

## EL ANÁLISIS DE AMPLIFICACIÓN DE ÁCIDOS NUCLEICOS (NAT) Y LAS DEMÁS ESTRATEGIAS PARA DETECCIÓN DE LOS VIRUS HIV-1 Y HCV EN LA CLASIFICACIÓN DE SANGRE DONADO

### Resumen

El análisis de amplificación de ácidos nucleicos (NAT) es una tecnología desarrollada para la detección del RNA y DNA de agentes infecciosos virales, tales como el virus de inmunodeficiencia humana tipo I (HIV-1) y del de hepatitis C (HCV), en donantes de sangre destinada a transfusión.

Hasta el surgimiento de los análisis NAT, eran exclusivamente utilizados los análisis ELISA en la clasificación de la infección por el HIV y HCV en donantes de sangre, análisis de detección de anticuerpos y/o antígenos virales por método de inmunología.

Los análisis NAT fueron implantados con el propósito de identificar donantes con niveles de anticuerpos indetectables por los exámenes serológicos convencionales.

Otras alternativas fueron propuestas, como los análisis de detección del antígeno viral p24 del HIV-1 y del nucleocapsida del HCV, sumadas a la detección de anticuerpos.

Teniendo en vista la importancia de comparar las diferentes estrategias de exámenes en relación a los análisis NAT y la ausencia de estudios publicados sobre el tema, en especial para la realidad brasileña, se analizan en el presente Boletín algunas estimaciones de reducción del riesgo residual de transmisión de los virus HIV I y HCV por la sangre. Para estas estimaciones fueron utilizadas tasas regionales de incidencia en donantes de sangre, y los períodos de ventana publicados en la literatura.

Existe un número limitado de estudios científicos que tengan como objetivo la determinación del período de ventana del HIV y HCV, utilizando análisis inmunológicos y moleculares. Los datos más confiables, obtenidos en estudios de cohorte prospectiva, se basan en un número muy reducido de individuos.

En virtud de la amplitud del riesgo residual estimado para las estrategias de exámenes aquí consideradas, no se puede afirmar que exista diferencia significativa entre las estimaciones.

Es importante destacar que, además de las estrategias de análisis de la sangre donada, como los análisis NAT, otras intervenciones que tengan como objetivo aumentar la seguridad de la trasfusión pueden tener, eventualmente, un impacto mayor en la reducción del riesgo residual que la incorporación de tecnologías que buscan estrechar la ventana inmunológica. Entre tales intervenciones, se encuentran: el perfeccionamiento de la selección de los donantes, el desestímulo a la donación motivada por acceso a los análisis serológicos, la mejora de los sistemas de información y la evaluación de los incidentes relacionados al uso de componentes de la sangre.

### Tecnología

La tecnología de amplificación de ácidos nucleicos NAT se encuentra constituida de análisis *in vitro* cualitativos para detección directa del RNA y DNA de agentes infecciosos. En el contexto de exámenes de donantes de sangre total y de sus derivados para transfusión, diferentes análisis fueron desarrollados para la detección del RNA y DNA de los virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (HIV-1), de la hepatitis C (HCV) y de la hepatitis B (HBV)<sup>1</sup>. En este boletín, los análisis se refieren a la detección del RNA del HIV-1 y del HCV. Los diferentes métodos NAT se encuentran constituidos básicamente por tres etapas: preparación de muestras de sangre, incluyendo la extracción del ácido nucleico viral y su purificación o captura; amplificación del RNA o del DNA complementario (cDNA) blanco y detección del producto amplificado.

La amplificación del RNA o del cDNA blanco se puede hacer por diversos métodos, entretanto, los sistemas exclusivos para la clasificación de sangre donado que utilizan la tecnología NAT, probados por la ANVISA para HIV-1 y HCV, y comercializados actualmente en Brasil, utilizan métodos de amplificación basados en la Reacción en Cadena de los Polímeros (PCR)<sup>2</sup>, o en la Amplificación Mediada por Transcripción (TMA). Estos sistemas utilizan equipos semiautomáticos para procesamiento de los *mini*

*pools* de muestras, extracción y amplificación. El sistema TMA<sup>3</sup> emplea un único *kit* que permite la detección simultánea (*multiplex*) del RNA del HCV y del HIV-1<sup>4</sup>. El sistema PCR utiliza dos *kits* para la detección en separado del RNA del HCV o del HIV-1<sup>5,6</sup>. Los sistemas pueden ser utilizados en protocolos de *mini pools* de 16 a 24 muestras de donantes de sangre (NAT MP), pero también pueden ser utilizados en protocolos de muestras individuales (NAT ID).

## Prevalencia e incidencia de infección por virus HIV-1 y HCV en donantes de sangre en Brasil

En el homocentro de São Paulo, fue verificada una prevalencia de infección por HIV-1 en donantes de sangre de 0,17%, en el período de 1995 a 2001<sup>7</sup>, y una incidencia de 25,9 (IC 95%: 18,2 – 36,1) por 100.000 personas-año<sup>8</sup> en donantes de repetición, y de 26,9 (IC 95%: 18,9 – 34,9) por 100.000 personas-año en donantes de primera vez<sup>7</sup>.

Para la infección por el HCV en donantes de sangre, existe una importante variación de prevalencia relatada por los estudios brasileños, de 0,34%<sup>9</sup> a 1,2%<sup>10</sup>. En el Homocentro de Santa Catarina, se constató una incidencia de 51 (IC 95%: 23 – 99) por 100.000 personas-año, en el periodo de 1997 a 1999<sup>11</sup>.

## Opciones para detección del HCV y HIV en la clasificación de sangre donado en Brasil

El análisis ELISA (*Enzyme-linked immunosorbent assay*) es el más utilizado en exámenes serológicos de la infección por el HIV y HCV. Hasta el momento fueron desarrolladas tres generaciones de ELISA para la detección de los anticuerpos anti-HCV<sup>12</sup> y cuatro generaciones para la detección de anticuerpos anti-HIV<sup>13</sup>. Los análisis ELISA de 3ª generación son ampliamente usados en las unidades de hemoterapia, y substituyeron los análisis ELISA de 1ª y 2ª generación. Hay un número limitado de estudios prospectivos con vistas a la determinación de la duración del período de ventana inmunológica (tiempo pasado entre la infección y la seroconversión) para los análisis serológicos de todas las generaciones. El Consenso Canadiense, con respecto al período de ventana del HIV, considera que la mayoría de los individuos infectados desarrolla anticuerpos que pueden ser detectados dentro de los 14 a 56 días, y que el 97% o más presentan anticuerpos en hasta 90 días<sup>14</sup>. En relación al HCV, Schreiber *et al*<sup>5</sup> relatan un período de ventana para los análisis ELISA de 2ª generación de 54 a 192 días. Por lado,

los análisis ELISA de 3ª generación para HCV promueven una reducción de 17 días en comparación a los análisis de 2ª generación<sup>16</sup>.

Los análisis ELISA de 3ª generación para anti HIV y anti HCV, actualmente disponibles en el mercado, tienen una alta sensibilidad para detectar individuos infectados que realizan la seroconversión completa<sup>17,18</sup>. La especificidad de los análisis también es alta, entretanto, como la prevalencia de la infección por HIV y por HCV en donantes de sangre es baja, el valor predictivo positiva es reducido<sup>19</sup>.

Ante el alto impacto económico y logístico de la implementación de los análisis NAT, especialmente para los países en desarrollo, alternativas para la clasificación de donantes de sangre fueron creadas. De entre estas se destacan los análisis de detección de antígeno viral (p24 del HIV-1 y del nucleocapsida del HCV), que pueden ser combinados o no a la detección de anticuerpos anti HIV y anti HCV.

Los análisis de detección simultánea de antígeno p24 y anticuerpos anti HIV (en un formato de 3ª generación) son denominados análisis ELISA de 4ª generación<sup>15</sup>. Weber *et al*<sup>20</sup>, en un estudio “*multicéntrico*”, verificaron una reducción de 3,6 a 5,7 días en el período de ventana inmunológica de un análisis ELISA de 4ª generación, en comparación con ELISA de 3ª generación. En una estrategia de análisis por separado (anticuerpos anti HIV por ELISA de 3ª generación y antígeno p24 del HIV-1), Busch *et al*<sup>21</sup> observaron una reducción del período de ventana de 6,1 días en relación a los análisis ELISA de 3ª generación.

Los análisis para la detección simultánea del antígeno del nucleocápsida del HCV y de los anticuerpos anti HCV permiten una reducción del período de ventana medio de 26,8 días (variando de 0 a 72 días), comparativamente a los análisis ELISA de 3ª generación<sup>16</sup>. Por su lado, los análisis por separado (antígeno de nucleocápsida del HCV y anticuerpos anti HCV) alcanzan una reducción del período de ventana de 61 días (IC 95%: 54 a 64 días)<sup>22</sup>.

## Evidencias cuanto a la efectividad de los análisis NAT y de las estrategias alternativas

La mayoría de las estrategias de exámenes de donantes de sangre implementadas en diversos países desarrollados se encuentran constituidas por la combinación de los análisis NAT con los análisis ELISA de 3ª generación para HIV y HCV. Estas estrategias son adoptadas teniendo como objetivo la necesidad de la detección de donantes infectados con carga viral indetectable, que representarían un riesgo adicional de transmisión viral<sup>23</sup>.

Se considera como efectividad observada de los análisis NAT la detección de muestras de donantes de sangre verdaderamente positivas en los análisis NAT y negativas en los análisis serológicos convencionales<sup>24</sup>.

La efectividad observada de los análisis NAT en algunos países desarrollados que implementaron esta tecnología puede ser vista en la tabla 1.

**Tabla 1** – Efectividad observada de los análisis NAT para HCV y HIV-1 en exámenes de donantes de sangre.

País	HCV			HIV		
	Beneficio observado*			Beneficio observado		
	Por Millón	Donaciones privadas	Número observado¶	Por millón	Donaciones privadas	Número observado¶¶
EUA <sup>24</sup>	4,28	39.721.404	170	0,32	37.164.054	12
Canadá <sup>29,32</sup>	0,45	4.470.000	2	0,31	3.200.000	1
Australia <sup>1</sup>	2,55	3.527.902	9	0	3.527.902	1
Alemania <sup>33</sup>	0,68	23.702.392	16	0,28	21.695.596	6
España <sup>34</sup>	2,37	3.374.807	8	No implantado		
Francia <sup>35</sup>	0,65	6.140.000	4	0,33	6.140.000	2
Italia <sup>36</sup>	3,08	3.894.894	12	1,8	2.186.468	4
Reino Unido <sup>30,37</sup>	0,7	11.353.187	8	1,3	771.059§	1
Suiza <sup>38</sup>	0,49	2.030.000	1	0	765.000	0
Europa, datos agregados <sup>1</sup>	0,93	58.386.629	54	0,37	35.402.857	13

\* Beneficio observado es la detección de donaciones de sangre verdaderamente positivas para el RNA del HIV-1 y negativas en los Análisis serológicos para HIV-1 y/o HCV (positividad exclusiva de los análisis NAT).

¶ Donaciones con resultado de anti-HCV negativo, teor de alanina aminotransferase (ALT) aumentado y NAT positivo, fueron consideradas como beneficio (observado) del teste NAT.

¶¶ Donaciones con resultado de anti-HIV negativo, ensayo de antígeno p24 positivo y NAT positivo, fueron consideradas como beneficio (observado) del teste NAT.

§ Datos para HIV en el Reino Unido, referentes exclusivamente a Escocia e Irlanda del Norte<sup>30</sup>

En Brasil no hay estudios en larga escala de la evaluación de la efectividad de los análisis NAT para HIV-1 y HCV, ni existen estimaciones nacionales de riesgo residual de transmisión de estas infecciones virales por donaciones en el período de ventana inmunológica. De esta forma, en el presente boletín, se optó por estimar la efectividad de cuatro diferentes estrategias de exámenes de HIV-1 y HCV en donantes de sangre, con base en el método de estimación de riesgo de Schreiber *et al*<sup>5</sup>. Esta metodología, ampliamente utilizada, estima el riesgo residual (RRes) de transmisión de enfermedades infecciosas por transfusión de sangre, esto es, el riesgo de donación en período de ventana inmunológica, por donantes que aún no seroconvirtieron. El RRes es calculado para cada virus como el producto de la tasa de incidencia ajustada por personas-año por la duración de la ventana inmunológica, expresada como una fracción de un año, como se presenta a continuación:

$$RRes = [(Tasa de incidencia \times Duración de la Ventana) / 365] \times 10,$$

*donde:*

$$RRes = \frac{\text{Riesgo Residual por 1.000.000 de donaciones, Tasa de Incidencia expresada por 100.000 personas-año, Duración de Ventana expresada en días}}{365} \times 10$$

Las tasas de incidencia utilizadas y la duración de los períodos de ventana para las diferentes estrategias de exámenes fueron descritas arriba, excepto los análisis NAT. Para estos se adoptó una reducción de 10,7 días<sup>21</sup>, para el HIV, en comparación al ELISA de 3ª generación, y de 1 a 2 días<sup>25</sup>, para el HCV, en comparación al ELISA de 3ª generación combinado al examen de antígeno del nucleocápsida viral. La efectividad esperada de las diferentes estrategias de exámenes fue evaluada por la reducción de RRes y del número estimado de donaciones de sangre contaminadas no detectadas. (Tabla 2).

En cuanto a la infección por el HIV, se observa que las estimaciones de amplitud del riesgo residual para las cuatro estrategias no se presentan suficientemente distantes para discriminarlas entre sí.

En lo que respecta a la infección por el HCV, comparando la estimación de amplitud del riesgo residual del análisis NAT ID + ELISA 3ª generación con aquella de la estrategia de análisis por separado para anticuerpos y antígeno, se observa una reducción equivalente del riesgo residual de estas dos amplitudes frente a las demás estrategias. Esto sugiere un mejor desarrollo de estas dos estrategias en la detección de donaciones contaminadas.

**Tabla 2 –** Riesgo residual y estimación de donaciones de sangre contaminadas no detectadas correspondientes a cuatro diferentes estrategias de clasificación de HIV y HCV en donantes de sangre para el Brasil

	HIV		HCV					
	Anticuerpos (ELISA de 3ª generación)	Anticuerpos + Antígeno p24	Anticuerpos (ELISA de 3ª generación) + NAT ID	Anticuerpos (ELISA de 3ª generación)	Antígeno del Nucleocápsido Viral	Anticuerpos (ELISA de 3ª generación) + NAT ID		
Ventana Inmunológica o fase de eclipse (días)	14-90 <sup>14</sup>	8,3-86,4 <sup>20</sup>	7,9-83,9 <sup>21</sup>	3,3-79,3 <sup>21</sup>	37-175 <sup>15,16</sup>	10,2-148,2 <sup>40</sup>	6,1-114 <sup>22</sup>	6,1-113 <sup>25</sup>
Riesgo Residual (por 1.000.000 donaciones) <sup>§</sup>	9,9-63,9	5,9-61,3	5,6-59,5	2,3-56,3	51,7-244,5	14,3-207,1	8,5-159,3	8,5-157,9
Estimación del número de donaciones de sangre contaminadas no detectadas en el año de 2002*	30-194	18-186	17-181	7-171	157-742	43-629	26-484	26-479

§ Fueron consideradas, para el HIV, la tasa de incidencia de 25,9 (IC 95%: 18,2 - 36,1) por 100.000 personas-año<sup>8</sup>, y para el HCV, la tasa de incidencia de 51 (IC 95%: 23 - 99) por 100.000 Personas-año<sup>11</sup>.

\* L.A estimación del número de donaciones de sangre contaminadas no detectadas por las diferentes estrategias de exámenes llevó en cuenta el número de donaciones de sangre en el año de 2002 en el Brasil, 3.035.748<sup>9</sup>.

**Tabla 3 -** resultados de estudios de costo efectividad de los análisis NAT

Estudio	Componentes Transfundidos	Edad Receptor	Tamaño Mini-pool	PARÁMETROS			RESULTADOS		
				Costo NAT ID (por donación)	Costo NAT MP (por donación)	Tasa Descuento	Costo de implementación del NAT	Infecciones Evitadas HIV, HCV y HBV	Costo- Efectividad
Jakson et al. <sup>26</sup>	1,5	60	Varió de 16 a 24	US\$ 30,00	US\$ 15	3% a/a	US\$ 155 a 558 millones	7,58 y 37	US\$ 4,7 a 11,2 millones/ QALY
Marshall et al. <sup>27</sup>	1,45	Estratificada (27,54 y 76)	16	US\$ 21,00	US\$ 14,00	3% a/a	US\$ 154 a 252 millones	11, 132 y 78	US\$ 1,5 a 7,3 millones/ QALY

## Informaciones Económicas

### • Estudios de costo-efectividad

Hasta la presente fecha, no existen estudios publicados de costo-efectividad de los análisis NAT en el contexto nacional. Fueron identificados dos estudios norteamericanos publicados, de costo efectividad<sup>26,27</sup>. Ambos se propusieron medir el costo-efectividad de la introducción del NAT en el protocolo de exámenes de sangre donado, definido por la *Food and Drug Administration* (FDA), en los EUA. Los datos utilizados en ambos estudios, bien como sus respectivos resultados, están descritos en la Tabla 3.

A pesar de que los dos estudios poseen metodologías, hipótesis y fuentes diferentes, ambos concluyeron que el análisis NAT no es costo-efectivo al ser comparado con los niveles de referencia de US\$ 50.000 y US\$ 100.000/QALY, que son frecuentemente citados en la literatura. Según Jackson *et al*<sup>26</sup> para lograr un nivel de costo-efectividad de US\$ 50.000/QALY, los costos de implementación de los análisis NAT deberían ser reducidos a niveles menores que US\$ 1/donación. Ambos análisis señalaron el costo del examen como el factor de mayor contribución para el resultado final.

Es importante destacar que los estudios presentados en este Boletín fueron elaborados a partir de datos recogidos en los EUA y son referentes a la población americana. Como la referida tecnología de exámenes de donantes de sangre está en su fase inicial de implementación en Brasil, sería oportuna, desde el punto de vista de la evaluación económica, la realización de estudios de costo efectividad con el NAT en el País.

Es importante destacar aún otro aspecto, que implicará cambios en la rutina de exámenes realizada actualmente: los análisis NAT disponibles comercialmente requieren más de 12 horas de ejecución, lo que representa un encargo para la clasificación del sangre donado y atraso en la liberación de las bolsas de sangre<sup>28</sup>. De esta forma, la realización de los análisis NAT demandaría laboratorios capacitados y estructurados como unidades de hemoterapia de referencia, implicando un cambio en la logística de transporte de las muestras de sangre de los homocentros para los laboratorios de referencia, en tiempo y condiciones adecuadas.

Los motivos expuestos arriba dificultan la estimación del impacto económico de la implementación de análisis NAT en el SUS. Se suma el hecho de no haber sido definido el algoritmo del análisis de sangre con los exámenes NAT, ni los valores que serían cobrados al SUS por los kits comerciales que detectan HIV-1 y HCV, por separado o simultáneamente.

En razón de la imposibilidad de que sean calculados los costos de implementación de los análisis NAT en el SUS, es presentada a continuación, una estimación de gastos los relativos al análisis del total de donaciones de un año. Fue adoptado el precio medio de US\$ 30,00/donación (tanto para el análisis NAT ID como para el NAT MP), pagados por los bancos de sangre privados a las empresas que abastecen los kits (datos de la Asociación Brasileña de Bancos de Sangre), y el número de donaciones constantes en el DATASUS para el año 2002 (3.035.748). De esta forma, se estimó un gasto con los análisis NAT ID o NAT MP para HIV-1 y HCV, de cerca de R\$ 172 millones/año, utilizando una tasa de cambio de R\$ 1,89 / dólar.

Además de los costos con la implementación de los análisis NAT, otra estimación hecha en el presente Boletín se encuentra relacionada a los costos por contaminaciones evitadas. En esta estimación fueron considerados: los resultados presentados en la Tabla 2 referentes a contaminaciones evitadas por HIV y HCV por la utilización del análisis ELISA de 3ª generación + análisis NAT ID en relación al análisis ELISA de 3ª generación, aisladamente; el número de donaciones de sangre en Brasil, en el año de 2002, (3.035.748) y el precio medio para el análisis NAT de US\$30,00/donación (conforme descrito anteriormente).

La estimación del número de donaciones de sangre contaminadas por HIV no detectadas en el año de 2002 por el análisis ELISA de 3ª generación + análisis NAT ID, observables en la tabla 2, presenta un intervalo de 7 a 171 donaciones. En el escenario más favorable a esta estrategia de exámenes, para la detección del HIV, 7 donaciones de sangre contaminadas no serían detectadas. La estimación del número de contaminaciones evitadas por esta estrategia, en relación al análisis ELISA de 3ª generación aisladamente, puede ser obtenida por la diferencia (30-7=23), también

## Consideraciones sobre la implementación de los análisis NAT en la Hemo-Red Brasileña

La implementación de análisis NAT en la clasificación de donantes de sangre establece una serie de imperativos a las unidades de hemoterapia que no se restringen a los costos de adquisición de los kits comerciales.

Como las técnicas de biología molecular son distintas de las metodologías inmunológicas actualmente implantadas, los análisis NAT imponen una reestructuración física y organizacional de los laboratorios de las unidades de hemoterapia. Los análisis requieren una adquisición de equipos, entrenamiento y capacitación de los profesionales envueltos en su ejecución.

considerando el mejor escenario para el análisis ELISA aisladamente, donde 30 donaciones contaminadas por HIV no serían detectadas. De esta forma, se espera que el número de donaciones contaminadas detectadas con la introducción del NAT varíe de 0 a 23/año. Adoptando este mismo raciocinio para el HCV, el número estimado de contaminaciones evitadas puede variar de 0 a 131/año.

Considerando que una bolsa de sangre puede contaminar hasta 1,5 receptores, con la introducción del NAT, se espera evitar entre 0 y 35 contaminaciones por HIV-1/año en Brasil. Para el HCV, este número puede variar entre 0 y 197.

Para la estimación del costo por contaminación evitada se utilizaron inicialmente, como referencia, los valores de QALY obtenidos por contaminaciones evitadas, publicados en el estudio realizado por Jackson *et al*<sup>6</sup>. En este estudio el número de QALYs que se ganó por contaminación evitada de HIV es igual a 7,11 y el número de QALYs ganado por contaminación evitada del HCV es igual a 0,61. A partir de estos datos se estimó un costo con los análisis NAT/QALY/año de R\$ 475.337. Los costos por contaminaciones evitadas fueron estimados en R\$ 3.368.105 para el HIV y en R\$ 289.545 para el HCV, de acuerdo a los detalles presentados en el link: Metodología.

## Discusión y Conclusión

Las altas tasas de incidencia de infección por el HIV y por el HCV entre los donantes de sangre en el Brasil son responsables por el elevado riesgo residual estimado. Este hecho proyecta un número de donaciones de sangre contaminadas no detectadas por las varias estrategias de análisis, significativamente superior a aquel estimado para diversos países del mundo desarrollado<sup>1</sup> Barreto *et al*<sup>7</sup>, comparando la situación del Brasil con la de los EUA, que tienen aproximadamente la misma prevalencia de la infección por el HIV en la población general, pero una incidencia de infección entre donantes de sangre muy inferior a la brasileña, afirman que la principal causa de las diferencias observadas es la dificultad de acceso a los exámenes serológicos para infecciones virales, motivando la donación por la disponibilidad de estos exámenes.

La universalidad de acceso a los servicios de salud, incluyendo el acceso a los exámenes para detección viral y la implementación de medidas que buscan mejorar la captación de donantes, desde el punto de vista cualitativo, tienen un impacto significativo sobre las tasas de incidencia de infecciones virales entre donantes de sangre<sup>29</sup>. La búsqueda de un perfil más calificado de donantes (voluntarios, espontáneos, habituales, que atiendan a los criterios de selección, sin motivación subyacente), el aumento de la toma de conciencia de los mismos por intermedio de la

red de enseñanza y de los medios de comunicación y el perfeccionamiento del análisis clínico tuvieron en Canadá<sup>29</sup> y en parte del Reino Unido (Escocia e Irlanda del Norte)<sup>30</sup>, un impacto en el sistema que neutralizó el beneficio de los análisis NAT. En contraste, en EUA, donde el acceso a los servicios de salud no es universal, los análisis NAT para el HCV presentaron un significativo beneficio observado, el más alto entre los países industrializados (Tabla 1). Asimismo, la prevalencia de la infección por el HIV y por el HCV en la población general es un factor que debe siempre ser considerado. De acuerdo al relato de la OMS, la prevalencia de HIV/AIDS en el Reino Unido es un tercio de la prevalencia en los EUA, y en el Canadá es la mitad<sup>31</sup>.

En conclusión, se reconoce la necesidad de la implementación de nuevas estrategias de análisis para reducción del riesgo residual de las infecciones por HIV-1 y por el HCV por donaciones contaminadas en el Brasil. Entretanto, teniendo en cuenta las estimaciones presentadas en la Tabla 2 y la imposibilidad de diferenciar la reducción del riesgo residual estimado para los análisis NAT en relación a otras estrategias consideradas; y frente al alto impacto económico que la implementación de los análisis NAT, actualmente comercializados en el Brasil, podrá representar, la adopción de estrategias de análisis alternativos, como aquellas citados en el presente boletín, debe ser adoptada.

Aparte de eso, la realización de estudios adicionales, de ámbito nacional, es fundamental para analizar el impacto de las estrategias de calificación del donante frente a los abordajes inmunológicos (análisis de detección de antígenos) o moleculares para la reducción del riesgo residual de las infecciones por el HIV-1 y por el HCV por donaciones contaminadas en el País.

## Referencias

1. Coste J, Reesink HW, Engelfriet CP, Laperche S, Brown S, Busch MP, Cuijpers HT, Elgin R, Ekermo B, Epstein JS, Flesland O, Heier HE, Henn G, Hernandez JM, Hewlett IK, Hyland C, Keller AJ, Krusius T, Levicnik- Stezina S, Levy G, Lin CK, Margaritis AR, Muylle L, Niederhauser C, Pastila S, Pillonel J, Pineau J, van der Poel CL, Politis C, Roth WK, Sauleda S, Seed CR, Sondag-Thull D, Stramer SL, Strong M, Vamvakas EC, Velati C, Vesga MA, Zanetti A. Implementation of donor screening for infectious agents transmitted by blood by nucleic acid technology: update to 2003. *Vox Sang* 88:289-303, 2005.
2. Myers TW, Gelfand DH. Reverse transcription and DNA amplification by a *Thermus thermophilus* DNA polymerase. *Biochemistry*. 30:7661-6, 1991.

3. Kacian DL; Fultz TJ. Nucleic acid sequence amplification methods. U.S. Patent 5, 399, 491. Disponible em: <<http://patft.uspto.gov/netacgi/nph-Parser? Sect1=PTO1 & Sect2=HITOFF & d=PAL&p=1&u=%2Fnetacgi%2FPTO%2Fsrchnum.htm &r=1&f=G&l=50&s1=5,399,491.PN.& OS=PN/5,399,491&RS=PN/5,399,491>>. Acceso en: 02 out. 2006.
4. U.S. Food and Drug Administration. Product Approval Information - Licensing Action. Procleix ® HIV-1/HCV Assay. Disponible en: <http://www.fda.gov/cber/label/hivhcvgen060404LB.pdf> Acceso en: 01 de octubre de 2006.
5. U.S. Food and Drug Administration. Product Approval Information, Summary of Basis for Approval, COBAS AmpliScreen HIV-1 Test, v1.5. Disponible en: <http://www.fda.gov/Cber/sba/hiv1roc122002S.htm> Acceso en: 03 oct. 2006.
6. U.S. Food and Drug Administration. COBAS AmpliScreen HCV Test, v2.0 - Summary of Basis for Approval. Disponible en: <http://www.fda.gov/cber/sba/cobaroc120302S.pdf> Acceso en: 03 oct. 2006.
7. Barreto CC, Sabino EC, Goncalves TT, Laycock ME, Pappalardo BL, Salles NA, Wright DJ, Chamone DF, Busch MP. Prevalence, incidence, and residual risk of human immunodeficiency virus among community and replacement first-time blood donors in Sao Paulo, Brazil. *Transfusion* 45:1709-14, 2005.
8. Sabino EC, Salles N, Saez-Alquezar A, Ribeiro-dos-Santos G, Chamone DF, Busch MP. Estimated risk of transfusion-transmitted HIV infection in Sao Paulo, Brazil. *Transfusion* 39:1152-3, 1999.
9. Rosini N, Mousse D, Spada C, Treitinger A. Seroprevalence of HbsAg, Anti-HBc and anti-HCV in Southern Brazil, 1999-2001. *Braz J Infect Dis* 7:262-7, 2003.
10. Valente VB, Covas DT, Passos AD. Marcadores serológicos das hepatites B e C em doadores de sangue del Hemocentro de Ribeirão Preto, SP. *Rev Soc Bras Med Trop* 38:488-92, 2005.
11. Kupek EJ. Residual transfusion risk for hepatitis B and C in southern Brazil, 1991-99. *J Viral Hepat* 8:78-82, 2001.
12. Brandão AB, Fuchs SC, Silva MA, Emer LF. Diagnóstico da hepatite C na prática médica: revisão da literatura. *Rev Panam Salud Publica* 9:161-8, 2001.
13. Ly TD, Martin L, Daghfal D, Sandridge A, West D, Bristow R, Chalouas L, Qiu X, Lou SC, Hunt JC, Schochetman G, Devare SG. Seven human immunodeficiency virus (HIV) antigen-antibody combination assays: evaluation of HIV seroconversion sensitivity and subtype detection. *J Clin Microbiol* 39:3122-8, 2001.
14. Canadá. National HIV Epidemiology and Laboratory Consensus Meeting. Consensus statement regarding the HIV "window period". *Can Commun Dis Rep* 21:213-5, 1995.
15. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ. The risk of transfusion-transmitted viral infections. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. *N Engl J Med* 334:1685-90, 1996.
16. Tobler LH, Stramer SL, Lee SR, Masecar BL, Peterson JE, Davis EA, Andrews WE, Brodsky JP, Kleinman SH, Phelps BH, Busch MP. Impact of HCV 3.0 EIA relative to HCV 2.0 EIA on blood-donor screening. *Transfusion* 43:1452-9, 2003.
17. Constantine NT, van der Groen G, Belsey EM, Tamashiro H. Sensitivity of HIV-antibody assays determined by seroconversion panels. *AIDS* 8:1715-20, 1994.
18. Gretch DR. Diagnostic tests for hepatitis C. *Hepatology* 26(Suppl 1):43S-47S, 1997.
19. Jackson JB, Balfour HH Jr. Practical diagnostic testing for human immunodeficiency virus. *Clin Microbiol Rev* 1:124-38, 1988.
20. Weber B, Gurtler L, Thorstensson R, Michl U, Muhlbacher A, Burgisser P, Villaescusa R, Eiras A, Gabriel C, Stekel H, Tanprasert S, Oota S, Silvestre MJ, Marques C, Ladeira M, Rabenau H, Berger A, Schmitt U, Melchior W. Multicenter evaluation of a new automated fourth generation human immunodeficiency virus screening assay with a sensitive antigen detection module and high specificity. *J Clin Microbiol* 40:1938-46, 2002.
21. Busch MP, Lee LL, Satten GA, Henrard DR, Farzadegan H, Nelson KE, Read S, Dodd RY, Petersen LR. Time course of detection of viral and serologic markers preceding human immunodeficiency virus type 1 seroconversion: implications for screening of blood and tissue donors. *Transfusion* 35:91-7, 1995.
22. Beer N, Shinar E, Novack L, Safi J, Soliman H, Yaari A, Goldman-Levi R, Yahalom V, Bolotin A, Sarov B. Accuracy of hepatitis C virus core antigen testing in pools among seroconverters. *Transfusion* 46:1822-8, 2006.
23. Strasfeld L, Lo Y, Netski D, Thomas DL, Klein RS. The association of hepatitis C prevalence, activity, and genotype with HIV infection in a cohort of New York City drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr* 33:356-64, 2003.
24. Stramer SL, Glynn SA, Kleinman SH, Strong DM, Caglioti S, Wright DJ, Dodd RY, Busch MP; National Heart, Lung, and Blood Institute Nucleic Acid Test Study Group. Detection of HIV-1 and HCV infections among antibody-negative blood donors by nucleic acid amplification testing. *N Engl J Med* 351:760-8, 2004.

25. Laperche S, Le Marrec N, Girault A, Bouchardeau F, Servant-Delmas A, Maniez-Montreuil M, Gallian P, Levayer T, Morel P, Simon N. Simultaneous detection of hepatitis C virus (HCV) core antigen and anti-HCV antibodies improves the early detection of HCV infection. *J Clin Microbiol* 43:3877-83, 2005.
26. Jackson BR, Busch MP, Stramer SL, AuBuchon JP. The cost-effectiveness of NAT for HIV, HCV, and HBV in whole-blood donations. *Transfusion* 43:721-9, 2003.
27. Marshall DA, Kleinman SH, Wong JB, AuBuchon JP, Grima DT, Kulin NA, Einstein MC. Cost-effectiveness of nucleic acid test screening of volunteer blood donations for hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency virus in the United States. *Vox Sang* 86:28-40, 2004.
28. Assal A, Coste J, Barlet V, Laperche S, Cornillot C, Smilovici W, Pillonel J, Andreu G. Application de la biologie moléculaire à la sécurité virale transfusionnelle: épistage génomique viral. *Transfus Clin Biol* 10:217-26, 2003.
29. O'Brien SF, Fan W, Scalia V, Goldman M, Fearon MA, Vamvakas EC. Detection of hepatitis C virus and human immunodeficiency virus-1 antibody-negative donations: Canadian Blood Services' experience with nucleic acid testing. *Vox Sang* 90:204, 2006.
30. Jarvis LM, Dow BC, Cleland A, Davidson F, Lycett C, Morris K, Webb B, Jordan A, Petrik J. Detection of HCV and HIV-1 antibody negative infections in Scottish and Northern Ireland blood donations by nucleic acid amplification testing. *Vox Sang* 89:128-34, 2005.
31. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). 2006 report on the global AIDS epidemic. Geneva, Switzerland: UNAIDS; 2006. Disponible en: [http://www.unaids.org/en/hiv\\_data/2006globalreport/default.asp](http://www.unaids.org/en/hiv_data/2006globalreport/default.asp) Acceso en: 17 de enero de 2007.
32. Chiavetta JA, Escobar M, Newman A, He Y, Driezen P, Deeks S, Hone DE, O'Brien SF, Sher G. Incidence and estimated rates of residual risk for HIV, hepatitis C, hepatitis B and human T-cell lymphotropic viruses in blood donors in Canada, 1990-2000. *CMAJ* 169:767-73, 2003.
33. Offergeld R, Faensen D, Ritter S, Hamouda O. Human immunodeficiency virus, hepatitis C and hepatitis B infections among blood donors in Germany 2000-2002: risk of virus transmission and the impact of nucleic acid amplification testing. *Euro Surveill* 10:8-11, 2005.
34. Alvarez do Barrio M, Gonzalez Diez R, Hernandez Sanchez JM, Oyonarte Gomez S. Residual risk of transfusion-transmitted viral infections in Spain, 1997-2002, and impact of nucleic acid testing. *Euro Surveill* 10:20-2, 2005.
35. Pillonel J, Laperche S; Etablissement Français du sang. Trends in risk of transfusion-transmitted viral infections (HIV, HCV, HBV) in France between 1992 and 2003 and impact of nucleic acid testing (NAT). *Euro Surveill* 10:5-8, 2005.
36. Velati C, Fomiatti L, Baruffi L, Romano L, Zanetti A; Gruppo Italiano per lo Studio delle Malattie Trasmissibili con la Trasfusione. Impact of nucleic acid amplification technology (NAT) in Italy in the three years following implementation (2001-2003). *Euro Surveill* 10:12-4, 2005.
37. Soldan K, Davison K, Dow B. Estimates of the frequency of HBV, HCV, and HIV infectious donations entering the blood supply in the United Kingdom, 1996 to 2003. *Euro Surveill* 10:17-9, 2005.
38. Niederhauser C, Schneider P, Fopp M, Ruefer A, Levy G. Incidence of viral markers and evaluation of the estimated risk in the Swiss blood donor population from 1996 to 2003. *Euro Surveill* 10:14-6, 2005.
39. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Produção da Rede Hemoterápica. Brasil, 2000 a 2002. Acceso en: 13 octubre de 2006 Disponible en: [http://www.anvisa.gov.br/sangue/hemoterapia/relatorios\\_producao/brasil.ppt](http://www.anvisa.gov.br/sangue/hemoterapia/relatorios_producao/brasil.ppt)
40. Laperche S, Elghouzzi MH, Morel P, Asso-Bonnet M, Le Marrec N, Girault A, Servant-Delmas A, Bouchardeau F, Deschaseaux M, Piquet Y. Is an assay for simultaneous detection of hepatitis C virus core antigen and antibody a valuable alternative to nucleic acid testing? *Transfusion* 45:1965-72, 2005.

## Destacados

La reglamentación de la implementación de los análisis NAT en la Hemo-Red Brasileña fue iniciada en 2002, por medio de dos Portarías: la de No. 262, de 5/02/2002 y la de No. 1407, de 1/08/2002. De forma general estas dos Portarías establecen los criterios para inclusión de los análisis NAT en la Hemo-Red Brasileña, pública o privada.

Posteriormente a las discusiones realizadas por el grupo técnico asesor del NAT, bajo la coordinación de la Gerencia-General de Sangre, Otros Tejidos, Células y Órganos (GGSTO) de la ANVISA y a los análisis por representantes del SAS, SAA / SE, DES / SCTIE y CONJUR, fue publicada la Portaria Ministerial No. 79/MS de 31/01/2003, que determinó la implementación gradual de los análisis NAT en la Hemo-Red.

Entretanto, debido al alto costo de implementación de esta nueva tecnología, la ANVISA, en junio de 2003, verificó junto a la Bio-Manguinhos / Fiocruz la posibilidad de desarrollo de la tecnología NAT nacional. La Portaria No 112/MS, de 30/01/2004, determinó la implementación gradual de los análisis NAT, siendo que la primera etapa se dará en número restringido de servicios públicos de hemoterapia.

Dando prosequimiento a las acciones desarrolladas por la ANVISA, en 2004, la coordinación Política Nacional de sangre y hemoderivados (CPNSHD)/DAE/SAS/MS estableció un convenio con la Fundación Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) para el desarrollo de metodología NAT nacional. El proyecto, que cuenta también con financiamiento del Departamento de Ciencia y Tecnología (DECIT) del Ministerio de la Salud, está siendo desarrollado por equipos técnicos de Bio-Manguinhos (Fiocruz), de la Universidad Federal de Rio de Janeiro (UFRJ) y del Instituto de Biología Molecular del Paraná (IBMP), con la colaboración de la ANVISA.

Es importante destacar los beneficios que el proyecto NAT nacional podrá traer para el País, de entre los cuales el avance tecnológico, principalmente en el área de biología molecular y desarrollo de producto, y la posibilidad de significativa reducción de los costos de utilización de los análisis NAT en la Hemo-Red brasileña. Otro importante papel del análisis NAT, mas que no fue objeto del presente boletín, es su utilización en el proceso de fraccionamiento del plasma de sangre donado.

## Expediente

### Equipo Técnico

Cintia Maria Gava  
Eduardo Vieira Neto  
Gustavo Cunha Garcia  
Marcus Aurelio Miranda de Araújo  
Saint Clair dos Santos Gomes

### Núcleo Editorial Ejecutivo

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA  
Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS  
Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos - SCTIE/MS

### Consejo Consultivo

Adolfo Rubinstein  
Afrânio Lineu Kritsky  
Carlos José Coelho de Andrade  
Cid Manso de Mello Vianna  
Cláudia Garcia Serpa Osório  
Giacomo Balbinotto Neto  
Hillegonda Maria Dutilh Novaes  
Lenita Wannmacher  
Luis Guilherme Costa Lyra  
Ronir Raggio Luiz  
Sebastião Loureiro  
Thais Queluz

### Revisión y Traducción

Giselle Balaciano  
Carolina Interlandi  
Victoria Wurcel

### Dirección

SEPN Quadra 515, Bloco B  
Ed. Ômega Brasília-DF CEP 70770-502  
Teléfono: (61) 3448-1468  
E-mail: [brats@anvisa.gov.br](mailto:brats@anvisa.gov.br)

[www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)

[www.ans.gov.br](http://www.ans.gov.br)

[www.saude.gov.br/sctie](http://www.saude.gov.br/sctie)

### Apoyo

Organización Pan-Americana de Salud OPS  
Subcomisión de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de MERCOSUR

Encamine sugerencias de temas, críticas y preguntas sobre BRATS para el e-mail: [brats@anvisa.gov.br](mailto:brats@anvisa.gov.br)