



Infecciones Emergentes y Donación de Sangre: Lo Nuevo, Lo Viejo y Lo Distinto

Dr. Gonzalo E. Wilson L. FACS
Infectología, Programa VIH/SIDA,
Hospital “Carlos van Buren”.

Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso,
Mayo 2019

Sin conflicto de interés

Donante Voluntario Habitual Centro Sangre de Valparaíso

Temario.

Introducción

- Virus hepatitis E.
- Fiebre Amrilla
- Chikungunya
- Zika
- West Nile
- ¿Cómo evaluar el riesgo?

Todo esto en 30 minutos...

Introducción

- ¿Qué es un Agente Emergente?

Se define como aquel agente que su incidencia ha aumentado en 20 años...

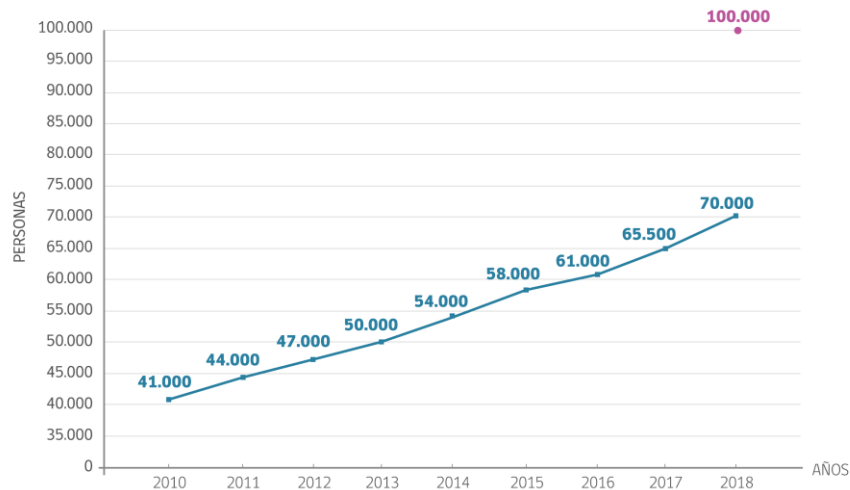
Dodd R, British Journal of Haematology, 2012, 159, 135-142

Pero también debe considerarse los cambios de las características epidemiológicas de la enfermedad

- Sea VIH es Emergente, VHA, Babesia, Chagas, entre otras.
- Pero debe dársele un contexto local y nivel de amenaza, dentro de la población de riesgo (donantes), como la capacidad de pesquisa y su ausencia.

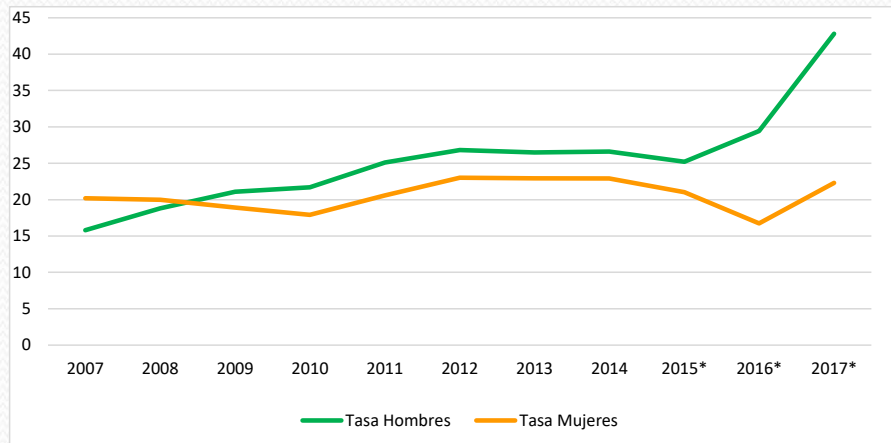


Personas con el Virus del VIH/SIDA en Chile



ITS: ¿emergentes?

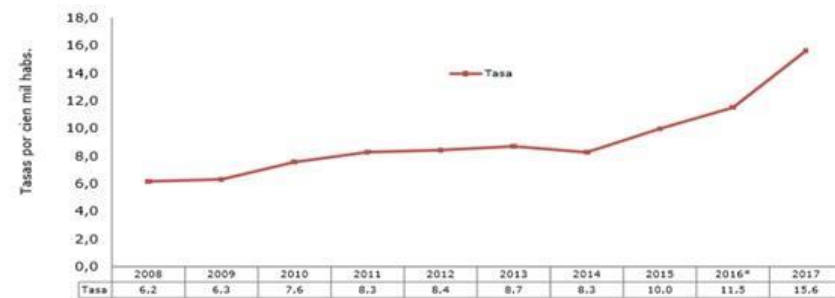
Gráfico 8. Tasas de sífilis por sexo. Chile. 2013-2017*



*Años 2016 y 2017 datos provisorios

Fuente: Base de Datos ENO (DEIS), y Depto. Epidemiología, DIPLAS, MINSAL. Chile

Gráfico 6. Tasa de notificación Gonorrea. Chile. 2008-2017.



Fuente: Base de datos ENO (DEIS) y Depto. Epidemiología, DIPLAS, MINSAL.

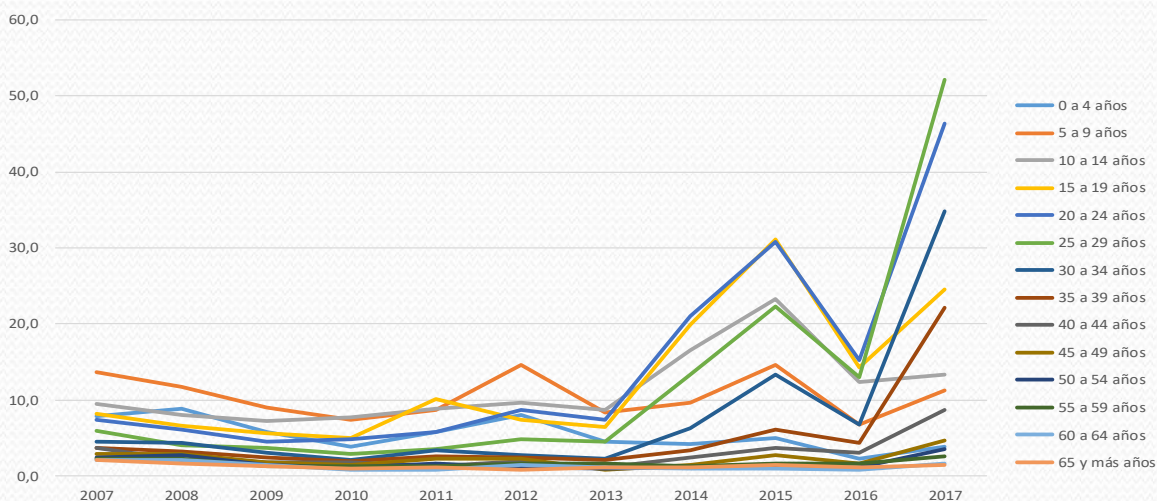
MINSAL 2019

Figura N° 1: Incidencia y mortalidad por hepatitis A y viral sin especificación. Chile, periodo 1990 – 2017.



Fuente: DEIS - Dpto Epidemiología. DIPLAS - MINSAL, Chile
* Último año disponible para mortalidad.

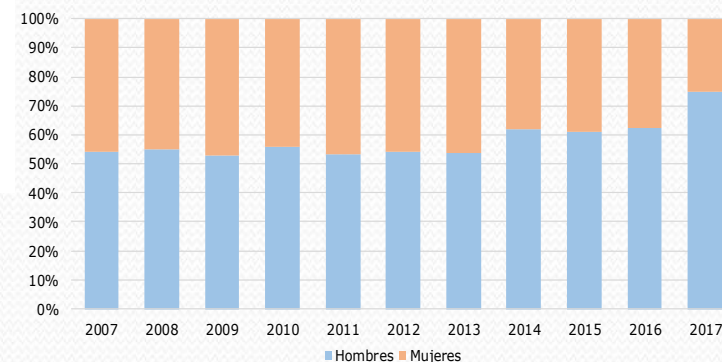
Figura N° 5: Distribución de las tasas de notificación de hepatitis A y viral sin especificación, según grupo etario. Chile, años 2007 - 2017*



Fuente: Base de datos ENO, DEIS - DIPLAS - Ministerio de Salud de Chile
(*) datos provisionales al 23/01/2017

VHA

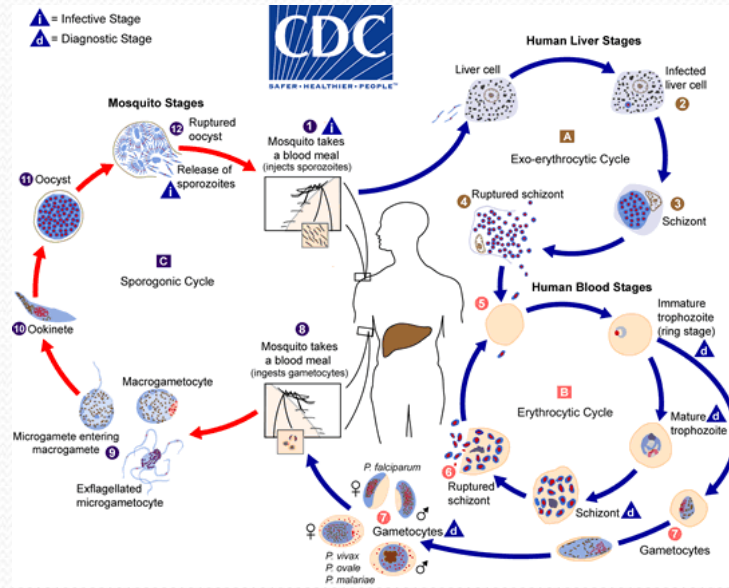
Figura N° 4: Distribución porcentual de casos de hepatitis A y viral sin especificación, según sexo. Chile, años 2007 - 2017*



Fuente: Base de datos ENO, DEIS - DIPLAS - Ministerio de Salud de Chile
(*) datos provisionales al 23/01/2017

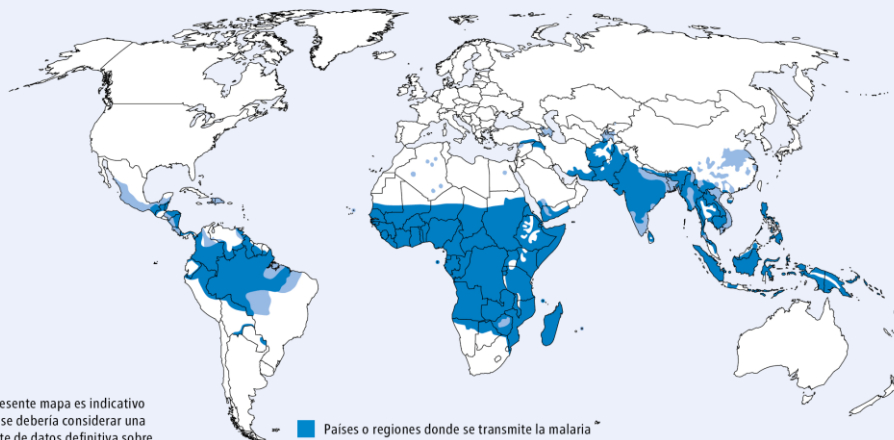
MINSAL 2018

Malaria



- ❖ Pocos casos reportados en donación de casos.
- ❖ Riesgo bajo en países no endémicos.
- ❖ Sólo 7 casos en EEUU desde 1998 hasta 2017
- ❖ En EEUU se difiere donación a 150.000 por riesgo por viaje a México (Selva).
- ❖ Se plantea no rastrear en países no endémicos.
- ❖ Sólo buscar cuando haya historia de sospecha (Encuesta)¿Descarte?

Journal of Travel Medicine, 2017, 1–4



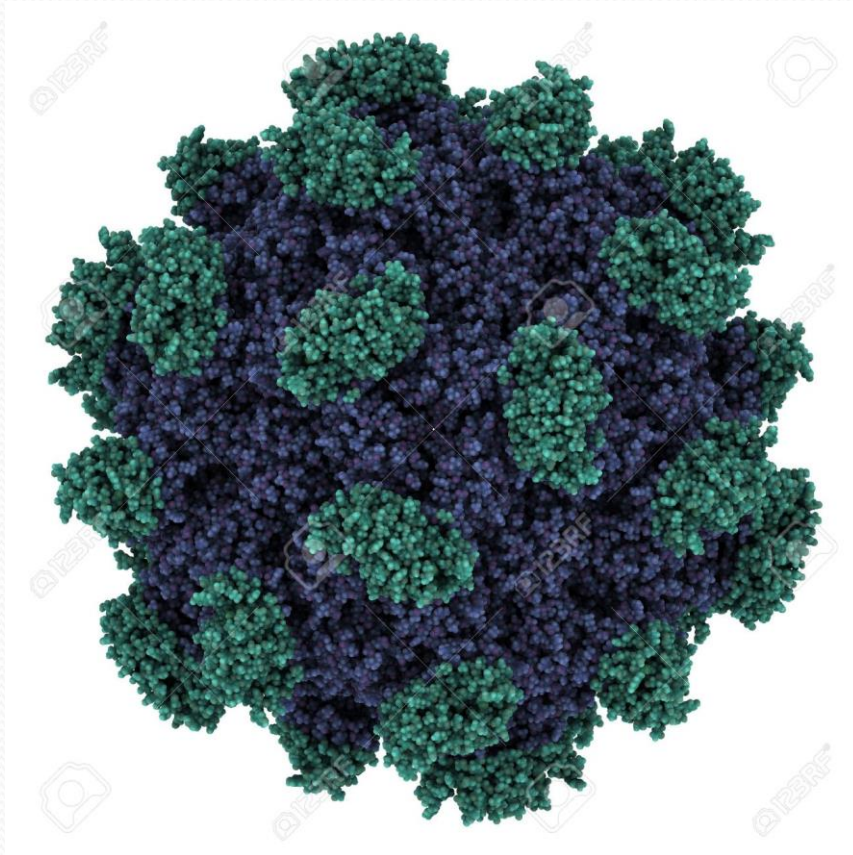
Fuente: OMS, 2011. Todos los derechos reservados.

Los límites, nombres y designaciones usadas en el mapa no implican en modo alguno la opinión de la Organización Mundial de la Salud sobre la situación jurídica de los distintos países, territorios, ciudades o zonas, de sus autoridades, o sobre la determinación de sus fronteras. Las líneas discontinuas marcan unas fronteras aproximadas que pueden ser todavía discutibles.

Fuente de datos: Organización Mundial de la Salud.
Elaboración: Public Health Information and Geographic Information Systems (GIS) World Health Organization



Organización
Mundial de la
Salud



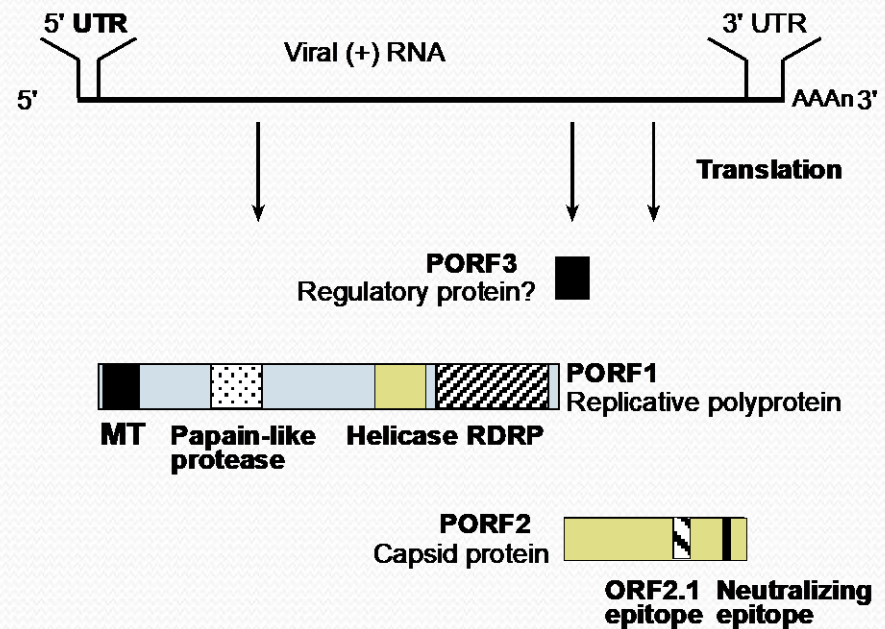
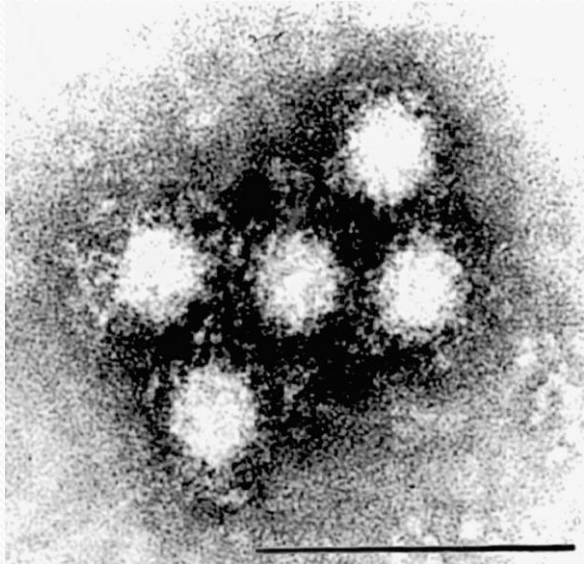
VHE

Virus Hepatitis E

Tipo Virus	Género Hepevirus Hepeviridae
	ARN enrollado simple envuelto (no resiste en ambiente)
Mecanismo de transmisión	
	Agua Contamida, Carnes mal cocidas, Vertical, Donación de Sangre (*)
	Vertical, Lactancia materna, accidentes cortopunzantes.
Genotipos	1,2,3,4
Periodo de Incubación	14 a 60 días (sólo 5-10% dan clínica)

Table 1. Characteristics of blood-borne viruses

Viral characteristic	HBV	HCV	HEV	HIV
Family	<i>Hepadnaviridae</i>	<i>Flaviviridae</i>	<i>Hepeviridae</i>	<i>Retroviridae</i>
Genome	DNA, partially ds	RNA, ss (+)	RNA, ss (+)	RNA, ss (+)
Genotypes	8	7	4	2
	GT A-H	GT 1-7	GT 1-4 ¹	HIV-1, HIV2
Replication site	Liver	Liver	Liver	CD4+ T cells
Transmission route	Blood and body fluids	Blood and body fluids	Water borne faecal–oral, food-borne	Blood and body fluids
Public health²				
Chronically infected	240 million	140 million	few cases	36.9 million
New infections p.a.	4 million	2 million	20 million	2 million
Related deaths p.a.	780 000	500 000	56 600	1.2 million
Clinical impact				
Outcome of infection	Chronicity: 10% adults, 20–30% children ³ 95% neonates	Chronicity: 75–85%	Mostly self-limiting ⁴	Chronicity: 100%
Clinical manifestation	Viral hepatitis	Viral hepatitis	Viral hepatitis	AIDS
Treatment	Antiviral therapy	Direct acting antivirals	Ribavirin	Antiretroviral therapy
Vaccine	Available	Not available	Available	Not available



- Es un virus envuelto de 27 a 34 um.
- Existen 4 Genotipos. Varían en infectividad y distribución geográfica.

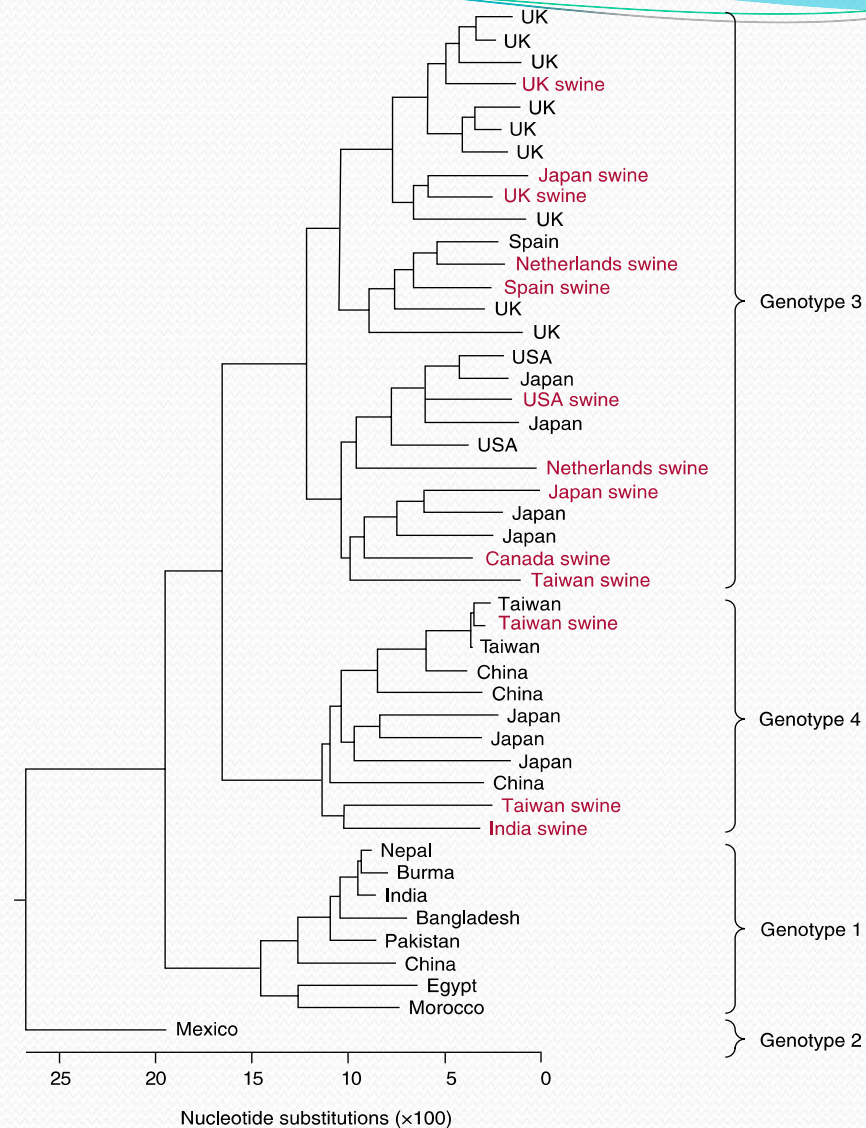


FIGURE 180-4 Genetic diversity of hepatitis E virus strains. Rooted phylogenetic tree of hepatitis E genotypes, showing the relation of partial nucleotide sequences from open reading frame (ORF2). Four major genotypes have been identified. Genotype 1 is found in Asia, the Middle East, and North Africa. Genotype 2 has been found in Mexico and Nigeria. Genotype 3 has been recovered from humans in North and South America, Europe, and Japan and from swine in North America, Europe, Asia, and New Zealand. Genotype 4 has been recovered from humans and swine in Asia. (Modified from Dalton HR, Bendall R, Ijaz S, Banks M. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. *Lancet Infect Dis.* 2008;8:698-709.)

Virus Hepatitis E

- **Genotipos 1 y 2** infectan humanos por agua contaminada.
- **Genotipo 3 y 4** infección animales y humanos, infección por ingesta de carne contaminada.
- Ocurre con mayor frecuencia en brotes, en población joven 15 a 40 años. Seroprevalencia en EEUU 21%(*), India 60%(*)
- **Mayor Mortalidad es en pacientes DHC y embarazadas (25 a 75%).**

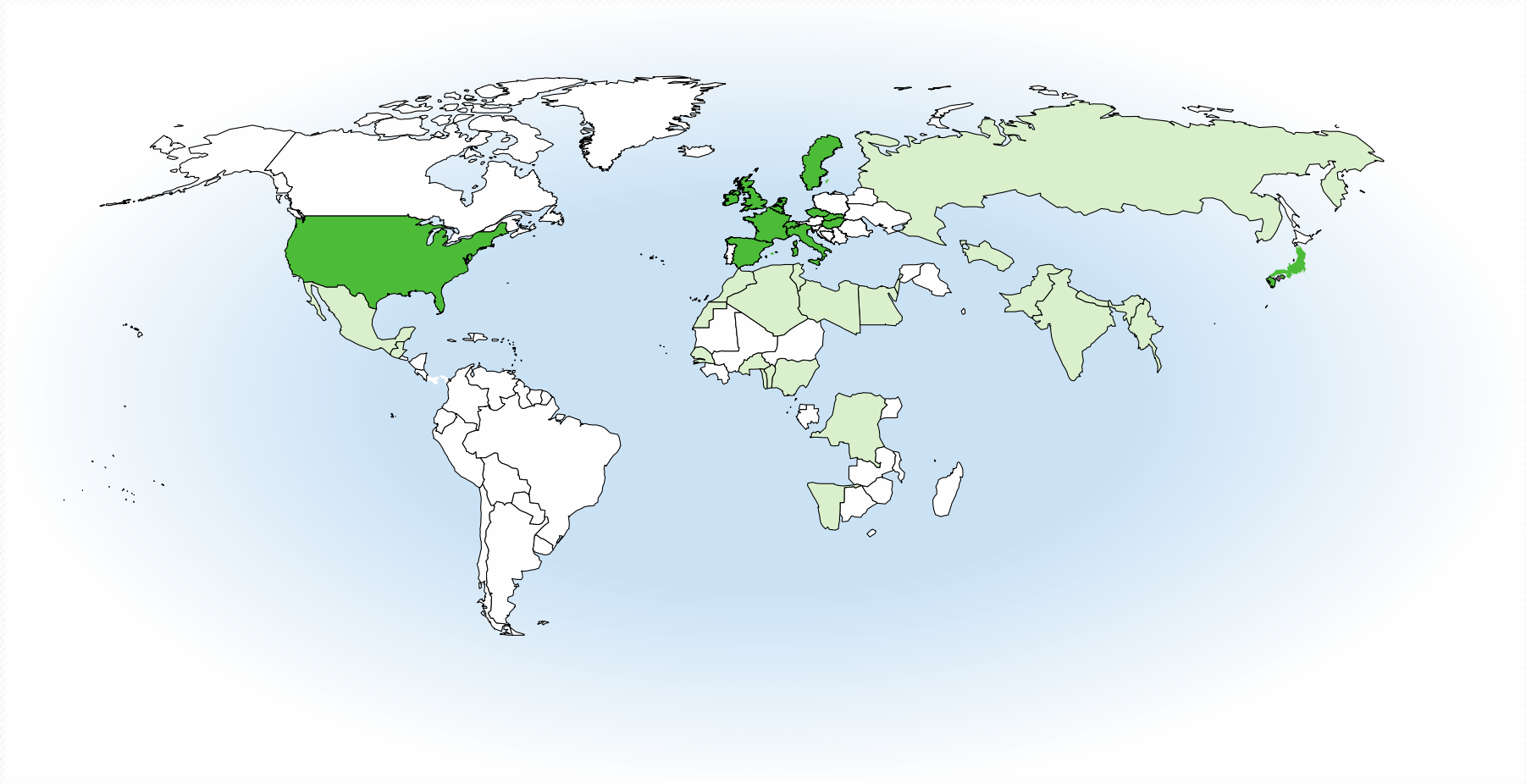


FIGURE 180-3 Worldwide distribution of clinical cases of hepatitis E virus infection. Countries left blank are those with insufficient data. (Modified from Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, et al. Hepatitis E. *Lancet*. 2012;379:2477-2488.)

Transmisión

- a) Agua y Comida Contaminada (Verduras)
- b) Transfusiones Sanguineas (áreas de alta endémia)
- c) Transmisión Perinatal (series de casos)
- d) Leche Materna (poca evidencia).

Gran parte son portadores asintomáticos, clínica de hepatitis aguda en 2 a 5%.

Cuadro clínico como VHA aguda.

Falla hepática en 0,5 a 4%.

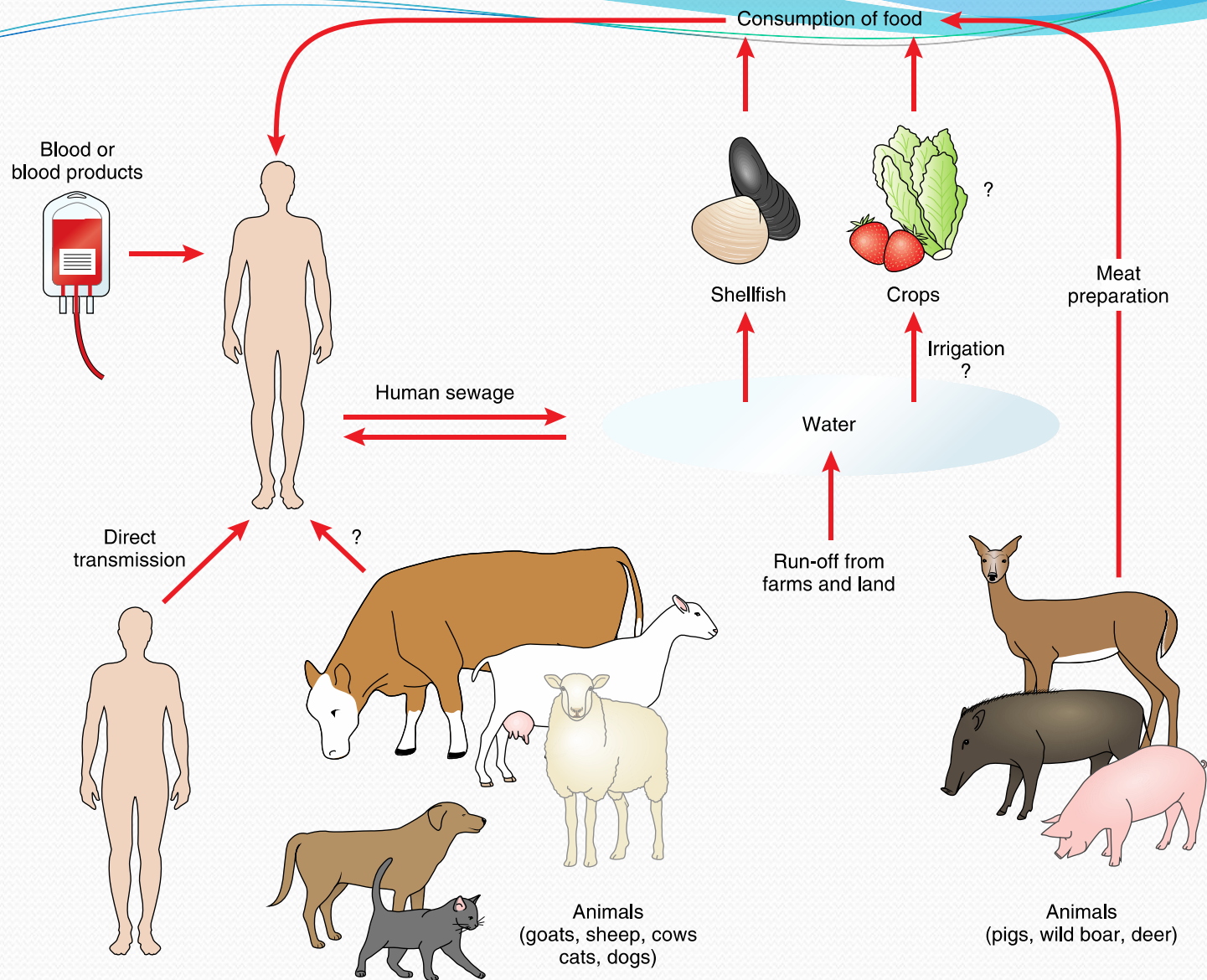


FIGURE 180-5 Sources and routes of hepatitis E virus infection. (Modified from Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, et al. Hepatitis E. Lancet. 2012;379:2477-2488.)

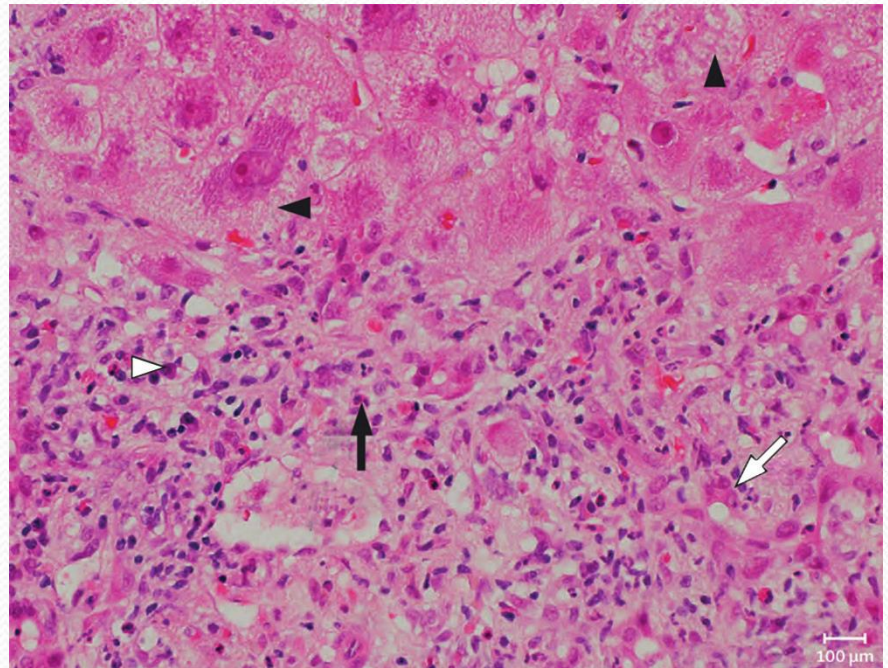
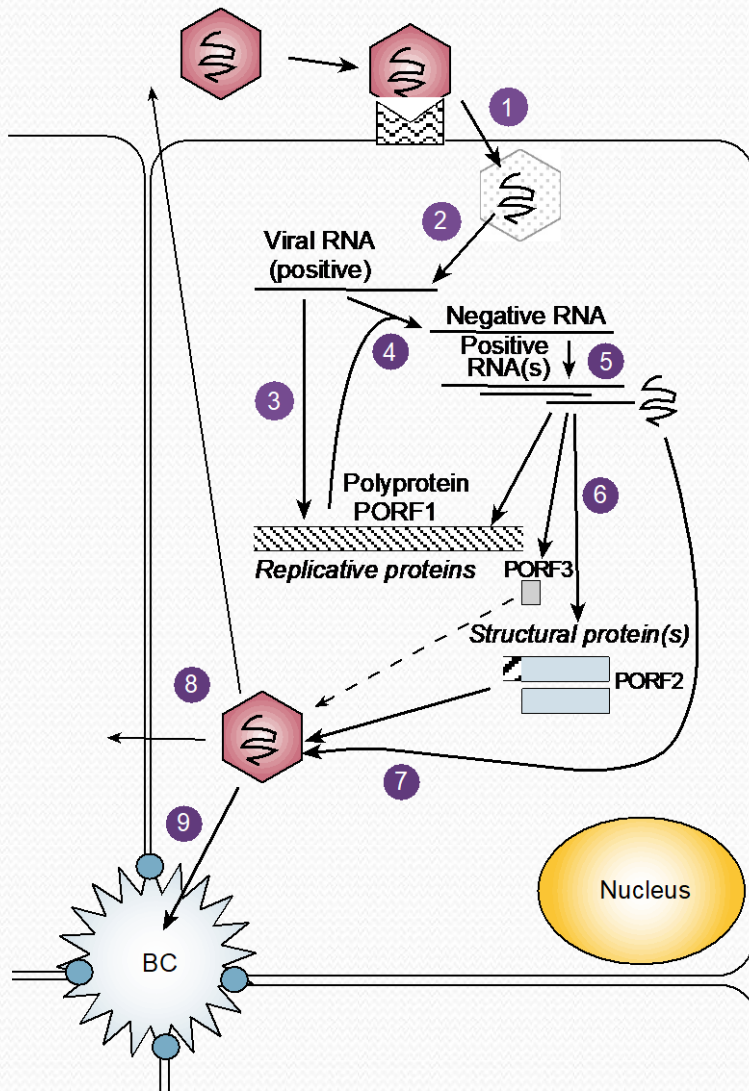


FIGURE 180-8 Liver histology of a patient with acute hepatitis E virus infection. Hematoxylin and eosin–stained section shows expansion of portal tracts by an intense mixed inflammatory infiltrate with occasional lymphoid aggregates and bile ductule proliferation (*white arrow*). The inflammatory infiltrate comprises lymphocytes, including plasma cells (*white arrowhead*) as well as neutrophils and rare eosinophils (*black arrow*). Periportal hepatocytes show some ballooning degeneration (*black arrowheads*). (Modified from Dalton HR, Bendall R, Ijaz S, et al. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. *Lancet Infect Dis*. 2008;8: 698-709.)

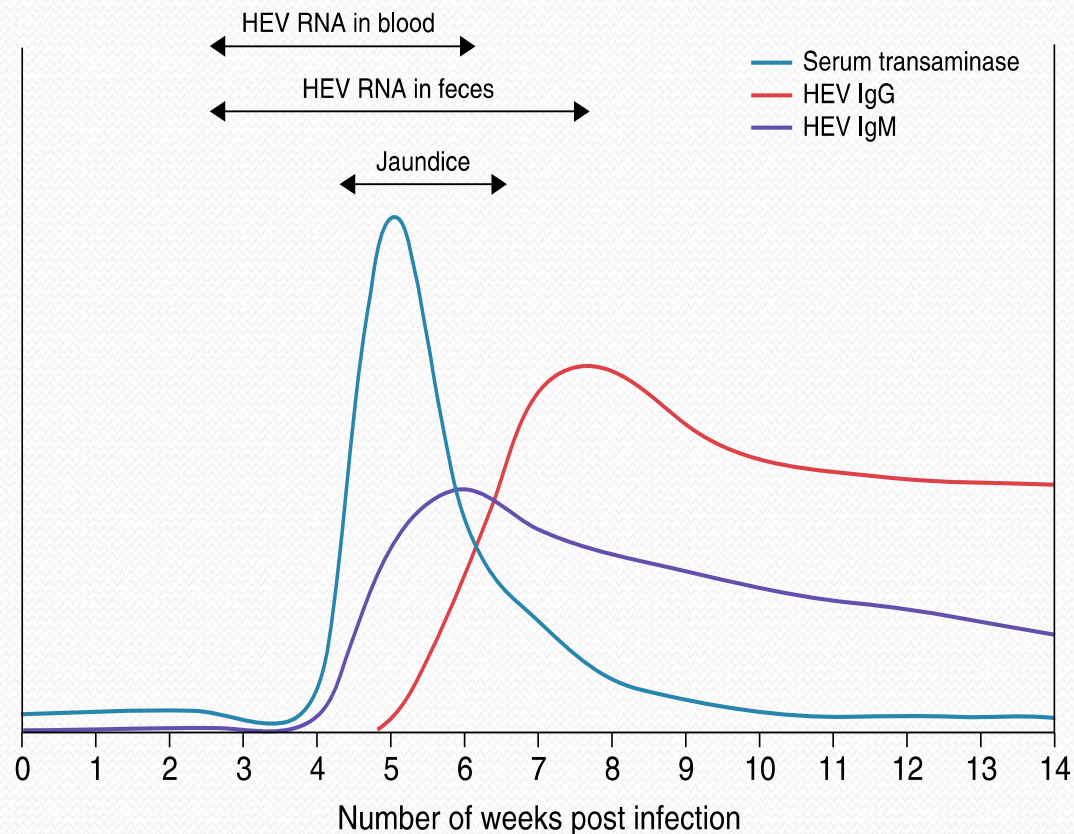


FIGURE 180-6 Diagrammatic representation of hepatitis E virus (HEV) infection. Time course of HEV infection, showing time frames for virus detection and shedding, as well as clinical manifestations and serologic responses. IgG, immunoglobulin G; IgM, immunoglobulin M; RNA, ribonucleic acid. (Modified from Dalton HR, Bendall R, Ijaz S, Banks M. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. *Lancet Infect Dis.* 2008;8:698-709.)

Diagnóstico

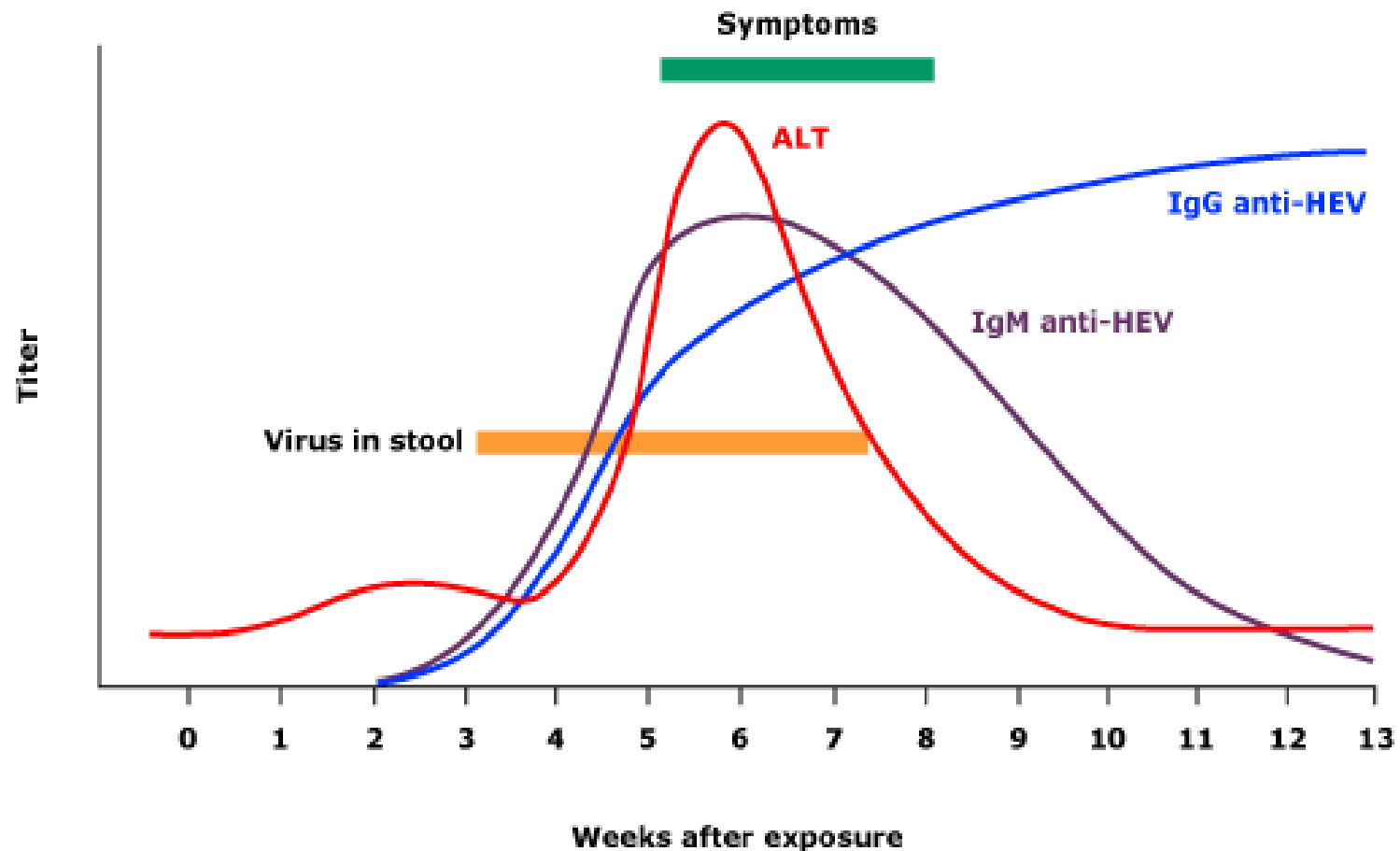
- Debe considerarse zona de riesgo y prevalencia.
- La serología de **IgM VHE**, se vuelve 2 semanas de la clínica hasta 5 meses posterior.
- **PCR (RNA) VHD** confirma Dg (deposiciones). Es (+) 1 semana previa a la clínica.
- No hay Test validado para tamizaje en donantes sangre.

Sospechar en general en brotes o pacientes viajeros a zonas endémicas .

Hepatitis E: an emerging global disease - from discovery towards control and cure. AU Khuroo MS, Khuroo MS SO J Viral Hepat. 2016;23(2):68.

Epub 2015 Sep 6.

Hepatitis E virus (HEV) infection typical serologic course



ALT: alanine aminotransferase; IgG: immunoglobulin G.
Reproduced from: Centers for Disease Control and Prevention.

Terapia

- En general manejo sintomático.
- Terapia reservada para casos graves y de inmunosuprimidos.
- **Ribavarina:** pulsos de 4 semanas , de utilidad limitada.
Gerolami R, Borentain P, Raissouni F, et al. Treatment of severe acute hepatitis E by ribavirin. *J Clin Virol.* 2011;52: 60-62.
- **Falla Hepática:** Tx Hepático. Previo pulsos con Ribavarina 12 semanas . Hasta suprimir PCR de VHE.

Hepatitis E virus infection. AU Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J SO Clin Microbiol Rev. 2014 Jan;27(1):116-38.

- **Vacuna :** En desarrollo en China.

Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. AU Zhu FC, Zhang J, Zhang XF, Zhou C, Wang ZZ, Huang SJ, Wang H, Yang CL, Jiang HM, Cai JP, Wang YJ, Ai X, Hu YM, Tang Q, Yao X, Yan Q, Xian YL, Wu T, Li YM, Miao J, Ng MH, Shih JW, Xia NS SO Lancet. 2010;376(9744):895. Epub 2010 Aug 20.

¿CREES QUE **NO** CORRES RIESGO DE **HEPATITIS?** **PIÉNSATELO OTRA VEZ.**

Los virus de la hepatitis de los tipos A, B, C, D y E causan infección e inflamación del hígado y pueden producir enfermedades graves, incluso mortales.

HEPATITIS A y E



Su propagación está relacionada con la mala higiene de los alimentos, el agua insalubre y la falta de saneamiento.



El riesgo es mayor en las zonas rurales de los países en desarrollo, pero se pueden contraer en cualquier lugar.

5

MEDIDAS PARA PROTEGERTE



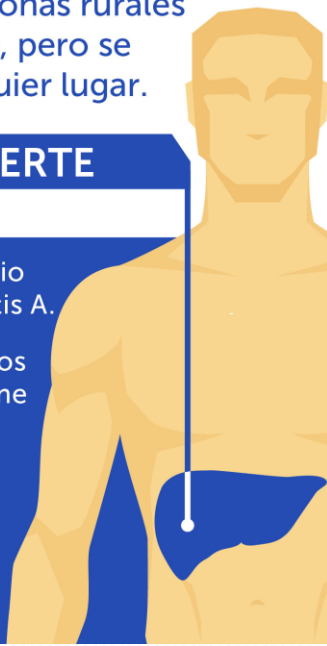
Infórmate con un profesional sanitario acerca de la vacuna contra la hepatitis A.



Cocina bien los alimentos y cómetelos mientras estén calientes. Evita la carne y los mariscos crudos.



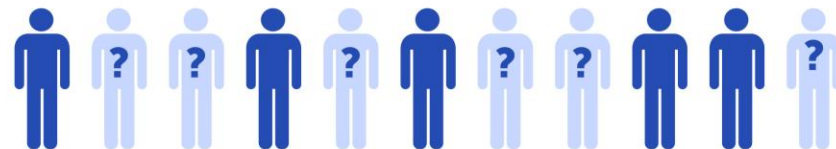
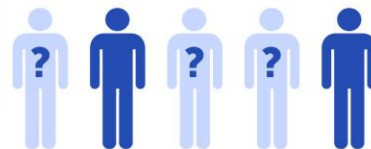
Lávate SIEMPRE las manos con agua y jabón después de ir al retrete, de cambiar los pañales de un niño y antes de comer y de preparar los alimentos.



Pela las frutas y hortalizas, y lava las ensaladas con agua limpia.



No bebas agua que no sea salubre.



Se calcula que cada año se infectan **20 MILLONES de personas** con el virus de la hepatitis E, y **1,4 MILLONES** con el de la hepatitis A.



Organización
Mundial de la Salud

Country	n	Seroprevalence, %	Method	Year [reference]
Japan	12,600	3.4	ELISA (in-house*, Cosmic corporation**)	2010 [127]
Denmark	461	20.6	ELISA* (in-house)	2008 [128]
Switzerland	550	4.9	ELISA* (MP Biomedicals)	2011 [129]
The Netherlands	1,275	0.4	ELISA* (Abbott, Diagnostic Biotechnology), Westernblot**	1993 [130]
Germany	336	5.94	Western blot (Mikrogen*), ELISA (MP Biomedicals**)	2012 [28]
Germany	1,019	6.8	ELISA* (Mikrogen), Western blot** (Mikrogen)	2013 [67]
Germany	116	15.5	Western blot* (Mikrogen)	2011 [54]
England/Wales	262	10.0	ELISA* (Wantai), NAT*** (in-house)	2011 [131]
Scotland	1,559	4.7	ELISA* (Wantai)	2013 [59]
France	1,998	3.2	ELISA* (Genelabs Diagnostic)	2007 [132]
France	529	16.6	ELISA* (Genelabs Diagnostics)	2008 [66]
France	512	52.2	ELISA* (Wantai)	2011 [65]

*Screening assay.

**Supplemental assay for confirmation.

***ELISA-positive samples were investigated by NAT.

Table 1. Seroprevalence of HEV in blood donors

Current hepatitis E virus seroprevalence in Swiss blood donors and apparent decline from 1997 to 2016

Christoph Niederhauser¹, Nadja Widmer¹, Magdalena Hotz¹, Caroline Tinguely¹, Stefano Fontana^{1,2}, Gabrielle Allemann³, Mauro Borri², Laura Infanti⁴, Amira Sarraj⁵, Jörg Sigle⁶, Michèle Stalder¹, Jutta Thierbach⁷, Sophie Waldvogel⁸, Tina Wiengand⁹, Max Züger¹⁰, Peter Gowland¹

1. Interregional Blood Transfusion SRC, Berne Switzerland

2. Servizio Trasfusionale CRS della Svizzera Italiana, Lugano, Switzerland

3. Blood Transfusion Service SRC, Fribourg, Switzerland

4. Blood Transfusion Service Beider Basel, Basel, Switzerland

5. Blood Transfusion Service SRC Neuchâtel/Jura, Neuchâtel, Switzerland

6. Blood Transfusion Service SRC, Aargau/Solothurn, Switzerland

7. Blood Transfusion Service SRC Nordostschweiz, St. Gallen, Switzerland

8. Blood Transfusion Service SRC, Geneva, Switzerland

9. Blood Transfusion Service SRC Zentralschweiz, Luzern, Switzerland

10. Blood Transfusion Service SRC Thurgau, Münsterlingen, Switzerland

Correspondence: Christoph Niederhauser (christoph.niederhauser@itransfusion.ch)

FIGURE 2

Age and sex distribution of hepatitis E IgG positive blood donors, Switzerland, August 2014–February 2016 (n = 3,599^a)

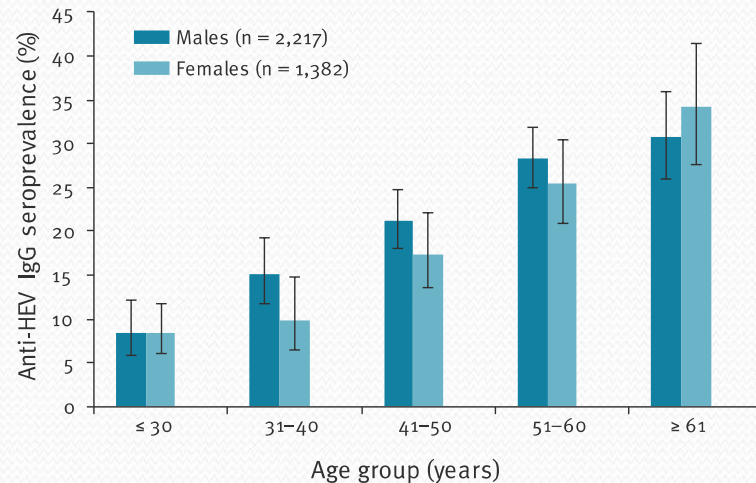
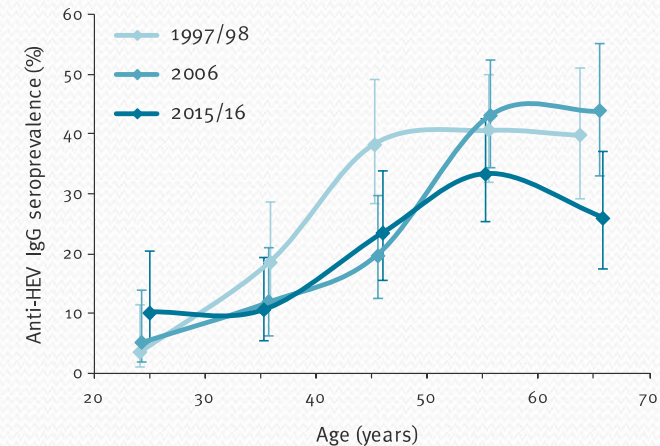


FIGURE 4

Anti-HEV IgG seroprevalence by age in a matched cohort of blood donor samples from the region of Bern canton, 1997/98, 2006, 2015/16 (n=1,200)



Euro Surveill. 2018;23(35)

Seroprevalencia de virus hepatitis E en donantes de sangre en un hospital universitario en Chile

Natalia Covarrubias¹, Paulina Naveas², Julio Miranda¹,
Carmen Hurtado¹, Daniela B. Vera¹, Milton Larrondo³,
Javier Brahm¹ y Mauricio Venegas¹

Hepatitis E virus seroprevalence in blood donors in a university hospital in Chile

In Chile, there are few studies about seroprevalence of IgG antibodies against hepatitis E virus (HEV) in blood banks, between 4 and 8%. The development of new techniques with greater sensitivity and specificity, account for an increase in the seroprevalence of HEV in various countries, the current status in Chile being unknown. In the present study, we determined the seroprevalence of anti-HEV IgG in blood donors of the Clinical Hospital University of Chile, with last generation ELISA techniques. Out of a total of 186 samples, collected in 2014, 56 (30.1%) were positive, without gender differences, but with a significant increase with age ($p < 0.001$). These results show an increase in the seroprevalence of HEV in blood donors performed with immunoassays of greater sensitivity.

Key words: Hepatitis E Virus; seroprevalence; blood donors.

Palabras clave: Virus hepatitis E; seroprevalencia; donantes de sangre.

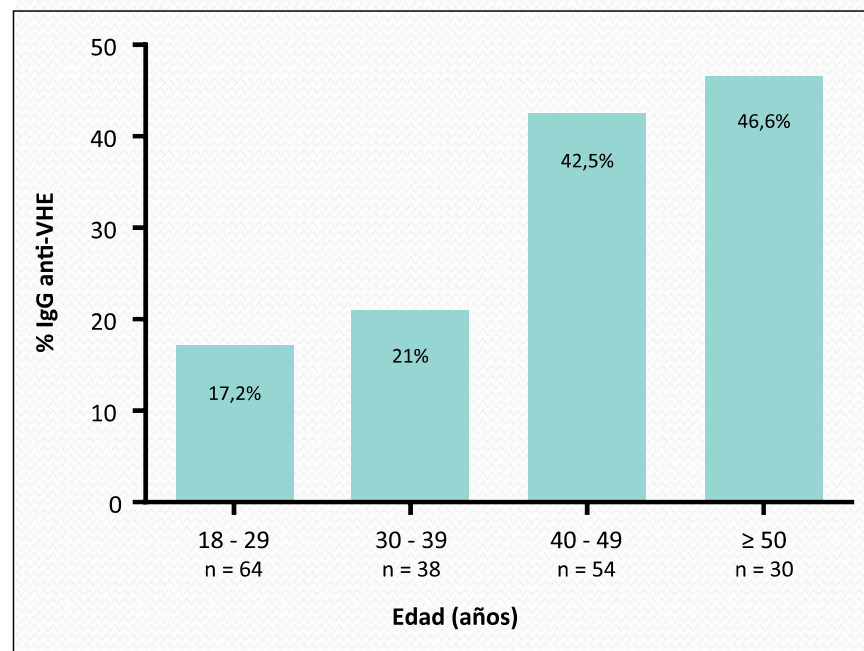


Figura 1. Prevalencia de IgG anti-VHE por grupo de edad en donantes de sangre en Hospital Clínico Universidad de Chile.

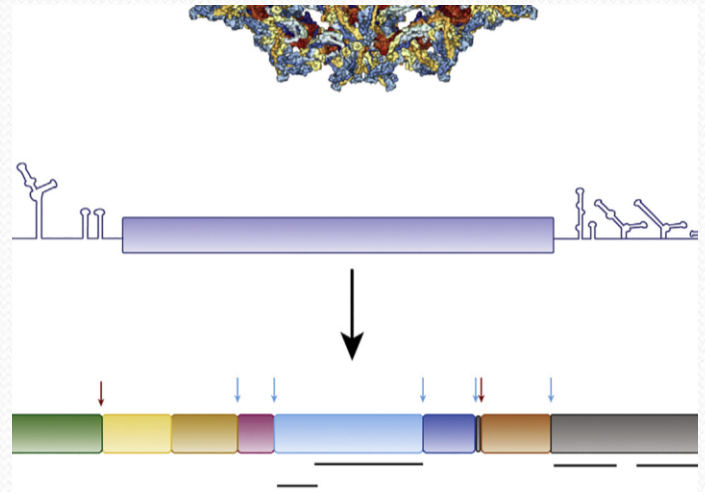
Riesgo de infección post Tx

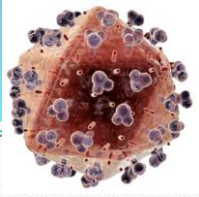
- Se plantea un elemento de riesgo, pues puede haber viremia a pesar de dar cuadro asintomático.
- Sospechar en personas que han viajado a zonas endémicas (India, Francia, Inglaterra, Colombia)
- Hay casos reportados de infección post Tx en Gran Bretaña (dentro de un brote).
- Evaluar caso a caso.

Table 1. Selected infectious diseases with risk of transfusion-associated transmission

Disease	Global distribution	Vaccine	Preventive measures	Blood donation guidelines	
				Infected	Travel to endemic a
West Nile Disease	• Widespread in temperate and tropical regions • Epidemics reported from the USA	No vaccine	• Avoid mosquito bites using repellents, limiting skin exposure and avoiding hours when they are most active • Use air conditioning and install mosquito screens in the home	Defer for 6 months after full recovery	Defer for 28 days after return
Yersiniosis	Most common in northern Europe, Canada and Japan low risk for travel to developing countries	No vaccine	• Avoid eating raw or undercooked pork • Only drink pasteurised milk • Use separate chopping boards for meat and other foods • Wash hands with soap and water after handling raw meat or animal contact • Dispose of animal faeces in sanitary manner	If symptoms suggestive of Yersinia infection, defer for 28 days following full recovery	No guidelines
Hepatitis E	Wide distribution, but highly endemic in Asia, Middle East, sub-Saharan Africa and Mexico	Vaccine only available in China since 2012	• Maintain good sanitation • Avoid unpurified water when travelling	Defer for 12 months after recovery or sexual contact with infected persons	No guidelines

Fiebre Amarilla





FIEBRE AMARILLA.

- Encefalitis/ FMO causada por un filovirus, que por la ictericia lleva su nombre.
- Mortalidad actual en EEUU, de 30 a 50%.(sin profilaxis).
- De distribución en Sudamérica y África.
- Vacuna de virus atenuado.
- Colocar 30 días previos a la entrada del área endémica. Efectividad máxima.

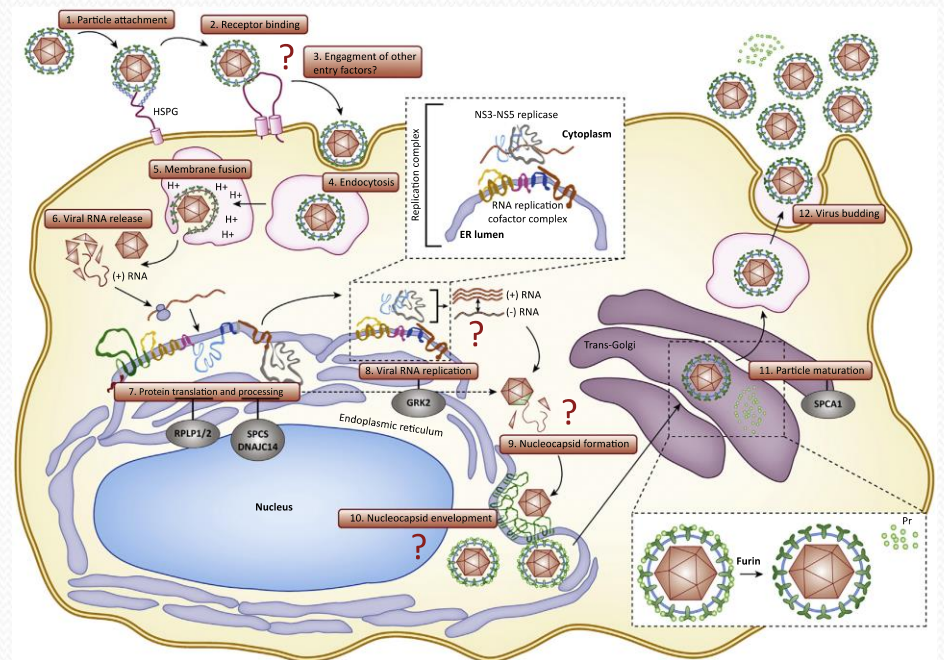
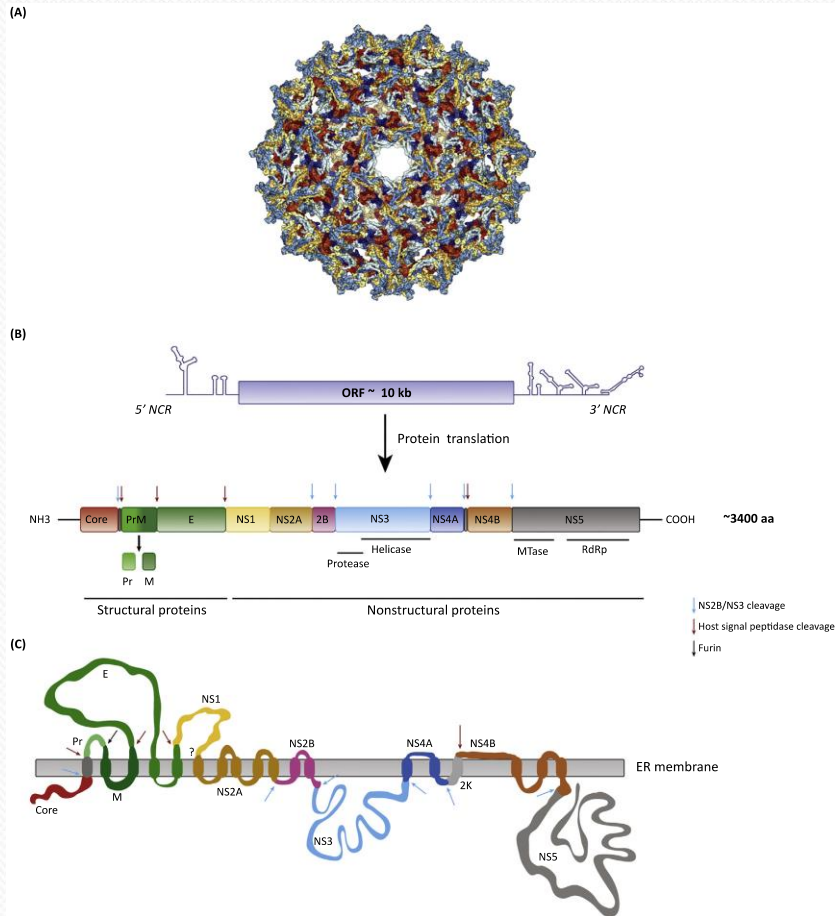
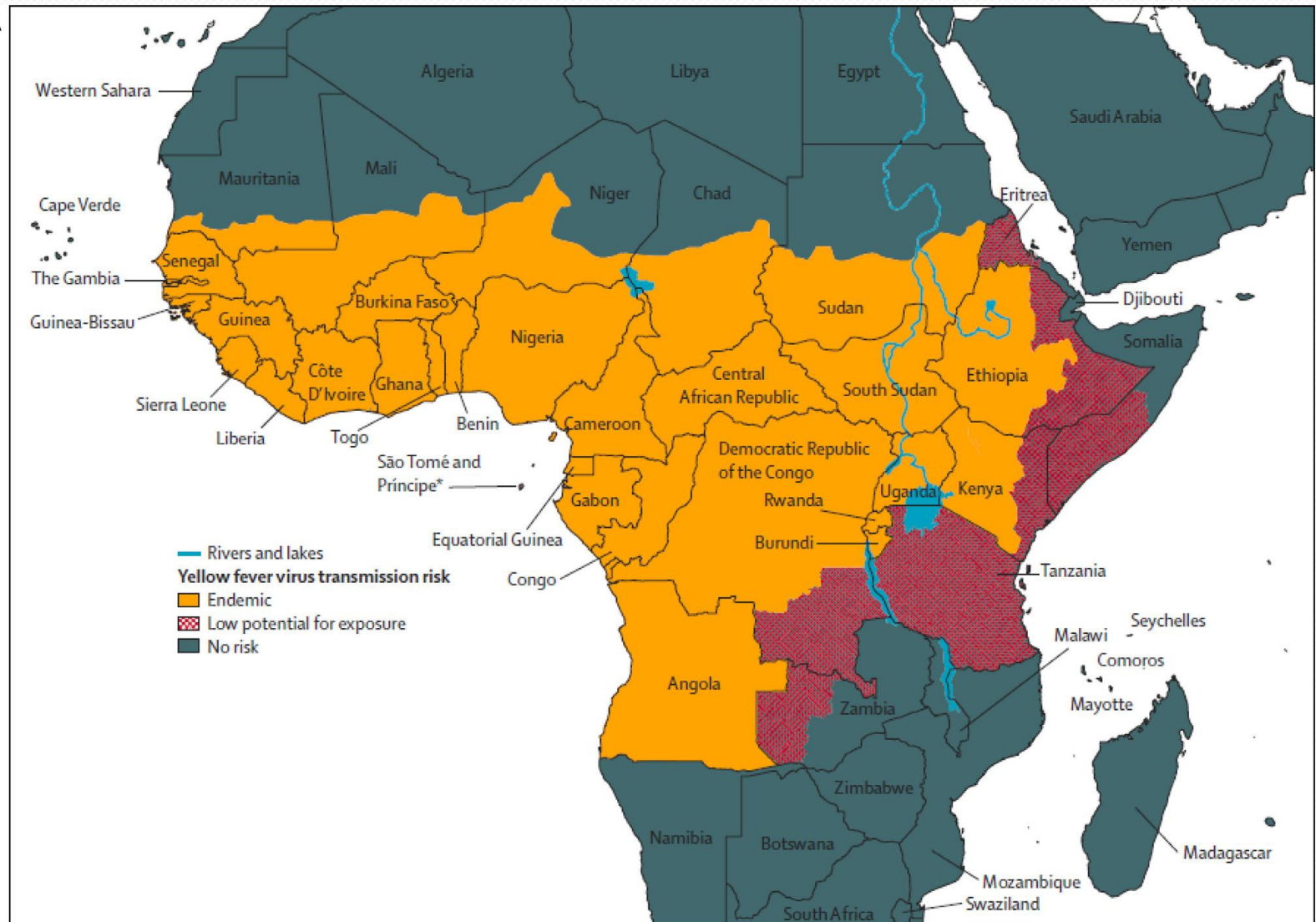
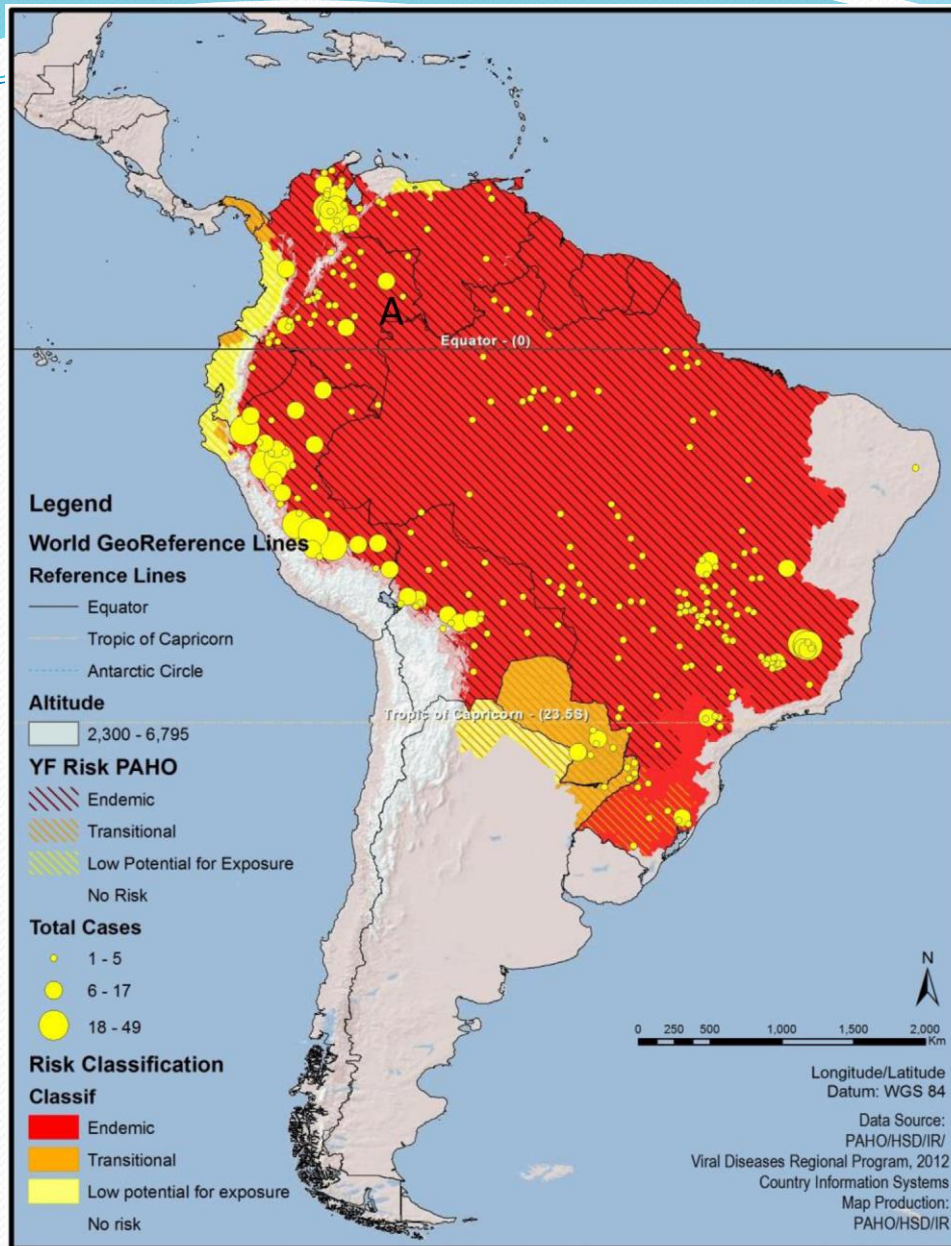


Figure 3. Schematic Representation of the Yellow Fever Virus (YFV) Life Cycle. Key steps of the YFV replication life cycle are displayed from 1 to 12. The few identified host factors regulating some of these steps are shown in red circles (see section 3 for description). The viral RNA replication step and the PrM-E maturation step are enlarged in white boxes. Major gaps in our understanding of specific steps of the life cycle are highlighted by red question marks.

A



FIEBRE AMARILLA



FIEBRE AMARILLA

Fig. 5. Map of South America showing the endemic region for yellow fever virus transmission (in red) and the geographic distribution of cases. Source: Pan American Health Organization, 2013. Cases are found in areas below 2300 m altitude, predominantly at the western fringe of the Amazon and Orinoco river basins.

OPS



Organización
Panamericana
de la Salud



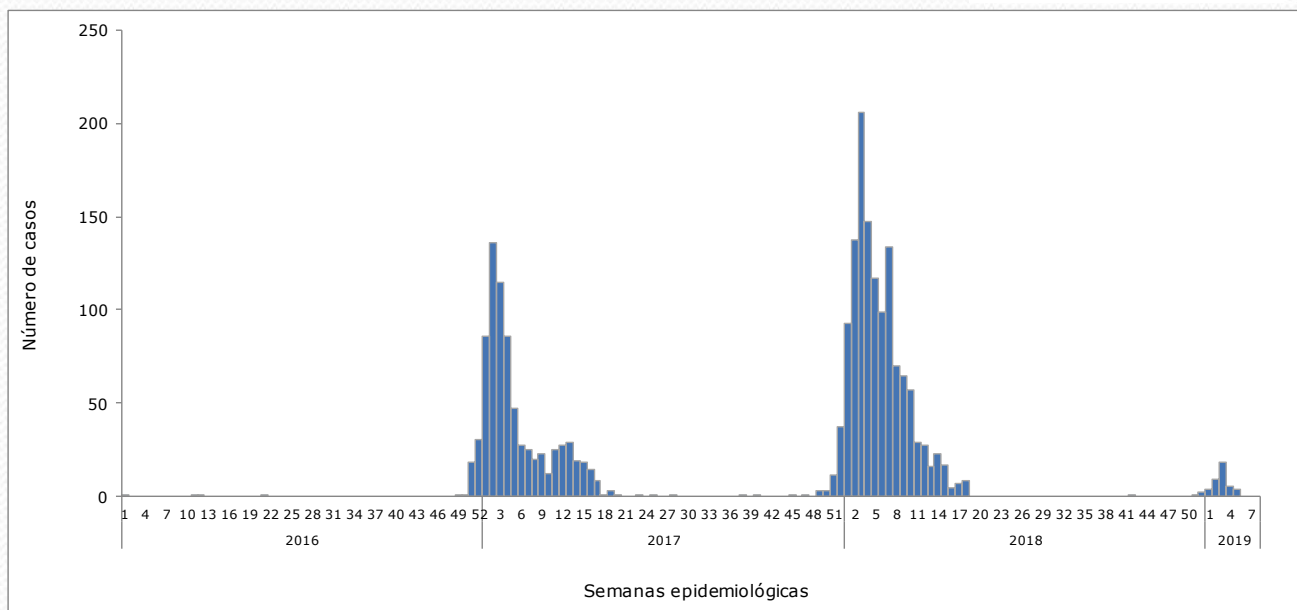
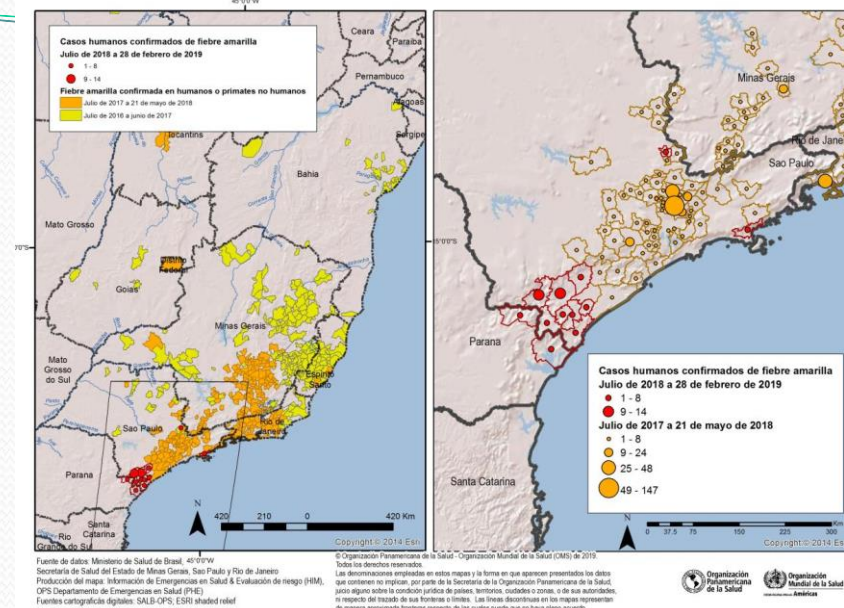
Organización
Mundial de la Salud
OPCS REGIONAL PARA LAS
Américas

Actualización Epidemiológica Fiebre amarilla

6 de marzo de 2019

Resumen de la situación en las Américas

Figura 2. Distribución de epizootias y casos humanos confirmados, Brasil, 2016 a SE 9 de 2019



Fuente: Datos publicados por el Ministerio de Salud de Brasil (2016-2018, hasta la SE 50) y la Secretaría de Salud de los estados de São Paulo y Paraná (SE 51 de 2018 a SE 9 de 2019) y reproducidos por la OPS/OMS

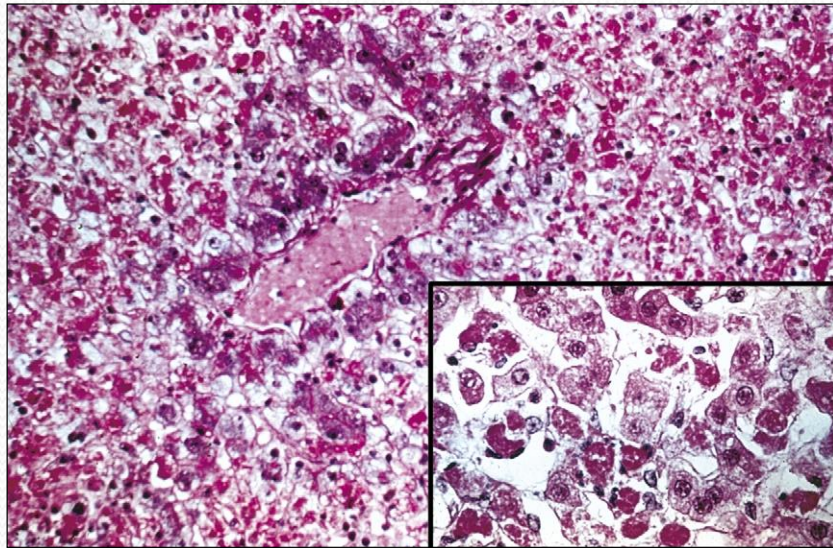
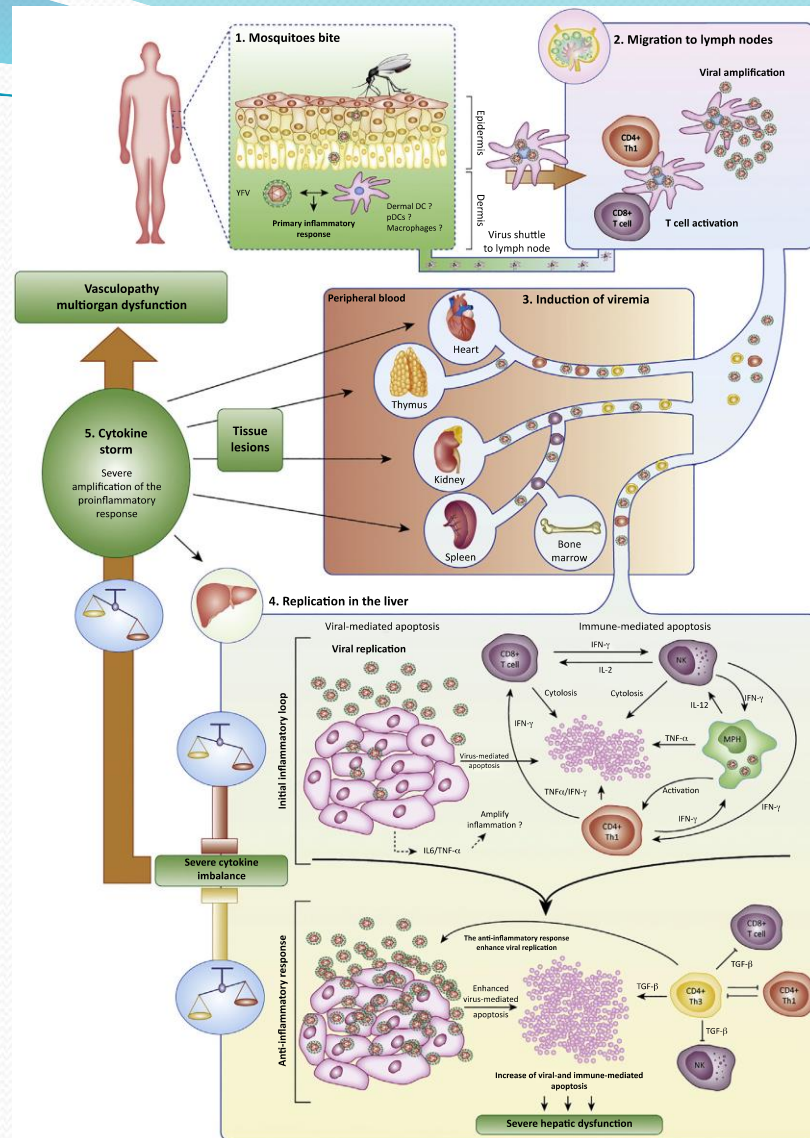


Figure 7. Histopathological features of yellow fever infection of the liver. The lesion is mid-zonal in distribution with sparing of cells around the central vein. There are microvesicular fatty changes but little inflammatory response. Inset: eosinophilic degeneration of hepatocytes (Councilman bodies) reflects apoptotic cell death.



Trends in Microbiology

Figure 4. Model of Yellow Fever (YF) Pathogenesis. Schematic model of the YF-induced pathogenesis process, starting from a mosquito bite and leading to hepatic apoptosis and cytokine storm. The pathogenesis process is divided into five distinct steps (noted from 1 to 5), and each tissue compartment into which YFV circulates is displayed in a distinctly colored box. Intense viral replication in the liver is thought to trigger a molecular chain reaction inducing severe cytokine imbalance and proinflammatory cytokine secretion, leading to severe vasculopathy and multiorgan dysfunction. DC, dendritic cells; pDCs, plasmacytoid dendritic cells.

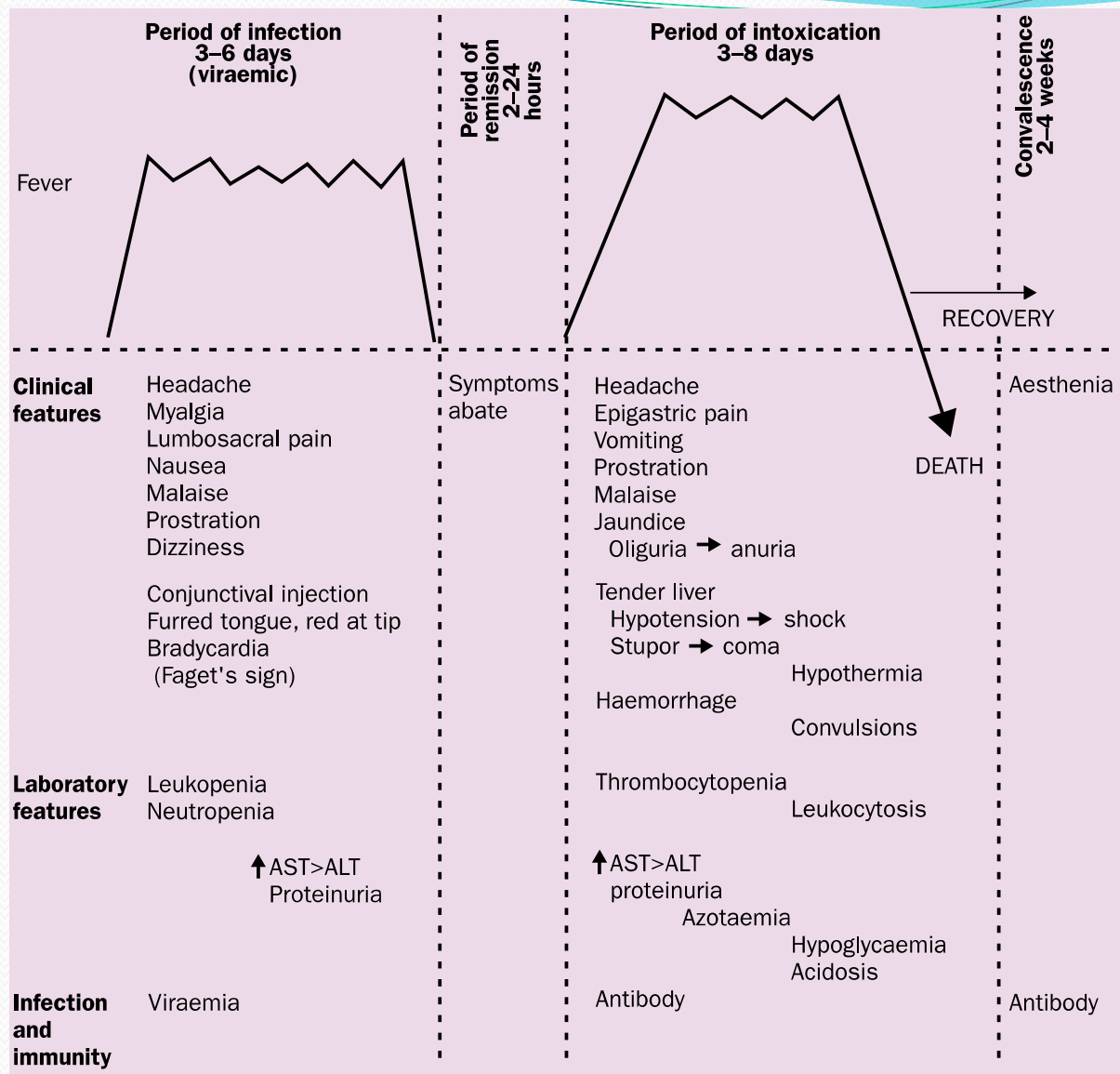


Figure 4. Stages of yellow fever infection, showing the major clinical and laboratory features of the disease..

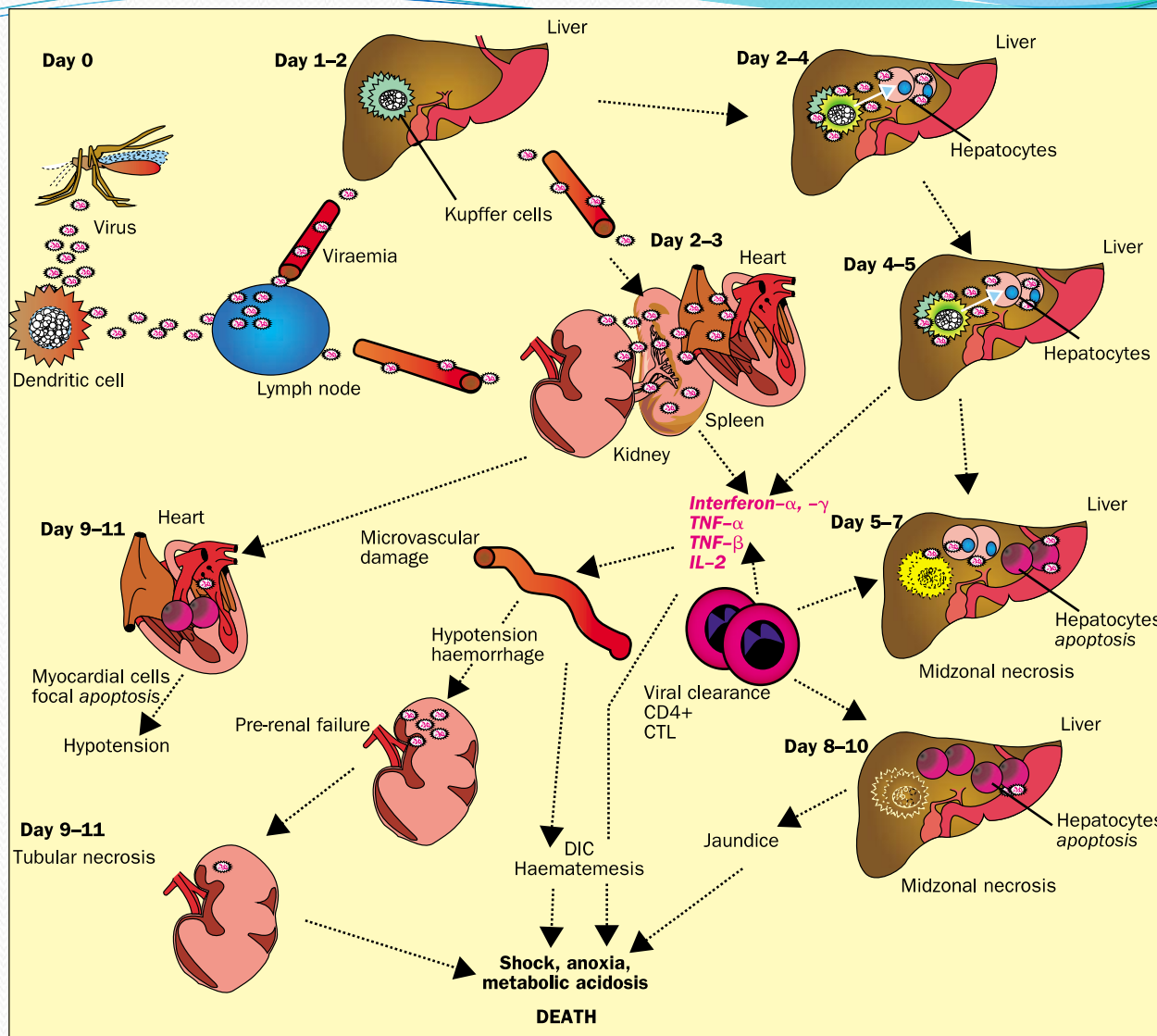
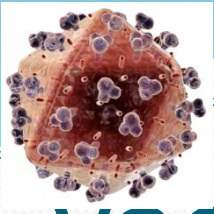


Figure 6. Pathogenesis of yellow fever based on studies in experimentally infected monkeys and human case reports (**bold**). Speculative mechanisms shown in *italics* are drawn from *in-vitro* data or reports on other flavivirus infections. CTL=cytotoxic T lymphocyte, DIC=disseminated intravascular coagulation, IL=interleukin.



vacuna de FA

- La vacuna se requiere de forma obligatoria para entrar..(Sudáfrica, Jamaica, Costa Rica)
- Pero el certificado se pide al entrar a países libre de la enfermedad al salir de la zona endémica....
- La protección cubre de por vida (validez internacional).
- Bajo riesgo de encefalitis por la vacuna, ocurre aprox. 15 días. (1-5 casos/ 1,0 millón de vacunas)(*cada 10 millones en menores 65 años y 1 cada 100.000 dosis en mayores 65 años*).
- Se debe colocar en mayores de 9 meses.
- Al ser virus atenuado, contraindicado en inmunodeprimidos.
- Su protección es luego de 10 días de colocada.

Yellow Fever Vaccination Recommendations in the Americas, 2018



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Sources: Pan American Health Organization-World Health Organization
 Map Production: PAHO Health Emergencies Department (PHE)

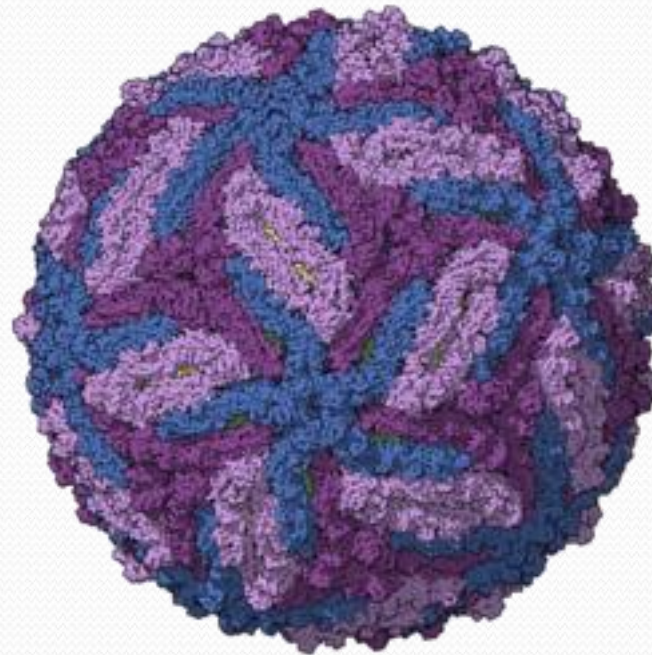


© WHO 2018. All rights reserved

VFA y riesgo en Transfusión.

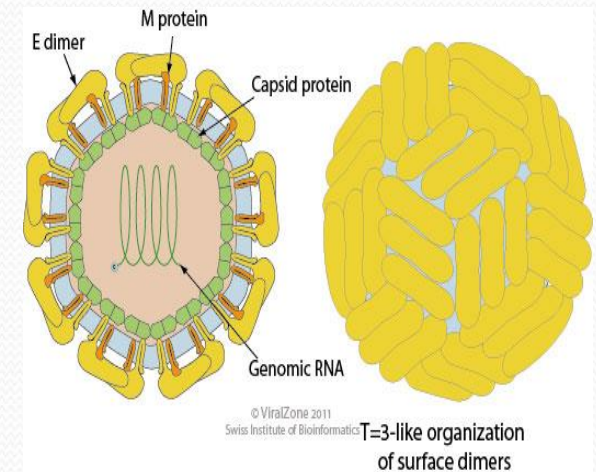
- **Bajo riesgo** por ser de un período de incubación relativamente corto.
- No hay portación crónica.
- Clínica se resuelve dentro del mes.
- Cuidado con personas ***receptoras*** de **Vacuna de FA**, por ser de virus atenuado. Tendrán una viremia de bajo nivel dentro de los primeros 30 días post Vacuna

Virus ZIKA



¿Qué es el Zika?

- **Enfermedad febril, zoonótica, emergente, de curso agudo, benigno y autolimitado, potencialmente fatal**, causada por el virus Zika (ZIKAV).
- Virus RNA, arbovirus del género flavivirus (familia Flaviviridae), muy cercano filogenéticamente a virus como el dengue, fiebre amarilla, Encefalitis japonesa, o el virus del Nilo Occidental.
- El virus es de aprox 50 nm de diámetro, envuelto y esférico, con una disposición icosaédrica de proteínas de superficie.
- **Su sintomatología es inespecífica por lo cual puede confundirse con otros síndromes febriles.**



¿Cómo se transmite el Zika?

- El virus Zika se transmite por la picadura de mosquitos hembras *Aedes aegypti*, que en su interior llevan el virus.
- Este mosquito es el mismo que trasmite el dengue y el chikungunya. Actúa durante el día. Habita en los domicilios y peridomicilios en zonas ubicadas por debajo de los 2200 msnm.
- Sin embargo también existe riesgo de infección **por transfusiones de sangre y por vía sexual**

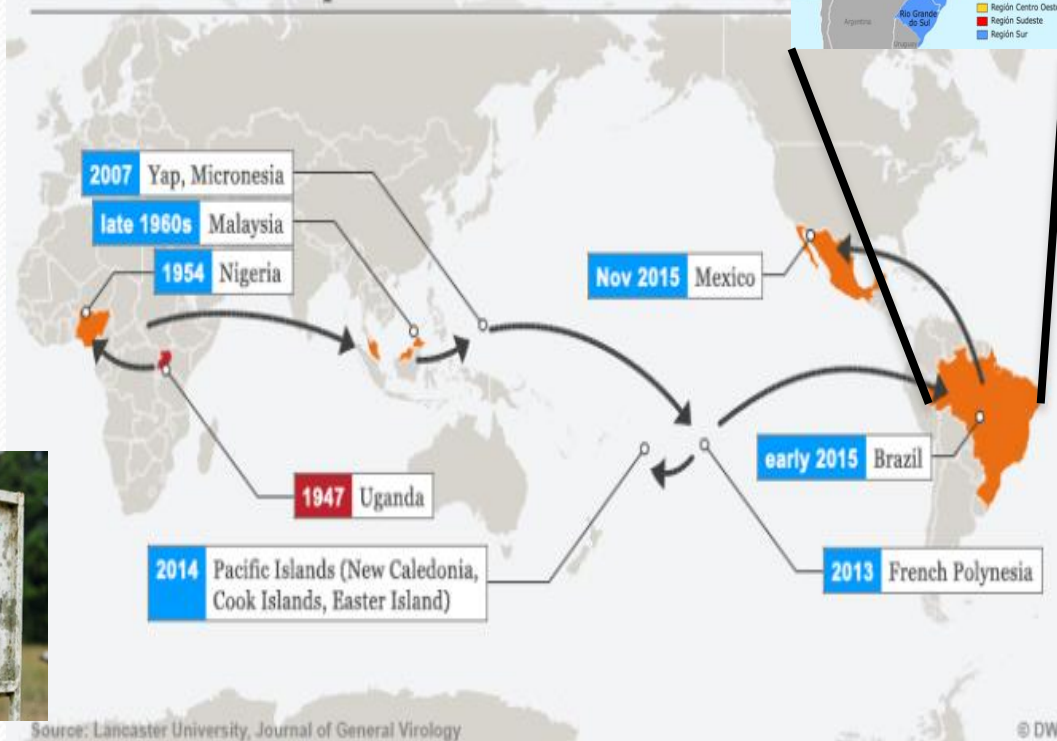


Epidemiología

El virus Zika fue identificado por primera vez en 1947, en un mono Rhesus en el **Bosque Zika** en Uganda y fue aislado en humanos en 1952 en Uganda.



How the Zika virus spread around the world



Source: Lancaster University, Journal of General Virology

Brasil: En Febrero De 2015, se confirmó la circulación del virus, en Bahía y en Rio Grande del Norte. Desde **Marzo Del 2015**, se han reportado entre 500.000 y 1.500.000 casos.



Posteriormente se presentaron casos aislados y evidencia del virus en humanos, mosquitos y primates en **Asia y África**.

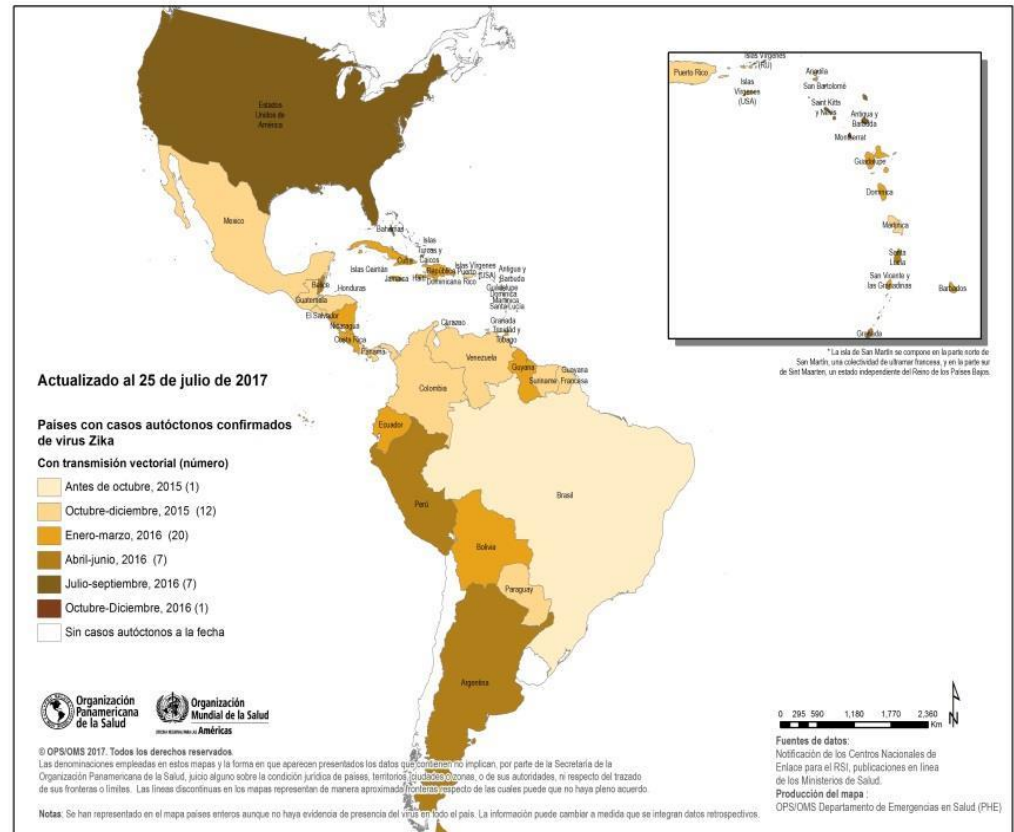
2007 – 2014 se documentaron los primeros tres brotes importantes en la **Isla de Yap (Micronesia)**, **Nueva Caledonia** y la **Polinesia Francesa**.

En Febrero 2014 Chile confirmó un caso en la isla de Pascua.

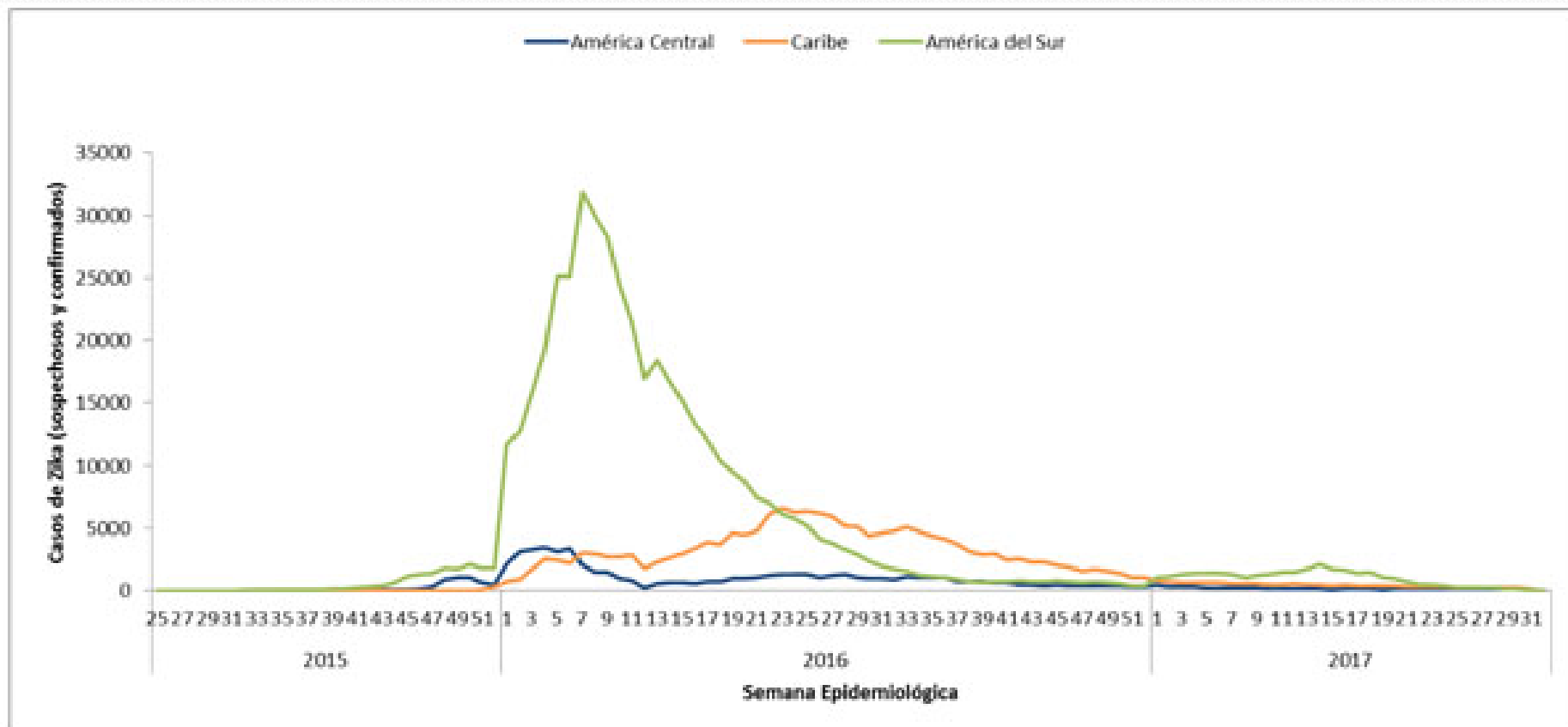
Epidemiología

• Zika - Actualización Epidemiológica Regional de la OPS (Américas) 25 de Julio de 2017

- Desde 2015 y hasta la fecha, **47 países o territorios de América confirmaron casos autóctonos por transmisión vectorial.**
- **5 países notificaron casos de Zika transmitidos sexualmente.**



Países y territorios con casos autóctonos confirmados de Zika (transmisión vectorial) 2015-2017.



OPS 2019

Manifestaciones Clínicas

- Período de incubación: 3-12 días.
- Duración de síntomas: 14 días, con un promedio entre 2 a 7 días.



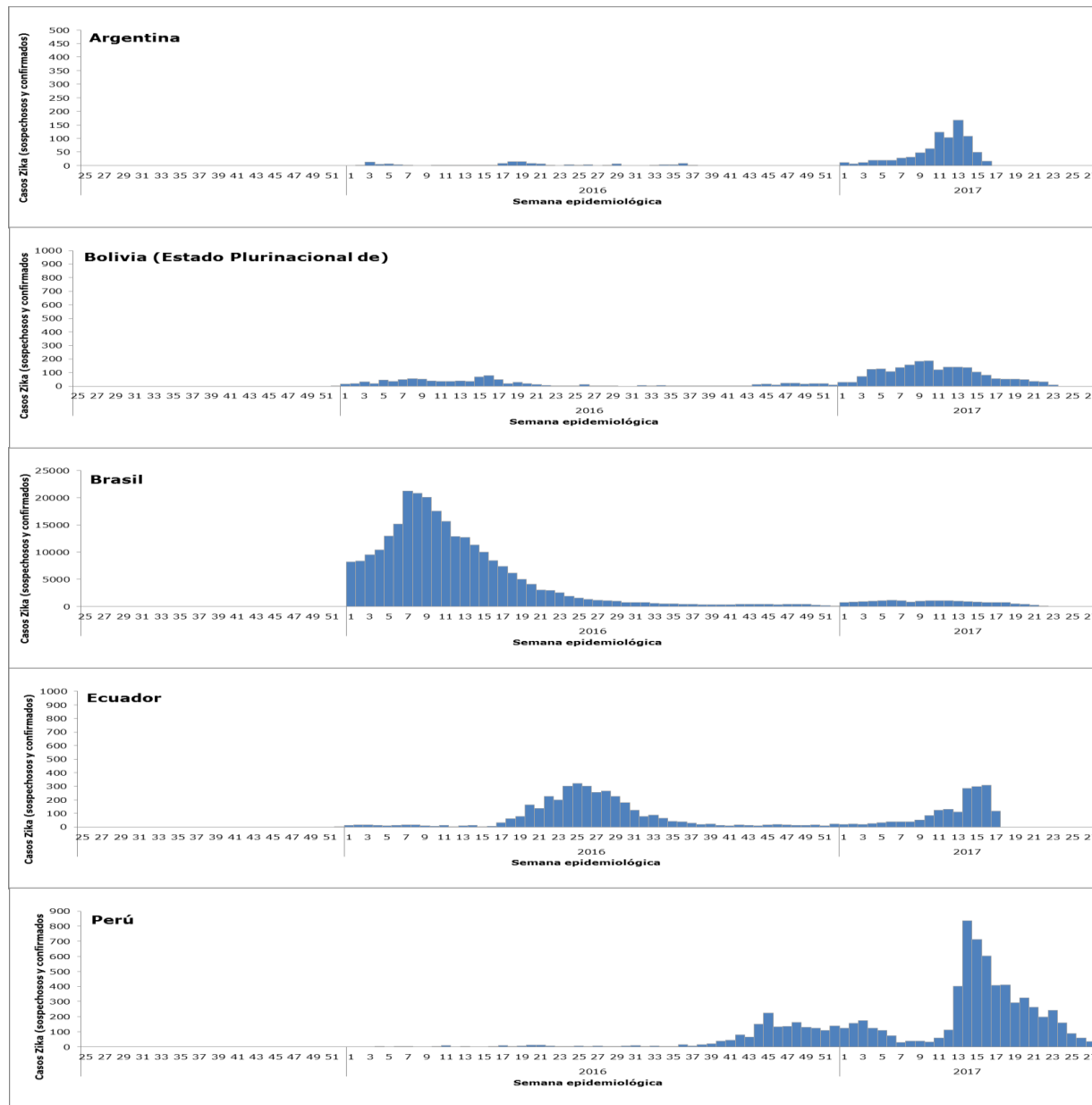
Período de Incubación

Síntomas

Reinfección y co-infección

- En su primera exposición, una persona desarrolla inmunidad para toda la vida y no se re infecta.
- Pueden presentarse casos de coinfección por virus Zika y dengue o Chikungunya en un mismo paciente.

Figura 3. Distribución de casos sospechosos y confirmados de Zika, por SE. Argentina, Bolivia, Brasil, Ecuador y Perú; SE 25 de 2015 a SE 27 de 2017.



Fuente: Datos suministrados por los Ministerios de Salud de Argentina, Bolivia, Brasil, Ecuador y Perú y reproducidos por la OPS/OMS

Epidemiología: Chile

- **Febrero 2014:** Isla de Pascua. 50 casos confirmados.
- **Marzo 2016:** Chile notifica un caso confirmado de transmisión sexual del virus de Zika; se trata del primer caso adquirido en el territorio continental.
- 2016: se encuentra mosquito que transmite el **virus Zika** en la ciudad de Arica.
- A la fecha, se han confirmado **solo casos importados**.
- Último caso reportado en Noviembre 2017 (Chileno). MINSAL 2019

Mecanismos de transmisión

Picadura de mosquitos del género Aedes (*A. aegypti*).

Otros posibles vectores son el *Aedes polynesiensis* (Polineisa Francesa) y *Aedes hesilli* (Yap), y *Aedes albopictus* (EEUU).

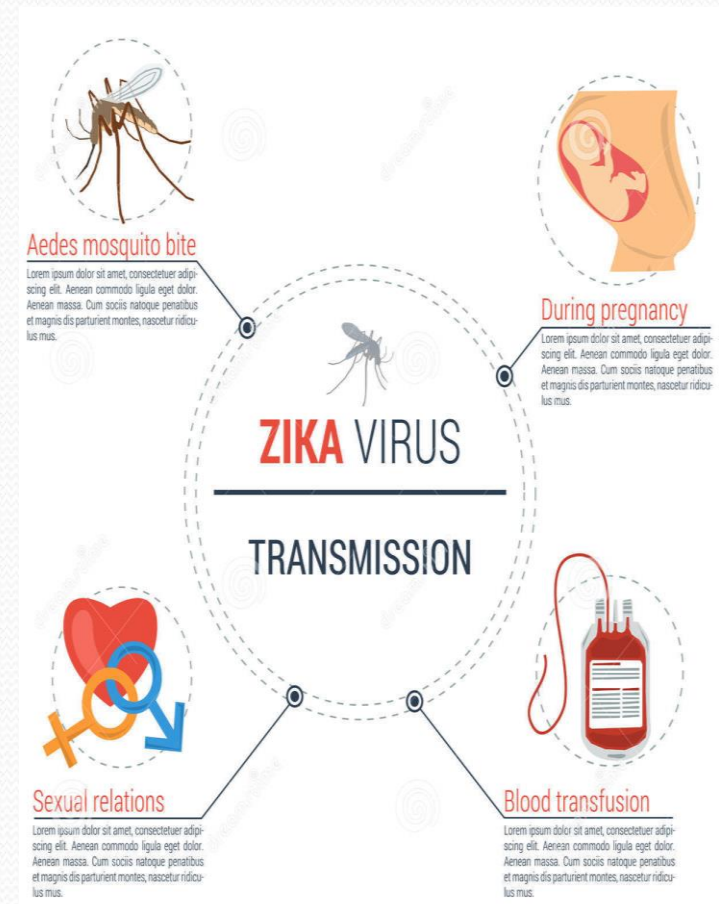
Vía sexual (oral, vaginal y anal): en pacientes con hematoespermia.

Transmisión vertical: In útero o perinatal.

Transfusión sanguínea.

Otras rutas sospechadas: Mordedura de mono, exposición mucocutánea, trasplante de órganos o tejidos y hemodiálisis.

No hay evidencia científica que apoye la existencia de transmisión del virus Zika a través de saliva, leche materna, y orina.



Manifestaciones Clínicas

~80%
asymptomatic

80% asintomático.

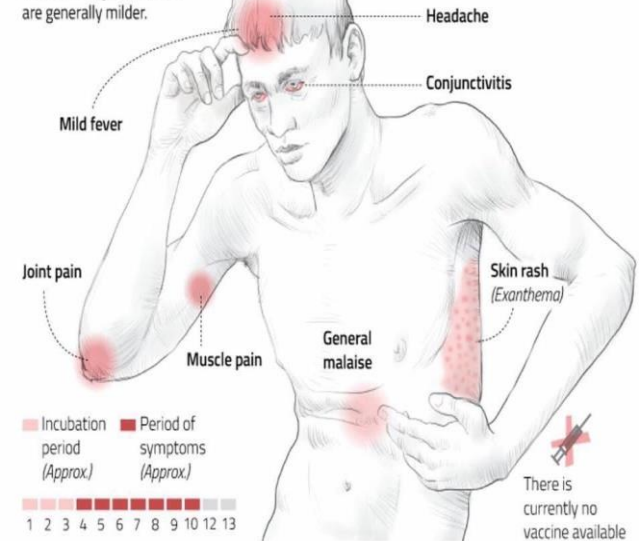
20 – 25 % desarrollan la Enfermedad Zika.

- **Enfermedad Leve**, similar a otros flavivirus.
- **Enfermedad Moderada**, los síntomas se establecen de forma aguda:
 - Exantema maculopapular (97%) con evolución céfalo-caudal
 - Rash pruriginoso (79%)
 - Astenia (73%)
 - Cefalea (66%)
 - Artralgia (63%)
 - Mialgia (61%)
- Conjuntivitis no purulenta (56%)
- Fiebre (37.8 – 38.5 °C)
- **Menos frecuentes:** hematoespermia, pérdida transitoria de la audición, dolor retroorbitario, sangrado subcutáneo y edema en miembros inferiores.
- **Raros:** Náuseas y vómitos, diarrea, dolor abdominal severo, úlceras mucosas, hematomas y **trombocitopenia**.
- Duran de 2 a 7 días, y son autolimitados.

Letalidad: Baja. 15 muertes hasta la fecha (no congénito ni asociado a GB).

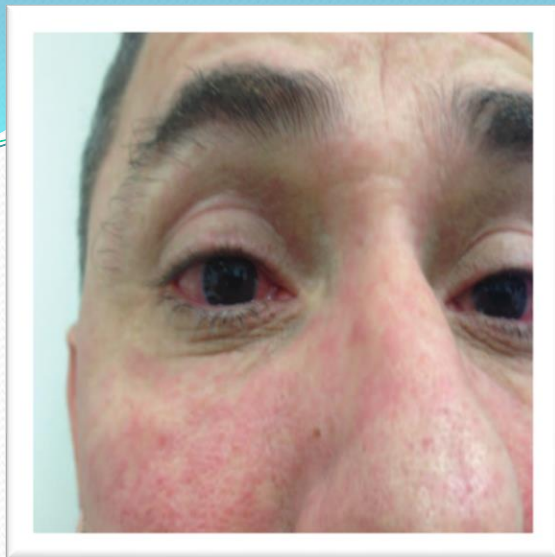
Symptoms

Zika symptoms are similar to those of dengue fever but are generally milder.



Sources: WHO, Centers for Disease Control and Prevention

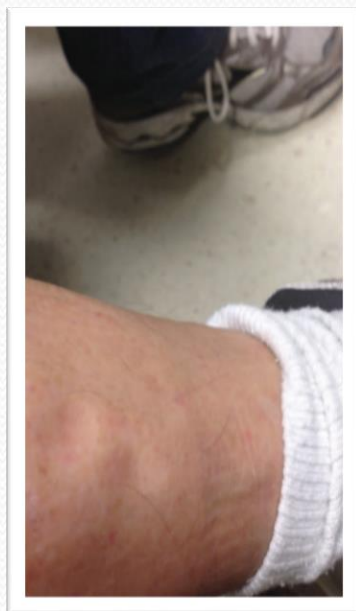
Muhammad Atif. Zika virus disease: a current review of the literature. Agosto 2016. DOI 10.1007/s15010-016-0935-6
Chan JFW, et al., Zika fever and congenital Zika syndrome: An unexpected emerging arboviral disease?, J. Infect (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2016.02.011>
Guilherme Amaral Calvet. Zika virus infection: epidemiology, clinical manifestations and diagnosis. **Curr Opin Infect Dis** 2016, 29:459–46



Conjuntivitis no purulenta y exantema facial



Exantema maculopapular en tronco



Edema de EEII



Exantema maculopapular en tronco

Laboratorio

- Los parámetros de laboratorio bioquímicos y hematológicos son generalmente **normales**.
- Algunos pacientes pueden tener:
 - Leucopenia, linfopenia transitoria y leve, linfocitos activados
 - Neutropenia
 - Trombocitopenia
 - Monocitosis
 - Aumento de: VHS, GGTP, GOT, LDH, ferritina, fibrinógeno y PCR

Diagnóstico Diferencial

SÍNTOMAS	DENGUE	CHIKUNGUNYA	VIRUS ZIKA
Fiebre	++++	+++	+++
Mialgias/Artralgias	+++	++++	++ ↓
Edema de Extremidades	o	o	++ ↑
Rash Maculopapular	++	++	+++ ↑
Dolor retroocular	++	++	+++
Conjuntivitis	o	+	+++ ↑
Linfadenopatías	++	++	+ ↓
Hepatomegalia	o	+++	o ↓
Leucopenia / Trombocitopenia	+++	+++	o/+ ↓
Hemorragias	+	o	o ↓

Es difícil llevar a cabo el diagnóstico diferencial

Complicaciones

Zika Congénito (Infección Intrauterina)

- **Características:**
 - **Generales:** Exceso de piel del cuero cabelludo, bajo peso al nacer, polihidramnios, anasarca.
 - **Neurológicas:** **microcefalia**, disfunción del tronco cerebral, lesiones cerebrales, ausencia de deglución y síndromes polimalformativos.
 - **Muerte intrauterina**
- Infecciones adquiridas durante el **1er trimestre** (mayor riesgo) o 2do trimestre.

Microcefalia

- **Vínculo causal.**
- Patogénesis: ZIKV infecta a las células progenitoras neurales disminuyendo su viabilidad y crecimiento.

Complicaciones

Complicaciones neurológicas

- Reportadas desde el brote en la Polinesia Francesa en 2013-2014.
- Pueden aparecer durante la fase aguda de la infección o después de ella.
- Síndrome de GB (más frecuente).
- Otras: encefalitis, meningoencefalitis, parestesias y mielitis aguda.

Síndrome de Guillain-Barré

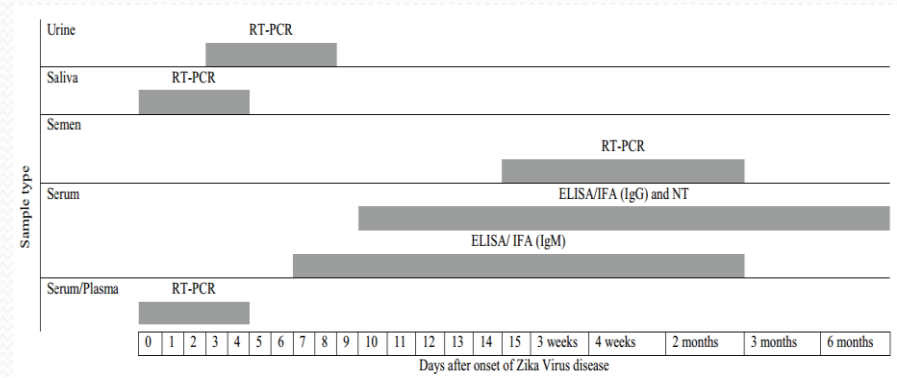
- Aún no se observa una asociación lineal.
- Riesgo de SGB: 0,24/1000 infecciones por virus del Zika.
- Presentación: 6 días (rango 4 – 10 días) desde el comienzo del cuadro.

Diagnóstico por Laboratorio

- Detección de RNA viral

- RT-PCR

- Técnica diagnóstica más utilizada.
- Provee el diagnóstico definitivo.



- **Sangre:** desde el día 0 – 4.
 - - **Periodo virémico corto y carga viral baja.**
 - - Resultados más confiables durante la primera semana de la enfermedad.
- Otras muestras (mayor carga viral):
 - **Saliva:** hasta 6 – 8 días.
 - **Orina:** desde el día 2 – 3 hasta ≥ 10 - 30 días.
 - **Semen:** hasta 3 semanas – 62 días.
 - **LCR, placenta, líquido amniótico, leche materna.** Se desconoce la sensibilidad en estas muestras.

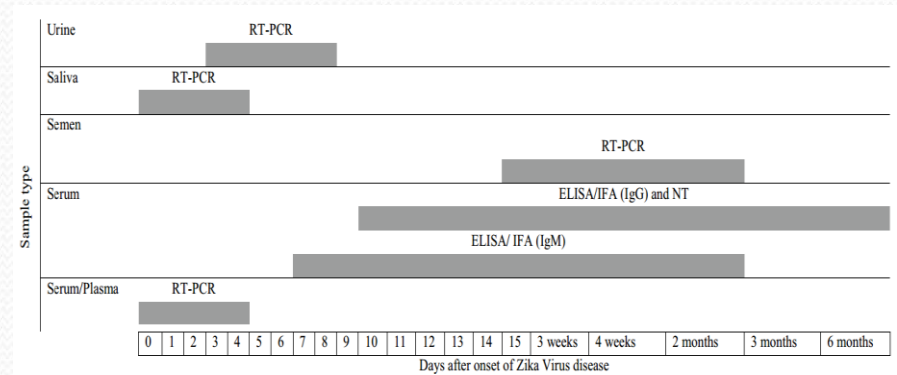
Diagnóstico por Laboratorio

- **Serología**

- **Por ELISA o Inmunofluorescencia.**

- **IgM anti ZIKV:** A partir del día 6 de iniciados los síntomas, hasta por 2 – 3 meses.
 - **IgG anti ZIKV:** A partir del día 9 hasta por ≥ 6 meses.

- Muestras: LCR, sangre.



OMS – OPS (octubre 2016)

- Considerar la posibilidad de reacción cruzada con otros AC para otros arbovirus → FP y ↓ especificidad.
- Su uso de rutina en casos ambulatorios en áreas endémicas es limitado.
- **Confirmación de la infección en casos fatales o complicaciones asociadas (síndromes neurológicos y congénitos).**

Enfrentamiento

➤ Notificación sospecha de enfermedad por Virus Zika a SEREMI de Salud

- Paciente que presente exantema maculopapular/pruriginoso y **2 o más** de los siguientes:
 - fiebre, generalmente $<38,5^{\circ}$ C
 - conjuntivitis (no purulenta/ hiperémica)
 - artralgias
 - mialgia
 - edema periarticular
 - Averiguar antecedentes de viajes en los **últimos 15 días**.
 - Averiguar antecedente de contacto sexual sin protección en las **últimas 2 semanas** con una persona que en las 8 semanas previas al contacto sexual tenga antecedente de viaje.

➤ Análisis de laboratorio por ISP de casos sospechosos de Zika

- Dg: RT-PCR: Muestra de suero + muestra de orina (máximo hasta el 15° día).
- Dg Diferencial: DENV y CHIKV (RT-PCR).

Tratamiento

No hay tratamiento específico ni vacuna disponible.

El manejo es sintomático. Puede ser manejado de manera ambulatoria. Muy rara vez requiere hospitalización.

El manejo se realiza con:

- **Paracetamol:** para el tratamiento de la fiebre y el dolor.
- **Antihistamínicos:** para el manejo del prurito, asociado a la erupción maculopapular.
- **Ingesta abundante de líquidos:** para reponer la depleción por sudoración, vómitos y otras pérdidas insensibles.
- **Reposo en cama:** usando mosquitero en zonas en las que hay presencia del mosquito.

No es aconsejable utilizar AAS ni otros AINES: ↑ riesgo de complicaciones hemorrágicas en pacientes con trombocitopenia; confusión con manifestaciones hemorrágicas de dengue.

Manejo.

- De transmisión sexual (3,2 a 22%), vía sanguínea y vertical (lactancia materna).
- Se efectúa pesquisa activa en donante de sangre.
- Discutible en Tx órgano sólido.
- Lactancia materna no recomendable (relativo).
- Uso de preservativo por al menos hasta 6 meses descrito (transmisión más efectiva de hombre a mujer). (CDC y ECDC)

Persistence of Zika Virus in Body Fluids — Preliminary Report

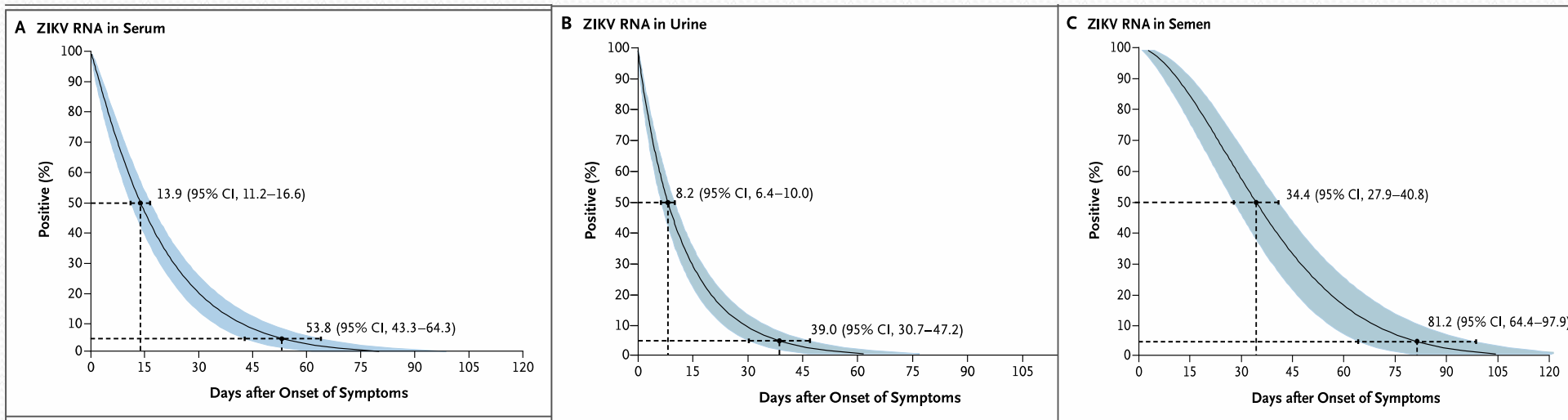
Gabriela Paz-Bailey, M.D., Ph.D., Eli S. Rosenberg, Ph.D., Kate Doyle, M.P.H.,
Jorge Munoz-Jordan, Ph.D., Gilberto A. Santiago, Ph.D., Liore Klein, M.S.P.H.,
Janice Perez-Padilla, M.P.H., Freddy A. Medina, Ph.D.,
Stephen H. Waterman, M.D., M.P.H., Carlos Garcia Gubern, M.D.,
Luisa I. Alvarado, M.D., and Tyler M. Sharp, Ph.D.

From the National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, Sexually Transmitted Diseases, and Tuberculosis Prevention, Centers for Disease Control and Prevention (G.P.-B., K.D.), and the Department of Epidemiology, Emory University (E.S.R.), Atlanta; and the National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (J.M.-J., G.A.S., J.P.-P., F.A.M., S.H.W., T.M.S.), and Caduceus Healthcare (L.K.), San Juan, and Ponce University School of Medicine–Saint Luke's Episcopal Hospital Consortium, Ponce (C.G.G., L.I.A.) — all in Puerto Rico. Address reprint requests to Dr. Paz-Bailey at the Centers for Disease Control and Prevention, 1600 Clifton Rd. NE, MS E-46, Atlanta, GA 30329, or at gmb5@cdc.gov.

This article was published on February 14, 2017, at NEJM.org.

DOI: 10.1056/NEJMoa1613108

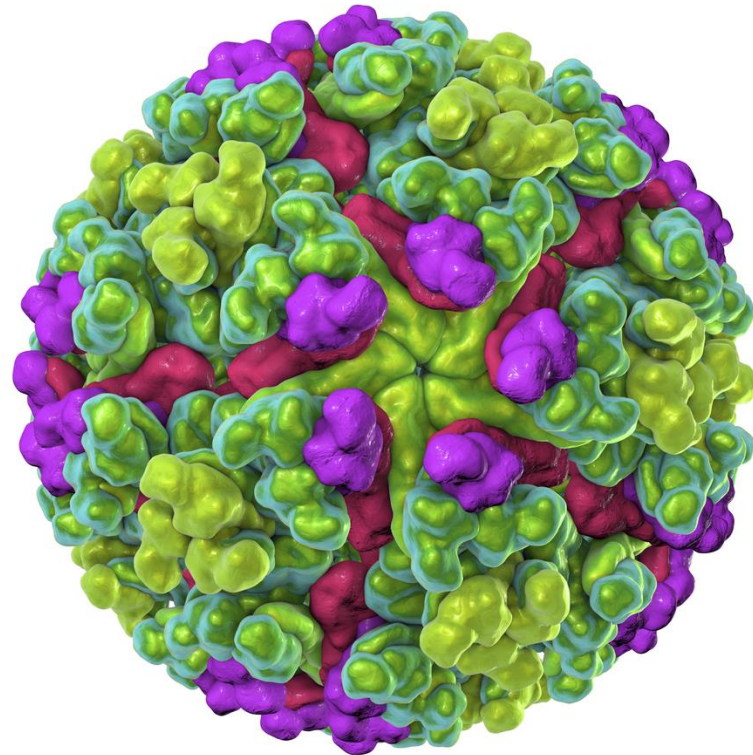
Copyright © 2017 Massachusetts Medical Society.



CONCLUSIONS

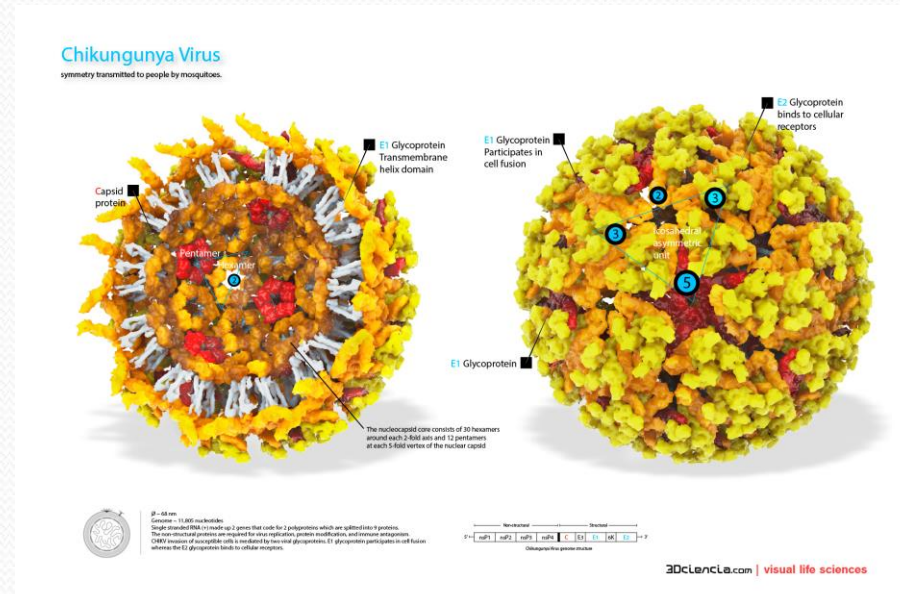
The prolonged time until ZIKV RNA clearance in serum in this study may have implications for the diagnosis and prevention of ZIKV infection. Current sexual-prevention guidelines recommend that men use condoms or abstain from sex for 6 months after ZIKV exposure; in 95% of the men in this study, ZIKV RNA was cleared from semen after about 3 months. (Funded by the Centers for Disease Control and Prevention.)

Virus Chikungunya



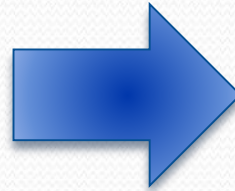
Virus Chikungunya

- Virus alafavirus, de transmisión artrópoda (arbovirus)
- Chikungunya, en Tanzanes (dialecto) significa: “caminar con dificultad”.
- De origen en Africa del Weste, con grandes prevalencias.
- Brotes de Isla Reunión afectando a 35% población (230 mil personas).
- De transmisión vectorial.
- Riesgo de transmisión por hemoderivados y en embarazo



Transmisión

- Por medio vectorial.
- Por hemoderivados.
- De madre a hijo



High Incidence of Chikungunya Virus and Frequency of Viremic Blood Donations during Epidemic, Puerto Rico, USA, 2014

Graham Simmons, Vanessa Brès, Kai Lu, Nathan M. Liss, Donald J. Brambilla, Kyle R. Ryff, Roberta Bruhn, Edwin Velez, Derrek Ocampo, Jeffrey M. Linnen, Gerardo Latoni, Lyle R. Petersen, Phillip C. Williamson, Michael P. Busch

Table 1. Nucleic acid amplification testing for chikungunya virus in minipools of blood donations during a chikungunya epidemic, Puerto Rico, USA, 2014

Month	No. reactive minipools/no. tested (%)	Infection rate* (upper limit), %
June	0/106 (0.0)	0.0 (0.00)
July	8/193 (4.1)	0.26 (0.50)
August	26/293 (8.9)	0.58 (0.83)
September	51/262 (19.5)	1.34 (1.75)
October	57/299 (19.1)	1.31 (1.69)
November	12/243 (4.9)	0.32 (0.54)
December	7/272 (2.6)	0.16 (0.32)
Total	161/1,668 (9.7)	0.65 (0.93)

*In individual donors on the basis of minipools of 16 samples.

Table 2. Individual blood donations tested for chikungunya virus by nucleic acid amplification testing and serologic analysis during a chikungunya epidemic, Puerto Rico, USA, 2014*

Month	No. samples	No. ID-NAAT reactive samples	ID-NAAT yield, %	No. reactive at 1:16 dilution (MP-NAAT)	IgM reactive		IgG reactive	
					Total	IgM+/ID-only reactive	Total	IgG+/ID-only reactive
September	987	18	1.8	8	11	7†	8	7‡
October	1,010	21	2.1	9	15	10	14	10
November	1,010	17	1.7	4	16	12	14	12
Total	3,007	56	1.9	21	42	32†	36	32‡

*ID, individual donor; NAAT, nucleic acid amplification testing; MP, minipool.

†Includes 1 IgM-positive/IgG-negative ID-only positive specimen.

‡Includes one IgM-negative/IgG-positive ID-only positive specimen.

Síntomas de enfermedad aguda

Dolor de cabeza

Inicio súbito de fiebre alta, superior a 39 grados

Conjuntivitis

Rash (alteración de la piel)

Dolor difuso de espalda

Dolores musculares

Vómito

Náuseas

Dolor articular severo

Virus Chikungunya

● La Organización Panamericana de la Salud (OPS) ha advertido sobre la propagación por las islas del Caribe del virus Chikungunya, que causa la enfermedad del mismo nombre, que es transmitido por los mosquitos *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* (tigre asiático). Esta es una enfermedad con una baja tasa de mortalidad, pero con afectaciones físicas fuertes a las personas que la padecen.

Cifras

4 por ciento es su tasa de mortalidad.

3-7 días es el periodo de incubación del virus tras la picadura del mosquito.

3-10 días, dura la enfermedad aguda.

3-28 por ciento de personas con anticuerpos para el virus tienen infecciones asintomáticas.

2-5 días después de la fiebre, aparece el rash en alrededor de la mitad de los pacientes.

790 casos, aproximadamente, se han presentado a la fecha en islas de las Antillas Menores.

Fuente: OMS, OPS

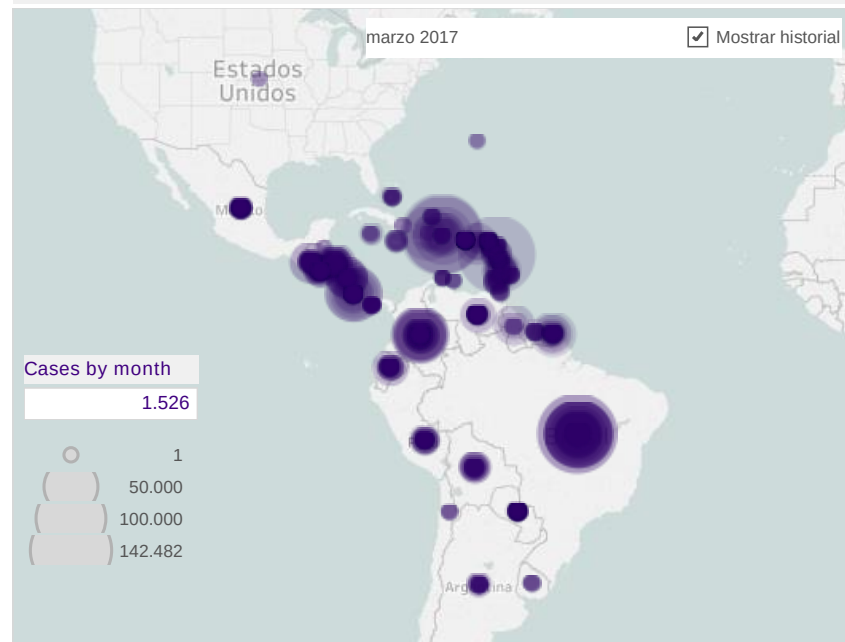


Geographic Spread of Chikungunya in the Americas 2013 - 2017

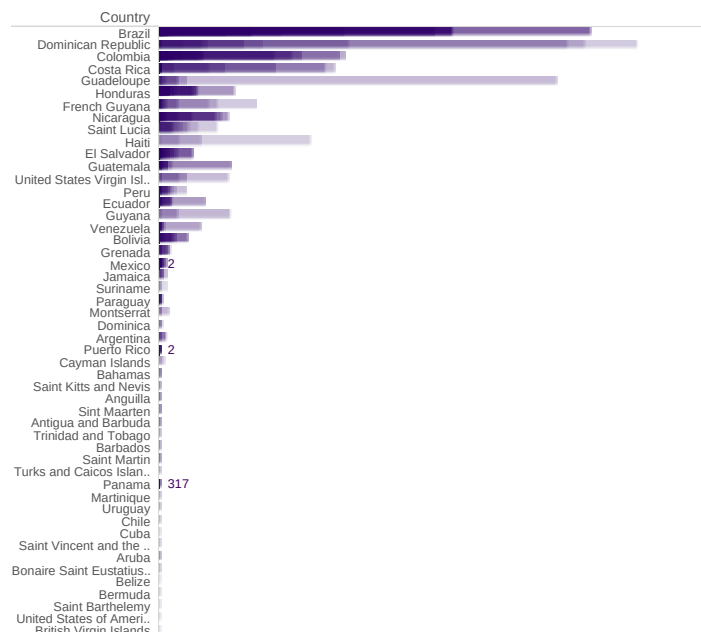
Total Cumulative Cases

2.470.243

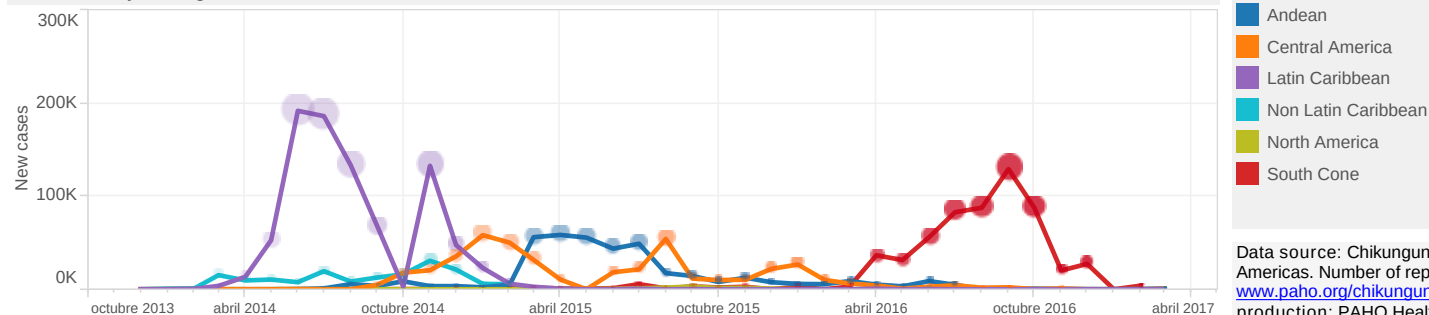
New Cases by Country & Month



New cases & cumulative cases by country



New cases by subregion

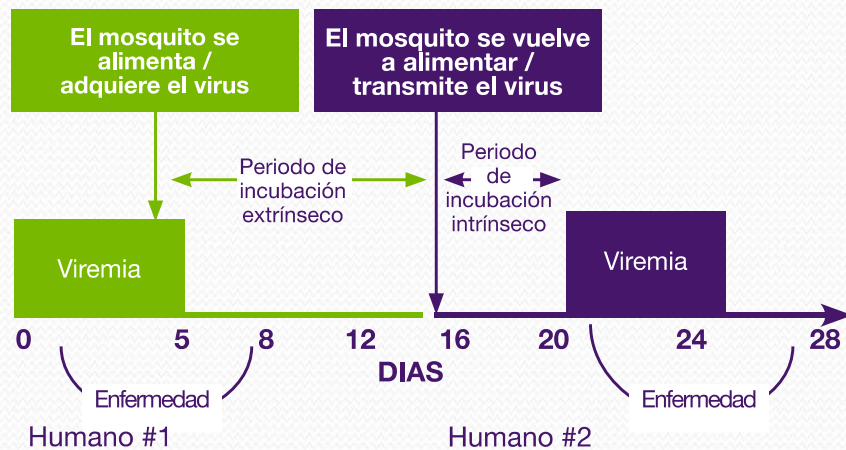


Data source: Chikungunya Fever in the Americas. Number of reported cases. www.paho.org/chikungunya. Report production: PAHO Health Emergencies ..

© Pan American Health Organization - World Health Organization (WHO) 2017. All rights reserved.

The designations employed and the presentation of the material in these maps do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the Secretariat of the Pan American Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Figura 1. Periodos de incubación extrínseco e intrínseco del virus chikungunya.



Síntoma o signo	Rango de Frecuencia (% de pacientes sintomáticos)
Fiebre	76–100
Poliartralgias	71–100
Cefalea	17–74
Mialgias	46–72
Dolor de espalda	34–50
Náuseas	50–69
Vómitos	4–59
Rash	28–77
Poliartritis	12–32
Conjuntivitis	3–56

^aTabla compilada a partir de diversos estudios.^{8, 9, 12-17}



A. Rash y edema en rostro



B. Poliartritis edematosa en manos



C. Eritema difuso que palidece con la presión



D. Hinchazón periarticular y derrame articular en rodillas



E. Rash maculopapular en tronco y extremidades



F. Rash maculopapular en extremidades, incluyendo palmas



G. Lesiones bullosas en la pierna de un lactante



H. Lactante con rash maculopapular, petequias y eritema asociado a edema en miembros superiores e inferiores

OPS 2014



I. Etapa final de la enfermedad aguda.
Tumefacción en manos y descamación fina



J. Hiperpigmentación



K. Tenosinovitis en manos



L. Tenosinovitis en tobillo



M. Higroma en codo



N. Paciente de 55 años de edad
infectado 5 años atrás. Ulceración

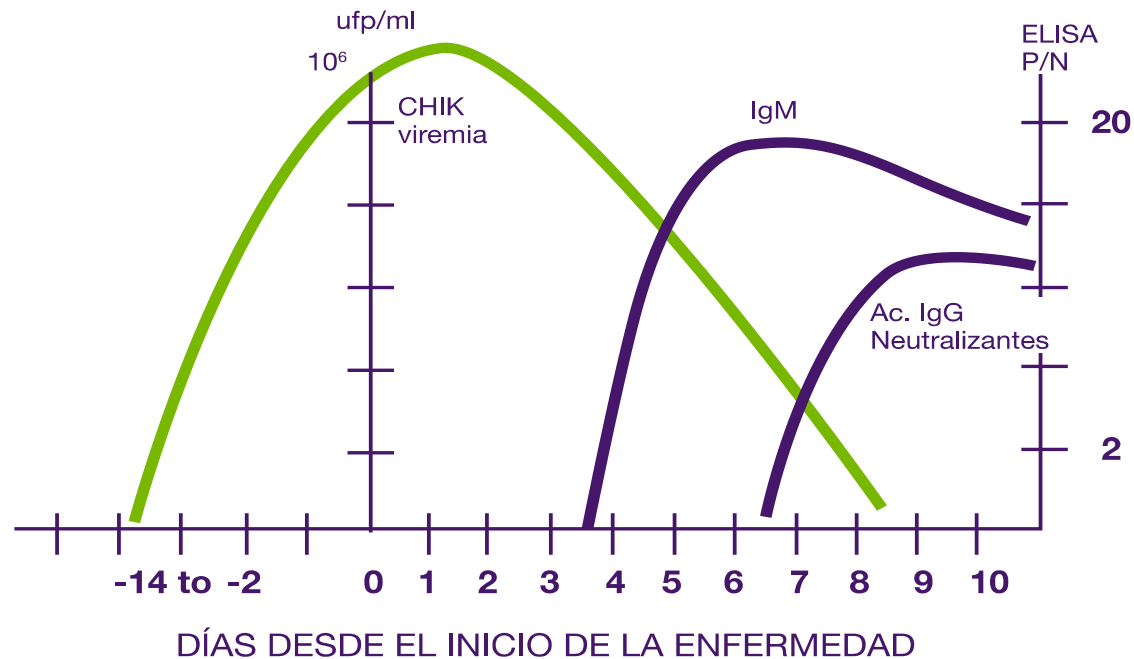
Sistema	Manifestaciones clínicas
Neurológico	Meningoencefalitis, encefalopatía, convulsiones, síndrome de Guillain-Barré, síndrome cerebeloso, paresia, parálisis, neuropatía
Ocular	Neuritis óptica, iridociclitis, epiescleritis, retinitis, uveitis
Cardiovascular	Miocarditis, pericarditis, insuficiencia cardíaca, arritmias, inestabilidad hemodinámica
Dermatológico	Hiperpigmentación fotosensible, úlceras intertriginosas similares a úlceras aftosas, dermatosis vesiculobulosas
Renal	Nefritis, insuficiencia renal aguda
Otros	Discrasias sangrantes, neumonía, insuficiencia respiratoria, hepatitis, pancreatitis, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), hipoadrenalismo

Diagnóstico

- Dependiendo de la epidemiología local, con sólo la clínica.
- **Método de confirmación: RCP (carga viral).**
- **Serologías (EIA):** IgM es (+) luego del 7 día de clínica.



Figura 2. Viremia y respuesta inmune después de la infección por chikungunya.



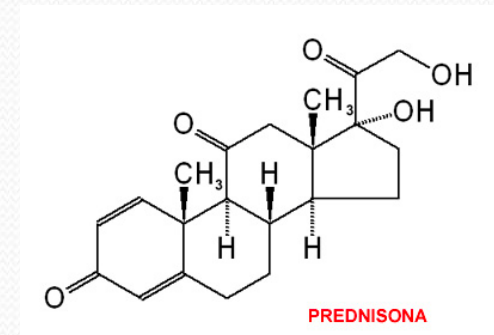
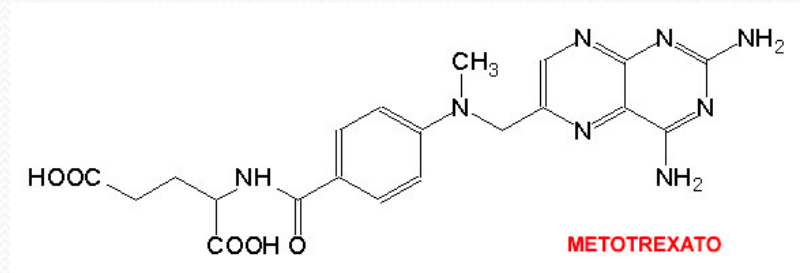
Días desde el inicio de la enfermedad	Pruebas virológicas	Pruebas serológicas
Día 1-3	RT-PCR = Positivo Aislamiento = Positivo	IgM = Negativo PRNT = Negativo
Día 4-8	RT-PCR = Positivo Aislamiento = Negativo	IgM = Positivo PRNT = Negativo
>Día 8	RT-PCR = Negativo Aislamiento = Negativo	IgM = Positivo PRNT = Positivo

Tabla 5. Vigilancia de laboratorio del CHIKV según el escenario epidemiológico.

Escenario epidemiológico	Pruebas a realizar	Muestras a evaluar
Sin evidencia de transmisión	IgM ELISA, IgG ELISA	Todas las muestras de pacientes que presentan enfermedad clínicamente compatible
Sospecha de enfermedad por CHIKV	IgM ELISA, IgG ELISA, RT-PCR en tiempo real, aislamiento viral, PRNT	Todas las muestras de pacientes que presentan enfermedad clínicamente compatible
Transmisión continua	IgM ELISA, IgG ELISA, RT-PCR en tiempo real; aislamiento viral limitado	Subgrupo de muestras de casos típicos de CHIK, de acuerdo a la capacidad del laboratorio y a la situación epidemiológica; Se deben analizar las muestras de todos los casos atípicos o graves
Brotos periódicos (una vez que se haya detectado CHIKV en un área) o vigilancia activa en áreas cercanas a la transmisión de CHIKV	IgM ELISA, IgG ELISA, RT-PCR en tiempo real; aislamiento viral limitado	Subgrupo de muestras de casos típicos de CHIK, de acuerdo a la capacidad del laboratorio y a la situación epidemiológica; Se deben analizar las muestras de todos los casos atípicos o graves

Terapia.

- **Cuadro Agudo:** manejo sintomático con AINE (evitar aspirina)
- **Cuadro Sub agudo:** sintomático con AINE, pero se describe uso de terapia reumatológica con MTX.
- **Cuadro crónicos:** empleo de pregabalina o gabapentina. Incluso en cuadros de artritis se indica prednisona (1 mg/kg peso).



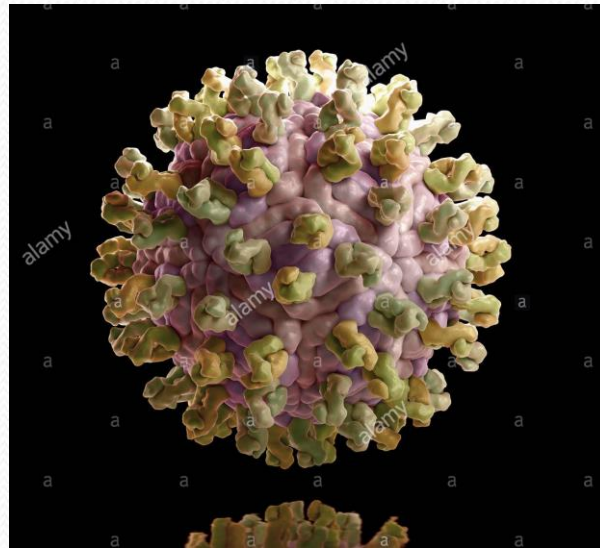
French guidelines for the management of chikungunya (acute and persistent presentations). November 2014. Simon F, Javelle E, Cabie A, Bouquillard E, Troisgros O, Gentile G, Leparç-Goffart I, Hoen B, Gandjbakhch F, Rene-Corail P, Franco JM, Caumes E, Combe B, Poiraudou S, Gane-Troplent F, Djossou F, Schaerverbeke T, Criquet-Hayot A, Carrere P, Malvy D, Gaillard P, Wendling D. Med Mal Infect. 2015 Jul;45(7):243-63. Epub 2015 Jun 25.

Riesgo en Tx Sanguínea



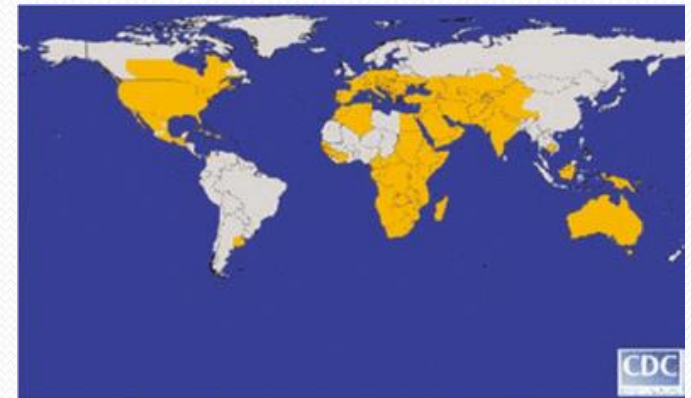
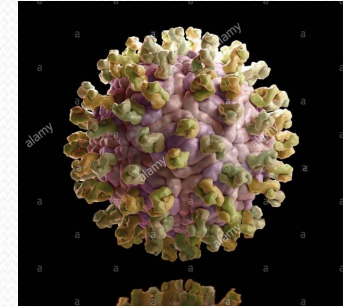
- Es respecto a la viremia existente en el período de incubación.
- Pero también a la existencia de “*infectados*” asintomáticos. (Portadores)
- Viremia transitoria.
- Con 30 días se aclararía la viremia.
- Considerar en viajeros a zonas endémicas (incluir **eventualmente** Isla de Pascua).

Nilo Occidental (West Nile)



West Nile

- Del complejo de virus Encefalitis Japonesa (RNA).
- Aislado 1937 en Uganda.
- Gran brote de encefalitis en NY 1999 (62 casos y 7 fallecidos).
- CDC reporta 18.810 casos entre 1999 y 2014.



A neurotropic virus isolated from the blood of a native of Uganda Smithburn K, Hughes T, Burke A, et al Am J Trop Med. 1940;20:471.

Centers for Disease Control and Prevention. West Nile virus disease cases and deaths reported to CDC by year and clinical presentation, 1999-2014. http://www.cdc.gov/westnile/resources/pdfs/data/1-wnv-disease-cases-by-year_1999-2014_06042015.pdf

West Nile virus: review of the literature. Petersen LR, Brault AC, Nasci RS JAMA. 2013 Jul;310(3):308-15.

Mecanismos de transmisión

- Vectorial.

- Vertical (Madre a Hijo)

- Aves.

- Donante de Sangre (asintomáticos).

- Mosquitos (*Culex* sp.)

- Trasplantes de Órganos sólidos.

Screening the blood supply for West Nile virus RNA by nucleic acid amplification testing.

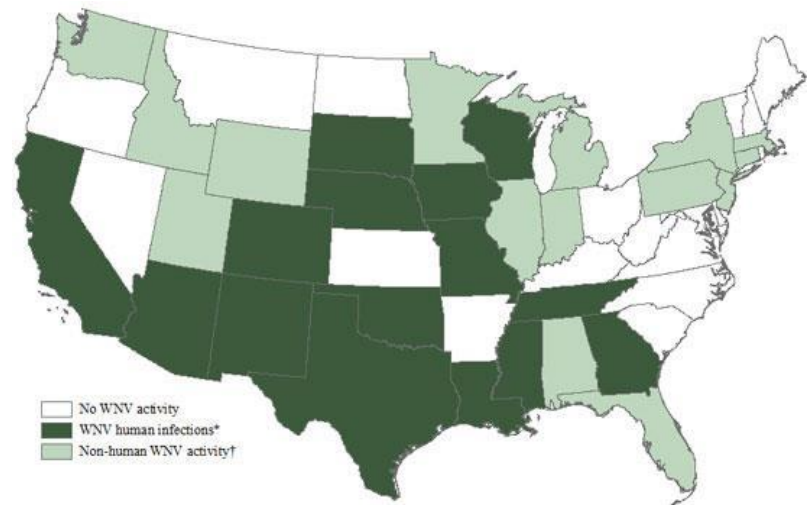
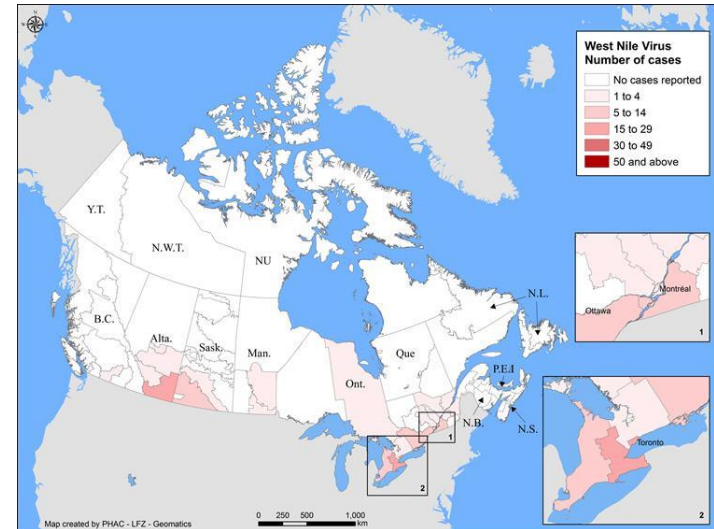
Busch MP, Caglioti S, Robertson EF, McAuley JD, Tobler LH, Kamel H, Linnen JM, Shyamala V, Tomasulo P, Kleinman SH
N Engl J Med. 2005;353(5):460.

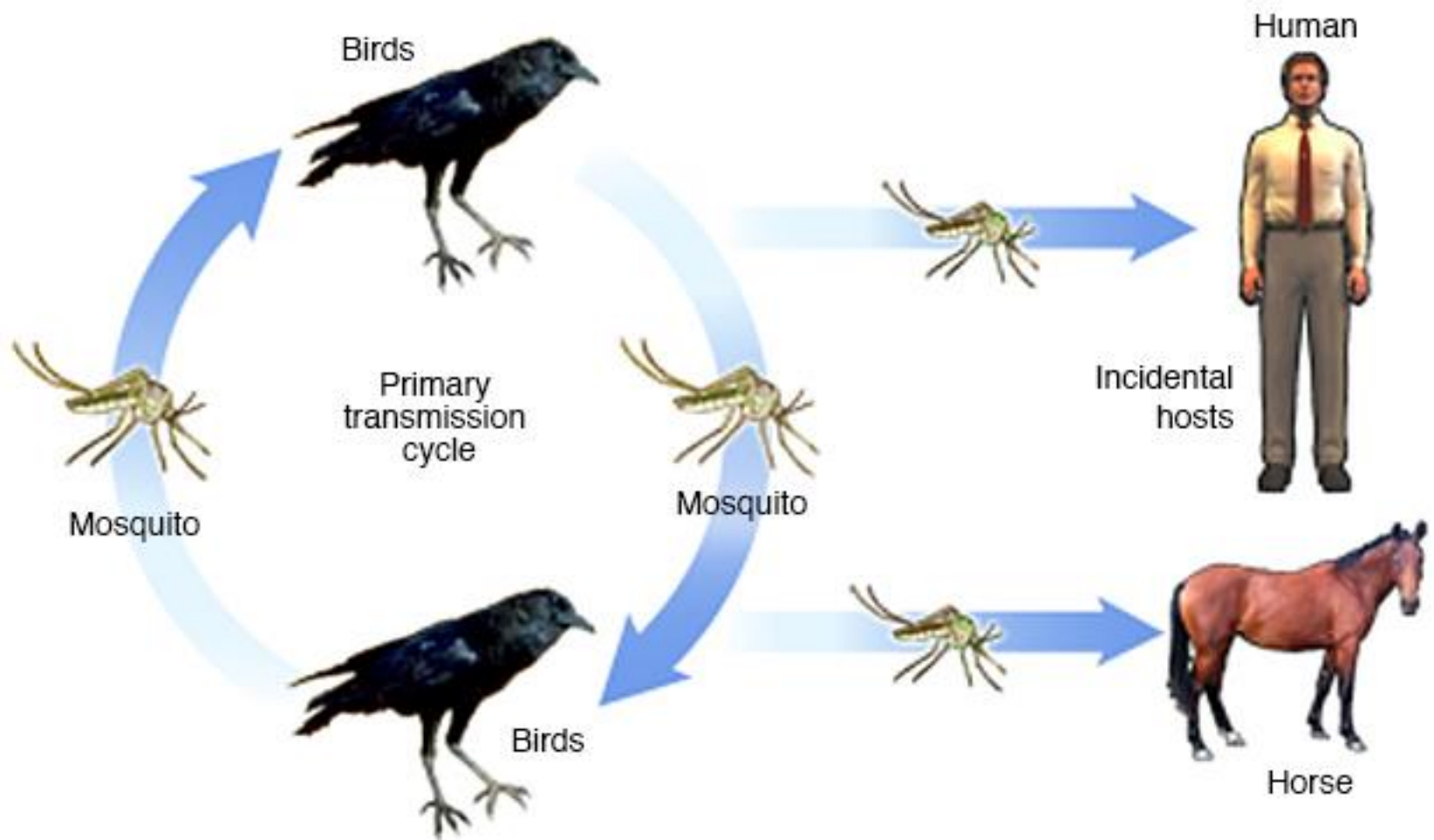
Transmission of West Nile virus from an organ donor to four transplant recipients. Iwamoto M, Jernigan DB, Guasch A, Trepka MJ, Blackmore CG, Hellinger WC, Pham SM, Zaki S, Lanciotti RS, Lance-Parker SE, DiazGranados CA, Winkquist AG, Perlino CA, Wiersma S, Hillyer KL, Goodman JL, Marfin AA, Chamberland ME, Petersen LR, West Nile Virus in Transplant Recipients Investigation Team SO N Engl J Med. 2003;348(22):2196.

Culex spp.



West Nile

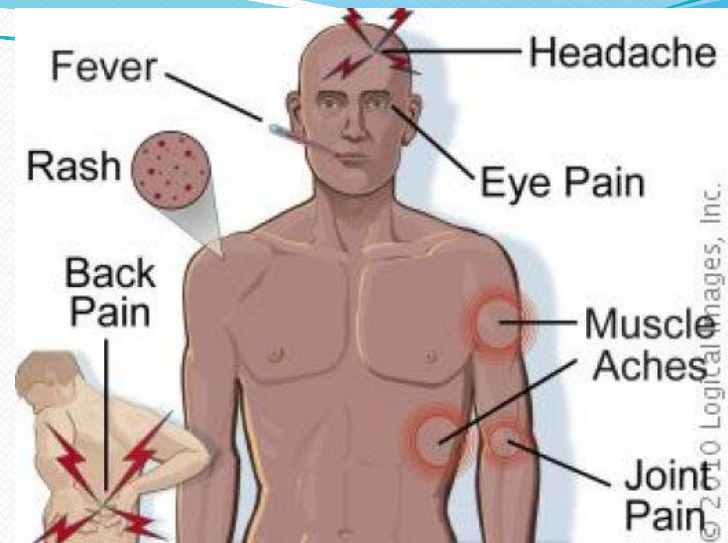




Clínica

- Sólo el 25% de los infectados hace cuadro clínico.
- *Incubación* 2 a 14 días.
- **Clásico:** fiebre, cefalea, Mialgias, adenopatías.
- **Neuroinvasivo:** Tipo Meningitis o Encefalitis (mortalidad 10%)
- Parálisis Flácida o GB.

Infectante por sangre hasta el 5º a 7º día de clínica por la viremia. O en pacientes asintomáticos



Virus del Nilo Occidental

Aumentó récord en EEUU de casos de virus del Nilo Occidental

Origen:

Se identificó por primera vez en 1937 en Uganda, África, y en EEUU se descubrió inicialmente en el verano de 1999, en Nueva York. Desde entonces el virus se ha diseminado a lo largo de todo el país.

Afecta a:

Humanos, pájaros y caballos

Transmisión:

Picadura de mosquitos, transfusiones de sangre, trasplante de órganos, de madres a hijos.

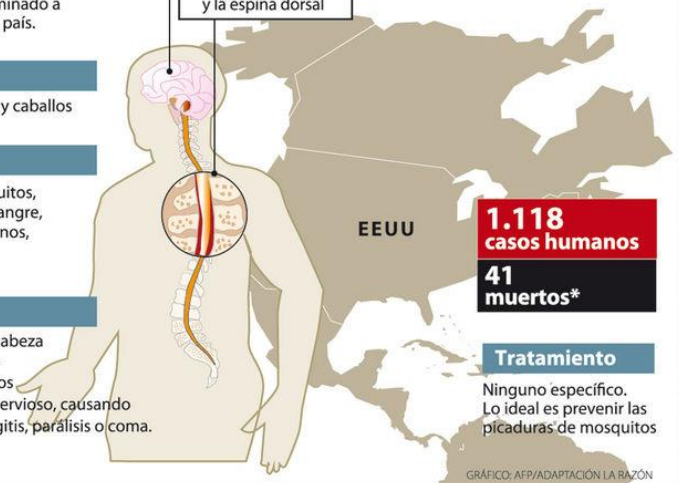
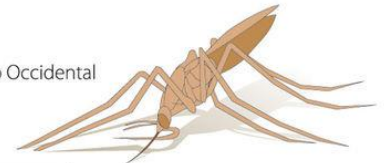
Síntomas:

Fiebre y dolor de cabeza durante unos días. En uno de 150 casos afecta el sistema nervioso, causando encefalitis, meningitis, parálisis o coma.

*verano boreal

Encefalitis
Inflama el cerebro

Meningitis
Inflama la membrana alrededor del cerebro y la espina dorsal



Estrategias de pesquisa

- Se emplea **Mini pool PCR** (MP PCR), con el objeto de determinar los pacientes con viremia.
- Sabiendo temporalidad, en temporadas de riesgo *se tamiza Ig G para WL, aquellos (-) se hace MP PCR.*
- **Criterios Clínicos** : están determinados por clínica y aislamiento de Virus en sangre o LCR (PCR o MP PCR).

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

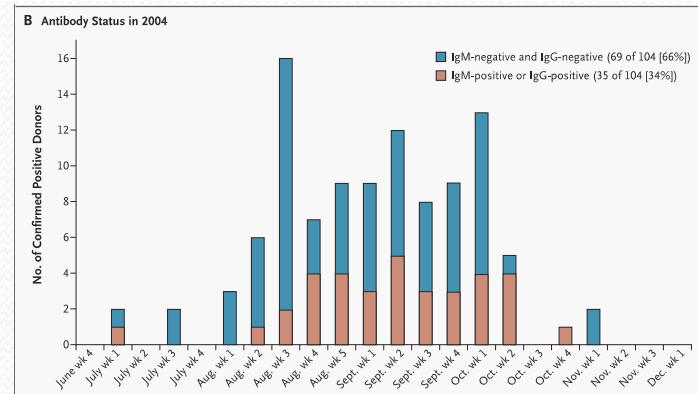
ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 4, 2005

VOL. 353 NO. 5

West Nile Virus among Blood Donors in the United States, 2003 and 2004

Susan L. Stramer, Ph.D., Chyang T. Fang, Ph.D., Gregory A. Foster, B.S., Annette G. Wagner, M.S., Jaye P. Brodsky, B.S., and Roger Y. Dodd, Ph.D.



CONCLUSIONS

Rapid implementation of a nucleic acid amplification test led to the prospective identification of 519 donors who were positive for West Nile virus RNA and the removal of more than 1000 potentially infectious related components from the blood supply of the Red Cross. No cases of transfusion-transmitted infection were confirmed among recipients of the tested blood.

ORIGINAL ARTICLE

N Engl J Med 2005;353:460-7.

Copyright © 2005 Massachusetts Medical Society.

Screening the Blood Supply for West Nile Virus RNA by Nucleic Acid Amplification Testing

Michael P. Busch, M.D., Ph.D., Sally Caglioti, M.T.(A.S.C.P.),
Eugene F. Robertson, Ph.D., Joan D. McAuley, M.T.(A.S.C.P.),
Leslie H. Tobler, Dr.P.H., Hany Kamel, M.D., Jeffrey M. Linnen, Ph.D.,
Venkatakrishna Shyamala, Ph.D., Peter Tomasulo, M.D.,
and Steven H. Kleinman, M.D.

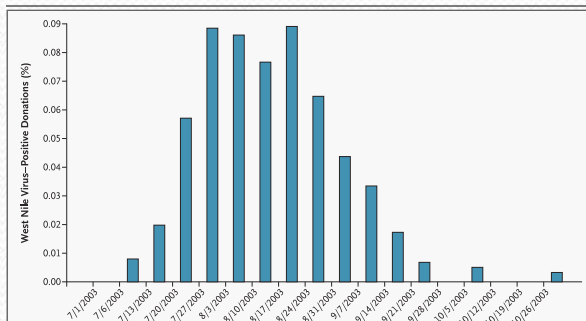


Figure 1. Results of Minipool Nucleic Acid Amplification Testing during the 2003 West Nile Virus Season.

Table 1. Yield of Minipool and Individual Nucleic Acid Amplification Testing of Donations from North Dakota and South Dakota, July 1 through September 30, 2003.

Variable	Total No. of Donations	Minipool Testing	Individual Nucleic Acid Amplification Testing Alone			
			Total No.	IgM-	IgM+, IgG-	IgM+, IgG+
No. of donations tested	27,009	27,009	22,641	22,641	22,641	22,641
No. of confirmed positive units	113	79	34*	5	6	21
Rate of detection (no. of confirmed positive units/100 donations)	0.443	0.292	0.150	0.024†	0.028†	0.099†
Adjusted no. of confirmed positive units‡	119	79	40	6	8	26
Proportional yield (%)	100	66	34	5	7	22

* Two units had insufficient volume for serologic testing.

† The value was adjusted to account for serologic classification of 32 of 34 units that were identified by individual testing alone.

‡ The value was adjusted to account for individual testing of 22,641 of the 27,009 units that underwent minipool testing.

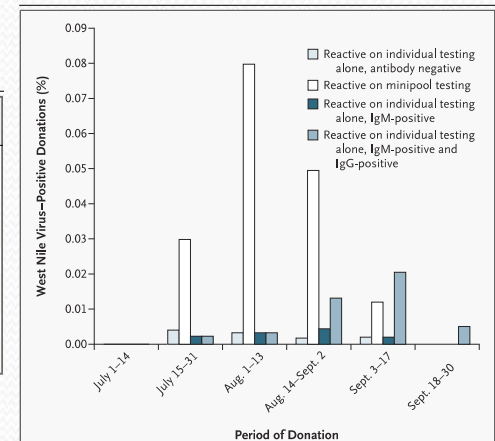


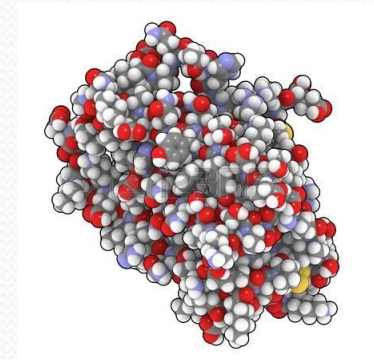
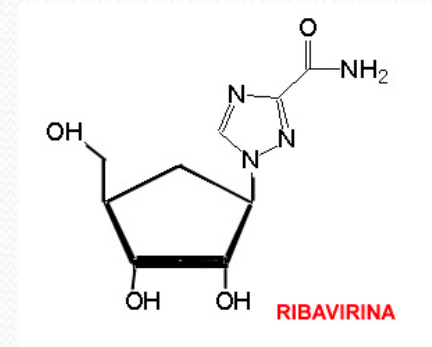
Figure 2. Rate of West Nile Virus-Positive Donations Detected in North Dakota and South Dakota by Minipool and Individual Nucleic Acid Amplification Testing.

CONCLUSIONS

Although nucleic acid amplification testing of minipools of blood donations prevented hundreds of cases of West Nile virus infection in 2003, it failed to detect units with a low level of viremia, some of which were antibody-negative and infectious. These data support the use of targeted nucleic acid amplification testing of individual donations in high-prevalence regions, a strategy that was implemented successfully in 2004.

Manejo

- Sintomático en las formas clásicas.
- **Casos severos (SNC):**
 - ✓ Interferón alfa 2b + Ribavirina (evidencia pobre).
 - ✓ Ig (EV) ptes convalecientes, sin éxito demostrable.
 - ✓ Ribavirina sola sin evidencia.



West Nile virus: pathogenesis and therapeutic options. AU Gea-Banacloche J, Johnson RT, Bagic A, Butman JA,

Murray PR, Agrawal AG SO Ann Intern Med. 2004;140(7):545.

Acute west nile virus in two patients receiving interferon and ribavirin for chronic hepatitis C. Hrnciek MJ, Mailliard ME Am J Gastroenterol. 2004;99(5):957.

West Nile virus neutralization by US plasma-derived immunoglobulin products. AU Planitzer CB, Modrof J, Kreil TR SO J Infect Dis. 2007;196(3):435.

Prevención

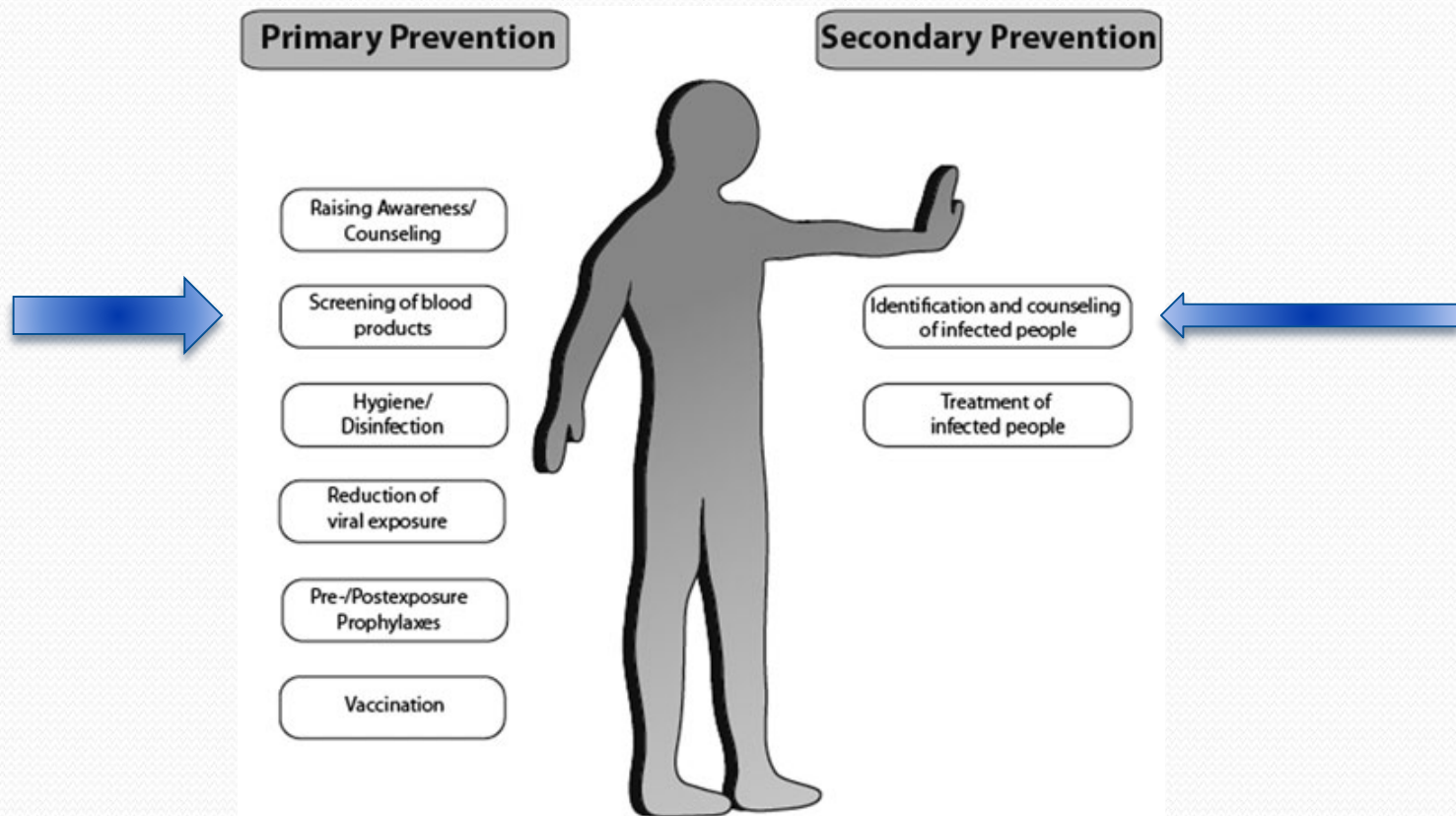


Figure 2. Primary and secondary prevention strategies for blood-borne viral infections. Prevention strategies that help reduce transmission of blood-borne viral infections



Contents lists available at ScienceDirect

Blood Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/blre



REVIEW

Current concepts in the prevention of pathogen transmission via blood/plasma-derived products for bleeding disorders☆



Giovanni Di Minno^{a,*}, Carlo Federico Perno^b, Andreas Tiede^c, David Navarro^d, Mariana Canaro^e, Lutz Güertler^f, James W. Ironside^g

^a Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Regional Reference Centre for Coagulation Disorders, Federico II University, Via S. Pansini 5, 80131 Naples, Italy

^b Department of Experimental Medicine and Surgery, University of Rome Tor Vergata, Via Montpellier 1, 00133 Rome, Italy

^c Department of Hematology, Hemostasis, Oncology and Stem Cell Transplantation, Hannover Medical School, Carl-Neuberg-Str. 1, D-30625 Hannover, Germany

^d Department of Microbiology, Microbiology Service, Hospital Clínico Universitario, School of Medicine, University of Valencia, Av Blasco Ibáñez 17, 46010 Valencia, Spain

^e Department of Hemostasis and Thrombosis, Son Espases University Hospital, Carretera de Valdemossa, 79, 07120 Palma de Mallorca, Spain

^f Max von Pettenkofer Institute for Hygiene and Medical Microbiology, University of München, Pettenkofer-Str 9A, 80336 Munich, Germany

^g National Creutzfeldt-Jakob Disease Research and Surveillance Unit, School of Clinical Sciences, University of Edinburgh, Western General Hospital, Edinburgh EH4 2XU, UK

The pathogen safety of blood/plasma-derived products has historically been a subject of significant concern to the medical community. Measures such as donor selection and blood screening have contributed to increase the safety of these products, but pathogen transmission does still occur. Reasons for this include lack of sensitivity/specificity of current screening methods, lack of reliable screening tests for some pathogens (e.g. prions) and the fact that many potentially harmful infectious agents are not routinely screened for. Methods for the purification/inactivation of blood/plasma-derived products have been developed in order to further reduce the residual risk, but low concentrations of pathogens do not necessarily imply a low level of risk for the patient and so the overall challenge of minimising risk remains. This review aims to discuss the variable level of pathogenic risk and describes the current screening methods used to prevent/detect the presence of pathogens in blood/plasma-derived products.

Transmissible agent	Geographic distribution (% of global population infected)	Testing procedure	Detection level in general clinical use	Minimum detection level possible (in development)	Testing sensitivity	Testing specificity
Prions						
vCJD	Rare [94]	Solid state binding matrix/immuno-assay [55,95]	N/A	N/A	≥71% [55,95]	≥98% [55,95]
Viruses						
Chikungunya virus	Widespread (prevalent in Africa, Asia and Latin--America) [96]	Antibody/NAT [96]	NAT: 40–350 copies/ml [97]	NAT: 10–100 copies/ml [98]	Antibody: varies according to disease stage and test type. Immuno-chromatographic test: 1.9–3.9% (acute infection) ELISA: 3.9% (acute), 84.1% (convalescent) NAT: RT-PCR — 88.5% (acute) [99]	Antibody: varies according to disease stage and test type. Immuno-chromatographic test: 92.5–95.0% (acute infection) ELISA: 92.5% (acute), 91.0% (convalescent) NAT: RT-PCR — 100% (acute) [99]
Cytomegalovirus (CMV)	Widespread [69]	Antigen/NAT	NAT: 446 copies/ml (whole blood) [100]	139 copies/ml (NAT; qPCR) [101]	Not available	Not available
Dengue virus	Widespread; 50% of global population at risk [102]	Antibody/NAT	NAT: 160–600 copies/ml (DENV-1, 3 and 4) 2000–6000 copies/ml (DENV-2) [103] based on 1 PFU = 1000–3000 RNA copies [104]	N/A: current main research focus is on developing serotype-specific tests	Antibody: 96–98% (IgM) [105] NAT: High for DENV-1, 3 and 4; lower for DENV-2 [103]	Antibody: 78–91% (IgM) [105] NAT: 100% [103]
Hepatitis B virus (HBV)	Widespread; 29% infected, 5% chronically infected [106]	Antibody/NAT	NAT: Reliable (≥99% detection) from 84 copies/ml [107] based on 1 IU/ml = 5.6 copies/ml [108]	NAT: 42–52 copies/ml (Ultrio); 4–10 copies/ml (Ampliscreen/UltraQual) [58]	Antibody: ≥90% (anti-HBc assay), 98% (anti-HBsAg assay) [109] NAT: 99.3% (Procleix Ultrio) [107]	Antibody: ≥78.9 (anti-HBc assay), up to 100% (anti-HBsAg assay) [109] NAT: 99.8% (Procleix Ultrio) [107]
Hepatitis C virus (HCV)	Widespread; 3% [110]	Antibody/NAT	NAT: 17 copies/ml (4-reaction kit format), 1664 copies/ml (primary pool format), 8806 copies/ml (master pool format), based on 1 IU/ml = 2.5 copies/ml [111–112]	NAT: 6.1 copies/ml (50% detection point, individual samples)	Antibody: 99% (anti-HCV-cAg) [113,114] NAT: 70.7–90.2% [111], 99.9% (Procleix Ultrio) [107]	Antibody: 99.2% (anti-HCV-cAg) [113,114] NAT: High [111], 98.1% (Procleix Ultrio) [107]
Hepatitis E virus (HEV)	Widespread [115]	Antibody/NAT	NAT: 5.9–114 copies/ml (MP-NAT), 47.3–226 copies/ml (ID-NAT) [116] based on 1 IU/ml = 1.25 copies/ml [117]	NAT: ≥5.8 copies/ml [118] based on 1 IU/ml = 1.25 copies/ml [117]	Antibody: 72–98% [119] NAT: High. Varies from 5.9 copies/ml (Real-Star HEV RT-PCR) to 114 copies/ml (Ceeram) for MP-NAT and from 47.3 copies/ml (Real-Star HEV RT-PCR) to 226 copies/ml (ampliCube HEV RT-PCR) for ID-NAT [116]	Antibody: 78–96% [119] NAT: High [116]

Emerging Infectious Diseases and Blood Safety: Modeling the Transfusion-Transmission Risk

Philip Kiely^{a,b,*}, Manoj Gambhir^b, Allen C Cheng^{b,c}, Zoe K McQuilten^b, Clive R Seed^a, Erica M Wood^b

^a Australian Red Cross Blood Service, Melbourne, VIC, Australia

^b Department of Epidemiology and Preventive Medicine, School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne, VIC, Australia

^c Department of Infectious Diseases, Alfred Health, Australia

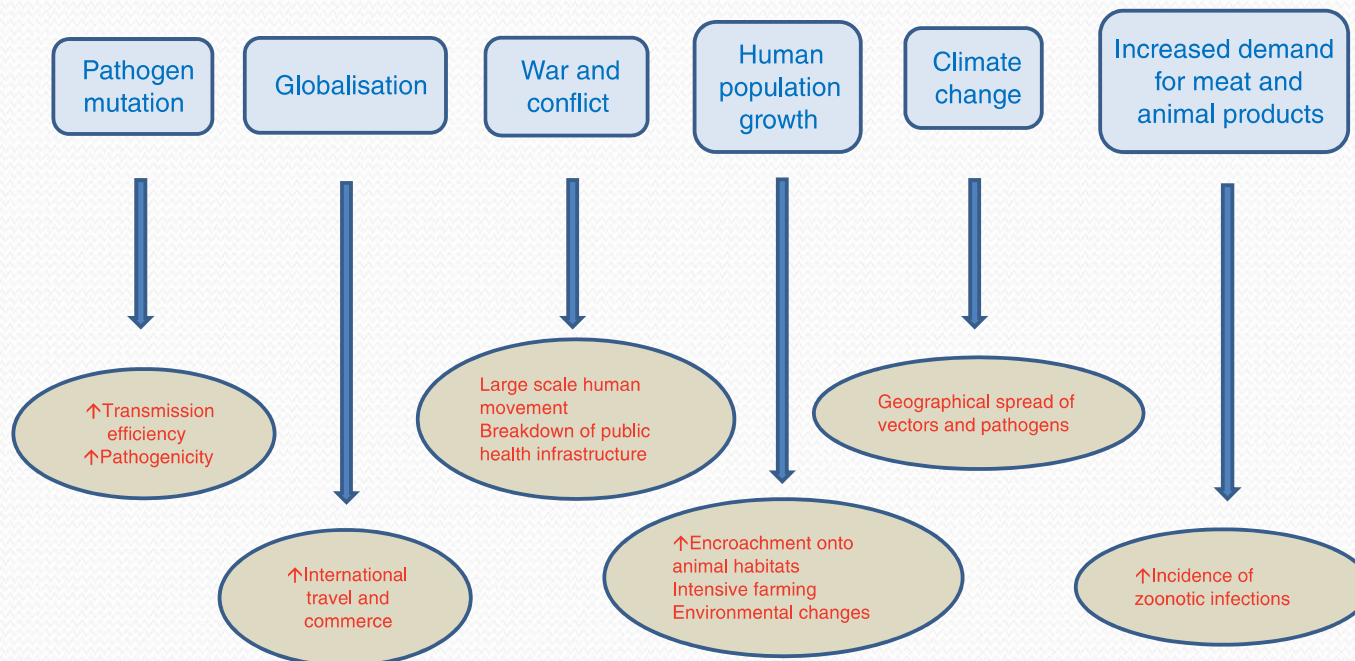


Fig. 1. Why we can expect more EID outbreaks.

Table 1

Assumptions and limitations of the Biggerstaff-Petersen and EUFRAT models

	Assumptions common to both models	Additional assumptions for the BP model	Additional assumptions for EUFRAT
Assumptions related to reported case numbers	• Reported incident infections represent all symptomatic infections.	• Symptom onset dates for reported (symptomatic) cases are similar to asymptomatic infections.	
Assumptions related to blood donor characteristics	• Donation frequency is constant throughout the period of observation • All donors have the same risk of infection, which is constant, during the period of observation. • Asymptomatic infection does not affect the donation behavior of donors.	• Donors have the same risk of infection as the general population. • Blood components from viremic blood donors transmit infection with 100% efficiency. • Donors with symptomatic infections either would not present to donate or would be excluded from donating.	
Assumptions related to infection	• Likelihood of detection of infectious donors by the predonation questionnaire is constant throughout the infectious period. • Historically estimated asymptomatic/symptomatic infection ratio and viremic periods are applicable to the study population and remain constant during period of observation. • Relative timing and duration of viremia are independent of symptom onset time. • Duration of viremia is the same for both symptomatic and asymptomatic cases.		• Risk from traveling donors is based on the duration of visit to outbreak/endemic area and time from departure to donating. • Traveling donors have the same risk of infection as local inhabitants in outbreak/endemic area. • The proportion of donors that develop chronic infections is constant during period of observation.
Limitations	• Input parameters required for both models are often not well defined and contribute to the inherent uncertainty of the models.	• To perform the statistical resampling in the BP model, the dates of symptom onset for reported incident cases are required. • The BP model does not take into account the reduction in TT risk related to efficiency of transmission by transfusion, pathogen reduction/inactivation due to blood processing and storage, and recipient immunity.	• A number of parameters in the EUFRAT model, including the difference in risk of infection between donors and the general population, the proportion of symptomatic cases in the general population that do not seek health care or are misdiagnosed, and the TT efficiency of infected end products and the level of immunity in the general population, are typically unknown for EID agents.

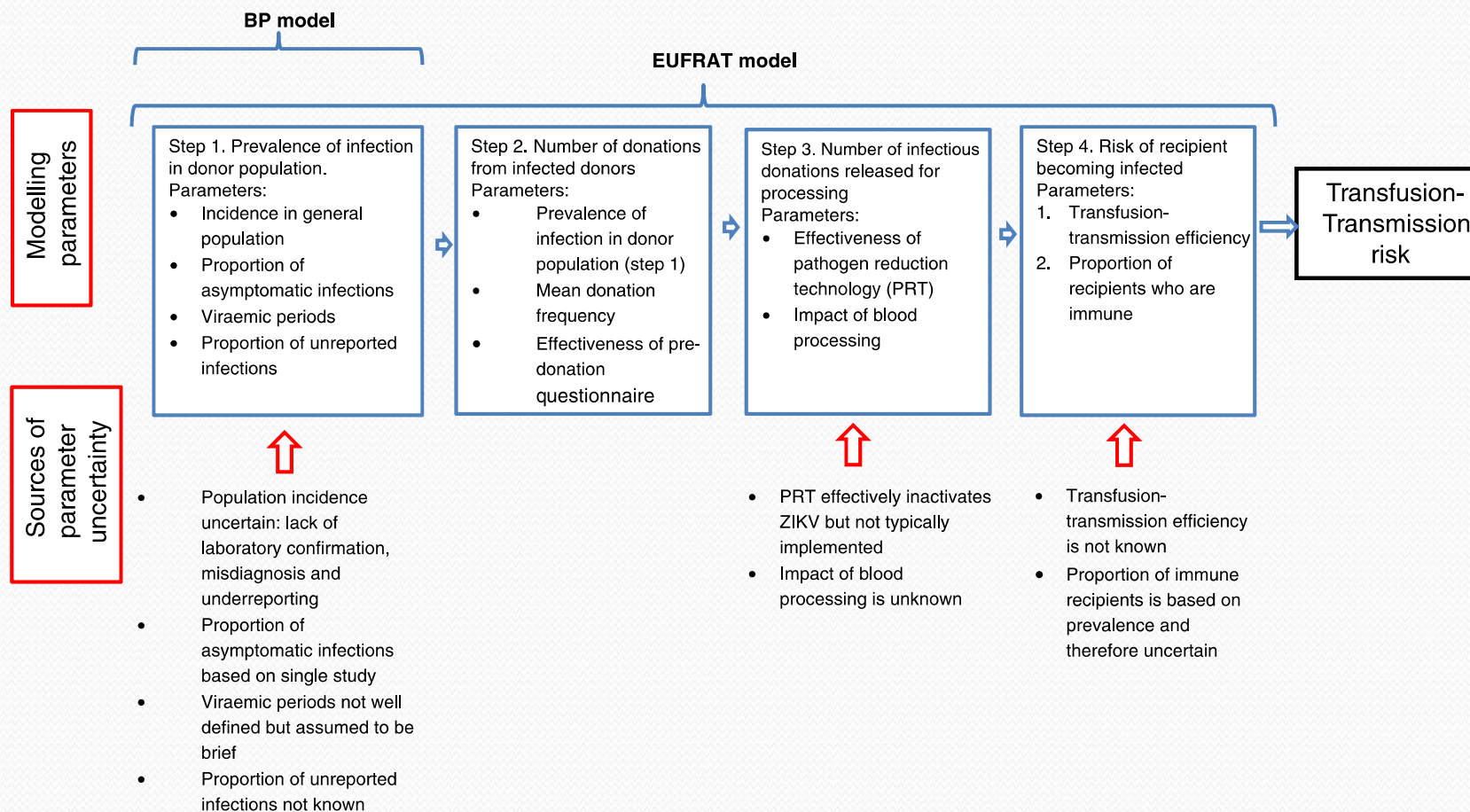


Fig. 2. ZIKV risk modeling parameters and sources of uncertainty.

Table 2

Applications of the Biggerstaff-Petersen model for estimating transfusion-transmission risk

Pathogen	Country (date of outbreak)	Formula/resampling ^a	Comments	Reference
Chikungunya virus (CHIKV)	La Reunion Island (2005-2007)	Formula	• Proportion of asymptomatic infections based on local seroprevalence data • Estimate of symptomatic cases accounts for cases who did not consult a GP. • Risk estimates did not take into account uncertainty of key parameters. • Estimates of CHIKV viremic periods based on DENV • Incidence based on clinical definition which may be an overestimate due to misdiagnosis of cases not due to CHIKV	[83]
Dengue virus (DENV)	Australia (2004)	Formula	• Risk modeling used to monitor changes in risk over time	[82]
Dengue virus (DENV)	Australia (2008-2009)	Formula	• Mean donation frequency used to estimate number of infectious donations • Estimated proportion of asymptomatic infections based on the seroprevalence data in outbreak area • Assumed donors who became symptomatic within a few days after donating would notify the blood service, and donation would be discarded	[57]
Chikungunya virus (CHIKV)	Italy (2007)	Resampling	• Risk contribution for donors in the 2-d presymptomatic period was regarded as negligible and therefore excluded from modeling	[85]
Hepatitis A virus (HAV)	Latvia (2008)	Formula	• Model incorporated seroprevalence (immunity level) in general Latvian population • Modeling restricted to individuals over 18 y (blood donor eligibility) • Accounted for ALT testing of donors and deferral if levels are high (>90 IU/L) • Did not take into account exclusion of donors who have a history of contact with HAV-infected individuals	[86]
Chikungunya virus (CHIKV)	Thailand (2009)	Formula	• Modeled risk estimate of asymptomatic viremic donors was higher than indicated by donor screening.	[84]
Ross River virus (RRV)	Australia (2004)	Formula	• Duration of RRV viremia in humans based on mouse model	[87]
Ross River virus (RRV)	Australia (2013-14)	Formula	• Demonstrated changing risk levels geographically and over time • Duration of RRV viremia in humans based on mouse model	[88]

^a Refer to text for details.

Nuevos Agentes Emergentes....

Table 2

Emerging blood-transmissible pathogens.

Recently emerging pathogen	Pathogen structure/classification	Year of emergence	Mode of transmission	References
Bas Congo virus	Enveloped; rhabdovirus	2009	Direct contact (human-human and zoonotic), nosocomial	[167]
Huaiyangshan Bunyavirus	Enveloped; bunyavirus	2010	Direct contact (human-human), vector-borne, blood-borne, airborne (potentially)	[168,169]
Influenza H5N1	Enveloped; orthomyxovirus	2005	Airborne, direct contact (human-human and zoonotic)	[170-172]
Influenza H7N9	Enveloped; orthomyxovirus	2012	Direct contact (zoonotic and potentially human-human), airborne	[172,173]
Lujo virus	Enveloped; arenavirus	2008	Airborne, direct contact (human-human and zoonotic), nosocomial, blood-borne (potentially)	[174,175]
Marseillevirus ^a	Marseillevirus	2010	Blood-borne, faecal-oral (?)	[176,177]
MERS coronavirus	Enveloped; coronavirus	2013	Airborne, direct contact (human-human and zoonotic), nosocomial	[178,179]
SARS coronavirus	Enveloped; coronavirus	2003	Faecal/oral, airborne, direct contact (human-human and zoonotic), nosocomial	[180-182]
NJ polyomavirus	Non-enveloped polyomavirus	2014	Direct contact, saliva, blood?	[183]

^a Unconfirmed – may have been the result of laboratory contamination [184].

Blood Reviews 30 (2016) 35–48

¿Buscar o No Buscar?

Perspective

International travel and blood donation: risks and restrictions

Gerard Flaherty, MD^{1,2*}, Brendan Moran¹, and Patrick Higgins¹

¹School of Medicine, National University of Ireland Galway, University Road, Galway, Ireland and ²School of Medicine, International Medical University, Bukit Bintang, Kuala Lumpur, Malaysia

*To whom correspondence should be addressed. Tel: +353 91495469; Fax: +353 91494540; Email: gerard.flaherty@nuigalway.ie

Editorial decision 16 January 2017; Accepted 17 January 2017

International travel is challenging the traditional belief in a zero-risk paradigm for blood transfusion safety and deserves a more balanced approach.²⁸ However, we must not adopt a complacent attitude since the infectious threat to safety of the blood supply continues to evolve and, as seen with the emergence of new areas of active Zika virus transmission, can have the potential for significant harm.²⁹ An evidence-based assessment of risks and benefits, in combination with the use of highly sensitive geo-medically selected laboratory screening methods, is necessary in order to safeguard blood donations, while not excluding the growing community of international travellers from this noble and potentially life-saving civic act.

Table 1. Selected infectious diseases with risk of transfusion-associated transmission

Disease	Global distribution	Vaccine	Preventive measures	Blood donation guidelines	
				Infected	Travel to endemic area
West Nile Disease	• Widespread in temperate and tropical regions • Epidemics reported from the USA	No vaccine	• Avoid mosquito bites using repellents, limiting skin exposure and avoiding hours when they are most active • Use air conditioning and install mosquito screens in the home	Defer for 6 months after full recovery	Defer for 28 days after return
Yersiniosis	Most common in northern Europe, Canada and Japan low risk for travel to developing countries	No vaccine	• Avoid eating raw or undercooked pork • Only drink pasteurised milk • Use separate chopping boards for meat and other foods • Wash hands with soap and water after handling raw meat or animal contact • Dispose of animal faeces in sanitary manner	If symptoms suggestive of Yersinia infection, defer for 28 days following full recovery	No guidelines
Hepatitis E	Wide distribution, but highly endemic in Asia, Middle East, sub-Saharan Africa and Mexico	Vaccine only available in China since 2012	• Maintain good sanitation • Avoid unpurified water when travelling	Defer for 12 months after recovery or sexual contact with infected persons	No guidelines
Babesiosis	• Northeastern and Midwestern USA, central and southern Europe and Australia • Isolated cases in Africa and Asia	No vaccine	• Avoid tick-infested areas • Minimise skin exposure • Walk on cleared trails • Apply repellents to skin and clothing • Conduct a full body exam after being outdoors and remove any ticks	Defer permanently	No guidelines
Leishmaniasis	Found in tropics, subtropics and southern Europe	No vaccine	• Avoid outdoor activities, especially between dusk and dawn • When outdoors, use insect repellent and minimise exposed skin	Defer permanently	If in endemic area for an extended period, defer for at least 12 months after return

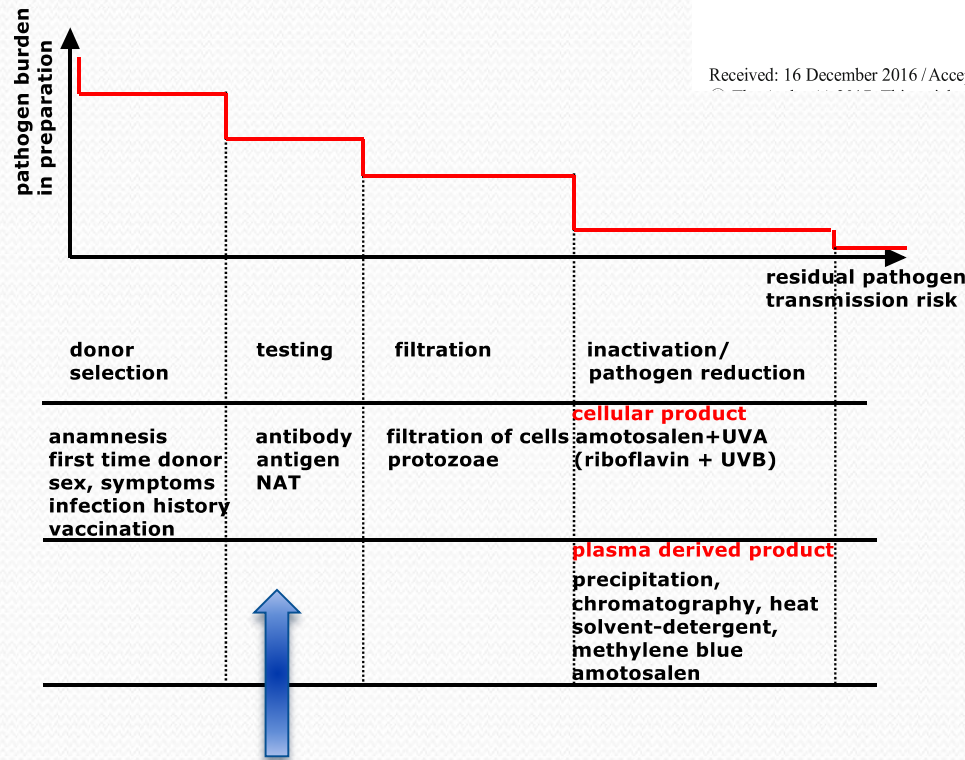
REVIEW ARTICLE

Prevención...

Pathogen reduction/inactivation of products for the treatment of bleeding disorders: what are the processes and what should we say to patients?

Giovanni Di Minno¹ · David Navarro² · Carlo Federico Perno³ · Mariana Canaro⁴ · Lutz Gürtler⁵ · James W. Ironside⁶ · Hermann Eichler⁷ · Andreas Tiede⁸

Received: 16 December 2016 / Accepted: 22 May 2017 / Published online: 18 June 2017



Universales v/s locales.

- Gran rol de entrevista para selección de donantes.
- Pesquisa de agentes habituales (locales).
- Agentes emergentes aun no se sabe su impacto (VHE), por determinar tamizaje.
- Técnicas habituales de inactivación para bacterias y algunos virus son útiles.
- Regulado por Normas Nacionales e Internacionales vigentes (OMS)

Mensaje a la casa...

- Infecciones emergentes son múltiples, pero cada una es distinta en riesgo para el Chileno
- Múltiples nuevos agentes se han ido identificando como transmisibles por sangre.
- VHE es un agente emergente, asintomático en gran mayoría, sin exámenes de tamizaje...RIESGO
- Malaria Evitar los sujetos en riesgo (viaje a zonas endémicas)
- Debe valorarse nuevas técnicas como criterios de selección de donantes...¿Migrantes y viajeros?
- Necesidad de evaluar tamizajes en forma periódica y multi disciplinaria (varios enfoques).



MUCHAS GRACIAS....

