

Importancia de la inactivación de patógenos en el mantenimiento de la seguridad de la sangre en américa latina

Amorim L
HEMORIO, Río de Janeiro, Brasil

RESUMEN

La seguridad de la sangre ha sufrido un progreso considerable en las últimas dos décadas, sin embargo, no ha sido posible eliminar o reducir significativamente determinados riesgos. Uno de estos riesgos es la transmisión por transfusión de bacterias, que hoy es el patógeno que se transmite con mayor frecuencia por transfusión de sangre (riesgo de 1 por cada 300 dosis terapéuticas de plaquetas); otros riesgos son los virus y protozoos para los que no hay pruebas de detección - zika, chikungunya, dengue, *Plasmodium* y *Leishmania*. Queda también el riesgo residual de transmisión de VIH, VHC y VHB en sangre tamizada, debido al inevitable periodo de ventana. El Brasil ha experimentado en los últimos años epidemias de dengue, chikungunya y zika, con transmisión transfusional comprobada de los dos primeros. También se han reportado casos documentados de transmisión de *Leishmania chagasi* y del *Plasmodium sp* por transfusión. En este contexto, la inactivación de patógenos puede desempeñar un papel importante en la reducción del riesgo de transfusión. La inactivación de patógenos en concentrados de plaquetas y plasma por amotosaleno + radiación ultravioleta A (UVA) es una técnica que ya se utiliza en Europa hace más de diez años y recientemente ha sido autorizada por la FDA. Es eficaz contra virus, bacterias (excepto esporas) y protozoos. Su uso en la medicina transfusional puede prevenir la transmisión de bacterias por concentrados de plaquetas, puede eliminar el riesgo residual de transmisión de agentes patógenos de transmisión clásicamente por las plaquetas y el plasma, tales como VIH, HCV y HBV, y puede eliminar el riesgo de transmisión de patógenos emergentes tales como dengue, chikungunya, zika, la fiebre amarilla, *Plasmodium* y *Leishmania*. Además, permite obtener crioprecipitado con inactivación de patógenos, con una seguridad equivalente a la de los concentrados de fibrinógeno industriales.

INTRODUCCIÓN

La seguridad de la sangre se basa en dos principios: la selección adecuada de los donantes de sangre y las pruebas de tamizaje serológico y molecular en la sangre donada. Este enfoque tradicional es eficaz en la prevención de patógenos clásicos para los cuales son conocidas las situaciones de riesgo a que pueden haber estado expuestos los donantes, y para los cuales hay buenas pruebas de *screening*. Entre estos patógenos están el VIH, el HCV, el HBV, el *T. pallidum* y el *T. cruzi*. Sin embargo, para muchos otros patógenos, especialmente - aunque no exclusivamente - los llamados patógenos emergentes y reemergentes, no hay pruebas disponibles, y no se puede eliminar el donante de sangre basado en conductas o situaciones de riesgo, lo que puede comprometer la seguridad transfusional.

Situación en Brasil

Las epidemias recientes que Brasil ha experimentado son un buen ejemplo de la situación epidemiológica de Latinoamérica: el país ha sufrido, en los últimos años, grandes brotes de dengue, chikungunya y zika. Solo en el año 2016 se registraron en Brasil 779.468 casos de dengue, 80.686 casos de Chikungunya y 119.241 casos de Zika¹. Estos virus pueden causar graves enfermedades, con alta morbilidad y mortalidad. En 2016, hubo en Brasil 5 373 formas graves de dengue (0,7 % de los casos) y 344 muertes (tasa de letalidad de 0,04 %)¹. La mortalidad por chikungunya es muy baja, pero la infección deja una secuela, que puede durar hasta dos años, y que es el dolor articular intenso, causada por el virus que persiste en membranas sinoviales².

El virus zika, a su vez, causa dos complicaciones muy graves: la microcefalia fetal, cuando la infección se produce en mujeres embarazadas, y el síndrome de Guillain-Barré (SGB). En Brasil ya se reportaron 10.623 casos de microcefalia asociada con el virus Zika, con 602 muertes³. En cuanto al síndrome de Guillain Barré, un estudio publicado por la Organización Panamericana de la Salud, en siete países - Brasil, Venezuela, Colombia, El Salvador, Surinam, República Dominicana y Honduras - reveló la notificación de 1 474 casos de GBS y un total 167 mil casos de zika, con una clara relación temporal entre los dos fatos⁴.

La selección clínica de a la donación de sangre en situación de riesgo de viremia por estos virus es relativamente ineficaz: la mitad de los casos de dengue son asintomáticos, y peor, alrededor del 75-80% de las personas infectadas por el zika no tienen estigmas de la enfermedad - y por lo tanto pueden ser aceptados como donantes de sangre. La mayoría de las infecciones chikungunya es sintomática, pero 15 a 20 % de los casos puede no estar acompañada de evidencias clínicas de infección aguda. Además de la selección clínica ser ineficaz para estos virus emergentes, todavía no está disponible en Brasil ni en la mayoría de los países de América Latina, las pruebas moleculares aplicables a los bancos de sangre para el tamizaje de estos virus en la sangre donada; las pruebas serológicas licenciadas son ineficaces en el contexto de la detección de donantes de sangre, ya que en estas infecciones la viremia es de corta duración. En este contexto, no es de extrañar que se hayan reportado casos de transmisión transfusional de zika y de dengue. En cuanto al dengue, hay varios informes de transmisión de la enfermedad por transfusiones. El primer informe fue en Hong Kong en 2007⁵. Desde entonces, ha habido varios informes en Singapur, Puerto Rico y Brasil. Un estudio prospectivo multicéntrico hecho en Brasil y publicado en 2016 mostró seis casos de transmisión del dengue por transfusión y estimó en 37 % la eficiencia de la transmisión del dengue por esta vía, es decir, 16 bolsas de sangre en que había el virus de la dengue fueron transfundidas en individuos susceptibles (no tenían anticuerpos contra el dengue), y seis contrajeron la infección.

En cuanto a que el virus zika, ya hay informes de cuatro casos de transmisión transfusional del virus, todos en Brasil, durante la gran epidemia de 2015-2016. En todos los casos, los donantes estaban asintomáticos. En tres casos, los donantes llamaron por teléfono al banco de sangre, dos o tres días después de la donación, para informar que tenían fiebre (un caso) y fiebre con erupción cutánea (este donante hizo una doble donación de plaquetas, las cuales fueron transfundidas en dos receptores). En el cuarto caso, el receptor tenía una trombocitopenia inexplicable, lo que llevó a la presunción de infección vírica transmitida por la transfusión de sangre.

Al final del año 2016, había pequeños brotes de la forma salvaje de la fiebre amarilla en algunos estados de Brasil –la forma salvaje de la enfermedad es la que se transmite por los mosquitos de los géneros *Haemagogus* y *Sabethes*, artrópodos cuyo hábitat es el bosque y no las zonas urbanas. La fiebre amarilla urbana tiene como vectores los mosquitos del género *Aedes*.

La reaparición de la fiebre amarilla en algunas zonas urbanas adyacentes a los bosques causó algunos estados brasileños, incluyendo Río de Janeiro, la institución de la vacunación contra la fiebre amarilla para toda la población con edades comprendidas entre nueve meses y 60 años. Esta medida de salud pública, de reciente aplicación, puede tener un impacto importante en las donaciones de sangre, ya que las personas vacunadas se quedan inaptas para la donación durante un período de cuatro semanas.

Este período de incapacidad se fijó en Brasil debido a que las vacunas son producidas con virus de la fiebre amarilla vivos y atenuados, que circulan durante 4 semanas en el plasma de individuos vacunados. Hay, en la literatura, informes de casos graves de enfermedad visceral provocada por la vacuna en persona algún tipo de inmunosupresión.

Sin embargo, estos patógenos emergentes y reemergentes no son los únicos riesgos que afectan a la seguridad de la sangre, en Brasil y otros países de América Latina. Por ejemplo, hay dos enfermedades causadas por protozoos que son particularmente importantes en este contexto: la malaria y la leishmaniasis visceral.

La malaria es endémica en algunas zonas de Brasil, particularmente en la región amazónica, cuyas tasas anuales parasitarias son bastante altas, en algunas localidades. El riesgo de transmisión de *Plasmodium* por transfusión existe, y no es tan pequeño, en las zonas endémicas, porque ninguna prueba molecular aplicable a bancos de sangre está disponible. Aunque no existan estudios prospectivos para medir este riesgo, hay varios informes de transmisión de la malaria por la transfusión, incluso fuera de la región amazónica.

Con respecto a la leishmaniasis, un estudio reciente realizado por de Moraes Souza (solo el resumen fue publicado, hasta este momento), encontró que de 615 muestras de donantes de sangre procedentes de zonas endémicas para *Leishmania*, 8 (1,31 %) tenían *Leishmania chagasi* en su plasma, detectada por ensayos moleculares. Dos de los 8 pacientes que recibieron estas bolsas presentaron seroconversión para *Leishmania*, incluso por la PCR, a pesar de que todavía no han desarrollado ningún síntoma resultante de esta contaminación.

El riesgo residual de transmisión de patógenos clásicos, tamizados en la sangre donada por técnica serológica o por métodos moleculares también continúa, aunque cada vez más pequeño, gracias a la automatización del laboratorio de serología, lo que reduce el error humano, y a la eficacia de las pruebas, que logró reducir considerablemente - pero no eliminar - el período de ventana. El riesgo residual depende, por supuesto, de la incidencia de infección en la población de donantes de sangre. En Brasil, en el caso del VIH, por ejemplo, el riesgo residual después de la introducción, en 2012, del NAT, es de 4,2 por millón donaciones.

Por último, existe el riesgo de transmisión de bacterias por transfusiones. En la mayoría de los países de América Latina, la detección de bacterias en concentrados de plaquetas no es obligatoria, aunque el riesgo de transmisión de bacterias mediante la transfusión sea considerado el más alto entre todos los agentes patógenos transmitidos por la sangre.

La detección de bacterias reduce considerablemente este riesgo, pero no lo elimina, porque generalmente el cultivo de los concentrados de plaquetas - método más utilizado en todo el mundo - se realiza en el segundo día de conservación del componente, momento en el que el número de unidades de bacterias formadoras de colonias (CFU) puede estar por debajo de los límites de sensibilidad de la técnica. Las plaquetas se almacenan a una temperatura entre 20 y 24°C, lo que favorece la proliferación de bacterias; por esto, a menudo el número de CFU crece a lo largo del almacenamiento, aumentando el riesgo de sepsis post-transfusión.

Cuatro estudios indican que el riesgo de plaquetas estar contaminadas en el momento de transfusión o en el momento de la expiración, y la contaminación no haber sido detectada por el cultivo, es de aproximadamente 1:1 500 unidades. Se estima cada dosis corresponde a cinco unidades de concentrados de plaquetas, donde se deduce que el riesgo promedio por dosis es de 1:300, que es un riesgo muy alto.

El gran estudio de seguimiento de la Cruz Roja Americana confirma estos hallazgos demostrando que la gran mayoría de los casos de sepsis se produce con concentrados de plaquetas en el cuarto o quinto día de conservación. La siguiente tabla resume los resultados del estudio de Eder et al. En el período estudiado por los autores han sucedido siete muertes por sepsis postransfusión.

Tabla 1. Sepsis y edad de los concentrados de plaquetas (CP)



Período	CP transfundidos	Casos de sepsis por transmisión transfusional				
		Total	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5
2004-2006*	1,5 millón	20	1 (5 %)	2 (10 %)	4 (20 %)	13 (65 %)
2007-2011**	4 millones	38	1 (2,5%)	1 (2,5 %)	16 (42 %)	20 (53 %)

Papel de la inactivación de patógenos en la reducción del riesgo de transmisión por transfusión de virus, bacterias y protozoos

La inactivación de patógenos en concentrados de plaquetas y plasma por amotosaleno + radiación ultravioleta A (UVA) es una técnica que se ha utilizado en Europa para más de diez años; en los Estados Unidos, ha sido autorizada por la FDA en noviembre de 2015, al mismo tiempo que fue autorizada en Brasil.

Es eficaz contra virus, bacterias (excepto las esporas), protozoos y, por lo tanto, juega un papel importante en el aumento de seguridad de la sangre al eliminar el riesgo de transmisión de patógenos por concentrado de transfusión de plaquetas y plasma, particularmente en los países donde hay una alta incidencia de las llamadas enfermedades olvidadas, emergentes y reemergentes. Su uso en la medicina transfusional tiene varias ventajas, entre las cuales destacamos:

- prevención de la transmisión de bacterias por concentrados de plaquetas, evitando la introducción de pruebas de detección de la contaminación microbiológica de tales componentes sanguíneos.
- eliminación del riesgo residual de transmisión de agentes patógenos clásicos por las plaquetas y por el plasma, como el VIH, el VHC, el VHB, el HTLV, *T. cruzi* y *T. pallidum*, al inactivar

virus presentes en los productos de la sangre, cuando el tamizaje resulta no reactivo, lo que casi siempre es debido al período de ventana.

- la eliminación del riesgo de transmisión de patógenos emergentes o re-emergentes - dengue, chikungunya, zika, el virus de la fiebre amarilla, *Plasmodium*, *Leishmania*, entre otros, para los cuales no existen pruebas de laboratorio licenciadas por los organismos reguladores nacionales.
- la posibilidad de obtener crioprecipitado para el tratamiento de la hipofibrinogenemia asociada a la hemorragia masiva, con un nivel de seguridad equivalente a los concentrados industriales de fibrinógeno.
- la eliminación de la necesidad de irradiación gamma de concentrados de plaquetas para la prevención de la enfermedad de injerto contra huésped (GVHD).

CONCLUSIÓN

La inactivación de patógenos es un método que, sin lograr a duda, contribuye a aumentar la seguridad de las transfusiones. Su aplicación a gran escala cuando se trata de suceder, tiene el potencial de cambiar el modus operandi de los servicios de hemoterapia, con la posible eliminación de las pruebas serológicas y de biología molecular y la no introducción de nuevas pruebas para el diagnóstico de las enfermedades infecciosas en los donantes de sangre.

BIBLIOGRAFÍA

1. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 7, 2017. Boletim Epidemiológico. 2017; 48(7) Disponible en: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/marco/31/Monitoramento-dos-casos-de-dengue-febre-de-chikungunya-e-febre-pelo-virus-Zika-10-%202017.pdf>, (acceso el 02/04/2017)
2. Bouquillard E, Fianu A, Bangil M, Charlette N, Ribéra A, Michault A, Favier F, Simon F, Flipo RM. Rheumatic manifestations associated with Chikungunya virus infection: A study of

307 patients with 32-month follow-up (RHUMATOCHIK study). *Joint Bone Spine*. 2017 Feb 24. pii: S1297-319X(17)30034-9. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.01.014.

3. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento integrado de alterações no crescimento e desenvolvimento relacionadas à infecção pelo vírus Zika e outras etiologias infecciosas, da Semana Epidemiológica 45/2015 até a Semana Epidemiológica 2/2017. *Boletim Epidemiológico*. 2017; 48(6): Disponible en: http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/fevereiro/27/2017_003.pdf, (acceso el 27/03/2017)
4. Dos Santos T, Rodriguez A, Almiron M, Sanhueza A, Ramon P, de Oliveira WK, Coelho GE, Badaró R, Cortez J, Ospina M, Pimentel R, Masis R, Hernandez F, Lara B, Montoya R, Jubithana B, Melchor A, Alvarez A, Aldighieri S, Dye C, Espinal MA. Zika Virus and the Guillain-Barré Syndrome - Case Series from Seven Countries. *N Engl J Med*. 2016; 375(16):1598-601.
5. Tambyah PA, Koay ES, Poon ML, Lin RV, Ong BK. Dengue Hemorrhagic Fever Transmitted by Blood Transfusion. *N Engl J Med*. 2008; 359:1526-7.