

RIESGO DE TRANSMISION DE INFECCIONES POR VIA TRANSFUSIONAL

JORGELINA L. BLEJER¹, LUIS A. CARRERAS VESCIO², HORACIO J. SALAMONE¹¹Sección Medicina Transfusional, Departamento de Investigaciones Clínicas, Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, ICYCC, Fundación Favalaro; ²Servicio de Medicina Transfusional e Inmunohematología, Sanatorio Mater Dei, Buenos Aires

Resumen A pesar de la realización del tamizaje de marcadores serológicos de enfermedades de transmisión por vía transfusional, existen cuatro razones potenciales por las cuales dicha transmisión aún puede ocurrir: a) período de ventana, definido como el lapso durante el cual el donante está infectado con un virus pero los resultados de la pesquisa serológica son negativos, b) existencia de donantes asintomáticos portadores crónicos de una infección transmisible con resultados negativos, c) infecciones dadas por mutantes o cepas raras y d) los errores en el laboratorio. Las medidas para asegurar la seguridad transfusional de la sangre y sus componentes incluyen la utilización de donantes voluntarios, la selección del donante mediante cuestionarios e interrogatorio médico, la detección de marcadores serológicos de infecciones, el mantenimiento de registros de donantes rechazados, y más recientemente, la introducción de ensayos para detección de ácidos nucleicos. El riesgo potencial de transmisión de enfermedades por vía transfusional se puede estimar revisando los registros de las donaciones de sangre, los procedimientos de tamizaje realizados y la prevalencia de los marcadores en las poblaciones estudiadas. El hecho de poder estimar el riesgo de transmisión de infecciones por vía transfusional resulta de gran utilidad para monitorear la seguridad de las transfusiones sanguíneas y para proveer información que facilite la decisión médica para que un paciente reciba una transfusión alogeneica o para utilizar otras medidas terapéuticas. El tamizaje genómico de agentes infecciosos, especialmente virus, se ha hecho posible con el desarrollo de varias técnicas de amplificación de ácidos nucleicos. Estos métodos permiten la detección directa de los organismos con una sensibilidad varias veces mayor que los ensayos tradicionales.

Palabras clave: transfusión, tamizaje, riesgo, enfermedades transmisibles, infecciones

Abstract *The risks of transfusion-transmitted infections.* Although each donated unit of blood is tested for evidence of infection by specific agents, there are at least four potential reasons why transmission of these agents may still occur: a) the donor has negative laboratory test results during the early stages of infection, known as the window period, b) the existence of a chronic carrier state in which a clinically asymptomatic donor will persistently test negative on a screening assay, c) donors harbouring a mutant or atypical variant and d) laboratory errors when performing the screening tests. Measures to assure the safety of blood and blood components include use of voluntary donors, donor selection and questioning, laboratory testing for serological markers of infections, maintenance of registries of disqualified donors and, more recently, the introduction of direct testing for viral nucleic acids. All these measures must be accompanied by rigorous quality control systems. The potential risk of transfusion-transmitted infectious diseases can be estimated by reviewing the records of blood donations, the screening procedures and determining the prevalence of the serologic markers of infectious diseases. Accurate estimates of the risk of transfusion-transmitted infections are needed in order to monitor the safety of the blood supply and evaluate the yield and cost effectiveness of alternatives to allogeneic transfusion. Genomic screening for infectious agents, especially viruses, became possible with the development of various nucleic acid amplification techniques. They combine the advantages of direct detection of the organism with a sensitivity several orders of magnitude higher than that of traditional methods.

Key words: transfusion, screening, risk, transmitted diseases, infections

La transmisión de infecciones por vía transfusional (sangre y sus componentes y derivados plasmáticos) es una complicación de gran importancia en relación con la

morbimortalidad en receptores de sangre. La trascendencia de la infección radica en que donantes aparentemente sanos pueden tener infecciones, sobre todo virales, y en que frecuentemente no existe disponibilidad de tratamientos.

A lo largo del tiempo se fueron incrementando las medidas para disminuir el riesgo de transmisión de estas infecciones y en la actualidad, en los países desarrollados, es muy baja la posibilidad de desarrollar una enfermedad infecciosa como resultado de una transfu-

Recibido: 16-VII-2001

Aceptado: 26-VIII-2001

Dirección Postal: Dra. Jorgelina L. Blejer, Sección Medicina Transfusional, Fundación Favalaro, Av. Belgrano 1746, 1093 Buenos Aires, Argentina.
Fax:(54-11)4378-1242

e-mail: jblejer@ffavaloro.org

sión, particularmente cuando se la compara con otros riesgos derivados de las prácticas médicas.

A pesar del tamizaje de marcadores serológicos de enfermedades de transmisión por vía transfusional, existen cuatro razones por las cuales dicha transmisión aún puede ocurrir. La principal es la colecta de la donación de sangre durante el período de ventana, definido como el lapso durante el cual el donante está infectado con un virus pero los resultados de la pesquisa serológica son negativos. Un segundo factor es la existencia de donantes asintomáticos portadores crónicos de una infección transmisible con resultados persistentemente negativos en las pruebas de laboratorio. El tercer factor está dado por infecciones por mutantes o cepas no detectables por las pruebas utilizadas. Por último, podrían contribuir los errores técnicos en el laboratorio. Esta última razón es mínima, sobre todo por el incremento constante en automatización y controles de calidad; además, para que dicho error sea significativo tiene que producirse en una muestra seropositiva (falso negativo). Para el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) y el virus de la hepatitis B (HBV), por lo menos el 90% del riesgo es atribuible al período de ventana, siendo entre el 73-88% para el virus de la hepatitis C (HCV)¹.

Las medidas para aumentar la seguridad transfusional de la sangre y sus componentes incluyen la utilización de donantes voluntarios, la selección del donante mediante cuestionarios exhaustivos, intensificación del interrogatorio médico y formularios de autoexclusión, la utilización de reactivos de alta sensibilidad para detección de marcadores serológicos de infecciones, el mantenimiento de registros de donantes rechazados, y más recientemente, la introducción de ensayos para detección de ácidos nucleicos (NAT: nucleic acid amplification testing). Todos estos procedimientos deben estar acompañados por rigurosos sistemas de control de calidad.

La aplicación de criterios estrictos de transfusión, o sea la reducción en el número de transfusiones sanguíneas a un mínimo compatible con el uso apropiado de sangre y sus componentes, es otro de los medios muy importantes para control del riesgo.

Para mantener la seguridad de la transfusión sanguínea en relación con la prevención de infecciones, es importante también estar alerta ante la posible introducción de nuevos agentes debido a los constantes movimientos de migración de la población (por ejemplo enfermedad de Chagas, paludismo, etc.) o de agentes patógenos emergentes.

Por otra parte, además de incorporar nuevas pruebas para control de la seguridad transfusional, es necesario eliminar las que ya no son necesarias, para evitar el descarte injustificado de unidades y donantes potenciales. Existen ensayos con un bajo valor predictivo positivo para agentes para los cuales se desarrollaron pos-

teriormente pruebas específicas. Estos valores falsos positivos no causan sólo el descarte innecesario de sangre sino que generan problemas emocionales y psicológicos en los donantes.

En la mayoría de los países se estudia para cada donación la presencia de los siguientes marcadores serológicos: anticuerpos anti-HIV-1/2, anti-HCV, antígeno de superficie de HBV (HBsAg) y una prueba para sífilis. En algunos países se estudia además anti-HTLV-I/II, antígeno p24 para HIV (Ag p24) y otras pruebas como determinación de anti-HB_{core} para HBV y aminotransferasas séricas (ALT) como subrogantes. En nuestro país son obligatorias (Ley Nacional 22.990/83) las siguientes pruebas para enfermedades transmisibles: sífilis, brucelosis, Chagas (par serológico, de acuerdo con la Ley 22.360), anti-HIV-1/2, anti-HCV y HBsAg para HBV. Además, según las Normas de Medicina Transfusional de la Asociación Argentina de Hemoterapia e Inmunohematología, 5^o edición, 1997², son obligatorias las determinaciones para anti-HB_{core} para HBV, anti-HTLV-I/II y antígeno p24 para HIV.

En la Provincia de Buenos Aires, según las Normas Técnicas y Administrativas, 1999 de la Ley Provincial de Hemoterapia N° 11.725/95³ se deben realizar en muestras de cada donante estudios inmunoserológicos para sífilis, brucelosis, enfermedad de Chagas, HBV (HBsAg y anti-HB_{core}), HCV, HIV/SIDA (anti-HIV 1+2 y Ag p24) y para infección por HTLV (anti HTLV I y II). Para la enfermedad de Chagas se debe realizar el par serológico y los estudios para infección por HTLV y Ag p24 son obligatorios a partir de 1° de enero del año 2000.

El riesgo potencial de transmisión de enfermedades por vía transfusional se puede estimar revisando los registros de las donaciones de sangre, los procedimientos de tamizaje realizados y la prevalencia de los marcadores en las poblaciones estudiadas. Es de destacar que en nuestro país la mayoría de los donantes son de reposición, o sea que están presionados a efectuar la donación, y generalmente son de primera vez, y por lo tanto la prevalencia de marcadores para enfermedades transmitidas por vía transfusional es mayor que en los países desarrollados, en los cuales la mayoría de donantes son voluntarios y de repetición. Está demostrado que la prevalencia de infecciones transmisibles es mayor en donantes de primera vez que en los de repetición⁴.

Transmisión de virus por vía transfusional

La transmisión potencial de infecciones virales por vía transfusional fue reconocida desde hace más de 50 años. Aunque las primeras medidas adoptadas para disminuirla fueron dirigidas contra las hepatitis, no hay duda de que el HIV ha tenido la influencia más profunda en este campo.

Infecciones por hepatitis

En la actualidad está claro que la mayoría de los casos de hepatitis postransfusional (HPT) conocidos fueron causados por los virus HBV o HCV, pero se piensa que existen otros agentes virales aún no descubiertos responsables de algunos casos^{5, 6}. Desde los inicios de las transfusiones sanguíneas, se realizaron esfuerzos para prevenir estas infecciones, comenzando con el concepto de evitar la donación de personas con una historia de hepatitis previa y culminando con la utilización de NAT.

Desde los años 60 la frecuencia de transmisión de HPT declinó de más del 30% a niveles casi no detectables en estudios prospectivos⁷.

La secuencia de eventos que llevaron a esto fue: a) la transición gradual de donantes de sangre remunerados a voluntarios, b) el desarrollo de ensayos para HBV en los 70, c) la exclusión de donantes de alto riesgo para prevenir la transmisión de HIV a mediados de los 80, d) la implementación de pruebas de marcadores subrogantes para hepatitis noA-noB, e) el desarrollo de enzimoimmunoensayos (EIE) para anti-HCV en 1990, f) la introducción de mejoras en los EIE para anti-HCV y g) la implementación rutinaria de NAT.

Con respecto a la HBV, el HBsAg fue descubierto en 1969⁸, y en 1972 fue obligatorio su estudio en donantes de sangre⁹. Pero aunque las pruebas de rutina disminuyeron significativamente la incidencia de HBV postransfusional, aún queda una incidencia residual en donantes con pruebas negativas para HBsAg. Además, se encontró ADN de HBV en suero de pacientes con enfermedad hepática crónica con resultados negativos para HBsAg, y por otra parte, el HBV pudo transmitirse a chimpancés con sangre humana sin marcadores serológicos para HBV pero con ADN viral detectado por técnicas de biología molecular⁹.

En EE.UU., las donaciones de sangre se estudian para HBsAg y anti-HBcore. Basándose en la sensibilidad epidemiológica de estas dos pruebas y en las prevalencias, se estimó el riesgo residual en 1:250 000. Esto es compatible con las observaciones publicadas sobre la frecuencia de transmisión de HBV⁷. Por otra parte, Schreiber y colaboradores¹⁰ estimaron el riesgo residual de 1:63 000 por unidad, basándose en el período de ventana y la incidencia de nuevas infecciones.

En cuanto al papel cumplido por las pruebas subrogantes para detección de las hepatitis postransfusionales noA-noB (HPT-NANB), se introdujeron en los Bancos de Sangre de EE.UU., las pruebas de ALT y anti-HBcore. A finales de la década de los 70, dos estudios importantes indicaban que la proporción de pacientes receptores de transfusiones que desarrollaron HPT-NANB era mayor en aquellos que recibieron unidades provenientes de donantes con niveles altos de ALT (45%), que en las

obtenidas de donantes con niveles bajos de ALT (5%). Por otra parte, los receptores de unidades de donantes positivos para anti-HBcore tenían un riesgo 2 a 3 veces mayor de desarrollar HPT-NANB que los receptores de unidades negativas para este marcador. Estos trabajos indicaban que la realización de ensayos para estas pruebas subrogantes en donantes de sangre eliminaría el 30-50% de las HPT-NANB^{11,12}. Desafortunadamente, estas proyecciones optimistas no se concretaron y si bien el rango de seroconversión de HCV (principal causa de las HPT-NANB) disminuyó de un 0.52% a 0.36% por unidad transfundida después de implementar en 1987 la utilización de pruebas subrogantes, la población de donantes había sido modificada para reducir el riesgo de transmisión del HIV y fue ésta la razón principal de la disminución de HCV postransfusional¹².

En Europa son obligatorias las dos pruebas subrogantes en cuatro países (Bélgica, Francia, Luxemburgo y Portugal) mientras que en otros es obligatoria una o ninguna¹³.

En 1989 fue descubierto el HCV¹⁴, considerado el agente responsable de la mayoría de las HPT-NANB, y se fueron implementando EIE de mayor sensibilidad para detección de anticuerpos. El que primero se desarrolló, de 1° generación¹⁵, contenía un solo antígeno recombinante derivado del gen no estructural NS4, el c100-3. Este ensayo se comenzó a utilizar en 1990 en donantes de sangre en EE.UU. y aún antes en Japón¹². Donahue y colaboradores¹⁶ estudiaron una población de pacientes con cirugía cardíaca, que recibieron un total de aproximadamente 120 000 unidades de sangre. Utilizando EIE de 1° generación para HCV estimaron que el riesgo de transmisión del virus era de alrededor del 0.45% antes de la iniciación del tamizaje en donantes. Después de la implementación de pruebas subrogantes (ALT y anti-HBcore), el riesgo disminuyó al 0.15% por unidad transfundida, mientras que la implementación de la prueba de 1° generación redujo el riesgo al 0.03%.

El EIE de 1° generación para anti-HCV presentaba menor sensibilidad (entre el 70 y 80%) y un mayor porcentaje de falsos positivos que los siguientes, de 2° y 3° generación¹⁷, cuyas versiones incluyen un mayor número de péptidos¹⁸. Estas pruebas han reducido en forma importante el riesgo residual de transmisión por transfusión. Los ensayos de 2° generación contienen antígenos del core y del NS3 y los de 3° generación han agregado el NS-5¹⁸. Las pruebas de 2° y 3° generación comenzaron a utilizarse en 1992 y 1996 respectivamente¹².

Schreiber y col.¹⁰ estimaron que el riesgo de transmisión después de la implementación del EIE de 2° generación era de 1:103 000 por unidad transfundida. El período de ventana se calculó en un promedio de 82 días con esta versión y de 70 días al utilizar el EIE de 3° generación¹⁹, con una disminución del riesgo transfusional²⁰.

Se ha estimado que la detección de ARN del HCV reduce en 59 días el período de ventana²¹. Los niveles de HCV alcanzan rápidamente títulos altos, y es por eso que se pueden utilizar "pools" de sueros para detectar la mayoría de las muestras ARN positivas antes de la seroconversión²². El NAT para HCV reduciría en un 60-80% el período de ventana, detectando 1:150 000 a 1:200 000 donaciones infecciosas¹. En EE.UU., el riesgo de recibir una unidad infectada sería de 2.72 por millón²³.

Recientemente se ha desarrollado un EIE para detección de antígeno del *core* del HCV (HCV Ag)^{24,25}. La reducción del período de ventana sería equivalente a la obtenida con NAT. En Francia, el grupo de Couroucé²⁶ trabajó con muestras de pacientes hemodializados anti-HCV negativos y ARN positivos. El estudio de HCV Ag permitió la detección de HCV alrededor de un mes y medio antes que los EIE para anticuerpos y sólo dos días más tarde que el ARN.

En Polonia, el porcentaje de donantes reactivos para anti-HCV es similar al de nuestra población (0.53%). En un estudio realizado en 144 000 muestras identificaron dos positivas por NAT y negativas para anticuerpos que también resultaron positivas para HCV Ag²⁷. Concluyeron que este método resulta una alternativa aceptable para ser implementada con el fin de disminuir el riesgo de la transmisión de HCV en países en los cuales las técnicas de NAT resultan dificultosas de realizar por motivos económicos y logísticos.

En 1995, el Instituto Nacional de la Salud (NIH) de EE.UU.¹¹ llegó a las siguientes conclusiones con respecto a la utilización de pruebas subrogantes para la transmisión de HPT-NANB: a) La prueba de ALT debería ser discontinuada debido a la utilización de EIE específicos para HCV; b) El uso del anti-HB*core* debería continuar, ya no para prevenir la transmisión de HCV, sino porque puede actuar como marcador subrogante de la infección por HIV y para prevenir algunos casos de HBV postransfusional, ya que el anti-HB*core* puede estar presente durante el período de ventana de la infección aguda con HBV luego de la desaparición del HBsAg, pero antes de la aparición de anticuerpos protectores anti-HBs⁹. Algunos trabajos han demostrado que una pequeña proporción de donantes anti-HB*core* positivos son virémicos y por lo tanto infecciosos, esto significa que la utilización de esta prueba además de la detección de HBsAg es de utilidad²⁸.

En un estudio realizado en nuestra Sección de Medicina Transfusional utilizando 11 969 muestras de donantes consecutivos observamos que la sensibilidad del anti-HB*core* para detectar una donación positiva para HIV fue del 60% (de 15 muestras positivas para anti-HIV, 9 fueron reactivas para anti-HB*core*) y la prevalencia de donantes HIV positivos fue 53 veces mayor en la población anti-HB*core* reactiva que en el resto de los donan-

tes. La sensibilidad del anti-HB*core* en detectar una donación positiva para HTLV fue del 37.5% y para HCV 19.15%²⁹. Diversos estudios en poblaciones de donantes de repetición, muestran que la inclusión del ensayo de anti-HB*core* tiene valor limitado para incrementar la seguridad transfusional^{30,31}. Como ya mencionamos previamente, nuestra población de donantes es primordialmente de reposición y la prevalencia de donaciones anti-HB*core* fue del 2.84%, aproximadamente el triple que la informada en donantes de repetición³⁰; además, el porcentaje de donaciones anti-HIV positivas en el grupo de donantes anti-HB*core* reactivos fue del 2.65% mientras que es del 0.18% en donantes de repetición³⁰. Todos estos resultados sugieren que en nuestra población de donantes, la prueba para detección de anti-HB*core* sería útil para prevenir otras infecciones transmisibles por vía transfusional.

El descarte de unidades debido a niveles elevados de ALT ha resultado siempre problemático debido a la inespecificidad de la prueba, ya que el consumo de alcohol, obesidad y otros factores no relacionados con enfermedades transmisibles por transfusión pueden dar lugar al aumento enzimático llevando a una exclusión innecesaria del donante³². En un estudio realizado por nosotros en 125 donantes con ALT elevadas sin marcadores serológicos de hepatitis virales, se observó que más del 80% eran alcohólicos u obesos y tenían signos ecográficos de esteatosis hepática, y por lo tanto la mayoría de las unidades de donantes con ALT elevadas no deberían ser descartadas³³.

Además, las ALT permanecen en un rango normal por un largo período durante la fase de preseroconversión de HBV, aunque los donantes son infecciosos y también en los casos crónicos con bajo título de HBsAg. El único beneficio de la prueba sería la identificación de agentes infecciosos desconocidos causantes de un pequeño porcentaje de hepatitis postransfusionales, pero el riesgo de transmisión de estos agentes por donantes con ALT elevadas sería muy bajo²⁸.

El valor predictivo de una prueba subrogante depende de la prevalencia del agente en una determinada población. Por ejemplo, la detección de anti-HB*core* tuvo un importante valor predictivo de infección por HIV en homosexuales de San Francisco pero es mínimo en una población de donantes voluntarios de repetición³⁴.

Existen evidencias de que aún ocurren algunas hepatitis residuales entre receptores de sangre que no estarían asociadas con infecciones por ninguno de los virus de hepatitis conocidos. Tampoco parece posible relacionar estas infecciones con los otros virus relacionados a hepatitis identificados recientemente, el virus de la hepatitis G (HGV), TTV o SEN-V⁷.

El virus de la hepatitis A (HAV) es capaz de ser transmitido por vía transfusional, pero la probabilidad de que esto suceda es mínima ya que causa una infección agu-

da y la fase virémica es muy corta. Hay pocos casos descritos en la literatura^{12, 35} y se estimó que el riesgo de transmisión por vía transfusional es de 1 en un millón³⁶. Teóricamente, la detección de ALT podría ser útil en reducir el riesgo de HAV postransfusional, pero en la práctica la elevación de esta enzima cubriría sólo un período de infectividad muy pequeño¹².

El virus de la hepatitis D es incompleto y requiere del HBV para su replicación. Es transmitido primariamente por contacto parenteral y las medidas para prevenir la transmisión de HBV son efectivas también para este virus¹².

El virus de la hepatitis E presenta un modo de transmisión predominantemente por vía entérica fundamentalmente en países en desarrollo. Como existe un período corto de viremia, pero no un estado de portador crónico, hay un pequeño riesgo de transmisión por transfusiones de sangre y principalmente por derivados plasmáticos³⁷.

Infecciones por retrovirus

HIV

Las primeras informaciones acerca del SIDA implicaban que la enfermedad tenía etiología infecciosa y las medidas iniciales para reducir el riesgo de transmisión por transfusión fueron las de reducir la obtención de sangre de individuos con factores de riesgo de la enfermedad.

Busch y colaboradores³⁸ estimaron que el riesgo de contraer una infección de HIV por vía transfusional en San Francisco a principios de la década de los 80 era del 1.2% por unidad transfundida. También describen que este riesgo disminuyó notoriamente al final de la década, al 0.2%, como resultado de los esfuerzos de educar a los individuos pertenecientes a poblaciones de riesgo para evitar la donación de sangre. En 1987 se estimó que la selección de los donantes, su educación y autoexclusión llevó a que 49 de 50 personas infectadas con HIV desistan de donar sangre³⁹.

El reconocimiento del HIV como agente etiológico del SIDA dio lugar al desarrollo de pruebas de EIE para detección de anticuerpos para el virus⁴⁰⁻⁴². Los mismos fueron utilizados en EE.UU. a partir de marzo de 1985 para tamizaje en donantes de sangre³⁸. Se demostró que la mayoría de los individuos infectados tenía factores de riesgo, razón por la cual se incrementaron las medidas referidas al cuestionario pre-donación⁴³. Ambos factores fueron responsables de una disminución importantísima en la transmisión de HIV por vía transfusional.

De todas maneras, se continuaron describiendo infecciones asociadas a transfusión. Esto se atribuyó en gran parte a la presencia de virus en circulación previamente a la aparición de una respuesta detectable de anticuerpos; la utilización de sangre obtenida en este período de ventana resultaría en la transmisión de la infección.

Para determinar la extensión de este período de ventana se desarrollaron estudios retrospectivos utilizando modelos matemáticos en donantes de repetición estableciendo la relación entre la infectividad y el intervalo entre dos donaciones. La estimación de acuerdo a los mismos en 1990 fue de 42-45 días con los ensayos de 2° generación que utilizaban antígenos recombinantes^{20, 44}. El aumento en la sensibilidad de los ensayos (3° generación, que detectan IgM además de IgG) redujo posteriormente el período de ventana a aproximadamente 22 días²⁰ y el riesgo residual en EE.UU. se estimó en 1:450 000 a 1:660 000^{10, 45}.

Es interesante destacar la importancia de la variación genética del HIV relacionada con la seguridad en la medicina transfusional. El virus puede ser transmitido si un donante está infectado con una variante genética atípica que no resulta detectada por los ensayos utilizados comúnmente en el tamizaje. El HIV-1 se clasifica filogenéticamente en los grupos M y O, el grupo M es además dividido en al menos ocho subtipos designados de la A a la H. Estos subtipos presentan diferente distribución geográfica. El predominante en EE.UU. es el B y es por eso que los ensayos comerciales utilizaron inicialmente lisados de HIV-1 subtipo B como antígeno. Estas pruebas resultaron extremadamente sensibles para detectar infecciones causadas por HIV-1 A a H, pero no pueden detectar algunas muestras de variantes como HIV-1 grupo O y HIV-2²⁰.

El HIV-2 fue descubierto en 1985 en Africa Occidental⁴⁶. El HIV-1 y el HIV-2 presentan una homología del 50% en sus ácidos nucleicos y más del 90% de los sueros de personas infectadas con HIV-2 son positivos en los ensayos basados en HIV-1. A partir de 1992 se utilizaron ensayos que utilizaban antígenos para ambos virus en la rutina del tamizaje en donantes de sangre²⁰.

En 1994, investigadores franceses informaron que algunas personas infectadas con una variante endémica en países de Africa Central como Camerún y Gabón (HIV-1 grupo O), eran negativos en ensayos para detección de anticuerpos para HIV-1 y para HIV-1/HIV-2⁴⁷. Luego fueron desarrollados los ensayos para detección de personas infectadas con el grupo O.

Posteriormente se implementó en EE.UU. el estudio del Ag p24. En febrero de 1995, la Asociación Americana de Bancos de Sangre (AABB) manifestó su apoyo a la autorización e implementación del tamizaje de Ag p24 en donantes de sangre y en 1996 se estableció la obligatoriedad de realización de la prueba. Estudios basados en paneles de seroconversión sugirieron que el tamizaje para Ag p24 reduciría el período de ventana a 16 días⁴⁸.

Es interesante destacar, que cuando se inició el estudio de Ag p24 en donantes de sangre se esperaba encontrar una disminución del riesgo de transmisión de HIV de un 27%²⁰ pero la frecuencia de detección ha sido

sólo de un caso en 9 000 000 (sólo el 17% de la predicción)¹. Es posible que el hallazgo de tan pocas unidades con antígeno positivo y anticuerpo negativo se deba a que en la fase antigenémica, los síntomas clínicos de la infección, induzcan al potencial donante a no realizar la donación.

En nuestro país, en un estudio realizado por dos Servicios de Medicina Transfusional con 100 137 muestras de donantes de sangre, 98 se confirmaron positivas para anti-HIV (0.098%) y de ellas 9 también fueron positivas para el Ag p24 (0.0898%). Sólo una fue reactiva para Ag p24 y negativa para anti-HIV siendo confirmada positiva por neutralización y detección ARN para HIV, mientras que las ocho restantes presentaban además anticuerpos anti-HIV⁴⁹. Aunque es necesario estudiar un mayor número de donantes, se podría considerar que el tamizaje para Ag p24 es una alternativa útil hasta poder implementar NAT en nuestro país.

En febrero de 1999, la Administración de Alimentos y Drogas (FDA) en EE.UU. instó a la comunidad relacionada con la medicina transfusional a desarrollar e implementar tecnologías para tamizaje en donantes de sangre con ensayos de NAT para HIV así como para HCV. En respuesta a este requerimiento, la AABB formó un grupo de trabajo integrado por miembros de varias instituciones (Cruz Roja Americana (ARC), Colegio de Patólogos Americanos, NIH, etc.) para cumplir con estos objetivos. La primera fase se basó en implementar el requerimiento europeo para productos manufacturados a partir de plasma y la segunda fase en aplicar esta nueva tecnología en Bancos de Sangre⁵⁰.

En EE.UU., se estima que 1.48 unidades por millón de donaciones escapan la detección por los ensayos serológicos para anti-HIV y p24. La implementación de NAT lo reduciría a 1.01 unidades por millón²³.

La utilización de NAT en "minipools" acortaría la ventana en un 32 a 41% (7 a 9 días menos que con la detección de anticuerpos por EIE de 3° generación). El riesgo de transmisión decrecería a 1:725 000 -1: 835 000¹.

Es de hacer notar que un experimento realizado recientemente en chimpancés sugiere que durante la fase temprana de la infección (período de eclipse) no habría infectividad en la sangre hasta que la presencia de virus pueda ser detectada por NAT y/o aislamiento viral⁵¹. Estudios previos en modelos animales habían indicado que durante un período después de la exposición al virus, el mismo replica en los tejidos linfoides regionales antes de diseminarse en sangre periférica⁵².

HTLV

El HTLV-I fue el primer retrovirus humano reconocido en 1980⁵³. Posteriormente fue aislado el HTLV-II⁵⁴.

El HTLV-I es endémico en el SO del Japón, el Caribe y África ecuatorial. Además, existen focos en poblacio-

nes negras de Colombia y Brasil, en indígenas en Colombia y Chile y en aborígenes de Australia Central⁵⁵. La infección con HTLV-II es prevalente entre drogadictos por vía endovenosa en EE.UU. y en Europa y es endémico en poblaciones indígenas americanas incluyendo Panamá, Colombia, Venezuela, Brasil, Argentina, Florida y Nueva Méjico⁵⁶.

El tamizaje en donantes de sangre para anticuerpos anti-HTLV-I fue iniciado en 1986 en Japón⁵⁷, y posteriormente se ha hecho obligatorio el tamizaje para HTLV en varios países como EE.UU., Francia y Holanda, entre otros⁵⁸⁻⁶⁰.

Los EIE originales utilizaban antígenos obtenidos de células infectadas con HTLV-I pero también detectaban HTLV-II ya que comparte un 65% de secuencias con el HTLV-I, posteriormente se adicionaron antígenos recombinantes específicos para HTLV-II³⁶.

Los riesgos para infección con HTLV-II son principalmente la utilización de drogas por vía endovenosa, mientras que para HTLV-I es predominantemente la residencia en áreas endémicas.

Para la transmisión por vía transfusional se describieron rangos de seroconversión del 44 al 82% en áreas endémicas en receptores de componentes infectados con HTLV-I⁶¹, mientras que fue menor en áreas no endémicas^{8, 62}. La probabilidad de transmisión disminuye cuanto mayor es el almacenamiento, y como estos virus infectan a linfocitos, no se transmiten por productos extracelulares como plasma fresco congelado y crioprecipitados^{8,63}.

El HTLV-I está asociado al menos con dos enfermedades, la leucemia T del adulto, la cual presenta un período de incubación prolongado, de 30-40 años, y una mielopatía asociada al HTLV-I, la paraparesia espástica tropical, cuyo período de incubación es de 3 a 5 años⁵⁹. La mayoría de las personas infectadas con el virus permanecen sanas, con un riesgo de adquirir la complicación hematológica del 2-4% y de desarrollar la mielopatía de menos del 1%. También ha sido asociado con uveítis⁶⁴. El HTLV-II no ha sido asociado hasta el momento en forma fehaciente con ninguna enfermedad.

Schreiber y colaboradores estimaron que el riesgo residual de infección con HTLV en EE.UU. es de 1 en 641 000 unidades. Esta estimación se basó en la incidencia de nuevas infecciones en la población de donantes junto con un período de ventana calculado sobre la base de individuos con exposición conocida al HTLV-I/II¹⁰.

Estudios previos en nuestro país han demostrado infección por HTLV en ciertos grupos de riesgo (hemofílicos, homosexuales e inmigrantes japoneses)⁶⁵. La prevalencia en donantes de sangre es de 0.045 a 0.07%^{66, 67} pero es muy importante destacar que en el norte de la Argentina es del 1.19%⁶⁸. También se han identificado individuos positivos para HTLV-II en ciertos grupos indígenas en el norte del país⁶⁹.

Infecciones por otros virus

Citomegalovirus (CMV)

Este virus en general no da lugar a enfermedad en el individuo inmunocompetente, pero puede resultar fatal en los inmunocomprometidos, incluyendo bebés prematuros de bajo peso, receptores de trasplantes, etc.

La primera asociación entre CMV y transfusión fue descrita en 1966 y a partir de ese momento fue evidente que mientras la mayoría de los pacientes expuestos a este virus desarrollaba infecciones asintomáticas o leves, una minoría, compuesta por pacientes inmunosuprimidos, sufría enfermedades severas⁷⁰.

La seroprevalencia de anti-CMV en la población general es elevada, del 50 al 100% en diferentes países, dependiendo de factores tales como nivel socioeconómico, edad, área geográfica, etc.⁷¹. Este hecho ocasiona que la disponibilidad de unidades seronegativas sea muy limitada.

En nuestra Sección la prevalencia en donantes de sangre es del 81.13 %, aumentando correlativamente con la edad, desde el 64.9% en el grupo de 18 a 20 años hasta el 95.12%, cuando el rango de edad es 61-65 años⁷².

La transmisión de CMV por vía transfusional está asociada sólo a componentes celulares y la eliminación de leucocitos en glóbulos rojos y concentrados plaquetarios reduce la posibilidad de transmisión de la infección⁹. En la actualidad, se utilizan para los pacientes susceptibles unidades filtradas, para reducir el número de linfocitos, y/o seronegativas para CMV⁷. La FDA define a una unidad como leucorreducida cuando contiene menos de 5×10^6 leucocitos/ml, lo cual se logra satisfactoriamente empleando filtros de tercera generación⁷⁰. La AABB recomienda el tamizaje serológico o la leucorreducción como métodos equivalentes para prevenir la transmisión de CMV, pero la FDA considera que esta equivalencia aún no está demostrada⁷⁰.

Parvovirus B19

Este virus es responsable de una variedad de manifestaciones clínicas que dependen del estado hematológico e inmunológico del huésped⁷³. La infección ocurre principalmente durante la niñez y la seroprevalencia aumenta con la edad hasta alcanzar valores mayores al 90% en la población adulta.

El riesgo de transmisión por vía transfusional varía con la incidencia de la infección, la cual sigue un curso estacional (es mayor a finales del invierno, inicios de la primavera) y varía en diferentes años³⁶. Estudios realizados con varios métodos indican que este agente está presente en sangre de 1:20 000 a 1:50 000 donantes pero en períodos de epidemias, la incidencia puede incrementarse hasta 1:260⁷⁴.

Aunque este virus puede causar enfermedad severa en fetos, individuos con anemias hemolíticas o hemoglobinopatías y en aquellos con inmunodeficiencias, sólo se han publicado tres casos de enfermedades asociadas con transmisión por vía transfusional o por trasplante⁷³. La incidencia de viremia del parvovirus B19 en donantes de sangre es muy baja⁷⁵ pero es suficiente para contaminar "pools" de plasmas utilizados para preparar concentrados terapéuticos^{76, 77}.

Virus emergentes

El desarrollo de nuevas tecnologías está llevando al descubrimiento de virus cuya relevancia en la medicina transfusional debe ser investigada.

Para evaluar la importancia de un nuevo virus a nivel transfusional se deben considerar una serie de criterios: transmisión por transfusión, patogenicidad, prevalencia en donantes de sangre, persistencia y disponibilidad de ensayos de tamizaje.

Desde 1995, se han identificado cuatro nuevos virus, para tres de los cuales se han llevado a cabo numerosos estudios (HGV, TTV y HHV-8) y más recientemente el SEN-V⁷⁸.

El HGV y el TTV fueron relacionados inicialmente con HPT-NANB, pero aún no pudieron ser asociados con esta patología^{79, 80}.

El HGV fue identificado en 1995-6^{81, 82}. No se pudo demostrar fehacientemente una asociación del mismo con hepatitis u otra enfermedad⁸³⁻⁸⁵. Trabajos previos no habían hallado evidencia de replicación del virus en hígado⁸⁶. Recientemente, Halasz y colaboradores⁸⁷ pudieron demostrar que el HGV replica en hepatocitos de donantes de sangre sin causar enfermedad hepática.

El tamizaje de donaciones de sangre para HGV no está indicado, ya que no hay evidencia de enfermedad causada por ese virus, el que tiene una prevalencia elevada en la población general²⁸.

En 1997 se identificó un nuevo virus en tres de cinco pacientes con hepatitis postransfusional en Japón, quienes eran negativos para todos los marcadores de virus de hepatitis conocidos⁸⁸. Los títulos de ADN viral se correlacionaban con los niveles de ALT. Además, se aisló el virus de hígado con títulos iguales o mayores a los hallados en los sueros correspondientes. Este virus se denominó TT por las iniciales del paciente del cual se aisló. Actualmente existe gran cantidad de estudios que sugieren que éste no es una causa significativa de enfermedad hepática^{89, 90}. Los primeros trabajos informaron que la prevalencia en la población general era baja pero con la utilización de técnicas de PCR más sensibles y mejores sebaadores, se demostró que en algunos países alcanzaba porcentajes mayores a 80%²⁸. Estas razones indican la falta de necesidad de su pesquisa en donantes de sangre.

Ambos virus (HGV y TTV) son transmisibles por transfusión⁹¹⁻⁹⁵, son persistentes^{96,97} y su prevalencia en donantes de sangre es elevada, entre el 1 y 5% para HGV⁹⁸ y 2-80% para TTV⁹⁹.

El SEN-V es un virus ADN de cadena simple, pequeño, sin envoltura, que podría causar HPT-NANB con niveles relativamente bajos de ALT⁷⁸.

Este virus fue aislado recientemente a partir de un paciente infectado con HIV y se identificaron ocho variantes, de las cuales dos, SENV-D y SENV-H, fueron estudiadas por Umemura y colaboradores¹⁰⁰ para investigar su papel en causar HPT-NANB. La incidencia de infección por este virus después de recibir transfusiones fue del 30% (en 86 pacientes sobre 286) a diferencia de un 3% en controles no transfundidos. El riesgo de transmisión aumentó proporcionalmente con el número de unidades transfundidas y la prevalencia en donantes de sangre voluntarios de EE.UU. fue del 1.8%.

Es interesante destacar que 11 de 12 pacientes (92%) con HPT-NANB fueron infectados con SEN-V en el momento de la transfusión, en comparación con 55 de 225 (24%) de receptores en las mismas condiciones que no desarrollaron hepatitis. Se observó además que en 31 receptores infectados, el virus persistió más de un año en el 45% y hasta 12 años en el 13% y que en algunos casos se pudo detectar ácido nucleico viral específico de SEN-V en hígado.

Existe por lo tanto una asociación muy importante entre el SEN-V y la HPT-NANB en comparación con los controles, pero esto no establece que este virus sea el agente causante de la misma, además la gran mayoría de los receptores infectados no desarrolló hepatitis¹⁰⁰.

El HHV-8 es un gama herpesvirus aislado en 1994 en pacientes HIV positivos afectados por el sarcoma de Kaposi (SK)⁷⁸. Posteriormente se demostró una gran correlación entre esta enfermedad neoplásica y el virus, tanto en pacientes HIV positivos como en negativos¹⁰¹. La célula blanco es el linfocito B y el virus es detectado además de en el 100% de las lesiones del SK, en el 50-100% de las células periféricas mononucleares de los pacientes⁷⁸.

En particular, la prevalencia más elevada se detectó en hombres homosexuales (10 a 30%) sugiriendo una transmisión sexual de la enfermedad, mientras que en donantes de sangre y poblaciones controles la prevalencia fue del 0-10%¹⁰². Es interesante destacar que en poblaciones africanas, la infección varía del 35 al 69% en donantes de sangre, independientemente del status de HIV⁷⁸.

Hasta el momento no se demostró la transmisibilidad del HHV-8 por sangre y otros derivados aunque esta posibilidad no puede ser excluida^{78, 103}.

El SK se describió con una frecuencia relativamente alta luego de trasplantes renales, cardíacos y pulmonares, lo que llevó a la sugerencia por parte de algunos

autores sobre la necesidad del estudio de HHV-8 en donantes de órganos⁷⁸.

Transmisión de priones por vía transfusional

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) está asociada a un número importante de otras enfermedades humanas y animales, las encefalopatías espongiformes transmisibles, que incluyen el *scrapie* en ovinos y la encefalopatía espongiforme bovina (EEB). Son enfermedades fatales que no tienen tratamiento, causadas por una proteína denominada prión, que se define como un agente patógeno infeccioso de estructura proteica, resistente a los procedimientos que modifican o hidrolizan los ácidos nucleicos¹⁰⁴.

La ECJ afecta al sistema nervioso central y se observa con mayor frecuencia en adultos de 50-75 años, su distribución geográfica es universal, su incidencia anual es de un caso por cada 1000 000 de habitantes y es similar en ambos sexos.

La primera descripción fue publicada por Jakob en 1921 en la que hace referencia a una publicación previa de Creutzfeldt¹⁰⁵.

La ECJ tiene un período de incubación muy largo, de más de 20 años, pero al momento de expresarse clínicamente su evolución es rápida, conduciendo a la muerte en menos de un año.

La transmisibilidad de ECJ se demostró en forma experimental en chimpancés en 1968¹⁰⁶ y en 1974 se describió por primera vez un caso iatrogénico de ECJ al que se le había realizado un trasplante de córnea; posteriormente se han descrito casos relacionados con trasplantes de duramadre, de tímpano y con el uso de electrodos intracerebrales contaminados. En la década de los 80 han aparecido casos relacionados con la administración parenteral de hormona del crecimiento y de hormona gonadotrópica. Además de los casos iatrogénicos, la mayoría de los casos de enfermedad son esporádicos (85-95%) y sólo unos pocos son familiares (10-15%)¹⁰⁷.

En 1996, Will y colaboradores¹⁰⁸ publicaron la aparición de ECJ en el Reino Unido, con hallazgos clínicos y neuropatológicos atípicos. Los pacientes eran 10 adultos jóvenes con una evolución clínica más larga que la clásica y la denominaron nueva variante de la ECJ (nvECJ). Se postuló que el agente responsable de esta variante podría ser el mismo prión responsable de la EEB¹⁰⁹. Existen algunos casos de personas con nvECJ que han sido donantes pero tomará muchos años encontrar evidencia de transmisión por vía transfusional, y no se puede excluir la posibilidad de que los riesgos de transmisión de nvECJ sean mayores que para ECJ¹⁰⁷.

A pesar de que aún no se ha demostrado la transmisión por vía transfusional de agentes como los causantes de ECJ^{107, 110-112} y nVECJ^{87, 113-115}, en algunos países se están implementando medidas de prevención.

Diversas publicaciones no pudieron establecer riesgos de transmisión a nivel transfusional. Durante los últimos 40 años, el uso de sangre y derivados sanguíneos ha aumentado considerablemente. Si la transfusión de sangre fuera una causa importante de ECJ sería de esperar un aumento en la incidencia de esta enfermedad, sin embargo la misma ha permanecido constante¹¹⁶. Además, la evidencia epidemiológica indica que aproximadamente 10-15% de las personas que desarrollaron ECJ clásica, fueron donantes de sangre, lo que significa que un número significativo de receptores habría sido transfundido con productos sanguíneos de pacientes incubando esta enfermedad¹¹².

En EE.UU., Holman y colaboradores¹¹⁷ observaron que desde 1979 hasta 1994, no hubo incremento en los casos de ECJ en personas que habían recibido gran cantidad de transfusiones (con hemofilia, anemia o talasemia). Además, durante el seguimiento de un paciente con ECJ, quien había sido un donante de sangre frecuente, ninguno de los 35 receptores de sus unidades desarrolló la enfermedad¹¹⁸. Otro estudio fue el seguimiento realizado por el Centro de Control de Enfermedades (CDC) y la ARC en 178 receptores de unidades de donantes que posteriormente desarrollaron ECJ. Nueve de esos receptores vivieron entre 13 y 24 años después de la transfusión y 41 más de 5 años, en ningún caso se observó ECJ¹¹⁹.

Tampoco se han descrito casos de ECJ en pacientes politransfundidos por 3 o 4 décadas. El CDC realizó un estudio sobre 24 pacientes con hemofilia severa quienes murieron con síntomas de enfermedades del sistema nervioso central. Los mismos habían recibido tratamiento por 15 a 23 años y en ningún caso se encontraron evidencias de ECJ¹²⁰.

A pesar de la falta de evidencia epidemiológica de transmisión de ECJ por vía transfusional, existen estudios en animales de experimentación y en humanos que indican que la sangre puede contener niveles bajos del agente infeccioso del ECJ¹²¹. Además se han publicado en Australia y Francia trabajos no muy bien documentados que indicarían transmisión de ECJ por transfusiones y por infusión de albúmina contaminadas¹⁰⁷. Recientemente fue descrito en Nueva Zelanda, que sangre de una oveja infectada con EEB transmitió la enfermedad por transfusión en otra oveja sana, la cual mostró signos de enfermedad 610 días después¹²².

Entre las medidas de precaución para prevenir el probable riesgo transfusional, se han introducido medidas en diversos países: a) Leucodepleción: se introdujo en el Reino Unido, Portugal y Luxemburgo; b) Inactivación: estudios preliminares indicarían que las técnicas de frac-

cionamiento, filtración y purificación reducirían la infectividad y c) Exclusión de donantes: en 1987 la FDA prohibió la donación de sangre de receptores de hormona de crecimiento de origen humano. En diciembre de 1994 recomendó que los productos plasmáticos que fueron manufacturados con sangre de donantes que posteriormente desarrollaron ECJ deberían ser dejados de distribuir y que médicos y receptores debían ser notificados en el caso de haber sido transfundidos con esos derivados. En 1997, la Guía Europea para preparación, uso y calidad de componentes sanguíneos adoptó las mismas medidas con respecto a la transmisión de ECJ por derivados plasmáticos y hemocomponentes. Finalmente, el boletín de la OMS de 1997¹²³ sugiere excluir de la donación a donantes tratados con extractos de glándulas pituitarias, donantes que tienen familiares con historia de ECJ, y donantes que han recibido injertos de duramadre¹⁰⁹.

Además, como la mayor parte de los casos de nVECJ ocurrieron en el Reino Unido, la residencia en dicho país se ha considerado como un factor de riesgo para transmisión de esta variante. Inicialmente en EE.UU. y Canadá, y con posterioridad en Austria, Japón y Nueva Zelanda, se tomó como medida de precaución la exclusión como donantes de las personas que han residido por 6 o más meses en el Reino Unido entre 1980 y 1996¹²⁴. La ARC estimó que así se reduce el número de donantes en un 2.2%. Además, sostiene que debe extenderse la exclusión como donantes a personas que hayan residido en Francia y otros países de Europa Occidental y también extender el período de exposición desde 1980 hasta el presente en lugar de hasta 1996. Ellos estiman que estos criterios reducirán el número de donantes de sangre en un rango del 5 a 6 %.

En nuestro país, según las Normas de Medicina Transfusional de la Asociación Argentina de Hemoterapia e Inmunohematología², son rechazados como donantes las personas que hubieren recibido hormona hipofisaria de crecimiento de origen humano y quienes hubieren recibido implante de meninges.

Transmisión de infecciones bacterianas por vía transfusional

Sífilis

La sífilis, cuyo agente etiológico es el *Treponema pallidum*, fue la primera enfermedad descrita como transmisible por vía transfusional, y las pruebas serológicas para la misma se han venido realizando rutinariamente en donantes de sangre por más de 50 años¹²⁵. En la actualidad, la transmisión de sífilis por esta vía es excepcional, no se publicaron casos desde 1969¹²⁵⁻¹²⁷. Este hecho se debe a varios factores, que incluyen la mejora en la selección de donantes, la aplicación uniforme de ensayos

serológicos y la refrigeración de los componentes, lo que ocasiona la muerte del microorganismo dentro de las primeras 72 horas¹²⁵. Por otra parte, el almacenamiento de las plaquetas a temperatura ambiente representaría un entorno más favorable para la supervivencia y crecimiento del *T. pallidum*.

Recientemente, en un estudio piloto preliminar, no pudo detectarse ADN de *T. pallidum* en 100 muestras de donantes con serología positiva para sífilis¹²⁸.

En 1995, el NIH¹¹ llegó a la conclusión de mantener el tamizaje de donantes para sífilis, principalmente por la capacidad potencial de las pruebas de servir como marcador subrogante de otras infecciones, especialmente HIV. Fue demostrado que en poblaciones de riesgo, como pacientes tratados por enfermedades de transmisión sexual, que la prevalencia de sífilis era mayor que en la población control¹²⁹. Lo mismo ocurre con drogadictos por vía endovenosa y homosexuales y también en donantes de sangre con marcadores para HIV o VHB. A pesar de esto, existen estudios consistentes que indicaron que los ensayos para sífilis tendrían muy poco valor como marcador subrogante, ya que identificarían menos de una donación en período de ventana para HIV anualmente en EE.UU, y el valor predictivo para infecciones por HBV, HCV y HTLV sería también bajísimo¹²⁵. La actual utilización de NAT disminuye aún más el valor subrogante de esta prueba.

Por lo tanto, en poblaciones de donantes de baja prevalencia para HIV, HBV y HCV, es difícil de justificar el valor subrogante de una prueba para sífilis, mientras que en poblaciones de mayor prevalencia la realización de este tamizaje sería más sencillo de justificar. Como la prevalencia de esta enfermedad también es mayor en estas poblaciones, el valor de su tamizaje para prevenir la transmisión de la enfermedad por vía transfusional sería más claro, siendo además ventajoso a nivel de salud pública.

Brucelosis

La brucelosis es una zoonosis distribuida mundialmente¹³⁰. Los agentes causales son cocobacilos del género *Brucella*. Las especies más comunes son *B. abortus*, *B. melitensis*, *B. ovis*, etc.

En algunos países, entre ellos el nuestro, se considera como un agente con riesgo de transmisión por vía transfusional, pero sólo hay un trabajo en la literatura publicado en 1976 que menciona esta probabilidad¹³¹.

En Argentina, la prevalencia general en donantes de sangre fue estimada en 0.94% en el período 1987-1992¹³². Recientemente, en un banco de sangre de la ciudad de Buenos Aires se observó una prevalencia del 0.46-0.60%¹³³. Un resultado reactivo puede significar infección antigua recuperada, o activa, o presencia de anticuerpos dirigidos contra otros microorganismos que pueden producir una reacción cruzada.

Contaminación bacteriana de componentes

Las reacciones sépticas originadas por la presencia de bacterias en los componentes sanguíneos constituyen un aspecto importante en la seguridad transfusional. Están implicados una gran variedad de organismos dando lugar a una importante mortalidad¹³⁴. Estas reacciones fueron ubicadas como la tercer causa de muerte por transfusiones reportadas por la FDA desde 1976 a 1985¹³⁵. La contaminación bacteriana se origina en la mayor parte de los casos a partir del donante aparentemente sano con bacteriemia transitoria¹³⁶ pero también pueden penetrar organismos de la piel a la bolsa colectora durante la flebotomía.

Estudios prospectivos demostraron que la prevalencia de bacterias en componentes sanguíneos varía del 0.04 al 2%, dependiendo del componente¹³⁷.

En los receptores de glóbulos rojos el riesgo es bajo ya que éstos se almacenan refrigerados, y se calcula de 1:1 000 000 en EE.UU. En alrededor de la mitad de los casos el agente implicado es *Yersinia enterocolitica* que es capaz de crecer a 4° C y da lugar a reacciones severas y a veces fatales¹³⁴. Muchos de los casos remanentes son debidos a *Pseudomonas spp.* El primero estaría presente en el torrente sanguíneo del donante y el segundo sería un contaminante ambiental¹²⁸.

La mayoría de los casos de sepsis bacterianas se ve entre los receptores de concentrados plaquetarios debido a que estos componentes se almacenan a 20°C (1:10 000)^{137, 138} y, debido al incremento del riesgo con el tiempo de almacenamiento, estos componentes deben descartarse luego de 5 días de su obtención³⁶. Son varios los microorganismos involucrados, de los géneros *Staphylococcus*, *Salmonella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Klebsiella*, etc.^{128, 139140}.

Para prevenir las contaminaciones bacterianas el método más lógico es evitar la introducción de bacterias en los componentes sanguíneos durante todas las etapas, desde la fabricación de las bolsas. La colecta de la sangre es un momento crítico ya que es muy frecuente la contaminación con bacterias de la piel. Ultimamente se están implementando controles de esterilidad sistemáticos en concentrados plaquetarios y también resulta de utilidad descartar los primeros 15 ml de la donación, que suelen presentar mayor contaminación con bacterias de la piel¹³⁷.

Transmisión de infecciones parasitarias por vía transfusional

Enfermedad de Chagas

La enfermedad de Chagas es endémica en Latinoamérica, se la denomina tripanosomiasis americana y es una de las zoonosis más extendidas, desde California hasta

el sur de Argentina y Chile. El agente etiológico es el *Trypanosoma cruzi*.

Se estima que alrededor de 20 000 000 de individuos están infectados y otros 100 000 000 se encuentran expuestos al riesgo de contraer la infección. Alrededor de 50 000 personas mueren por año por la enfermedad de Chagas.

Los problemas económicos en América Latina han estimulado la emigración a zonas urbanas, y en la mayoría de los países más del 60% de la población vive en las ciudades, lo que aumenta la probabilidad de transmisión del *T. cruzi* en donantes de sangre¹⁴¹.

Cada vez es mayor la emigración a países no endémicos, con el potencial peligro de transmisión de la infección por vía transfusional^{141, 142}.

En los países donde no existe el ciclo de transmisión autóctona, la seroprevalencia es una función directa de la población inmigrante que ha estado expuesta a la infección en áreas endémicas^{143, 144}.

En EE.UU. se han descrito algunos casos autóctonos ya que la región S.E. es subtropical y rural y la población puede resultar expuesta a los vectores infectados durante su trabajo al aire libre^{145, 146}. Pero la mayoría de los casos se deben a transmisión por vía transfusional con unidades obtenidas de inmigrantes de áreas endémicas^{147, 148}.

En 1990 residían en EE.UU. legalmente 7 millones de personas provenientes de países donde la infección por *T. cruzi* es endémica y se estimó que entre 100 000 y 370 000 individuos padecían de infección crónica por este parásito¹⁴¹. Francia, el Reino Unido, España, Italia, Portugal, Japón, Canadá y Australia tienen también gran cantidad de inmigrantes, sobre todo de Brasil¹⁴¹. Se han reconocido casos de transmisión por vía transfusional en países no endémicos¹⁴⁷⁻¹⁵⁰.

La infección en el ser humano ocurre en la mayoría de los casos por penetración del *T. cruzi* en el torrente sanguíneo vehiculizado por las heces del vector, un triatomídeo, del cual se han descrito aproximadamente 100 especies. En nuestro país, el vector más importante es el *Triatoma infestans* por su hábito casi exclusivamente doméstico. Otras formas de transmisión de la infección son las transfusiones con sangre contaminada, la transmisión congénita, y excepcionalmente, la infección por accidentes de laboratorio, por transplantes de órganos, por alimentos contaminados y por lactancia¹⁴².

La segunda vía de infección en importancia es la transfusional, y esto se debe a la gran progresión de la infección al estado crónico asintomático, a su prevalencia elevada en la población de donantes de sangre y a la viabilidad del parásito en las condiciones de almacenamiento de la sangre¹⁵¹. El *T. cruzi* puede sobrevivir en plaquetas almacenadas a temperatura ambiente, en

sangre entera o glóbulos rojos a 4° C por 21 días y en plasma y crioprecipitados.

El riesgo de recibir una unidad infectada con *T. cruzi* se incrementa en proporción a la prevalencia de la infección en los donantes de sangre. Se ha estimado que el riesgo de infección después de una transfusión con una unidad infectada varía del 14 al 49%¹⁵². Este riesgo depende del estado inmunológico del receptor, del número de unidades de productos sanguíneos infectados transfundidos, de la concentración del parásito en la unidad transfundida y de la cepa del parásito.

En cuanto a la situación en el Cono Sur, datos de la VIII Reunión de la Comisión intergubernamental para la eliminación del *Triatoma infestans* y la interrupción de la tripanosomiasis americana por transfusión¹⁵³, indican que más de 50 millones de personas están expuestas al riesgo de infectarse. Se calcula que el total de la población infectada es de alrededor de 10 a 11 millones de habitantes.

En cuanto a la situación en Argentina, el INDIECH (Instituto Nacional de Diagnóstico e Investigación de la Enfermedad de Chagas, Dr. Mario Fatała Chabén), en 1987 realizó una encuesta nacional de las instituciones que se ocupan de transfusiones de sangre. A la misma respondieron 423 centros, de los cuales la mitad efectuaba una única reacción serológica. La seroprevalencia fue del 17-24% en Provincias tales como Jujuy, Chaco, Santiago del Estero y La Rioja y de menos del 5% en la de Buenos Aires¹⁵⁴.

Pérez Bianco y colaboradores¹³² recolectaron información de 49 bancos de sangre desde 1987 a 1992. Para detección de anti-*T. cruzi* se utilizaron diferentes técnicas, siendo la más utilizada la prueba de hemoaglutinación indirecta. La prevalencia calculada para anti-*T. cruzi* fue del 4.4%.

En 1997, en la VII Reunión de la Comisión intergubernamental para la eliminación de *Triatoma infestans* y la interrupción de la tripanosomiasis americana por transfusión¹⁵⁵, fueron informados sobre 742 330 donantes una prevalencia del 4.4%, y en 1998 en una población de 481 827 donantes la prevalencia calculada fue del 4.6%¹⁵³.

El ANLIS (Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud, Dr. Carlos G. Malbrán) calculó con datos de instituciones públicas y privadas de todo el país una prevalencia de marcadores anti-*T. cruzi* del 5.28% en 370 000 donantes de sangre en 1997. En el año 1999 el porcentaje de donantes reactivos calculado fue del 4.08% en 277 374 donantes de sangre.

La prevalencia en los diferentes bancos de sangre dependerá del área en que se encuentre (urbana o rural), y en el caso de estar ubicado en un área urbana no endémica, del porcentaje de donantes que han emigrado de zonas que sí lo son, y de la rigurosidad del cuestionario de autoexclusión. Con respecto a la Ciudad de

Buenos Aires, el ANLIS, compilando datos de varias instituciones privadas, informa que la prevalencia de anti-*T. cruzi* en el año 1998 fue del 2.65% en 75 484 donantes.

En la Sección Medicina Transfusional de la Fundación Favalaro, la prevalencia de marcadores anti-*T. cruzi* fue 2.68% (1 744/64 887 muestras fueron repetidamente reactivas por uno o dos pruebas de tamizaje), y el 1.46% (949/64 887 sueros que fueron reactivos en al menos 2 de 3 métodos) se consideraron confirmados como positivos¹⁵⁶.

Paludismo

Se estima que anualmente existen entre 300 y 500 millones de casos de paludismo en el mundo.

En cuanto a las estrategias para el control de su transmisión por vía transfusional es poco lo que puede hacerse en áreas de alta endemicidad; una alternativa es tratar a los receptores con medicación como profilaxis y excluir como donantes a individuos con antecedentes de paludismo reciente. En áreas no endémicas se toman diferentes medidas, por ejemplo, muchos países europeos excluyen por 6 meses a los donantes que hayan viajado a un área endémica, en EE.UU. y Dinamarca se los excluye por un año, y en Irlanda por tres años¹⁵⁷, mientras que los que han vivido en zona endémica o tengan una historia de paludismo, se rechazan en EE.UU. por tres años¹²⁸. En Francia, no pueden donar sangre durante cuatro meses después de haber regresado de zonas endémicas, la exclusión es permanente para personas con historia de paludismo y se realiza tamizaje para anticuerpos anti-malaria en donantes entre los 4 meses y los 3 años posteriores a su retorno de un área endémica¹⁵⁷. Estas medidas serían efectivas ya que se describen pocos casos por año de paludismo adquirido por vía transfusional¹⁵⁸.

Según lo establecido por las Normas de Medicina Transfusional de la Asociación Argentina de Hemoterapia e Inmunohematología², los donantes que hubieran estado en áreas endémicas para paludismo serán rechazados y sólo podrán donar sangre luego de permanecer 12 meses asintomáticos, en área no endémica. Las personas que hubieran recibido drogas antipalúdicas como profilaxis y que no hubieran tenido síntomas atribuibles al paludismo sólo podrán donar sangre después de tres años de finalizado el tratamiento y los donantes que padecieran o hubieran padecido alguna vez paludismo quedarán excluidos permanentemente.

Babesia

Es endémica en ciertas áreas al N.E. de EE.UU. y existen unos 20 casos reportados, 3 de ellos fatales, de transmisión por vía transfusional¹⁵⁹. No existen pruebas

serológicas para determinar su prevalencia y el método de prevención es evitar utilizar donantes de zonas endémicas, principalmente durante el verano.

Estimación del riesgo de transmisión de infecciones por vía transfusional

El hecho de poder estimar el riesgo de transmisión de infecciones por vía transfusional resulta de gran utilidad para permitir adoptar medidas para disminuir tales riesgos y para proveer información que facilite la decisión médica para que un paciente reciba una transfusión alogénea o para utilizar otras medidas terapéuticas.

El método básico para establecer que una enfermedad es transmitida por transfusión es a través de la investigación de casos clínicos postransfusionales informados. Por ejemplo, la primera evidencia de que el SIDA era transmitido por transfusión se obtuvo de casos clínicos en personas transfundidas con ningún otro factor de riesgo conocido; esto llevó luego a la investigación de los donantes de las unidades de sangre transfundidas a esos receptores¹⁶⁰. También se puede investigar si una enfermedad se ha transmitido a receptores cuando se descubre que un donante de sangre ha desarrollado una enfermedad potencialmente transmisible por transfusión. Este mecanismo se ha utilizado para investigar la transmisión de Creutzfeldt-Jakob o la nueva variante^{107, 118, 119}.

Los estudios prospectivos controlados en receptores constituyen un método mucho más seguro para establecer el riesgo de transmisión de infecciones a nivel transfusional, para lo cual se obtienen muestras de los receptores previamente a la transfusión y luego periódicamente a intervalos post-transfusión. Para HCV, por ejemplo, se realizó este tipo de estudios examinando tres intervalos secuenciales; cuando no se realizaban pruebas de tamizaje para hepatitis no-A no-B, cuando se utilizaban pruebas subrogantes (ALT y anti-HBcore) y cuando se incorporó el ensayo de anti-HCV de 1º generación. Las investigaciones pudieron documentar una disminución en la transmisión de HCV en los tres intervalos (0.45%, 0.19% y 0.03% por unidad respectivamente)^{16, 161}.

Recientemente se han desarrollado modelos matemáticos para la estimación del riesgo transfusional¹.

A mediados de la década de los 90 se desarrolló un modelo basado en la incidencia y el período de ventana para estimar el riesgo de transmisión por unidad de cada uno de los cuatro virus transmisibles caracterizados por un período de ventana previa a la detección por tamizaje en donantes^{10, 20}. Para ello, el riesgo se estima midiendo la incidencia de nuevas infecciones (seroconversiones) en la población de donantes en un intervalo específico de tiempo y multiplicando luego esta incidencia por el lapso del período de ventana.

La incidencia se obtiene por la observación directa de las poblaciones de donantes que han realizado más de una donación en ese período de tiempo. Esta es una variable muy importante que se usa para estimar el número de donaciones infecciosas seronegativas.

La estimación del período de ventana requiere datos de estudios especializados. Es definido como el intervalo durante el cual un donante es capaz de transmitir la infección y el momento en que una prueba particular de laboratorio se positiviza. Puede existir un retraso desde que el donante resulta expuesto a un agente infeccioso y el momento en que puede transmitir la infección (debido, por ejemplo, a replicación localizada en nódulos linfáticos o hígado)¹⁶². Experiencias recientes utilizando chimpancés infectados experimentalmente con HIV, demostraron que plasmas negativos para ARN de HIV carecían de infectividad en los primeros días del período de ventana⁵¹.

Para HIV, HBV y HCV, el riesgo por unidad es esencialmente el mismo para cada tipo de componente sanguíneo transfundido (glóbulos rojos, plaquetas, plasma o crioprecipitados). La probabilidad de adquirir la infección luego de la transfusión de alguno de estos componentes infectados es del 80-90%. Se supone que el riesgo es el mismo durante el período de ventana virémico, pero las unidades colectadas en la fase temprana de este período pueden no contener suficientes partículas infecciosas como para provocar enfermedad¹. Para HTLV no hay riesgo de transmisión por componentes no celulares (plasma y crioprecipitados) debido a la asociación celular del virus⁶¹. Además, el porcentaje de transmisión depende del tiempo en que los componentes estuvieron almacenados⁶³.

Riesgo de transmisión de infecciones en distintos países

Como discutimos hasta el momento, el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas por vía transfusional depende de varios factores, entre ellos la selección de los donantes, la calidad de los ensayos utilizados para el tamizaje de marcadores y de la prevalencia de dichas enfermedades en la población. Por estas razones, la posibilidad de transmisión de infecciones a través de la sangre y sus derivados es menor en países desarrollados, en los cuales todos los donantes son voluntarios y en su mayoría de repetición, y se realizan técnicas de detección de NAT además de ensayos de tamizaje detectando marcadores serológicos.

Teniendo en cuenta los ensayos serológicos de rutina, en EE.UU. el riesgo residual de transmisión por millón de transfusiones se estimó en 1.5 para HIV, 8 para HCV, 15 para HBV y 1.5 para HTLV¹⁶³.

En el Reino Unido, una investigación prospectiva de receptores de más de 20 000 unidades no identificó la transmisión de HIV, HBV, HCV ni HTLV, indicando que en ese país el riesgo de transmisión es muy bajo¹⁶⁴.

Un estudio multicéntrico en Alemania tomó en cuenta las prevalencias de marcadores serológicos en los años 1997 y 1998 y se calcularon los riesgos a partir de las frecuencias de seroconversiones¹⁶⁵. Los resultados indicaron que la probabilidad de transmisión de infección por HIV fue menor a 1:1 000 000, por HCV de 1:100 000 y por HBV de 1:200 000. En este país, el riesgo estimado para transmisión de HCV en donantes de repetición fue de 1:200 000¹⁶⁶.

Una revisión realizada en Francia informa que la prevalencia de marcadores de enfermedades transmisibles fue en 1998 de 0.17 para anti-HIV, 0.08 para anti-HTLV, 2.23 para HBsAg y 2.52 para anti-HCV por cada 10 000 donaciones. De acuerdo a estos datos y a las seroconversiones se calculó el riesgo de transmisión para el período 1996-1998 de 1:1 350 000 para VIH, 0 para HTLV, 1:375 000 para HCV y 1:220 000 para HBV¹⁶⁷.

Busch¹⁶⁸, estima que los niveles teóricos de riesgo de transmisión de infecciones virales por vía transfusional en EE.UU. es de 1:100 000 a 1:500 000 pre-NAT y 1:1 000 000 post-NAT.

La Cruz Roja Alemana en Frankfurt¹⁶⁹ estudió 1 078 940 donaciones. Se prepararon "pools" de un máximo de 96 muestras y se utilizó la técnica de PCR. Se identificaron 7 PCR positivas y negativas para los marcadores serológicos, 3 para HCV, 3 para HBV y 1 para HIV (ésta fue positiva también para Ag p24). Todas fueron confirmadas por seroconversión posterior. Concluyen que esta tecnología ha colaborado con la seguridad transfusional. Se estima que el screening por PCR reduciría el período de ventana a 59, 25 y 11 días para HBV, HCV y HIV y el riesgo residual en 72%, 42% y 50% respectivamente.

Como ya fue discutido, en Latinoamérica el tamizaje de marcadores en donantes de sangre tiene especial importancia ya que las donaciones altruistas de repetición son la excepción y no la regla, y la mayor parte son donantes de primera vez, en los cuales la prevalencia de enfermedades infecciosas es mayor que en los donantes de repetición que son estudiados periódicamente.

Schmuñiz^{140, 170} estimó el riesgo de transmisión de infecciones por vía transfusional en Latinoamérica tomando en cuenta las siguientes suposiciones: la sensibilidad y especificidad arbitrarias de las técnicas, los reactivos eran de buena calidad, los bancos de sangre seguían las normas de control de calidad, la prevalencia serológica de las muestras no tamizadas eran similares a las de las muestras tamizadas y la sangre no fue fraccionada sino transfundida a un solo receptor. La única variable que los diferenció fue el porcentaje de donantes a los cuales se les hizo la serología para el tamizaje. Para calcular el

riesgo de transmisión se consideró que la posibilidad de infección luego de recibir una unidad de sangre contaminada es del 90% para HIV, HBV y HCV y del 20% para la enfermedad de Chagas.

Aún en estas condiciones ideales, los resultados indicaron que existía el potencial de transfundir *T. cruzi* en las Américas en 1993. La máxima probabilidad de recibir una unidad infectada y de infectarse con *T. cruzi* está en Bolivia. Le siguen Colombia, El Salvador y Paraguay. Como la cobertura de la serología para HIV era casi universal, la probabilidad de recibir una unidad infectada o de infectarse con ese virus, fue baja para todos los países. La probabilidad fue mayor para HBV, sobre todo en Bolivia, Nicaragua y Guatemala y aún más elevada para HCV, debido a la baja cobertura del tamizaje en donantes.

Recientemente Kupek estimó el riesgo de transmisión de hepatitis en el sur de Brasil para el período 1991-1999¹⁷¹. Se basó en el modelo incidencia/período de ventana en 11 286 donantes de repetición. El riesgo residual de transfusión de sangre contaminada con HBsAg disminuyó de 1:718 en 1991-1994 a 1:1 003 en 1995-1996 y a 1:2 077 en 1997-1999. La disminución del riesgo transfusional para HCV fue significativa (1:307; 1:404 y 1:13 721 para 1991-1994; 1995-1996 y 1997-1999 respectivamente.)

En otro estudio en Sao Pablo, Brasil, realizado por Sabino y col.¹⁷² se estimó en donantes de repetición el riesgo residual para transmisión de HIV por encontrarse los mismos en período de ventana, en 1.56 por 100 000 donaciones. Este valor es alrededor de 10 veces mayor que en EE.UU. y Europa, pero aún este riesgo podría ser subestimado considerando que la población de donantes de este banco de sangre está constituida por sólo el 45% de donaciones de repetición y que las infecciones con HIV son mayores entre los donantes de primera vez.

Schmuñis y colaboradores¹⁷³, estimaron el riesgo de transmisión de enfermedades por transfusión en nuestro país. Los autores elaboraron la estimación basándose en datos obtenidos desde el año 1995 a 1997.

Para calcular el riesgo potencial de transmisión los autores supusieron los siguientes conceptos: que el personal y los procedimientos usados a lo largo de todo el país eran apropiados, que la "performance" se evaluaba periódicamente y que los ensayos serológicos eran de buena calidad. Además estandarizaron la sensibilidad y especificidad de los ensayos ya que ni los reactivos ni los procedimientos eran los mismos en los centenares de bancos de sangre en el país. En el caso de *T. cruzi* se supuso que la sensibilidad era del 100% cuando se realizó el par serológico.

Para calcular el riesgo de transmisión se consideró que la posibilidad de infección luego de recibir una unidad de sangre contaminada es del 90% para HIV, HBV y HCV y del 20% para la enfermedad de Chagas.

Los riesgos de transmisión de enfermedades calculados por 10 000 donaciones fueron, para HIV de 3.75 en 1995, disminuyendo a 1.15 y 0.68 en 1996 y 1997; para HCV de 23.17; 4.93 y 4.48 y para HBV de 15.89, 2.06 y 1.38 de 1995 a 1997.

Para la enfermedad de Chagas, el riesgo sería de 0.11-0.14 si se realizó una técnica y de 0 utilizando el par serológico.

Técnicas para detección de ácidos nucleicos (NAT) en medicina transfusional

El tamizaje genómico de agentes infecciosos se ha hecho posible con el desarrollo de varias técnicas de amplificación e hibridación de ácidos nucleicos. Estos métodos permiten la detección directa de los organismos con una sensibilidad varias veces mayor que los ensayos tradicionales como cultivos o EIE para detección de antígeno.

Como ya se discutió anteriormente, a pesar del tamizaje sistemático en donantes de sangre para detección de antígeno y/o anticuerpos para detección de marcadores de enfermedades transmisibles, aún existe un riesgo residual postransfusional y la aplicación de NAT para reducir este riesgo sería el próximo paso lógico con el propósito de asegurar el máximo de seguridad transfusional.

La realización de NAT en tamizaje de donantes está dirigida principalmente a la detección del período infeccioso de viremia en la fase inicial de la infección. La eficacia potencial de este tamizaje depende de la prevalencia de la infección en la población y de la duración del período de ventana.

Datos recientes concernientes a la cinética viral durante el período de ventana han introducido varios requerimientos en el nivel de "performance" del NAT para que sea efectivo óptimamente. El ensayo debe ser capaz de detectar la mayoría, si no virtualmente todos, los componentes sanguíneos que contienen suficiente virus como para establecer una infección. Dentro del período de ventana existe un intervalo denominado período de eclipse, que comprende el tiempo desde la infección hasta que se presente infectividad. Está seguido por el período de infectividad que se extiende desde el final del período de eclipse y el primer resultado positivo por EIE (Ag p24 para HIV, anti IgG para HCV y HBsAg para HBV). Este período de infectividad está estimado en 6-10 días para HIV, 41-57 días para HCV y 30-45 días para HBV²². Otro parámetro importante es el período durante el cual el virus comienza a ser detectable por el ensayo de NAT. El mismo está relacionado directamente con el tiempo de duplicación de replicación viral que es 0.3, 1 y 4 días para HCV, HIV y HBV respectivamente. Para los dos primeros virus, esta replicación viral rápida indica que el intervalo

entre el período de eclipse y el infeccioso no cubierto por NAT es muy corto²². Esta conclusión estaría avalada por datos experimentales obtenidos en chimpancés infectados con HIV en el cual la infectividad coincidía con ARN de HIV detectable por PCR⁵¹. Existe una relación entre el tiempo de replicación viral y el nivel de viremia alcanzado en el período de ventana; para VHC es de 10^5 a 10^7 copias/ml, para HIV es de 10^2 a 10^7 copias/ml y para HBV es de 10^2 a 10^4 copias/ml. Estos datos implican claramente la capacidad del NAT para disminuir el período de ventana aún cuando las muestras se diluyan para la formación de "pools".

El HCV es el de mayor prevalencia y mayor período de ventana, lo que explica que la detección de HCV por NAT es la prioridad en el tamizaje de la sangre.

Hasta hace poco tiempo la implementación de NAT se consideraba incompatible con las necesidades de un banco de sangre y no se consideraba una opción viable por las siguientes desventajas técnicas y económicas:

1. Se requiere personal entrenado en técnicas de biología molecular y equipamiento que no es familiar a un servicio de medicina transfusional.

2. Para prevenir la contaminación de las muestras, se requiere que la preparación de reactivos, procesamiento de las muestras y amplificación y detección se realicen en lugares separados, implicando la necesidad de gran espacio físico.

3. La realización de las técnicas insume mucho tiempo, lo que da lugar a un esquema de trabajo incompatible con la rutina del tamizaje del banco de sangre y la liberación de los productos. Esto se acentúa cuando se obtiene un resultado positivo y se debe discriminar cuál de los componentes del "pool" es el reactivo.

4. El costo es alrededor de 10 veces mayor que el EIE más caro.

5. No existe actualmente automatización completa.

Existen Servicios de la Cruz Roja en Alemania que han implementado técnicas de NAT para HIV, HBV y HCV en donantes de sangre en 1997^{174, 175}. En EE.UU., casi todos los bancos de sangre realizaban NAT para detección de HIV y HCV desde 1999¹⁷⁶.

La utilización de NAT había sido propuesta por investigadores de "Retroviral Epidemiology Donors Study" (REDS) en 1996²³ pero por estas razones mencionadas, se estimó que no era posible hasta lograr superar estos obstáculos. Un evento muy importante que aceleró la decisión de iniciar estas medidas de detección genómica fue la regulación implementada por el "Committee for Proprietary Medicinal Products" (CPMP)¹⁷⁷. La misma requería que todos los derivados de plasma hayan sido estudiados para ARN de HCV a partir del 1º de julio de 1999. Esta medida tuvo lugar

como consecuencia de infecciones por HCV que se habían producido en receptores de inmunoglobulinas por vía endovenosa^{178, 179}. Posteriormente se requirió la obligación de detección de ARN de HIV, ADN de HBV y otras secuencias genómicas.

Como muchos bancos de sangre y fabricantes de derivados de plasma de EE.UU. exportan productos sanguíneos a Europa, esto presionó a utilizar el tamizaje de NAT en ese país.

La mayoría de los países de Europa y los EE.UU. están utilizando "pools" de sueros en rangos que varían de 16 a 128. Un resultado positivo en un "pool" primario implica que debe confirmarse el resultado inicial e identificar a la muestra positiva. Existen varias estrategias para hacerlo dependiendo del tamaño del "pool" pero muchas veces no es posible la identificación individual y además este proceso requiere de varios días, lo que trae aparejado el problema de no poder utilizar los componentes que pueden almacenarse por poco tiempo, como son los concentrados plaquetarios.

La utilización de "pools" surgió como necesaria por los costos y la tecnología compleja, pero el debate acerca de las ventajas del tamizaje individual es cada vez mayor y se ha demostrado que el estudio de los especímenes en forma individual tiene la ventaja de una mayor sensibilidad¹⁸⁰. Además, se obtienen otros beneficios como una identificación rápida del donante, dando lugar a un tiempo de bloqueo muy bajo de componentes²².

La eficacia del NAT varía en forma importante en áreas con distinta prevalencia para HIV y HCV o aun en el mismo lugar entre donantes de diferente estrato social u origen geográfico. Por ejemplo, la prevalencia para HCV es homogénea en países desarrollados, pero en Alemania, la población estudiada por grandes centros de la Cruz Roja encontró una prevalencia de 5 a 10 veces mayor que en donantes de un hospital universitario^{174, 175, 181}. En Gran Bretaña la mayoría de los donantes son de repetición (>80%) y el riesgo residual para HCV es menor a 1:200 000 siendo de 1:40 000 en los de primera vez y en Francia se estima que en las 3 200 000 unidades anuales se prevendrían 6 para HCV, una para HIV y siete para HBV; en el otro extremo, en países en desarrollo, el costo beneficio sería bajísimo²².

Se está considerando el tamizaje de otros virus como HAV y parvovirus B19 por NAT²² y se ha implementado en Alemania. Próximamente, los avances en la automatización permitirán el procesamiento de las muestras en forma individual, y el tiempo y la acumulación de datos proveerán una visión realista acerca del costo-beneficio de la aplicación de NAT en la seguridad de las donaciones de sangre.

Bibliografía

1. Kleinman S, Busch M. The risks of transfusion-transmitted infection: direct estimation and mathematical modelling. In: Contreras M, editor. *New aspects of blood transfusion*. London: Bailliere Tindall Publishing, 2000, p. 631-49.
2. Normas de Medicina Transfusional (5° ed.). AAHI, 1997.
3. Normas Técnicas y Administrativas. Ley Provincial de Hemoterapia N° 11.725/95. Provincia de Buenos Aires, Ministerio de Salud, Instituto de Hemoterapia, 1999.
4. Glynn S, Kleinman S, Schreiber G, et al. Trends in incidence and prevalence of major transfusion-transmissible viral infections in US blood donors, 1991 to 1996. *JAMA* 2000; 284: 229-35.
5. Alter H. Transfusion transmitted hepatitis C and non-A, non-B, non-C. *Vox Sang* 1994; 67 (Suppl 3): 19-24.
6. Dodd R. Transfusion-transmitted hepatitis virus infection. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995; 9: 137-54.
7. Dodd R. Current viral risks of blood and blood products. *Ann Med* 2000; 32: 469-74.
8. Alter J, Blumberg B. Further studies on a "new" human isoprecipitin system (Australia antigen). *Blood* 1976; 27: 297-309.
9. Sloand E, Pitt E, Klein H. Safety of the blood supply. *JAMA* 1995; 274: 1368-73.
10. Schreiber G, Busch M, Kleinman S, Korelitz J. The risk of transfusion-transmitted viral infections. *N Engl J Med* 1996; 334: 1685-90.
11. Infectious disease testing for blood transfusions. NIH Consensus Development Panel on infectious disease testing for blood transfusions. *JAMA* 1995; 274: 1374-9.
12. Gresens C, Holland P. Current risks of viral hepatitis from blood transfusions. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 443-9.
13. Napals B, Desenclos J, Delarocque-Astagneau E, Drucker J. State of epidemiological knowledge and national management of hepatitis C virus infection in the European Community, 1996. *Eur J Publ Hlth* 1998; 4: 305-12.
14. Choo Q, Kuo G, Weiner A, Overby L, Bradley D, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359-62.
15. Kuo G, Choo Q, Alter H, et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 1989; 244: 362-6.
16. Donahue J, Muñoz A, Ness P, et al. The declining risk of posttransfusion hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1992; 327: 369-73.
17. Cheney C, Chopra S, Graham C. Hepatitis C. *Infec Dis Clin North Am* 2000; 14: 633-67.
18. Gretch D. Diagnostic tests for hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26 (Suppl 1): 43-7.
19. Busch M, Korelitz J, Kleinman S, et al. Declining value of alanine aminotransferase in screening of blood donors to prevent posttransfusion hepatitis B and C virus infection. *Transfusion* 1995; 35: 903-10.
20. Kleinman S, Busch M, Korelitz J, Schreiber G. The incidence/window period model and its use to assess the risk of transfusion-transmitted HIV and HCV viral infections. *Transfus Med Rev* 1997; 11: 155-72.
21. Busch M, Stramer S, Kleinman S. Evolving applications of nucleic acid amplification assays for prevention of virus transmission by blood components and derivatives. In: Garraty G, editor. *Applications of molecular biology to blood transfusion medicine*. Bethesda: American Association of Blood Banks; 1997. p. 123-77.
22. Allain J. Genomic screening for blood-borne viruses in transfusion settings. *Clin Lab Haematol* 2000; 22: 1-10.
23. Gallarda J, Dragon E. Blood screening by nucleic acid amplification technology: Current issues, future challenges. *Mol Diagn* 2000; 5: 11-22.
24. Aoyagi K, Ohue C, Lida K, et al. Development of a simple and highly sensitive enzyme immunoassay for hepatitis C core antigen. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 1802-8.
25. Tanaka E, Ohue C, Aoyagi K, et al. Evaluation of a new enzyme immunoassay for hepatitis C virus (HCV) core antigen with clinical sensitivity approximating that of genomic amplification of HCV RNA. *Hepatology* 2000; 32: 388-93.
26. Couroucé A, Le Marrec N, Bouchardeau F, et al. Efficacy of HCV core antigen detection during the pre-seroconversion period. *Transfusion* 2000; 40: 1198-202.
27. Brojer E, Liszewski G, Niznik A, et al. Detection of HCV core antigen in HCV RNA positive, anti-HCV negative blood donations from Polish blood donors. *Transfusion* 2001; 41: 304.
28. Seifried E, Roth W. Optimal blood donation screening. *Br J Haematol* 2000; 109: 694-8.
29. Blejer J, Saguier M, Salamone H. Anticuerpos anti-HBcore como marcador sustitutivo en donantes de sangre. *Sangre* 1999; 44: 240-1.
30. Korelitz J, Busch M, Kleinman S, et al. Relationship between antibody to hepatitis B core antigen and retroviral infections in blood from volunteer donors. *Transfusion* 1996; 36: 232-7.
31. Busch M, Dodd R, Lackritz E, et al. Value and cost-effectiveness of screening blood donors for antibody to hepatitis B core antigen as a way of detecting window-phase human immunodeficiency virus type 1 infections. *Transfusion* 1997; 37: 1003-11.
32. Delle Monache M, Miceli M, Santolamazza M, et al. Elevated alanine aminotransferase in blood donors: role of different factors and multiple viral infections. *J Int Med Res* 1999; 27: 134-42.
33. Zingale F, Krasniansky D, Alvarez D, et al. Blood donors with elevated alanine aminotransferase (ALT): to discard or not to discard?. *Hepatology* 1996; 24: Abs 1145.
34. Barbara J. Surrogate tests. *Vox Sang* 2000; 78 (Suppl 2): 63-5.
35. Hollinger F, Kahn N, Oefinger P, et al. Posttransfusion hepatitis type A. *JAMA* 1983; 250: 2313-5.
36. Goodnough L, Brecher M, Kanter M, AuBuchon J. Transfusion Medicine. Blood transfusion. *N Engl J Med* 1999; 340: 438-47.
37. Wang J, Lin J, Sheu J, Wang T, Chen D. Hepatitis E virus and posttransfusion hepatitis. *J Infect Dis* 1994; 169: 229-30.
38. Busch M, Young M, Samson S, Mosley J, Ward J, Perkins H. Risk of human immunodeficiency virus (HIV) transmission by blood transfusions before the implementation of HIV-antibody screening. The Transfusion Safety Study Group. *Transfusion* 1991; 31: 4-11.
39. Cumming P, Wallace E, Schorr J, Dodd R. Exposure of patients to human immunodeficiency virus through the transfusion of blood components that test antibody-negative. *N Engl J Med* 1989; 321: 941-6.
40. Barre-Sinoussi F, Chermann J, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk of acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983; 220: 868-71.
41. Gallo R, Salahuddin S, Popovic M, et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science* 1984; 224: 500-3.
42. Sarngadharan M, Popovic M, Bruschi L, Schupbach J, Gallo R. Antibodies reactive with human T-lymphotropic

- retroviruses (HTLV-III) in the serum of patients with AIDS. *Science* 1984; 224: 506-8.
43. Schorr J, Berkowitz A, Cumming P, Katz A, Sandler S. Prevalence of HTLV-III antibody in American blood donors. *N Engl J Med* 1985; 313: 384-5.
 44. Petersen L, Satten G, Dodd R, et al. Duration of time from onset of human immunodeficiency virus type 1 infectiousness to development of detectable antibody. The HIV Seroconversion Study Group. *Transfusion* 1994; 34: 283-9.
 45. Lackritz L, Satten G, Aberle-Grasse J, et al. Estimated risk of transmission of the human immunodeficiency virus by screened blood in the United States. *N Engl J Med* 1995; 333: 1721-5.
 46. Clavel F, Guetard C, Brun-Vezinet F, et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science* 1986; 233: 343-6.
 47. Charneau P, Borman A, Quillent C, et al. Isolation and envelope sequence of a highly divergent HIV-1 isolate: definition of a new HIV-1 group. *Virology* 1994; 205: 247-53.
 48. Busch M, Couroucé A. Relative sensitivity of United States and European assays for screening blood for antibodies to human immunodeficiency virus. *Transfusion* 1997; 37: 352-3.
 49. Remesar M, Blejer J, Batalla V, Salamone H, del Pozo A. Blood donors p24 HIV antigen screening in Argentina. *Transfusion* 2000; 40 (suppl 10S): 85-6.
 50. American Association of Blood Banks (AABB). Association Bulletin 99-3 NAT Implementation – WN. (1999 February 8) <http://www.aabb.org/docs/wnab99-3.htm>.
 51. Murphy K, Henrard D, Eichberg J, et al. Redefining the HIV-infectious window period in the chimpanzee model: evidence to suggest that viral nucleic acid testing can prevent blood-borne transmission. *Transfusion* 1999; 39: 688-93.
 52. Niu M, Stein D, Schnittman S. Primary human immunodeficiency virus type 1 infection: Review of pathogenesis and early treatment intervention in humans and animal retrovirus infections. *J Infect Dis* 1993; 168: 1490-501.
 53. Poiesz B, Ruscetti F, Gazdar A, Bunn P, Minna J, Gallo R. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77: 7415-9.
 54. Kalyanaraman U, Sarngadharan M, Robert-Guroff M, Miyoshi I, Golde D, Gallo R. A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. *Science* 1982; 218: 571-3.
 55. Manns A, Hisada M, La Grenade L. Human T-lymphotropic virus type I infection. *Lancet* 1999; 353: 1951-8.
 56. Newman C, Rosenblatt J. Human T-Cell Lymphotropic Viruses. In: McCance D, editor. *Human Tumor Viruses*. Washington DC: ASM Press; 1998, p 331-57.
 57. Okochi, K, Sato H. Transmission of adult T-cell leukemia/lymphoma virus (HTLV-I) through blood transfusion and its prevention. *AIDS Res* 1986; 2: 157-61.
 58. Lemaire J, Vosin S, Coste J. Serological diagnosis of HTLV-III infections in France. *Nucl Med Biol* 1994; 21: 433-9.
 59. Williams A, Sullivan M. Transfusion-transmitted retrovirus infection. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995; 9: 115-36.
 60. Zaaier H, Cuypers H, Dudok de Wit C, Lelie P. Results of one year screening of donors in the Netherlands for human T-lymphotropic virus type I: significance of Western blot patterns for confirmation of HTLV infection. *Transfusion* 1994; 34: 877-80.
 61. Okochi K, Sato H, Hinuma Y. A retrospective study on transmission of adult T cell leukemia virus by blood transfusion: seroconversion in recipients. *Vox Sang* 1984; 46: 245-53.
 62. Sullivan M, Williams A, Fang C, Grandinetti T, Poiesz B, Ehrlich G. Transmission of human T-lymphotropic virus types I and II by blood transfusion. *Arch Intern Med* 1991; 151: 2043-8.
 63. Manns A, Wilks R, Murphy E, et al. A prospective study of transmission by transfusion of HTLV-I and risk factors associated with seroconversion. *Int J Cancer* 1992; 51: 886-91.
 64. Goto K, Saeki K, Kurita M, Ohno S. HTLV-I associated uveitis in central Japan. *Br J Ophthalmol* 1995; 79: 1018-20.
 65. Bouzas M, Muchnik G, Zapiola Y, et al. Human T-lymphotropic virus type II infection in Argentina. *J Infect Dis* 1991; 64: 1026-7.
 66. Delpino N, Peralta L, Pampuro S, Pimentel E, Libonatti O. HTLV-I/II seroprevalence and coinfection with other pathogens in blood donors in Buenos Aires. *J Acq Imm Def Syndr* 1994; 7: 206-7.
 67. Blejer JL, Saguier MC, Salamone HJ, Carreras Vescio LA. Determinación de anticuerpos HTLV-I/II: Experiencia en 28.897 donantes de sangre en Buenos Aires. *Sangre* 1995; 40: 447-51.
 68. Severich I, Gomez Pasqualini A, Pizarro M, Dipierri JE, Biglione M. Seroepidemiología del virus HTLV-I/II en la provincia de Jujuy. *Rev Arg Transf* 1998; 24: 281-5.
 69. Biglione M, Gessain A, Quiruelas S, Fay O, Taborada M, Fernández E. Endemic HTLV-II infection among Tobas and Matacos amerindians from North Argentina. *J Acq Imm Def Syndr* 1993; 6: 631-3.
 70. Mooltes D. Transfusion transmitted Cytomegalovirus. *Pediatr Pathol Mol Med* 2000; 19: 149-59.
 71. Apperley J, Goldman J. Cytomegalovirus: biology, clinical features and methods for diagnosis. *Bone Marrow Transplant* 1988; 3: 253-64.
 72. Blejer J, Saguier M, Salamone H, Carreras Vescio L. Seroprevalencia de citomegalovirus en donantes de sangre. *Hemoterapia* 1995; 7: 14-9.
 73. Azzi A, Morfini M, Mannucci P. The transfusion-associated transmission of parvovirus B19. *Transfus Med Rev* 1999; 13: 194-204.
 74. Brown K, Young N, Barbosa L. Parvovirus B19: implications for transfusion medicine. Summary of a workshop. *Transfusion* 2001; 41: 130-5.
 75. Yoto Y, Kudoh T, Haseyama K, et al. Incidence of human parvovirus B19 DNA detection in blood donors. *Br J Haematol* 1995; 91: 1017-8.
 76. Azzi A, Ciappi S, Zakrzewska K, Morfini M, Mariani G, Mannucci P. Human parvovirus B19 infection in hemophiliacs first infused with two high-purity, virally attenuated factor VIII concentrates. *Am J Hematol* 1992; 39: 228-30.
 77. Hino M, Ishiko O, Honda K, et al. Transmission of symptomatic parvovirus B19 infection by fibrin sealant used during surgery. *Br J Haematol* 2000; 108: 194-5.
 78. Allain J. Emerging viruses in blood transfusion. *Vox Sang* 2000; 78 (Suppl 2): 243-8.
 79. Sheng L, Soumilion A, Peerlinck K, et al. Hepatitis G viral RNA in serum and in peripheral blood mononuclear cells and its relation to HCV-RNA in patients with clotting disorders. *Thromb Haemost* 1997; 77: 868-72.
 80. Lefrere J, Roudot-Thoraval F, Lefrere F, et al. Natural history of the TT virus infection through follow-up of TTV DNA-positive multiple-transfused patients. *Blood* 2000; 95: 347-51.
 81. Simons J, Leary T, Dawson G, et al. Isolation of a novel virus-like sequences associated with human hepatitis. *Nat*

- Med* 1995; 1: 564-9.
82. Linnen J, Wages J Jr, Zhang-Keck Z, et al. Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: a transfusion-transmissible agent. *Science* 1996; 271: 505-8.
 83. Miyakawa Y, Mayumi M. Hepatitis G virus: A true hepatitis virus or an accidental tourist?. *N Engl J Med* 1997; 336: 795-6.
 84. Alter H, Nakatsuji Y, Melpolder J, et al. The incidence of transfusion-associated hepatitis G virus infection and its relation to liver disease. *N Engl J Med* 1997; 336: 747-54.
 85. Alter MJ, Gallagher M, Morris TT, et al. Acute non A-E hepatitis in the United States and the role of hepatitis G infection. *N Engl J Med* 1997; 336: 741-6.
 86. Laskus T, Radkowski M, Wand LF, Vargas H, Rakela J. Lack of evidence for hepatitis G virus replication in the livers of patients coinfecting with hepatitis C and G viruses. *J Virol* 1997; 71: 7804-6.
 87. Halasz R, Sällberg M, Lundholm S, et al. The GB virus C/hepatitis G virus replicates in hepatocytes without causing liver disease in healthy blood donors. *J Infect Dis* 2000; 182: 1756-60.
 88. Nishizawa T, Okamoto H, Konishi K, Yoshizawa H, Miyakawa Y, Mayumi M. A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknown etiology. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 241: 92-7.
 89. Sugiyama K, Goto K, Ando T, et al. Prevalence of TTV DNA among children with a history of transfusion or liver disease. *J Med Virol* 2000; 60: 172-6.
 90. Naumov N. TT virus-highly prevalent, but still in search of a disease. *J Hepatol* 2000; 33: 157-9.
 91. Shimizu M, Osada K, Okamoto H. Transmission of GB virus C by blood transfusions during heart surgery. *Vox Sang* 1997; 72: 76-8.
 92. Alter H, Nakatsuji Y, Melpolder J, et al. The incidence of transfusion-associated hepatitis G virus infection and its relation to liver disease. *N Engl Med* 1997; 336: 747-54.
 93. Matsumoto A, Yeo A, Shih J, Tanaka E, Kiyosawa K, Alter H. Transfusion-associated TTV infection and its relationship to liver disease. *Hepatology* 1999; 30: 283-8.
 94. Kanda Y, Tanaka Y, Kami M, et al. TT virus in bone marrow transplant recipients. *Blood* 1999; 93: 2485-90.
 95. Kobayashi M, Chayama K, Arase Y, et al. Prevalence of TT virus before and after blood transfusion in patients with chronic liver disease treated surgically for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 358-63.
 96. Hadlock K, Fong S. GBV-C/HGV: A new virus within the *Flaviviridae* and its clinical implications. *Transfus Med Rev* 1998; 12: 94-108.
 97. Irving WL, Ball JK, Berridge S, et al. TT virus infection in patients with hepatitis C: frequency, persistence, and sequence heterogeneity. *J Infect Dis* 1999; 180: 27-34.
 98. Mushahwar I, Zuckerman J. Clinical implications of GB virus C. *J Med Virol* 1998; 56: 1-3.
 99. Abe K, Inami T, Asano K, et al. TT virus infection is widespread in the general populations from different geographic regions. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 2703-5.
 100. Umemura T, Yeo A, Scottini A, et al. SEN virus infection and its relationship to transfusion-associated hepatitis. *Hepatology* 2001; 33: 1301-11.
 101. Levy J. Three new human herpesviruses (HHV-6,7,8). *Lancet* 1997; 349: 558-63.
 102. Lennette E, Blackburn D, Levy J. Antibodies to human herpes virus type 8 in the general population and in Kaposi's sarcoma patients. *Lancet* 1996; 348: 856-61.
 103. Cristiano K, Wirz M, Gentilli G. Do intravenous immunoglobulin products manufactured from plasma collected in Italy place immunocompromised patients at risk of contracting human herpesvirus 8?. *Transfusion* 2000; 40: 258-9.
 104. Prusiner S. The prion diseases. *Sci Am* 1995; 272: 48-57.
 105. Jakob A. Über eine multiplen sklerose klinisch nahestehende Erkrankung des Zentralnervensystems mit bemerkenswerten anatomischen Befunden. *Med Klin* 1921; 13: 372-6.
 106. Gibbs C, Gajdusek D, Asher D, et al. Creutzfeldt-Jakob disease (subacute spongiform encephalopathy): transmission to the chimpanzee. *Science* 1968; 161: 388-9.
 107. Will R, Kimberlin R. Creutzfeldt-Jakob disease and the risk from blood or blood products. *Vox Sang* 1998; 75: 178-80.
 108. Will R, Ironside J, Zeidler M, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996; 347: 921-5.
 109. Brown P. Bovine spongiform encephalopathy and variant Creutzfeldt-Jakob disease. *BMJ* 2001; 322: 841-4.
 110. Dood R, Sullivan M. Creutzfeldt-Jakob disease and transfusion safety: tilting at icebergs?. *Transfusion* 1998; 38: 221-2.
 111. Yap P, Leaver H, Gillon J. Prions: Properties, occurrence, modes of transmission and relevance for blood transfusion and blood derivatives. *Vox Sang* 1998; 74 (Suppl 2): 131-4.
 112. Esmonde T, Will R, Slattery J, et al. Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion. *Lancet* 1993; 341: 205-7.
 113. Murphy M. New variant Creutzfeldt-Jakob disease (nvCJD): The risk of transmission by blood transfusion and the potential benefit of leukocyte-reduction of blood components. *Transfus Med Rev* 1999; 13: 75-83.
 114. Turner M, Ironside J. New-variant Creutzfeldt-Jakob disease: The risk of transmission by blood transfusion. *Blood Rev* 1998; 12: 255-68.
 115. Dealler S. A matter for debate: The risk of bovine spongiform encephalopathy to humans posed by blood transfusion in the UK. *Transfus Med* 1996; 6: 217-22.
 116. Evatt B. Prions and haemophilia: assessment of risk. *Haemophilia* 1998; 4: 628-37.
 117. Holman R, Kahn A, Kent J, Strine T, Schonberger L. Epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease in the United States, 1979-1990: analysis of national mortality data. *Neuroepidemiology* 1995; 14: 174-81.
 118. Heye N, Hensen S, Müller N. Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion. *Lancet* 1994; 343: 298-9.
 119. Sullivan M, Schonberger L, Kessler D. Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) investigational lookback study. *Transfusion* 1997; 37 (Suppl 1) 2S.
 120. Evatt B, Austin H, Barnhart E, et al. Surveillance for Creutzfeldt-Jakob disease among persons with hemophilia. *Transfusion* 1998; 38: 817-20.
 121. Brown P, Cervenáková L, McShane L, Barber P, Rubenstein R, Drohan W. Further studies of blood infectivity in an experimental model of transmissible spongiform encephalopathy, with an explanation of why blood components do not transmit Creutzfeldt-Jakob disease in humans. *Transfusion* 1999; 39: 1169-78.
 122. Dobson R. Scientists show that vCDJ can be transmitted through blood. *BMJ* 2000; 321: 721.
 123. World Health Organization (WHO). Spongiform Encephalopathies: New Recommendations on Medical Products. (1997 March 27) <http://www.who.int/archives/inf-pr-1997/en/pr97-27.html>.
 124. Gottlieb S. FDA bans blood donation by people who have lived in UK. *BMJ* 1999; 319: 535.
 125. Cable R. Evaluation of syphilis testing of blood donors. *Transfus Med Rev* 1996; 10: 296-302.
 126. Walker R. The disposition of STS reactive blood in a transfusion service. *Transfusion* 1965; 5: 452-6.

127. Chambers R, Foley H, Schmidt P. Transmission of syphilis by fresh blood components. *Transfusion* 1969; 9: 32-4.
128. Dodd R. Transmission of parasites and bacteria by blood components. *Vox Sang* 2000; 78 (Suppl 2): 239-42.
129. Blocker M, Levine W, St. Louis M. HIV prevalence in patients with syphilis, United States. *Sex Transm Dis* 2000; 27: 53-9.
130. Corbel M. Brucellosis: an overview. *Emerg Infect Dis* 1997; 3: 213-21.
131. Economidou J, Kalafatas P, Vatopolou T, Petropoulou D, Kattamis C. Brucellosis in two thalassaemic patients infected by blood transfusions from the same blood donor. *Acta Haematol* 1976; 55: 244-9.
132. Pérez Bianco R, Santarelli M. Análisis de un relevamiento serológico para enfermedades transmisibles por transfusión de sangre a nivel nacional. *Rev Arg Transf* 1994; 20: 73-82.
133. García M, Talanda C, Pugliese P, Mendez M, Schmee E. Comparación de dos métodos para el tamizaje de brucelosis en donantes de sangre. *Rev Arg Transf* 2001; 27: 69-74.
134. Wagner S, Friedman L, Dodd R. Transfusion-associated bacterial sepsis. *Clin Microbiol Rev* 1994; 7: 290-302.
135. Sazama K. Reports of 355 transfusion-associated deaths: 1976 through 1985. *Transfusion* 1990; 30: 583-90.
136. Wagner S. Transfusion-related bacterial sepsis. *Curr Opin Hematol* 1997; 4: 464-9.
137. Bruneau C, Perez P, Chassaigne M, et al. Efficacy of a new collection procedure for preventing bacterial contamination of whole-blood donations. *Transfusion* 2001; 41: 74-81.
138. Goldman M, Blajchman M. Blood product-associated bacterial sepsis. *Transfus Med Rev* 1991; 5: 73-83.
139. Sazama K. Bacteria in blood for transfusion. A review. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118: 350-65.
140. Klein H, Dodd R, Ness P, Fratantoni J, Nemo G. Current status of microbial contamination of blood components: summary of a conference. *Transfusion* 1997; 37: 95-101.
141. Schmuñis G. Riesgo de la enfermedad de Chagas a través de las transfusiones en las Américas. *Medicina* (Bs. Aires) 1999; 59 (Supl. II): 125-34.
142. Wendel S, Gonzaga A. Chagas' disease and blood transfusion: A new world problem?. *Vox Sang* 1993; 64: 1-12.
143. Shulman I, Appleman M, Saxena S, Hiti A, Kirchhoff L. Specific antibodies to *Trypanosoma cruzi* among blood donors in Los Angeles, California. *Transfusion* 1997; 37: 727-31.
144. Leiby DA, Fucci MH, Stumpf RJ. *Trypanosoma cruzi* in a low-to moderate-risk donor population: seroprevalence and possible congenital transmission. *Transfusion* 1999; 39: 310-315.
145. Woody N, Woody H. American trypanosomiasis (Chagas' disease): first indigenous case in the United States. *JAMA* 1995; 159: 676-7.
146. Herwaldt B, Grijalva M, Newsome A, et al. Use of Polymerase Chain Reaction to diagnose the fifth reported US case of autochthonous transmission of *Trypanosoma cruzi*, in Tennessee, 1998. *J Infect Dis* 2000; 181: 395-9.
147. Cimo P, Luper W, Scouros M. Transfusion-associated Chagas disease in Texas: report of a case. *Tex Med J* 1993; 89: 48-50.
148. Grant I, Gold J, Wittner M, et al. Transfusion-associated acute Chagas disease acquired in the United States. *Ann Intern Med* 1989; 111: 849-51.
149. Nickerson P, Pamela O, Schroeder M, Sekla L, Johnston J. Transfusion-associated *Trypanosoma cruzi* infection in a non-endemic area. *Ann Intern Med* 1989; 111: 851-3.
150. Villalba R, Fornés G, Álvarez M, Román J, Rubio V, Fernández M. Acute Chagas' disease in a recipient of a bone marrow transplant in Spain: Case report. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 594-5.
151. Schmuñis GA. *Trypanosoma cruzi*, the etiologic agent of Chagas' disease: status in the blood supply in endemic and non-endemic countries. *Transfusion* 1991; 31: 547-57.
152. Wendel S. Current concepts on the transmission of bacteria and parasites by blood components. *São Paulo Med J* 1995; 113: 1036-52.
153. VIII Reunión de la Comisión intergubernamental para la eliminación de *Triatoma infestans* y la interrupción de la tripanosomiasis americana por transfusión. Tarija, Bolivia, 16 al 18 de marzo de 1999.
154. Pérez A, Segura E. Transfusión de sangre y transmisión de la infección chagásica en Argentina. *Rev Arg Transf* 1989; 15: 127-32.
155. VII Reunión de la Comisión intergubernamental para la eliminación de *Triatoma infestans* y la interrupción de la tripanosomiasis americana por transfusión. Buenos Aires, Argentina, 24 al 26 de marzo de 1998.
156. Blejer J, Saguier M, Salamone H. Antibodies to *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) among blood donors in Buenos Aires, Argentina. *Int J Infect Dis* 2001; 5: 89-93.
157. Thellier M, Lusina D, Guiguen C, et al. Is airport malaria a transfusion-transmitted malaria risk?. *Transfusion* 2001; 41: 301-2.
158. Nahlen B, Lobel H, Cannon S, Campbell C. Reassessment of blood donor selection criteria for United States travellers to malarious areas. *Transfusion* 1991; 31: 798-804.
159. McQuiston J, Childs J, Chamberland M, Tabor E. Transmission of tick-borne agents of disease by blood transfusion: A review of known and potential risks in the United States. *Transfusion* 2000; 40: 274-84.
160. Centers for Disease Control. Possible transfusion-associated acquired immune deficiency syndrome (AIDS). California. MMWR 1982; 31: 652-4.
161. Nelson K, Donahue J, Stambolis V. Post-transfusion hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1992; 327: 1601-2.
162. Busch M, Satten G. Time course of viremia and antibody seroconversion following primary HIV infection: implications for management of exposed health care workers. *Am J Med* 1997; 102 (Suppl 5): 117-24.
163. Holland P. Old and new tests: Where will it end?. *Vox Sang* 2000; 78 (Suppl 2): 67-70.
164. Regan F, Hewitt P, Barbara J, Contreras M. Prospective investigation of transfusion transmitted infection in recipients of over 20 000 units of blood. *BMJ* 2000; 320: 403-6.
165. Glück D. Risiko der HIV- HCV- und HBV- Übertragung durch Blutpräparate. *Infusionsther Transfusionsmed* 1999; 26: 335-8.
166. Koemer K, Cardoso M, Dengler T, Kerowgan M, Kubanek B. Estimated risk of transmission of hepatitis C virus by blood transfusion. *Vox Sang* 1998; 78: 213-6.
167. Barin F. Viruses and unconventional transmissible agents: update on transmission via blood. *Transfus Clin Biol* 2000; 7 (Suppl 1): 5-10.
168. Busch M. HIV, HBV and HCV: New developments related to transfusion safety. *Vox Sang* 2000; 78 (Suppl 2): 253-6.
169. Roth W, Buhr S, Drosten C, Seifried E. NAT and viral safety in blood transfusion. *Vox Sang* 2000; 78 (Suppl 2): 257-9.
170. Schmuñis G, Zicker F, Pinheiro F, Brandling-Bennett D. Risk for transfusion-transmitted infectious diseases in Central and South America. *Emerg Infect Dis* 1998; 4: 5-11.
171. Kupek E. Residual transfusion risk for hepatitis B and C in southern Brazil, 1991-1999. *J Viral Hepat* 2000; 8: 78-82.

172. Sabino E, Salles N, Sáez-Alquézar A, Ribeiro-dos-Santos G, Chamone D, Busch M. Estimated risk of transfusion-transmitted HIV infection in Sao Paulo, Brazil. *Transfusion* 1999; 39: 1152-3.
173. Schmuñis G, Zicker F, Segura E, del Pozo A. Transfusion-transmitted infectious diseases in Argentina, 1995 through 1997. *Transfusion* 2000; 40: 1048-53.
174. Cardoso M, Koerner K, Kubanek B. PCR screening in the routine of blood banking of the German Red Cross Blood Transfusion Service of Baden-Württemberg. *Infusionsther Transfusionsmed* 1998; 25: 116-20.
175. Roth W, Weber M, Seifried E. Feasibility and efficacy of routine PCR screening of blood donations for hepatitis C virus, hepatitis B virus, and HIV-1 in a blood-bank setting. *Lancet* 1999; 353: 359-63.
176. Stramer S, Caglioti S, Strong D. NAT of the United States and Canadian blood supply. *Transfusion* 2000; 40: 1165-8.
177. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). The application of genome amplification technologies (GAT) to plasma fractionation pools. 1997; CPMP/BWP/390/97 (rev.6)
178. Yu M, Mason B, Tankersley D. Detection and characterization of hepatitis C virus RNA in immune globulins. *Transfusion* 1994; 34: 596-602.
179. Nubling C, Wilkommen H, Lower J. Hepatitis C transmission associated with intravenous immunoglobulins. *Lancet* 1995; 345: 1174.
180. Busch M, Dodd R. NAT and blood safety: what is the paradigm?. *Transfusion* 2000; 40: 1157-60.
181. Zotz R, Scharf R. Prospective analysis of blood donors for HIV-1 and HCV genomes by polymerase chain reaction. *Infusionsther Transfusionsmed* 1998; 25: 121-4.

- - - -

Portraits of Science

With the possible exception of Albert Einstein, Marie Curie (1867-1934) was the most famous scientist of her era and is almost certainly the most celebrated female scientist in history. Although known primarily for her discovery of radium, her true gift to science was her realization that radioactivity is an intrinsic atomic property of matter rather than the result of more superficial chemical processes. She was one of the exceedingly rare Nobel laureates to win the prize twice (physics and chemistry). Her life will forever reflect dogged determination, unswerving devotion to work, political tenacity, and an optimistic belief in scientific positivism. ... The fact that she accomplished so much in an era when women were given so little credit for achievements, particularly in the physical sciences, makes her all the more remarkable.

Retratos en Ciencia

Con la posible excepción de Albert Einstein, Marie Curie (1867-1934) fue la más famosa científica de su época y es casi seguramente la más célebre científica mujer en la historia. Por más que se la conoció principalmente por su descubrimiento del radium, su verdadero aporte a la ciencia fue demostrar que la radioactividad era una propiedad atómica intrínseca de la materia y no sólo el resultado de procesos químicos más superficiales. Fue uno de los extremadamente raros laureados dos veces con el Premio Nobel (en Física y en Química). Su vida reflejará para siempre una tenaz determinación, una inquebrantable devoción al trabajo, una tenacidad política, y un optimista convencimiento en el positivismo científico. ... El hecho que pudo producir tanto en una época en que el aporte de las mujeres era tan poco reconocido, especialmente en las ciencias físicas, la destaca aún más.

Roger M. Macklis

Scientist, Technologist, Proto-Feminist, Superstar. *Science* 2002; 295: 1647-8