

Seguridad transfusional y NAT: actualidad y perspectivas futuras

Rey Jorge Alberto*

La transmisión de agentes infecciosos por la transfusión de sangre, hemocomponentes y hemoderivados es uno de los mayores eventos desfavorables de la Medicina Transfusional. Particularmente la irrupción del HIV fue un hito que modificó conductas y procedimientos en la recolección y administración de productos sanguíneos. Particularmente, la introducción de un concepto de seguridad que apuntaba a técnicas de máxima capacidad de detección y a la aplicación de pruebas de selección de donantes con respecto a infecciones emergentes lo más precozmente y sin la espera de una total validación científica. En 1994 el comisionado David Kessler, de la FDA (USA), organizó un taller en el que manifestó la necesidad urgente de mejorar la seguridad transfusional con respecto a la transmisión de HIV, por medio de la introducción de técnicas de biología molecular, **independientemente del costo que significará**. Fue el inicio de la era de las tecnologías de ácidos nucleicos (NAT).

En la actualidad, existen desarrollos *in house* y equipos comerciales aprobados para uso *in vitro*, que permiten la detección de ácidos nucleicos del HBV, HIV y HCV. Las estrategias para su uso en la selección de donantes de sangre están enfocadas en la realización de estas pruebas en forma individual

o en *pooles* con diferente número de integrantes. La emergencia de la infección oculta por el HBV (OBI) resaltó la importancia de la prueba individual para aumentar la seguridad transfusional. También puso en cuestión la realización de pruebas de antígenos cuando se utilizan pruebas NAT de alta sensibilidad y límite de detección.

La implementación de NAT para HIV y HCV permitió disminuir el riesgo transfusional a valores inferiores a 1 cada 1'000,000 de los valores iniciales de 1:100. El riesgo postransfusional para HBV se estima en alrededor de 1 en 180.00 siendo la mayoría de los casos referidos a OBI, sobre todo en los países de mediana a alta endemicidad. Para disminuir este riesgo, es necesario aumentar la capacidad de detección, modificando principalmente la estrategia de *pooles* a muestra individual. El uso de NAT adquiere relevancia para aquellas infecciones en las que no existe la categoría de portador crónico asintomático, o el periodo infeccioso es de corta duración y en épocas de epidemia. Ejemplos de esta circunstancia son la selección de donantes portadores de *west Nile virus* (WNV), virus del dengue (DENV) o virus E de la hepatitis (HEV). Indudablemente la implementación de estas medidas no tiene la misma universalidad del control que para

* Profesor adjunto, Banco de Sangre, Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica.



HIV, HCV y HBV. Pero en algunos casos, como NAT para HEV, su uso en la selección de donantes está adquiriendo un consenso mayor.

Un caso particular lo constituye el plasma enviado a la industria para la fabricación de hemoderivados. El tratamiento utilizado para inactivar virus por el método de solvente detergente no es válido para virus no envueltos como el virus de la hepatitis A (HAV), el parvovirus humano B19 (B19V) y el HEV. La realización de NAT para estos virus forma parte también de la batería de determinaciones a realizar como controles de seguridad en distintas instancias del proceso de elaboración.

La contaminación bacteriana de los productos sanguíneos continúa siendo persistente y también a menudo es un problema ignorado en la Medicina Transfusional aunque la contaminación bacteriana es considerada en EE. UU. la segunda causa más frecuente de muerte global por la transfusión, con tasas de mortalidad de 1 en 20,000 a 1 en 85,000 exposiciones de donantes. Se han descrito varias técnicas NAT para la detección de contaminación bacteriana, la mayoría basadas en PCR Real Time y con amplificación de secuencias conservadas de dos regiones diana 16S rDNA y 23S rDNA. Una de las mayores dificultades que presentan estas técnicas es que las enzimas de amplificación tienen su fuente de obtención en bacteria y por lo tanto la contaminación con ADN o ARN bacteriano contamina los procedimientos y aumenta el *background* del ensayo. Las pruebas NAT para bacterias, en comparación con los métodos bacteriológicos de cultivo (estándar de oro de la práctica), son pruebas rápidas aunque tienen una laboriosidad mayor, no están totalmente automatizadas y son más costosas. El límite de detección de las pruebas NAT para bacterias tiene un rango de entre 5 a 50 CFU/mL.

Durante la última pandemia, NAT ha demostrado su valor en cuanto a la rápida implementación entre los donantes para ubicar a portadores del ARN viral del SARS-CoV-2 y posibilidad de transmisión de este virus. La utilización de las pruebas NAT en pandemias posiblemente se constituya en una herramienta epidemiológica y de seguridad transfusional muy importante.

¿Cuál es el futuro de las pruebas NAT en Medicina Transfusional?

Podríamos resumirlo en los siguientes posibles ítems:

1. Reemplazo de pruebas de antígenos de agentes infecciosos. En la actualidad para algunos agentes infecciosos (HIV, HCV) ya se han reemplazado, aún queda alguno que se sigue utilizando (HBV). Obviamente la disminución en el costo de las pruebas NAT y un *scaling up* apropiado facilitarán este reemplazo.
2. Mejorar el límite de detección. Esta premisa está vinculada a cuestiones técnicas, logísticas y relacionadas a la estrategia de la selección de donantes. La universalización del testeo en muestra individual contribuirá a esta mejora.
3. Plataformas *multiplex* para detección simultánea de numerosos patógenos y sus variantes. Ya se han producido desarrollo basados fundamentalmente en tres tecnologías: espectrometría de masa, microarreglos de ácidos nucleicos y proteínas y técnicas de secuenciación masiva (NGS) simultáneas y en paralelo.

Si bien el riesgo transfusional cero es «desiderátum» y difícil de alcanzar, cada día este objetivo está más cercano.