter" cited as Ref 8 but is Ref 29 in list. Please correct reference number or cited reference, renumbering as necessary to keep reference numbers in order.	
q4	Au: "anti-HCV t results" has been changed to "anti-HCV test results." Is this as meant?	
q5	Au: table column heading has been added to the first column in Table 1. Please modify as desired.	
q6	Au: please indicate where "II" is in the table.	
q7	Au: footnote * has not been cited in the table, please check.	



## Ejemplo 29. Lista de corrección de galeras

TRANSFUSION. Article ID: TRF 01886.

## LIST OF CORRECTIONS OF THE TEXT

Page number	Column	Line	Correction
1	Leith	32	after “very low levels” INSERT text “ in this value”
1	Right	56	DELETE “recombinant immunoblot assay”
1	Right	56	DELETE parenthesis of “RIBA” This abbreviation should be used without definition
1	Right	64	SUBSTITUTE “Zapopan” to “Guadalajara”
1	Right	76	SUBSTITUTE “México” to “Mexico”
2	Right	60	After “ratio was” INSERT symbol “≥”
2	Right	60	After “1” DELETE “or more”
2	Right	60	After “when it was” DELETE “less than”
2	Right	61	Before “0.90” INSERT symbol “<”
2	Right	65	After “RIBA test” ELIMINATE: “(third generation”
3	Leith	48	SUBSTITUTE symbol “> 95” to “≥ 95”
5	Right	52	SUBSTITUTE symbol “> 95” to “≥ 95”
7	Leith	18	After “false-positive anti-HCV” DELETE “test”
7	Right	100	SUBSTITUTE “ hepatitis b” to “hepatitis B”
7	Right	100	SUBSTITUTE “hepatitis c” to “hepatitis C”
8	Leith	1	SUBSTITUTE “ Jadoul MY” to “Jadoul M”
8	Leith	1	After “Jadoul M” INSERT “van Ypersele de Strihou C”
8	Leith	16	SUBSTITUTE reference 8 to: <b><u>Alter MJ, Kuhnert WL, Finelli L; Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for laboratory testing and result reporting of antibody to hepatitis C virus. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep. 2003 Feb 7;52(RR-3):1-13, 15; quiz CE1-4</u></b>
8	Leith	49	SUBSTITUTE “S31-40” to “S3-12”
8	Leith	50	SUBSTITUTE “Fernandez MD” to “Fernandez MDA”



Ejemplo 29. Lista de corrección de galeras  
(continuación)

LIST OF CORRECTIONS OF TABLES

Table	Column	Line	Comments
1	1	2	ELIMINATE subheading "Variable"
1	1	9	Before "Risk factors" INSERT "Hepatitis C" CHANGE to lower case "Risk"
1	3	17	ELIMINATE "%" after "11(9)"
1	5	2	CHANGE to lower case "Value"
1	5	2	INSERT symbol    after "p value"
2	2	1	SUBSTITUTE "Cutoff" to "cutoff"
4	1	5	ELIMINATE "High positive" (see Table 3 as example)

LIST OF CORRECTIONS OF FOOTNOTES

Table	Line	Comments
1	2	SUBSTITUTE "1993" to "1994"
1	4	SUBSTITUTE "any" to "Any"
3	1	SUBSTITUTE "Data are reported as number (%)" to "Values expressed with the "n" are total numbers for each category, whereas numbers in parenthesis are proportions."
4	1	SUBSTITUTE "Data are reported as number (%)" to "Values expressed with the "n" are total numbers for each category, whereas numbers in parenthesis are proportions."



*Ejemplo 29. Lista de corrección de galeras  
(continuación)*

**CORRECTION OF LEGEND OF THE FIGURE 1**

Line	Comments
2	After "S/CO" INSERT "ratio" (two times)

**QUERYS**

Query References	Comments
<b>Query 1</b>	A
<b>Query 2</b>	It is correct
<b>Query 3</b>	The reference 8 has been modified to: Alter MJ, Kuhnert WL, Finelli L; Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for laboratory testing and result reporting of antibody to hepatitis C virus. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep. 2003 Feb 7;52(RR-3):1-13, 15; quiz CE1-4
<b>Query 4</b>	After "anti-HCV" DELETE "test"
<b>Query 5</b>	ELIMINATE "Variable" to the first column heading in Table 1
<b>Query 6</b>	INSERT    after "p value" in Table 1
<b>Query 7</b>	In Table 1 footnote * has been cited in the second column subheading after "n=283 (43.6%)"



*Ejemplo 30. Edición del artículo científico. La edición de la versión final del artículo científico en formato impreso*

## BLOOD DONORS AND BLOOD COLLECTION

### Very low hepatitis C antibody levels predict false-positive results and avoid supplemental testing

Ana M. Contreras, Claudia M. Tornero-Romo, José G. Toribio, Alfredo Celis, Axel Orozco-Hernández, P. Kristian Rivera, Claudia Méndez, M. Isabel Hernández-Lugo, Laura Olivares, and Martha A. Alvarado

**BACKGROUND:** False-positive results for hepatitis C virus antibody (anti-HCV) occur with unacceptable frequency in low-prevalence populations. The purpose of the study was to determine whether signal-to-cutoff (S/CO) ratios of anti-HCV assay-reactive samples could be used to discriminate false-positive from true-positive anti-HCV results and avoid the need for supplemental testing.

**STUDY DESIGN AND METHODS:** Using receiver-operating characteristic curve, the cutoff point that identifies the major proportion ( $\geq 95\%$ ) of false-positive results, with a minor proportion ( $< 5\%$ ) of true-positive anti-HCV results, was determined. An anti-HCV assay (VITROS, Ortho Clinical Diagnostics) was used to detect the antibodies. The third-generation recombinant immunoblot assay and HCV RNA tests were performed on all included donors. Third-generation RIBA is the gold standard for identifying false-positive antibody results.

**RESULTS:** A total of 649 anti-HCV-positive blood donors were identified. A S/CO ratio of less than 4.5, defining very low levels in this value, was the optimal cutoff point to identify false-positive results; 315 of 322 samples with very low levels were false-positive anti-HCV results (97.8%; 95% confidence interval [CI], 95.8%-99.0%) and 7 were true-positive (2.2%; 95% CI, 1.0%-4.3%). Viremia was detected in none of them. A direct relationship was observed between positive supplemental testing and increased antibody levels in the other 327 samples.

**CONCLUSION:** The high prediction rate of false-positive anti-HCV results using very low levels by the Ortho VITROS anti-HCV assay safely avoids the need for supplemental testing.

**R**outine screening for hepatitis C virus antibody (anti-HCV) is a recommended practice in blood banks around the world to ensure safe blood.<sup>1,2</sup> It is also the initial test in the diagnosis of people at risk of acquiring HCV infections and in patients with clinical manifestations of chronic liver disease. Despite the accuracy of third-generation immunoassays in detecting antibodies and the high reliability of the automated equipment,<sup>3-7</sup> false-positive anti-HCV results occur at unacceptable frequencies (15% to 62%).<sup>8,9</sup> In the absence of viral replication, more specific serologic testing with RIBA is necessary to identify false-positive results, particularly in a low-prevalence population, such as blood donors, students, and the general population, when the risk factors for hepatitis C are not evident. Although

**ABBREVIATION:** S/CO = signal-to-cutoff.

Health Research Council in Jalisco State, Mexican Institute of Social Security, Guadalajara, Jalisco; the Department of Internal Medicine, the Medical Research Unit, the Central Blood Bank, and the Molecular Diagnostic Laboratory, Specialties Hospital, West National Medical Center, and the Epidemiological Reference Laboratory, Mexican Institute of Social Security, Guadalajara, Jalisco; the Public Health Department, Health Sciences Center, Guadalajara University, Guadalajara, Jalisco; and the Health Research Coordination in Jalisco State, Mexican Institute of Social Security, Guadalajara, Jalisco, Mexico.

*Address reprint requests to:* Ana M. Contreras, Health Research Council in Jalisco State, Mexican Institute of Social Security, Pedro de Alarcon No. 45, casa 61, Residencial Porta Magna, Jardines Vallarta, 45120 Zapopan, Jalisco, Mexico; e-mail: acontreras53@hotmail.com.

Grant support by National Council of Science and Technology: cosHCVir study, SALUD-2005-01-14158, and an unrestricted educational grant from Grupo Roche Syntex de Mexico.

Received for publication March 26, 2008; revision received

June 20, 2008; and accepted June 22, 2008.

doi: 10.1111/j.1537-2995.2008.01886.x

TRANSFUSION 2008;48:2540-2548.



*Ejemplo 30. Edición del artículo científico.  
La edición de la versión final del artículo científico en formato impreso  
(continuación)*

VERY LOW HEPATITIS C ANTIBODY LEVELS AVOID SUPPLEMENTAL TESTING

current recommendations indicate reflex supplemental testing for all positive anti-HCV samples, the availability of supplemental testing in clinical laboratories and blood banks is limited because of its high cost and the requirement for qualified personnel and specialized equipment. Therefore, most laboratories report positive results based only on the antibody and do not verify these results with more specific testing.<sup>8</sup> On the other hand, RIBA also has additional disadvantages, such as the variable proportion of indeterminate results due a nonspecific false reactivity, a phenomenon that has been reported in blood donors,<sup>10,11</sup> and the extended time required for its execution. Therefore, its use is not currently recommended.<sup>12-16</sup>

The antibodies are detected in a semiquantitative manner with a ratio that is obtained by dividing the optical density of the analyzed sample by a cutoff value, the signal-to-cutoff (S/CO) ratio.<sup>8,17</sup> The Ortho VITROS anti-HCV assay (Ortho Clinical Diagnostics, Raritan, NJ) is a new, third-generation, automated, enhanced chemiluminescence assay that is more sensitive and specific than the other immunoassays, and its use has been increasing.<sup>18</sup> The value of the S/CO ratio is directly related to the antibody concentration, and lower levels (S/CO ratios <8) have been associated with false-positive results and higher levels with true-positive results for the antibody, independent of the prevalence of hepatitis C.<sup>8</sup> The objective of our study was to determine whether S/CO ratios of VITROS-reactive samples could be used to discriminate false-positive from true-positive anti-HCV results and avoid the need for supplemental testing.

#### MATERIALS AND METHODS

This study was performed between July 2002 and September 2006 in the Blood Bank in Guadalajara, Jalisco, Mexico. This center serves approximately to 2,948,374 users and recruits 30,000 donors annually. The institutional review board approved the study.

#### Patient sample

Blood donors positive for the presence of anti-HCV during the study period were potentially eligible. These donors were contacted by telephone, telegram, or domiciliary visit, and we included only those who agreed to participate. Subjects with one or more of the following were excluded: incomplete supplemental testing, or coinfection with hepatitis B virus (HBV) or human immunodeficiency virus (HIV). After providing their written informed consent and before supplemental testing (third-generation RIBA and HCV RNA), the donors were interviewed with a questionnaire, specifically designed for this study, that addressed age, sex, education level, and hepatitis C risk factors.

#### Laboratory methods

Antibody level was determined with the Ortho VITROS anti-HCV assay. The assay was interpreted according to the manufacturer's recommendations. Repeatedly reactive samples were considered positive when the S/CO ratio was  $\geq 1$  and negative when it was  $< 0.90$ . Results 0.90 or more but less than 1 were considered a gray zone and were retested to define their reactivity. The immunoassay S/CO ratio result was recorded directly from the automated equipment. The third-generation RIBA test strip immunoassay HCV (Chiron Corp., Emeryville, CA) identifies antibodies directed against both structural antigens (core, c22 synthetic peptide) and nonstructural antigens (NS3, c33c recombinant protein; NS4, mixed 5.1.1, and c100 peptides; and NS5 recombinant protein) and is deemed positive when two or more bands show reactivity, indeterminate with only one reactive band, and negative with no reactivity. The number and type of bands were specified in the samples with positive or indeterminate third-generation RIBA results. Serum was used for RIBA testing. Individual qualitative HCV RNA tests were performed using the reverse transcription-polymerase chain reaction with a commercially available semiautomated method (Cobas Amplicor HCV test, Version 2.0, Roche Molecular Systems, Inc., Branchburg, NJ), which has a lower limit of detection of 50 IU per mL. The qualitative HCV RNA result was reported as positive or negative. The tests were carried out according to the manufacturer's instructions.

#### Definitions

- *Positive anti-HCV*: indicates that the specimen tested is repeatedly reactive and describes the final interpretation of screening immunoassay test results.
- *False-positive anti-HCV*: samples with negative or indeterminate third-generation RIBA results and HCV RNA negativity.<sup>8</sup>
- *True-positive anti-HCV*: samples with positive third-generation RIBA results with or without positive HCV RNA, and in cases with indeterminate third-generation RIBA, with positive HCV RNA. A diagnosis of ongoing infection was established with evidence of viral replication by positive HCV RNA.

#### Statistical analysis

With the receiver-operating characteristic curve, the cutoff point was defined as the optimal level of antibody (S/CO ratio) that identified the major proportion ( $\geq 95\%$ ) of false-positive results, with a minor proportion ( $< 5\%$ ) of true-positive anti-HCV results, using the third-generation RIBA test as the gold standard. We calculated the means





### Ejemplo 30. Edición del artículo científico.

#### La edición de la versión final del artículo científico en formato impreso (continuación)

CONTRERAS ET AL.

and standard deviations (SDs) for age and proportions for sex, hepatitis C risk factors, and false-positive results. Negative predictive value, sensitivity, and specificity, as well as negative and positive likelihood ratios, each with their exact 95 percent confidence intervals (CIs), were calculated for the optimal cutoff point. Because levels of antibody do not have a normal distribution, the S/CO ratio was expressed as the mean and 25th, 50th, and 75th percentiles. Hypotheses were tested with the t test, the U test, and the chi-square test. Differences were considered significant at p levels of less than 0.05. We performed all analyses using computer software (SPSS, Version 15.0, SPSS, Inc., Chicago, IL).

## RESULTS

### Study sample characteristics

During the study period, 115,360 blood donors were evaluated with the Ortho VITROS anti-HCV assay and 1149 samples were positive for the presence of anti-HCV. A total of 477 donors did not agree to participate for personal reasons (such as work or schedule restriction) or when they could not be located because their data were incompletely recorded. Twenty-three donors were excluded, 17 because of incomplete supplemental testing and 6 for coinfection with HBV or HIV. Thus, 649 subjects were available for analysis (mean age, 34.9 years; 420 men [64.7%]). False-positive results for anti-HCV were established in 405 (62.4%) blood donors: 283 (43.6%) were negative and 122 (18.8%) were indeterminate on third-generation RIBA tests. We confirmed true-positive anti-HCV results in 244 (37.6%) donors. The demographic characteristics and the hepatitis C risk factors of the subjects included in the study are described in Table 1. The mean S/CO ratio of 283 subjects with negative RIBA 3.0 was 3.22 ( $P_{25} = 1.30$ ,  $P_{50} = 1.93$ ,  $P_{75} = 3.79$ ) and that of 122 blood donors with indeterminate third-generation RIBA was 4.17 ( $P_{25} = 1.53$ ,  $P_{50} = 2.47$ ,  $P_{75} = 5.08$ ), whereas 44 blood donors with confirmed HCV by positive third-generation RIBA but without viral replication was 17.30 ( $P_{25} = 7.84$ ,  $P_{50} = 17.35$ ,  $P_{75} = 26.21$ ;  $p < 0.001$ ). In contrast, 200 blood donors with confirmed HCV and positive HCV RNA had a mean S/CO ratio of 28.35 ( $P_{25} = 25.61$ ,  $P_{50} = 28.60$ ,  $P_{75} = 31.70$ ;  $p < 0.001$ ).

### False-positive anti-HCV results

We determined 4.5 to be the optimal cutoff point for the S/CO ratio to identify the major proportion ( $\geq 95\%$ ) of anti-HCV false-positive results, with a minor proportion ( $< 5\%$ ) of true-positive results (Fig. 1). This level produced the best performance of the test when we compared the S/CO ratio of 4.5 with a cutoff of 8 (the Centers for Disease Control and Prevention's proposed level)<sup>8</sup> to identify false-positive results for the anti-HCV with higher sensi-

tivity (97.1%; 95% CI, 93.9%-98.7%) and a negative predictive value of 97.8 (95% CI, 95.4%-99.8%; Table 2). A total of 315 of 322 blood donor samples (97.8%; 95% CI, 95.7%-99.0%) with S/CO ratios of 1 to 4.49 were false-positive and 7 of 322 (2.2%; 95% CI, 0.9%-4.3%) were true-positive results. Viremia was detected in none of these blood donor samples. In contrast, 372 of 384 blood donor samples with an S/CO ratios of 1 to 7.99 were false-positive results (96.9%; 95% CI, 94.7%-98.3%) and 12 samples were true-positive (3.1%; 95% CI, 1.7 to 5.3; Table 3). One blood donor sample with an S/CO ratio of 5.72 was positive for the presence of HCV RNA.

The relationships between antibody levels and the third-generation RIBA and HCV RNA results are shown in Table 3. Values for the S/CO ratio of 1 to 4.49 were defined as very low positive levels of antibody, whereas those from 4.5 and above were classified as low (S/CO ratio of 4.5 to 7.99) or high levels (S/CO ratio of  $\geq 8$ ). The samples with high levels were subclassified into one more level (S/CO ratio of  $\geq 20$ ). As previously stated, false-positive results were observed in 405 blood donor samples; the specific reactive patterns for the indeterminate third-generation RIBA test are shown in Table 4. Almost all third-generation RIBA-indeterminate results were the result of isolated reactivity to c33c or c22p, with the latter (c22p) predominant. Most indeterminate results (87.9%) had S/CO ratio values of less than 8, but no relationship was observed between antibody levels with any specific pattern.

### True-positive anti-HCV results

A total of 244 (37.5%) of the 649 blood donor samples were true-positive antibody results; 242 were samples confirmed by a positive third-generation RIBA test; and only 2 samples with an indeterminate third-generation RIBA were positive for the presence of HCV RNA. The reactivity patterns of the blood donor samples with positive third-generation RIBA results had three or four bands mainly associated with the c22p, c33c, and c100p antigens. HCV RNA positivity was detected in 81.8 percent of blood donor samples with positive third-generation RIBA results. The proportion of positive third-generation RIBA and HCV RNA results increased in direct proportion to the levels of the antibody. Most blood donor samples with viremia (191, 95.5%) were observed with higher antibody levels (S/CO ratio  $\geq 20$ ), including 2 cases with indeterminate third-generation RIBA. Only one donor was identified with viremia and a low level of antibody. In contrast, none of the blood donor samples with very low antibody levels showed viral replication. In our study, the 7 blood donors with very low antibody, positive third-generation RIBA, but negative HCV RNA were followed up every 3 months with an HCV RNA test to identify intermittent viral replication. After a mean of five determinations, all of them remained negative for the presence of HCV RNA.



*Ejemplo 30.* Edición del artículo científico.  
La edición de la versión final del artículo científico en formato impreso  
(continuación)

VERY LOW HEPATITIS C ANTIBODY LEVELS AVOID SUPPLEMENTAL TESTING

**TABLE 1. Baseline characteristics of 649 anti-HCV—positive blood donors**

	False-positive anti-HCV		True-positive anti-HCV		p Value
	Negative RIBA, n = 283 (43.6%)*	Indeterminate RIBA, n = 122 (18.8%)*	Positive RIBA, n = 244 (37.6%)*	Positive RIBA, n = 244 (37.6%)*	
Demographic					
Age: years (± SD)	33.3 (±9.5)	33.1 (±10.6)	37.6 (±10.3)		<0.001
Sex, n (%)					
Man	188 (66.4)	78 (63.9)	154 (63.1)		0.72
Woman	95 (33.6)	44 (36.1)	90 (36.9)		
Total	283 (94.7)	110 (90.2)	219 (89.8)		0.08
Elementary school: yes, n (%)	22 (7.8)	23 (18.9)	89 (36.5)		<0.001
Hepatitis C risk factors, n (%)	3 (1.1)	3 (2.5)	20 (8.2)		<0.001
Transfusion history:† yes	26 (9.2)	10 (8.2)	20 (8.2)		0.90
Injection drug use: yes	31 (11.0)	9 (7.4)	48 (19.7)		0.001
Tattoos: yes	81 (21.6)	37 (30.3)	91 (37.3)		0.09
Glass syringe use:‡ yes	33 (11.7)	13 (10.7)	55 (22.5)		0.001
Sexual partners =6: yes	7 (2.5)	2 (1.6)	6 (2.5)		0.86
Homosexual relations: yes	29 (10.2)	11 (9)	49 (20.1)		0.001
Sexual intercourse with unknown people: yes	58 (20.5)	25 (20.5)	42 (17.2)		0.59
Condom use: yes	32 (11.3)	12 (9.8)	46 (18.9)		0.02
Sexual relations with prostitutes: yes	69 (24.4)	34 (27.9)	65 (26.6)		0.72
Contact with hepatitis C patients: yes	130 (45.9)	71 (58.6)	147 (60.2)		0.002
Previous surgery: yes	5 (1.8)	4 (3.3)	12 (4.9)		0.12
Alcoholism: yes	4 (1.4)	0 (0.0)	15 (6.1)		0.001
Use and shared syringe (plastic or glass):‡ yes	131 (46.3)	64 (52.5)	169 (69.3)		<0.001
Hospitalizations: yes	23 (8.1)	12 (9.8)	35 (14.3)		0.07
Medical procedures:§ yes	192 (67.8)	81 (66.4)	188 (68.9)		>0.89
Dental procedures: yes					

\* Values expressed with the "n" are total numbers for each category, whereas numbers in parentheses are proportions.  
† Blood transfusion or derivatives before 1994.  
‡ Glass syringes use refers to those reusable glass syringes used in the past. Shared syringes refer to any kind of sharing syringes.  
§ Any diagnostic or therapeutic procedure.  
|| Differences were considered significant at p < 0.05.



Ejemplo 30. Edición del artículo científico.  
La edición de la versión final del artículo científico en formato impreso  
(continuación)

CONTRERAS ET AL.

TABLE 2. Diagnostic performance at different cutoff points of the S/CO ratio detected by Ortho VITROS anti-HCV assay

S/CO ratio	Anti-HCV cutoff value*	
	4.5	8
Sensitivity (%)	97.1 (93.9-98.7)†	95.1 (91.3-97.3)
Specificity (%)	77.8 (73.3-81.7)	91.9 (88.6-94.2)
Negative predictive value (%)	97.8 (95.4-99.8)	87.5 (82.8-91.2)
Positive likelihood ratio	4.37 (3.64-5.25)	11.67 (8.40-16.20)
Negative likelihood ratio	0.04 (0.02-0.08)	0.05 (0.03-0.09)

\* Level of the antibody (S/CO ratio) that identified false-positive results.  
† Values in parentheses are 95 percent CIs.

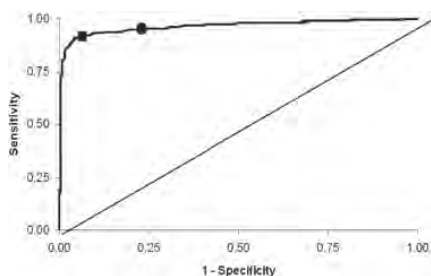


Fig. 1. Receiver-operating characteristic curve for different cutoff levels of the anti-HCV. (●) S/CO ratio 4.5; (■) S/CO ratio 8.

### DISCUSSION

Our study shows that the very low levels (S/CO ratio <4.5) detected with the Ortho VITROS anti-HCV assay identify false-positive results for HCV antibody. The specificity of this S/CO ratio was high enough to exclude hepatitis C in half the anti-HCV-positive blood donors. Further diagnostic testing is not necessary in samples with an S/CO ratio of less than 4.5. This is the first study to determine with a receiver-operating characteristic curve the optimal level of the S/CO ratio that identifies false-positive anti-HCV results. Furthermore, very low antibody levels are related with a minor proportion (<5%) of true-positive samples and none of them showed viral replication, which are of limited consequence because patients no longer harbor the virus: they will neither transmit infection nor be at risk of HCV-related disease. Our proposal involves a tradeoff between the false-positives avoided for every true-positive missed.

To facilitate the practice of reflex supplemental testing, Alter and colleagues<sup>8</sup> proposed an algorithm that included an option in which low values for the S/CO ratio (<8) obtained with the Ortho VITROS Anti-HCV assay are used to identify those samples requiring further testing to define false-positive results, specifically with the third-generation RIBA test. Two fundamental differences exist

between the report of Alter and colleagues and our study. First, we used the receiver-operating characteristic curve to define the best cutoff point for the S/CO ratio to identify the major proportion of false-positive results ( $\geq 95\%$ ), with a minor proportion (<5%) of true-positive anti-HCV results, in contrast to the proposal by Alter and colleagues, which identified 95 percent of false-positive anti-HCV results using a S/CO ratio of less than 8. Second, we propose avoiding the need for supplemental

testing in samples with very low levels (<4.5), in contrast to the recommendation of Alter and colleagues to perform reflex third-generation RIBA tests to clarify the donor's status on samples with low levels of antibody (<8). To the best of our knowledge, only one other published study has recommended the elimination of supplemental testing in samples with S/CO ratios of 5 or less determined with the Ortho VITROS anti-HCV assay in a hepatitis C high-risk population.<sup>19</sup> In that study, the S/CO ratio was defined arbitrarily. We believe that the discrepancy between the levels used to predict false-positive results in that study and in our study arises because we used the receiver-operating characteristic curve to define the optimal S/CO ratio with which to identify false-positive anti-HCV results. Interestingly, the sensitivity and specificity of the immunoassays depend on the cutoff point that is chosen to define the positivity of the antibody. For example, in blood banks, S/CO ratios of 1 or greater give us higher sensitivity in detecting HCV-contaminated donations to guarantee the safety of the blood; consequently, a blood donation with these antibody levels (S/CO ratios  $\geq 1$ ) cannot be used for transfusion, regardless of the third-generation RIBA result.<sup>20</sup> However, at this antibody level, the specificity is low mainly when testing is performed on asymptomatic persons as blood donors.<sup>8,9,21</sup> In our study, we compared different S/CO ratio values and demonstrated that the range of values 1.0 to 4.49 includes most false-positive results, with a minor proportion of true-positive results. The higher sensitivity and negative predictive value of the very low levels allow us to establish strong prediction of false-positive anti-HCV results.

In our study, very low antibody levels were associated with negative supplemental testing in most samples; this can reflect false or nonspecific reactivity. The causes of false-positive antibody results are not clear, but have been related to cross-reactions with antibodies against other viruses, autoimmune diseases, allergies, influenza vaccinations, and immunoglobulin administration.<sup>10,22,23</sup> On the other hand, we found 122 samples with indeterminate third-generation RIBA and negative HCV RNA results. In the context of the natural history of HCV infections, there are several possible explanations for indeterminate



*Ejemplo 30.* Edición del artículo científico.  
La edición de la versión final del artículo científico en formato impreso  
(continuación)

VERY LOW HEPATITIS C ANTIBODY LEVELS AVOID SUPPLEMENTAL TESTING

**TABLE 3. Categories of the hepatitis C antibody according with the S/CO ratio level and supplemental testing results**

Category	Anti-HCV S/CO ratio	Total number of blood donors (n = 649)	False-positive anti-HCV			True-positive anti-HCV		
			Negative RIBA (n = 283)	Indeterminate RIBA (n = 122)	Positive RIBA/negative HCV RNA (n = 44)	Positive or indeterminate RIBA/positive HCV RNA (n = 200)		
Very low	1-4.49	322	226 (70.1)	89 (27.6)	7 (2.3)	0		
Low positive	4.5-7.99	62	37 (69.7)	20 (32.2)	4 (6.5)	1 (1.6)		
High positive	8-19.9	53	18 (34)	11 (20.7)	16 (30.2)	8 (15.1)		
	≥20	212	2 (0.9)†	2 (0.9)†	17 (8)	191 (90)		

\* Values expressed with the "n" are total numbers for each category, whereas numbers in parentheses are proportions.  
† Two samples with indeterminate RIBA showed positive HCV RNA and were consider as true-positive anti-HCV.

**TABLE 4. Type of reactive band of the indeterminate RIBA test according to the levels of the S/CO ratio antibody\***

Categories	Anti-HCV S/CO ratio	Blood donors (n = 124)	Core (c22p) band (n = 76)			NS3 (c33c) band (n = 38)			NS4 (c100p) band (n = 3)			NS5 (ns5) band (n = 7)		
			49 (55.1)	15 (75)	8 (72.7)	30 (33.7)	5 (25)	3 (3.3)	7 (7.9)					
Very low	1-4.49	89	49 (55.1)	15 (75)	8 (72.7)	30 (33.7)	5 (25)	3 (3.3)	7 (7.9)					
Low positive	4.5-7.99	20	15 (75)	8 (72.7)	3 (27.3)	0	0	0						
High positive	8-19.99	11	8 (72.7)	4 (100)	0	0	0	0						
	≥20	4†	4 (100)	0	0	0	0	0						

\* Values expressed with the "n" are total numbers for each category, whereas numbers in parentheses are proportions.  
† Two indeterminate RIBAs with an S/CO ratio of 20 or more were positive HCV RNA.



*Ejemplo 30. Edición del artículo científico.*  
 La edición de la versión final del artículo científico en formato impreso  
 (continuación)

CONTRERAS ET AL.

anti-HCV results without detectable HCV RNA. They may represent a subject who has recovered from a self-limiting acute HCV infection and who has lost a proportion of the circulating antibodies due partial seroreversion. Other indeterminate results could arise during early seroconversion. Moreover, indeterminate RIBA results could be the result of nonspecific "false" reactivity on the RIBA test, a phenomenon that has previously been reported in blood donors.<sup>24,25</sup> At present, the biologic significance of an indeterminate third-generation RIBA pattern and negative HCV RNA has not been clearly established. In some cases, the infection is past, and these subjects have cleared the infection, with naturally declining antibody levels, which are of limited consequence. We can say that very low S/COs represent either false-positive anti-HCV results or the detection of antibody in persons with resolved HCV infections. Therefore, we propose that an antibody threshold set at an S/CO ratio of 4.5 distinguishes samples that do not require further investigation with supplemental testing.

A wide spectrum of changes in serologic antibody patterns can be observed during the natural course of HCV infections.<sup>26</sup> We have demonstrated significantly different antibody levels related to specific serologic and viral statuses. In our study, a direct relationship was observed between increased levels of antibody and viral replication in samples with confirmed hepatitis C (98% of samples with an S/CO ratio of  $\geq 20$ ). It is likely that the greater the viral stimulation, the higher the resulting antibody levels. New confirmatory algorithms have been proposed that integrate the multiplex nucleic acid test (NAT) results with anti-HCV serologic screening and supplemental test data.<sup>20,27</sup> However, more studies are required to define the role of NATs in the appropriate definition of false-positive anti-HCV. Furthermore, the retention of serologic testing in blood banks, irrespective of the use of pool NATs, has been recommended.<sup>28</sup> Our new proposal is an acceptable alternative to the current algorithms because it provides superior accuracy in detecting false-positive results and even irrelevant indeterminate results. It also results in reduced costs and more timely notifications, with appropriate counseling messages. An erroneous hepatitis C diagnosis associated with incorrect notification of false-positive anti-HCV results increases the attendant costs for consultations and periodic laboratory testing. Recently, psychosocial adverse effects were reported in blood donors notified of false-positive anti-HCV results.<sup>29,30</sup>

Our study has several strengths. The sample size was large, with an appropriate number of participants (56.7%), with the highest proportion of recruitment relative to that of other studies of blood donors.<sup>31,32</sup> Furthermore, we performed supplemental testing, both third-generation RIBA and HCV RNA, on all samples. However, some limitations of the study should be considered. We did not determine the specific causes of false-positive anti-HCV results. Generalization of our results to other populations (e.g.,

high-risk groups) or ethnic groups requires further investigation and our proposal is only applicable when the third-generation Ortho VITROS anti-HCV assay is used; evaluation of other currently available assays is warranted to define the optimal level of antibodies that can be used to identify false-positive results with the objective of eliminating unnecessary supplemental testing.

In conclusion, based on our study, very low levels (S/CO ratios <4.5), obtained with the Ortho VITROS anti-HCV assay, have a high probability of predicting false-positive results. This can potentially be used as a "stand-alone" test to exclude hepatitis C. Our recommendation represents a rational public health policy to eliminate unwarranted notifications in cases of false antibody reactivity. Implementation of this policy will eliminate almost 100 percent of incorrect notifications. The reported results should be accompanied by interpretive comments indicating that supplemental serologic testing was not performed. Health care professional or other person interpreting the results needs to understand to use the S/CO ratio to determine the next step on hepatitis C diagnosis. Our study has important implications for clinicians and can be implemented without increasing test costs. Our proposal to use very low levels of antibody to avoid incorrect notifications should be very useful, especially in countries where the availability of supplemental testing and economic resources is limited.

#### ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Ernesto Alcantar and Carlos Acosta for their support to the full-time research training at the Health Research Council in Jalisco State, Mexican Institute of Social Security. They also thank Daniel Arroyo and Isaac Ruiz for providing medical assistance and collecting the data; David Carrero, Patricia Romero, and Claudia Rebolledo for providing laboratory assistance; and Sara Ruelas for logistic assistance.

#### REFERENCES

- Centers for Disease Control and Prevention. Public Health Service inter-agency guidelines for screening donors of blood, plasma, organs, tissues, and semen for evidence of hepatitis B and hepatitis C. MMWR Recomm Rep 1991; 40(No. RR-4):1-17.
- World Health Organization. Blood Transfusion Safety. Testing and processing. Geneva: WHO. [cite 2007 Sep]. Available from: [http://www.who.int/bloodsafety/testing\\_processing/en/](http://www.who.int/bloodsafety/testing_processing/en/)
- Courouce AM, Bouchardeau F, Girault A, Le Marrec N. Significance of NS3 and NS5 antigens in screening for HCV antibody. Lancet 1994;343:853-4.
- Goffin E, Pirson Y, Cornu C, Jadoul M, van Ypersele de Strihou C. Significance of NS3 and NS5 antigens in screening for HCV antibody. Lancet 1994;343:854.



*Ejemplo 30. Edición del artículo científico.*  
 La edición de la versión final del artículo científico en formato impreso  
 (continuación)

VERY LOW HEPATITIS C ANTIBODY LEVELS AVOID SUPPLEMENTAL TESTING

5. Galel SA, Strong DM, Tegtmeier GE, Holland PV, Kuramoto IK, Kemper M, Pietrelli L, Gallarda J. Comparative yield of HCV RNA testing in blood donors screened by 2.0 versus 3.0 antibody assays. *Transfusion* 2002;42:1507-13.
6. Tobler LH, Stramer SL, Lee SR, Masecar BL, Peterson JE, Davis EA, Andrews WE, Brodsky JP, Kleinman SH, Phelps BH, Busch MP. Impact of HCV 3.0 EIA relative to HCV 2.0 EIA on blood-donor screening. *Transfusion* 2003;43:1452-9.
7. Contreras AM, Tinoco E, Celis A, Novelo B, Romero P, Carrada E, Jiménez-Méndez R. Hepatitis C antibody intraassay correlation: is retest in duplicate necessary? *Transfusion* 2007;47:1686-90.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for laboratory testing and result reporting of antibody to hepatitis C virus. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 2003;52(RR-3):1-13, 15; quiz CE1-4.
9. Contreras AM. Hepatitis C antibody: true or false? New diagnosis strategies. *Rev Invest Clin* 2006;58:153-60.
10. Bar-Shany S, Green MS, Shinar E. False positive test for anti-hepatitis C antibodies and the problem of notifying blood donors. *Int J Epidemiol* 1996;25:674-8.
11. Schröter M, Feucht HH, Schäfer P, Zöllner B, Polywka S, Laufs R. Definition of false-positive reactions in screening for hepatitis C virus antibodies. *J Clin Microbiol* 1999;37:233-4.
12. Pawlotsky JM, Lonjon I, Hezode C, Raynard B, Darthuy F, Remire J, Soussy CJ, Dhumeaux D. What strategy should be used for diagnosis of hepatitis C virus infection in clinical laboratories? *Hepatology* 1998;27:1700-2.
13. Carithers RL, Marquardt A, Gretch DR. Diagnostic testing for hepatitis C. *Semin Liver Dis* 2000;20:159-71.
14. Pawlotsky JM. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S65-73.
15. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002-June 10-12, 2002. *Hepatology* 2002;36:S3-20. Available from: <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/106597945/PDFSTART>
16. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Hepatitis C virus serologic and virologic tests and clinical diagnosis of HCV-related liver disease. *Int J Med Sci* 2006;3:35-40.
17. Contreras AM, Tornero-Romo C, Orozco-Hernández A, Hernández-Lugo MI, Romero MV, Celis A. Rediscovering hepatitis C antibody: new screening and diagnosis strategies. *Gac Med Mex* 2007;143:S3-12.
18. Dufour DR, Talastas M, Fernández MDA, Harris B. Chemiluminescence assay improves specificity of hepatitis C antibody detection. *Clin Chem* 2003;49:940-4.
19. Oethinger M, Mayo DR, Falcone JA, Barua PK, Griffith BP. Efficiency of the Ortho VITROS assay for detection of hepatitis C virus-specific antibodies increased by elimination of supplemental testing of samples with very low sample-to-cutoff ratios. *J Clin Microbiol* 2005;43:2477-80.
20. Food and Drug Administration. CBER Guidelines Guidelines Points to Consider. Lookback for hepatitis C virus (HCV): product quarantine consignee notification, further testing, product disposition, and notification of transfusion recipients based on donor test results indicating infection with HCV. Rockville (MD): FDA. [cite 2007 Sep]. Available from: <http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>
21. Tobler LH, Tegtmeier G, Stramer SL, Quan S, Dockter J, Giachetti C, Busch MP. Lookback on donors who are repeatedly reactive on first-generation hepatitis C virus assays: justification and rational implementation. *Transfusion* 2000;40:15-24.
22. Wedemeyer H, Mizukoshi E, Davis AR, Bennink JR, Rehermann B. Cross-reactivity between hepatitis C and influenza A virus determinant-specific cytotoxic T cells. *J Virol* 2001;75:11392-400.
23. Nixon RR, Smith SA, Johnson RL, Pillers DA. Misleading hepatitis C serology following administration of intravenous immunoglobulin. *Am J Clin Pathol* 1994;101:327-8.
24. Kiely P, Kay D, Parker S, Piscitelli L. The significance of third-generation HCV RIBA-indeterminate, RNA-negative results in voluntary blood donors screened with sequential third-generation immunoassays. *Transfusion* 2004;44:349-58.
25. Pawlotsky JM, Bastie A, Pellet C, Remire J, Darthuy F, Wolfe L, Sayada C, Duval J, Dhumeaux D. Significance of indeterminate third-generation hepatitis C virus recombinant immunoblot assay. *J Clin Microbiol* 1996;34:80-3.
26. Kondili LA, Chionne P, Costantino A, Vilano U, Lo Noce C, Panozzo F, Mele A, Giampaoli S, Rapicetta M. Infection rate and spontaneous seroreversion of anti-hepatitis C virus during the natural course of hepatitis C virus infection in the general population. *Gut* 2002;50:693-6.
27. Kleinman SH, Stramer SL, Brodsky JP, Caglioti S, Busch MP. Integration of nucleic acid amplification test results into hepatitis C virus supplemental serologic testing algorithms: implications for donor counseling and revision of existing algorithms. *Transfusion* 2006;46:695-702.
28. Operskalski EA, Mosley JW, Tobler LH, Fiebig EW, Nowicki MJ, Mimms LT, Gallarda J, Phelps BH, Busch MP. HCV viral load in anti-HCV-reactive donors and infectivity for their recipients. *Transfusion* 2003;43:1433-41.
29. Alter MJ, Seeff LB, Bacon BR, Thomas DL, Rigsby MO, Di Bisceglie AM. Testing for hepatitis C virus infection should be routine for persons at increased risk for infection. *Ann Intern Med* 2004;141:715-7.
30. Tynell E, Norda R, Ekermo B, Sanner M, Andersson S, Björkman A. False-reactive microbiologic screening test results in Swedish blood donors—how big is the problem? A survey among blood centers and deferred donors. *Transfusion* 2007;47:80-9.
31. Conry-Cantilena C, vanRaden M, Gibble J, Melpolder J, Shakil AO, Viladomiu L, Cheung I, DiBisceglie A, Hoofnagle J, Shih JW, Kaslow R, Ness P, Alter HJ. Routes of



*Ejemplo 30. Edición del artículo científico.*  
La edición de la versión final del artículo científico en formato impreso  
(continuación)

**CONTRERAS ET AL.**

---

infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1996;331:1691-6.

32. Murphy EL, Bryzman SM, Glynn SA, Ameti DI, Thomson

RA, Williams AE, Nass CC, Ownby HE, Schreiber GB, Kong F, Neal KR, Nemo GJ. Risk factors for hepatitis C virus infection in United States blood donors. *Hepatology* 2000;31:756-62. ■





*Sección 5*

Malas prácticas en investigación



## XXI

# Malas prácticas en la publicación de artículos científicos

*La ciencia sin conciencia arruina el alma*  
François Rabelais

Aunque la mayoría de las actividades científicas relacionadas con la publicación se realizan de manera honorable, algunas personas (investigadores, editores o revisores) involucradas en el proceso de la publicación pueden incurrir en conductas faltas de ética. Las malas prácticas más frecuentes se describen en el cuadro XXI.1.

Las prácticas inadecuadas más frecuentemente relacionadas con la publicación en general incluyen el “publicar o perecer”, no publicar resultados negativos, no publicar información útil, etc. A continuación, se detallan las malas prácticas relacionadas con la autoría y con las referencias de un manuscrito científico.

### **Autoría**

Cuando se incluye a una persona que no cumple los criterios para ser autor, se incurre en prácticas inadecuadas de autoría. Una práctica inadecuada es la *autoría por amistad*, la cual ocurre cuando dos o más investigadores con líneas diferentes acuerdan otorgarse autoría mutua en sus respectivas publicaciones; hay varias causas posibles de esto, por ejemplo, ignorancia de los criterios para autoría, motivación económica (permanencia en el Sistema Nacional de Investigadores), el deseo simple de “publicar por publicar” o un interés superficial en la ciencia. Esta práctica inadecuada se evidencia

*Cuadro XXI.1*  
Malas prácticas en la publicación

<i>Categoría</i>	<i>Ejemplos</i>
Prácticas inadecuadas de autoría	Autoría por “amistad” o posición jerárquica
Redacción inadecuada de la publicación	Falta de apego a la guía para autor de la revista
Fallas metodológicas del protocolo de investigación (por descuido o a propósito)	Sesgo de inclusión en diseños de casos y controles
Explicación deficiente de la metodología	Exclusión de pacientes sin explicitar causas
Multiplicación de publicación	Publicación duplicada Publicación en “rebanadas”
Derechos de autor	Plagio y no citar fuentes de información
No seguir los procedimientos éticos recomendados	Identificación de pacientes en la publicación No declarar potenciales conflictos de interés  Publicación de datos fraudulentos

cuando se le pregunta a un supuesto co-autor de una investigación sobre algún detalle de ésta y desconoce los aspectos básicos del estudio.

El orden de autores también puede generar malas prácticas. Por ejemplo, en los manuscritos derivados de una tesis de posgrado, generalmente el posgraduado debe ser el primer autor; de otra forma, ¿cómo explicar que obtuvo los créditos para graduarse de un doctorado, pero no para ser el primer autor de la publicación?

### **Referencias**

Siempre se debe consultar la fuente completa de las citas bibliográficas; es decir, evitar citar resúmenes. Existen varias formas de conseguir los artículos en texto completo que son relevantes para su publicación: en las bases de datos disponibles de las universidades e institutos de salud del país, directamente con el autor del manuscrito o adquiriendo el artículo con la editorial de la revista.

## XXII

# Glosario

- Anteproyecto de investigación*: versión breve de un proyecto de investigación, previo a su evaluación y aprobación por un comité institucional de investigación; no incluye resultados, discusión ni conclusiones de la investigación.
- Artículo científico* (scientific paper, scientific article): publicación de una investigación en una revista científica; existen diferentes tipos de artículos científicos, por ejemplo, artículo original, reporte breve, revisión narrativa, entre otros.
- Artículo original* (original article, original research): publicación de una revista científica que reporta los hallazgos de una investigación no publicada previamente.
- Carta al editor* (letter, research letter): publicación breve en una revista científica, que generalmente tiene como objetivo realizar observaciones acerca de un artículo original.
- Carta de presentación* (cover letter): carta dirigida al editor o editores de una revista que acompaña y presenta un manuscrito enviado para publicación.
- Cartel* (poster): presentación en conferencia de los resultados de un estudio de investigación en formato impreso en dimensiones aproximadas de 90 x 120 cm.
- Casos y controles* (case control study): diseño de investigación longitudinal y retrospectivo, en el cual se comparan una o más variables de exposición en un grupo con la enfermedad en estudio y otro grupo sin la enfermedad.
- Cohorte* (cohort): diseño de investigación longitudinal y prospectivo, en el cual se compara la presencia de enfermedad en un grupo con exposición a un supuesto factor de riesgo y otro grupo sin el factor de riesgo.
- Cohorte histórica, retrospectiva o retrolectiva* (retrospective, historical or retrolective cohort): estudio de investigación con diseño de cohorte, en el cual los datos de la variable dependiente se generaron antes del inicio del estudio (por ejemplo, revisión de bases de datos).
- Columna* (column): sección vertical de un cuadro.
- Cuadro* (table): conjunto de datos organizados en columnas y renglones.
- Cuartilla* (sheet, page): vista frontal de una página y su contenido. Una página consta de dos cuartillas.
- Cuerpo del cuadro* (table body): elementos principales de un cuadro, donde se despliega la información que se desea mostrar.
- Editor* (editor): persona encargada de la edición y publicación de una revista científica.
- Editorial* (editorial): artículo científico breve que describe las reflexiones u opiniones sobre un tema.
- Encabezado* (heading): frase que señala el inicio de una sección en un manuscrito; los subtítulos (*sub-headings*) señalan las subdivisiones de una sección del manuscrito.
- Encabezado de columna* (column heading): primer renglón de la columna de un cuadro, donde se indica la categoría de los datos.
- Ensayo clínico* (clinical trial): diseño de investigación por medio del cual se aplica una intervención en salud a un grupo de pacientes; el ensayo clínico debe ser ético, comparativo con un grupo control, aleatorizado y con cegamiento.
- Figura* (figure): elemento gráfico de un manuscrito; puede tratarse de una fotografía, una gráfica, un diagrama de flujo o cualquier tipo de imagen.

- Galeras o prueba de galeras* (galley proof): versión del artículo científico elaborada para corrección final; es la versión previa al artículo publicado.
- Guía de autores* (author's guide, instructions to authors): recomendaciones emitidas por los editores de una revista científica que establecen los lineamientos para los autores que deseen enviar manuscritos a publicación; la mayoría se actualizan periódicamente y se publican en la revista.
- ICMJE*: siglas de *International Committee of Medical Journal Editors*, Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, el cual ha publicado "requerimientos uniformes para los manuscritos enviados a revistas médicas".
- Índice de impacto de una revista* (impact index): número que representa la cantidad de citas de los artículos científicos publicados en una revista. El más empleado es el Science Citation Index.
- Investigación básica* (basic research, fundamental research, pure research): se denomina así a los estudios de investigación destinados a entender los principios que rigen a los fenómenos investigados, sin que exista una aplicación clínica directa.
- Investigación clínica* (clinical research): se denomina así a los estudios de investigación realizados en el área de la salud directamente con pacientes (por ejemplo, ensayos clínicos controlados), los cuales habitualmente tienen como consecuencia una aplicación directa.
- Investigación cualitativa* (qualitative research): investigación de las propiedades no numéricas de los fenómenos en el área de la salud; la herramienta esencial es el cuestionamiento sistemático.
- Investigación cuantitativa* (quantitative research): investigación de las propiedades cuantitativas de los fenómenos en el área de la salud. La medición de variables es una herramienta esencial.
- Manuscrito científico* (scientific manuscript): documento que redactan los autores de la investigación, el formato estándar es en hoja tamaño carta con letra 12 Arial o Times New Roman, interlineado doble, sin justificar el margen derecho; se convertirá en el artículo científico publicado.
- Mensaje principal del artículo científico* (key message): mensaje que se puede escribir en una o dos frases, debe resumir lo nuevo y lo útil que aportan los resultados de un estudio de investigación. El mensaje principal determina el público o audiencia a quien está dirigido y la revista donde debe publicarse.
- Nota a pie* (footnote): texto explicativo que se coloca debajo de un cuadro o una figura.
- Número de cuadro* (table number): número consecutivo que se asigna a los cuadros de un manuscrito.
- Pie de figura* (legend, caption): texto que se coloca junto a una ilustración para explicar detalles potencialmente confusos.
- Plagio* (plagiarism): uso de las ideas, palabras o material de otro autor como el propio.
- Presentación en conferencia* (conference report): reporte de investigación presentado en una conferencia o reunión científica; suele ser más breve que los artículos publicados en una revista científica y puede ser presentado en formato de cartel u verbal.
- Presentación verbal*: presentación en conferencia realizada como ponencia por el autor.
- Protocolo de investigación* (research protocol): planeación escrita de un proyecto de investigación; no incluye resultados, discusión ni conclusiones de la investigación. Se requiere la revisión y aprobación por un comité previo a su desarrollo.
- Proyecto de investigación* (research project): planeación de una investigación; no incluye resultados, discusión ni conclusiones de la investigación.
- Publicación científica* (scientific publication): divulgación escrita o electrónica de un estudio de investigación.
- Renglón* (horizontal rule): sección horizontal de un cuadro.
- Reporte breve* (brief report, short communication): artículo científico original de extensión corta.
- Revisión narrativa* (narrative review): publicación científica secundaria (es decir, basada en publicaciones originales) que presenta la descripción monográfica de un tema.
- Revisión por pares* (peer review): procedimiento de evaluación de un manuscrito científico entre expertos con áreas similares del conocimiento.
- Revisión sistemática* (systematic review): publicación científica secundaria (es decir, basada en publicaciones originales) que describe los métodos de búsqueda, evaluación, selección y síntesis de información acerca de un tema.
- Revisor* (reviewer): experto que revisa y realiza observaciones acerca de un manuscrito científico, que servirán al editor para decidir la aceptación o rechazo de un estudio de investigación para su publicación en una revista científica.
- Revista científica* (scientific journal): publicación periódica en formato escrito y/o electrónico de artículos científicos. Generalmente se estructuran por áreas o especialidades.

*Revista científica arbitrada* (refereed scientific journal): los manuscritos son elegidos mediante revisión por pares para su publicación en formato de artículo.

*Revista científica indizada* (indexed scientific journal): la revista se encuentra enlistada en algún índice impreso o electrónico que permite la búsqueda de artículos por palabras clave.

*Subencabezado* (subheading): palabra o frase que encabeza la subsección de un manuscrito.

*Talón de cuadro* (stub): primera columna de un cuadro, donde se muestran las categorías de la información de cada renglón.

*Título breve* (running head, brief title, short title): título abreviado de un manuscrito o artículo científico, empleado usualmente para facilitar el trabajo editorial.





## XXIII

### Referencias

1. Arribalzaga EB. Consejos para redactar un artículo científico. *Rev Chil Cir* 2005;57(2):175-7.
2. Contreras AM, Ochoa-Jiménez RJ. Overestimation of HCV prevalence by assessing positive anti-HCV results only. *Arch Intern Med* 2009;169(9):903-4.
3. Contreras AM, Ochoa-Jiménez RJ, Celis A, Méndez C, Olivares L, Rebolledo CE et al. High antibody level: an accurate serological marker of viremia in asymptomatic people with hepatitis C infection. *Transfusion* 2010 (In press).
4. Contreras AM, Reta CB, Torres O, Celis A, Domínguez J, Ortega C. Riesgo nulo de transmisión de infecciones virales (VHB, VHC, VIH) en donaciones de sangre evaluadas con la prueba de ácidos nucleicos. *Salud Pública Mex* 2010 (en prensa).
5. Contreras AM, Tinoco E, Celis A, Novelo B, Romero MVP, Carrada E *ET AL*; and the donHCVir Mexican Study Group. Hepatitis C antibody intraassay correlation: is retest in duplicate necessary? *Transfusion* 2007;47(9):1686-90.
6. Contreras AM, Tornero-Romo C, Orozco-Hernández A, Hernández-Lugo MI, Romero MVP, Celis A. Redescubriendo el anticuerpo a hepatitis C: Nuevas estrategias de escrutinio y diagnóstico. *Gac Med Mex* 2007;143(Suppl 2):3-12.
7. Contreras AM, Tornero Romo CM, Toribio JG, Celis A, Orozco-Hernández A, Rivera PK et al. Very low levels of hepatitis C antibodies predict false positive results and avoid supplemental testing. *Transfusion* 2008;48(12):2540-8.
8. Day RA. *Cómo escribir y publicar trabajos científicos*. Tercera edición. Washington: OPS, 2005. 253 p.
9. DeAngelis CD, Fontanarosa PB, Flanagan A. Reporting financial conflicts of interest and relationships between investigators and research sponsors. *JAMA* 2001;286(1):89-91.
10. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N, and the TREND Group. Improving the reporting quality of non-randomized evaluations of behavioral and public health interventions: The TREND statement. *Am J Public Health* 2004;94:361-366.
11. *Diabetologia*, Journal of the EASD [Internet]. Bristol: European Association for The Study of Diabetes; 2008. What does an Editor look for?; 2008; [Dos pantallas]. Disponible en: <http://www.diabetologia-journal.org/eicadvice.html>
12. Egger AE. Visualizando Datos Científicos: Un componente esencial de la investigación, *Visionlearning* Vol. SCI-2 (1s), 2004. (Consultado 19 de Junio del 2010). Disponible en: [http://www.visionlearning.com/library/module\\_viewer.php?mid=109&l=s](http://www.visionlearning.com/library/module_viewer.php?mid=109&l=s)
13. Ehara S, Takahashi K. Reasons for rejection of manuscripts submitted to AJR by international authors. *Am J Roentgenol* 2007;188(2):W113-6.
14. Endowed Health Services Research Center (Sitio de Internet). Puerto Rico: National Institutes of Health (consultado 06 de Junio del 2010). Disponible en: <http://www.md.rcm.upr.edu/ehsr/pdf/manual.pdf>.
15. Flanagan A, Fontanarosa PB, DeAngelis CD. Authorship for Research Groups. *JAMA* 2002;288(24):3166-8.
16. Fontanarosa PB, Flanagan A, DeAngelis CD. Reporting conflicts of interest, financial aspects of research, and role of sponsors in funded studies. *JAMA* 2005;294(1):110-1.
17. Foote M. Materials and methods: a recipe for success. *Chest* 2008;133(1):291-3.
18. Glick M. You are what you cite: The role of references in scientific publishing. *J Am Dent Assoc* 2007;138:12-14.
19. Grieger MC. Authorship: an ethical dilemma of science. *Sao Paulo Med J* 2005 Sep 1;123(5):242-6.

20. Hernández-Sampieri R, Fernández-Collado C, Baptista-Lucio P. Metodología de la investigación. Cuarta edición. México, DF: McGraw-Hill Interamericana, 2006. Capítulo 7, Concepción o elección del diseño de investigación; p 157-231.
21. Hess DR. How to write an effective discussion. *Respir Care* 2004;49(10):1238-41.
22. icmje.org (Sitio de Internet). Philadelphia, PA, USA: International Committee of Medical Journal Editors; 2009 (Actualizado Septiembre 2008; consultado 06 de Junio del 2010). Disponible en: [http://www.icmje.org/urm\\_full.pdf](http://www.icmje.org/urm_full.pdf).
23. Kim S, Kim JH, Yoon S, Park YH, Kim HS. Clinical performance evaluation of four automated chemiluminescence immunoassays for hepatitis C virus antibody detection. *J Clin Microbiol* 2008;46:3919-23.
24. Kuldell NH. La Escritura Científica: Revisiones de colegas y revistas científicas, *Visionlearning* Vol. SCI (2s), 2004. (Consultado 19 de Junio del 2010). Disponible en: [http://www.visionlearning.com/library/module\\_viewer.php?mid=123&l=s](http://www.visionlearning.com/library/module_viewer.php?mid=123&l=s)
25. Lang TA. How to write, publish & present in the health sciences. Philadelphia: ACP Press; 2010. 385 p.
26. Marcovitch H. Misconduct by researchers and authors. *Gac Sanit* 2007;21(6):492-9.
27. Matthews JR, Matthews RW. Successful Scientific Writing. A step-by-step guide for the biological and medical sciences. Tercera edición. New York: Cambridge University Press, 2008. 240 p.
28. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF, for the QUOROM Group. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Lancet* 1999;354(9193):1896-900
29. Ochoa-Jiménez RJ, Arechavaleta R, Beltrán T, Celis A, Flores D, Contreras AM. True hepatitis C antibody appears less frequently in patients with type 2 diabetes mellitus than in individuals without diabetes. *Salud Pública Mex* 2010 (in press).
30. Pagano M, Gauvreau K. Fundamentos de bioestadística. Segunda edición. México, DF: Thomson learning, 2001. Capítulo 2, Presentación de datos; p 7-36.
31. Patrias K. Citing medicine: the NLM style guide for authors, editors, and publishers [Internet]. 2nd ed. Wendling DL, technical editor. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2007 [updated 2009 Oct 21; cited Year Month Day]. Available from: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>.
32. Peat J, Elliott E, Baur L, Keena B. Scientific writing, easy when you know how. London: BMJ Books, 2002. 292 p.
33. Provenzale JM. Ten principles to improve the likelihood of publication of a scientific manuscript. *Am J Roentgenol* 2007;188(5):1179-82.
34. Ramón y Cajal S. Advice for a young investigator. Cambridge: A Bradford Book. The MIT Press: 1999. 150 p.
35. Sahu DR, Abraham P. Authorship: rules, rights, responsibilities and recommendations. *J Postgrad Med* 2000;46(3):205-10.
36. Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Obstet Gynecol* 2010;115(5):1063-70.
37. Siegel P, Z adn Goodman RA. Successful Scientific Writing Course. Guadalajara, Jalisco, México. 2006.
38. Sivapathasundharam B. Authorship. *Indian Journal of Dental Research* 2008;19(1):1.
39. Tomaska L. Teaching how to prepare a manuscript by means of rewriting published scientific papers. *Genetics* 2007;175(1):17-20.
40. Yang JT. An outline of Scientific Writing for Researchers with English as a Foreign Language. Singapore: World Scientific; 1999. 144 p.

## Anexos



## XXIV

### Diferencias entre inglés americano y británico (*American and British English spelling differences*)

Existen diferencias entre el inglés que se escribe en el Reino Unido/Europa y el que se usa en Estados Unidos de América y México; en Canadá y Australia, se emplean algunas palabras del inglés americano y otras del británico. Estas diferencias, por supuesto se notan en las revistas científicas del área de la salud; los editores de algunas revistas

europeas (por ejemplo, *diabetologia*) piden que los manuscritos enviados para considerar su publicación, empleen el estilo británico.

A continuación, se presentan en orden alfabético los términos frecuentemente usados en manuscritos científicos del área de la salud, en el estilo americano, británico y la traducción al español.

<i>Americano</i>	<i>Británico</i>	<i>Español</i>
Aging	Ageing	Envejecimiento
Air-	Aero-	Prefijo para "aereo"
Aluminum	Aluminium	Aluminio
Analog	Analogue	Análogo
Analyze	Analyse	Analizar
Anemia	Anaemia	Anemia
Anesthesia	Anaesthesia	Anestesia
Behavior	Behaviour	Conducta
Behoove	Behove	Incumbir
Catalyze	Catalyse	Catalizar
Center	Centre	Centro
Cesium	Caesium	Cesio
Color	Colour	Color
Counselor	Counsellor	Consejero
Diarrhea	Diarrhoea	Diarrea
Dr.	Dr (Sin punto)	Abreviatura de doctor
Enrollment	Enrolment	Reclutamiento
Esophagus	Oesophagus	Esófago
Estrogen	Oestrogen	Estrógeno
Fiber	Fibre	Fibra
Flavor	Flavour	Sabor
Fulfillment	Fulfilment	Cumplimiento

<i>Americano</i>	<i>Británico</i>	<i>Español</i>
<i>Gender</i>	<i>Genre</i>	Género
<i>Goiter</i>	<i>Goitre</i>	Bocio
<i>Gynecology</i>	<i>Gynaecology</i>	Ginecología
<i>Harbor</i>	<i>Harbour</i>	Puerto o albergar
<i>Hemophilia</i>	<i>Haemophilia</i>	Hemofilia
<i>Hydrolize</i>	<i>Hydrolyse</i>	Ocurrir hidrólisis
<i>Leukemia</i>	<i>Leukaemia</i>	Leucemia
<i>Licorice</i>	<i>Liquorice</i>	Orozuz, anís
<i>Liter</i>	<i>Litre</i>	Litro
<i>Meter</i>	<i>Metre</i>	Metro (unidad de longitud)
<i>Miter</i>	<i>Mitre</i>	Mitra
<i>Mustache</i>	<i>Moustache</i>	Bigote
<i>Naïveté</i>	<i>Naivety</i>	Pureza
<i>Neighbor</i>	<i>Neighbour</i>	Vecino
<i>Niter</i>	<i>Nitre</i>	Nitrato
<i>Orthopedic</i>	<i>Orthopaedic</i>	Ortopédico
<i>Pediatric</i>	<i>Paediatric</i>	Pediátrico
<i>Paralyze</i>	<i>Paralyse</i>	Paralizar
<i>Saber</i>	<i>Sabre</i>	Sable
<i>Signaling</i>	<i>Singalling</i>	Señalización
<i>Skeptic</i>	<i>Sceptic</i>	Escéptico
<i>Specialty</i>	<i>Speciality</i>	Especialidad
<i>Smelled</i>	<i>Smelt</i>	Pretérito de “oler”
<i>Traveler</i>	<i>Traveller</i>	Viajero

Fuente: Wikipedia. Disponible en [http://en.wikipedia.org/wiki/American\\_and\\_British\\_English\\_spelling\\_differences](http://en.wikipedia.org/wiki/American_and_British_English_spelling_differences); accesado 15 de Enero del 2010).

## XXV

# Lista de palabras y frases útiles para la redacción de artículos científicos

### INGLÉS

***As previously stated, ...***  
***...although this finding has not been confirmed.***  
***Based on our study,...***  
***Besides,...***  
***By infrastructure reasons...***  
***However, ...***  
***In a paper by...***  
***In an opposite sense, ...***  
***In conclusion,...***  
***Interestingly...***  
***It must be emphasized...***  
***Moreover***  
***No specific criteria have been established...***  
***On the other hand, ...***  
***Our findings have important implications...***  
***Our proposal is only applicable...***  
***Our study shows that...***  
***Previous recommendations suggest...***  
***Several studies have found that...***  
***The robustness of our study derives from...***  
***There is a clear relationship between...***  
***There was significant difference in...***  
***These findings support...***  
***This approach can improve...***  
***This is the first study...***  
***This means that...***  
***To date...***  
***To our best knowledge...***  
***We conducted a study to...***  
***We found significantly difference that...***  
***We hypothesized that...***  
***We previously demonstrated that...***

### ESPAÑOL

Como se afirmó previamente, ...  
...aunque este hallazgo no se ha confirmado.  
Con base en nuestro estudio, ...  
Además, ...  
Por razones de infraestructura ...  
De cualquier manera, ...  
En un artículo escrito por ...  
En sentido opuesto, ...  
En conclusion, ...  
En forma interesante ...  
Debe destacarse que ...  
Aún más ...  
No se han establecido criterios claros ...  
Por otra parte, ...  
Nuestros hallazgos tienen implicaciones importantes ...  
Nuestra propuesta es solo aplicable ...  
Nuestro estudio muestra que ...  
Recomendaciones previas sugieren que ...  
Varios estudios han encontrado que ...  
La fuerza de nuestro estudio deriva de ...  
Existe una clara relación entre ...  
Hubo diferencia significativa en ...  
Estos hallazgos apoyan ...  
Este enfoque puede mejorar ...  
Este es el primer estudio ...  
Esto significa que ...  
A la fecha ...  
Hasta donde sabemos ...  
Realizamos un estudio para ...  
Encontramos diferencia significativa en ...  
Hipotetizamos que ...  
Previamente demostramos que ...

## ESPAÑOL

A la fecha...  
 Además,...  
 Aún más...  
 ...aunque este hallazgo no se ha confirmado.  
 Como se afirmó previamente, ...  
 Con base en nuestro estudio,...  
 De cualquier manera, ...  
 Debe destacarse que...  
 En conclusion,...  
 En sentido opuesto, ...  
 En un artículo escrito por...  
 Encontramos diferencia significativa en...  
 Este enfoque puede mejorar...  
 Este es el primer estudio...  
 Esto significa que...  
 Estos hallazgos apoyan...  
 Existe una clara relación entre...  
 Hasta donde sabemos...  
 Hipotetizamos que...  
 Hubo diferencia significativa en...  
 La fuerza de nuestro estudio deriva de...  
 No se han establecido criterios claros...  
 Nuestra propuesta es solo aplicable...  
 Nuestro estudio muestra que...  
 Por otra parte, ...  
 Por razones de infraestructura...  
 Previamente demostramos que...  
 Realizamos un estudio para...  
 Recomendaciones previas sugieren que...  
 Varios estudios han encontrado que...

## INGLÉS

**To date...**  
**Besides,...**  
**Moreover...**  
**...although this finding has not been confirmed.**  
**As previously stated, ...**  
**Based on our study,...**  
**However, ...**  
**It must be emphasized...**  
**In conclusion,...**  
**In an opposite sense, ...**  
**In a paper by...**  
**We found significantly difference that...**  
**This approach can improve...**  
**This is the first study...**  
**This means that...**  
**These findings support...**  
**There is a clear relationship between...**  
**To our best knowledge...**  
**We hypothesized that...**  
**There was significant difference in...**  
**The robustness of our study derives from...**  
**No specific criteria have been established...**  
**Our proposal is only applicable...**  
**Our study shows that...**  
**On the other hand, ...**  
**By infrastructure reasons...**  
**We previously demonstrated that...**  
**We conducted a study to...**  
**Previous recommendations suggest...**  
**Several studies have found that...**



## XXVI

### Acerca de los autores

La Maestra en Ciencias Ana María Contreras se graduó como Médico Cirujano en la Universidad de Guadalajara y realizó su Especialidad en Medicina Interna en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición “Salvador Zubirán”. Fue distinguida por la Coordinación de Investigación en Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social con una beca para realizar una estancia en investigación en la Universidad de Harvard (de 1999 a 2001) en donde realizó estudios moleculares del virus de hepatitis C con aportaciones originales al conocimiento científico (PNAS USA 2001, J Virology 2002, Gastroenterology 2002). Actualmente cursa el Doctorado en Ciencias de la Salud Pública. Sus aportaciones más importantes al conocimiento científico en el área de la hepatitis se encuentran en las publicaciones “Nueva estrategia para el diagnóstico de la hepatitis C en personas asintomáticas” (*Rev Invest Clin* 2006), “Hepatitis C Intrassay correlation: Is retest in Duplicate necessary” (*Transfusión* 2007), “Redescubriendo el anticuerpo de hepatitis C: Nuevas estrategias de escrutinio y diagnóstico” (*Gaceta Médica* 2007), “Very Low Hepatitis C Antibody Levels Predict False Positive Results and Avoid Supplemental Testing” (*Transfusión* 2008), “Overestimation of HCV Prevalence by Assessing Positive Anti-HCV



Results Only” (*Arch Intern Med* 2009) y “High Antibody Level: An Accurate Serological Marker of Viremia in Asymptomatic People with Hepatitis C infection” (*Transfusión* 2010).

Desde hace ocho años es la Coordinadora de Investigación en Salud en la Delegación Jalisco del Instituto Mexicano del Seguro Social y ha enfocado su esfuerzo en la formación de recursos humanos en investigación para consolidar la “identidad del investigador mexicano” a través del “Taller de Redacción de Artículos Científicos en el Área de la Salud”.

Rodolfo Ochoa Jiménez se graduó como Médico Cirujano y Partero en la Universidad de Colima, con constancia de alto rendimiento académico por el Ceneval en el año 2000. Obtuvo diploma de Especialista en Medicina Interna en el Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social y la Universidad de Guadalajara en el 2005, y el grado de Maestro en Ciencias Médicas en la Universidad de Colima en el 2009. Actualmente es responsable de la Clínica de Enfermedades de Transmisión Sexual del Hospital Regional de Colima y labora como internista en el Hospital General de Zona 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social en Colima. Es profesor adjunto en el “Taller de Redacción de Artículos Científicos en el Área de la Salud” y en las carreras de Medicina Integrada y de Medicina Interna de la Facultad de Medicina de la Universidad de Colima.

Entre sus publicaciones se encuentran: “Over-estimation of HCV Prevalence by Assessing Positive Anti-HCV Results Only” (*Arch Intern Med* 2009), “High Antibody Level: An Accurate Serological Marker of Viremia in Asymptomatic People with Hepatitis C infection” (*Transfusion* 2010). Es co-autor del trabajo “Nivel alto del anticuerpo de hepatitis C: Un nuevo marcador serológico de viremia en personas asintomáticas con hepatitis C”, ganador del premio Jorge Rosenkranz 2009 y su



tesis de maestría “El índice de reactividad alto del inmunoensayo confirma la infección por VIH-1 y permite un algoritmo diagnóstico más eficiente” fue premiada con el primer lugar de la categoría clínica en el Congreso Internacional de Hospitales Civiles 2010. Es un entusiasta investigador clínico joven.



*Manual de Redacción Científica*  
*Escribir artículos científicos es fácil, después de ser difícil:*  
*Una guía práctica*

se terminó de imprimir en julio de 2010  
en los talleres de Ediciones de la Noche.

Guadalajara, Jalisco.

El tiraje fue de 600 ejemplares.

[www.edicionesdelanoche.com](http://www.edicionesdelanoche.com)



## Escribir Artículos Científicos es Fácil, después de ser Difícil: Una Guía Rápida

1

### Preparándose para la redacción del manuscrito

El **manuscrito** es el documento que redactan los autores de la investigación; se convertirá en el **artículo científico** en el momento de publicarse en una revista científica

1. Revise cuidadosamente los resultados para identificar **lo nuevo y lo útil de la investigación**.
2. Escriba en una o dos frases el **mensaje principal del artículo**.
3. Programe el tiempo para escribir (utilizar el **cronograma** del manual), 3-4 horas por día.
4. **Invite a uno o dos co-autores** para escribir el artículo.
5. **Elija una entre las dos o tres revistas** idóneas para la publicación del artículo, recuerde:
  - El **mensaje principal**.
  - Los **lectores de la revista**.
6. Si presentó el estudio de investigación como **tesis o trabajo libre** en cartel u oral, utilice la información, específicamente los cuadros o figuras y el texto ya redactado.
7. Revise cuidadosamente en versión impresa **la guía para autores** de la revista que eligió para el envío de su manuscrito; resuma los puntos más importantes y téngala siempre a la mano.
8. En forma adicional y para evitar retraso, **inicie con el llenado de los siguientes formatos** que acompañarán al manuscrito:
  - Aceptación de autoría
  - Cesión de derechos de autor
  - Declaración de conflictos de interés
9. Revise **2 o 3 artículos recientes de la revista** que eligió, los usará como ejemplo para imitar el formato del texto, cuadros y figuras.
10. Elija artículos publicados por otros autores, de la mejor calidad posible, sobre el **mismo tema** de su manuscrito o con el **mismo diseño metodológico**.

Contreras AM, Ochoa-Jiménez RJ, 2010



## Escribir Artículos Científicos es Fácil, después de ser Difícil: Una Guía Rápida

3

### RESULTADOS:

**Propósito: Describir los resultados del análisis de datos que sean esenciales para el objetivo del estudio.**

1. Redacte el texto con base en los cuadros y figuras, en secuencia lógica.
2. Use la nemotecnia **DECIR**
  - D**escriba los hallazgos de la investigación (no los métodos).
  - E**nfatice lo más relevante (relaciones entre variable dependiente e independiente).
  - C**omplete la información que no se muestra en los cuadros o figuras.
  - I**nterprete los cuadros y figuras.
  - R**ellene con las ideas faltantes en el texto.
3. Considere hacer subsecciones, ver sección de material y métodos
4. Verifique la uniformidad en todas las cifras en el texto, cuadros y figuras.
5. No inicie frases con números o símbolos; es mejor que redacte en texto.
6. No repita en el texto lo que se describe en cuadros y figuras.
7. Decida cuales cuadros y figuras incluirá en el manuscrito (recuerde el **mensaje principal**).

Contreras AM, Ochoa-Jiménez RJ, 2010

## Escribir Artículos Científicos es Fácil, después de ser Difícil: Una Guía Rápida

2



### Inicie la redacción del manuscrito:

1. **¡Empiece a escribir!** No trate de hacerlo perfectamente desde la primera vez, recuerde: **“no hay buenos escritores, solo buenos re-escritores”**.
2. Las **características** generales del manuscrito son:

Software	Word (u otro procesador de texto)
Extensión en palabras	2700-4000 (promedio 3000 a 3500)
Extensión en paginas del manuscrito	20- 35
Tipo de letra	Times New Roman o Arial
Interlineado	Doble párrafo
Márgenes	Una pulgada
Margin derecho	Sin justificar
Numero de cuadros y/o figuras	5 a 6

3. Planee un período de **“inducción” mental** (20 a 30 minutos) para enfocar la atención en el manuscrito.

Contreras AM, Ochoa-Jiménez RJ, 2010

## Escribir Artículos Científicos es Fácil, después de ser Difícil: Una Guía Rápida

4



### CUADROS Y FIGURAS:

1. Recuerde, un cuadro o figura adecuado muestra, con orden, el mayor número de ideas en la menor cantidad de espacio.
2. Imite el formato de cuadros y figuras de la revista elegida (colores, líneas, títulos, variables incluidas y números decimales).
3. Numere los cuadros y figuras consecutivamente.
4. Redacte un título breve, informativo y preciso para cada cuadro y figura.
5. Elabore pies de cuadros y figuras con notas y abreviatura.
6. El numero total recomendado de cuadros y figuras es de 6 (por ejemplo, 2 y 4, 3 y 3).

Contreras AM, Ochoa-Jiménez RJ, 2010

**“Escribir Artículos Científicos es Fácil, después de ser difícil”  
Una Guía Rápida**

5



**RESUMEN:**

**Propósito: Destacar las ideas más importantes de las principales secciones del artículo.**

1. Introducción: Describa brevemente el contexto del estudio.  
Objetivo: Defina el propósito relacionado con el mensaje principal.  
Material y métodos: Describa los procedimientos.  
Resultados: Presente los hallazgos relacionados con el mensaje principal.  
Conclusión: Establezca la conclusión(es) relacionada con el mensaje principal.
2. Asegúrese de que no excede la extensión indicada por la revista (número de palabras).
3. Incluya 3-10 palabras clave que permiten la clasificación del artículo en las bases de datos electrónicas.

Contreras AM, Ochoa-Jiménez RJ, 2010

**“Escribir Artículos Científicos es Fácil, después de ser difícil”  
Guía rápida para redacción de artículos científicos**

7



**MATERIAL Y MÉTODOS:**

**Propósito: Describir la forma en que se recabaron, organizaron y analizaron los datos relacionados con el objetivo del estudio**

1. Describa en forma ordenada y cronológica lo que se hizo (no lo que se encontró)
2. Organice el material en secciones; elija de las siguientes las adecuadas para su manuscrito:
  - \*Descripción general del estudio
  - \*Contexto y población
  - \*Criterios de selección
  - \*Definiciones
  - \*Mediciones (o pruebas de laboratorio)
  - \*Intervención
  - \*Seguimiento
  - \*Análisis estadístico
  - \*Aspectos éticos

Contreras AM, Ochoa-Jiménez RJ, 2010

## Escribir Artículos Científicos es Fácil, después de ser Difícil: Una Guía Rápida

6



### INTRODUCCIÓN:

**Propósito: Resumir la justificación del estudio.**

1. Redactarla en uno a tres párrafos; en un párrafo explicar lo que se sabe del tema; otro párrafo para describir lo que no se sabe y en otro lo que va a aportar el estudio (secuencia variable de párrafos, a criterio del autor).
2. Usar verbos en tiempo presente simple o presente perfecto.
3. Citar 10-15 referencias estrictamente relacionadas con el mensaje principal.
4. No incluir nombres de los autores de las referencias citadas en el texto.
5. No incluir resultados del estudio.
6. La última frase debe ser el objetivo del estudio.

Contreras AM, Ochoa-Jiménez RJ, 2010

## Escribir Artículos Científicos es Fácil, después de ser difícil Una Guía rápida

8



### DISCUSIÓN:

**Propósito: Interpretar los resultados del estudio y establecer las conclusiones relacionadas con el mensaje principal**

1. Prepárese a ser creativo: un artículo científico es una “obra de arte intelectual”
2. Estructure la discusión en 5 a 6 párrafos:
  - Párrafo 1.** Resalte el mensaje principal y los resultados que lo apoyan
    - Describa el resultado(s) y la conclusión en relación con el mensaje principal del estudio
    - Explique claramente los resultados que fundamentan la conclusión principal
  - Párrafos 2 y 3.** Compare los resultados de su estudio con los resultados publicados por otros autores y establezca su postura
  - Párrafo 4.** Describa los resultados secundarios y compare con lo publicado por otros autores
  - Párrafo 5.** Describa las fortalezas y debilidades del estudio
  - Párrafo 6.** Enfatique las conclusiones del estudio, recomendaciones para aplicar los resultados de la investigación y/o la necesidad de estudios futuros

Contreras AM, Ochoa-Jiménez RJ, 2010



**“Escribir Artículos Científicos es Fácil, después de ser difícil”  
Guía rápida para redacción de artículos científicos**

9



**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Verifique el listado de las citas del manuscrito; es más fácil si utiliza videoproyección para revisar el listado y el artículo original o cualquier otro documento científico que cita
2. Compare cuidadosamente cada referencia con la fuente original
3. Recuerda ¡eres lo que cita!



**TÍTULO**

1. Debe enfatizar lo nuevo y lo útil en relación con el mensaje principal del artículo
1. Incluya palabras con impacto; enfatizando el conocimiento científico que implica cambios relevantes en el conocimiento establecido
2. Verifique la guía de autor de la revista que eligió para cumplir con las recomendaciones específicas en la guía de autor y ejemplos de estilo)
3. Evite abreviaturas (excepto si el contexto y el estilo de la revista lo permiten).

Contreras AM, Ochoa-Jiménez RJ, 2010

**“Escribir Artículos Científicos es Fácil, después de ser difícil”  
Guía rápida para redacción de artículos científicos**

11



**REVISION POR PARES:**

1. Revise cuidadosamente los comentarios del editor y de los revisores  
Recuerde, la revisión por pares es una “discusión científica” acerca de su manuscrito
2. Si la respuesta es ACEPTADO o ACEPTADO CON MODIFICACIONES ¡felicidades!
3. Si la respuesta es RECHAZADO, prepárese para la segunda opción de revista
4. Espere hasta que deje de sentirse molesto, para responder a las modificaciones
5. En cualquiera de los casos, revise cuidadosamente los comentarios de los revisores
6. Realice esta revisión acompañado de un co-autor

Contreras AM, Ochoa-Jiménez RJ, 2010

**Escribir Artículos Científicos es Fácil, después de ser Difícil:  
Una Guía Rápida**

10



**ENVÍO DEL MANUSCRITO A LA REVISTA:**

1. Asegúrese que cada sección inicie en una página nueva y con el siguiente orden:  
Título, autores, resumen, introducción, material y métodos, resultados, discusión, agradecimientos, bibliografía, cuadros, leyendas de figuras y figuras
2. Envíe las figuras en el formato que indica la revista y con la mayor calidad de imagen posible
3. Envíe los formatos que acompañan al manuscrito:
  - Aceptación de autoría
  - Cesión de derechos de autor
  - Declaración de conflictos de interés
4. Para la carta de presentación, use un ejemplo del manual (ejemplos 21-23)
5. En el sitio Web de la revista introduzca todos los datos solicitados
6. Siempre mantenga la comunicación con el editor de la revista (e-mail, teléfono y fax)

Contreras AM, Ochoa-Jiménez RJ, 2010

**Escribir Artículos Científicos es Fácil, después de ser Difícil:  
Una Guía Rápida**

12



**EDICION DEL ARTÍCULO CIENTÍFICO:**

1. Revisión de Galeras: Únicamente tiene 48 horas para enviar las correcciones.  
El material necesario:
  - El artículo en versión de galeras impreso
  - Lápiz y marcador (para resaltar las correcciones)
  - Calculadora
  - Regla
2. Revise cuidadosamente todo el artículo en formato de galeras para detectar errores ¡¡ siempre los encontrará!!
3. Especialmente, tenga cuidado con los números absolutos, proporciones, porcentajes, etc.
4. Efectúe la revisión cuidadosamente y solicite a uno o dos coautores que hagan lo mismo.
5. Una vez que “señaló” los cambios en el artículo impreso, hágalos en el archivo digital.
6. Recuerde, si los autores no encuentran los errores en las galeras, los lectores los encontrarán.

Contreras AM, Ochoa-Jiménez RJ, 2010