


GCIAMT

Grupo Cooperativo Iberoamericano de Medicina Transfusional

COMITÉ DE EDUCACIÓN CONTINUA Y CONTINUADA

COORDINADORA: DRA ANA CLAUDIA PERÓN

PROGRAMA CONSULTA AL EXPERTO

COORDINADORA: DRA GRACIELA LEÓN DE GONZÁLEZ

“PALUDISMO Y TRANSFUSIÓN”

PROFESOR INVITADO: DR AMADEO SÁEZ-ALQUEZAR ORCID 0000-001-5230-4741.

Farmacéutico-Bioquímico por la facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de São Paulo (USP) / Maestría en análisis clínicos y toxicológicos por la Facultad de Ciencias Farmacéuticas de la Universidad de São Paulo. amadeo@gmail.com

Introducción

La malaria (paludismo) es una enfermedad infecciosa causada por protozoarios del género *plasmodium*. Datos de la OMS sobre malaria, indican que, en 2022, a nivel mundial, se produjeron 249 millones de casos de paludismo y 608 000 muertes por la enfermedad en 85 países. Casi la mitad de la población mundial estuvo en riesgo de contraer la enfermedad. (1)

La Región de África de la OMS soporta la mayor carga mundial de paludismo, con el 94% de los casos (233 millones) y el 95% de las muertes (580 000) en 2022. Además, de todas las muertes por paludismo registradas, alrededor de un 80% corresponde a niños menores de 5 años. Aunque desde el 2000 ha habido una disminución en la incidencia y la mortalidad, los valores siguen siendo elevados: 222,6 casos y 55,5 muertes por cada 100 000 habitantes en riesgo. Algunos países responden por mayor número de casos, como Uganda, República Democrática del Congo, Uganda, Mozambique, Angola, Burkina Faso, Mali, etc. (1)

Otras regiones de la OMS: del Sudeste Asiático, el Mediterráneo Oriental, el Pacífico Occidental y las Américas también reportan números significativos de casos y muertes por malaria. En la Región de las Américas la incidencia de casos de malaria y la tasa de mortalidad también ha ido disminuyendo desde el 2000, pero aún así se mantienen valores de 3,6 y 0,2 respectivamente. Venezuela, Brasil y Colombia presentan el mayor número de casos, seguidos en orden decreciente por Perú, Haití, Guyana, Nicaragua, Bolivia, Panamá, Honduras, Guatemala y Ecuador. (1)

Especies de plasmodios que afectan a los seres humanos:

Las cinco especies de plasmodios que pueden causar la infección por malaria en seres humanos son: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* y *P. knowlesi*. (2 -3)

Ciclo biológico de la malaria

El ciclo biológico de la malaria comprende dos fases: una sexual en la hembra del mosquito *Anopheles* y una asexual en los seres humanos. Cuando una hembra de *Anopheles* pica a una persona infectada, ingiere gametocitos del parásito *Plasmodium* presentes en la sangre. Dentro del mosquito, estos gametocitos se desarrollan y se reproducen sexualmente, formando *esporozoítos* que migran a las glándulas salivales del insecto. Al picar a una persona no infectada, el mosquito transmite los esporozoítos a través de su saliva. Estos esporozoítos ingresan al torrente sanguíneo y se dirigen al hígado, donde invaden los hepatocitos y se multiplican asexualmente, formando esquizontes hepáticos. Tras la ruptura de los hepatocitos, los merozoitos resultantes son liberados al torrente sanguíneo e invaden los glóbulos rojos, donde se multiplican nuevamente, provocando la ruptura de estas células. Este proceso cíclico de invasión y destrucción de eritrocitos es responsable de los síntomas característicos de la malaria, como fiebre y anemia. Es importante destacar que, en algunas especies de *Plasmodium*, como *P. vivax* y *P. ovale*, ciertos parásitos

pueden permanecer inactivos en el hígado durante períodos prolongados como *hipnozoitos*, lo que puede provocar recaídas meses o incluso años después de la infección inicial. (4)

Vías de transmisión

La principal vía de transmisión de la malaria ocurre por la picada de la hembra del mosquito *Anopheles*. Siendo que los parásitos que causan malaria afectan a los glóbulos rojos, otras vías de transmisión son por vía sanguínea: malaria transfusional y por el uso de agujas o jeringas contaminadas o a través del trasplante de órganos y tejidos. Menos frecuente tenemos la vía congénita en que se da la transmisión de la madre al feto a través de la placenta. Figura 1. (4-5)

Todas las formas de transmisión de la Malaria

- *Transmisión vectorial a través de la picada de las hembras infectadas de mosquitos del genero Anopheles.*
- *Vía sanguínea:*
 - *Malaria transmitida por transfusión (MTT)*
 - *Uso incorrecto de agujas o jeringas contaminadas*
- *Trasplante de órganos y tejidos*
- *Vía congénita de la madre al feto a través de la placenta*

Figura 1

Malaria transmitida por transfusión (MTT)

La MTT ocurre cuando se transfunde sangre contaminada con parásitos. Aunque es menos común que la transmisión por mosquitos, puede ser más grave, especialmente en individuos no inmunes. A diferencia de la malaria vectorial, la MTT no pasa por la fase hepática, está asociada a la fase del ciclo eritrocitario, liberando los parásitos directamente en el torrente sanguíneo, lo que hace que la infección sea más peligrosa pudiendo provocar casos graves con mayor frecuencia que la malaria transmitida por el vector. En la infección transmitida por el vector, los parásitos pasan por la etapa pre eritrocitaria durante la cual se activa la inmunidad innata para proteger al huésped.

Como consecuencia de que los parásitos se liberan directamente en el torrente sanguíneo, sin el ciclo hepático, la MTT puede ser mortal, en particular en un receptor no inmune y si no se reconoce ni se trata con prontitud.

En los casos de infección primaria en adultos, los síntomas, en general, impiden la donación. En personas con infección crónica (anterior) que poseen inmunidad parcial, baja parasitemia y ausencia de síntomas, el riesgo para transmitir la enfermedad es elevado.

La transmisión de malaria por transfusión ocurre a través de sangre completa o concentrados de glóbulos rojos, con la presencia de parásitos en los eritrocitos y también a través de las plaquetas y los leucocitos e incluso del plasma fresco no congelado, debido a la contaminación con eritrocitos residuales. La persistencia de los parásitos de la malaria en el cuerpo humano representa un problema para los casos de MTT. De hecho, los parásitos pueden seguir presentes en la sangre años después de la exposición y transmitir una infección al receptor. Para el *P. vivax* y el *P. ovale*, ese plazo puede ser superior a 3 años y para el *P. falciparum* de 1 a 2 años. (6 - 10)

En individuos que residen por largos periodos en áreas endémicas pueden ocurrir infecciones recurrentes en que se observa parasitemia crónica asintomática de bajo grado (un estado de semi inmunidad) que pueden durar largos periodos durante los cuales el donante, después de abandonar el área endémica, al donar sangre puede transmitir MTT. (*P. falciparum* 13 años; *P. vivax* 27 años; *P. malariae* >50 años)

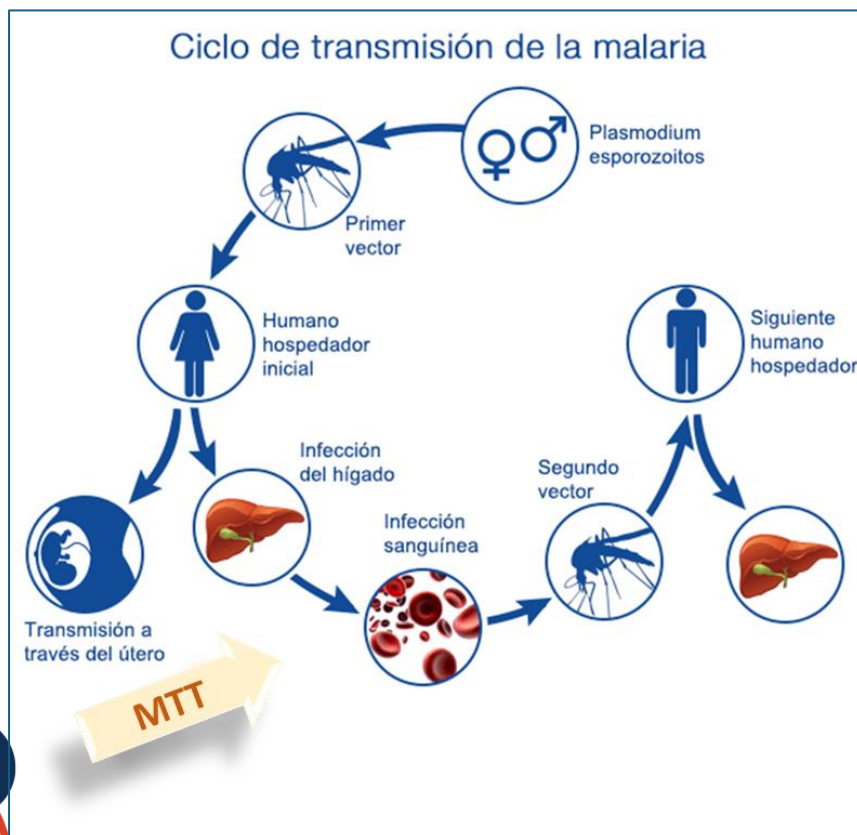


Figura 2 - MTT en el contexto del ciclo de transmisión de la malaria (5)

Factores de riesgo para la MTT: (11 – 12)

- **Infecciones crónicas:** *Personas asintomáticas o con baja parasitemia que han visitado o han vivido en áreas endémicas pueden transmitir la enfermedad al donar sangre.*
- *A nivel mundial, un gran número de donantes potenciales quedan excluidos de la donación de sangre debido a que viajan a zonas endémicas de malaria.*
- **Persistencia prolongada:** *Los parásitos pueden permanecer en la sangre años después de la exposición (*P. vivax* hasta 27 años, *P. malariae* más de 50 años).*

El primer caso de MTT fue descrito inicialmente en 1911. (13) Posteriormente innumerables casos de MTT han sido descritos en distintos países.

Algunos casos debido a concentrados de plaquetas en Canadá sugieren que incluso un pequeño número de eritrocitos infectados sería suficiente para la transmisión de malaria al receptor. Con respecto al *P. vivax*, se demostró que una infusión de diez parásitos era suficiente para la transmisión de la infección. En ese sentido, se teorizó que una dosis infecciosa mínima de 10 o menos parásitos en una unidad de sangre donada podría conducir a una MTT. De acuerdo con esa suposición, una parasitemia baja en el donante, de 1-2 parásitos por μL de sangre, en una donación de 450 mL de glóbulos rojos resultaría en la transfusión de alrededor de 450.000–900.000 parásitos, lo que sería realmente significativo.

Pruebas de laboratorio para el diagnóstico de la malaria.

Existen cuatro grupos principales de pruebas de laboratorio para el diagnóstico de malaria. Figura 3.

Diagnóstico de laboratorio (4 grupos principales)

1. **Microscopía para identificación directa de los parásitos:** Incluye el frotis fino y la gota gruesa con tinción de Giemsa. Eficaz para el diagnóstico clínico, no tiene suficiente sensibilidad para la selección de donantes.
2. **Pruebas Diagnósticas Rápidas (PDR):** Detectan antígenos de Plasmodios en sangre periférica
3. **Pruebas serológicas:** Identifican anticuerpos, pero no diferencian entre infecciones activas y pasadas. Se utilizan principalmente para vigilancia epidemiológica.
4. **Pruebas moleculares (PCR):** Ofrecen alta sensibilidad y se recomiendan para la selección de donantes, pudiendo detectar menos de un parásito por microlitro.

Figura 3

Examen microscópico.

Puede ser el frotis fino con coloración de Giemsa o el llamado gota gruesa con coloración de azul de metileno y Giemsa. (14)

Aunque las técnicas microscópicas de identificación de parásitos sean consideradas la base para el diagnóstico de la malaria aguda, la sensibilidad de esa prueba no es suficiente para el uso en el tamizaje de donantes de sangre. Cuando el examen es realizado por microscopista con bastante experiencia y visualizando por lo menos 100 campos, podemos tener una mejor sensibilidad, alrededor de 50 a 100 parásitos/ μ L, pero en situaciones de rutina (tamizaje) la sensibilidad es baja >200 parásitos/ μ L. (15)

Pruebas Rápidas (PDR) p/ identificación de Ag

Están basadas en la captura de antígenos de plasmodios, en muestras de sangre periférica, por Inmuno cromatografía. Existe un gran número de PDR disponibles y con características distintas. Algunas detectan una sola especie de plasmodio (*P. vivax* o *P. falciparum*) al paso que otras detectan varias especies o indican si se trata de *P. falciparum* o no. (15)

Las PDR para la detección del *P. falciparum* se dirigen a un antígeno llamado proteína 2 rica en histidina (HRP2), así como de cierta reactividad cruzada con HRP3, una proteína del parásito estructuralmente similar.

El diseño de la PDR puede ser para identificar únicamente la HRP2 del *P. falciparum* o en combinación con otros antígenos, como la deshidrogenasa láctica (pDHL) presente en todas las especies de plasmodios, o la aldolasa (ALD). (15)

En Brasil, el Ministerio de Salud recomienda el uso de la PDR SD-BIOLINE MALARIA AG Pf/Pf/Pv que detecta la HRP-II / pDHL del *P. falciparum* y la pDHL del *P. vivax*. Esa prueba muestra una Sensibilidad: (*P. falciparum*) HRP II 100%; (*P. falciparum*) pDHL 99,7%; (*P. vivax*) 98,2%; y una Especificidad de 99,3%. (16)

Una Publicación reciente ha mostrado los resultados de otras dos PDR, consideradas de alta sensibilidad: NxTek Eliminate Malaria Ag Pf. (HRP2) de Abbott y Biocredit Malaria Ag Pf. (DHL/HRP2) de Rapigen en comparación con la PDR Bioline Malaria Ag Pf. (HRP2/pDHL) de Abbott, considerada como de diagnóstico convencional. Excluyendo las infecciones de densidad parasitaria muy baja con <20 parásitos/ μ L, las sensibilidades de las pruebas rápidas de diagnóstico NxTek y Biocredit fueron idénticas en un 89%, en comparación con el 79% de SD Bioline. Si bien esta diferencia no alcanzó significancia estadística ($p = 0,09$), indica una mayor sensibilidad de las pruebas NxTek y Biocredit. (18)

Las PDR tienen un límite de detección que varía según el tipo de prueba y el antígeno que detectan. Para HRP-2: pueden detectar concentraciones de parásitos de 50 a 200 parásitos/ μ L. Para pDHL: el límite de detección es similar, alrededor de 100 a 200 parásitos/ μ L.

Realmente las PDR son útiles en zonas endémicas, pero su sensibilidad limitada (50-200 parásitos/ μ L) las hace menos adecuadas para detectar infecciones de baja densidad, como las que pueden ocurrir en donantes asintomáticos de áreas no endémicas. En contextos de baja prevalencia, se priorizan métodos más sensibles.

En 2010 un estudio patrocinado por la OMS descubrió algunos parásitos de *P. falciparum* en Perú que carecían del gen *pfhrp2*. Sin este gen, el parásito no puede producir HRP2 y no puede ser detectado por las PDR basadas en HRP2. Este fue el primer informe que confirmó la ausencia del gen *pfhrp2* entre los parásitos de *P. falciparum* en un entorno clínico.

A partir de 2021, la base de datos de la OMS incluye datos de delección del gen *pfhrp2/3* para 40 países en cinco regiones de la OMS. La preocupación es con las PDR para detectar la malaria por *P. falciparum* que se dirigen al antígeno de la proteína 2 rica en histidina (HRP2), lo que significa que parásitos de *P. falciparum* que no expresan HRP2 pueden escapar de la detección. En altas densidades de parásitos, la proteína 3 rica en histidina (HRP3), un

homólogo de HRP2 puede reaccionar de forma cruzada con los anticuerpos monoclonales que detectan HRP2, pero los parásitos de *P. falciparum* que no expresan ni HRP2 ni HRP3 evadirán por completo su detección por las PDR.

La OMS recomienda que las delecciones de Pfhrp2/3 deben ser informadas por los países. En caso que el umbral de delecciones supere el 5% con resultados falsos negativos (RFN) se requiere un cambio de la PDR, aunque actualmente todavía no hay pruebas combinadas no HRP2, precalificadas por la OMS, que puedan detectar y distinguir entre *P. falciparum* y *P. vivax*. (18-19)

De tal forma, de acuerdo con las directrices de la OMS, se recomienda la genotipificación de las delecciones de HRP2/3, en las muestras que dieron positivo para pDHL, pero negativo para HRP2. La PDR Biocredit, con su objetivo pDHL, puede ser una alternativa adecuada a la PDR Bioline en regiones donde prevalece la delección de HRP2. (7)

Pruebas para detección de anticuerpos.

La prueba por Inmunofluorescencia Indirecta (IFI) fue considerada durante mucho tiempo como el “gold standard” para detección de anticuerpos.

Posteriormente se utilizaron inmunoensayos, siendo el más usado el ELISA, con Ag nativos o recombinantes. Esa prueba es una alternativa para el uso de la IFI por tener mejor sensibilidad. Un estudio realizado en 2008 con la participación de 8 bancos de sangre en Francia, mostró una especificidad de 99,02% para la prueba ELISA y una concordancia de 97% entre los resultados de las pruebas de IFI y ELISA. (20)

Los anticuerpos no se detectan en los primeros días de la infección y pueden persistir durante muchos años. Por esos motivos las pruebas serológicas para detección de anticuerpos contra Ag de parásitos de la malaria, no se indican para el diagnóstico pues no permiten diferenciar entre infección reciente o anterior.

Pueden ser útiles en estudios de vigilancia epidemiológica, para evaluar cambios en la transmisión a lo largo del tiempo, o en la Identificación de puntos críticos y focos de transmisión. (11)

Pruebas moleculares para el diagnóstico de malaria

Las pruebas moleculares para detección y amplificación de ácidos nucleicos, (ARN/ADN), de plasmodios presentan alta sensibilidad y su uso es recomendado en el tamizaje de donantes de sangre para mitigar el riesgo de MTT.

Diferentes metodologías consideran como diana molecular la región conservada del gen 18SrARN. Son secuencias únicas que permiten la identificación de las cinco especies (*P.*

falciparum, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* y *P. knowlesi*) y, por lo tanto, es un objetivo común para su amplificación.

Las pruebas dirigidas a los genes para el ARN 18S, que están presentes en 5-8 copias por genoma, han sido las más utilizadas con resultados que muestran mayor sensibilidad que las pruebas convencionales. (11, 21-22)

Las pruebas moleculares de amplificación de ácidos nucleicos en general poseen alta sensibilidad que permite la detección de infecciones con baja densidad, de menos de 1 parásito/μL

Un estudio realizado en el Reino Unido detectó ADN de plasmodios en 14 donantes que habían sido no reactivos en las PDR de antígeno. Una investigación usando PCR para el gen 18SrARNr detectó ADN de plasmodios en muestras de adultos asintomáticos en Ghana que dieron negativo en la prueba de microscopía 19/101 (18,81%). Otro estudio que utilizó un prototipo de prueba automatizada (NAT multiplex), también dirigida al gen diana 18SrARN en 4.745 donaciones de sangre, consiguió identificar tres donantes infectados con *P. vivax* con concentraciones de parasitemia que oscilaban entre 13 y 1.410 copias/μL. Los autores concluyeron que el sistema podría conducir a una mejora en la seguridad de las donaciones de sangre en países endémicos. (23-26)

Otras pruebas son dirigidas al ADN mitocondrial

Las pruebas moleculares descritas para malaria han sido por PCR (reacción en cadena de la polimerasa) convencional, PCR anidada, qPCR (cuantitativa) en tiempo real y también por la reacción isotérmica LAMP (Loop-Mediated Isothermal Amplification, siglas en inglés).

Estudios comparativos entre las pruebas LAMP con las pruebas PCR indican que la sensibilidad sería un poco menor para las pruebas LAMP.

Un estudio comparando dos pruebas LAMP (Alethia® Malaria * LAMP y Malachite Green MG LAMP) con una qPCR mostró porcentajes de positividad de 1,4%, 2,5% y 5,3% respectivamente. En ese mismo estudio, que evaluó 1054 muestras, el porcentaje de positividad por la prueba de microscopía (gota gruesa) fue de 0,2%. (27-28)

En general se considera que las pruebas de PCR presentan la mejor sensibilidad, consiguiendo detectar la presencia de menos de un parásito/μL, aunque algunos estudios han mostrado resultados variables con respecto al límite inferior de detección de parásitos (LoDs) utilizando las distintas metodologías de las pruebas moleculares. Algunos de los valores reportados: a) con el Alethia® Malaria * LAMP, LoDs: 2,0 p/μL (*P. falciparum*) y 0,125 p/μL (*P. vivax*). b) con el Malachite Green MG LAMP, LoDs: 4,0 p/μL (*P. falciparum*; *P. vivax*; *P. ovale*) y 8,0 p/μL (*P. malariae*). c) Con la qPCR, LoDs: 1,0 parásito/μL. (27-28)

Estudio en poblaciones asintomáticas se observa que, en promedio, las pruebas rápidas de antígenos detectaron ligeramente más infecciones que la microscopía, pero solo el 41% de las infecciones que fueron detectables por PCR. (29)

De todas las infecciones detectadas por qPCR solamente el 55% fue detectada por la PDR NxTec y solo el 40% por la PDR Biotec. (29)

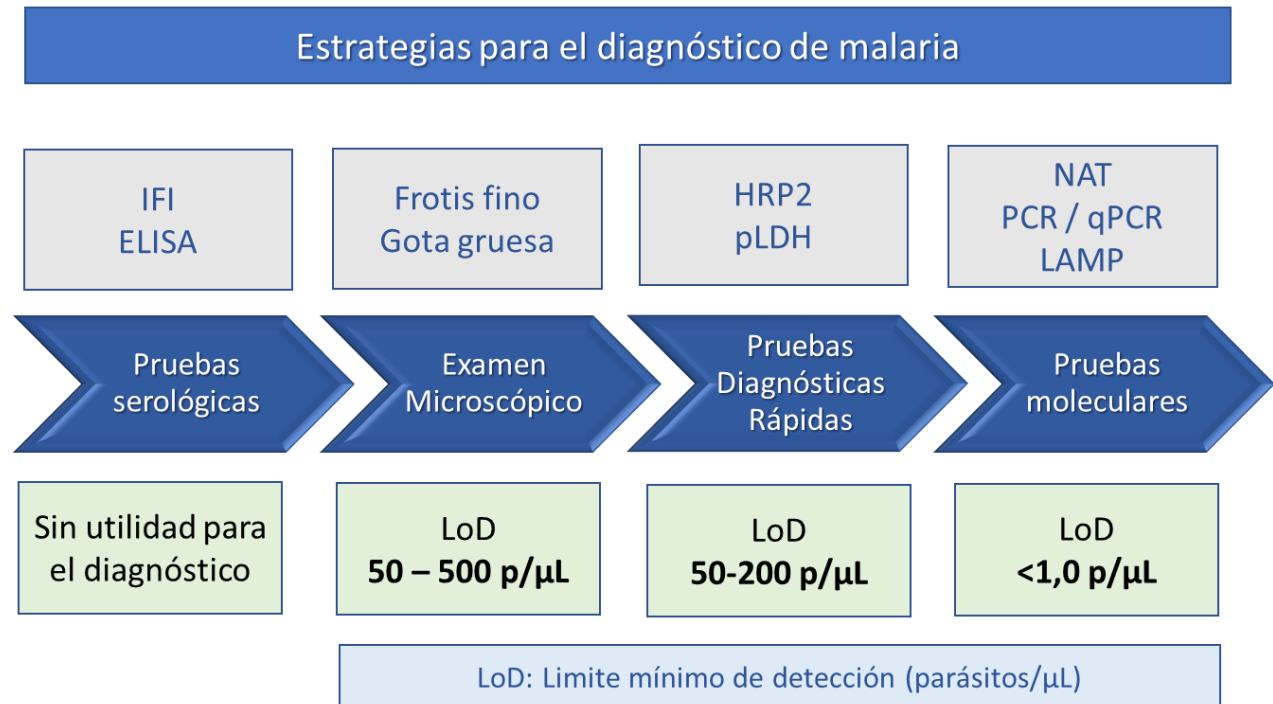


Figura 4 – El laboratorio para el diagnóstico de malaria.

EL GRAN DESAFÍO

COMO SELECCIONAR DONANTES EN REGIONES ENDÉMICAS Y NO ENDÉMICAS PARA ELIMINAR EL RIESGO DE TRANSMITIR MALARIA TRANSFUSIONAL

Selección de donantes en áreas endémicas

Se pueden utilizar diversas pruebas de laboratorio para saber si las personas sin síntomas, o con síntomas, están infectadas: a) Examen microscópico, realizado por técnicos experimentados e inspeccionando por lo menos 100 campos. b) Pruebas Rápidas para Antígenos que son fáciles de usar incluso en la ausencia de infraestructura laboratorial. c)

Pruebas moleculares, cuando existan las mínimas condiciones necesarias de infraestructura.

Las pruebas para detección de anticuerpos no tienen utilidad en áreas endémicas.

Algunos estudios realizados en la región amazónica, que es un área endémica han mostrado que los criterios de selección de donantes en uso, no están siendo suficientes para prevenir la ocurrencia de MTT, y los pocos que están establecidos por recomendación del área de salud, en muchos locales no son utilizados de forma adecuada.

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) ha emitido recomendaciones actualizadas para el tamizaje de donantes de sangre en áreas endémicas, que incluyen el uso de pruebas de diagnóstico más precisas y la implementación de protocolos estandarizados para reducir el riesgo de transmisión. (30)

Selección de donantes en áreas no-endémicas

El objetivo es saber si la persona sin síntomas, está infectada.

Ese sería el concepto más importante que se debe tener en consideración, cuando pensamos en adoptar el tamizaje de donantes de sangre para prevenir la malaria transmitida por transfusión. En áreas no endémicas, las estrategias se centran en la exclusión de donantes de riesgo y, en el uso pruebas moleculares.

En la actualidad las facilidades para viajar crean un flujo intenso de desplazamiento entre áreas no-endémicas y áreas endémicas, no solamente entre diferentes países o continentes, sino también entre diferentes áreas dentro de un mismo país.

Distintas estrategias han sido recomendadas a nivel internacional que incluyen la combinación de una entrevista estandarizada con pruebas por microscopia o PDR para detección de antígenos de plasmodios. Pero la mejor parece ser la combinación de un tamizaje por pruebas moleculares junto a una entrevista estandarizada.

Existen diferentes guías para la entrevista con candidatos a la donación, pero todas llevan en consideración algunos puntos estratégicos, como el lugar de residencia, el periodo de residencia en área con malaria, el tiempo transcurrido desde que salió de un área con malaria y el histórico de malaria, considerando por ejemplo algún episodio febril de causa no identificada.

Normas y directrices de autoridades sanitarias en distintas regiones no endémicas del planeta que llevan en consideración si existen antecedentes de malaria, para la aceptación de donantes

Las principales normas llevan en consideración si el candidato a donación viajó o fue residente en áreas endémicas de paludismo o si tuvo algún episodio de malaria anterior. Por ejemplo, se puede aceptar como donante si el candidato refiere que pasaron 3 años desde el tratamiento de un episodio de malaria, o que pasaron 5 años o más de haber residido en un país endémico, estando sin síntomas y si una prueba molecular es negativa. También si vivió en un área palúdica dentro de los primeros 5 años de vida, se acepta si pasaron 3 años después de la última visita y no tiene síntomas; ese periodo puede reducirse a 4 meses si una prueba molecular es negativa en cada donación. Para visitantes asintomáticos de áreas endémicas se considera un plazo de seis meses después de haber dejado el área endémica. (31-33)

Si el donante ha sido residente de países no endémicos por menos de 3 años consecutivos, diferir por 3 años después de una visita a un área endémica de malaria. En el caso de viaje a un área endémica de malaria por parte de un residente anterior de un país endémico para malaria, aplazamiento por 3 años después de una visita a un área endémica de malaria si el donante ha sido residente de países no endémicos por más de 3 años consecutivos. El aplazamiento puede ser menor, por 3 meses después de la última salida de un área endémica de malaria, si bien que las directrices de la FDA de EE. UU. permiten la recolección de plaquetas o plasma de estos donantes siempre que los componentes sanguíneos se traten con un dispositivo de reducción de patógenos aprobado por la FDA que sea eficaz contra *P. falciparum*. (31-34)

En Brasil, en zonas endémicas de malaria, se considera no apto para donar sangre a las personas que hayan padecido malaria en los 12 meses anteriores a la donación, a aquellas con fiebre o sospecha de malaria o que se hayan desplazado o procedan de zona de alto riesgo ($IPA \geq 50,0$ casos/1.000 habitantes) en los últimos 30 días. Independientemente de la endemicidad de la zona, si la persona tuvo malaria por *P. malariae*, ya no podrá donar sangre. Para otras especies, depende del tiempo entre la enfermedad y la donación. (35)

En zonas no endémicas de malaria, se considera no apto para donar sangre si viajó o provino de lugares ubicados en zonas endémicas: de 30 días a 12 meses después del retorno, contando con una prueba para detección de plasmodios (microscopia) o PDR para detección de antígenos sea negativa el día de la donación.

Consideraciones sobre algunos trabajos seleccionados sobre MTT

1- Alho et al. Malar J (2017): (36)

Corresponde al estudio de 63 publicaciones sobre MTT de siete países, de las Américas, desde 1971 hasta 2016.

Fueron descritos 422 casos de MTT. La distribución por país fue: México 214 (50,7%), EE. UU 170 (40,3%), Brasil 28 (6,6%) y los demás 2,4% entre Canadá 4, Venezuela 3, Perú 2 y Colombia 1. El 62% de los casos ocurrió en mujeres, siendo el 50,7% transmitido por transfusión de concentrado de glóbulos rojos y 43,3% por sangre completa.

La mayoría de los casos fue debido al *P. malariae* (58,4%). El *P. vivax* estuvo presente en 20,7% de los casos y el *P. falciparum* en 17,9%. El 66,6% de los casos fue diagnosticado por microscopia. El período de incubación varió entre 2 a 3 semanas. Se observó letalidad en el 5,3% de los casos de MTT que estuvo asociada con vivir en países no endémicos, a la infección por *P. falciparum* o a enfermedades neoplásicas concomitantes.

Una de las conclusiones de los autores fue que “No hay ningún método de detección que sea práctico, asequible y adecuadamente sensible disponible en los bancos de sangre de los países latinoamericanos, donde las infecciones con baja parasitemia contribuyen en gran medida a la transmisión.”

2- Verra F, et al. Malar J (2018) (37)

Los autores muestran el porcentaje de las especies de plasmodios responsables por la MTT, donde llama la atención el mayor porcentaje de casos por *P. falciparum* con un mayor índice de letalidad. (figura 5)

Especies de plasmodios responsables por MTT (N=100)		
<i>P. falciparum</i>	45%	11 casos fatales
<i>P. malariae</i>	30%	02 casos fatales
<i>P. vivax</i>	16%	
<i>P. ovale</i>	4%	01 caso fatal
<i>P. knowlesi</i>	2%	
<i>P. falciparum</i> + <i>P. malariae</i>	1%	

Figura 5 – Verra et al, Malar J 17, 36 (2018)

También consta una comparación entre los períodos de incubación de la malaria transmitida por transfusión (MTT) con la malaria transmitida por mosquitos (MTM). Se observa una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,006$), para la infección por *P. malariae*: 63,9 (43,5-84,4) para la MTT y 34,8 (27-37) para la MTM.

3- Okalla Ebongue et al. (2017) (38)

Los autores analizan el riesgo residual de infección por MTT en un entorno endémico de malaria en África subsahariana. El total de donantes estudiados fue 250 y las pruebas

usadas para detectar la presencia de plasmodios fueron el examen microscópico y las pruebas diagnósticas rápidas (PDR). La mayoría de los donantes fue del sexo masculino (96,8%) con edad media de 25,8 años siendo que el 97,2% correspondían a donación por reemplazo familiar.

La prevalencia de infección para *P. falciparum* fue del 12%.

La densidad parasitaria media poblacional fue 6.056 parásitos / μ L.

El riesgo residual medio individual de MTT fue: 5,59/100.000 o 2,64 por 1.000 unidades de sangre.

Los autores llegan a algunas conclusiones importantes:

Que existen altas necesidades de transfusión de sangre en las regiones de África subsahariana, pero la detección de malaria no se realiza rutinariamente en estas áreas. También que, en Camerún, al igual que en muchos países endémicos de malaria en África, los donantes de sangre no son sometidos a pruebas rutinarias para detectar la infección por Plasmodios, que podría potencialmente provocar malaria grave en algunos receptores.

Casos de malária confirmados em Brasil.

En Brasil la mayoría de los casos de malaria ocurren en la región amazónica, los otros casos ocurren en la región extra amazónica y pueden ser importados o autóctonos.

Un total de 8.317 casos de malaria fueron notificados en la región extra amazónica durante el período de 2010 a 2021 siendo la mitad (4.161) correspondiente a casos importados de la región amazónica y 2.337 a casos importados de otros países. Otros 1.187 casos (14,3%) correspondían a casos autóctonos de la región extra amazónica. Entre los casos importados de la región amazónica predominaba la infección por *P. vivax* y entre los casos importados de otros países predominaba el *P. falciparum*. (35)

Un estudio realizado en Brasil sobre el control de malaria transfusional en regiones endémicas y no endémicas de Brasil mostró la importancia del tamizaje clínico epidemiológico. En el área sin transmisión activa fueron considerados no aptos para la donación el 3,0% (36/1.164) y el 4,8% (12/238) en el área de baja transmisión activa. En el área con alta transmisión activa, donde el único criterio de exclusión fue la fiebre en los últimos 30 días, el 100% (31) fue considerado apto para la donación. En ese trabajo quedó claro que las pruebas para anticuerpos no eran adecuadas para el tamizaje y que otras pruebas más sensibles deberían ser asociadas al tamizaje clínico-epidemiológico para seleccionar adecuadamente los donantes con menor riesgo de transmitir malaria por transfusión. (39)



Siguiendo las recomendaciones internacionales para el tamizaje de donantes de sangre, en paralelo al tamizaje serológico, Brasil adoptó de forma obligatoria el tamizaje con pruebas moleculares (NAT) para HIV y HCV en 2013 y para HBV en 2016. (40-41)

Una experiencia novedosa que ayudó a la adopción de las pruebas NAT en Brasil, fue el desarrollo de un kit NAT HIV/HCV/HBV multiplex por Bio-Manguinhos que actualmente se está utilizando en los 14 centros públicos de sangre brasileños, y cubre todas las donaciones de sangre del país. (42-43)

Doblemente novedoso fue el desarrollo de nuevo kit, NAT PLUS HIV/HBV/HCV/ Malaria, desarrollado también por Bio-Manguinhos que fue autorizado por la Agencia Brasileña de Regulación Sanitaria (ANVISA) en marzo de 2022 para la detección de donantes de sangre en los bancos de sangre públicos de Brasil. (43)

El objetivo fue detectar Plasmodium spp. a partir de ácidos nucleicos presentes en el plasma en “pool” de seis muestras de candidatos a donación de sangre, junto con la detección anterior de ARN y ADN de HIV, HCV y HBV, respectivamente. (43)

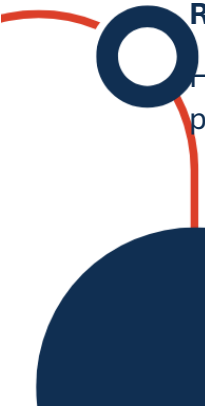
La inclusión de la detección de malaria en la actual plataforma brasileña NAT PLUS pasó a ser fundamental para prevenir la MTT, además de que también fue aprobado para analizar muestras de donantes de órganos.

La prueba NAT para detectar malaria todavía no es obligatoria si bien que todos los componentes sanguíneos con resultado positivo no pueden liberarse para transfusión. Los donantes con resultados (+) para NAT malaria en “pool”, confirmados en muestras individuales tendrán todos los hemo componentes bloqueados y serán llamados para orientación, derivación para servicio especializado para complementación diagnóstica y tratamiento. (43)

Tal como lo determina la legislación vigente es obligatorio realizar una prueba para detectar plasmodios o antígenos de plasmodios en regiones endémicas de malaria, con transmisión activa, independientemente de la incidencia parasitaria. En regiones no endémicas, los criterios de no idoneidad de los candidatos para la donación dependen de la exposición a regiones endémicas.

La realización de la prueba NAT de malaria permitirá reducir el período de incapacidad en regiones no endémicas de 12 (doce) meses a 30 (treinta) días.

RESULTADOS



Hemos de llevar en consideración que, en Brasil, como en todas las demás regiones del planeta, sea en áreas endémicas o no-endémicas. la transmisión de malaria por transfusión

es sub reportada y la falta de tamizaje sistemático en bancos de sangre contribuye a este problema.

Una revisión sistemática, desde 1982 hasta el 10 de octubre de 2017, sobre la prevalencia de la infección por Plasmodios en donantes de sangre asintomáticos y la efectividad de los métodos de detección utilizados según la literatura disponible, mostró resultados interesantes: Se incluyeron en la revisión setenta y un estudios de 21 países en 5 continentes. La prevalencia media de parasitemia de malaria observada entre 984 975 donantes de sangre sanos asintomáticos fue del 10,54%, 5,36% y 0,38% por microscopía, métodos moleculares (reacción en cadena de la polimerasa) y pruebas de diagnóstico rápido, respectivamente. La especie con mayor frecuencia fue *P. falciparum*. Los autores consideran que, en comparación con otras infecciones asociadas a transfusiones, (VIH, VHC y VHB), la MTT es una de las infecciones más importantes que se deben llevar en consideración, especialmente en África subsahariana y en entornos endémicos de malaria en general. (44)

Datos preliminares referentes a la experiencia brasileña con la aplicación de la prueba NAT PLUS MALARIA, durante el período de 2023 hasta septiembre de 2024 en un total de 3.602.813 donantes tamizados, se observaron 57 casos de NAT (+) que corresponde a una prevalencia de 1/63.207. La prevalencia fue más alta en el hemocentro del estado de Amazonas, zona considerada endémica (1/11802) que en el hemocentro de Rio de Janeiro, zona considerada no endémica (1/66747).

Como cada bolsa puede llegar hasta a 4 personas, la detección de esos 57 casos puede haber evitado que 228 receptores de sangre se infectaran.

Existen otras alternativas comerciales de pruebas NAT para malaria como por ejemplo: a) La prueba cobas® Malaria para uso en los sistemas cobas® 6800/8800 (cobas® Malaria) es una prueba cualitativa de detección de ácidos nucleicos in vitro para la detección directa de ADN y ARN de Plasmodium (*P. falciparum*, *P. malariae*, *P. vivax*, *P. ovale* y *P. knowlesi*) en muestras de sangre completa de donantes humanos individuales, incluidos donantes de sangre completa y componentes sanguíneos, así como otros donantes vivos. b) El Ensayo Procleix Plasmodium de Grifols que permite la detección, con alta sensibilidad del ARN ribosómico 18S del parásito Plasmodium en muestras de sangre completa. Se trata de una prueba cualitativa de amplificación mediada por transcripción (TMA) capaz de identificar todas las especies de plasmodios.

OTRAS FORMAS DE PREVENCIÓN DE LA MTT

Existen otras maneras de mitigar la MTT que serían métodos adicionales, no para reemplazar, pero para uso adicional y específico en determinadas circunstancias. Podemos mencionar la inactivación de patógenos (tratamiento fotoquímico y luz UV o

también UV y riboflavina, sistema Mirasol), el tratamiento antipalúdico (agregados a las bolsas de sangre o administrados a los receptores) y la vacunación (Vacuna RTS, S/AS01 (Mosquirix™) con eficacia: 26% - 50% en lactantes y niños pequeños). (45-47)

CONSIDERACIONES FINALES

A nivel mundial, un gran número de donantes potenciales quedan excluidos de la donación de sangre debido a que viajan a zonas endémicas de malaria. La MTT, sea en áreas endémicas o no-endémicas, es sub reportada y la falta de tamizaje sistemático en bancos de sangre contribuye a este problema.

Desde hace tiempo se recomienda utilizar estrategias de postergación adecuadas que sean aplicadas correctamente, junto a los candidatos a donación, en paralelo a la realización de pruebas de laboratorio sensibles, para mitigar el riesgo de la MTT.

La microscopia y las pruebas para detectar Antígenos, no son lo suficientemente sensibles para mitigar de manera confiable el riesgo de transfusión de malaria.

Las pruebas moleculares para el tamizaje de donantes de sangre, órganos y tejidos, representan la mejor opción, en la actualidad, para reducir el riesgo de MTT y además mejoran la seguridad y la disponibilidad de la sangre.

Es aconsejable establecer una logística a nivel nacional para poder implementar adecuadamente el tamizaje por pruebas moleculares para malaria, de preferencia, junto a las pruebas NAT utilizadas de manera obligatoria en los bancos de sangre. Consecuentemente se deberán adoptar criterios para los procedimientos de control de calidad interno y externo para las pruebas moleculares de malaria.

La experiencia de Brasil utilizando el kit NAT para HIV/HBV/HCV/Malaria, parece ser la mejor alternativa actual, principalmente porque se puede implementar a nivel de país, pero existen algunas limitaciones: Aunque el tamizaje molecular para HIV, HBV y HCV deba ser obligatorio para disminuir el riesgo residual de transmisión de esos agentes, no todos los países tienen normativas que lo tornen obligatorio y en esos casos será más difícil la justificativa para hacer el NAT solo para malaria.

Referencias bibliográficas

1. World Malaria report 2023. Geneva: World Health Organization; 2023. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO; ISBN 978-92-4-008617-3 (electronic version).
2. Organización Mundial de la Salud. Paludismo. www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/malaria.

-
3. White NJ. Plasmodium knowlesi: the fifth human malaria parasite. Clin Infect Dis. 2008 Jan 15;46(2):172-3. doi: 10.1086/524889. PMID: 18171246.
 4. CDC – Malaria; <https://www.cdc.gov/dpdx/malaria/index.html>
 5. Biblioteca Nacional de Medicina (EE. UU.); Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/>.
 6. Wylie BR. Transfusion transmitted infection: viral and exotic diseases. Anaesth Intensive Care. 1993 Feb;21(1):24-30. doi: 10.1177/0310057X9302100109. PMID: 8447602.
 7. Dover AS, Guinee VF. Malaria Transmission by Leukocyte Component Therapy. JAMA. 1971;217(12):1701–1702. doi:10.1001/jama.1971.03190120067017
 8. Lazner E, Newhouser E. Studies on the transmission of malaria by blood transfusions. Am J Med. 1943; 204: 141–6.
 9. Slinger R, Giulivi A, Bodie-Collins M, Hindieh F, John RS, Sher G, et al. Transfusion-transmitted malaria in Canada. CMAJ. 2001; 164(3): 377–9. PMID: 11232141;
 10. Boyd MF, Kitchen SF. On attempts to hyperimmunize convalescents from vivax malaria. The Am J Trop Med. 1943; s1-23(2): 209–25.
 11. Kitchen AD & Chiodini PL; Malaria and blood transfusion. Vox Sanguinis. 2006; 9:77-84.
 12. Seed CR, Kitchen A, Davis TM. The current status and potential role of laboratory testing to prevent transfusion-transmitted malaria. Transfus Med Rev. 2005 Jul;19(3):229-40. doi: 10.1016/j.tmr.2005.02.004.
 13. Woolsey G. Transfusion for pernicious anaemia: two cases. Ann Surg 1911; 53: 132-5
 14. Warhurst DC, Williams JE. ACP Broadsheet no 148. July 1996. Laboratory diagnosis of malaria. J Clin Pathol. 1996 Jul;49(7):533-8. doi: 10.1136/jcp.49.7.533.
 15. Moody A. Rapid diagnostic tests for malaria parasites. Clin Microbiol Rev. 2002 Jan;15(1):66-78. doi: 10.1128/CMR.15.1.66-78.2002.
 16. Brasil; Ministério da Saúde. Nota Técnica No 65/2021/CGZV/DEIDT/SVS/MS. En: www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/notas-tecnicas/2021/nota-tecnica-no-65-2021-cgzv-deidt-svs-ms/view
 17. Kayode, T.A., Addo, A.K., Addison, T.K. et al. Comparison of three rapid diagnostic tests for Plasmodium falciparum diagnosis in Ghana. Malar J 23, 265 (2024). <https://doi.org/10.1186/s12936-024-05073-z>

-
18. Parasite PFHRP2/3 Gene deletions
<https://apps.who.int/malaria/maps/threats/#/stories?theme=diagnosis>
19. da Silva, C., Tembisse, D., Cisteró, P. et al. Molecular surveillance of Plasmodium falciparum histidine-rich protein 2/3 gene deletions in Mozambique, 2023. *Malar J* 23, 402 (2024). <https://doi.org/10.1186/s12936-024-05230-4>
20. Elghouzzi MH, Senegas A, Steinmetz T, Guntz P, Barlet V, et al. Multicentric evaluation of the DiaMed enzyme-linked immunosorbent assay malaria antibody test for screening of blood donors for malaria. *Vox Sang*. 2008 Jan;94(1):33-40. doi: 10.1111/j.1423-0410.2007.00998.x.
21. Morassin B, Fabre R, Berry A, Magnaval JF. One year's experience with the polymerase chain reaction as a routine method for the diagnosis of imported malaria. *Am J Trop Med Hyg*. 2002 May;66(5):503-8. doi: 10.4269/ajtmh.2002.66.503.
22. Castillo C. M, Ramírez C. Tamización de malaria en donantes de sangre de Cali, Colombia. *Biomédica* [Internet]. 2005;25(2):203-210. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=84325207>
23. Kitchen AD, Chiodini PL, Tossell J. Detection of malarial DNA in blood donors--evidence of persistent infection. *Vox Sang*. 2014 Aug;107(2):123-31. doi: 10.1111/vox.12142.
24. Mahajan B, Zheng H, Pham PT, Sedegah MY, Majam VF, et al. Polymerase chain reaction-based tests for pan-species and species-specific detection of human Plasmodium parasites. *Transfusion*. 2012 Sep;52(9):1949-56. doi: 10.1111/j.1537-2995.2011.03541.x.
25. Rocha D, de Melo GC, Carneiro JMH, Ribeiro M, Ribeiro S, et al; Use of a NAT-based assay to improve the surveillance system and prevent transfusion-transmitted malaria in blood banks. *Malar J*. 2020 Jul 31;19(1):275. doi: 10.1186/s12936-020-03345-y. Erratum in: *Malar J*. 2020 Sep 4;19(1):325. doi: 10.1186/s12936-020-03396-1. PMID: 32736625;
26. Lima GFMC, Levi JE, Geraldi MP; Sanchez MCA; Segurado AAC et al; Malaria diagnosis from pooled blood samples: comparative analysis of real-time PCR, nested PCR and immunoassay as a platform for the molecular and serological diagnosis of malaria on a large-scale Mem Inst Oswaldo Cruz, São Paulo. 2011; 106 (6): 691-700.
27. Lucchi NW, Ljolje D, Silva-Flannery L, Udhayakumar V. Use of Malachite Green-Loop Mediated Isothermal Amplification for Detection of Plasmodium spp. *Parasites*. *PLoS ONE* (2016)11(3): e0151437. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151437>
28. Ferraz, Mariana Aschar. Avaliação dos protocolos moleculares LAMP Alethia® Malaria e Malachite Green para detecção de infecções assintomáticas e sua aplicabilidade em práticas de hemoterapia e de transplantes de órgãos ou tecidos [tese]. São Paulo:

Faculdade de Medicina; 2022 [citado 2024-10-08]. doi: 10.11606/T.5.2022.tde-19042023-162057.

29. Wu L et al; Comparison of diagnostics for the detection of asymptomatic Plasmodium falciparum infections to inform control and elimination strategies; Nature 2015. December 528, S86-S93 Wu, L., van den Hoogen, L., Slater, H. et al. Comparison of diagnostics for the detection of asymptomatic Plasmodium falciparum infections to inform control and elimination strategies. Nature (2015)528, S86–S93.<https://doi.org/10.1038/nature16039>

30. Organización Panamericana de la Salud. Elegibilidad para la donación de sangre: Recomendaciones para la educación y la selección de donantes potenciales de sangre. Actualización. Washington, D.C.: OPS; 2025. Disponible en: <https://doi.org/10.37774/9789275329153>

31. Niederhauser C, Galel SA. Transfusion-Transmitted Malaria and Mitigation Strategies in Nonendemic Regions. Transfus Med Hemother. 2022 Jul 15;49(4):205-217. doi: 10.1159/000525414.

32. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/commission-directive-2004/33/ec-22-march-2004-implementing-directive-2002/98/ec-european-parliament-council-regards-certain-technical-requirementsblood-blood-components_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/commission-directive-2004/33/ec-22-march-2004-implementing-directive-2002/98/ec-european-parliament-council-regards-certain-technical-requirements-blood-blood-components_en.pdf).

33. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research. Revised recommendations to reduce the risk of transfusion-transmitted malaria. Guidance for industry. 2020. Available from: <https://www.fda.gov/media/72243/download>.

34. Canadian Blood Services. Travel to a malaria risk country? Canadian Blood Services; 2022. Available from: <https://www.blood.ca/en/blood/am-i-eligible-donate-blood>.

35. Boletim Epidemiológico | Secretaria de Vigilância em Saúde | Ministério da Saúde Volume 53 | N.º 30 | ago. 2022

36. Alho, R.M., Machado, K.V.A., Val, F.F.A. et al. Alternative transmission routes in the malaria elimination era: an overview of transfusion-transmitted malaria in the Americas. Malar J 16, 78 (2017). <https://doi.org/10.1186/s12936-017-1726-y>

37. Verra F, Angheben A, Martello E, Giorli G, Perandin F, Bisoffi Z. A systematic review of transfusion-transmitted malaria in non-endemic areas. Malar J. 2018 Jan 16;17(1):36. doi: 10.1186/s12936-018-2181-0.

-
38. Okalla Ebongue, C., Ngouadjeu Dongho, E., Texier, G. et al. Residual risk of transfusion-transmitted malaria infection in a malaria endemic sub-Saharan African setting. *transl med commun* 2, 4 (2017). <https://doi.org/10.1186/s41231-017-0013-9>
39. Sáez-Alquezar A, Junqueira ACV, Durans ADM, Guimarães AV, Corrêa JA, Provance DW Jr et al. Application of WHO International Biological Reference Standards to evaluate commercial serological tests for chronic Chagas disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2020;115:e200214. doi: 10.1590/0074-02760200214. Epub 2020 Jul 24. PMID: 32725060;
40. Brasil; MS, Portaria No 2.712, 13 Nov 2013 En: <https://www.gov.br/saude/pt-br/acesso-a-informacao/acoes-e-programas/doacao-de-sangue/doacao-de-sangue>.
41. Brasil; MS, Portaria No 158, 04 fev de 2016, MS Brasil. En: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2016/prt0158_04_02_2016.
42. Costa E, Rocha D, Lopes JIF, Andrade E, Cardoso P, et al. Detection of Plasmodium spp. in asymptomatic blood donors by the new Brazilian NAT PLUS HIV/HBV/HCV/Malaria Bio-Manguinhos kit. *Transfusion*. 2024;64(3):501–9. <https://doi.org/10.1111/trf.17726>
43. Brasil; Ministério da Saúde. NOTA TÉCNICA Nº 49/2023-CGSH/DAET/SAES/MS. En: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/notas-tecnicas/2023/nota-tecnica-no-49-2023-cgsh-daet-saes-ms/view>
44. Ahmadpour E, Foroutan-Rad M, Majidiani H, Moghaddam SM, Hatam-Nahavandi K, et al; M. Transfusion-Transmitted Malaria: A Systematic Review and Meta-analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2019 Jun 11;6(7): ofz283. doi: 10.1093/ofid/ofz283. Erratum in: *Open Forum Infect Dis*. 2020 Jan 24;7(1): ofz540. doi: 10.1093/ofid/ofz540. PMID: 31334300; PMCID: PMC6634438.
45. Allain JP, Owusu-Ofori AK, Assennato SM, Marschner S, Goodrich RP, Owusu-Ofori S. Effect of Plasmodium inactivation in whole blood on the incidence of blood transfusion-transmitted malaria in endemic regions: the African Investigation of the Mirasol System (AIMS) randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Apr 23;387(10029):1753-61. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00581-X. PMID: 27116282.
46. Kwambai TK, Dhabangi A, Idro R, Opoka R, Kariuki S, et l; Malaria chemoprevention with monthly dihydroartemisinin-piperaquine for the post-discharge management of severe anaemia in children aged less than 5 years in Uganda and Kenya: study protocol for a multi-centre, two-arm, randomised, placebo-controlled, superiority trial. *Trials*. 2018 Nov 6;19(1):610. doi: 10.1186/s13063-018-2972-1. PMID: 30400934; PMCID: PMC6220494.

47. Laurens MB. RTS, S/AS01 vaccine (Mosquirix™): an overview. Hum Vaccin Immunother. 2020 Mar 3;16(3):480-489. doi: 10.1080/21645515.2019.1669415. Epub 2019 Oct 22. PMID: 31545128;