



COMITÉ DE EDUCACIÓN CONTINUA Y CONTINUADA

COORDINADORA: DRA ANA CLAUDIA PERÓN

PROGRAMA CONSULTA AL EXPERTO

COORDINADORA: DRA GRACIELA LEÓN DE GONZÁLEZ

“FALSOS REACTIVOS EN EL TAMIZAJE SEROLÓGICO DE INFECCIONES TRANSMISIBLES POR TRANSFUSIÓN Y SU IMPACTO”

PROFESORA INVITADA: DRA MIRTA REMESAR

Licenciada en Ciencias Biológicas. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Argentina

Dra. en Ciencias Biológicas. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Argentina

Especialista en Banco de Sangre. Asociación Argentina de Hemoterapia, Inmunohematología y Terapia Celular

Especialista en Estadística en Ciencias de la Salud. Instituto del Cálculo. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Argentina

mirtaremesar@gmail.com

Abreviaturas

HIV: Virus de Inmunodeficiencia Humana

HTLV: Virus Linfotrópico T Humano

HBV: Virus de la Hepatitis B

HCV: Virus de la Hepatitis C

NAT: *Nucleic Acid Testing*

S/CO: Cociente entre la señal de lectura y el valor de corte (*sample to cutoff ratio*, son sus siglas en inglés)

Introducción

El tamizaje serológico de las infecciones transmisibles por transfusión constituye uno de los aspectos esenciales en la cadena de obtención de productos sanguíneos. Las pruebas de tamizaje para las infecciones virales tales como HIV, HTLV, HBV y HCV; así como las pruebas para *Treponema pallidum* (agente etiológico de Sífilis) y *Trypanosoma cruzi* (agente etiológico de la enfermedad de Chagas) han evolucionado en las últimas décadas, tanto por el avance en el conocimiento de los antígenos de los distintos microorganismos propiamente dichos, así como por la metodología de las plataformas para su detección. Este hecho representa una gran contribución a un aspecto de la seguridad transfusional, dado el bajo riesgo de transmisión de infecciones por transfusión alcanzado.

El banco de sangre posee un importante rol en el control de las infecciones en la población general, aun considerando el sesgo de selección de los potenciales donantes al ser entrevistados con el objeto de determinar la posibilidad de riesgo de haber contraído cualquiera de las infecciones transmisibles.

Los donantes reactivos / positivos detectados en el proceso de tamizaje deben recibir la comunicación personalizada y el consiguiente consejo médico. Por otra parte, los bancos de sangre son responsables de comunicar los casos de individuos infectados a las correspondientes autoridades nacionales o jurisdiccionales, aportando así a la información de cada infección en la población. Muchos de estos casos encontrados en donantes de sangre podrían no haberse detectado, o haberse detectado más tardíamente, si los sujetos no hubiesen concurrido a donar sangre.

La responsabilidad del banco de sangre está dirigida tanto hacia el receptor de una unidad de sangre como hacia el donante de sangre. Su principal deber es evitar la transmisión de infección al receptor de una unidad sanguínea. Esto equivale a mantener estrictos procedimientos conducentes a detectar una posible infección que sea factible de ser transmitida por sangre en todo el proceso de la selección del donante, desde su entrevista hasta la obtención de la unidad. Esto implica realizar la entrevista diseñada con los criterios establecidos en cada región o país en forma adecuada, desarrollar todos los procedimientos de extracción e identificación correctamente, un tamizaje de infecciones en el laboratorio de acuerdo a las buenas prácticas, efectuar la transmisión de resultados en los programas informáticos o registros escritos y rotulados correspondientes. En muy resumidas cuentas, evitar la posibilidad de generar un resultado falso negativo de una infección que pueda dañar al receptor de una unidad de sangre (o fracción de ella)

Por otra parte, la responsabilidad del banco de sangre también debe ser la de evitar los resultados falsos positivos, en pos de minimizar sus consecuencias:

- estrés emocional producido al donante al conocer su resultado
- el efecto o impacto relacionado con el sentimiento de seguridad y confianza del donante hacia el banco de sangre
- la posible pérdida de donantes por la imposibilidad de volver a donar sangre
- la pérdida o descarte de unidades debido a resultados falsos positivos en el tamizaje.

Estos aspectos involucran además una pérdida económica, que debe ser ponderada por el banco de sangre, las autoridades sanitarias o regentes del sistema de salud.

Las pruebas de serología para infecciones en el laboratorio: definición de exactitud

Los ensayos serológicos utilizados para tamizar las infecciones transmisibles por sangre en donantes alogénicos detectan algún marcador relacionado con la infección, que es buscado en una muestra de sangre del individuo. Este marcador puede estar compuesto tanto por antígenos propios del agente infeccioso, anticuerpos dirigidos hacia él, o bien tanto, antígenos como anticuerpos simultáneamente. La presencia de este marcador puede implicar la existencia de la correspondiente infección transmisible por sangre en el donante y en consecuencia, la posible enfermedad. La ausencia de dicho marcador es interpretada como ausencia de infección, aunque no necesariamente se corresponda con ausencia de infección en el donante. El donante podría potencialmente transmitir una infección si el marcador asociado estuviera ausente o fuera indetectable al momento de su donación. Por ejemplo, si un donante de sangre se encuentra infectado por HIV puede transmitir la infección a un receptor si aún no presenta anticuerpos y/o antígenos para dicha infección, al menos en una cantidad que pueda ser detectada en las pruebas de corriente uso en banco de sangre¹.

La pregunta que debemos responder, para cualquiera de las pruebas de tamizaje que desarrollamos en el laboratorio, es cuál es su exactitud para determinar la presencia de infección cuando la prueba es positiva (o reactiva) y la ausencia de infección cuando la prueba es negativa (o no reactiva). Es decir, si una prueba cuya lectura indica que una muestra es positiva indica verdaderamente que un individuo se encuentra infectado, o bien se trata de un falso positivo (un individuo con prueba positiva, pero sin infección). De la misma forma, si una prueba cuya interpretación sea negativa representa a un individuo sin la infección o un resultado falso negativo (un individuo con resultado negativo, pero con infección)

La exactitud de las pruebas de laboratorio se determina como la proporción (o porcentaje) de donantes de una determinada población que son detectados correctamente por la prueba de tamizaje, tanto cuando su resultado es positivo como cuando es negativo. Para determinar la exactitud de una prueba de laboratorio, los resultados obtenidos con esta prueba en particular son comparados con los resultados obtenidos en la misma población con otra prueba que se haya definido o establecido como de exactitud diagnóstica. Aquí nos estamos refiriendo a lo que llamamos “prueba de oro”, o de referencia, que encontramos también en los textos como *gold standard*. La prueba *gold standard* debe ser definitiva (o concluyente) e independiente de la prueba en evaluación. Para ser considerada como definitiva, la prueba *gold standard* debería ser objeto de la causa de la enfermedad tan directamente como sea posible. Para ser independiente de la prueba que se encuentra en evaluación, la prueba *gold standard* no debería ser parte del algoritmo diagnóstico que incluye también a la prueba en evaluación, así como tampoco debería estar técnica o biológicamente relacionada con la prueba en evaluación. Por ejemplo, si la prueba en evaluación fuera un enzimo-inmunoensayo (EIA) que infiere la presencia de infección por HIV por la presencia de anticuerpos a-HIV y antígenos propios de HIV en suero de donantes de sangre, los investigadores no deben utilizar otro EIA de un fabricante diferente como *gold standard*. Las pruebas utilizadas como *gold standard* en este caso deberían estar basadas en un principio o método diferente. Por ejemplo la purificación y separación de los componentes virales a partir de cultivos celulares preparados en Western blot para la detección de anticuerpos y detección directa de los ácidos nucleicos virales para la evaluación de los antígenos.

Un aspecto a tener en cuenta para la evaluación en cualquier prueba de tamizaje a utilizarse en banco de sangre es que la prueba sea capaz de detectar un amplio espectro de individuos con la infección, es decir que sea posible detectar a individuos en los distintos estadios de la

¹ Cabe aclarar que en este párrafo nos estamos refiriendo a las pruebas serológicas, la introducción del tamizaje por ácidos nucleicos aumenta la probabilidad de detección de una infección, aunque no elimina el riesgo de transmisión completamente.

infección y/o enfermedad. La muestra de la población en la que se evalúa una determinada prueba de tamizaje debería expresar un amplio rango de valores o lecturas de acuerdo a los diferentes estadios de la infección, de manera tal de representar la población a la que dicha prueba se encuentra dirigida.

Para determinar la exactitud de una prueba en el tamizaje, o bien determinar su exactitud diagnóstica, existen dos valores de probabilidad (o estadísticos) que permiten su cuantificación: la sensibilidad y la especificidad

La sensibilidad de una prueba de laboratorio, que se encuentra en evaluación, es la proporción (o porcentaje) de individuos detectados que realmente poseen la infección o enfermedad cuando el resultado de dicha prueba es positivo. Por lo tanto, la sensibilidad puede calcularse como el número de individuos clasificados como verdaderamente positivos por dicha prueba dividido por el número de todas las personas con la infección o enfermedad analizadas. O bien, podemos también expresar el cálculo de sensibilidad de una prueba particular como el cociente entre los resultados verdaderamente positivos dividido por la suma de resultados verdaderamente positivos y falsos negativos (tabla 1)

La sensibilidad de una prueba cuantifica la capacidad de detectar correctamente la presencia de infección o enfermedad en personas que se encuentran infectadas o enfermas. Si una prueba posee una alta sensibilidad para una infección o condición en particular, se espera que pueda detectar aproximadamente a todas las personas con dicha infección o condición. En consecuencia, si una prueba altamente sensible es negativa, la infección debe ser excluida con un alto grado de certeza.

El propósito de las pruebas altamente sensibles en el tamizaje de infecciones en banco de sangre es identificar los donantes infectados con un alto grado de certeza, de manera tal de evitar la transmisión de dicha infección a un potencial receptor de esa unidad de sangre. Los resultados negativos de las pruebas de tamizaje implican la liberación de unidades de sangre para su empleo sin otro tipo de análisis de laboratorio adicional. Por el contrario, los resultados positivos en las pruebas de tamizaje deben ser confirmados por una prueba más específica, denominada como confirmatoria, con el objeto de determinar si se trata de un verdadero resultado positivo o de un resultado falso positivo generado por la prueba de tamizaje. Estos son los procedimientos generales para los resultados obtenidos por serología, si bien en la actualidad, las pruebas de detección directa de los virus HIV, HBV y HCV en banco de sangre (denominadas como NAT por sus siglas en inglés) nos brindan mayor información y certeza junto con los resultados serológicos.

La especificidad de una prueba de tamizaje representa la proporción (o porcentaje) de individuos sin la infección que arrojan un resultado negativo con dicha prueba. Por lo tanto, la especificidad de una prueba se calcula como el número de resultados verdaderamente negativos dividido por el total de individuos sin la infección o enfermedad analizados. O bien, si lo expresamos de otra forma, la especificidad de una prueba de tamizaje puede calcularse como el número de pruebas con resultados verdaderamente negativos divididos por la suma de resultados verdaderamente negativos y resultados falsos positivos.

La especificidad de una prueba cuantifica la capacidad de detectar correctamente la ausencia de infección o enfermedad en personas que se encuentran sanas, es decir sin tal infección o enfermedad.

Podemos resumir los cálculos de sensibilidad y especificidad de una prueba determinada de tamizaje que deseamos evaluar en una tabla de contingencia de 2 x 2 (Tabla 1). En las columnas de la tabla podemos observar los cálculos de Sensibilidad y Especificidad

Tabla 1. Resumen de los resultados de la evaluación de una prueba de tamizaje con respecto a un método de referencia (o *gold standard*)

		Método de referencia		a+b	Valor predictivo positivo a/(a+b)
		Con infección	Sin infección		
Prueba en evaluación	Positiva	a Positivo verdadero	b Positivo falso		
	Negativa	c Negativo falso	d Negativo verdadero	c+d	Valor predictivo negativo d/(c+d)
Total		a+c Sensibilidad a/(a+c)	b+d Especificidad b/(b+d)		

Los valores predictivos positivo y negativo pueden calcularse a partir de una tabla de contingencia como esta, cuando la prevalencia de la infección es $(a+c)/(a+c+b+d)$

Valores predictivos

Existen dos preguntas que la sensibilidad y la especificidad de una determinada prueba de tamizaje no son capaces de responder, y precisamente son las que más nos interesa conocer en la práctica:

1. Si la prueba resulta positiva: ¿cuál es la probabilidad de que la persona estudiada realmente tenga la infección?
2. Si la prueba resulta negativa: ¿cuál es la probabilidad de que la persona estudiada no tenga realmente la infección?

Estas preguntas son respondidas calculando el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo de una determinada prueba (Tabla 1). El valor predictivo positivo es el número de verdaderos resultados positivos de la prueba dividido por el número total de resultados positivos de la prueba (o bien la suma de los resultados verdaderos positivos y los falsos positivos). El valor predictivo negativo es el número de resultados verdaderamente negativos dividido por todos los resultados negativos de la prueba (o bien la suma de los resultados verdaderos negativos y falsos positivos de la prueba).

Podemos observar en la Tabla 1 cómo se calculan estos valores mirando las filas de la tabla (1)(2)(3).

Aun cuando una prueba es altamente específica, puede arrojar un número alto de resultados falsos positivos en una población donde la prevalencia es muy baja.

Para entender esta afirmación vamos a poner un ejemplo hipotético. Supongamos que realizamos una prueba de tamizaje para una infección en banco de sangre cuya sensibilidad y especificidad sean del 99% (tomamos estos valores de sensibilidad y especificidad para hacer más prácticos los cálculos, pero las pruebas de tamizaje que se utilizan actualmente para el tamizaje de infecciones virales poseen en general valores mayores de sensibilidad y especificidad). Imaginemos ahora que realizamos el tamizaje con esta prueba a una población de 10.000 donantes de sangre en una determinada región geográfica donde la prevalencia para dicha infección sea del 1% (escenario A) y en otro banco de sangre, en otra región geográfica -donde la prevalencia es del 0,1%- se realiza el tamizaje en una población de igual cantidad de donantes con la misma prueba de tamizaje (escenario B). Si planteamos ahora dos tablas de contingencia para el escenario A y el escenario B, tendremos lo siguiente:

Escenario A

Sensibilidad de la prueba: 99%

Especificidad de la prueba: 99%

Prevalencia de la infección: 1/100 (1%)

	Infección presente	Infección ausente	
Prueba positiva	99	99	198
Prueba negativa	1	9801	9802
	100	9900	10000

Valor Predictivo Positivo Escenario A: $99/198=0,50$ (50%)

Valor Predictivo Negativo Escenario A: $9801/9802=1,00$ (aprox. 100%)

Escenario B

Sensibilidad de la prueba: 99%

Especificidad de la prueba: 99%

Prevalencia de la infección: 1/1000 (0,1%)

	Infección presente	Infección ausente	
Prueba positiva	10	100	110
Prueba negativa	0	9890	9890
	10	9990	10000

Valor Predictivo Positivo Escenario B: $10/110=0,10$ (10%)

Valor Predictivo Negativo Escenario B: $9890/9890= 1,00$ (100%)

Este ejemplo nos demuestra que cuando la prevalencia es mayor, también lo es el valor predictivo positivo. Podemos imaginar fácilmente que, en otro escenario, por ejemplo, un consultorio o una clínica donde se trate especialmente dicha infección, es decir, donde concurren personas con sospecha de infección por alguna consulta previa, la prevalencia pueda alcanzar valores de hasta un 30%. En este caso, el valor predictivo positivo asciende notablemente (Escenario C)

Escenario C

Sensibilidad de la prueba: 99%

Especificidad de la prueba: 99%

Prevalencia de la infección: 30/100 (30%)

	Infección presente	Infección ausente	
Prueba positiva	2970	70	3040
Prueba negativa	30	6930	6960
	3000	7000	10000

Valor Predictivo Positivo Escenario C: $2970/3040=0,98$ (98%)

Valor Predictivo Negativo Escenario C: $6930/6960=1,00$ (aprox. 100%)

Los escenarios A y B son representativos de lo que ocurre con las pruebas de tamizaje en poblaciones sin factores de riesgo (o síntomas clínicos) de una determinada infección o enfermedad. Dado que la prevalencia de infección o enfermedad en la población de referencia es realmente baja, las pruebas de tamizaje tienen muy bajo valor predictivo positivo cuando estas pruebas son reactivas, así como tienen un valor predictivo negativo muy alto cuando estas pruebas son no reactivas. Esto implica que las pruebas con resultados no reactivos (o negativos) son seguros y no requieren pruebas adicionales o de seguimiento, mientras que, por el contrario, los resultados reactivos (o positivos) en muchos casos no sean realmente positivos y requieran de pruebas adicionales (o confirmatorias) para definir dicha infección.

Este es el objetivo de las pruebas de tamizaje para infecciones en donantes de sangre: identificar unos pocos donantes portadores de una determinada infección en una población de gran cantidad de individuos sanos, quienes a su vez pueden generar resultados falsos positivos en las pruebas de tamizaje.

Terminología propia de tamizaje de infecciones en banco de sangre

Si bien hasta ahora nos hemos referido indistintamente al término reactivo o positivo, a continuación, planteamos algunas definiciones establecidas desde el punto de vista del laboratorio de infecciones transmisibles por transfusión:

Resultado de tamizaje repetidamente reactivo: Todo resultado de tamizaje de un donante de sangre que luego de dar inicialmente reactivo, al repetirse por duplicado -en la misma muestra- repite el resultado reactivo en al menos una de las dos determinaciones (de acuerdo al algoritmo habitual de tamizaje)

Resultado falso positivo, biológicamente falso reactivo o de reactividad no específica: Aquellos resultados repetidamente reactivos por el tamizaje habitual, que no son confirmados por una prueba confirmatoria o suplementaria, por lo tanto, no se consideran como individuos con exposición previa al agente etiológico para el que reaccionaron en el tamizaje

Resultados de pruebas confirmatorias o suplementarias: se trata de resultados luego de efectuar pruebas de tipo *immunoblot*. Estos ensayos están basados en la separación de diferentes proteínas del agente etiológico en bandas determinadas. El reconocimiento de anticuerpos específicos hacia las distintas bandas y bajo un criterio establecido, determina que la muestra del donante reactivo por tamizaje se considere positiva. En caso que la reacción hacia las distintas bandas no sea completa como para considerarse positivo, se clasifica como indeterminado. La ausencia de reacción hacia dichas bandas determina una muestra como negativa

Resultados de tamizaje de ácidos nucleicos: Las pruebas de tamizaje para ácidos nucleicos virales han sido incorporadas hace aproximadamente dos décadas en los bancos de sangre y aportan información valiosa a las pruebas de anticuerpos y/o antígenos en relación a la infección en donantes de sangre. La detección de una infección viral por tamizaje simultáneamente con la detección de anticuerpos permite en muchos casos dar información certera al donante sin necesidad de realizar una prueba confirmatoria o suplementaria para anticuerpos, aunque esto depende de la infección viral de la que se trate. Sin embargo, en los bancos de sangre de Latinoamérica las pruebas de tamizaje de ácidos nucleicos (NAT por sus siglas en inglés) se encuentran parcialmente implementadas.

Cuando las pruebas confirmatorias o suplementarias para anticuerpos arrojan un resultado negativo en una muestra repetidamente reactiva y, a su vez, si se tienen resultados negativos por el tamizaje de ácidos nucleicos, mayormente podremos concluir que se trata de un donante que no ha estado expuesto a la infección

Cuando las pruebas confirmatorias o suplementarias arrojan un resultado indeterminado, podemos tener distintas situaciones de acuerdo a la infección viral de la que se trate. En el caso de HIV y HTLV, la gran mayoría de los casos con resultados indeterminados en donantes de sangre, con resultados negativos por NAT, se trata de reactividad no específica (4)(5)(6)(7)

En caso de un resultado indeterminado para una prueba suplementaria para anticuerpos para HCV, con resultado negativo por NAT, podría tratarse de una infección resuelta. Se ha descrito que alrededor de un 25% de los individuos infectados por HCV son capaces de resolver espontáneamente la infección. Para distinguir entre una infección resuelta y un resultado falso positivo hay factores a tener en cuenta tales como la intensidad de la señal de lectura sobre el valor de corte (S/CO), las bandas reactivas en el *immunoblot* y los posibles factores de riesgo de exposición previa al virus en el donante (8)(9)(10).

En el caso de la infección por HBV, para determinar la verdadera infección existen varios marcadores serológicos propios de este virus, además de las pruebas de ácidos nucleicos. Existe una proporción de casos en los donantes de sangre, variable de acuerdo a la región geográfica de origen, donde el único marcador reactivo son los anticuerpos a-HBcore. Al carecer de una prueba confirmatoria o suplementaria para determinar si este marcador representa una real exposición previa al virus HBV, existen dos estrategias posibles para determinar si se trata de un resultado falso positivo: analizar la muestra del donante por otra prueba de tamizaje para a-HBcore y observar la relación de reactividad (S/CO). Si una muestra de donante de sangre presenta reactividad para a-HBcore por dos pruebas de tamizaje diferente, o bien presenta una señal por encima de cierto valor es más probable que la reactividad refleje una exposición verdadera al virus, aunque otros marcadores de la infección resulten negativos (11)(12).

En resumen, la combinación de distintas pruebas, así como el conocimiento de los valores de intensidad de lectura que pueda reflejar una reactividad verdadera son fundamentales al momento de dar consejo al donante y entregar un informe completo para ser evaluado para seguimiento y/o tratamiento por un médico especialista

Causas biológicas de resultados falsos positivos

Existen pocos trabajos científicos referidos a las causas de resultados falsos positivos, especialmente entre la literatura científica reciente. Si bien las plataformas y las tecnologías utilizadas actualmente para el tamizaje de anticuerpos y/o antígenos han evolucionado de manera tal de permitir un tamizaje de alta sensibilidad y especificidad, algunas de las explicaciones para los resultados falso positivos son: vacunas para Influenza (13)(14), Rabia (15), Hepatitis B (16) y Covid-19 (17); infecciones con otros agentes (18); reacciones cruzadas con anticuerpos IgM o IgG (19); presencia de anticuerpos heterófilos / polirreactivos (20)(21)

Si bien es difícil, en la mayoría de los casos, determinar la causa de un resultado de laboratorio falso positivo o de reactividad inespecífica, estos casos deben ser abordados por el banco de sangre desde distintos aspectos.

Resultados falsos positivos: cómo abordarlos

Es necesario que los bancos de sangre sean capaces de dar información clara a los donantes que hayan presentado resultados falsos positivos para las distintas infecciones, de manera tal que puedan comprender que tales resultados no implican un problema para su salud. Sin embargo, estos resultados determinan un diferimiento temporario o permanente para una nueva donación de sangre. Muchos de los donantes reciben un mensaje contradictorio que

los aflige, tal como “usted no debe preocuparse por este resultado, pero no podemos aceptarlo como donante nuevamente”

Trabajos realizados en distintas poblaciones documentan altos porcentajes de preocupación, confusión o estrés emocional en donantes que han recibido una notificación de resultados positivos falsos (22)(23). Los autores destacan que esta preocupación puede trasladarse a su entorno familiar, con un impacto desfavorable en cuanto a la posibilidad de donación en otros individuos. Otros autores observan que, aunque se les haya explicado a los donantes que podrían ser readmitidos para una nueva donación de sangre, esto no disminuía su angustia o preocupación al recibir este tipo de resultados (24).

En el debate sobre este dilema, otros autores argumentan que las estrategias para minimizar el estrés, la ansiedad o la angustia en los donantes con un resultado falso positivo en marcadores de infección consisten principalmente en brindar al donante el mensaje adecuado. Para ello es imprescindible diferenciar la comunicación a un donante sano de la comunicación al paciente. Estos autores resaltan la necesidad de capacitar a los médicos encargados de informar los resultados a los donantes, por ejemplo, con técnicas de simulación, de manera tal de asegurarse que el mensaje sea comprendido. El objetivo es que el donante entienda que el problema con sus resultados es solamente técnico, no implicando un problema en su salud (25).

Por lo tanto, los bancos de sangre deben contar con procedimientos para dar información sobre cada una de las infecciones que se estudian para dar notificación precisa al donante de sangre con una prueba positiva falsa, de manera tal de reducir en el donante el estrés y la ansiedad.

Es esencial que los bancos de sangre posean estrategias de comunicación que permitan la contención del donante, que traten de resolver sus dudas y brindarle seguridad. Es importante que en este mensaje quede claro que la responsabilidad del banco de sangre es extremar las precauciones para evitar una posible infección al receptor de una unidad de sangre, pero al mismo tiempo brindar al donante el cuidado correspondiente

Donantes con un resultado falso positivo: ¿Posibilidad de reingreso?

Si bien las políticas de diferimiento de donantes de sangre están establecidas, es importante considerar la posibilidad con la que un donante con un resultado falso positivo pueda presentar la misma reactividad en una donación siguiente. Un estudio desarrollado en Australia, demostró que entre un 66 y un 77,5% de los donantes de sangre con un primer resultado falso positivo en marcadores virales presentaban nuevamente un resultado falso positivo en una donación posterior para marcadores tales como a-HIV-1/HIV-2, a-HCV y a-HTLV-I/HTLV-II, siendo mucho menor para el marcador HBsAg (26). Otro estudio de seguimiento de donantes con resultados falsos positivos para a-HTLV indicó que un 53% de estos resultados eran transitorios, aunque este patrón de respuesta podía llevar de varios meses a años antes de negativizarse (27). Esto es consistente con otros estudios que han informado que los resultados indeterminados por *immunoblot* para a-HTLV y a-HCV pueden persistir por años, aunque se haya demostrado que un alto porcentaje de estos resultados indeterminados se corresponden con falsos positivos (28)(29).

Por otra parte, teniendo en cuenta que muchos bancos de sangre han implementado el tamizaje universal para a-HBcore, es de destacar que esta reactividad puede permanecer por largo tiempo en la mayoría de los donantes de sangre. Luego de la implementación de técnicas de tamizaje altamente específicas para este marcador, los programas de reingreso de donantes previamente reactivos demostraron que un alto porcentaje de ellos continuaban siendo reactivos en la convocatoria (30)

En Canadá, con un programa establecido para el reingreso de donantes con resultados falsos positivos previos para HIV, HCV, HBV y Sífilis, se observó que los mayores porcentajes de

reingreso de donantes se obtenían cuando en la donación siguiente se utilizaba una plataforma de tamizaje diferente a la utilizada en la donación previa. En este estudio la convocatoria de los donantes para su reingreso se realizó alrededor de tres años después de la donación falsa positiva inicial. Este hecho no resulta inesperado, dado que las características de una determinada prueba de laboratorio en si misma estarían asociadas con la idiosincrasia de un resultado falso positivo (31). De acuerdo con este estudio, cuando se producen cambios por introducción de una plataforma diferente para el tamizaje de infecciones, sería importante promover un programa de reingreso de donantes con una donación previa falso positiva.

La incorporación de donantes previamente reactivos, con clara evidencia de falsa reactividad o reactividad inespecífica, requiere de algoritmos de reingreso establecidos en el país o jurisdicción de cada banco de sangre

Falsos positivos. Responsabilidades del sistema de salud

El abordaje de los resultados falsos positivos en donantes de sangre requiere de comunicación completa y eficiente hacia todos los actores del sistema de salud: a) donante de sangre, b) personal del banco de sangre y c) autoridades sanitarias (vigilancia epidemiológica)

El donante de sangre debe recibir la notificación de sus resultados y la información acorde a sus necesidades, correcta desde los conocimientos de cada infección en particular y de lo que implica para su salud.

El personal del banco de sangre debe tener la formación correspondiente para dar la información adecuada, escrita en procedimientos estandarizados. A su vez debe trabajar con un equipo de salud interdisciplinario para dar el seguimiento y tratamiento, si corresponde, a cada individuo de acuerdo al curso de la infección de la que se trate.

El banco de sangre debe comunicar los casos detectados a las autoridades sanitarias de acuerdo a lo establecido en cada jurisdicción, contribuyendo a la vigilancia epidemiológica de las distintas infecciones detectadas.

El banco de sangre debe seguir las normativas de cada país o jurisdicción para el diferimiento del donante con un marcador de infección falso positivo, teniendo en cuenta las pruebas adicionales a realizarse y los tiempos contemplados para la posible reinserción del individuo como donante de sangre.

Las publicaciones relacionadas con el costo/beneficio de las diferentes estrategias de reingreso de donantes luego de una donación falso positiva para un determinado marcador de infección son muy escasas. Debido a las diferencias epidemiológicas para las infecciones en distintas regiones del mundo, sería muy importante contar con este conocimiento para establecer comparaciones y mejores algoritmos de decisión. Asimismo, dada la evolución de las metodologías y plataformas de tamizaje, es valioso conocer el desempeño de estos métodos, particularmente en relación a los resultados falsos positivos y sus consecuencias en distintas poblaciones.

Todo ello contribuiría a establecer estrategias que contribuyan a la mejora de la información, notificación y diferimiento de donantes de sangre con resultados falsos positivos para infecciones transmisible por transfusión.

Referencias

- 1) Vamvakas EC. Diagnostic accuracy and clinical value of laboratory tests to screen the allogeneic blood supply for infectious disease markers. Chapter 3. Evidence-Based Practice of Transfusion Medicine. Bethesda, MD: AABB Press;2001
- 2) Newman TB, Browner WS, Cummings SR, Hulley SB. Diseño de estudios de pruebas médicas. Capítulo 12. Diseño de estudios clínicos. 4ª Edición, Wolters Kluner Health;2014.
- 3) Trevethan R. Sensitivity, Specificity, and Predictive values: Foundations, Pliabilities, and Pitfalls in Research and Practice. *Frontiers in Public Health*, 5:307; 2017.
- 4) Kiely P, Wood E. Can we improve the management of blood donors with nonspecific reactivity in viral screening and confirmatory assays? *Transfus Med Rev* 19: 58-65; 2005.
- 5) Busch MP, Kleinman SH, Williams AE, et al. Frequency of human immunodeficiency virus (HIV) infection among contemporary anti-HIV-1 and anti-HIV-1/2 supplemental test-indeterminate blood donors. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. *Transfusion* 36:37-44; 1996.
- 6) Ce'saire R, Bera O, Maier H, et al. Seroindeterminate patterns and seroconversions to human T-lymphotropic virus type I positivity in blood donors from Martinique, French West Indies. *Transfusion* 39:1145–1149; 1999.
- 7) Berini CA, Eirin ME, Pando MA, et al. Human T-cell lymphotropic virus types I and II (HTLV-I and -II) infection among seroindeterminate cases in Argentina. *J Med Virol* 79:69-73; 2007.
- 8) Grebely J, Prins M, Hellard M, et al. Hepatitis C clearance, reinfection, and persistence, with insights from studies of injecting drug users: towards a vaccine. *Lancet Infect Dis* 12:408-414; 2012.
- 9) Kiely P, Kay D, Parker S, et al. The significance of third-generation HCV RIBA indeterminate, RNA –negative results in voluntary blood donors screened with sequential third-generation immunoassays. *Transfusion* 44:349-358; 2004.
- 10) Makuria AT, Raghuraman S, Burbelo PD, et al. The clinical relevance of persistent recombinant immunoblot assay-indeterminate reactions: insights into the natural history of hepatitis C virus infection and implications for donor counseling. *Transfusion* 52:1940-1948; 2012.
- 11) Ollier L, Laffont C, Kechkekian A, et al. Detection of antibodies to hepatitis B core antigen using the Abbott ARCHITECT anti-HBc assay: analysis of borderline reactive sera. *J Virol Methods* 154:206-209; 2008.
- 12) Ba Alawi F, Robertson PW, LePage AK, et al. The reliability of HBV core antibody in serological screening for hepatitis B virus. *Pathology*. 45:501-505; 2013.
- 13) Erickson CP, McNiff T, Klausner JD. Influenza vaccination and false positive HIV results. *N Engl J Med* 354:1422-1423; 2006.
- 14) Bigham M, Ponnampalam A. Neutralization positive but apparent false-positive hepatitis B surface antigen in a blood donor following influenza vaccination. *Transfus Apher Sci* 50:92-94; 2014.
- 15) Pearlman ES, Ballas SK. False-positive human immunodeficiency virus screening test related to rabies vaccination. *Arch Pathol Lab Med* 118:805-806; 1994.
- 16) Dow BC, Yates P, Galea G, et al. Hepatitis B vaccinees may be mistaken for confirmed hepatitis B surface antigen-positive blood donors. *Vox Sang* 82:15-17; 2002.
- 17) Korentzelos D, Baloda V, Jung Y, et al. COVID-19 mRNA Vaccines May Cause False Reactivity in Some Serologic Laboratory Tests, Including Rapid Plasma Reagin Tests. *Am J Clin Pathol* 158:162-166; 2022.
- 18) Tsao KC, Chen GW, Huang CG, Huang YL, Lin JY, Mok CK, Sun CF, Shih SR. False positive antibody results against human T-cell lymphotropic virus in patients with severe acute respiratory syndrome. *J Med Virol* 77:331-336; 2005.

- 19) Chen T, Hedman L, Mattila PS, et al. Biotin IgM antibodies in human blood: a previously unknown factor eliciting false results in biotinylation-based immunoassays. *PLoS One* 7:e42376; 2012.
- 20) Lang R, Charlton C, Beckthold B, et al. HIV misdiagnosis: a root cause analysis leading to improvements in HIV diagnosis and patient care. *J Clin Virol* 96:84–88; 2017.
- 21) Lavoie S, Caswell D, Gill MJ, et al. Heterophilic interference in specimens yielding false-reactive results on the Abbott 4th generation architect HIV Ag/Ab Combo assay. *J Clin Virol* 104:23–28; 2018.
- 22) Tynell E, Norda R, Ekermo B, et al. False-reactive microbiologic screening test results in Swedish blood donors-how big is the problem? A survey among blood centers and deferred donors. *Transfusion* 47:80-89; 2007.
- 23) Kleinman S, Wang B, Wu Y, et al. Retrovirus Epidemiology Donor Study. The donor notification process from the donor's perspective. *Transfusion* 44:658-666; 2004.
- 24) Delage G, Myhal G, Grégoire Y, et al. Donors' psychological reactions to deferral following false-positive screening test results. *Vox Sang* 107:132-139; 2014.
- 25) van Zanten M, Smid WM, van den Burg P. False-positive viral marker results in blood donors and their unintended consequences: P. Kiely, V.C. Hoad, E.M. Wood. *Vox Sang* 114:290; 2019.
- 26) Kiely P, Stewart Y, Castro L. Analysis of voluntary blood donors with biologic false reactivity on chemiluminescent immunoassays and implications for donor management. *Transfusion* 43:584-590; 2003.
- 27) Kiely P, Thomas B, Kebede M. Long-term serologic follow-up of blood donors with biologic false reactivity on an anti-human T-cell lymphotropic virus Types I and II chemiluminescent immunoassay and implications for donor management. *Transfusion* 48:1833-1841; 2008.
- 28) Martins ML, Santos AC, Namen-Lopes MS, et al. Long-term serological follow-up of blood donors with an HTLV-indeterminate western blot: antibody profile of seroconverters and individuals with false reactions. *J Med Virol* 82:1746-1753; 2010.
- 29) Melve GK, Myrmel H, Eide GE, et al. Evaluation of the persistence and characteristics of indeterminate reactivity against hepatitis C virus in blood donors. *Transfusion* 49:2359-2365; 2009.
- 30) O'Brien SF, Yi QL, Fan W, et al. Impact of a policy to permit the return of donors repeat-reactive to the Abbott PRISM antibody to hepatitis B core antigen assay. *Transfusion* 49:271-277; 2009.
- 31) Grégoire Y, Germain M, Delage G. Factors associated with a second deferral among donors eligible for re-entry after a false-positive screening test for syphilis, HCV, HBV and HIV. *Vox Sang* 113:339-344; 2018.