

SCREENING DE HIV EN BANCOS DE SANGRE EVALUACION DE LOS EQUIPOS DE CUARTA GENERACION

**FERNANDO CANNA¹, ELENA TREVI—O³, CLAUDIA DOMINGUEZ³, RENE GASTALDELLO¹, GABRIELA BARBAS¹,
ANALIA CUDOLA², MARTA IRIZAR², HECTOR BEPRE³, SANDRA GALLEG0¹**

¹Laboratorio de Virus Linfotrópicos Humanos, Instituto de Virología Dr. José María Vanella, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba; ²División Virología, Ministerio de Salud, Provincia de Córdoba; ³Instituto de Hematología y Hemoterapia, Universidad Nacional de Córdoba

Resumen La determinación de Ag p24 del virus HIV es recomendada por la Asociación Argentina de Hemoterapia e Inmunohematología para el tamizaje de HIV en los bancos de sangre de Argentina. La implementación de dicha determinación en el banco de sangre de la Universidad Nacional de Córdoba (UNC) implicó un costo elevado para el nulo beneficio obtenido. Se evaluó la eficiencia del ensayo combinado Ag/Ac ELISA de 4ta generación para el *screening* de HIV, en comparación a la estrategia actualmente utilizada en el banco de sangre de la UNC (ELISA 3ra generación + ELISA Ag p24). Se utilizaron 11 muestras de suero de pacientes infectados con HIV en etapa temprana de seroconversión, 27 muestras de suero de individuos infectados en etapa asintomática de la infección y 39 muestras de suero de individuos no infectados. Se demostró igual sensibilidad (100%) y una especificidad menor para el equipo de 4ta generación (95.1%) frente al equipo de 3ra generación (97.5%). El ensayo de Ag p24 falló en la detección de 2 muestras HIV tempranas. La alta sensibilidad y especificidad demostradas por los equipos de 3ra y 4ta generación, indica que ambos son adecuados para el tamizaje de HIV en bancos de sangre. Sin embargo, el ELISA de 4ta generación podría ser implementado en los bancos de sangre regionales como una alternativa de menor costo a la estrategia actualmente utilizada. Esta alternativa resulta viable hasta tanto sea posible incorporar en los bancos de sangre la detección de ARN de HIV por técnicas moleculares.

Palabras clave: HIV, bancos de sangre, ELISA 4ta generación

Abstract *Screening of HIV in blood banks. Evaluation of fourth generation kits.* Use of detection tests for p24 HIV antigen (p24Ag) in blood banks in Argentina is recommended by the Argentinean Society of Hemotherapy and Immunohematology. In the blood bank of the National University of Cordoba (Argentina), the recent implementation of the p24Ag screening test has considerably increased the cost of the battery of screening tests and its use in all blood donations has not produced the benefits expected. A 4th generation EIA was evaluated for the screening of HIV in comparison with the currently used assays in the blood bank of *National University of Cordoba* (3rd generation EIA + p24Ag assay). For this comparison, 11 serum samples from subjects with early HIV infection (early seroconversion period) were tested, as well as 27 serum samples from asymptomatic HIV-infected subjects and other 39 from non-HIV infected subjects. The 3rd generation EIA and the 4th generation EIA showed the same sensitivity value (100%) but the specificity of the 3rd generation EIA was higher (97.5%) comparing with 4th generation (95.1%). Besides, the p24Ag test failed to detect 2 samples from subjects with early HIV infection. These results indicate a good performance of both 3rd and 4th generation assays for screening of HIV. However, due to the lowest cost of 4th generation EIA kit, it could replace the currently used assays for HIV screening in regional blood banks. This screening assay will lead to gain in effectiveness and reduced costs until the detection of HIV RNA can be implemented in blood banks.

Key words: HIV, blood banks, 4th generation EIA

Los virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 y 2 (HIV-1 y HIV-2) son los causantes del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Este síndrome está caracterizado por el desarrollo de enfermedades oportu-

nistas severas, neoplasias y otras manifestaciones clínicas graves resultantes de una inmunosupresión progresiva inducida por el virus.

El HIV es transmitido por sangre y sus derivados^{1,2}. La transmisión de esta infección viral por vía transfusional es de gran impacto sanitario y social a nivel regional y mundial, debido a la gran morbimortalidad en los receptores de sangre. Además, la prevención de la transmisión del virus HIV por sangre constituye uno de los principales desafíos de la medicina transfusional.

Recibido: 14-III-2003

Aceptado: 4-VIII-2003

Dirección postal: Bioq. Fernando Canna, Instituto de Virología Dr. José María Vanella, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Ciudad Universitaria, 5000 Córdoba, Argentina.
e-mail: sgallego@cmefcm.uncor.edu

En Argentina existen actualmente leyes y recomendaciones para el tamizaje en bancos de sangre, las cuales tienen como objetivo mantener la seguridad de la transfusión sanguínea en relación con la prevención de la transmisión de infecciones. En este sentido, son obligatorias (Ley Nacional de Sangre 22.990/83)³ las siguientes pruebas para enfermedades transmisibles: sífilis, brucelosis, Chagas, anticuerpos anti-HIV-1/2, anticuerpos anti-HCV y antígeno HBs para HBV. Además, según las Normas de Medicina Transfusional de la Asociación Argentina de Hemoterapia e Inmunohematología (AAHH), 5ta edición, 1997⁴ deben realizarse las determinaciones para anticuerpos anti-HB core, anticuerpos anti-HTLV-I/II y antígeno p24 de HIV.

La implementación de técnicas para el tamizaje de anticuerpos anti-HIV en los bancos de sangre ha permitido reducir la transmisión de este retrovirus por transfusiones de sangre^{5, 6, 7}. La incorporación posterior de los ensayos de 3ra generación redujo aún más la transmisión del virus por esta vía; sin embargo, existe actualmente suficiente evidencia del riesgo residual de transmisión por unidades de sangre con serología negativa^{8, 9, 10, 11}.

A partir del año 1991 es obligatorio para los bancos de sangre de Argentina el tamizaje de anticuerpos contra el virus HIV, la introducción de dicho tamizaje permitió reducir considerablemente la transmisión del virus por vía sanguínea en nuestro medio^{12, 13}. En un trabajo de investigación realizado por Schmuñis y colaboradores¹⁴, se estimó el riesgo de transmisión de HIV, HBV y HCV por transfusión en nuestro país. Los resultados indicaron que el riesgo de transmisión de HIV por 10 000 donaciones fue de 3.75 en el año 1995 disminuyendo a 1.15 y 0.68 en 1996 y 1997 respectivamente.

Los últimos registros de los casos de SIDA en Argentina indican que aproximadamente 1.42% de los individuos mayores de 12 años enfermos e infectados por vía parenteral, han contraído la infección por transfusión de sangre contaminada^{12, 13, 15}. En relación con esto, es probable que los donantes de quienes provenían las bolsas de sangre transfundidas, se encontraban en el período denominado "ventana inmunológica". En dicho período, puede transmitirse el virus por la donación de sangre, ya que en los donantes recientemente infectados no es posible detectar los anticuerpos específicos contra el HIV, utilizando las pruebas de tamizaje disponibles actualmente.

Debido al riesgo residual de transmisión del virus HIV por sangre con serología negativa, se introdujo en algunos países la determinación del antígeno p24 del HIV en los bancos de sangre. Esto se implementó con el objetivo de detectar la presencia del Ag p24 durante el período de ventana inmunológica, reduciéndola de 25 a 16 días, y favorecer así, la detección anticipada de la infección por HIV en los donantes de sangre^{16, 17}.

Desde la implementación del tamizaje de Ag p24 en países como EE.UU. y Francia, la frecuencia de detección de donaciones de sangre que resultan negativas para anticuerpos anti-HIV y positivas únicamente para Ag p24, fue muy baja e implicó un costo económico muy elevado^{17, 18}.

Las autoridades de salud de EE.UU. estimaron que el riesgo de transmisión de HIV por vía sanguínea sería reducido en un 27% debido a la inclusión del estudio de Ag p24 en ese país¹⁹. Sin embargo, desde su implementación la frecuencia de detección fue de un solo caso en 9 000 000, lo cual se traduce en una reducción del riesgo de sólo el 17% de la predicción^{20, 21}.

En Argentina, un estudio realizado por dos servicios de medicina transfusional a partir de 100 137 muestras de donantes de sangre demostró la presencia de una muestra con serología negativa que fue positiva para Ag p24²².

El estudio de Ag p24 en los bancos de sangre de Argentina es recomendado por la AAHH pero no es exigido por ninguna ley nacional. Sin embargo, una resolución del Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba (2170/2)²³ ha establecido que el tamizaje de Ag p24 de HIV es obligatorio para todos los bancos de sangre del ámbito provincial.

Recientemente ha sido introducida en el mercado una nueva generación de ensayos de tamizaje para el virus HIV, conocidos como los ensayos de 4ta generación. Estos nuevos ensayos están basados en la simultánea detección de anticuerpos anti-HIV-1 y 2 y antígeno p24 de HIV-1.

En el presente estudio se evaluó la eficiencia del ensayo de ELISA de 4ta generación para el *screening* de HIV en bancos de sangre en comparación a la estrategia actualmente utilizada en la ciudad de Córdoba (banco de sangre del Instituto de Hematología y Hemoterapia de la Universidad Nacional de Córdoba y banco de sangre de la Municipalidad de Córdoba): uso simultáneo de un ELISA de 3ra generación para la detección de anticuerpos anti-HIV y un ELISA para la detección de Ag p24.

Materiales y métodos

Muestras

Se utilizaron un total de 77 sueros humanos, 38 correspondientes a individuos infectados con HIV y 39 de individuos no infectados con el virus. Las muestras de suero provenían de la División Virología del Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba y del Laboratorio de Virus Linfotrópicos Humanos del Instituto de Virología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba.

Panel de sueros en etapa temprana de seroconversión: 11 muestras de suero correspondientes a individuos de Córdoba en una etapa temprana de la infección con HIV. Estos individuos se encontraban en el inicio de la etapa de seroconversión ya que tenían patrones indeterminados por WB, presentando so-

lamente un tipo de anticuerpos: anticuerpos dirigidos contra los antígenos de la envoltura viral o anticuerpos dirigidos contra la cápside viral. La etapa temprana de la infección en estos individuos se confirmó por la total seroconversión de los mismos en una muestra de sangre obtenida posteriormente.

Panel de fase de latencia clínica: 27 muestras de suero correspondientes a individuos de Córdoba asintomáticos infectados con HIV y con patrones positivos por WB.

Panel de muestras negativas: 39 muestras de suero de individuos no infectados con HIV.

Técnicas de screening

Las características específicas de los diferentes equipos de screening evaluados están resumidas en la Tabla 1.

Resultados

Los resultados de la sensibilidad y especificidad de los ensayos de ELISA de 3ra y 4ta generación para el screening de HIV, utilizando un panel de sueros de seroconversión temprana, un panel de sueros de fase de latencia clínica y un panel de muestras de individuos no infectados, se muestran en la Tabla 2.

La totalidad de las 38 muestras positivas para HIV fueron detectadas por ambos ensayos. De las 39 muestras de individuos no infectados (controles), 1 resultó positiva por el ensayo de 3ra generación y 2 por el ensa-

TABLA 1.– Características específicas de los diferentes equipos evaluados.

Equipo	Soporte	Configuración de la fase sólida	Conjugado	Tiempo
ELISA 4ta generación* (detecta Ac anti-HIV-1 y Ag p24 del HIV)	microplaca	Detección de: Ac anti-HIV: péptidos GPTM (O, 2) y gp 160 (M) Ag p24: Ac monoclonal anti-Ag p24	Detección de: Ac anti-HIV: iguales Ags que los de fase sólida marcados con peroxidasa Ag p24: igual Ac monoclonal que el de fase sólida marcado con peroxidasa	90 m
ELISA 3ra generación† (detecta Ac anti-HIV-1)	microplaca	Detección de: Ac anti-HIV: proteínas recombinantes gp160, p24 y GPTM (O, 2)	Detección de: Ac anti-HIV: iguales proteínas recombinantes que las de fase sólida marcadas con peroxidasa	90 m
ELISA Ag p24‡ (detecta Ag p24 del HIV)	microplaca	Detección de: Ag p24: Ac monoclonal anti-Ag p24	Detección de: Ag p24: Ac monoclonal anti-Ag p24 marcado con peroxidasa	90 m

GPTM: glicoproteínas de membrana (HIV-1 ANT70; HIV-2 glicoproteína 36); Ac: anticuerpo; Ag: antígeno

*Vironostika HIV Uni-Form II Ag/Ac, Organon Teknika

†Vironostika HIV Uni-Form II Plus O, Organon Teknika

‡Vironostika HIV-1 Antigen, Organon Teknika

TABLA 2.– Sensibilidad y especificidad de los ELISA de 3ra y 4ta generación.

ELISA de 3ra gen	Western Blot		ELISA de 4ta gen	Western Blot	
	Pos	Neg		Pos	Neg
Pos	38	1	Pos	38	2
Neg	0	38	Neg	0	37
Total	38	39	Total	38	39

Sensibilidad: 100%
Especificidad: 97.5%

Sensibilidad: 100%
Especificidad: 95.1%

TABLA 3.– Screening de HIV en el panel de muestras de suero en etapa temprana de infección por HIV

Muestra	Detección de Ac: equipo 3ra gen.†	Detección de Ag p24‡	Detección de Ac y Ag p24: equipo 4ta gen.*	Reactividad por WB**
1	+	+	+	gp160, gp120
2	+	+	+	p24
3	+	+	+	s/d
4	+	+	+	gp160, gp120
5	+	+	+	p24, p18
6	+	+	+	p24
7	+	+	+	gp160, gp120
8	+	-	+	p24
9	+	+	+	p51, p24
10	+	-	+	p24
11	+	+	+	s/d

**WB (Western Blot Novapath HIV-1 Immunoblot BIO-RAD); Ac: anticuerpo; Ag: antígeno

*Vironostika HIV Uni-Form II Ag/Ac, Organon Teknika

†Vironostika HIV Uni-Form II Plus O, Organon Teknika

‡Vironostika HIV-I Antigen, Organon Teknika

yo de 4ta generación. Así, la sensibilidad de ambos ensayos fue de 100% mientras que la especificidad fue de 97.5% y 95.1% respectivamente para los ensayos de 3ra y 4ta generación (Tabla 2).

Con el equipo para detección de Ag p24 todas las muestras del panel de sueros controles y todas las muestras correspondientes al panel de latencia clínica fueron negativas para el Ag p24. De las 11 muestras correspondientes al panel de seroconversión temprana, 9/11 (81.8%) resultaron positivas y 2/11 (18.2%) negativas para Ag p24 (Tabla 3).

Discusión

En términos generales, el riesgo residual de la transmisión del virus HIV por sangre y derivados de la sangre es relativamente bajo¹⁵. Sin embargo, el riesgo de transmisión sanguínea durante el período de ventana inmunológica es muy superior en los países en desarrollo. Así, mientras que en EE.UU. y Francia el riesgo se ha estimado en 1:440 000-660 000 y 1.7:1 000 000 de donaciones respectivamente^{17, 18}, en países en desarrollo como Brasil y Argentina este riesgo está en el orden de 1:87 796 y 1:100 137 respectivamente^{21, 22, 24}.

Se ha descrito que la seguridad de la sangre destinada a terapia transfusional puede ser mejorada por el uso combinado del ensayo de *screening* de HIV de 3ra generación y la detección del Ag p24 del virus^{25, 26}. Algunos estudios han mostrado que esta estrategia permitiría un

diagnóstico temprano de la infección por HIV en los donantes de sangre recientemente infectados con el virus, acortando el período de ventana inmunológica^{27, 28, 29}.

La calidad de los ensayos (kits) a ser usados en bancos de sangre para el tamizaje de agentes infecciosos, es sin duda uno de los principales factores que se deben tener en cuenta para mejorar la seguridad e inocuidad de la sangre destinada a terapia transfusional. Sin embargo, existen otras medidas de igual importancia que deben tenerse en cuenta como son la utilización de donantes voluntarios, la selección de donantes mediante cuestionarios exhaustivos, la intensificación del interrogatorio médico y de los formularios de autoexclusión, el mantenimiento de registros de donantes rechazados y la implementación de programas de control de calidad para los bancos de sangre^{21, 30}.

En Latinoamérica, entre los factores que influyen en la calidad de la sangre, el tamizaje de marcadores de infección en donantes de sangre tiene mucha importancia ya que las donaciones altruistas de repetición son la excepción y la mayor parte son donantes de primera vez²¹. En estos últimos, la prevalencia de enfermedades infecciosas es mayor³¹.

A partir del año 1999 el Instituto de Hemoterapia y Hematología de la Universidad Nacional de Córdoba, el banco de sangre del Hospital Privado de la ciudad de Córdoba y el banco de sangre de la Municipalidad de Córdoba, han implementado la determinación del Ag p24 de HIV, cumpliendo con las recomendaciones de la Asociación Argentina de Hemoterapia e Inmunoematología

y las normas del MERCOSUR⁴. Además, una reciente resolución provincial ha dispuesto que el control de Ag p24 es obligatorio para todos los bancos de sangre de la Provincia de Córdoba²³.

Desde la implementación del tamizaje de Ag p24 en el banco de sangre del Instituto de Hemoterapia y Hematología de la Universidad Nacional de Córdoba, no se detectó ningún portador del virus HIV adicional de 7212 donaciones testeadas. El costo adicional de su implementación fue de seis pesos por determinación, incrementando el costo total del *screening* de HIV de las 7212 donaciones en 43 272 pesos (\$ 2.80 = 1 US\$, junio 2003). Teniendo en cuenta los resultados, este es un costo muy elevado para el nulo beneficio obtenido.

Se ha informado que en EE.UU. el tamizaje de Ag p24 permitió la detección de tres donantes positivos con serología negativa en dieciocho millones de donaciones. Esto implicó al sistema de salud un costo de noventa millones de dólares¹⁷.

En los últimos años, la introducción en el mercado de los equipos de 4ta generación, amplió el rango de posibilidades para el *screening* de HIV en bancos de sangre. Estudios previos demostraron que estos ensayos permiten acortar la ventana inmunológica de la infección por HIV de 3 a 9 días con un costo similar al de un equipo de 3ra generación^{28, 32, 33}. En Argentina, el costo actual de la determinación de HIV utilizando los equipos de ELISA de 3ra generación o ELISA de 4ta generación es aproximadamente 4.16 pesos y 4.55 pesos respectivamente.

La estrategia actualmente utilizada por el banco de sangre de la Universidad Nacional de Córdoba para el tamizaje de marcadores de infección por HIV en los donantes de sangre, es el uso simultáneo de un ELISA de 3ra generación y un ELISA para Ag p24. En este sentido, el tamizaje de HIV por donación insume al banco de sangre un costo de 10.35 pesos. La disponibilidad actual de equipos comerciales de 4ta generación con buena *performance*^{28, 32, 33}, y la posibilidad de su implementación en el banco de sangre, permitiría ahorrar aproximadamente un 30% del costo de la determinación.

En el presente estudio se evaluó la sensibilidad y especificidad del ensayo de 4ta generación *Vironostika HIV Uni-Form II Ag/Ab* y del ensayo de 3ra generación *Vironostika HIV Uni-Form II plus O* para el *screening* de HIV, utilizando paneles de sueros provenientes de individuos infectados de nuestro medio. De acuerdo a los resultados obtenidos, este ensayo combinado Ag/Ac del ELISA de 4ta generación, ofrece igual sensibilidad (100%) y una especificidad menor (95.1% frente a 97.5%) en el *screening* de HIV, comparado con el ensayo de 3ra generación (Tabla 2).

Desde que los equipos de 4ta generación combinan dos diferentes test en un mismo ensayo, el riesgo potencial de reactividad no específica sería más alto que para

los ensayos de 3ra generación³⁴. Esto es concordante con nuestros resultados (Tabla 2).

Otros autores han atribuido esta menor especificidad del ensayo combinado a una reacción cruzada llamada "reacción humana anti-ratón" (HAMA) con el anticuerpo monoclonal anti-Ag p24 de captura. Se ha estimado que la frecuencia de esta reacción en una población de donantes normales es alrededor de 1-2% utilizando el equipo *Vironostika HIV Uni-Form II Ag/Ab*³⁵. Además, las muestras de suero positivas para el factor reumatoideo dan frecuentemente resultados falsos positivos en el ensayo de Ag p24³⁵.

Nuestros resultados mostraron además, que el equipo de Ag p24 *Vironostika HIV-1 antigen*, falló en la detección de 2 muestras HIV tempranas. Estas dos muestras de suero correspondieron a individuos de Córdoba en una etapa temprana de la infección con HIV, que presentaban únicamente anticuerpos específicos dirigidos contra la proteína p24 del virus (Tabla 3). Esto último, es concordante con la observación de algunos autores que informaron una baja sensibilidad para este ensayo³⁶.

El Ag p24 es detectable en suero o plasma durante la fase aguda de una infección primaria por el virus HIV y durante la fase tardía sintomática (SIDA) de la infección. Sin embargo, en algunos individuos que se encuentran en estadios tempranos de la infección por HIV se ha descrito la presencia de ARN viral en ausencia de Ag p24^{21, 30, 37}. Es por esto, que la no detección de este antígeno viral no descarta la infección por HIV.

Por último, los resultados de este estudio indican que tanto el equipo de ELISA de 3ra generación como el equipo de ELISA de 4ta generación evaluados, tienen valores de sensibilidad y especificidad comparables, mostrando una buena performance de ambos equipos para el *screening* de HIV. Si bien el equipo de ELISA de 4ta generación no ofrece ventajas en este sentido, su implementación en el banco de sangre de la Universidad Nacional de Córdoba y en los bancos de sangre que utilicen la misma estrategia de tamizaje para HIV (ELISA de 3ra generación + ELISA Ag p24) permitiría reducir considerablemente el costo del tamizaje de HIV, manteniendo la calidad de la sangre para su uso en medicina transfusional. Sin embargo, consideramos que esta alternativa resulta viable hasta tanto sea posible incorporar en los bancos de sangre de nuestro país, la detección de ARN de HIV por técnicas de biología molecular (NAT) de mayor sensibilidad y especificidad. Se ha estimado que la utilización de NAT para el *screening* de HIV en donantes permitiría reducir el período de ventana inmunológica de 16 a 11 días^{17, 21, 38, 39, 40}. Estas técnicas, ya han sido implementadas en otros países en reemplazo de las técnicas de detección de Ag p24^{39, 41, 42, 43}.

Agradecimientos: Los autores agradecen al laboratorio *Organon Teknika* por haber cedido los equipos de 4ta generación (*Vironostika HIV Uni-Form II Ag/Ac*) y de Ag p24 (*Vironostika HIV-I antígeno*) para la realización de este estudio. Además, los autores agradecen a la señorita Valeria Mosqueda por su colaboración en la elaboración del resumen en inglés.

Bibliografía

- Currant JW, Lawrence DN, Jaffe H. Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) associated with transfusions. *N Engl J Med* 1984; 310: 69-75.
- Evatt BL, Ramsley RB, Lawrence DN, Zyla LD, Currant JW. The Acquired Immunodeficiency Syndrome in patients with haemophilia. *Ann Intern Med* 1984; 100: 499-504.
- Ley Nacional de Sangre N° 22.990/83. Ministerio de Salud, 1983.
- Normas de Medicina Transfusional (5° ed). Asociación Argentina de Hemoterapia e Inmunoematología, 1997.
- 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.
- Barre-Sinoussi F, Chermann J, Rey F, et al. Isolation of T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk of acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983; 220: 868-71.
- Sarnagadharan M, Popovic M, Bruschi L, Schupbach J, Gallo R. Antibodies reactive with human T-lymphotropic retrovirus (HTLV-III) in the serum of patients with AIDS. *Science* 1984; 224: 506-8.
- Chaimongkol B, Hirunsri P, Siriloi-ratana P. Six cases of seroconversion of human immunodeficient virus (HIV) antibody post-transfusion in HIV seronegative blood. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1993; 1: 133-8.
- Isarangkura P, Mahaphan W, Chiewslip P, Chunsumrit A, Hathiroit P. HIV transmission by seronegative blood components: report of 2 probable cases. *Vox Sang* 1993; 65: 114-6.
- Martlew VJ, Carey P, Tong CY, et al. Post-transfusion HIV infection despite donor screening: a report of three cases. *Hosp Infect* 2000; 44: 93-7.
- Ling AE, Robbins KE, Brown TM, et al. Failure of routine HIV-1 test in a case involving transmission with preseroconversion blood components during the infection windows period. *JAMA* 2000; 284: 238-40.
- Unidad Coordinadora Ejecutora VIH/SIDA y ETS. Ministerio de Salud. *Boletín sobre el SIDA en la Argentina* 2000; 19: 13-5.
- Unidad Coordinadora Ejecutora VIH/SIDA y ETS. Ministerio de Salud. *Boletín sobre el SIDA en la Argentina* 2001; 20: 10-2.
- Schmuñis G, Zicker F, Segura E, del Pozo A. Transfusion-transmitted infectious diseases in Argentina. 1995 through 1997. *Transfusion* 2000; 40: 1048-53.
- Bloch C. The HIV/SIDA epidemic in Latin America. *Actualizaciones en SIDA* 2001; 9: 15-24.
- Kondler B, Kuhn P. HIV antigen test of blood donors. *Infection* 1993; 20 suppl 2: 10-1.
- Lackritz EM. Prevention of HIV transmission by blood transfusion in the developing world: achievements and continuing challenges. *AIDS* 1998; suppl A: 581-6.
- Djossou F, Salmi LR, Lawson-Ayayi S, Huet C, Perez P, Mathoulin-Pelissier S, et al. Cost-benefit analysis of screening strategies by human immunodeficiency virus in French blood donors. *Transfus Clin Biol* 1999; 6: 180-8.
- 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.
- Kleinman S, Busch M. The risk of transfusion-transmitted infection: direct estimation and mathematical modeling. In: Contreras M, editor. *New aspects of blood transfusion*. London: Bailliere Tindall Publishing, 2000, p. 631-49.
- Blejer JL, Carreras Vescio LA, Salamone HJ. Risk of transfusion-transmitted infection. *Medicina (Buenos Aires)* 2002; 62: 259-78.
- Remesar M, Blejer J, Batalla V, Salamone HJ, del Pozo A. Blood donors p24 HIV antigen screening in Argentina. *Transfusion* 2000; 40 (Suppl 10S): 85-6.
- Resolución N° 2170/2. Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba, 2002.
- Wendel S, Fachini RM, Levi JE, Ghaname JM, Mendonca MC, de Almeida Neto C, et al. A single window-period donation detected by immunodeficiency virus p24 antigen after five years of routine screening in a group of Brazilian blood banks. *Vox Sang* 2002; 83: 309-12.
- Couroucé AM, Barin M, Maniez C, Janot L, Noel L, Elghouzzi MH. Effectiveness of assays for antibodies to HIV and p24 antigen to detect very recent HIV infection in blood donors. *AIDS* 1992; 6: 1548-50.
- Couroucé AM, Bouchardeau F, Jullien AM, Faucher V, Lentz M. Blood transfusion and human immunodeficiency virus (HIV) antigen. *Ann Intern Med* 1988; 108: 771-2.
- Kessler HA, Blaauw B, Spear J, Paul DA, Falk LA, Landay A. Diagnosis of human immunodeficiency virus infection in seronegative homosexuals presenting with an acute viral syndrome. *JAMA* 1987; 258: 1196-9.
- Gürtler L, Mühlbacher A, Michl U, et al. Reduction of the diagnostic window with a new combined p24 antigen and human immunodeficiency virus antibody screening assay. *J Virol Methods* 1998; 75: 27-38.
- Busch M, Couroucé AM. Relative sensitivity of United States and European assays for screening blood for antibodies to human immunodeficiency virus. *Transfusion* 1997; 37: 352-3.
- Oknaian S, Remesar M, Ferraro L, del Pozo A. Evaluación externa del desempeño en el tamizaje de bancos de sangre en Argentina: resultados y estrategias para mejorarlo. *Rev Panam Salud* 2003; 13: 149-52.
- 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.
- Ly TD, Edlinger C, Vabret A, Morgan O, Grenet B. Contribution of combined detection assays of p24 antigen and anti-human immunodeficiency virus (HIV) antibodies in diagnosis of primary HIV infection by routine testing. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 2459-61.
- Ly TD, Laperche S, Couroucé AM. Early detection of human immunodeficiency virus infection using third and fourth generation screening assays. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 104-10.
- Weber B, Moshtaghi-Borongeni M, Brunner M, Preiser W, Breiner M, Doerr HW. Evaluation of the reliability of 6 current anti-HIV-I/HIV-II enzyme immuno assays. *J Virol Methods* 1995; 55: 97-104.
- van Brinsbergen J, Keur W, Siebelink A, et al. Strongly enhanced sensitivity of a direct anti-HIV-I/-II assay in seroconversion by incorporation of HIV p24 Ag detection: a new generation *Vironostika HIV Uni-Form II*. *J Virol Methods* 1998; 76: 59-71.
- Gülden Y. Diagnosis of HIV infection and laboratory monitoring of its therapy. *J Virol Methods* 2001; 21: 187-96.

37. Busch MP, Satten GA. Time course of viremia and antibody seroconversion following human immunodeficiency virus exposure. *Am J Med* 1997; 102(5B): 117-24; discussion 125-6.
38. Wolff C, Horschemeyer D, Skurtopulos M, et al. Molecular biological screening of viruses important to transfusion medicine. *Infusionsther Transfusionsmed* 1994; 32: 102-9.
39. Busch M. HIV, HBV and HCV: new developments related to transfusion safety. *Vox Sang* 2000; 78 (suppl 2): 253-6.
40. Roth W, Buhr S, Drosten C, Seifried E. NAT and viral safety in blood transfusion. *Vox Sang* 2000; 78 (suppl 2): 257-9.
41. 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.
42. 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.
43. Stramer S, Caglioti S, Stong D. NAT of the United States and Canadian blood supply. *Transfusion* 2000; 40: 1165-8.

LA PORTADA

Luis Benedit. De noviando (con silla de madera maciza) 1992

Acuarela y lápiz sobre papel, 100 x 155 cm

Luis Benedit nació en 1937. Se graduó de arquitecto en la Universidad de Buenos Aires en 1963. Vive y trabaja en Buenos Aires. Realizó numerosas exposiciones individuales en el país y en el exterior. Trabaja como arquitecto en el estudio de Alberto Prebisch. En 1970 representa la Argentina en la XXXV Bienal de Venecia. En su obra se mezclan hechos, mitos y tradiciones. Transfigura la realidad mediante mecanismos vinculados al grotesco y a lo maravilloso.

A partir de los años 80 Benedit presenta la serie de transformaciones producidas a partir de la lectura de obras gauchescas, científicas, expedicionarias, como la serie sobre Molina Campos. Su máquina productiva se basará en la parodia, como operación de transformación-imitación de un texto fuente; homenaje al humor y a la picaresca.

Extractado de: ArteBA. *Grotesco y parodia en el Arte Argentino*, Centro Cultural Recoleta, Buenos Aires, setiembre 2003