



REVISTA PERUANA DE

TRANSFUSIÓN

Director: Dr. Ernesto Manrique V.

ORGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD PERUANA DE HEMOTERAPIA Y BANCO DE SANGRE

XXIII ANIVERSARIO

II JORNADA INTERNACIONAL

“DR. SANTOS HINOSTROZA ORIHUELA”

8, 9 y 10 de Setiembre 2011

Profesores Invitados:

Prof. Marcela Contreras (Reino Unido)

Mauricio Salazar (Venezuela)

Carlos Gonzales (Argentina)

Ana Lucía Cabezas (Colombia)

Patrick Sullivan (Reino Unido)



AUSPICIOS

COLEGIO MÉDICO DEL PERÚ

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

UNIVERSIDAD NACIONAL FEDERICO VILLARREAL

UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA

SEDE: Centro de Educación y Tecnología UTP - IDAT

Auditorio “28 de Noviembre”

Av. Petit Thouars 315 - Piso 11

índice

Edición anterior



REVISTA PERUANA DE TRANSFUSION

Órgano Oficial de la
Asociación Peruana de
Hemoterapia y Banco de
Sangre

Director:

Dr. Ernesto Manrique Valencia

Edición, Diagramación y
Diseño:Giannina Ayllón C.
Margarita Ayllón C.

Envíenos sus notas informativas y sus
comentarios al correo electrónico de la
Revista Peruana de Transfusión:
revistadetransfucion@yahoo.com

EL DIRECTOR no se responsabiliza necesari-
amente por el contenido de los artículos de
opinión de nuestros colaboradores.
Depósito Legal Res. N°97-1580

Editorial



3

Noticias Médicas

Diagnóstico de cáncer ovárico
por prueba de sangreAnálisis detecta enfisema precoz
en fumadoresAnticuerpos contra antígeno
leucocitario humano en
donantesPanel de inmunoensayos
identifica biomarcadores
cardíacosSensor de hemoglobina sin
extracción de sangre mejora
control del paciente

Temas

Donación Automatizada: 4
Procesos de AféresisMedicina Transfusional 8
Contaminación BacterianaConsulta al experto: 12
Métodos para determinar
el riesgo de transmisión
de enfermedades por
transfusiónDía Mundial del Donante 20
Voluntario en la Clínica
Ricardo Palma

TRALI Reevaluación 23

Noticias Médicas 25
26

Pastillas Médicas 27

Caravana de la Amistad - 29
Viaje a Churín

ASOCIACIÓN PERUANA DE HEMOTERAPIA Y BANCO DE SANGRE

Fundada el 7 de Setiembre de 1988

Consejo Directivo 2009

PRESIDENTE:

VICEPRESIDENTE:

TESORERO:

SECRETARIA:

VOCAL:

VOCAL:

PAST-PRESIDENT

DRA. DIANA BOLIVAR

DRA. SUSANA DEL CARPIO

DR. CARLOS MENDOZA

DRA. MARIELA DELGADO

DR. LUIS ROBLES

DR. TULIO SANTA CRUZ

DR. ERNESTO MANRIQUE

Edición JULIO 2011

Asociación Peruana de Hemoterapia y Banco de Sangre

Ci. Gervasio Santillana 260 Miraflores. Teléfono: 422-2494
Correo electrónico: sociedad.hemoperu@gmail.com
Página Web: www.hemoperu.org

EDITORIAL



Esta época, muy cercana a ejecutivo, nos lleva a reflexionar llevado bien todo lo relacionado a no han sido completas, en primer lugar,

Salud, no ha sido la apropiada, todavía el Ministerio de Economía, de todos los gobiernos, no se dan cuenta que primero es la salud del pueblo, que a partir de la buena salud de la población, pueden dedicarse a trabajar adecuadamente, produciendo una labor que lleve al buen desarrollo del país, es un ciclo que comienza con la buena salud, si ésta falla no hay producción y si no hay producción, no hay progreso. Pero en nuestra especialidad, la cosa ha sido muy venida a menos, debemos remarcar que la promoción de la donación voluntaria, entre otras cosas, por parte del Ministerio, ha sido prácticamente icero!, y nos hace pensar, cómo quieren realizar un hemocentro, todavía en distintas regiones, si no hay la "materia prima" que son los donantes voluntarios - Se debe activar ésta promoción para que la población se acostumbre a donar, existían los promotores en el Ministerio, pero los "sabios" que nunca faltan, hicieron añicos esta actividad que costó bastante realizar. Ahora, las propuestas para realizar las estadísticas, son verdaderamente un caos, creemos que se deben derivar a los estadísticos y si estos no saben de Banco de Sangre, pues enséñeles para que sepan aplicarlas adecuadamente a las estadísticas.

Una ocurrencia muy dolorosa, ha sido la partida al más allá de nuestro querido colega el Dr. Santos Arturo Hinostroza Orihuela. Ya venía sufriendo algunos males, pero no pensamos que nos dejaría en la plenitud de sus actividades médicas. Fue fundador de nuestra Asociación (Sociedad Peruana de Hemoterapia) interviniendo muy eficientemente en la confección de nuestro estatuto. Fue nuestro primer presidente y durante su gestión se consolidó y progresó enormemente la entidad institucional que nos cobija.

Sus estudios de Patología Clínica los realizó en EEUU, fue oficial de Sanidad de la Marina de Guerra del Perú y últimamente estuvo asesorando en el Programa Nacional de Hemoterapia y Bancos de Sangre del Ministerio de Salud.

Además de ser un magnífico conocedor de su especialidad, Santos fue un maravilloso y leal amigo. Siempre lo recordaremos con aprecio y mucho cariño. Nuestras condolencias para Olga, su esposa y sus hijos.

Ahora, las buenas noticias, se llevará a cabo un Curso Internacional de Especialización Profesional en BANCO DE SANGRE, con un valor Académico de 30 créditos (612 horas) y que se desarrollará entre Agosto del 2011 y Marzo del 2012. (Ocho meses) en el auditorio de la Universidad Tecnológica del Perú, todos los Sábados de 3.00 a 8.00 p.m. Reserva de vacantes y envío de ficha de inscripción: ocecmescar@hotmail.com- Inicio 6 de Agosto, con el auspicio de la Universidad Nacional "Daniel Alcides Carrión".

De otro lado, nuestras Jornadas Internacionales, en conmemoración, como todos los años, de nuestra fundación, en Septiembre, también con connotados profesores extranjeros, muchos de los cuales ya nos han visitado anteriormente, poniendo de relieve, sus conocimientos que sabemos son vastos- Su organización, está prácticamente concluida.

Dr. Ernesto Manrique
El Director

transmisión de mando en el poder sobre la salud en nuestro país. Se ha la salud?. En nuestro parecer, las cosas el presupuesto para esa cartera, Ministerio de

Donación Automatizada: Procesos de Aféresis

¿Qué es la donación de plaquetas?

El término de AFÉRESIS deriva del griego y significa "quitar, retirar". La técnica de aféresis supone la extracción de sangre total a través de un catéter central - en caso de aféresis terapéuticas - o de una vía periférica, separar el componente de la sangre a ser recolectado, extraerlo y retornar el resto de los componentes al donante. Mediante aféresis puede obtenerse plasma (plasmaféresis), hematíes (eritroaféresis), plaquetas (plaqueoaféresis o tromboaféresis) e incluso células progenitoras hematopoyéticas de sangre periférica.

Las plaquetas obtenidas mediante aféresis tienen algunas ventajas cuando se las compara con las plaquetas separadas a partir de donaciones de sangre total. En primer lugar una plaquetoféresis suele contener tantas plaquetas como cinco concentrados obtenidos de donaciones de sangre total, lo que representa que el paciente está expuesto a cuatro donantes menos con una tromboaféresis que con plaquetas de donaciones de sangre.

Aun más los nuevos separadores celulares permiten eliminar los leu-

cocitos durante la recogida de plaquetas, y como resultado se obtiene un producto con un contenido leucocitario inferior a 1×10^6 leucocitos por producto. Además de reducir significativamente el riesgo de aloinmunización de los Antígenos HLA y, por tanto, reducir el riesgo de aparición de refractariedad a la transfusión de plaquetas. La leucorreducción es comparable a la transfusión de los componentes de donantes con serología negativa para el CMV, a la hora de reducir el riesgo de transmisión de CMV por transfusión. Además, la leucorreducción al ser prealmacenamiento tiene la ventaja de evitar la producción de citocinas, con lo que disminuyen las reacciones febriles no hemolíticas.

No todos los separadores celulares son capaces de producir productos leucorreducidos por lo que es importante que la etiqueta y el código del producto indique si lo es o no. Los productos que fueron obtenidos sin leucocitos desde el primer momento, no necesitan transfundirse con un filtro de leucorreducción, pero si necesitara un filtro estándar de transfusión (170mm) para eliminar posibles fibrinas o agregados generados durante el almacenamiento.

Criterios de Selección de los Donantes de Aféresis

Excepto en los intervalos entre donaciones, los donantes por aféresis (eritroaféresis, plasmaféresis, plaquetoféresis, leucoaféresis y multi-componentes) deben cumplir los mismos criterios que los donantes de sangre total. Aquellos que no los cumplan sólo serán sometidos



a aféresis cuando su donación sea de especial valor para un receptor. Antes de aceptar a un donante para un programa regular de donación por aféresis debe valorarse la salud y la adecuación general del donante. La historia médica, la edad y el estado de salud pueden hacer aconsejable un examen médico más profundo que el habitual en donación. En cada donación debe reevaluarse la continuidad del donante en el programa.

Plaquetoféresis: no se deben utilizar para preparar concentrados de plaquetas de donante único, las donaciones de personas que han tomado aspirina, ticlopidina (Tiklid), o Piroxicam (Cycladol, Breximil, Impontal, Sasulen, Feldene) en los 5 días anteriores; así como otros antiinflamatorios no esteroideos en las últimas 24-48 horas. En general, el nivel de hemoglobina más bajo aceptable debe ser el mismo que para las donaciones de sangre total. Sin embargo, en circunstancias excepcionales, el médico responsable de la extracción puede autorizar donaciones que no cumplen tales criterios, pues durante la plaquetoféresis y/o plasmaféresis



se pierden poca cantidad de hematíes.

Los niveles de hemoglobina para la donación de hematíes por aféresis son diferentes y se contemplan más adelante. Antes de una citoféresis el recuento previo de plaquetas debe ser igual o superior a $150 \times 10^9/l$.

En los donantes de plasma por plasmáfesis, periódicamente (al menos 1 vez al año) debe determinarse la cifra de proteínas séricas totales, que no debe ser inferior a 60 g/l.

Riesgos de la Aféresis y Consentimiento Informado.

Comparado con muchos otros procedimientos diagnósticos y terapéuticos, el riesgo de la aféresis es bajo, pero sin embargo real. Los riesgos y beneficios deben ser cuidadosamente discutidos con el donante y se debe de obtener un consentimiento informado antes de empezar con el procedimiento.

El riesgo asociado con la aféresis puede dividirse en tres categorías principales:

a) relacionados con la vía de acceso, el principal riesgo es la extravasación del fluido. Suele ocurrir en el primer retorno debido a que la presión de infusión puede ser mayor que la tolerancia de la vena a aceptar volumen. La mejor manera de evitarlo es estar seguro de que se ha canalizado una vena con buen calibre y de que el retorno venoso se hace de manera lenta.

b) Relacionados con el proceso. Una vez que se ha producido el primer retorno el proceso es bien tolerado y raramente se producen alteraciones. Sin embargo cuando la vena no es muy buena, suenan alarmas avisando de la falta de flujo, baja presión... que pueden po-

ner nerviosos al donante y sentirse un poco molesto, incluso mareado.

c) Relacionados con el anticoagulante. Mientras la sangre circula fuera del organismo tiene que estar anticoagulada. El citrato es el anticoagulante de elección en la mayoría de los casos. El citrato infundido es rápidamente metabolizado en hígado, por lo que no produce una anticoagulación sistémica. Generalmente la toxicidad del citrato se limita a parestesis peribucal o pequeños espasmos de las extremidades. Sin embargo, dado que el citrato quela el calcio, los niveles muy elevados del mismo son capaces de provocar hipocalcemia, arritmias e incluso tetania franca. En la mayoría de los casos los síntomas producidos por la toxicidad del citrato pueden aliviarse y prevenirse con la administración de una pastilla de calcio oral al comienzo del proceso.

En nuestro Centro el número de procesos que hubo que interrumpir durante el año 2009 por extravasación fue el 2.35%, mientras que por meraos fue solamente el 0.2%.

Volumen de extracción y frecuencia de las donaciones.

Para evitar que el donante sufra una importante hipovolemia, durante la aféresis debe prestarse una especial atención a la cantidad de sangre que permanece fuera del torrente sanguíneo del donante (Volumen sanguíneo extracorpóreo- VSE) durante el proceso. Incluye toda la sangre y plasma presentes en las bolsas de recogida, y en el equipo plástico del separador. No se contabiliza el anticoagulante presente en el plasma. Deben valorarse, principalmente, los siguientes factores:

– El tipo de separador. Los separadores de flujo discontinuo, en general, tienen un VSE superior a los de flujo continuo. En el manual

de instrucciones el fabricante suele indicar el VSE previsto en cada proceso.

– Peso y volumen sanguíneo del donante. El peso nunca puede ser inferior a 50 kg. Para ciertos procesos el peso mínimo debe ser superior.

– El hematocrito del donante. En un separador de flujo discontinuo, a menor hematocrito mayor VSE.

Durante la aféresis, en ningún momento el VSE debe superar el 20% del volumen sanguíneo total (VST) teórico del donante (70 ml/kg peso). Especial cuidado debe prestarse a los procesos realizados con separadores de flujo discontinuo, en los cuales algunos procesos pueden resultar en un VSE de hasta un litro. Si el donante pesa menos de 70 kg esto supone más de 20% del VST.

En ningún procedimiento de aféresis el volumen final del producto recolectado (excluyendo el anticoagulante) debe superar el 13% del VST.

Se recomienda que un donante no sea sometido a plasmáfesis más de 1 vez cada 2 semanas.

En cualquier caso, el volumen de plasma extraído por sesión no debe sobrepasar los 600 ml (sin contar el anticoagulante, es decir, unos 650 ml de plasma anticoagulado), los 1000 ml en una semana y los 15 litros en un año.

En una recolección de multicomponentes el volumen neto total de plasma, plaquetas y hematíes del donante no debe exceder los 600 ml. El intervalo entre citaféresis deberá ser, cuanto menos, de 48 horas y un donante no debe ser sometido a más de dos procedimientos en un periodo de 7 días, excepto en circunstancias excepcionales como puede ser un donante HLA/

HPA compatible para un receptor refractario. Normalmente, los donantes habituales no deben sufrir procedimientos de citoféresis más de una vez cada 15 días, ni más de 24 plaquetoféresis al año, ni más de 12 leucoféresis en 12 meses. El intervalo entre una plasmáfesis o plaquetoféresis y una donación de sangre total o de una unidad de hematíes por aféresis (combinada o no con plasma y/o plaquetoféresis) debe ser de, al menos 48 horas. El intervalo entre una donación de sangre total o una donación de hematíes por aféresis, o un fallo en la devolución de los hematíes durante la aféresis y la siguiente donación, sin recogida de hematíes (plasma y/o plaquetas) debe ser de al menos 1 mes.

Exigencias especiales para la donación de hematíes La cantidad total de hematíes extraídos no debe superar la cantidad teórica de hematíes que llevaría la hemoglobina del donante, en situación de normovolemia, a un valor inferior a 110 g/l (para seguridad del donante es conveniente que no descienda por debajo de esta concentración) calculada mediante la fórmula:

$$\text{Hb post estimada} = (\text{VST} \times \text{Hb pre} - \text{Cantidad Hb extraída}) / \text{VST}$$

Donde: VST = volumen sanguíneo total teórico del donante (70 ml/Kg peso) y Cantidad de Hb extraída = incluye los hematíes recolectados, más los presentes en las muestras analíticas, en la bolsita de derivación, más los que quedan en el equipo de aféresis sin devolver al donante.

– Donación de dos unidades de hematíes: el donante debe tener una volemia superior a 5 l. (peso donante > 70 kg.) y una hemoglobina superior a 14,0 g/dl.

– Donación de una unidad de he-

matíes (sola o combinada con plasma o plaquetas): las mismas exigencias que para la donación de sangre total. El intervalo entre dos donaciones de una unidad de hematíes por aféresis, una de sangre total y una por aféresis, o viceversa, es el mismo que entre dos donaciones de sangre total. El intervalo entre una donación de sangre total y la donación de 2 unidades de hematíes por aféresis debe ser de al menos 3 meses. El intervalo entre 2 donaciones de 2 unidades de hematíes por aféresis debe ser de al menos 6 meses. El total de hematíes perdidos en un año por un donante combinando los diferentes tipos de donación (incluidas las de sangre total) que pueda hacer a lo largo de los doce meses no debe superar el establecido para los donantes de sangre total (equivalente a 4 donaciones en varón y 3 en mujer).

Flexibilidad de los separadores: adaptación a nuestras necesidades Los separadores muestran gran flexibilidad a la hora de elegir que tipo de componentes son los óptimos para extraer a un determinado donante. Los criterios que se emplean para dicha elección se basan en los siguientes parámetros:

- Grupo sanguíneo
- Volumen sanguíneo (peso, talla, sexo)
- Tiempo
- Contaje de plaquetas inicial
- Hematocrito inicial.
- Características especiales: Deficiencia IgA, tipaje HLA, tipaje eritrocitario.

Volumen Sanguíneo	Contaje plaquetario x 10 ⁹ /L	Grupo ABO	Plaquetoféresis	Eritroaféresis ml	Plasmáfesis ml
Bajo	Bajo (150-200)	-	2.7 x 10 ¹¹	-	220
Medio	Medio (200- 280)	A 0	2.7 x 10 ¹¹	225	220
Medio	Medio (200- 280)	B AB	2.7 x 10 ¹¹	-	500
Medio	Alto > 280	A 0	5.5 x 10 ¹¹	225	220
Medio	Alto > 280	B AB	5.5 x 10 ¹¹	-	500
Alto	Medio (200- 280)	A 0	5.5 x 10 ¹¹	225	500

Según el esquema anterior podemos configurar los separadores con una serie de prioridades para

realizar procesos multicomponentes. La definición de los productos en el Centro de Transfusión de Madrid es como sigue.

Prioridad	PLT (x10 ¹¹)	PLASMA (ml)	HEMATIES (ml)
1	5,5	220	225
2	5,5	****	225
3	5,5	220	****
4	5,5	****	****
5	2,7	220	225
6	2,7	****	225
7	2,7	220	****
8	2,7	500	****

Definición de los productos de Aféresis:

- PLT: 2.7 x 10¹¹ (simple)
- 5.5 x 10¹¹ (doble)
- Plasma: 220 ml (simple)
- 440 ml (doble)
- Hematíes : 225ml (80%)

Obtención de plaquetas "secas": uso de soluciones aditivas

La obtención de plaquetas suspendidas en poco plasma es una manera eficaz de obtener tromboaféresis. El objetivo es obtener un producto en el cual más de un 60% del volumen final esta constituido por una solución aditiva para plaquetas (PAS), mientras que alrededor del 30% corresponde a plasma del donante. Otras maneras de conocer estos productos son plaquetas hiperconcentradas, plaquetas secas o plaquetas pobres en plasma.

Por lo tanto lo que principalmente define a estos productos es:

- La concentración de plaquetas durante la recolección, que es mayor de $2100 \times 10^3/\text{ml}$.
- La recomendaciones de almacenamiento: volumen por bolsa entre 100 y 400 ml, con un máximo total de plaquetas por producto [(vol. x conc.) x 10^3] de 5.1×10^{11} , conservadas en agitación continua a una

temperatura de $22 \pm 2^\circ \text{C}$.

- El uso de solución aditiva para alcanzar una concentración final en límites normales, hace que sean productos mixtos (plasma + anti-coagulante + PAS).
- Las soluciones aditivas son unas soluciones sintéticas que ayudan a mantener la viabilidad de las plaquetas durante el periodo de almacenamiento, y sustituyen en gran medida al plasma como conservante. El uso de PAS comporta ventajas derivadas de la apropiada solución, así como ventajas por la reducción de plasma en el producto.

Ventajas de la reducción de plasma

- Reducción de las reacciones febriles o alérgicas.
- Facilita la transfusión de plaquetas ABO incompatibles.
- Mayor disponibilidad de plasma para fraccionamiento industrial.
- Facilita la inactivación de patógenos ya que la metodología requiere productos con poco plasma.

Ventajas atribuibles al PAS

- Mejora de las condiciones de almacenamiento.
- Mejora la vida media plaquetaria manteniendo las funciones hemostáticas.

Las soluciones aditivas disponibles en el mercado varían un poco en su composición, pero básicamente todas están constituidas por cloruro sódico (NaCl) para mantener la solución isoosmótica; el citrato sódico previene la activación plaquetaria; el acetato sódico reduce la producción

de ácido láctico; el gluconato/fosfato sódico, actúan como búferes que mantienen el pH en límites fisiológicos. Las de última generación añaden a estos elementos trazas de Cloruro potásico y cloruro Magnésico, que mejoran la funcionalidad plaquetaria y reducen su agregabilidad espontánea.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA DONANTES DE AFÉRESIS

La donación de sangre mediante un proceso de aféresis, es una práctica habitual y sencilla.

En la donación de sangre convencional se dona Sangre Total tal como sale de la vena del donante. En la Donación de Aféresis, la sangre del donante es separada en sus distintos componentes (glóbulos rojos, plasma y plaquetas) de tal manera que se dona alguno de ellos y se devuelve al donante el resto. Esta forma de donación tiene grandes ventajas para el receptor, ya que por ejemplo, recibe plaquetas de un solo donante y no una mezcla de plaquetas provenientes de varias donaciones convencionales.

Este procedimiento lo realiza una máquina que está conectada en circuito cerrado con la vena del donante.

El proceso es seguro pero lógicamente requiere de un poco más de tiempo (unos 60 minutos de media) y al igual que en la donación convencional pueden ocurrir una serie de inconvenientes: mareos, hematoma en el lugar de punción, hipotensión transitoria, vómitos, hormigueos, incluso pérdida momentánea del conocimiento.

En raras ocasiones pueden darse fallos en el sistema automático de recolección que invaliden la sangre ya extraída sin posibilidad de devolver al donante parte de ella y sin llegar a ser útil para la transfusión a los enfermos. Estos casos son debidos a alteraciones en los equipos de extracción (poros en la bolsa, rotura de algún tubular,...) que son ajenas a nuestra actuación.

Habiendo comprendido en que consiste el proceso y habiendo sido informado de las eventuales reacciones adversas que pueden asociarse a esta forma de DONACIÓN DE AFÉRESIS, manifiesto mediante firma del presente consentimiento, mi deseo de someterme a este procedimiento.

Nombre del Donante:

DNI:

Fecha:

Firma del Donante

Firma del informante

Medicina Transfusional

Contaminación Bacteriana

Dr. Ernesto Manrique V.
Master en Medicina Transfusional
ermava2004@yahoo.com

Una de las complicaciones más frecuente de las transfusiones, es la contaminación bacteriana, una de las primeras complicaciones reconocidas que continúa siendo una causa importante de morbimortalidad por transfu-



sión de la sangre almacenada. En EEUU se tiene 16% de casos fatales por transfusión que han sido comunicados a la FDA.

Y es que por más cuidado que se tenga al extraer la sangre, en procesarla y almacenarla, es imposible eliminar completamente los agentes microbianos. Las bacterias se originan, generalmente, en el sitio de la venipuntura del donante, aunque cabe mencionar que también este, puede tener una bacteriemia inaparente.

Breve Historia

Hace más de 60 años que se identificó la contaminación bacteriana.

En el año 1937 se abre el primer Banco de Sangre y dos años más tarde (1939) se publica un artículo en la revista JAMA por Fan-

tus Bernard en los que especifica los riesgos de la contaminación bacteriana y la susceptibilidad de la sangre. Además, ya se sugiere que esta contaminación provenía de la piel del donante.

Sabemos que aun con la esterilización de la piel, algunas bacterias escapan de la acción bactericida del antiséptico.

La multiplicación bacteriana es más probable en componentes almacenados a temperatura ambiente que en aquellos a los que se mantienen en refrigeración.

Hay microorganismos que se multiplican en refrigeración, son los llamados psicofílicos a menudo Gram negativos. Los Gram positivos son mayormente los que se desarrollan a temperatura ambiente.

Para minimizar la contaminación, se debe cumplir estrictamente con los protocolos de la flebotomía, las técnicas estériles de la de la preparación de los componentes y el almacenamiento.

Reacción séptica.- Cuando se transfunde componentes contaminados con bacterias, puede causar una reacción séptica mortal hasta en un 26n %, teniendo en cuenta que además, en los componentes eritrocitarios, pueden producirse reacciones a

las endotoxinas que producen los gérmenes Gram negativos, como:

- * Pseudomonas
- * Citrobacter freundii
- * Escherichia coli
- * Yersinia enterocolitica

Bartonella y especies de Brucella.

Consideraciones clínicas.

Las reacciones graves producen:

- * Fiebre alta
- * Shock
- * Hemoglobinuria



- * CID
- * Insuficiencia renal

Actividades a realizar.

A la menor sospecha de contaminación bacteriana, realizar lo siguiente:

- * Inmediatamente suspender la transfusión.
- * Realizar una coloración de Gram de la unidad.
- * Hemocultivo del receptor y de la unidad.
- * Observar si hay cambio de color en la unidad a violeta oscuro

o negro.

* Ver si hay coágulos o hemólisis que sugieren contaminación.

Recordamos, que a menudo el aspecto de la sangre en la bolsa, es poco notable para sospechar de una contaminación bacteriana.

La multiplicación bacteriana puede dar lugar al consumo de O² en un paquete globular, produciendo desaturación de la hemoglobina, oscureciendo la unidad, si la comparamos con los segmentos sellados de la tubuladura.

Se puede confirmar la presencia de bacterias en la unidad, mediante un Gram del componente, aunque la ausencia de los gérmenes en la extensión no excluye esta posibilidad.

Crecimiento bacteriano.- Actualmente el riesgo infeccioso está asociado a muerte por transfusión. La sépsis bacteriana asociada a transfusión más frecuente es la causada por plaquetas contaminadas más que por concentrados eritrocitarios.

Debido a que las bacterias crecen principalmente a la temperatura que son almacenadas las plaquetas (22°C ± 2°C) es un excelente medio para el crecimiento y proliferación de las bacterias.

Al colectarse las plaquetas la contaminación es relativamente baja, más o menos 1-10 UFC/ml o menos.

Cuando el producto está contaminado, la bacteria inoculada puede proliferar en horas has-

ta alcanzar un nivel de 10⁶/ml o mayor. Esta cantidad de bacterias en el componente sanguíneo puede dar bacteriemia, sépsis y muerte.

Podemos decir que el desenlace de una transfusión contaminada depende:

* De la cantidad de bacteria transfundidas.

* Del tipo de bacteria.

* Velocidad de transfusión.

* Estado clínico del paciente.

Contaminación bacteriana de los concentrados eritrocitarios.- Ocurre de manera POCO FRECUENTE. La FDA informó 26 muertes de 10 -12 millones de transfusiones. La contaminación con *Yersinia enterocolitica* por una bacteriemia asintomática en el donador es más o menos el 46 % de la sépsis clínica por eritrocitos y ocasionalmente por autotransfusión.

La *Yersinia*, bacilo Gram negativo, puede causar enterocolitis: diarrea, febrícula, o fiebre y dolor abdominal en el donador, síntomas generalmente leves o asintomáticos (75% de los donante han tenido diarreas). La *Yersinia* crece bien porque utiliza el citrato y el hierro. Algunos estudios para prevenir el crecimiento de la *Yersinia* utilizan la depleción de los leucocitos.

Después de la *Yersinia* el organismo más prevalente es la *Pseudomonas* spp (25%) seguido de la *Serratia* spp (11%) y otros organismos (18%).

El 80% de sépsis por concentrados eritrocitarios, ocurre por organismos que crecen a baja

temperatura, siendo la contaminación por *Yersinia*, realizada en unidades de más de 25 días de extracción, por lo que es recomendable reducir de 42 días a menos de 25 los días de conservación.

Contaminación bacteriana de concentrados plaquetarios.- En la contaminación bacteriana de las plaquetas se encuentran implicados :

* *Estafilococo* spp(42%)

* *Streptococo* spp (12%)

* *Escherichia coli* (9%)

* *Bacillus* spp (9%)

* *Salmonella* spp(9%)

* *Enterobacter* spp (7%)

* Otros organismos (4%)

Alrededor del 56% son gérmenes Gram positivos y la mayoría de ellos aerobios.

Estudios realizados demuestran que 1:2,000-3,000 unidades de plaquetas, están contaminadas

Hay un riesgo de muerte de 1: 7,500-10,000.

En EEUU es la 2° causa de muerte después de los errores clericales.

Síntomas y signos:

No todos los componentes contaminados causan síntomas. Si estos se presentan tenemos:

* Inicio con fiebre y escalofríos al inicio de la transfusión.

* Hipotensión, náuseas, vómitos, diarreas, oliguria, y shock.

* Síntomas respiratorios: tos, disnea

* Incluso, Coagulación Intravascular Diseminada (CID) y muerte.

* Posibles fuentes de contami-

nación:

- * Contaminación de la bolsa de sangre en el momento de la recolección
- * El anticoagulante contaminado.
- * Donante con bacteriemia.
- * La contaminación de las plaquetas durante la flebotomía.

Métodos para limitar la contaminación bacteriana de las plaquetas.-

Existen varios, así tenemos:

- * Mejorar la evaluación del donante. Sobre todo a los donantes con bacteriemia no aparente, incidir en los donantes con historia de infecciones gastrointestinales en el último mes. Si han tenido procedimientos dentales, no olvidar de tomar la temperatura.
- * Preparación del sitio de venipunción- La piel tiene una flora muy diversa por lo que es recomendable usar soluciones con yodo, y hacer una "limpieza quirúrgica".
- * Eliminar los primeros 15-30 ml de sangre del donante.- La mayoría de las bacterias pueden detectarse en los primeros mililitros, por lo que es muy conveniente no utilizar estos primeros ml, más aún, que ahora existen bolsas con una pequeña bolsa adicional, donde se depositan estos ml. Iniciales.
- * Mediante aféresis.- La contaminación se reduce cuando se usa la aféresis para conseguir concentrados plaquetarios. La sépsis ocurre de 6 a 10 veces más en concentrados unitarios de plaquetas.
- * De otro lado, la FDA, ha reducido de 7 días a 5 días, el almacenamiento de las plaquetas, para evitar una mayor contami-

nación.

Detección de la contaminación bacteriana.- La contaminación bacteriana de la sangre, requiere tiempo para que las bacterias proliferen, antes de que sean detectables. En las plaquetas, el crecimiento bacteriano está correlacionado con la duración del almacenamiento.

En 1983, la FDA, aumentó los días de almacenamiento de 3 a 7 a temperatura ambiente. En 1986, por informes de contaminación bacteriana por un almacenamiento de más de 5 días, la FDA redujo el límite de conservación a temperatura ambiente a un máximo de 5 días.

El uso de sistemas de detección, pueden permitir controlar las unidades para contaminación en el momento de su despacho.

Métodos para detectar la contaminación bacteriana.- Existen varios métodos para detectar bacterias, previas a la transfusión. Los más sensibles, son recomendados si las pruebas se realizan en los primeros dos días de la recolección de la sangre.

Los menos sensibles, son aceptados si las muestras se realizan horas antes de la transfusión.

Contaminación de 10^6 se asocia a reacciones graves.

1.- Pruebas de detección visual .- Tienen baja especificidad y sensibilidad. Se basa en los cambios de apariencia en el producto (swirling plaquetario), o cambios en el color de los concentrados eritrocitarios.

Las plaquetas contaminadas se tornan esféricas y no producen el swirl.

Son métodos rápidos visuales, útiles para detectar gran cantidad de bacterias mayor de 10^7 unidades formadoras de colonias por ml. (UFC/ml).

2.- Determinación del pH o los niveles de glucosa.- Se trata de métodos rápidos, pero detectan niveles mayores de 10^7 UFC/ml de bacterias.

3- Tinciones:

Tinción de Gram .- La tinción detecta gérmenes en una cantidad mayor de 10^6 UFC/ml .

Naranja de acridina.- Detecta bacterias por encima de 10^5 UFC/ml .

4.- Detección de CO_2 .- Cuando el pH cae, se incrementa el pCO_2 . Detecta niveles de bacterias mayores de 10^6 UFC/ml.

5.- Métodos inmunológicos.- Dos métodos están en desarrollo en las plaquetas:

* *Vérax Biomedical*: Worcester MA, emplea a Bacterias Gram positivas y negativas en un nivel de 10^3 - 10^4 UFC/ml,

* *Inmunetics Inc* : emplea anticuerpos para detectar Gram positivos y negativos en una sola incubación, detectando un nivel de 10^3 UFC/ml en una hora, El anterior método se hace en 20 minutos.

El primer método, realiza una acción de los anticuerpos contra los lipopolisacáridos y en el segundo método los anticuerpos actúan contra los peptidoglica-

nos de los gérmenes.

6.- Métodos de biología molecular.- Basado en la detección del ARN ribosomal. Puede detectar cantidades mayores de 10^4 UFC/ml en 60 a 90 minutos.

Hemocultivo.- La sangre del paciente, el componente utilizado, las soluciones intravenosas, deben ser cultivados para aerobios y anaerobios.

Tratamiento.- Este se debe instaurar sin esperar los resultados de las investigaciones.

El tratamiento incluye:

- * Administración intravenosa inmediata de antibióticos.
- * Terapia de shock.
- * Terapia de insuficiencia renal.
- * Terapia de la Coagulación Intravenosa Diseminada (CID).

Inactivación de patógenos.- Hay métodos fotodinámicos o fotoquímicos que pueden producir la reducción de virus, bacterias y protozoarios presentes en los productos sanguíneos. Estos métodos incluyen la combinación de un psoraleno con luz ultravioleta A (UVA), riboflavina y luz visible; irradiación ultravioleta B; y la adición de azul de metileno con ftalocianinas y luz visible.

SE ha comprobado que el amotalsaleno S-50 combinado con luz UVA en los concentrados plaquetarios, inactivan las bacterias.

Debemos considerar que estos tratamientos son eficaces, si logran el nivel de 6-10 log de reducción de bacterias.

Medidas de prevención.- La pre-

vención depende de reducir o prevenir la contaminación bacteriana de los componentes.

El primer paso y en más importante, consiste en la selección cuidadosa del donante :

* Ver el estado actual del donante.

* Los antecedentes deben ser de un buen estado de salud.

* Ver si está utilizando antibióticos.

* Si ha tenido intervenciones médicas o quirúrgicas.

* Posibilidad de bacteriemia, tanto en los autólogos como en los alogénicos, en hospitalizados recientes.

* Si han tenido procedimientos diagnósticos o terapéuticos invasivos.

* Comunicaciones de sépsis por Yersinia en transfusiones de sangre autóloga almacenada.

* La temperatura y el pulso deben estar dentro de los límites normales.

* Atención escrupulosa de la selección y la limpieza del sitio de la flebotomía del donante.

* La preparación de la piel reduce pero no evita la contaminación bacteriana de los componentes.

* Areas cicatrizadas o asociadas con dermatitis previas o flebotomías repetidas pueden albergar bacterias.

* Tener mucho cuidado en la preparación de los componentes y la manipulación de los materiales utilizados en la administración.

* Si se utiliza un baño de agua, proteger los componentes con envolturas plásticas y verificar si no hay líquidos atrapados en los sitios exteriores de la bolsa de sangre.

* El Baño de agua vaciarlo y des-

infectarlo.

* Controlar el color y características de los componentes antes de autorizar la transfusión.

* Comparar el color de la sangre de la bolsa con los de los segmentos sellados de las tubuladuras.

ENTÉRESE USTED QUE:

- El perro chihuahua o chihuahueño, como también se le conoce, fue descubierto en el estado de Chihuahua, al norte de México, por el siglo XIX y se tiene la creencia que descien- de del tachichi, que es un perro muy chico y mudo que tenían los toltecas desde el siglo IX d.c.

-El mas pequeño de los insectos en el mundo es la avispa parasitaria de Tanzania. Este insecto es tan pequeño, que el ojo de una mosca común es más grande.

En 1945 un granjero de Colorado EEUU quiso sacrificar a un pollo que tenía por nombre Mike. Como no murió, lo alimentaba por el orificio de que le había hecho en su esófago y así lo exhibió en muchas ferias durante dieciocho meses. Al fin murió, atragantado por un grano de maíz.

Un punto rojo en la frente de una mujer hindú simboliza de que se trata de una mujer casada, mientras que un punto negro, significa que está soltera.

PROGRAMA CONSULTA AL EXPERTO

COORDINADORA
DRA. GRACIELA LEÓN DE GONZÁLEZ



MÉTODOS PARA DETERMINAR EL RIESGO DE TRANSMISIÓN DE ENFERMEDADES POR TRANSFUSIÓN

PROFESOR INVITADO: Dr. Manuel Alvarez do Barrio
Médico adjunto. Laboratorio de enfermedades transmisibles. Servicio de Tipificación.
Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana – España. alvarez_man@gva.es

*** Nuestro agradecimiento a la Coordinadora del Programa
Consulta al experto Dra. Graciela León de González ***

MÉTODOS PARA DETERMINAR EL RIESGO DE TRANSMISIÓN DE ENFERMEDADES POR TRANSFUSIÓN

I. DEFINICIONES.

Transfusión. Administración parenteral, con fines terapéuticos, de sangre, componentes de la sangre o derivados plasmáticos.
Enfermedad transmisible. La que puede pasar de una persona a otra por diferentes vías y mecanismos, incluida la transfusión.
Enfermedad infecciosa. La que está producida por un microorganismo. Prácticamente, todas las enfermedades infecciosas son transmisibles, de forma que los términos infecciosa y transmisible son considerados a veces como equivalentes cuando se refieren a la enfermedad. Existen enfermedades transmisibles por transfusión, como la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, que no están producidas por microorganismos.
Riesgo. Probabilidad de que una donación de sangre, capaz de transmitir una enfermedad, no sea detectada como tal y se distribuya

para ser transfundida.¹ Si no se usan pruebas de cribado para esa enfermedad y su prevalencia es alta, el riesgo se puede medir directamente. **Riesgo residual.** Probabilidad de distribuir una donación capaz de contagiar una enfermedad, a pesar de haber puesto en práctica todos los medios a nuestro alcance para evitarlo. Si se usan pruebas de cribado para la enfermedad esa probabilidad es baja y el riesgo no se puede medir directamente.² El conocimiento del valor del riesgo, real o estimado, es importante para tomar decisiones fundadas sobre la selección de donantes, la introducción o supresión de pruebas de cribado y la adopción de otras medidas de seguridad, como la inactivación o reducción de la carga vírica de la sangre, componentes sanguíneos y hemoderivados.

II. LAS PRINCIPALES ENFERMEDADES TRANSMISIBLES POR TRANSFUSIÓN.

En principio, cualquier enfermedad infecciosa, incluso algunas de transmisión fundamentalmente digestiva, puede transmitirse

por transfusión. La sangre es un medio excelente para la difusión de virus, bacterias y protozoos, aunque no de hongos, al menos de hongos patógenos. En un texto de reciente publicación dedicado a la microbiología de la transfusión³ no hay un solo capítulo que se refiera a las micosis. A mediados de los 70 del siglo pasado existía, al menos en ciertos medios, una idea de control sobre las enfermedades infecciosas que hacía pensar incluso en su próxima erradicación total. Sin embargo, entre 1973 y 1994 se identificaron al menos 22 enfermedades o microorganismos nuevos, algunos tan importantes como Legionella pneumophila o los virus Ebola, del SIDA y de la hepatitis C.⁴ Desde los años 70 se han identificado una o más enfermedades infecciosas nuevas al año, de forma que hoy en día existen al menos 40 enfermedades que no conocía la generación anterior.⁵
A) Microorganismos para los que se realizan pruebas de cribado. (En todos o solo en algunos países, de forma generalizada o selectiva).
Treponema pallidum (sífilis).

virus de la hepatitis B (VHB), virus de la inmunodeficiencia humana 1 y 2 (VIH-1/VIH-2), virus linfotrópicos de células T humanos (HTLV-I/II), virus de la hepatitis C (VHC), virus del Nilo Occidental (VNO), citomegalovirus (CMV), *Tripanosoma cruzi* (enfermedad de Chagas), *Plasmodium spp* (malaria), Parvovirus B19 (PVB19), virus de la hepatitis A (VHA).

B) Agentes clasificados en diferentes categorías o grados de prioridad por el Comité de Enfermedades Transmisibles por Transfusión de la AABB.⁶

1. Rojo (prioridad más alta). Agentes con riesgo probado para la seguridad transfusional y capacidad para producir desenlaces clínicos graves así como preocupación, entre la población y/o las autoridades. Variante humana de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vCJD), virus del Dengue y *Babesia spp*.
2. Naranja. Agentes con riesgo suficientemente probado que podrían pasar a la categoría superior. Virus Chikungunya, virus de la encefalitis de San Luís, *Leishmania spp*. (Aquí figuran también *Plasmodio* y *T cruzi*).
3. Amarillo. Agentes con evidencia de riesgo para la seguridad transfusional bajo o ausente para los que existe preocupación entre la población y/o las autoridades. Priones de la enfermedad de desgaste crónico, virus herpes humano 8 (HHV-8), variantes de VIH, virus de la gripe A subtipo H5N1, espumavirus de los simios y *Borrelia burgdorferi*. (En esta categoría figuran también PVB19 y VHA).
4. Blanco. Agentes que han sido evaluados pero que actualmente no parecen representar un problema. Son un grupo sujeto a modificaciones a medida que cambian las circunstancias.

III. LOS VIEJOS TIEMPOS: RIESGO ALTO Y DETERMINACIÓN DIRECTA DE LAS INFECCIONES TRANSMITIDAS POR TRANSFUSIÓN.

En 1989, antes de que estuvieran disponibles pruebas de cribado, contraían una hepatitis C postransfusional el 9.6% de los

receptores en España, el 7.7% en Japón, el 3-4% en USA y el 0.5% en Reino Unido.⁷ Con estos valores, iguales o superiores a 1 caso de infección por cada 200 receptores, son posibles tres tipos de estudios para medir el riesgo directamente.

1. Investigación de casos. La investigación de los donantes de productos recibidos por pacientes que desarrollan una infección después de haber sido transfundidos es el método más básico para establecer que una enfermedad se ha transmitido por transfusión. Esta modalidad de seguimiento de donantes, denominada trace-back, permitió determinar que el SIDA se transmite por transfusión. El seguimiento en sentido contrario, de los receptores de productos anteriores a la seroconversión de donantes que han seroconvertido, se denomina investigación retrospectiva o look-back. Este tipo de estudios puede resultar útil para determinar el riesgo de transmisión transfusional de malaria, enfermedad de Chagas, babesiosis⁸ e infección por virus del Nilo Occidental.^{9,10}

2. Estudios de prevalencia en bancos de muestras de donantes. Se almacena muestras de un gran número de donaciones, que son analizadas para la presencia de agentes potencialmente transmisibles y se hace también seguimiento de receptores seleccionados. Esta evaluación retrospectiva proporciona una estimación del riesgo de transmisión de infección en el momento en que fueron recogidas las muestras.¹⁰

3. Estudios prospectivos de seguimiento de receptores. El método más preciso para establecer directamente el riesgo de transmisión de infecciones por transfusión es el estudio controlado prospectivo de pacientes transfundidos.^{8,10} Un trabajo modélico de este tipo de estudios¹¹ encontró 40 de 230 (17%) receptores de transfusión con hepatitis postransfusional después de 6 meses de seguimiento. Diez de ellos habían desarrollado hepatitis B, 1 hepatitis por citomegalovirus y 29 (12.3%) la entonces denominada hepatitis no-A, no-B, en 16 casos con

ALT elevada. Dado que la mayor parte de estos 29 receptores estarían infectados por el virus de la hepatitis C, el porcentaje encontrado en este estudio concuerda con el comunicado años más tarde.⁷

IV. LAS FUENTES DEL RIESGO TRANSFUSIONAL.

Las cinco causas de transmisión de infecciones por transfusión tradicionalmente reconocidas como más importantes son:⁸

1. La incidencia y prevalencia relativamente altas de enfermedades transmisibles por la sangre que son asintomáticas durante largos periodos de tiempo, cuyo padecimiento es ignorado muchas veces por sus portadores y que además pasan desapercibidas en una entrevista médica normal (VHB, VIH, VHC).
2. La existencia de un periodo de tiempo, denominado periodo ventana, durante el cual la enfermedad no puede ser detectada en el donante con las pruebas de cribado en uso.
3. Las variantes genéticas de algunos microorganismos, que se vuelven indetectables con las pruebas diseñadas para los gémenes prototipo.
4. Los portadores crónicos asintomáticos con pruebas sistemáticamente negativas pero con capacidad para transmitir la infección.
5. Los errores de laboratorio e incluso administrativos, entre los que se pueden incluir como, al menos teóricamente, posibles:
 - Discordancia en la identificación tubo/bolsa.
 - No solicitud de una prueba que se hace de forma selectiva y cuya petición no es automática.
 - Error en el funcionamiento de los analizadores.
 - Reactivos defectuosos con disminución de la sensibilidad.
 - Repetición de una prueba con muestra equivocada.
 - Error de transcripción de resultados.
 - Identificación errónea de productos que se deben destruir.

La incidencia y prevalencia de hepatitis B está disminuyendo debido sobre todo a la vacunación, de forma que en muchos países la mayoría de los donantes y

receptores menores de 30 años se encuentran protegidos frente al virus que produce esta enfermedad. Cada vez hay menos donantes con hepatitis C, pero en España está aumentando el número de donantes habituales infectados por el virus del SIDA que acuden a donar. La duración de los periodos ventana de las pruebas utilizadas ha disminuido de forma considerable, especialmente desde la introducción de las pruebas de cribado por análisis de ácidos nucleicos (NAT). Periódicamente surgen variantes víricas que no son bien detectadas por las pruebas diseñadas para los virus prototipo. Un ejemplo es el subtipo O de VIH, que actualmente es detectado por todas las pruebas de cribado. En este momento existe preocupación por la existencia de alguna cepa de VIH que plantea problemas para ser detectada por pruebas NAT durante el periodo de ventana serológica, en el que tampoco es detectada con las pruebas de anticuerpos VIH.¹² La utilización de pruebas NAT ha reducido, al menos teóricamente, la probabilidad de transmisión de infecciones por portadores de gérmenes infecciosos con pruebas de anticuerpos y/o antígenos negativas.

Los errores de laboratorio y administrativos son cada vez menos frecuentes por la implantación de los sistemas de calidad, aunque continúan existiendo discordancias en la identificación tubo/bolsa y problemas de no solicitud de pruebas que se hacen solo a una parte de los donantes.

V. MODELOS MATEMÁTICOS DE ESTIMACIÓN DEL RIESGO.

A mediados de los años 90 se pudieron apreciar los efectos de las decisiones acertadas en relación con la seguridad transfusional, especialmente la introducción de pruebas de cribado cada vez más sensibles y específicas y también la consolidación de los sistemas de atenuación de la carga vírica de los derivados plasmáticos, la implantación de sistemas de calidad y la mejora en la selección de donantes. La introducción del cribado anti-VHC evitó 40000 hepatitis C

postransfusionales al año en USA¹³ En 1994 se podía afirmar que "El cribado de donantes de sangre para anti-VHC... ha eliminado prácticamente la hepatitis C postransfusional".¹⁴ En esta situación de relativa tranquilidad, la detección de antígeno p24 de VIH-1 en las muestras de seroteca de dos donaciones anti-VIH negativas que habían transmitido el virus originó un debate que se encuentra magníficamente plasmado en un interesante e inusualmente extenso editorial de la revista *Transfusion*¹⁵ que concluye "El peso de la alarma social y la demanda de seguridad absoluta por un lado y de los costes y efecto de atracción y precedente por otro, se encuentran en equilibrio inestable y el fiel de la balanza puede inclinarse en una u otra dirección. Irónicamente, este problema surge cuando la sangre es más segura que nunca y realmente se está alcanzando el riesgo cero que el sentir social exige". Las pruebas de cribado y la mejora de la seguridad en general habían reducido los componentes infectados a niveles del orden de 1 por cien mil, que no son cuantificables directamente. Por otra parte, las presiones sociales y comerciales intentaban imponer la introducción de pruebas sobre cuya pertinencia era imprescindible tener datos objetivos y fiables. De aquí surgió la necesidad de estimar el riesgo, que ya no era directamente cuantificable, por medio de modelos matemáticos.

1. Estimación del riesgo en situaciones de cobertura incompleta del cribado. El desconocimiento del agente causal, la ausencia de pruebas para detectarlo o la falta de recursos para implantar una prueba, así como la adopción parcial de la misma por carencias económicas son causas de riesgos altos e inversamente proporcionales al grado de cobertura del cribado. Según Schmunis la probabilidad de recibir una donación infectada depende de: la prevalencia de la infección en la población de donantes, el grado de cobertura del cribado para esa infección y el índice de infectividad del germen causal.¹⁶ El modelo está concebido para situaciones en las que la mayoría

de los donantes son donantes de primera vez que hacen donaciones dirigidas o de reposición, por lo que se asume que los números de donantes y de donaciones son intercambiables. Al ser nuevos la mayoría de los donantes, en vez de incidencia se usa la prevalencia, de la que se hace una corrección según la sensibilidad y especificidad de los reactivos utilizados. La prevalencia se calcula dividiendo el número de donantes positivos por el número total de donantes cribados y multiplicando este cociente por mil. El índice corrector para la prevalencia es el cociente entre la especificidad y la sensibilidad de las pruebas de cribado, expresadas ambas como tanto por uno. La sensibilidad y especificidad de las pruebas pueden calcularse en el propio laboratorio, obtenerse de la bibliografía o del propio fabricante. En general, las tres fuentes proporcionan datos muy parecidos e incluso ocurre que en condiciones de trabajo óptimas la especificidad conseguida en el propio laboratorio es superior a la comunicada por el fabricante. Así, la prevalencia corregida, PC, se calcula como:

$$PC = (\text{donaciones positivas} / \text{donaciones cribadas}) \times 1000 \times (\text{especificidad} / \text{sensibilidad})$$

Y la probabilidad de recibir una donación infectada, P(R)

$$P(R) = PC \times (1 - \text{tasa de cobertura de cribado}) \times 10.$$

La tasa de cobertura de cribado se expresa en tanto por uno y el producto anterior se multiplica por 10 para referirlo a 10000 donaciones, ya que la prevalencia está calculada sobre 1000 donaciones. La probabilidad de ser contagiado por una donación infectada, P(I) se calcula multiplicando la probabilidad anterior por el índice de infectividad:

$$P(I) = P(R) \times \text{índice de infectividad}.$$

En el trabajo citado¹⁶ de Schmunis, los índices de infectividad usados fueron: 90% para VIH, VHB y VHC y 20% para T cruzi. Como ejemplo, para la infección por VIH, con una prevalencia en 1997 de 3.36 por 1000 donantes, una prueba de cribado cuyas especificidad y sensibilidad son, respectivamente,

99.90% (0.999) y 99.99% (0.9999) y una tasa de cobertura de 97.97% (0.9797), considerando un índice de infectividad de 90%, $P(R) = 3.36 \times (0.999 / 0.9999) \times (1-0.9797) \times 10 = 0.68$ por 10000 donaciones y $P(I) = 0.68 \times 0.9 = 0.61$ por 10000 donaciones o La probabilidad de que un receptor de sangre resulte infectado por VIH es de 1 por cada 16393 donaciones. Ventajas del modelo: facilidad de obtención de datos y sencillez de cálculos. Limitaciones: solo es aplicable a situaciones en las que más del 80% de las donaciones son realizadas por donantes nuevos y en las que la cobertura del cribado no es completa. Si se criban el 100% de las donaciones, el término (1-tasa de cobertura de cribado) = (1-1) = 0, con lo que $P(R) = 0$ y $P(I) = 0$.

2. Estimación del riesgo basada en la incidencia y prevalencia. El modelo que se describe a continuación, publicado por Schwartz y cols.,¹⁷ tiene en cuenta tres de las fuentes del riesgo citadas: donantes infectados, periodo ventana y error operacional o humano, además de la sensibilidad de las pruebas de cribado utilizadas. Para los donantes nuevos por un lado y repetidores por otro, calcula por separado el riesgo debido al periodo ventana, a la sensibilidad (exactamente, a lo que le falta a la sensibilidad de las pruebas para ser del 100%) y al factor de error. Suma los tres apartados para cada uno de los dos grupos de donantes y después calcula el riesgo global haciendo la suma ponderada, según la proporción de donantes nuevos y repetidores durante el periodo de tiempo considerado (que para este modelo puede fijarse en un año). Es decir: $RR = \{pDN \times P [(pv / 1825) + (1-s) + fe]\} + \{pDR \times I [(pv / 365) + (1-s) + fe]\}$, siendo: RR: riesgo residual, sobre la cantidad de donaciones utilizada como denominador de la prevalencia, pDN: proporción de donantes nuevos (como tanto por uno), P: prevalencia (donantes nuevos

positivos / número total de donantes nuevos); se refiere a una potencia de 10 (cien mil o un millón) como denominador, pv: duración del periodo ventana en días; en el caso de los donantes nuevos la duración del periodo ventana está referida a la media de la duración de la infección asintomática por VIH, considerada de 5 años ($\times 365 = 1825$ días), mientras que para los donantes repetidores está referida a un año (365 días), s: sensibilidad (como tanto por uno); en el trabajo original se le asignó un valor de 0.99, fe: factor de probabilidad de error operacional o humano (0.001 ó 0.1%), pDR: proporción de donantes repetidores (como tanto por uno), I: incidencia (donantes repetidores positivos / número total de donantes repetidores); los denominadores usados para la incidencia y la prevalencia deben ser los mismos. Este modelo requiere muy pocos datos, que además son fáciles de conseguir y es muy fácil de aplicar, ya que la ecuación en la que se ha sintetizado es muy sencilla aunque pueda parecer lo contrario. Así, para un país en el que se obtuvieron 1724501 donaciones en un año, efectuadas por 955513 donantes repetidores (78%) y 263888 donantes nuevos (22%), con 71 donantes nuevos y 73 repetidores anti-VIH+, considerando una duración del periodo ventana de 22 días, una sensibilidad de 99.999% y un factor de error operacional o humano de 0.001% ó 0.00001 $P = 269 / 1000000$; $I = 76.4 / 1000000$, con lo que $RR = \{0.22 \times [269 \times (22 / 1825) + 0.00001 + 0.00001]\} + \{0.78 \times [76.4 \times (22/365) + 0.00001 + 0.00001]\}$ (por millón) $RR = 4.3 / 1000000$ ó Una probabilidad de 1 donación en periodo ventana serológico por cada 233000 donaciones aproximadamente. Además de su fácil aplicabilidad, este modelo presenta dos ventajas: Puede aplicarse a situaciones con cualesquiera proporciones de donantes nuevos y repetidores. La diferencia entre el riesgo con la prueba en uso y el riesgo con una

prueba nueva que tenga un periodo ventana de duración inferior, es el rendimiento de la nueva prueba o número de casos positivos que se diagnosticarían y que con la prueba antigua pasarían desapercibidos. Y las siguientes limitaciones: Puede ser difícil cuantificar con exactitud la sensibilidad de las pruebas utilizadas y el factor de error. Es difícil establecer su validez para periodos de tiempo diferentes de un año.

3. Estimación del riesgo mediante el modelo de la incidencia/periodo ventana. Este modelo, publicado por el grupo para el Estudio de la Epidemiología de Retrovirus en Donantes (REDS)² es el que más se ha aplicado.¹⁸ Considera que el riesgo de transmisión de una infección por transfusión depende de su incidencia en donantes repetidores y de la duración del periodo ventana de la prueba utilizada para el cribado. Según este modelo, el riesgo residual, $RR = I \times PV$, siendo I, la tasa de incidencia por cien mil persona-años y PV la duración del periodo ventana expresada como fracción de año, es decir los días que dura ese periodo dividido por 365. Este producto se multiplica a su vez por 10, con lo que el valor del riesgo residual se considera expresado por millón de donaciones.² La duración de los periodos ventana se obtiene de la bibliografía, por lo que "solo" hay que calcular la tasa de incidencia. Ésta se define como el número de personas de una población, recientemente infectadas, dividido por el tiempo durante el que todas las personas de esa población han estado expuestas a la infección. El número de personas recientemente infectadas, en este caso donantes con un resultado positivo confirmado que habían hecho donaciones negativas, es fácil de conseguir, incluso los responsables de las unidades de enfermedades transmisibles de los centros de donación lo tienen presente al día. El problema, como ocurre con muchas magnitudes epidemiológicas, lo plantea la obtención del

denominador. El de la tasa de incidencia de donantes repetidores recientemente infectados, o que han seroconvertido, es la suma de los intervalos entre la primera y la última donación de todos los donantes repetidores de la población considerada durante el periodo (generalmente tres años) de estudio. Esta suma puede obtenerse directamente de los registros electrónicos de donantes por medio de una aplicación informática^{2,19} o hacer una estimación de la misma, considerando que su valor es igual a la media del intervalo entre la primera y la última donación multiplicada por el número de donantes repetidores. Si, en un periodo de tres años (1095 días), la media entre la primera y la última donación es de 555 días con una desviación estándar de 281 días, la estimación de la media con una precisión del 10% de su valor y un nivel de confianza del 95% requiere la revisión de los intervalos de 384 donantes elegidos al azar. Según nuestra experiencia,²⁰ después de haber calculado esos valores de media aritmética y desviación estándar con los registros de todos los donantes, el valor obtenido con los registros de 384 donantes fue de 581 días (media real + 4.7%). Se considera donantes que han seroconvertido a los que presentan un resultado positivo confirmado para una prueba de cribado durante el periodo de estudio y que durante este periodo habían hecho al menos una donación negativa. Dividiendo el número de donantes que han seroconvertido por el número total de donantes repetidores en riesgo de seroconvertir (persona-años) y multiplicando el cociente por cien mil, tenemos la tasa cruda de incidencia por cien mil persona-años. Para obtener la tasa ajustada de incidencia es necesario hacer las siguientes modificaciones: En el caso de los donantes que seroconvierten, considerar como duración del intervalo para el cálculo de persona-años la mitad del tiempo transcurrido entre la última donación seronegativa y la seroconversión. No incluir en el numerador los donantes que han seroconvertido

y cuya donación inmediatamente anterior a la seroconversión fue desechada por algún resultado anómalo o por exclusión confidencial.² No incluir en el denominador los intervalos de estos mismos donantes para el cálculo de persona-años. Además, es necesario hacer un ajuste en la tasa de seroconversión para el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) que tenga en cuenta la variabilidad de los patrones de antigenemia después de la infección primaria por este virus. Según este ajuste, se asume que el 70% de los infectados por virus de la hepatitis B (VHB) tienen antigenemia transitoria, el 25% tienen respuesta primaria de anticuerpos sin antigenemia detectable y el 5% llegan a ser portadores crónicos. Así, el porcentaje de donantes infectados por VHB, F_c , que se detectan mediante HBsAg es: $F_c = [0.70 \times (at / T)] + (0.25 \times 0) + (0.05 \times 1)$. T es la mediana del intervalo entre donaciones de todos los donantes que durante el periodo de estudio seroconvierten para HBsAg y a la duración de la antigenemia transitoria, estimada en 63 días. En el artículo en el que se aplicó este modelo por primera vez² el valor de T era de 119 días, con lo que $F_c = [0.7 \times (63/119)] + 0.05 = (0.7 \times 0.53) + 0.05 = 0.42$. Si con la prueba de cribado HBsAg solo se detecta el 42% de los donantes infectados recientemente por VHB, es necesario multiplicar la tasa de incidencia de HBsAg por $1/0.42 = 2.38$ para obtener una estimación exacta del riesgo residual de infección por VHB. Aunque este factor de corrección debe ser calculado cada vez que se aplica el modelo, debido a que puede variar considerablemente entre poblaciones de donantes diferentes¹⁹ algunos autores²¹ han utilizado directamente el de la publicación original del grupo REDS. Es conveniente obtener los límites del intervalo de confianza al 95% para la tasa de incidencia. Estos límites deben calcularse asumiendo que esta variable sigue una distribución de Poisson en vez de una distribución normal.

Calculada la tasa de incidencia de una infección por cien mil donante-años, se multiplica por la duración del periodo ventana de la prueba de cribado usada para prevenir esa infección. Esta duración en días se divide por 365 para expresarla como fracción de año y el producto resultante se multiplica a su vez por 10, para conocer el riesgo residual como probabilidad de que una donación infecciosa sea etiquetada y distribuida, por cada millón de donaciones. Para este valor final también se pueden establecer límites del intervalo de confianza al 95%: el límite inferior es el producto del límite inferior de la tasa de incidencia por el límite inferior de la duración del periodo ventana. El límite superior se calcula de forma análoga. Al igual que el modelo basado en la incidencia y prevalencia de Schwartz, el modelo de la incidencia/ periodo ventana permite hacer una estimación del rendimiento que tendría una prueba de cribado con una duración menor del periodo ventana. Para ello basta con restar al riesgo con la prueba de mayor duración el riesgo con la prueba de menor duración. Esta diferencia es el número de infecciones que se evitarían con la nueva prueba o rendimiento de la misma. Al introducir el nuevo procedimiento de cribado podemos comparar el rendimiento estimado con el realmente obtenido y comprobar la validez del modelo. En general, teniendo en cuenta que los intervalos de confianza de los valores obtenidos son amplios, la concordancia es aceptable, no solo entre los diferentes modelos²², sino también entre rendimientos estimados y rendimientos encontrados. En ocasiones la discordancia entre el rendimiento estimado y el observado nos alerta del aumento o del descenso de infecciones recientes en donantes. Los propios autores del modelo han considerado cuatro limitaciones² del mismo: No tiene en cuenta el riesgo debido a los donantes nuevos, ya que está pensado para situaciones en las que los donantes repetidores hacen alrededor del 80% de las donaciones.

Este inconveniente puede obviarse, ya que actualmente se admite que la tasa de incidencia en los donantes nuevos es 2.4 veces mayor que entre los donantes repetidores.²² La duración de los periodos ventana, que en el momento en que empezó a aplicarse el modelo eran menos exactas que en la actualidad. La existencia de infecciones crónicas seronegativas. Es probable que esta limitación haya ido perdiendo importancia a medida que han ido mejorando las técnicas diagnósticas y, con la introducción de pruebas

basadas en la tecnología de ácidos nucleicos, debe ser inapreciable. La proporción que los donantes estudiados representan sobre el total de donantes del país. Las conclusiones del trabajo inicial demostraron ser válidas y se realizaron con el 9% de los donantes de Estados Unidos.

4. Estimación del riesgo basada en la tasa de detección de donantes infectados recientemente. Al conocer con más exactitud la duración de los periodos ventana

de las pruebas utilizadas para el cribado, se ha podido desarrollar un modelo²³ para la estimación del riesgo residual basado en el rendimiento de las pruebas NAT, es decir, en el número de casos de donantes con pruebas de serología negativas y pruebas NAT positivas, que corresponden a infecciones recientes. En la tabla siguiente figuran la denominación y la duración de los periodos ventana de las pruebas para VIH y VHC

Tabla 1. Duración de los periodos en los que las infecciones por VIH Y VHC son detectadas por diferentes marcadores

PERIODO	VIH	VHC
T-I: de 1 copia/20 mL hasta detección por ID-NAT	5.6 días	4.9 días
T-II: de detección por ID-NAT a MP-NAT	3.4 días	2.5 días
T-IIIa: de MP-NAT a Ag p24 de VIH-1	6 días	x
T-IIIb: de Ag p 24 a Western Blot	5.3 días	x
T-III: de MP-NAT a EIA 3a generación	X	50.9 días

ID-NAT: análisis de ácidos nucleicos en donación individual; MP-NAT: análisis de ácidos nucleicos en mini-pool; EIA: enzimoimmunoanálisis. Para VIH el periodo T-III de MP-NAT a anti-VIH puede establecerse en 13 días, con lo que la duración total del periodo ventana serológico queda en los 22 días habitualmente reconocidos, frente a 15 para Ag p24 de VIH-1.

Para este modelo, las donaciones NAT positivas con serología negativa (que representan el rendimiento de las pruebas NAT) corresponden a infecciones recientes o casos incidentes. Se puede estimar la magnitud persona-años como la suma de todos los periodos de tiempo durante los que las donaciones estuvieron en riesgo de presentar un resultado NAT+ con serología negativa. Esta magnitud se puede calcular multiplicando el número de donaciones cribadas por el periodo T-III (50.9 días) para anti-VHC y por 13 (si se usa anti-VIH como prueba serológica de cribado) ó 6 días (si se usan pruebas con Ag p24) para serología de VIH. Para expresar estos periodos como fracción de año se divide su

duración por 365.25 (los días reales de un año natural).²⁴

La realización de unas sencillas operaciones aritméticas permite concluir que se puede calcular el riesgo multiplicando el cociente (número de casos detectados por NAT / total donaciones cribadas) por el cociente entre los dos periodos de interés, que en el caso del riesgo asociado con el cribado por MP-NAT es el cociente (T-I + T-II) / T-III (es decir: 7.4 / 50.9) para VHC y el cociente (T-I + T-II) / T-IIIa (es decir: 9 / 6 días si se usan prueba serológicas que, como las denominadas Combo, incluyen anti-VIH y Ag p24) para VIH.²³

Esta nueva estrategia presenta la ventaja de que tiene en cuenta la aportación tanto de los donantes repetidores como de los nuevos al riesgo de transmisión de infecciones por transfusión. Además, los datos necesarios para su aplicación son fáciles de obtener. Solo se puede aplicar si se utilizan pruebas NAT y, por otra parte, no se ha podido adaptar a las pruebas NAT para VHB.

5. Estimación del riesgo de transmisión de VHB, VHC y VIH por

donaciones en periodo ventana no detectadas por NAT.

Recientemente se ha aplicado en España²⁵ el modelo más complejo (al menos aparentemente) para estimar el riesgo.²⁶ Este modelo considera que, a pesar del importante aumento de la seguridad transfusional que se ha conseguido, queda un riesgo debido a las donaciones efectuadas en la denominada fase de eclipse, en la que la carga vírica se encuentra por debajo del límite de detección de las técnicas NAT actualmente disponibles.

Según este modelo, la probabilidad (P) de encontrar una donación infecciosa no detectable por NAT, puede calcularse como

$$P = (t \times D_{\text{conv}} \times 106) / (miid \times D_{\text{total}}),$$

t, duración de la fase eclipse (11 días para VIH, 7 para VHC y 25 para VHB),

D_{conv}, donantes repetidores que han seroconvertido durante el periodo de tiempo considerado, miid, mediana del tiempo transcurrido entre la última donación negativa y la donación positiva de los donantes que han seroconvertido para cada marcador de infección,

Dtotal, número de donantes repetidores que han hecho donaciones durante el periodo de tiempo considerado.

Este modelo presenta tres ventajas: Permite estimar el riesgo de transmisión de VHB por donantes infectados recientemente.

Tiene en cuenta el riesgo debido a donantes repetidores y nuevos.

Los datos necesarios para su aplicación son fáciles de obtener.

VI. LOS NUEVOS PATÓGENOS TRANSMISIBLES POR TRANSFUSIÓN.

Además de los gérmenes, especialmente virus, que hasta ahora suponían la principal amenaza para

la seguridad microbiológica de la sangre, en los últimos años están apareciendo otros microorganismos que suponen un cambio en el paradigma de patógeno transmisible por transfusión.²²

En la tabla siguiente se exponen las principales diferencias entre ambos grupos de gérmenes.

Tabla 2.
Diferencias entre los viejos y nuevos patógenos que amenazan la seguridad transfusional

Antiguos (VHB, VIH, HTLV, VHC, T cruzi)	Nuevos
Asintomáticos en periodos largos	Algunos producen síntomas inespecíficos
Infecciones crónicas	Infecciones transitorias (VHA, VNO)
Transmisión transfusional probada	Transmisión no probada (HHVS, SARS-CoV)
Producen enfermedad, a veces mortal	Algunos no producen enfermedad (VHG, REH)
Transmisión persona - persona	Agentes zoonóticos (VNO, ChV, Dengue)

El cálculo del riesgo medio de transmisión de virus del Nilo Occidental por transfusión requiere un enfoque diferente al utilizado para los otros virus²⁷

Riesgo medio = $\{[(R \times PA \times DVA) + (R \times PS \times DVS)] \times 0.1 \times I\} / L$ siendo R: cociente entre el número total de personas infectadas por VNO y el número de éstas que desarrollan encefalitis o meningitis; su valor durante el brote de Queens en 1999 fue de 140:1.

PA: proporción de personas infectadas por VNO que no desarrollan síntomas (0.79).

DVA: duración media de la viremia en los infectados asintomáticos (6.3 días).

PS: proporción de infectados por VNO que desarrollan síntomas (su valor es $1-PA = 0.21$).

DVS: duración media de la viremia en los infectados sintomáticos antes de la aparición de síntomas (2.83 días)

0.1: factor que se introduce porque la incidencia está referida a 100000 personas y el riesgo a 10000.

I: incidencia (número de casos en cada zona afectada, dividido por la población total y multiplicado por 100000).

L: duración del brote, expresada en días.

Sustituyendo los valores conocidos

en la ecuación de arriba, queda

Riesgo medio (por diez mil donaciones) = $(78 \times I) / L$

Los límites inferior y superior de los intervalos de confianza al 95% (CIs) del riesgo medio de transmisión de VNO se calculan multiplicando los CIs de la incidencia por $78 / L$.

VII. REFLEXIONES FINALES.

1. Nunca la sangre ha sido tan segura como en el momento actual, pero es necesario mantener una vigilancia constante porque no dejan de surgir nuevos agentes infecciosos que amenazan la seguridad microbiológica de las transfusiones.

2. Además de las pruebas de cribado debe prestarse atención al proceso de selección de donantes. En un gráfico de gran valor pedagógico y repetido en muchas publicaciones sobre el riesgo residual,²² el Dr. MP Busch ilustra la importancia de este proceso mostrando como consiguió reducir el riesgo de transmisión de VIH desde más de 1.5 por cien donaciones a menos de 0.5 por cien donaciones antes de la introducción de la primera prueba de cribado.

3. Es previsible que en los próximos años tengamos que hacer frente a una reducción de los recursos económicos disponibles,²⁸ que supondrá tener menos medios materiales y menos personal para

hacer más trabajo cobrando menos dinero. A esto habrá que añadir una menor disposición de los fabricantes de equipos de análisis y de reactivos para suministrar productos, a veces hechos a medida, con rapidez y sin garantía completa de recuperar el capital invertido. En esta situación tenemos la obligación de tomar medidas, para optimizar los recursos con sentido común, del tipo de las siguientes:

4. Un sistema adecuado de selección de donantes puede ser más efectivo para prevenir el riesgo que la realización de pruebas de cribado y generalmente resulta más barato.

5. Un sistema de calidad bien organizado y una base sólida de donantes habituales son igualmente efectivos para garantizar la seguridad de la sangre.

6. Por debajo de cierto número de pruebas, los gastos adicionales de controles, calibradores, amortización y mantenimiento de equipos, encarecen el coste unitario de cada prueba hasta valores inadmisibles. A menos que las distancias o las malas comunicaciones sean un obstáculo importante, la centralización del procesamiento de muestras es imprescindible para reducir costes.

7. La disminución de recursos económicos, humanos e incluso de espacio limitan el número de pruebas

que se pueden realizar, de forma que no se puede introducir una prueba para cada microorganismo nuevo transmisible por transfusión. Por este motivo, cada vez serán más importantes los métodos de atenuación de la carga infecciosa de los componentes sanguíneos, sin dejar de tener en cuenta las limitaciones de estos métodos.

8. Para tomar decisiones correctas necesitamos disponer de información fiable. Aunque la recogida de información no es un proceso gratuito supone unos gastos que generalmente son asequibles. Recientemente^{29,30} se ha apuntado la importancia de disponer de información sobre aspectos de la medicina transfusional en los que tenemos muchas carencias, no solo en cuanto a los denominadores de datos de donantes y receptores, sino también, a veces, de los numeradores, de forma que al enfrentarnos a los valores de ciertas magnitudes nos encontramos con que solo tenemos la línea del quebrado.

Referencias.

- Kleinman SH, Lelie N, Busch MP. Infectivity of human immunodeficiency virus-1, hepatitis C virus, and hepatitis B virus and risk of transmission by transfusion. *Transfusion* 2009; 49: 2454-2489.
- Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ. The risk of transfusion-transmitted viral infections. *N Engl J Med* 1996; 334: 1685-90.
- Barbara JA, Regan FA, Contreras MC. *Transfusion Microbiology*. Cambridge: Cambridge University Press 2008.
- Satcher D. Emerging infections: Getting ahead of the curve. *Emerg Infect Dis* 1995; 1: 1-6.
- Informe sobre la salud en el mundo 2007. Protección de la salud pública mundial en el siglo XXI: un porvenir más seguro. Geneva. World Health Organization, 2007. (http://www.who.int/whr/2007/07_report_es.pdf, consulta 21 de Junio de 2011).
- Stramer SL, Hollinger BF, Katz LM et al. Emerging infectious disease agents and their potential threat to transfusion safety. *Transfusion* 2009; 49: 15-295.
- Esteban JI, Camps J, Genescá J, Alter HJ. Hepatitis C and B: New Developments. En: Nance ST, Ed. *Blood safety: Current challenges*. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks, 1992.
- Kleinman S, Busch MP. The risks of transfusion-transmitted infection: direct estimation and mathematical modeling. *Baillière's Clinical Haematology* 2000; 13: 631-649.
- Pealer M, Marfin A, Petersen L et al. Transmission of West Nile virus through blood transfusion in the United States in 2002. *N Engl J Med* 2003; 349: 1236-1245.
- Hernández Mateo L. Modelos para la estimación del riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas por transfusión. Libro de Ponencias y Comunicaciones. Del XV Congreso de la SETS. Valencia, Junio 2004. Págs. 17-22.
- Hernández JM, Piqueras J, Carrera A, Triginer J. Posttransfusion hepatitis in Spain. A prospective study. *Vox Sang* 1983; 44:231-237.
- Foglieni B, Candotti D, Guarnori I et al. A cluster of human immunodeficiency virus type-1 recombinant form escaping detection by commercial genomic amplification assays. *Transfusion* 2010 Nov 18 (Epub ahead of print; doi: 10.1111/j.1537-2995.2010.02942.x).
- Alter HJ. To C or not to C: These are the questions. *Blood* 1995; 85: 1681-1695.
- Van der Poel CL, Cuyper HT, Reesink HW. Seis años de la hepatitis por virus C. *The Lancet (Ed. Esp.)* 1995; 26: 238-242.
- Busch MP, Alter HJ. Will human immunodeficiency virus p24 antigen screening increase the safety of the blood supply and, if so, at what cost? *Transfusion* 1995; 35: 536-539.
- Schmuñis GA, Zicker F, Segura EL, del Pozo AE. Transfusion-transmitted infectious diseases in Argentina, 1995 through 1997. *Transfusion* 2000; 40: 1048-1053.
- Schwartz DWM, Simson G, Baumgarten K et al. Risk of human immunodeficiency virus (HIV) transmission by anti-HIV-negative blood components in Germany and Austria. *Ann Hematol* 1995; 70: 209-213.
- Glynn SA, Kleinman SH, Wright DJ, Busch MP. International application of the incidence rate/window period model. *Transfusion* 2002; 42: 966-972.
- Alvarez M, Oyonarte S, González PM, Hernández JM. Estimated risk of transfusion-transmitted viral infections in Spain. *Transfusion* 2002; 42: 984-988.
- Alvarez M, Hernández M, Vila E et al. Estimación de la media del intervalo entre donaciones de una población de donantes para poder calcular el riesgo residual. Libro de Ponencias y Comunicaciones del XI Congreso de la SETS. Bilbao, Junio 2000. Pág. 158.
- Seed CR, Cheng A, Ismay SL et al. Assessing the accuracy of three viral risk models in predicting the outcome of implementing HIV and HCV NAT donor screening in Australia and the implications for future HBV NAT. *Transfusion* 2002; 42: 1365-1372.
- Busch MP. Transfusion-transmitted viral infections: building bridges to transfusion medicine to reduce risks and understand epidemiology and pathogenesis. *Transfusion* 2006; 46: 1624-1640.
- Busch MP, Glynn SA, Stramer SL et al. A new strategy for estimating risks of transfusion-transmitted viral infections based on rates of detection of recently infected donors. *Transfusion* 2005; 45: 254-264.
- Barreto CC, Sabino EC, Gonçalves TT et al. Prevalence, incidence and residual risk of human immunodeficiency virus among community and replacement first-time blood donors in Sao Paulo, Brazil. *Transfusion* 2005; 45: 1709-1714.
- Casamitjana N, Piron M, Bes M et al. Riesgo residual de VIH-1, VHC y VHB en donaciones en periodo eclipse. Libro de Ponencias y Comunicaciones del XXI Congreso de la SETS. Valladolid, Junio 2010. Pág. 169.
- Weusten JAM, Van Drimmelen HAJ, Lelie PN. Mathematic modeling of the risk of HBV, HCV and HIV transmission by window-phase donations not detected by NAT. *Transfusion* 2002; 42: 537-548.
- Biggerstaff BJ, Petersen LR. Estimated risk of transmission of the West Nile virus through blood transfusion in the US, 2002. *Transfusion* 2003; 43: 1007-1017.
- Romón I, Hermosa V. Crisis, transfusión, investigación, innovación, desarrollo. *SETS* 2011; 23(1): 24-27.
- Epstein JS, Holmberg JA. Progress in monitoring blood safety. *Transfusion* 2010; 50: 1408-1412.
- Kleinman SH, Camron C, Custer B et al. Modeling the risk of an emerging pathogen entering the Canadian blood supply. *Transfusion* 2010; 50: 2592-2606.

TRALI

Reevaluación

Dr. Alexander J. Indrikov
 Director del Banco de Sangre
 Universidad de Texas en Galveston
 aindriko@utmb.edu

Introducción

La injuria pulmonar aguda por transfusión (TRALI) fue inicialmente descrita como entidad clínica en el 1985. TRALI se caracteriza por edema pulmonar agudo no-cardiogénico e hipoxia, ocurriendo inmediatamente o en pocas horas luego de un paciente recibir componentes sanguíneos. La incidencia de TRALI varía de acuerdo al tipo de componente sanguíneo (i.e. plasma vs. paquete globular) y de acuerdo a los criterios utilizados para su detección y estudio¹. En los últimos 15 años, a medida que otras consecuencias transfusionales adversas han disminuido, TRALI ha

emergido como la causa más frecuente de muerte debido a transfusión en los Estados Unidos.^{2,3}

Características Clínicas y Diagnóstico de TRALI

Un reciente panel de consenso canadiense recomienda que TRALI sea definido como un episodio nuevo de injuria pulmonar aguda (ALI) ocurriendo durante o dentro de las primeras 6 horas de una transfusión, la cual no está temporalmente relacionada a otro factor de riesgo para injuria pulmonar aguda (Tabla 1).⁴

para el tratamiento del paciente y para el manejo de los donantes de sangre. Sin embargo, edema pulmonar hidrostático (TACO) y por permeabilidad (TRALI) pueden coexistir. Un algoritmo para el manejo clínico de pacientes con síntomas respiratorios asociados a transfusión ha sido recientemente desarrollado.^{5,6}

Patogénesis

La vía final común en todos los mecanismos fisiopatológicos propuestos para TRALI involucra un aumento de la permeabilidad capilar pulmonar. El resultante movimiento de plasma hacia el espacio alveolar causa edema pulmonar. Dos mecanismos liderantes propuestos para TRALI son la hipótesis de anticuerpos y la hipótesis de "doble-evento".^{1,4, 7,8}

La hipótesis de anticuerpos mantiene que anticuerpos transfundidos del donante se adhieren y estimulan a los leucocitos del receptor, particularmente a los neutrófilos. Por medio ya sea de mecanismos de adhesión celular o atrapamiento físico, los leucocitos activados se encajan en los capilares pulmonares. La subsiguiente descarga de sustancias vasoactivas resulta en daño endotelial y edema pulmonar. La hipótesis de doble-evento propone que TRALI es el resultado de 2 eventos independientes. El primer evento puede relacionarse a una condición de fondo del paciente que causa preparación y secuestro de los neutrófilos en los vasos pulmonares. El segundo evento causa activación de los neutrófilos ya preparados, con liberación de

Tabla 1. Factores de Riesgo para Injuria Pulmonar Aguda

Injuria Pulmonar Directa	Injuria Pulmonar Indirecta
Aspiración	Sepsis Severa
Neumonía	Shock
Inhalación Tóxica	Politraumatismos
Contusión Pulmonar	Quemaduras
Ahogamiento	Pancreatitis Aguda
	Sobredosis de Drogas
	Bypass Cardiopulmonar (circulación extracorpórea)

La injuria pulmonar aguda implica la presencia de hipoxemia aguda e infiltrados pulmonares bilaterales, sin evidencia de hipertensión auricular izquierda. Síntomas frecuentes de TRALI incluyen: disnea, hipoxemia, edema pulmonar bilateral y fiebre. Otros hallazgos reportados han sido taquicardia e hipotensión que no responden a la administración de fluidos. Radiografías de tórax muestran infiltrados pulmonares, usualmente bilaterales, con patrones alveolar y/o intersticial sin evidencia de car-

diomegalia u otra evidencia de sobrecarga de fluidos.

Diagnóstico diferencial

Debe sospecharse TRALI en todos los casos de disnea e hipoxia relacionados temporalmente a una transfusión. La disnea asociada con edema pulmonar durante o después de una transfusión puede ser resultado de TRALI o de sobrecarga de fluidos (Transfusion-Associated Circulatory Overload - TACO). La diferenciación entre TRALI y TACO es importante

sustancias tóxicas y daño endotelial. Cualquiera de estos 2 eventos puede ser promovido por la transfusión de modificadores de respuesta biológica que se acumulan en los componentes sanguíneos almacenados. La mezcla de ambos mecanismos es posible, ya que los anticuerpos de la primera hipótesis podrían ser uno de los eventos en el modelo de doble - evento.^{9,10}

Manejo Clínico y Pronóstico

El manejo de un paciente con sospecha de TRALI es solo de apoyo: oxígeno y apoyo ventilatorio apropiados para el grado de hipoxia presente y administración de fluidos para la hipotensión. La mayoría de los casos empiezan a mostrar mejoría clínica dentro de las primeras horas después del inicio y los síntomas generalmente se resuelven completamente en 24-96 horas. Los infiltrados radiográficos se resuelven en unas 96 horas en la mayoría de los pacientes. La mortalidad reportada ha variado de 6-23%.

Investigación de una reacción

Un abordaje razonable para la investigación de un reporte de TRALI incluye:

- Adquirir una descripción completa de la reacción.
- Obtener muestras del paciente para estudios de antígenos y anticuerpos HLA.
- Determinar cuales donantes están implicados en el evento
- Determinar cuales de los donantes implicados tienen riesgos para poseer anticuerpos HLA.
- Obtener muestras de los donantes para estudios de anticuerpos HLA y anti-neutrófilos.
- Realizar otras pruebas si es necesario, i.e. prueba cruzada entre el suero del donante y los leucocitos del paciente.

Prevención de TRALI

Uno de los primeros pasos luego de recibir un reporte de presunto TRALI es poner en cuarentena todos los componentes sanguíneos de los donantes implicados que estén aun en posesión del banco de sangre, y notificar los servicios de transfusión a los cuales se han enviado componentes de estos donantes. Componentes plasmáticos de estos donantes no deberán ser manufacturados ni transfundidos en el futuro. Sin embargo, en la actualidad no existen estándares acordados sobre como manejar las donaciones futuras de estos donantes.⁴ A pesar de que estas políticas están destinadas a prevenir TRALI por los donantes ya implicados, otras propuestas buscan una prevención más global por medio de restricción de donaciones de grupos de donantes quienes son sabidos de tener más alta frecuencia de anticuerpos a leucocitos, ya sea por sexo o numero de gestaciones, o por la detección de anticuerpos por pruebas de laboratorio.

Las políticas que tratan de prevenir TRALI por la exclusión de donantes con riesgo aumentado de tener anticuerpos a leucocitos, mientras son capaces de prevenir algunos casos futuros de TRALI, son ciertamente incapaces de prevenirlos todos y excluirían innecesariamente a muchos donantes seguros. El modelo de doble-evento sugiere que TRALI es causado por modificadores de la respuesta biológica acumulados en la sangre almacenada, prediciendo que estas reacciones seguirán ocurriendo independientemente de la presencia o ausencia de anticuerpos en el plasma del donante. Hasta la fecha no hay estrategias comprensivas para prevenir TRALI por este segundo mecanismo.

Estudios en desarrollo deberán proveer un mejor entendimien-

to de la patogénesis de TRALI y la identificación de riesgos en donantes y receptores, llevando a la implementación de medidas efectivas para prevenir esta rara; pero extremadamente seria complicación de las transfusiones.

¹Eder AE. et al. Transfusion-related acute lung injury surveillance (2003-2005) and the potential impact of the selective use of plasma from male donors in the American Red Cross. *Transfusion* 2007;47:599-607.

²Goldman M. et al. Proceedings of a consensus conference: towards an understanding of TRALI. *Trans Med Rev* 2005;19:2-31.

³Holness L. et al. Fatalities caused by TRALI. *Trans Med Rev* 2004;18:184-8.

⁴Kleinman S. et al. Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. *Transfusion* 2004;44:1774-89.

⁵Gajic O et al. Pulmonary edema and transfusion: how to differentiate transfusion-associated circulatory overload from transfusion-related acute lung injury. *Crit Care Med* 2006; 34(5 Suppl.):S109-13.

⁶Finlay HE et al. Designing and testing a computer-based screening system for transfusion-related acute lung injury. *Am J of Clin Pathol* 2005; 124:601-9.

⁷Silliman CC et al. Transfusion-related acute lung injury. *Blood* 2005;105:2266-73.

⁸Bux J. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): a serious adverse event of blood transfusion. *Vox Sang* 2005;89:1-10.

⁹Kopko et al. Merging the pathogenesis of transfusion-related acute lung injury: the priming activity of the 5b (HNA-3a) antibody. *Transfusion* 2004;44(Suppl.):22A.

¹⁰Curtis BR et al. The two-event model of transfusion-related acute lung injury: antibodies to HNA-3a cause PMN cytotoxicity. *Blood* 2004; 104(Suppl.):237a.