



# Ventanas inmunológicas para los ensayos de serología infecciosa en banco de sangre

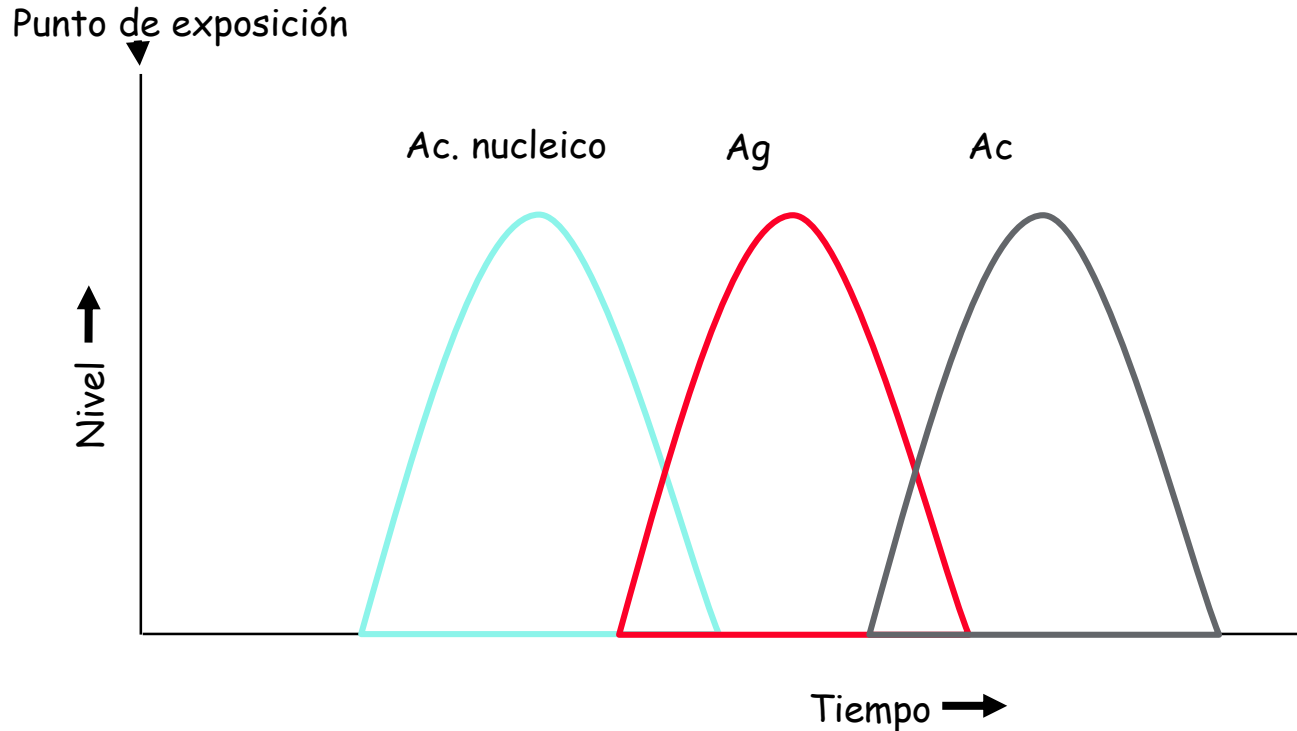
**Guillermo Orjuela, MD. MSc.**  
Gerente de asuntos científicos  
Abbott Transfusion Medicine  
Latinoamérica & Canadá

06 | Feb| 19

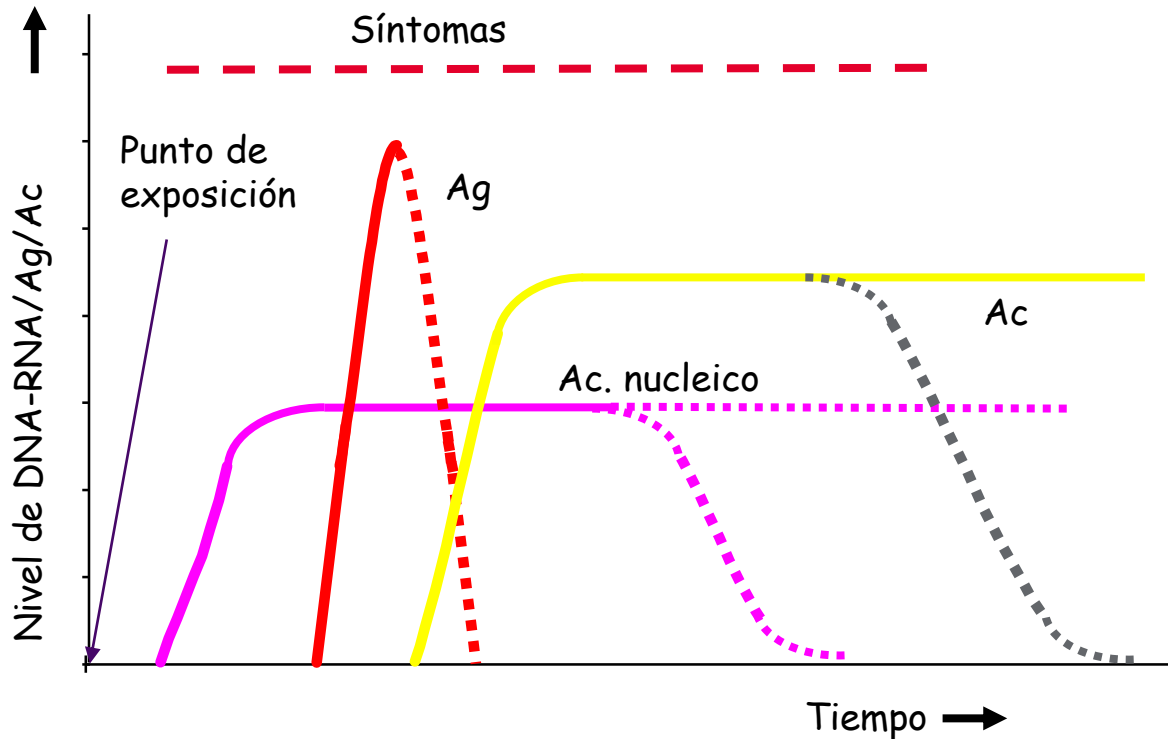


CHOOSE TRANSFORMATION™

# El proceso de infección



# Secuencia temporal de la aparición de algunos marcadores de infección en banco de sangre



# Transmisibilidad - ¿qué hace a un agente transmisible por transfusión?

## Presente en la sangre

- Circula
- Forma infecciosa

## Transmisión parenteral

- Vía sangre y fluidos corporales
- Inoculación directa en sangre

## Estable bajo condiciones de almacenamiento

- Desde -196°C a 22 °C

## Infección asintomática

- Donante no tiene síntomas
- **Al menos algo de infectividad mientras se encuentra asintomático**

# Por qué no tamizar para todos?

## No todos presentes en la población de donantes

- Prevalencia en población general
- Prevalencia/incidencia en donantes

## No todos son un riesgo para todos los receptores

- Posible tamiz selectivo

## No todos dan lugar a infección clínica

- Transmisión pero no enfermedad
- Transmisión pero enfermedad limitada

## Tamiz efectivo no siempre posible

- Marcadores serológicos de poco uso
- Molecular – en ocasiones no práctico / apropiado

# Periodo de ventana - definiciones

- “...El tiempo entre la infección actual y cuando esa infección es detectable por métodos de laboratorio”. Fauci and Lane (2008)
- “...el período de ventana para una prueba diseñada para detectar una enfermedad específica (particularmente una enfermedad infecciosa) es el tiempo transcurrido entre la primera infección y cuando la prueba puede detectar de manera confiable esa infección”. (Bhushan and Vasan (2009))
- "es el tiempo entre la primera infección y cuando el resultado de la prueba no puede descartar la posibilidad de infección (debido a resultados indeterminados ) “. (Pereira et al. (2014))

# Periodo de ventana - definiciones

- ...típicamente, el PV se describe como el número de días transcurridos entre el día de la infección y el primer resultado positivo”
- ...El término también es sinónimo de "sensibilidad a la seroconversión"
- A menudo se confunde con el período de incubación (el tiempo entre la exposición a un organismo y el desarrollo de síntomas)
- Los periodos de ventana varían según el organismo, así como también la tecnología utilizada para detectar ese organismo
- El periodo de ventana inmunológica depende de múltiples factores

# Factores que influyen la capacidad de detección de un ensayo

- Título viral
- Ruta de infección
- Genotipo
- Presencia o ausencia de anticuerpos neutralizantes
- Susceptibilidad del huésped
- Tecnología de detección

# Determinación del periodo de ventana

- <https://www.seracare.com/Validation---Qualification-Materials-Panels-Seroconversion-Panels/>
- <http://www.zeptometrix.com/store/quality-control-panels/seroconversion-panels/>



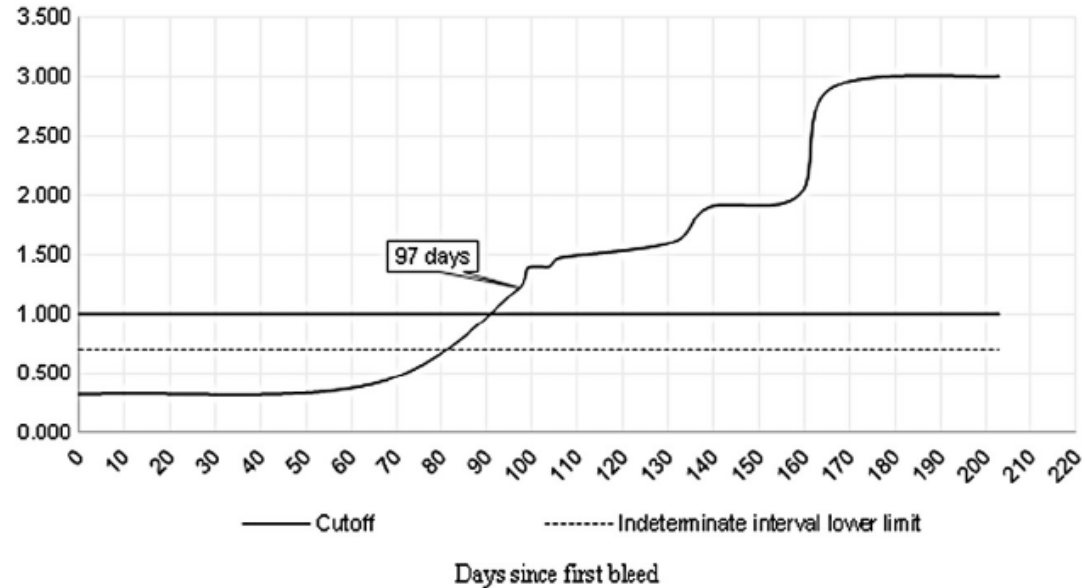
Adobe Acrobat  
Document



Adobe Acrobat  
Document

# Determinación del periodo de ventana

- Su determinación requiere un panel de seroconversión
- Dado que el panel es específico para un individuo infectado, el período seronegativo observado no puede inferirse a la población de donantes de sangre.
- El verdadero período de ventana es desconocido.



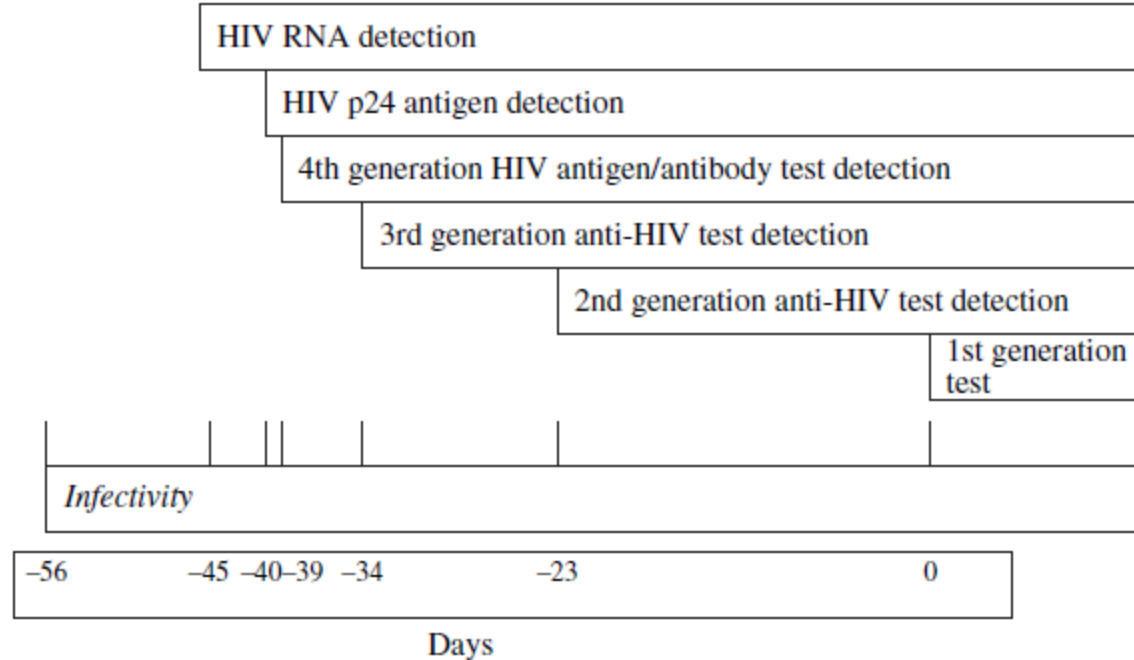
# Ventanas inmunológicas para los marcadores de serología infecciosa

# HIV

# Periodo de ventana del HIV

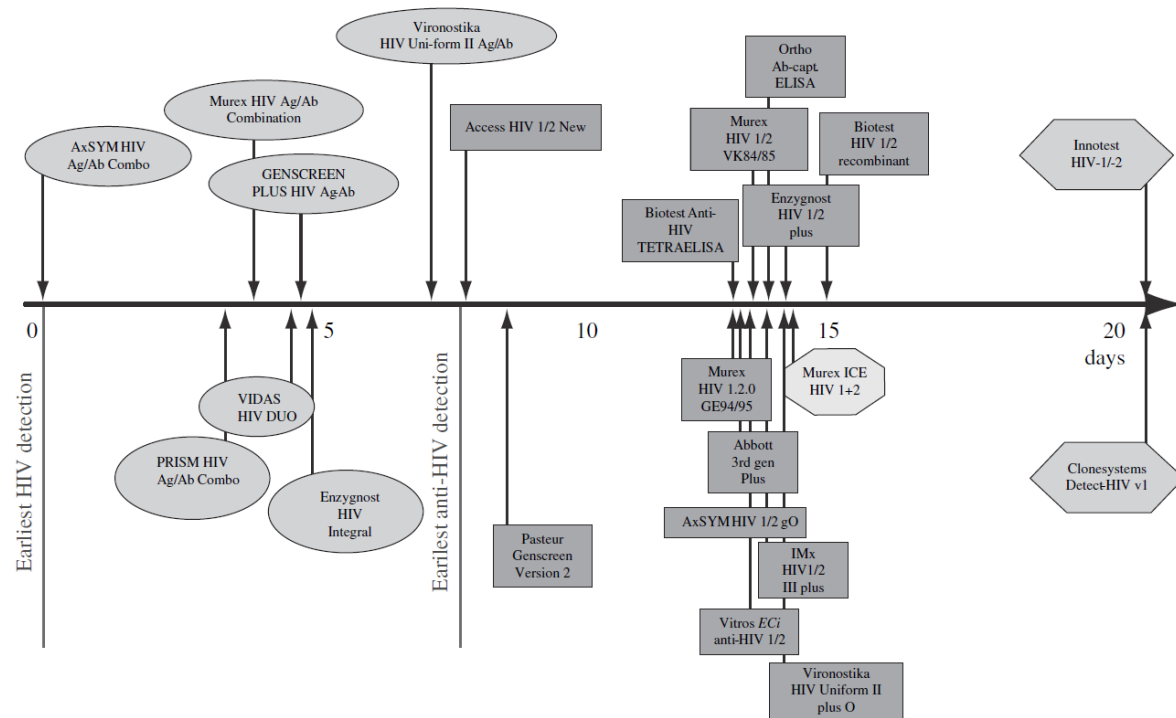
- Reducción progresiva del PV infecciosa asociado con las pruebas de anticuerpos contra el VIH de **primera, segunda y tercera** generación de aproximadamente **56 días a 33 días y 22 días**, respectivamente.
- El **antígeno p24** o las **pruebas combinadas** pueden reducir el período de ventana más allá de **16 días aprox.**
- la detección del ARN del VIH por NAT en *mini pools* se asocia con un período de ventana residual de solo 11 días aprox. (Glynn et al. al., 2002)
- La infectividad de las transfusiones de donantes en este período de ventana residual puede no ser tan alta como en las últimas etapas de la infección primaria debido a los niveles excesivamente bajos de virus durante esta fase preeclipse (Fiebig et al., 2003).

# Reducción progresiva del periodo de ventana de HIV



Tomada de: Barbara, J., Regan, F., & Contreras, M. (Eds.).  
(2008). Transfusion Microbiology. Cambridge:  
Cambridge University Press.

# Timing comparativo de la detección de HIV en infección primaria basada en 36 paneles de seroconversión



# Etapas de Fiebig de infección temprana por HIV

**Table 1. Laboratory stages of primary HIV infection based on the emergence of viral markers in 51 seroconverting plasma donors.**

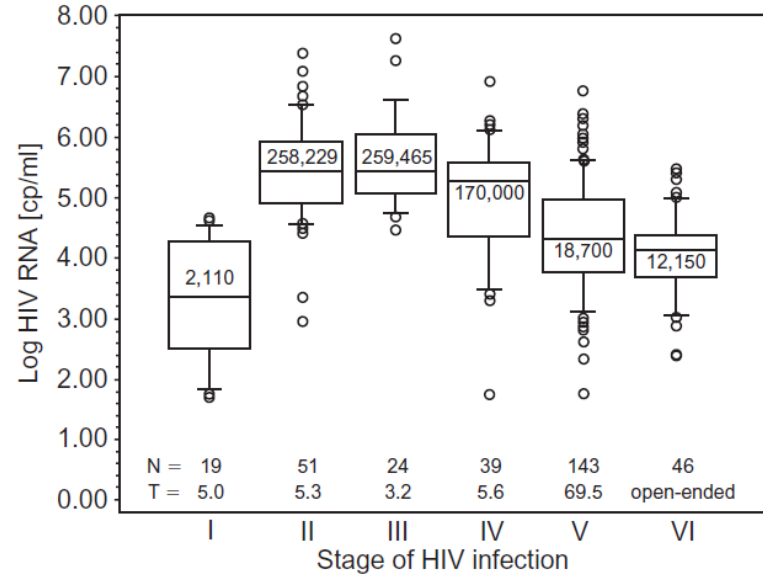
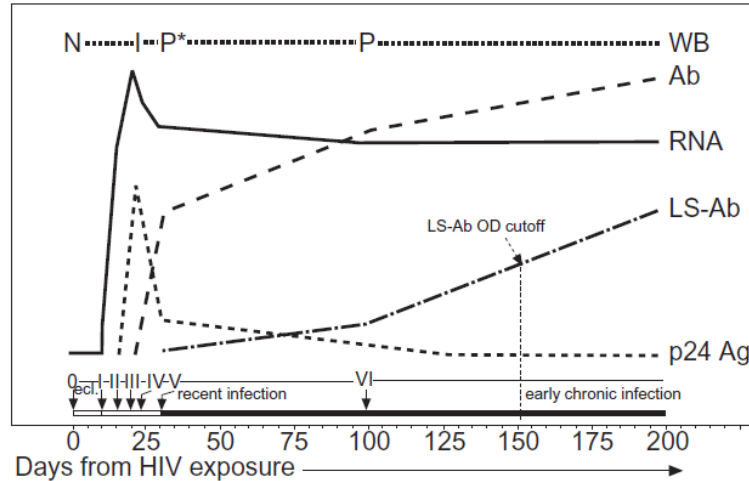
| Stage | Marker |                |                |   |                 | Duration in days (95% CI) <sup>a</sup> |                    |
|-------|--------|----------------|----------------|---|-----------------|----------------------------------------|--------------------|
|       | RNA    | P24<br>Antigen | Antibody (EIA) |   | Western<br>blot | Individual                             | Cumulative         |
|       |        |                | NS             | S |                 |                                        |                    |
| I     | +      | –              | –              | – | –               | 5.0 (3.1, 8.1)                         | 5.0 (3.1, 8.1)     |
| II    | +      | +              | –              | – | –               | 5.3 (3.7, 7.7)                         | 10.3 (7.1, 13.5)   |
| III   | +      | +              | –              | + | –               | 3.2 (2.1, 4.8)                         | 13.5 (10.0, 17.0)  |
| IV    | +      | +/-            | –              | + | I               | 5.6 (3.8, 8.1)                         | 19.1 (15.3, 22.9)  |
| V     | +      | +/-            | +/-            | + | + <sup>b</sup>  | 69.5 (39.7, 121.7)                     | 88.6 (47.4, 129.8) |
| VI    | +      | +/-            | +              | + | +               | Open-ended                             | Open-ended         |

<sup>a</sup>Calculations are based on a parametric Markov model.

<sup>b</sup>Without p31 band.

CI, Confidence interval; I, indeterminate; NS, not sensitive, refers to second-generation not IgM-sensitive enzyme immunoassay (EIA); S, sensitive, refers to IgM-sensitive third-generation EIA.

# Etapas de Fiebig de infección temprana por HIV



# Etapas de Fiebig de infección temprana por HIV

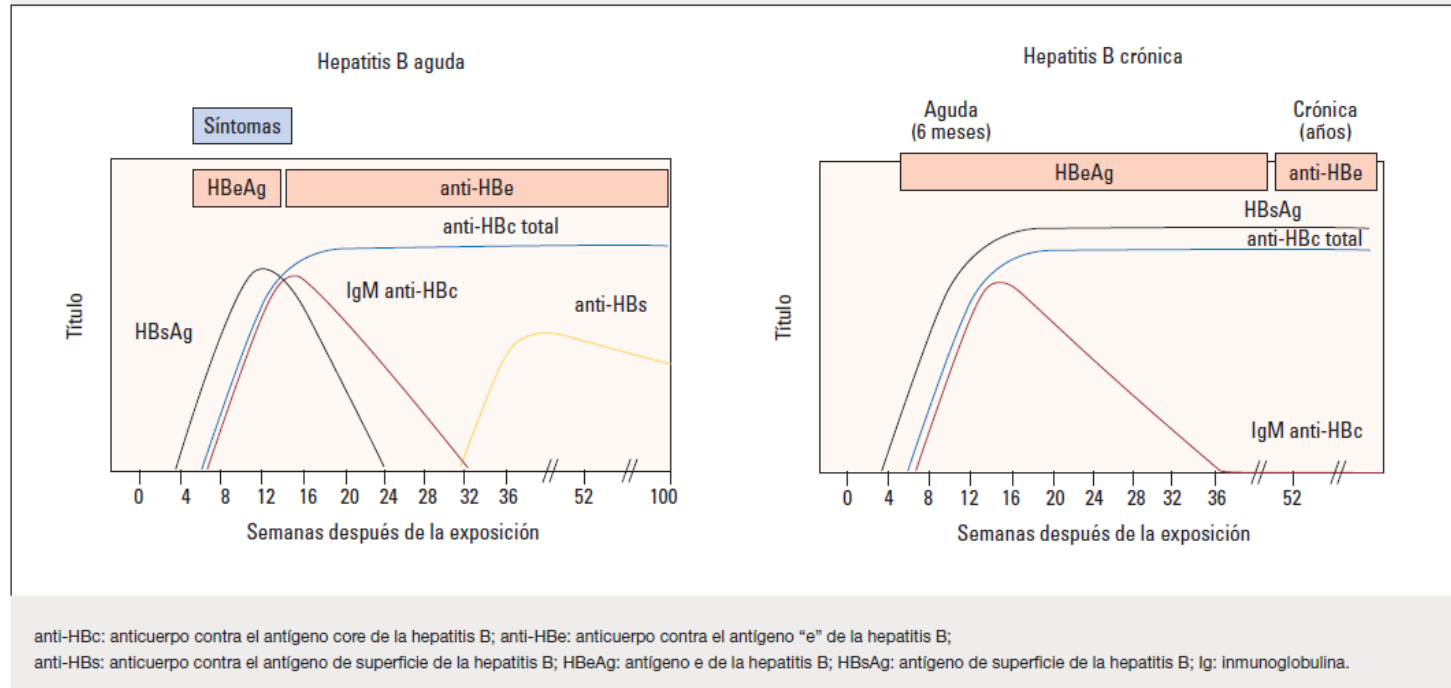
**Table 2. Projected yield of p24 antigen and RNA assays versus enzyme immunoassay antibody testing in identifying acute HIV infections.**

| Assay                   | Assumed level of detection for HIV RNA (copies/ml) | Projected window period reduction in days relative to an IgM-sensitive EIA | Projected window period HIV infections identified per 1000 persons tested in various screening settings <sup>a</sup> |                                          |                                                    |
|-------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------|
|                         |                                                    |                                                                            | Blood donors (IR = 1.6/10 <sup>5</sup> py)                                                                           | STD clinic (IR = 100/10 <sup>5</sup> py) | 'High-risk clinic (IR = 10 000/10 <sup>5</sup> py) |
| p24 Antigen             | 10 000                                             | 5                                                                          | 0.00022                                                                                                              | 0.014                                    | 1.4                                                |
| Minipool RNA            | 1000                                               | 8                                                                          | 0.00035 <sup>b</sup>                                                                                                 | 0.022 <sup>c</sup>                       | 2.2 <sup>c</sup>                                   |
| Individual donation RNA | 50                                                 | 12                                                                         | 0.00053                                                                                                              | 0.033                                    | 3.3                                                |

# Ventanas inmunológicas para los marcadores de serología infecciosa

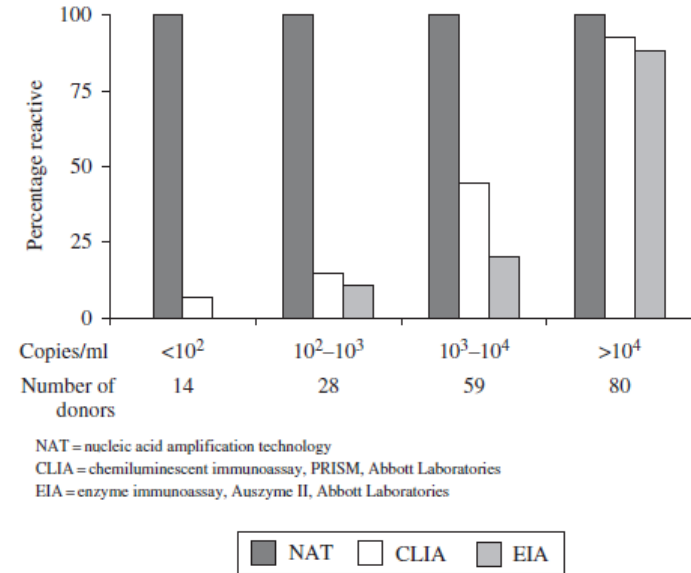
# HBV

# Diagnóstico – HepB



# Periodo de ventana del HBV

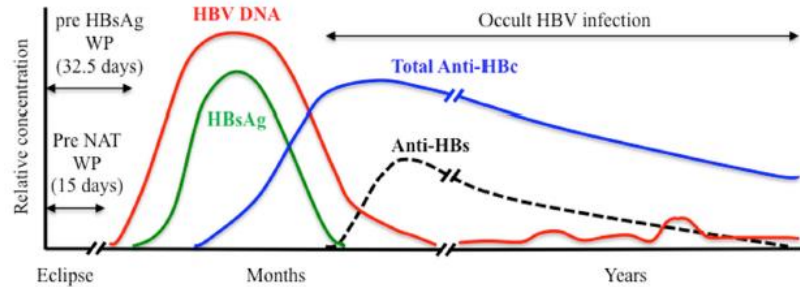
- Para las pruebas de VHB, el WP se define como el período entre la infección y la aparición de HBsAg en el suero.
- El WP usando **las primeras versiones** de pruebas de **HBsAg** se estimó en **59 días**, (**37-87 días**) (Kleinman et al., 2005; Mimms et al., 1993; Schreiber et al, 1996).
- Se ha estimado que el WP se reduce en diez días con la introducción de mini-pool NAT (Biswas et al., 2003; Kleinman et al., 2005).
- Con pruebas individuales, la reducción en WP se estima en un adicional de 13 días (Biswas et al., 2003)



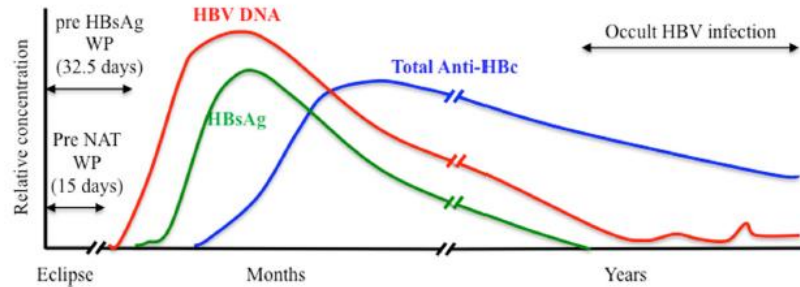
**Figure 1.7** Comparison of detection rates of HBV mini-pool NAT testing with HBsAg serology in 181 HBV NAT yield cases (Comanor and Holland, 2006). Reprinted with permission from authors.

# Periodo de ventana del HBV

Recovered HBV infection



Chronic HBV infection

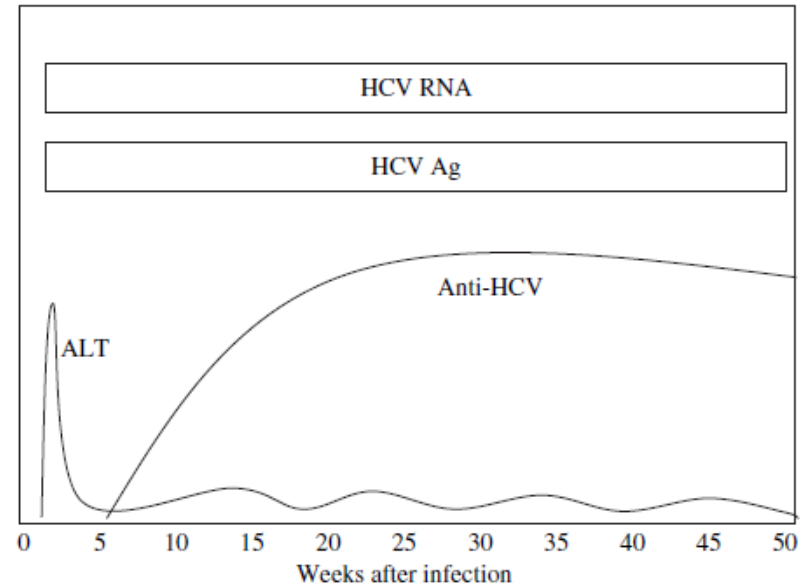


# Ventanas inmunológicas para los marcadores de serología infecciosa

# HCV

# Periodo de ventana del HCV

- Con la introducción de NAT en las donaciones de sangre, el WP para el VHC se ha visto más afectado que cualquier otra ITT
- Antes de NAT, utilizando **solo pruebas anti-VHC**, el WP para el VHC era de aproximadamente **70 días**.
- Después del NAT, el WP para el VHC se redujo a **12 días** (González et al., 2005)
- La reducción del período de ventana también se logra mediante la prueba de HCVcAg en muestras de donantes individuales, pero la detección se retrasa en 4-5 días en comparación con NAT (Tobler et al., 2005).



**Figure 1.9** Serology of hepatitis C. Laboratory serology studies after infection with hepatitis C. HCV RNA can be detected by RNA amplification testing.

# Ventanas inmunológicas para los marcadores de serología infecciosa

# HTLV

# Periodo de ventana del HTLV

- Se cree que el período de ventana infecciosa para HTLV que precede a la seroconversión está en el rango de uno a tres meses.
- En los receptores de productos transfundidos, el período de ventana infecciosa media se estimó en **51 días (rango 36-72 días)**.
- No hay datos sobre los niveles de células infectadas, o la posible existencia de viremia plasmática durante este período

TABLE III - TRANSFUSION TRANSMISSION OF HTLV-I IN JAMAICA

| HTLV-I-positive, transfusion unit      | Recipients followed | HTLV-I-negative, recipients | Median time to seroconversion (days) |
|----------------------------------------|---------------------|-----------------------------|--------------------------------------|
| WhB, PRC or platelets <sup>1</sup>     | 54                  | 24 (44%)                    | 51                                   |
| Fresh frozen plasma or cryoprecipitate | 12                  | 0                           | —                                    |
| None                                   | 52                  | 0                           | —                                    |

<sup>1</sup>WhB = whole-blood component, PRC = packed red blood cells.

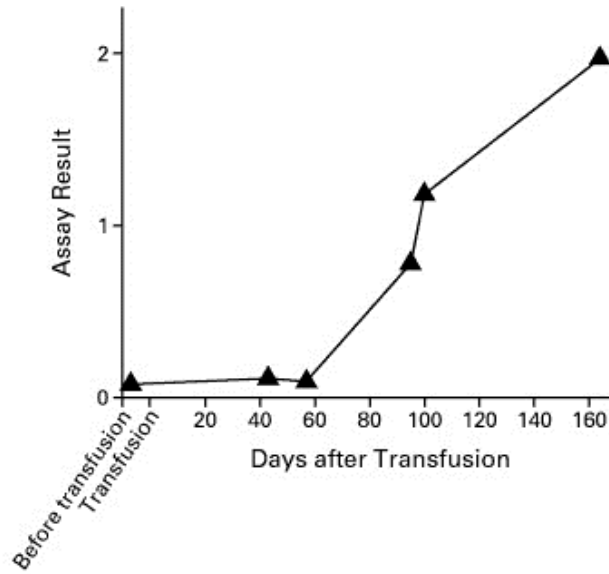
Manns A. et al. (1992): Int J Cancer. 1992 Jul 30;51(6):886-91.

# Ventanas inmunológicas para los marcadores de serología infecciosa

# CHAGAS

# Periodo de ventana del anti - T. Cruzi

- Un estudio realizado para evaluar el período de ventana del anticuerpo anti- T. Cruzi en un solo caso de la enfermedad transmitida por transfusión. El período de ventana fue de **100 días** para que los anticuerpos anti-Chagas fueran detectados



**TABLE 1.** RESULTS OF RADIOIMMUNOPRECIPITATION ASSAY, PCR, AND HEMOCULTURE.\*

| TEST                            | 7 DAYS BEFORE<br>TRANSFUSION | DAYS AFTER TRANSFUSION |    |    |     |     |     |
|---------------------------------|------------------------------|------------------------|----|----|-----|-----|-----|
|                                 |                              | 43                     | 57 | 95 | 100 | 127 | 164 |
| Radioimmunoprecipitation assay† | —                            | —                      | —  | —  | —   | NA  | +   |
| PCR‡                            | NA                           | NA                     | +  | +  | +   | +   | +   |
| Hemoculture‡                    | NA                           | NA                     | +  | +  | +   | +   | +   |

\*In several instances blood specimens were not available (NA).

†The plus sign indicates the presence of antibodies against *Trypanosoma cruzi*, and the minus signs their absence.

‡The plus signs indicate the presence of parasitemia.

Ventanas inmunológicas para los marcadores de serología infecciosa

# OTROS USOS DEL PV

# Utilidad de la estimación de periodos de ventana

## Riesgo residual de una infección transmitida por transfusión (ITT)

Indica la probabilidad que una unidad fuese obtenida de un donante recientemente infectado, durante el periodo de ventana de la prueba, previo a la seroconversión.

$$\text{Riesgo Residual} = \textit{tasa de incidencia} \times \textit{periodo de ventana}$$

# Conclusiones

- Los periodos de ventana para los marcadores de serología infecciosa son estimados a partir de paneles de seroconversión
- No pueden inferirse a la población de donantes con exactitud y su valor real es desconocido
- Los periodos de ventana dependen de múltiples factores, varían según el organismo y la tecnología utilizada para detectarlo
- La progresiva mejora tecnológica ha permitido reducir los periodos de ventana a lo largo del tiempo
- Si bien no existe un periodo de ventana cero, la infectividad de donaciones en pre-WP con las tecnologías más sensibles, es notablemente baja



**Abbott**