

Experiencia de uso de Nat en Donantes de Sangre

Dra. Carolina Prieto

SOCHIHEM
Capítulo Med. Transfusional
21 de marzo 2023

www.formatoclinico.cl



Hospital DIPRECA

369 Camas, es un centro de alta complejidad

34 camas de paciente crítico e intermedios

Acreditado desde 2019

Población de usuarios 280k

Hospitalización

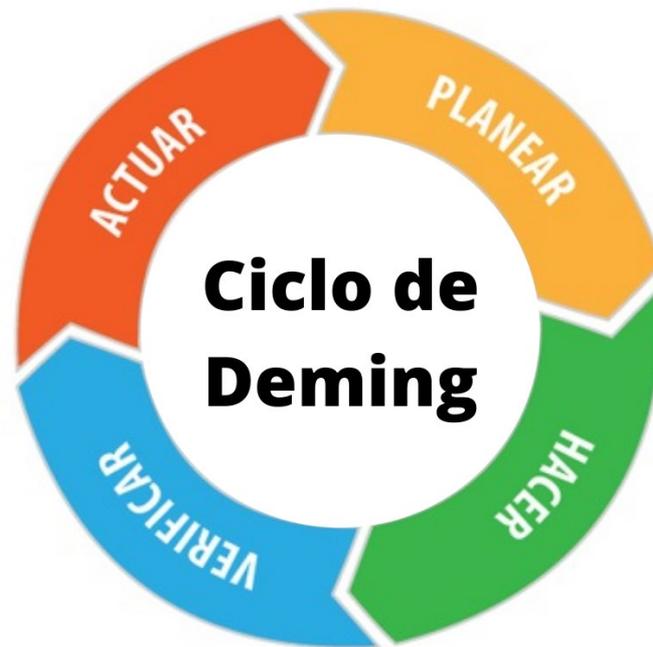
- Ambulatorio (med curativa)
- Medicina preventiva

Oncología-Cardiología-
Neurología-Ortopedia

62% adulto mayor (>60 años)



¿Qué desafíos fuimos enfrentando en la implementación de tamizaje molecular?



Puntos

Historia del NAAT en donantes

Tomar conocimiento del tamizaje y posibilidades del mercado

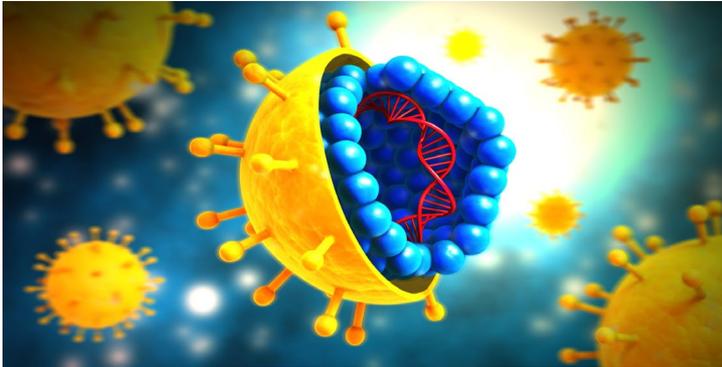
Lograr la aprobación. programar la compra de reactivos y preparar licitación

Licitar, evaluar e implementar

Covid19

Resultados y balance

Discusión y próximos pasos



[Esta foto](#) de Autor desconocido está bajo licencia [CC BY](#)



Importancia de NAT y por qué es clave para garantizar la seguridad transfusional ?

Ejemplo de cómo el NAT reduce el período de ventana en VIH, VHB y VHC

Detection of HIV-1



Detection of HCV



Detection of HBV



Busch et al. Transfusion.2005;45(2):254-264.

Kleinman and Busch. Transfusion. 2006;36:S23-S29 .

NAT se utiliza con **mayor frecuencia para HIV, HBV y HCV**, pero también con menor frecuencia para WNV, Zika, B19V, VHA, VHE, Chikungunya, Dengue y Babesia.

Historia del tamizaje molecular

Transfus Med Hemother 2019;46:67–75 73 DOI: 10.1159/000496749

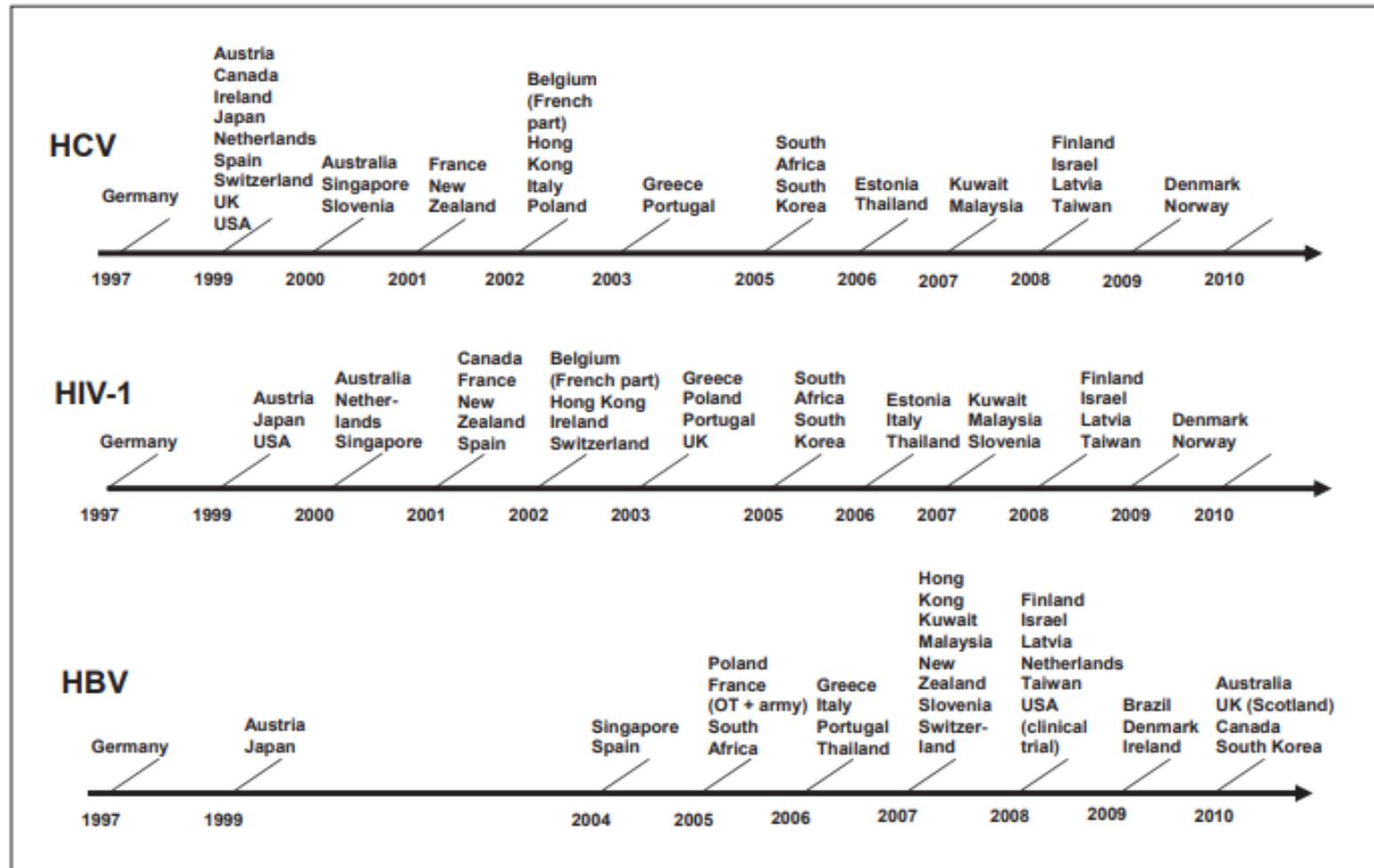


Fig. 1. Timetable of the introduction of NAT blood donation testing by virus and country up to 2010. Thirty-three countries and 1.15 billion populations were covered. © John Wiley and Sons, reproduced with kind permission from Roth et al. [32].



Tomar conocimiento del tamizaje y posibilidades del mercado-historia

- **1980's** : SIDA no tenía cura y Hepatitis B era un riesgo transfusional alto en población Hemofílica. 1:260K (aceptable...)
- **Alemania**: 1500 hemofílicos infectados por HIV y publicaciones en periódicos gatilló una acción al respecto y se generaron leyes para proteger a la población. Los costos de ello fueron secundarios.
- **Francia** 4k hemofílicos infectados
- **USA** 10k
- **Italia, España, UK**: 1300 c/u aprox
- Productos derivados del plasma eran un riesgo importante

90's

Técnica manual
Pool de 96 muestras
Contaminación+++

PCR en tiempo real
Automatización
Estandarización regulada

Mutaciones de HIV causaron
FN. Se implementaron 2
targets en el diseño

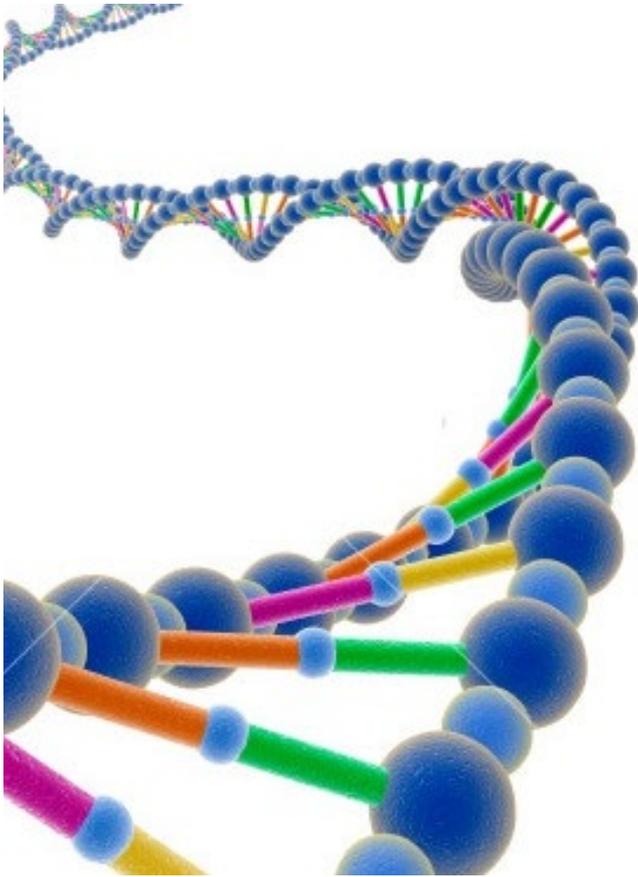
1999 WNV epidemia en New
York. Se implementaron
tamizajes de minipool y
single

- 2018-2019: Tamizaje de VHE en UK, Irlanda, Países Bajos y Suiza. Alemania en 2019 empezó obligatorio.
- Virus emergentes: CMV, Chikungunya, Dengue, y más reciente ZIKA
- Ha apoyado a conocer mejor la epidemiología, tiempos de replicación, ventanas serológicas, carga viral mínima infectante de las infecciones

Table 1. Yield of blood donation NAT testing worldwide since introduction and in 2008

Virus	Period	Tested donations, <i>n</i>	NAT-only positives, <i>n</i>	NAT-only positives/million	Rate 2008/total
HIV	total	272,520,696	244	0.90	2.14
	2008	37,356,757	72	1.93	
HCV	total	303,196,074	680	2.24	0.83
	2008	37,095,225	69	1.86	
HBV	total	114,286,214	1,884	16.48	0.52
	2008	19,887,649	169	8.50	

From Roth et al. [32].



Nucleic acid amplification testing (NAAT)

- Modifico la estadística de contagio:
 - VIH: 1 de 500.000 a 1 de 2 millones.
 - VHC: 1 de 100.000 a 1 de 2 millones.
- Casos de contagio son inusuales y solo se maneja de manera estadística desde la inclusión de esta prueba.
- El riesgo de contagio no es cero, por el periodo de ventana.
- Se han reportado hasta la fecha 4 casos de VIH y muchos de VHC desde la inclusión de NAAT. (USA)

Cada vez más países hacen

NAT



Biggest LATAM countries NAT Adoption status

Country	Annual number of donations ¹	% of donations screened by NAT ²	Number of donations screened by NAT ²
Brazil	3,860,850	100%	3,860,850
Mexico	2,394,836	30%	718,451
Argentina	1,104,532	47%	519,130
Colombia	830,291	18%	150,000
Chile	265,653	4%	11,954
Ecuador	249,353	100%	249,353
Paraguay	77,389	90%	75,000
All LATAM	10,466,448	56%	5,910,200

1) Organización Panamericana de la Salud. Suministro de sangre para transfusiones en los países de América Latina y el Caribe 2016-2017. Washington, D.C. OPS; 2020.

2) Roche interna data (mixed data from 2017-2020)

Aumento de la seguridad sanguínea

NAT y las diferentes causas de contaminación viral en una transfusión sanguínea

VENTANA HIV

Table 1. Prevalence and NAT yield for HIV and HCV in Brazil, 2010–2013

Blood bank region	Number of blood donations tested	HIV				HCV			
		Prevalence ¹		NAT yield ²		Prevalence ¹		NAT yield ²	
		<i>n</i> ³	IC 95%	<i>N</i> ⁴	IC 95%	<i>n</i> ³	IC 95%	<i>N</i> ⁴	IC 95%
Southeast	1 672 845	639	38.20 (35.29–41.28)	5	2.99 (0.97–6.98)	793	47.40 (44.16–50.82)	2	1.20 (0.14–4.32)
South	466 645	285	61.07 (54.19–68.59)	2	4.29 (0.52–15.50)	196	42.00 (36.33–48.31)	1	2.14 (0.05–11.90)
North	166 529	292	175.34 (155.81–196.65)	4	24.00 (6.54–61.50)	116	69.66 (57.56–83.55)	0	0.00 (0.00–22.20)
Northeast	472 775	271	57.32 (50.70–64.57)	2	4.23 (0.51–15.30)	281	59.44 (52.69–66.81)	0	0.00 (0.00–7.80)
Central-West	188 381	245	130.06 (114.28–147.40)	0	0.00 (0.00–19.60)	229	121.56 (106.33–138.37)	0	0.00 (0.00–19.60)
Total	2 967 175	1732	58.37 (55.66–61.19)	13	4.38 (2.33–7.49)	1615	54.43 (51.81–57.15)	3	1.01 (0.21–29.50)

¹Per 100 000.

²Per million.

³The number of cases positive by NAT or serological testing.

⁴The number of yield cases (NAT-positive and negative on serological testing).

PETRY A, KUPEK E, GENOVEZ G, MARTINS JT, BARBAN GB. Transfusion Medicine, 2015, 25:125-7.

1:228.000 donaciones en periodo de ventana escapan a la serología

Aumento de la seguridad sanguínea NAT y las diferentes causas de contaminación viral en una transfusión sanguínea

VENTANA HCV

Table 1. Prevalence and NAT yield for HIV and HCV in Brazil, 2010–2013

Blood bank region	Number of blood donations tested	HIV				HCV			
		Prevalence ¹		NAT yield ²		Prevalence ¹		NAT yield ²	
		<i>n</i> ³	IC 95%	<i>N</i> ⁴	IC 95%	<i>n</i> ³	IC 95%	<i>N</i> ⁴	IC 95%
Southeast	1 672 845	639	38.20 (35.29–41.28)	5	2.99 (0.97–6.98)	793	47.40 (44.16–50.82)	2	1.20 (0.14–4.32)
South	466 645	285	61.07 (54.19–68.59)	2	4.29 (0.52–15.50)	196	42.00 (36.33–48.31)	1	2.14 (0.05–11.90)
North	166 529	292	175.34 (155.81–196.65)	4	24.00 (6.54–61.50)	116	69.66 (57.56–83.55)	0	0.00 (0.00–22.20)
Northeast	472 775	271	57.32 (50.70–64.57)	2	4.23 (0.51–15.30)	281	59.44 (52.69–66.81)	0	0.00 (0.00–7.80)
Central-West	188 381	245	130.06 (114.28–147.40)	0	0.00 (0.00–19.60)	229	121.56 (106.33–138.37)	0	0.00 (0.00–19.60)
Total	2 967 175	1732	58.37 (55.66–61.19)	13	4.38 (2.33–7.49)	1615	54.43 (51.81–57.15)	3	1.01 (0.21–29.50)

¹Per 100 000.

²Per million.

³The number of cases positive by NAT or serological testing.

⁴The number of yield cases (NAT-positive and negative on serological testing).

PETRY A, KUPEK E, GENOVEZ G, MARTINS JT, BARBAN GB. Transfusion Medicine, 2015, 25:125-7.

**1:1.000.000 donaciones en
periodo de ventana escapan a
la serología**

Aumento de la seguridad sanguínea

NAT y las diferentes causas de contaminación viral en una transfusión sanguínea

- **Durante 2010 y 2011 75,200 donantes fueron evaluados con NAT en 2 centros privados de Buenos Aires. De las 74,838 muestras negativas por serología, 2 (0.0026%) resultaron positivas al emplearse NAT: una para HIV y otra para HCV**

Flichman D, Blejer J, Livellara B, Re V, Bartoli S y cols: Prevalence and trends of markers of hepatitis C virus, hepatitis B virus and human Immunodeficiency virus in Argentine blood donors. Infectious diseases 2014, 14:218.

- **Fundación Banco Central de Sangre de Córdoba: Noviembre de 2006 a Abril 2016 fueron evaluados 205.388 donantes para HIV y HCV y 168.215 para HBV con estos resultados:**

MP-NAT (pool de 6 muestras): HIV 155/205.388 (0.075%)

HCV 106/205.388 (0.05%)

HBV 76/168.215 (0.045%)

Blanco S, Balangero M, Valle M, Montini O, Carrizo L y cols: Usefulness of nucleic acid testing to reduce risk of hepatitis B virus transfusion-transmitted infection in Argentina: high rate of recent infections. Transfusion. 2016

Lograr la aprobación, programar la compra de reactivos y preparar licitación

Objetivos:

- Eliminar papel
- Mejorar la eficiencia y seguridad transfusional
- Cambio en la forma de trabajo en donantes, centro de sangre y transfusión

Reingeniería:

- Cambio de sistema informático
- Incorporación de tamizaje Molecular
- Tamizaje serológico
- Remodelación planta física



Con los antecedentes internacionales y el aumento de ETS en Chile en últimos años respaldamos el poder contar con el tamizaje molecular de HIV-HBV-HCV



2018-Plan de compras
2019-licitación pública

ELABORAR MEDIDAS CORRECTIVAS Y PREVENTIVAS DE EVENTOS ADVERSOS



Medidas Preventivas

Incorporación de tamizaje molecular de donantes con VHB/VHC/VIH en pool con PCR automatizada

MOLECULAR AUTOMATIZADO

- COMPLEMENTA LA SEROLOGÍA
- DETECTA PRESENCIA DE DNA Y ARN VIRAL
- ACORTA PERIODOS DE VENTANA
- MAYOR SEGURIDAD TRANSFUSIONAL

Virus	Window Period cobas® TaqScreen MPX Test, v2.0 (approx. days) *		
	IDT	MP6	MP24
HIV	5.8	8.0	9.7
HCV	2.8	3.9	4.8
HBV	10.0	16.7	21.8



Implementación



Planta física

- Rediseño completo
- Cambio en flujos de trabajo



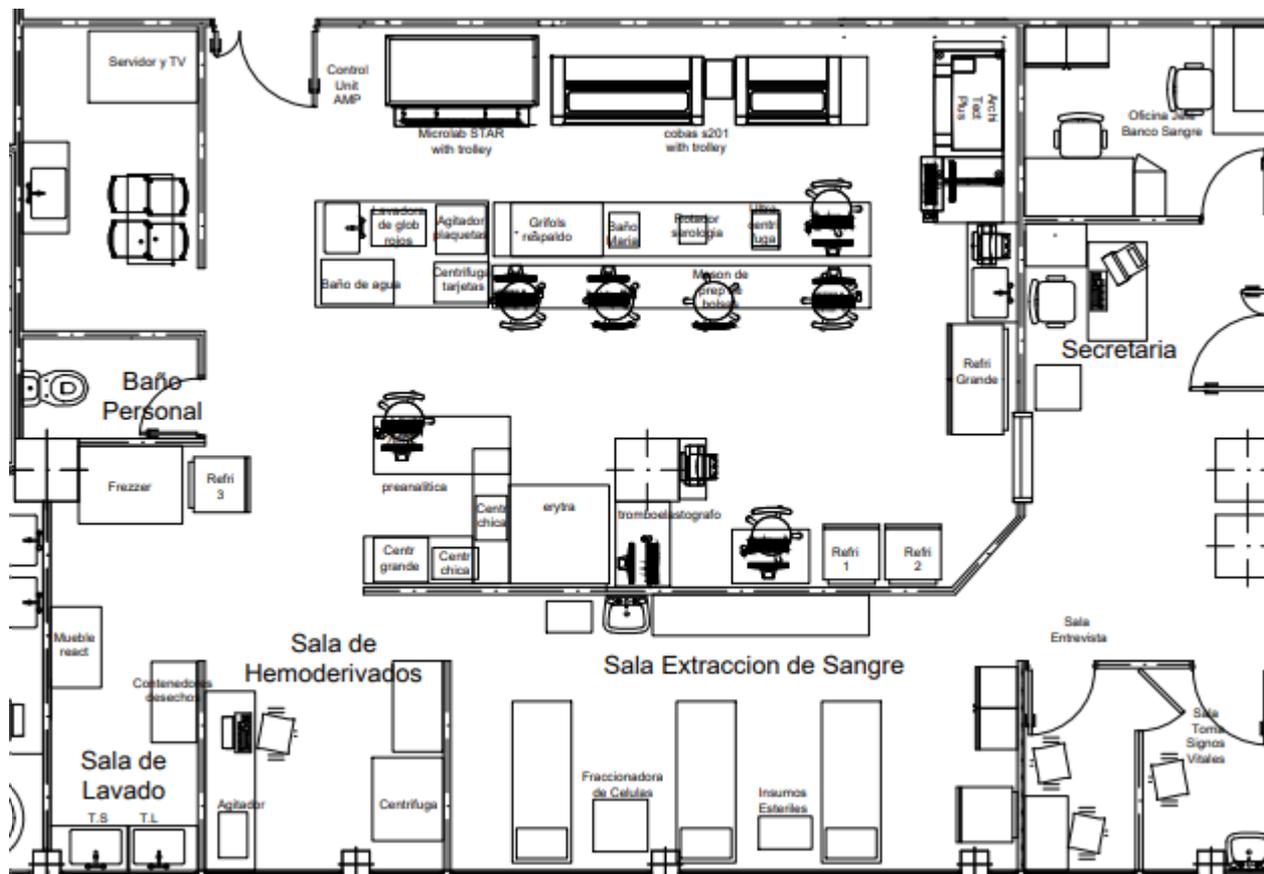
Instalación equipos

- Verificación
- Capacitación profesionales
- Protocolo con ISP
- Reglas de libración



Puesta en marcha

- Contaminación
- Días/horarios procesamiento
- Rodaje de 6 meses



Implementación



Planta física

- Rediseño completo
- Cambio en flujos de trabajo



Instalación equipos

- Verificación
- Capacitación profesionales
- Protocolo con ISP
- Reglas de libración



Instituto de Salud Pública
Ministerio del Salud
Gobierno de Chile

FORMULARIO DE ENVIO DE MUESTRA PARA CONFIRMACION DE VIH

RG-08-243.01 Versión:4 Fact: 24-05-2019

1. **DATOS DEL PACIENTE**

Clave: VGS 040795 892 - 0 RUT: 19080892-0

Edad: 23 Sexo: Femenino Masculino Nacionalidad: CHILENA

Clasificación: Donante ETS Hospitalizado Embarazada Consulta Espontánea-APS
 Campaña Extramuro Otra Clasificación

2. **PROCEDENCIA** Cod. Establecimiento

Profesional Responsable: T.M. LUZ IRENE AGUIRRE AGUILA

Hospital / Laboratorio: HOSPITAL DIPRECA

Unidad: BANCO DE SANGRE RUT: 61513093-6

Dirección: MITAL APOQUINDO 1200

Región: METROPOLITANA Comuna: LAS CONDES

Fono: 229517128 Mail: SECRE_BANCOSANGRE@HOSPITALDIPRECA.CL

3. **DATOS DE LA MUESTRA**

Fecha de Obtención: 07-06-2019 Hora

Tipo de muestra: Suero Plasma Sangre con Anticoagulante EDTA

Cod. Sur'VIH

USO INTERNO
INSTITUTO DE SALUD PUBLICA
Fecha Recepción/Hora Recepción

Timbre

4. **TECNICA REALIZADA**

4.1 **Técnica Visual** Lote Vencimiento

4.2 **Técnica Instrumental**

Architect: HIV Ag/Ab Combo Otra

Reactividad Cut-Off

1.15 S/CO	1.0 S/CO	Lote	96253100
1.10 S/CO	1.0 S/CO	Vencimiento	20-10-2019
0.91 S/CO	1.0 S/CO		



Implementación



Planta física

- Rediseño completo
- Cambio en flujos de trabajo



Instalación equipos

- Verificación
- Capacitación profesionales
- Protocolo con ISP
- Reglas de libración

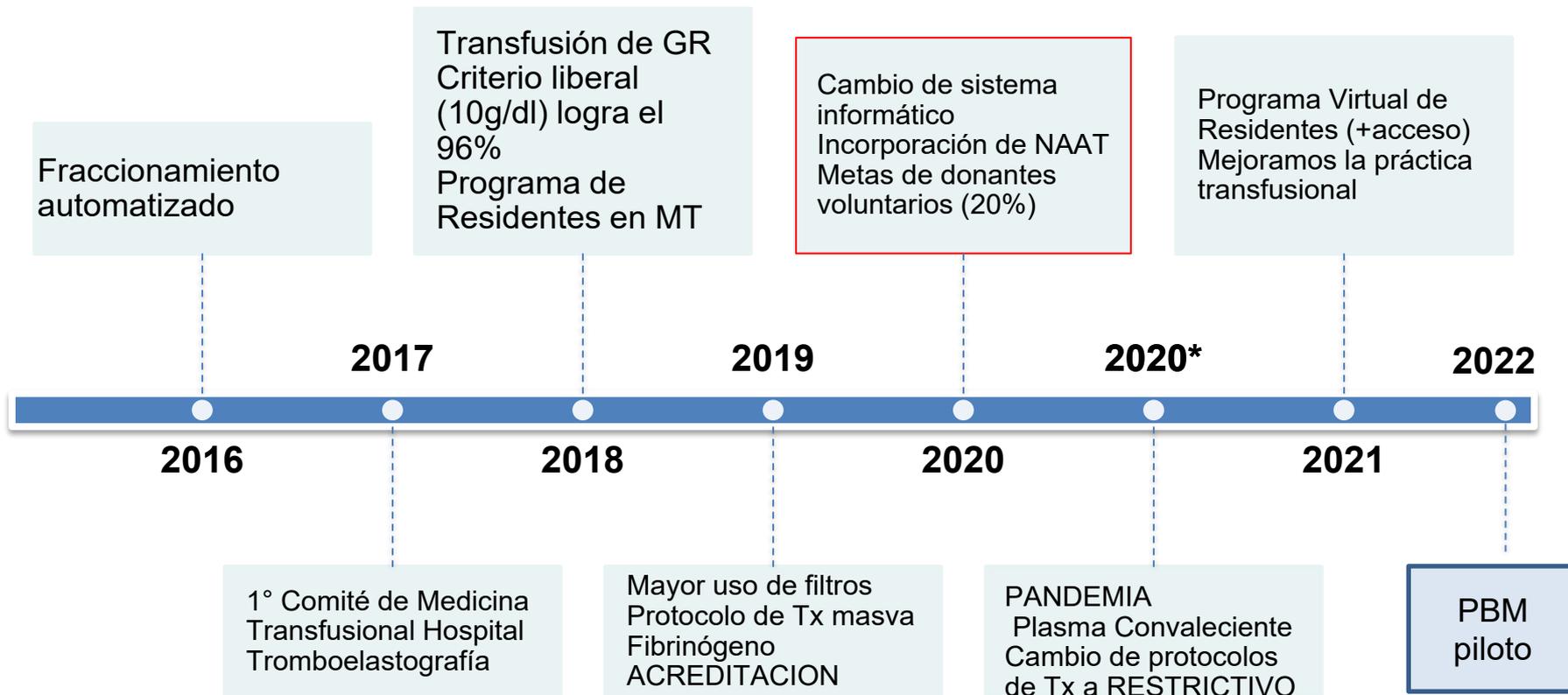


Puesta en marcha

- Contaminación
- Días/horarios procesamiento
- Rodaje de 6 meses

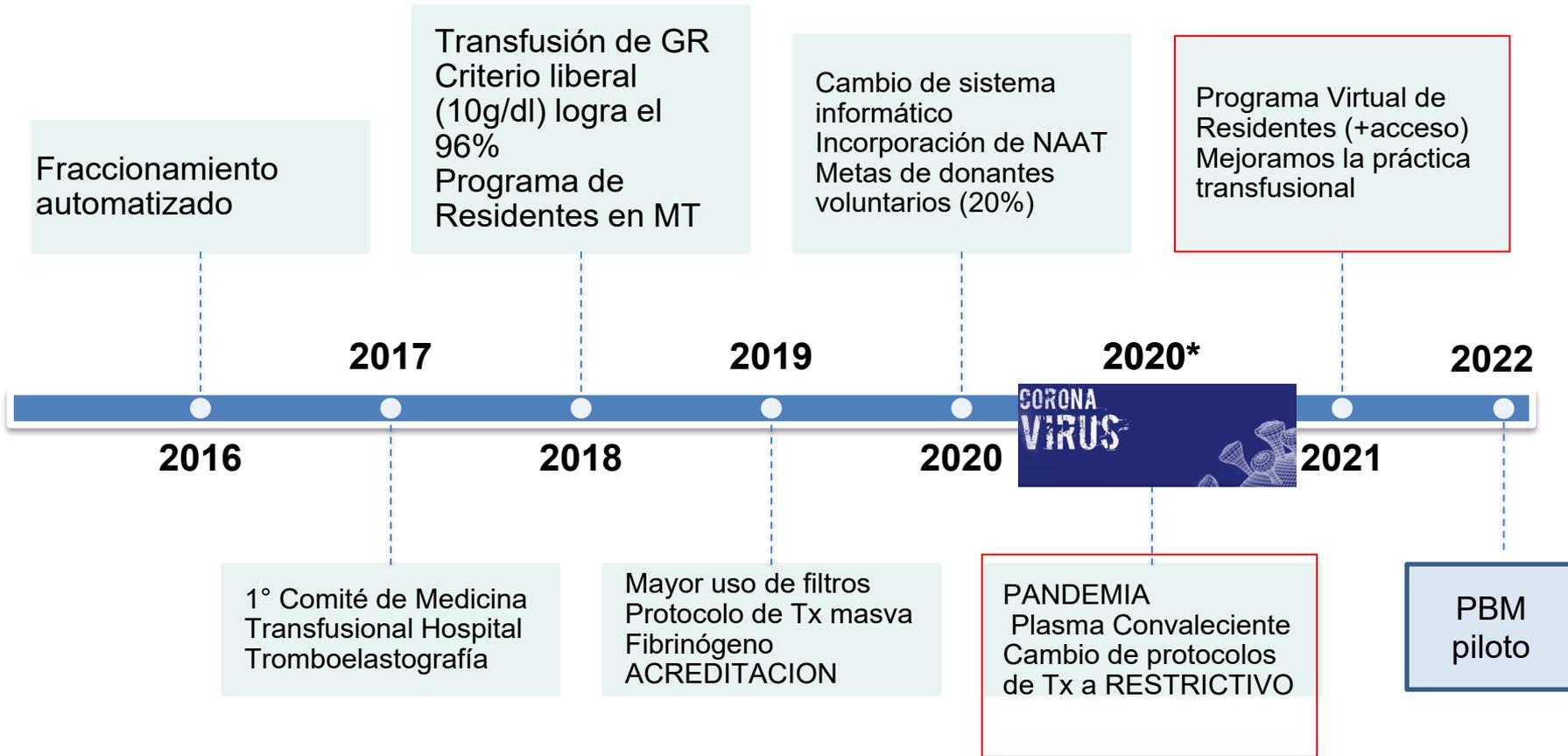
Línea de tiempo: Historia BS HOSDIP

- Banco de sangre abierto desde el inicio del Hospital década de 1980's
- Equipo muy competente, innovador y a la vanguardia



Línea de tiempo: Historia BS HOSDIP

- Banco de sangre abierto desde el inicio del Hospital década de 1980's
- Equipo muy competente, innovador y a la vanguardia



Resultados 2020-2023

- Gentileza de Verónica Bustamante-Celia Gamonal

VIH

		NAAT		
		Positivos	Negativos	Total
Serología	Positivos	3	5	8
	Negativos	0	8370	8370
	Totales	3	8375	8378
5 FP con Serología				
Concordancia 100% con resultados ISP				

Resultados 2020-2023

- Gentileza de Verónica Bustamante-Celia Gamonal

VHB

		NAAT		Total
		Positivos	Negativos	
Serología	Positivos	1*	5	6
	Negativos	1	8371	8372
	Totales	2	8376	8378

1 FN por Serología, ISPCH repite serología, que da Negativa pero no hace PCR y entrega resultado como Negativo

5 FP por HbS Ag

* muestra positiva por ambas técnicas fue confirmada por ISPCH

Resultados 2020-2023

- Gentileza de Verónica Bustamante-Celia Gamonal

VHC

		NAAT		Total
		Positivos	Negativos	
Serologia	Positivos	2	18	20
	Negativos	1	8357	8358
	Totales	3	8375	8378

1 FN por serologia, enviado al ISP confirmado por B. Molecular ISP

18 Falsos positivos

Justificada la
implementación

Puntos importantes



El **NAT** y la **Serología** desempeñan **funciones complementarias** en la la seguridad sanguínea

NAT es la mejor prueba para detectar infecciones en fase aguda

El Ac es importante para detectar infecciones que pueden resolverse o tratarse (HIV-1, HCV)



Para el **HBV**, el NAT se utiliza para detectar infecciones **tanto tempranas como tardías (OBI)**



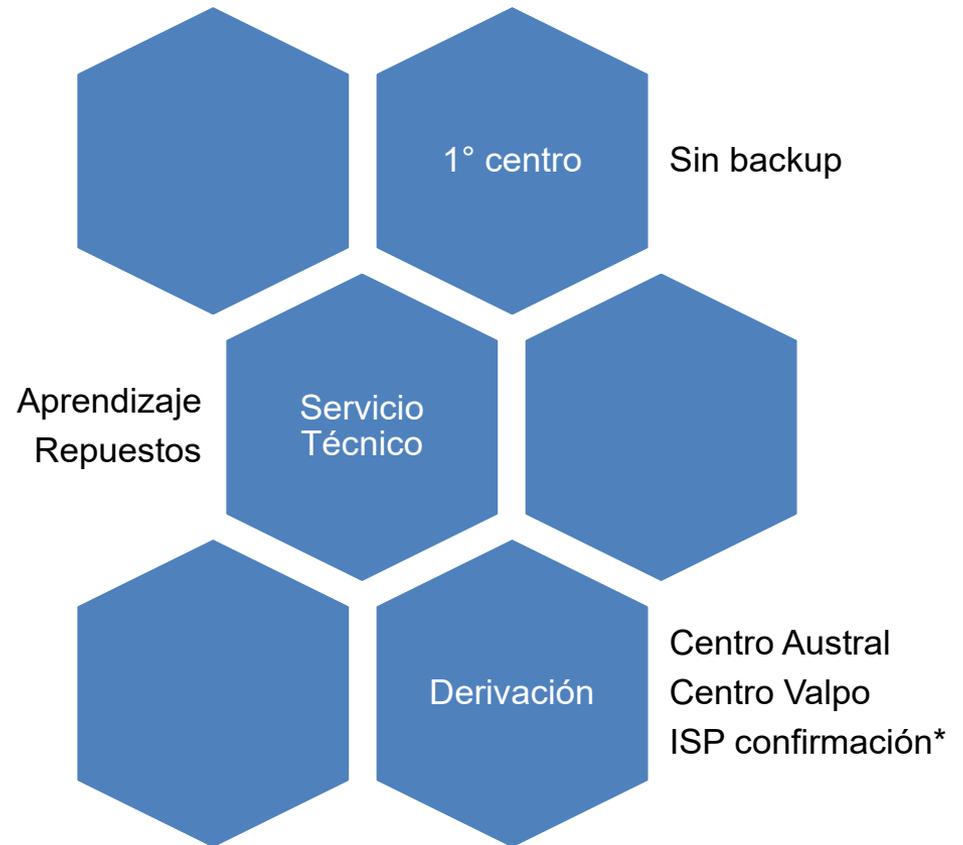
El **NAT** en **MP de 6** con una **prueba sensible** proporciona un **alto grado de cobertura tanto para infecciones tempranas como para OBI**

Las determinaciones IDT logran LOD más bajos
Ambas alternativas son adecuadas



Otros puntos

- Esperamos que más Centros se sumen
- Mejorar la seguridad transfusional en Chile





Pasos a seguir a futuro

- Ponerse al día como país
- Evaluar serología y detección antígenos si se implementa Nat
- HIV-Ag (p24) ya se ha dejado en muchos países con NAT generalizado
- HVC-Ag en Alemania se suspendió en 2004
- HBsAg se puede dejar si se cuenta con un método de NAT validado en donantes (detecta hepatitis crónica oculta por alto nivel de sensibilidad), aún se debate pero es factible, combinando con Ac anti core HBV
- A +20 años de la PCR en tiempo real automatizada la sangre tiene casi cero riesgo de infección viral. Son las bacterias la preocupación ahora.
- Se están evaluando Arrays, NGS, PCR isotérmica y digital en gotas para el screening también.
- Reducción de patógenos es la nueva herramienta adicional para evitar dañar al paciente: **NAT+Reducción de patógenos pueden hacer dispensable la serología...**

Camino lleno de experiencias...



Referencias

- History and Future of NAT Blood Donor Testing. *Transfus Med Hemother* 2019;46:67–75 DOI: 10.1159/000496749
- Detection of HIV-1 and HCV Infections among Antibody-Negative Blood Donors by Nucleic Acid–Amplification Testing Susan L. Stramer, Ph.D., Simone A. Glynn, M.D., M.P.H., Steven H. Kleinman, M.D., D. Michael Strong, Ph.D., Sally Caglioti, M.T. (A.S.C.P.), S.B.B., David J. Wright, Ph.D., Roger Y. Dodd, Ph.D., and Michael P. Busch, M.D., Ph.D., for the National Heart, Lung, and Blood Institute Nucleic Acid Test Study Group. *n engl j med* 351;8 www.nejm.org august 19, 2004
- Three-Year Experience in NAT Screening of Blood Donors for Transfusion Transmitted Viruses in Croatia Hana Safic Stanica Ivana Babica Margareta Maslovica Vesna Dogica Jasna Bingulac-Popovica Manuela Miletica Nina Jurakovic-Loncara Tomislav Vuka Maja Strauss-Patkoa Irena Jukica, *Transfus Med Hemother* 2017;44:415–420 DOI: 10.1159/000457965
- Impact of individual-donation nucleic acid testing on risk of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and hepatitis C virus transmission by blood transfusion in South Africa Marion Vermeulen, Nico Lelie, Wendy Sykes, Robert Crookes, Johanna Swanevelder, Lilian Gaggia, Martin Le Roux, Eben Kuun, Sam Gulube, and Ravi Reddydoi: 10.1111/j.1537-2995.2009.02110.x *TRANSFUSION* 2009;49:1115-1125.