



IECS

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLINICA Y SANITARIA

REPORTE DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Evaluación de técnicas de amplificación de ácido nucleico (NAT) para detección del virus de la inmunodeficiencia humana, Hepatitis C y Hepatitis B en bancos de sangre

**Assessment on nucleic acid amplification techniques
(nat) for human immunodeficiency, Hepatitis C and
Hepatitis B virus screening in blood banks**

Esta es una Actualización del
informe N° 37 de Diciembre 2004

Informe de Respuesta Rápida N°407

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / info@iecs.org.ar / www.iecs.org.ar

Junio de 2015

El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.

Autores

Dra. Anastasia Secco
Dr. Andrés Pichon-Riviere
Dr. Federico Augustovski
Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz
Dr. Ariel Bardach
Dr. Agustín Ciapponi
Dra. Analía López
Dra. Lucila Rey-Ares

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.

Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Informe de Respuesta Rápida N° 407

Evaluación de técnicas de amplificación de ácido nucleico (NAT) para detección del virus de la inmunodeficiencia humana, Hepatitis C y Hepatitis B en bancos de sangre.

Fecha de realización: Junio de 2015
ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. www.iecs.org.ar / info@iecs.org.ar

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS Y ECONOMÍA DE LA SALUD**

Dirección

Dr. Andrés Pichon-Riviere
Dr. Federico Augustovski

Coordinación

Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz

Investigadores

Dr. Ariel Bardach
Dra. Viviana Brito
Dr. Agustín Ciapponi
Dra. María Calderón
Lic. Daniel Comandé
Dr. Lucas Gonzalez
Dr. Akram Hernández Vásquez
Dr. Jorge Lombardo
Dra. Analía López
Dra. Dolores Macchiavello
Dra. Cecilia Mengarelli
Dr. Martín Oubiña
Dra. Lucila Rey Ares
Dra. Ruth Ruano Gandara
Dra. Anastasia Secco
Dra. Natalie Soto

Para Citar este informe:

Secco A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A, López A, Rey-Ares L. ***Evaluación de técnicas de amplificación de ácido nucleico (NAT) para detección del virus de la inmunodeficiencia humana, Hepatitis C y Hepatitis B en bancos de sangre.*** Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 407, Buenos Aires, Argentina. Junio 2015. Disponible en www.iecs.org.ar.

**EVALUACIÓN DE TÉCNICAS DE AMPLIFICACIÓN DE ÁCIDO NUCLEICO (NAT) PARA
DETECCIÓN DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA, HEPATITIS C Y
HEPATITIS B EN BANCOS DE SANGRE**

CONCLUSIONES

Si bien existe escasa evidencia de moderada calidad metodológica que muestra que la utilización de la técnica de amplificación de ácido nucleico (NAT) es efectiva en la detección de los virus de la inmunodeficiencia humana, hepatitis C y hepatitis B en el período ventana serológico, la magnitud del beneficios de su aplicación en forma rutinaria en muestras de sangre de donantes no ha sido aún aclarada. Si bien el uso de NAT se encuentra muy extendido en el mundo y muchas normativas y guías internacionales lo recomiendan; su implementación no es mandatorio en muchos otros países. La Organización Mundial de la Salud aún no lo recomienda en forma rutinaria para todos los países, sobre todo debido a que se estima que los potenciales beneficios de su aplicación son bajos a expensas de un alto costo. Su uso estaría más justificado en contextos con una mayor prevalencia e incidencia de infecciones transmisibles por la sangre.

ASSESSMENT ON NUCLEIC ACID AMPLIFICATION TECHNIQUES (NAT) FOR HUMAN IMMUNODEFICIENCY, HEPATITIS C AND HEPATITIS B VIRUS SCREENING IN BLOOD BANKS

CONCLUSIONS

Even though there is little evidence of moderate methodological quality showing that the use of the nucleic acid amplification technique (NAT) is effective for screening of human immunodeficiency virus, hepatitis C virus and hepatitis B virus within the window period, the extent of the benefits of its routine use in blood samples from donors has not been clarified yet. Although NAT is widely used around the world and many international guidelines and standards recommend it, its implementation is not mandatory in many other countries. The World Health Organization still does not recommend it as a routine practice for all the countries, specially because it is considered that the potential benefits of its application are low when compared with its high cost. Its use might be accounted for in settings with a higher prevalence or incidence of blood borne infections.

1. CONTEXTO CLÍNICO

Las transfusiones de sangre y hemoderivados constituyen una terapéutica frecuente en la actualidad. Sin embargo, si no se toman las medidas necesarias, quienes reciben las donaciones pueden contraer ciertas enfermedades. Disminuir los riesgos de la transmisión de enfermedades infecciosas es un requisito indispensable para los servicios de medicina transfusional.¹

Para tender a la eliminación de este riesgo, se pueden implementar tres tipos de estrategias: a) tratar los componentes con métodos para inactivación de patógenos, con la finalidad de eliminar agentes infecciosos, b) implementar políticas para la captación del donante no relacionado, habitual y responsable y c) aplicar métodos para detección de infecciones transmisibles con una mayor sensibilidad.¹

En relación a esto último, la detección de marcadores serológicos para infecciones transmisibles por transfusión es muy eficiente y ha reducido de manera importante el impacto de esta complicación transfusional en las últimas décadas.^{1, 2} Sin embargo, existe un período de ventana, en el cual un donante infectado y potencialmente infectante, no presenta niveles dosables de marcadores serológicos; por este motivo se ha postulado el uso de técnicas que permitan la detección en este período de ventana.^{1,2}

Un ejemplo de ellos es la técnica NAT (por sus siglas en inglés: *nucleic acid amplification Technology*), la cual es una prueba de biología molecular que se ha postulado a nivel mundial desde 1999, para la detección del material genético de los virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis C (VHC) y hepatitis B (VHB) con el fin de disminuir el período de ventana de no-detección, en las muestras provenientes de donantes infectados.^{1, 2}

2. TECNOLOGÍA

NAT se realiza mediante la realización de los siguientes pasos básicos: la preparación de la muestra, la amplificación de secuencias de ácido nucleico, y la detección de productos de amplificación (amplicons).³

Existen diferentes kits para realizar NAT. Los más estudiados analizan las muestras en forma individual o en "mini-pools" de varias muestras simultáneas.³

Su utilidad es complementaria a la de las pruebas serológicas tradicionales, ya que permite la detección de infección viral en el periodo en el que las primeras son negativas (período de ventana).³

NAT cuenta con la aprobación de FDA (por sus siglas en inglés: *Food and Drug Administration*),⁴ EDQM (por sus siglas en inglés: *European Directorate for the Quality of*

Medicines & HealthCare)⁵ y ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos y Alimentos y Tecnologías Médicas).⁶

3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura de la técnica de amplificación de ácido nucleico en forma rutinaria para la detección del virus de la inmunodeficiencia humana, el virus de la hepatitis C y el de la hepatitis B en muestras de sangre de donantes.

4. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia: (Nucleic Acid Amplification Techniques[Mesh:NoExp] OR Amplification Tech*[tiab] OR Nucleic-Acid Amplificat*[tiab] OR DNA Amplificat*[tiab] OR RNA Amplificat*[tiab] OR NAT[tiab]) AND (Blood Donors[Mesh] OR Blood Don*[tiab] OR Blood Banks[Mesh] OR Blood Bank*[tiab]).

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias y económicas, guías de práctica clínica y políticas de cobertura de otros sistemas de salud cuando estaban disponibles.

5. RESULTADOS

Para el siguiente informe se incluyeron dos estudios observacionales, una revisión no sistemática, cuatro GPC, una ETS, seis normas y dos evaluaciones económicas.

NAT permite detectar el RNA del VHC a los 4–5 días luego de la infección, el RNA de VIH a los 5-6 días y el DNA de VHB a los 25-30 días; siendo el período de ventana del primero entre 54 y 190 días, del segundo entre 14 y 56 días y del tercero entre 50 y 60 días.^{1,2,7,8}

Roth y colaboradores publicaron en 2012, un reporte internacional (37 países), que incluyó donaciones de sangre de aproximadamente 300 millones, en las que se realizó rastreo por NAT para VIH y VHC y, más de 100 millones de donaciones para VHB, durante el período comprendido entre 1998 y 2008. Se logró la detección de 244 casos adicionales de VIH, de 680 de VHC y de 1884 de VHB, que sólo fueron positivos por NAT.⁹

Contreras y colaboradores publicaron en 2010, un estudio observacional, de corte transversal, cuyo objetivo fue evaluar la prevalencia de infecciones por VHB, VHC y VIH en período de

ventana serológica en donantes de sangre evaluados con NAT y pruebas serológicas tradicionales. Se incluyeron 47.847 donantes, no identificándose ningún caso con infección viral en período de ventana serológica. Siempre que NAT fue positivo las pruebas serológicas también eran positivas.¹⁰

Dwyre y colaboradores publicaron en 2011 una revisión no sistemática, en la que se estimó que en la última década, la implementación de NAT redujo el riesgo de transmisión de estas infecciones en un rango de un caso adicional detectado de donante con VHB cada 300.000 transfusiones, un donante adicional detectado con VIH por cada 1.000.000 a 2.000.000 de transfusiones. Sin embargo, persisten falsos negativos, los cuales podrían en parte evitarse con la utilización de unidades únicas de NAT, en lugar de mini-pools.¹¹

Una GPC de Canadá, de 2013, recomienda la utilización de NAT en pools para la detección de los tres virus; mientras que la utilización de NAT en unidades simples debería utilizarse sólo en áreas geográficas seleccionadas, con el propósito de aumentar la sensibilidad.¹²

Un consenso argentino de 2012, del Comité de Infecciones Transmisibles por Transfusión, estima, en base al reporte de datos locales, que en nuestro país, cada 1.000.000 donaciones se detectan por NAT diez casos de VIH; 3,5 de VHC y; 9,6 de VHB. Consideran que el número de muestras estudiadas es aún bajo, por lo cual el dato de rendimiento podría tener una mayor confiabilidad en el futuro. La Asociación Argentina de Hemoterapia e Inmunohematología consideran necesaria la implementación de NAT.¹

La Organización Mundial de la Salud (2010), no recomienda el uso rutinario de NAT. Remarcan que en los países con suficientes recursos, la implementación de NAT ofrece ciertos beneficios al combinarse con los tests de detección de antígenos/anticuerpos. Sin embargo, los beneficios de la detección temprana de la infección y la disminución del riesgo de transmisión debe establecerse en el contexto de la prevalencia e incidencia de dichas infecciones en la población de donantes de sangre, de la efectividad del proceso de selección de donantes y de la sensibilidad de los métodos de rastreo serológicos disponibles.⁵

Una ETS de Brasil, de 2007, destaca la escasez de estudios que tengan como objetivo la evaluación de la utilidad de NAT en el período de ventana del VIH y VHC. A su vez, recalcan que otras intervenciones que tengan como objetivo aumentar la seguridad de las transfusiones pueden tener, eventualmente, un impacto mayor en la reducción del riesgo residual que la incorporación de tecnologías que buscan estrechar la ventana inmunológica.⁷

Una evaluación económica de Suecia, de 2011, mostró un costo de 2,7 millones de dólares por año de vida ajustado por calidad (QALY) al utilizar NAT, para la detección de los tres virus.¹³ Mientras que otra evaluación económica, de los Países Bajos, de 2010, evaluó la costo-efectividad incremental de la utilización de mini pools y de muestras individuales; encontrando,

en el primer caso, un costo de 5.199.220 euros por QALY, y en el segundo de 4.647.062 euros por QALY. En ambos estudios se concluyó que la opción no era costo- efectiva.¹⁴

Las normativas de Inglaterra, de 2014, contemplan el uso de NAT para la detección de infección por VIH y HCV, no así para HBV.¹⁵

La reglamentación de Brasil, de 2013, menciona explícitamente que debe realizarse NAT para detección de VIH y VHC. En cuanto a la VHB, sólo hace referencia al dosaje del antígeno de superficie y el anticuerpo contra la cápside viral.¹⁶

En el acuerdo del Comité Científico de Seguridad Transfusional de España, de 2011, se recomienda implementar la técnica NAT para la detección de VIH, VHC y VHB.^{17,18}

Las normativas para bancos de sangre de Colombia, de 2009, basadas en la resolución 901 de 1996, no mencionan a la técnica NAT dentro de los métodos de tamizaje para detectar la presencia de estos virus.¹⁹

En nuestro país, la Ley Nacional 22.990/83 obliga a realizar las siguientes pruebas para enfermedades transmisibles: sífilis, brucelosis, chagas, anti-VIH-1/2, anti-HCV para hepatitis C y HBsAg para hepatitis B. Además, de acuerdo a la nueva reglamentación de la ley, son obligatorias las determinaciones para anti-HB core para Hepatitis B, anti-HTLV-I/II y antígeno p24 para VIH.^{20,21} Las normas administrativas y técnicas del Plan Nacional de sangre del Ministerio Nacional de Salud, 2013, obliga a realizar también pruebas de detección de antígenos de VHC. En ninguno de estos casos se indica explícitamente la utilización de NAT, como así tampoco de otros estudios de biología molecular.²²

Las normas técnicas 2013 de la provincia de Buenos Aires sólo avalan la autorización de la realización de NAT, a los Centros Regionales de Hemoterapia que lo requieran, como “estudios piloto” con el objeto de evaluar la posibilidad de su implementación futura como método de tamizaje.²³

Si bien no existe una norma nacional que obligue a la selección de donantes por NAT entre otras pruebas, algunos bancos de sangre (en CABA, Buenos Aires, Neuquén y Rosario) comenzaron a implementar pruebas de biología molecular a principios del 2000.¹ En la provincia de Córdoba, en el año 2010, se ha declarado la obligatoriedad de la detección viral por técnicas de biología molecular para los VHB, VHC y VIH en todas las unidades de sangre.¹

BIBLIOGRAFÍA

1. Comité de Infecciones Transmisibles por Transfusión. Las Pruebas de Biología Molecular (NAT) y la Seguridad Transfusional. DOCUMENTO DE CONSENSO 002-2012.1- 7.
2. Albertoni G, Castelo Girao MJ, Schor N. Mini review: current molecular methods for the detection and quantification of hepatitis B virus, hepatitis C virus, and human immunodeficiency virus type 1. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. Aug 2014;25:145-149.
3. World Health Organization. Screening Donated Blood for Transfusion-Transmissible Infections. Recommendations. 2010.
4. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research. Nucleic Acid Testing (NAT) for Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) and Hepatitis C Virus (HCV): Testing, Product Disposition, and Donor Deferral and Reentry. 2010.
5. M.P. Janssen P, C.L. van der Poel, MD, PhD and M.-E. Behr-Gross, PhD. The Collection, Testing and Use of Blood and Blood Components in Europe. *European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare*. 2009.
6. Ministerio de Salud, Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos. ANMAT. 0894. 2015.
7. El análisis de amplificación de ácidos nucleicos (NAT) y las demás estrategias para detección de los virus HIV- 1 y HCV en la clasificación de sangre donado. *Boletín Brasileño de Evaluación de Tecnologías en Salud*. 2007; Año II nº 3. ISSN 1983-7003.
8. *Report of the Interorganizational Task Force on Nucleic Acid Amplification Testing of Blood Donors*. Nucleic acid amplification testing of blood donors for transfusion-transmitted infectious diseases. *Transfusion*. 2000;40:143- 159.
9. Roth WK, Busch MP, Schuller A, et al. International survey on NAT testing of blood donations: expanding implementation and yield from 1999 to 2009. *Vox sanguinis*. Jan 2012;102(1):82-90.
10. Contreras AM, Reta CB, Torres O, Celis A, Domínguez J. Sangre segura en ausencia de infecciones virales por VHB, VHC y VIH en período de ventana serológica de donadores. *Salud Publica Mex*. 2011/OOPY - 2011;53(supl.1):S13-S18.
11. Dwyre DM, Fernando LP, Holland PV. Hepatitis B, hepatitis C and HIV transfusion-transmitted infections in the 21st century. *Vox sanguinis*. Jan 2011;100(1):92-98.
12. Services CB. Clinical Guide to Transfusion. 2013: www.transfusionmedicine.ca.
13. Davidson T, Ekermo B, Gaines H, Lesko B, Akerlind B. The cost-effectiveness of introducing nucleic acid testing to test for hepatitis B, hepatitis C, and human immunodeficiency virus among blood donors in Sweden. *Transfusion*. Feb 2011;51(2):421-429.
14. Barbara Anna Borkent-Raven MJ, Cees van der Poel, Gouke Bonsel, Ben van Hout. Cost-effectiveness of additional blood screening tests in the Netherlands. *The PROTON study: profiles of transfusion recipients in the Netherlands*. 2010; Capítulo 5:85- 104.
15. JPAC - Joint United Kingdom (UK) Blood Transfusion and Tissue Transplantation Services Professional Advisory Committee. 2014: <http://www.transfusionguidelines.org.uk/transfusion-handbook/3-providing-safe-blood/3-2-tests-on-blood-donations>.
16. PORTARIA MS/GM Nº 2.712. *Brazil*. 2013.
17. España. Comité Científico de Seguridad Transfusional. Pruebas de Detección Genómica Viral en las Donaciones de Sangre. Acuerdo 2011.
18. España. Ministerio de Sanidad y Consumo. REAL DECRETO 1088/2005. *BOE*.225.
19. Colombia. MANUAL DE NORMAS TECNICAS, ADMINISTRATIVAS Y DE PROCEDIMIENTOS EN BANCOS DE SANGRE. 2009. [www.dssa.gov.co/.../images/...sangre/Resolucion %200901 1996](http://www.dssa.gov.co/.../images/...sangre/Resolucion_%200901_1996).
20. RIESGO DE TRANSMISION DE INFECCIONES POR VIA TRANSFUSIONAL. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2002;62(3): 259-278.
21. DECRETO REGLAMENTARIO DE LA LEY DE SANGRE HUMANA Nº 22.990. DECRETO NACIONAL 1.338/2004. *Boletín Oficial de la República Argentina*. 2004.
22. Especialidad Hemoterapia. Normas Administrativas y Técnicas. *Plan Nacional de sangre. Ministerio de Salud de la Nación*. 2013.
23. Provincia de Buenos Aires. Normas Técnicas de Hemoterapia. 2013.