



Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas

Tesis doctoral

**Análisis de los principales arbovirus como amenaza
para la seguridad transfusional**



Ángel Giménez Richarte

Director: José Manuel Ramos Rincón

Codirector: Pascual Marco Vera

Universidad Miguel Hernández de Elche



Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas

Tesis doctoral

**Análisis de los principales arbovirus como amenaza
para la seguridad transfusional**

MEMORIA TESIS DOCTORAL

Julio 2023

Ángel Giménez Richarte

Director: José Manuel Ramos Rincón

Codirector: Pascual Marco Vera

Universidad Miguel Hernández de Elche



El Dr. D. José Manuel Ramos Rincón, director, y el Dr. D. Pascual Marco Vera, codirector de la tesis doctoral titulada “Análisis de los principales arbovirus como amenaza para la seguridad transfusional”

INFORMAN:

Que D. “Ángel Giménez Richarte” ha realizado bajo nuestra supervisión el trabajo titulado “**Análisis de los principales arbovirus como amenaza para la seguridad transfusional**” conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmamos para los efectos oportunos, en San Juan de Alicante, a 16 de julio de 2023



Director de la tesis

Dr. D. José Manuel Ramos Rincón

Codirector de la tesis

Dr. D. Pascual Marco Vera



La Dra. Dña. María del Mar Masiá Canuto, Coordinador del Programa de Doctorado en **Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas**

INFORMA:

Que D. Ángel Giménez Richarte ha realizado bajo la supervisión de nuestro Programa de Doctorado el trabajo titulado **“Análisis de los principales arbovirus como amenaza para la seguridad transfusional”** conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmo para los efectos oportunos, en San Juan de Alicante, a 16 de julio de 2023



Prof. Dra. Dña. María del Mar Masiá Canuto

Coordinadora del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas



La presente Tesis Doctoral, titulada “Análisis de los principales arbovirus como amenaza para la seguridad transfusional” se presenta bajo la modalidad de **tesis por compendio** de las siguientes **publicaciones**:

Publicación 1:

- Giménez-Richarte Á, de Salazar MO, Arbona C, Giménez-Richarte MP, Collado M, Fernández PL, Quiles F, Clavijo C, Marco P, Ramos-Rincon JM. Prevalence of Chikungunya, Dengue and Zika viruses in blood donors: a systematic literature review and meta-analysis. *Blood Transfus.* 2022;20(4):267-280. doi:10.2450/2021.0106-21 PMID: 34694219
Revista: *Blood Transfusion*. ISSN: 1723-2007
Factor de Impacto del JCR (2022): 3,7
Categoría JCR: Hematology, posición 31 de 79 revistas (Q2)

Publicación 2:

- Giménez-Richarte Á, Ortiz de Salazar MI, Giménez-Richarte MP, Collado M, Fernández PL, Clavijo C, Navarro L, Arbona C, Marco P, Ramos-Rincon JM. Transfusion-transmitted arboviruses: Update and systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2022;16(10):e0010843. doi:10.1371/journal.pntd.0010843 PMID: 36201547
Revista: *PLoS Neglected Tropical Diseases*. ISSN: 1935-2735
Factor de Impacto del JCR (2022): 3,8
Categoría JCR: Tropical Medicine, posición 2 de 24 revistas (Q1)

Publicación 3:

- Giménez-Richarte Á, Ortiz de Salazar MI, Giménez-Richarte MP, Larrea L, Arbona C, Marco P, Ramos-Rincón JM. Pathogen inactivation methods to prevent transfusion-transmissible arboviruses: A systematic review and meta-analysis. *Trop Med Int Health.* 2023;28(4):262-274. doi:10.1111/tmi.13863. PMID: 36806816.
Revista: *Tropical Medicine & International Health*. ISSN: 1360-2276
Factor de Impacto del JCR (2021): 3,3
Categoría JCR: Tropical Medicine, posición 4 de 24 revistas (Q1)

Cuando emprendas tu viaje a Ítaca
pide que el camino sea largo,
lleno de aventuras, lleno de experiencias.
No temas a los lestrigones ni a los cíclopes
ni al colérico Poseidón,
seres tales jamás hallarás en tu camino,
si tu pensar es elevado, si selecta
es la emoción que toca tu espíritu y tu cuerpo.
Ni a los lestrigones ni a los cíclopes
ni al salvaje Poseidón encontrarás,
si no los llevas dentro de tu alma,
si no los yergue tu alma ante ti.

Pide que el camino sea largo.
Que muchas sean las mañanas de verano
en que llegues -¡con qué placer y alegría!-
a puertos nunca vistos antes.
Detente en los emporios de Fenicia
y hazte con hermosas mercancías,
nácar y coral, ámbar y ébano
y toda suerte de perfumes sensuales,
cuantos más abundantes perfumes sensuales puedas.
Ve a muchas ciudades egipcias
a aprender, a aprender de sus sabios.

Ten siempre a Ítaca en tu mente.
Llegar allí es tu destino.
Mas no apresures nunca el viaje.
Mejor que dure muchos años
y atracar, viejo ya, en la isla,
enriquecido de cuanto ganaste en el camino
sin aguantar a que Ítaca te enriquezca.

Ítaca te brindó tan hermoso viaje.
Sin ella no habrías emprendido el camino.
Pero no tiene ya nada que darte.

Aunque la halles pobre, Ítaca no te ha engañado.
Así, sabio como te has vuelto, con tanta experiencia,
entenderás ya qué significan las Ítacas.

Ítaca, Konstantino Kavafis

A ti, mi pequeña luciérnaga azul. Mi *ikigai*.



Agradecimientos

En primer lugar, tengo que dar las gracias de forma sincera y totalmente honesta a mi tutor y director de tesis. José Manuel, infinitas gracias por todo tu apoyo durante este tiempo, por haber sido un referente. Por haberme guiado con ilusión y siempre con una sonrisa por este camino que hemos recorrido juntos. Porque desde el primer día has confiado en mí en todo momento y me has transmitido seguridad. Gracias por haberme regalado un pedacito de tu vida, de tu tiempo, de tu esfuerzo. Siempre estaré en deuda contigo. Gracias.

También quiero expresar mi agradecimiento a mi codirector de tesis. Gracias Pascual por tu apoyo constante desde hace ya muchos años. Siempre tengo presente el cariño con el que me has tratado desde que era residente.

Quisiera mostrar también mi gratitud hacia mis compañeros de trabajo, Mabel, Carlos, compañeros y amigos de condumio, gracias por todos los momentos que hemos compartido desde hace ya más de ocho años. Por haberme apoyado y ayudado durante todo este tiempo.

Gracias a todos aquellos compañeros que me hicieron crecer durante la residencia. Mi cariño es infinito a enfermeras de planta, banco, mi coR, resis mayores y pequeñ@s, adjuntas. Gracias Paco, Pascual.

Tampoco me olvido de compañeros que habéis sido una parte de mi vida y que ya no estáis, Pepe, Rafa, os echo de menos. Sé que cuidáis de todos nosotros desde algún rincón.

Quisiera dar las gracias también a todas las personas que me han acompañado a lo largo de toda mi vida y que han determinado todo lo que he vivido y lo que ahora soy: amigos del cole, desde aquellos que jugábamos en la Tahona o frente a la panadería, hasta toda la gente de los "campitos". Gracias a todos aquellos con los que compartí aquellos veranos felices. Gracias a la gente que me hizo sentir genial en el instituto. Gracias a los de Irlanda, quizás no sepáis lo importantes que fuisteis para mí. Gracias a todos los del grupito de la universidad. Gracias titán. Caminantes. Cofradía. Gracias a todos los casi atletas que habéis pasado por mi vida en estos últimos años.

Gracias tita, por haber sido un apoyo enorme durante toda mi vida. Por ser la número 2. Por todas las tonterías que tanto me han hecho sonreír durante todos estos años. Eres y serás una médico excepcional. Gracias Julio por cuidar de ella, por haberte convertido en uno más de la familia.

A mis padres, por haber sido un ejemplo de honestidad, de trabajo, de principios, durante toda mi vida. Por todo lo que habéis sacrificado por nosotros. Por todo el amor que me habéis dado. Gracias abuelo, porque siempre me has guiado desde alguna estrella.

Mi agradecimiento también para ti, por haberme regalado a los dos bichos que son el motor de nuestra vida. Por compartir conmigo penas y alegrías. Por tus sacrificios durante todo este tiempo. Por ser la luz. Por todo tu amor. Gracias también a tus padres, por su apoyo constante.

Ángel, pequeño huracán, trasto infinito, compartiremos mil alegrías juntos. Siempre tendrás mi apoyo y mi amor. Caminaremos juntos. Papá

Por último, a ti. Yo no tenía ni idea de cómo iba a cambiar mi vida cuando llegaste. Y ahora lo eres todo. Todo mi mundo.



Presentación

La presente tesis doctoral se ha desarrollado bajo la modalidad de Tesis Doctoral por compendio de publicaciones, siguiendo la Normativa de Estudios de Doctorado de la Universidad Miguel Hernández de Elche que regula los programas de doctorado que están al amparo del Real Decreto 99/2011, de 28 de enero, con la finalidad de optar al grado de Doctor por la Universidad Miguel Hernández a través del Programa de Doctorado de Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas.

La actividad investigadora ha concluido con la publicación de tres artículos científicos en revistas científicas de difusión internacional, de prestigio reconocido y que cumplen ampliamente con estándares de calidad científica y metodológica. Las revistas están indexadas en Journal Citation Reports (JCR) y están incluidas en el primer (Q1) y segundo cuartil (Q2) de sus categorías (año 2022). De este modo, damos cumplimiento a los criterios marcados por la Agencia Nacional de Evaluación de la Calidad y Acreditación (ANECA).

La tesis sigue los principios de buenas prácticas en investigación e innovación responsable. Ha sido autorizada por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández (código COIR AUT.SPU.JRR.AGR.23) y ha alcanzado una puntuación de 68,5 en el Índice de Responsabilidad en Investigación Universitaria (IRIU).

La línea de investigación surge de la necesidad por parte de todos los responsables e investigadores de los centros de transfusión de conocer en profundidad el riesgo que pueden suponer los arbovirus para la seguridad de nuestro sistema transfusional. La tesis abarca dos apartados fundamentales para poder evaluar el alcance de esta nueva amenaza: desde el estudio en profundidad de la epidemiología de los distintos arbovirus en relación con la seguridad transfusional, a la revisión y evaluación de las posibles medidas que podemos aplicar ante un brote epidémico.

Los dos primeros artículos abarcan aspectos epidemiológicos. El primer artículo titulado "*Prevalence of Chikungunya, Dengue and Zika viruses in blood donors: a systematic literature review and meta-*

analysis” se publicó en la revista *Blood Transfusion* en el año 2022. La revista *Blood Transfusion*, clasificada en el segundo cuartil de Hematología, es una de las revistas las reconocidas internacionalmente en el campo de la Hemoterapia, siendo la segunda revista de esta subcategoría no oficial dentro del JCR. El segundo artículo, “*Transfusion-transmitted arboviruses: Update and systematic review*”, se publicó en el año 2022 en la revista *PLOS Neglected Tropical Diseases*, revista englobada dentro del primer cuartil de Medicina Tropical. Los dos artículos ya han sido citados por autores externos.

En la tercera publicación, recogemos y evaluamos en profundidad la evidencia científica disponible sobre una de las principales medidas a aplicar durante un brote epidémico. El artículo “*Pathogen inactivation methods to prevent transfusion-transmissible arboviruses: A systematic review and meta-analysis*” se ha publicado en el año 2023 en la revista *Tropical Medicine and Intertional Health*.

Esta revista también se encuentra dentro del Q1 de Medicina Tropical.

De forma complementaria, siendo además muestra del carácter práctico de nuestra investigación, hemos desarrollado una propuesta de plan de contingencia frente a arbovirus para el Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana.

Índice



Índice

Resumen	Página 28
Introducción	Página 36
- La transmisión de agentes infecciosos como amenaza para la seguridad transfusional	Página 37
- Agentes infecciosos emergentes y reemergentes	Página 40
- Arbovirus	Página 41
- Clasificación del riesgo que suponen los distintos arbovirus para la seguridad transfusional	Página 47
- Arbovirus como amenaza para nuestro sistema de seguridad transfusional	Página 49
□ Nuestro sistema transfusional	Página 49
□ Epidemiología de los principales arbovirus en España y el entorno europeo	Página 51
▪ Distribución de vectores	Página 51
▪ Casos notificados en humanos en España y el entorno europeo	Página 55
□ Prevalencia de ARN en donantes de sangre	Página 59
□ Arbovirus transmitidos a través de la transfusión de sangre y/o componentes sanguíneos	Página 60
- Medidas desarrolladas por los centros de transfusión	Página 60
Justificación	Página 71
Hipótesis	Página 74
Objetivos	Página 75
Material y Métodos	Página 78
- Publicación 1: Prevalence of CHIKV, DENV and ZIKV in blood donors.....	Página 79
- Publicación 2: TT arboviruses: Update and systematic review.....	Página 82
- Publicación 3: PIMs to prevent TT-arboviruses: review and MA.....	Página 85
- Propuesta de plan de contingencia.....	Página 89
Resultados	Página 92
- Publicación 1: Prevalence of CHIKV, DENV and ZIKV in blood donors.....	Página 93
- Publicación 2: TT arboviruses: Update and systematic review.....	Página 100
- Publicación 3: PIMs to prevent TT-arboviruses: review and MA.....	Página 109
- Propuesta de plan de contingencia.....	Página 116
Discusión	Página 121
- Publicación 1: Prevalence of CHIKV, DENV and ZIKV in blood donors.....	Página 122
- Publicación 2: TT arboviruses: Update and systematic review.....	Página 125
- Publicación 3: PIMs to prevent TT-arboviruses: review and MA.....	Página 128
- Discusión global	Página 131
- Limitaciones	Página 137
- Implicaciones para la salud pública – reflexiones finales	Página 140
Conclusiones	Página 143
Referencias	Página 147

Anexos	Página 157
- Anexo 1 Publicación 1: Prevalence of CHIKV, DENV and ZIKV in blood donors.....	Página 158
- Anexo 2 Publicación 2: TT arboviruses: Update and systematic review.....	Página 173
- Anexo 3 Publicación 3: PIMs to prevent TT-arboviruses: review and MA.....	Página 198
- Anexo 4 Propuesta de plan de contingencia.....	Página 212





Listado de abreviaturas

AABB	<i>American Association of Blood Banks</i>
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ANOVA	Análisis de la varianza
APSED	<i>Asia Pacific Strategy for Emerging Diseases and Public Health Emergencies</i>
ARN	Ácido ribonucleico
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CH	Concentrado de hematíes
CHIKV	Virus Chikungunya
CTCV	Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana
CV	Comunidad Valenciana
DE	Desviación estándar
DENV	Virus del Dengue
DM	Diabetes mellitus
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
EDQM	<i>European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare</i>
EE.UU.	Estados Unidos
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
ES	Error estándar
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FHCC	Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo
FRALE	<i>Frangible Anchor Linker Effector</i>
FRL	Factor de reducción logarítmico
HBsAg	Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B
HI	<i>Hemagglutination inhibition assay</i>
HTA	Hipertensión arterial
IC	Intervalo de confianza
ID-NAT	NAT en muestra individual
IFA	<i>Immunofluorescence assay</i>
IRC	Insuficiencia renal crónica
Log	Logarítmico
MIP	Método de inactivación de patógenos
mL	Mililitro
MMWR	<i>Morbidity and Mortality Weekly Report</i>
MP-NAT	NAT en “minipool”
NAT	<i>Nucleic acid testing</i>
NIAID	<i>National Institute of Allergy and Infectious Diseases</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAS	Solución aditiva para plaquetas
PFC	Plasma fresco congelado
PFU	<i>Plaque-forming unit</i>
PQ	Unidad de plaquetas
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses</i>
PRNT	<i>Plaque reduction neutralization test</i>
QALY	<i>Quality-Adjusted Life Year</i>
QMT	Quimioterapia
ROBINS-I	<i>Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions</i>
ROS	<i>Reactive oxygen species</i>
RPR	Reagina plasmática rápida
RT-PCR	<i>Reverse transcription polymerase chain reaction</i>
SARS-CoV-2	<i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>
S-D	Solvente-detergente
SFTS	<i>Severe fever with thrombocytopenia syndrome</i>

SNC	Sistema nervioso central
ST	Sangre total
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
TBC	Tuberculosis
TCID50	<i>Tissue culture infectious dose 50%</i>
TNBP	<i>Tri-N-butyl-fosfato</i>
TOS	Trasplante de órgano sólido
TPH	Trasplante de precursores hematopoyéticos
UV	Ultravioleta
UVA	Ultravioleta A
UVC	Ultravioleta C
VDRL	<i>Venereal Disease Research Laboratory</i>
VEJ	Virus de la encefalitis japonesa
VEMV	Virus de la encefalitis del valle de Murray
VEV	Virus de la estomatitis vesicular
VFHCC	Virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VNO	Virus del Nilo Occidental
ZIKV	Virus Zika





Listado de figuras y tablas

Figuras

Figura 1. Primera publicación de un caso de sífilis transmitida a través de la transfusión de sangre	Página 37
Figura 2. Riesgo estimado de transmisión transfusional de VIH, VHB y VHC a lo largo de la historia	Página 39
Figura 3. Clasificación taxonómica de los principales arbovirus	Página 42
Figura 4. Clasificación de distintos agentes infecciosos emergentes para la seguridad transfusional.....	Página 48
Figura 5. Distribución del mosquito <i>Aedes albopictus</i> en el entorno europeo	Página 52
Figura 6. Distribución del mosquito <i>Aedes albopictus</i> en el territorio de la Comunidad Valenciana	Página 52
Figura 7. Distribución del mosquito <i>Culex pipiens</i> en el entorno europeo	Página 53
Figura 8. Distribución de la garrapata <i>Hyalomma marginatum</i> en el entorno europeo	Página 54
Figura 9. Distribución de la garrapata <i>Ixodes ricinus</i> en el entorno europeo	Página 55
Figura 10. Diagrama de flujo tipo PRISMA sobre la selección de estudios para cada uno de los arbovirus incluidos en la revisión	Página 93
Figura 11. Diagrama de flujo tipo PRISMA sobre la selección de estudios incluidos en la revisión	Página 100
Figura 12. Diagrama de flujo tipo PRISMA sobre la selección de estudios incluidos en la revisión	Página 109

Tablas

Tabla 1. Clasificación de la NIAID de las distintas enfermedades/patógenos infecciosos emergentes	Páginas 40-41
Tabla 2. Familia <i>Flaviviridae</i>	Páginas 43-45
Tabla 3. Familia <i>Togaviridae</i>	Páginas 45-46
Tabla 4. Familia <i>Bunyaviridae</i>	Páginas 46-47
Tabla 5. Número de casos notificados de Virus del Nilo Occidental en el entorno europeo. Años 2013 – 2022	Página 53
Tabla 6. Casos de virus del Nilo Occidental notificados en España	Página 57
Tabla 7. Bases del mecanismo de acción de los métodos de inactivación de patógenos.....	Página 65

Table 8. Principales métodos de inactivación de patógenos para cada tipo de componente sanguíneo	Página 66
Tabla 9. Raíces de búsqueda utilizadas en cada base de datos bibliográfica. Publicación 1	Página 80
Tabla 10. Raíces de búsqueda utilizadas en cada base de datos bibliográfica. Publicación 2	Página 83
Tabla 11. Raíces de búsqueda utilizadas en cada base de datos bibliográfica. Publicación 3	Página 86
Tabla 12. Prevalencia de ARN de virus Chikungunya en donantes de sangre por región geográfica	Página 95
Tabla 13. Prevalencia de ARN de virus del Dengue en donantes de sangre por región geográfica	Página 97
Tabla 14. Prevalencia de ARN de virus Zika en donantes de sangre por región geográfica	Página 99
Tabla 15. Casos publicados de arbovirus transmitidos a través de la transfusión de sangre y/o componentes sanguíneos	Página 103
Tabla 16. Casos publicados de virus del Dengue transmitidos a través de la transfusión de sangre y/o componentes sanguíneos	Página 104
Tabla 17. Casos publicados de virus del Nilo Occidental transmitidos a través de la transfusión de sangre y/o componentes sanguíneos.....	Páginas 105-106
Tabla 18. Arbovirus que podrían suponer una amenaza para la seguridad transfusión por su mecanismo de transmisión directo no vectorial	Página 107
Tabla 19. Arbovirus adicionales. Estudios representativos de otras vías de transmisión directa y/o seroprevalencia en donantes	Página 108
Tabla 20. Comparación del factor de reducción logarítmico (FRL) conseguido con cada método de inactivación de patógenos	Página 111
Tabla 21. FRL y rango de inactivación alcanzado con cada uno de los métodos de inactivación de patógenos frente a cada arbovirus en plasma	Página 114
Tabla 22. FRL y rango de inactivación alcanzado con cada uno de los métodos de inactivación de patógenos frente a cada arbovirus en plaquetas ..	Página 115
Tabla 23. <i>Definición de los distintos niveles de alerta o amenaza</i>	Página 117
Tabla 24. Catálogo de distintas medidas a aplicar según nivel de alerta o amenaza	Página 118-119
Tabla 25. Análisis de los principales arbovirus como amenaza para nuestro sistema transfusional	Página 136



Resumen



Resumen

Introducción. En los últimos años los arbovirus se han convertido en una amenaza para la salud pública global y para la seguridad transfusional. Organismos como la Organización Mundial de la Salud refieren que los centros de transfusión deben conocer su epidemiología. Además, los centros de transfusión tienen la responsabilidad de conocer la eficacia de las distintas medidas que se pueden adoptar ante un brote epidémico. El objetivo de nuestro trabajo es evaluar de forma integral el riesgo que suponen los arbovirus para la seguridad transfusional, estudiando su epidemiología y la reducción de la carga viral que consiguen los distintos métodos de inactivación de patógenos frente a los arbovirus.

Material y métodos. Damos respuesta a los objetivos planteados mediante el desarrollo de tres revisiones sistemáticas de la literatura y, cuando procede (en dos ocasiones), realizamos metaanálisis. Las revisiones se diseñan y ejecutan según el manual de la Cochrane para revisiones sistemáticas y siguiendo la Declaración PRISMA.

En primer lugar, seleccionamos publicaciones que muestran la prevalencia de ARN y seroprevalencia frente a los virus Chikungunya, del Dengue y Zika en donantes de sangre y/o componentes sanguíneos. A continuación, incluimos trabajos que recogen los casos de arbovirus transmitidos a través de la transfusión de sangre y/o componentes a lo largo de la historia. Por último, escogemos publicaciones que muestran la reducción de la carga viral que consiguen los principales métodos de inactivación de patógenos frente a arbovirus.

Resultados. En nuestra primera revisión sistemática hallamos que la prevalencia más alta de ARN para el virus Chikungunya fue del 1,86% (Puerto Rico 2014), para el virus del Dengue del 5,49% (Arabia Saudí 2015-16) y para el virus Zika del 2,79% (Polinesia Francesa 2013-14). La seroprevalencia global alcanzó el 21,55% para el virus Chikungunya, el 23,95% para el virus del Dengue y el 5,14% para el virus Zika.

En nuestra segunda revisión sistemática identificamos un total de 74 casos de arbovirus transmitidos a través de la transfusión de sangre y/o componentes sanguíneos: virus del Nilo Occidental (n=42), virus del Dengue (n=18), virus Zika (n=3), virus de la fiebre amarilla (n=3), virus de la encefalitis transmitida por garrapatas (n=2), virus de la encefalitis japonesa (n=2), virus Powassan (n=1), virus de la encefalitis de St. Louis (n=1), virus Ross River (n=1) y virus de la fiebre por garrapatas de Colorado (n=1).

En nuestra última revisión sistemática obtenemos datos sobre la reducción de la carga viral conseguida por métodos de inactivación de patógenos frente a 17 arbovirus distintos. Frente a

13 arbovirus, estos métodos consiguen un factor de reducción logarítmico (FRL) $\geq 4\log_{10}$. De forma global, el FRL conseguido con riboflavina + luz UV es inferior al conseguido con el resto de técnicas. Esta diferencia se mantiene frente al virus del Dengue, el virus Zika y el virus Chikungunya. Frente al virus del Nilo Occidental las diferencias no son estadísticamente significativas.

Conclusiones. Los arbovirus constituyen ya una amenaza para nuestro sistema transfusional por distintos motivos: desde altas tasas de prevalencia de ARN de los principales arbovirus en donantes de sangre; datos de seroprevalencias muy altos, superiores al 90% frente al virus del Dengue; múltiples casos de arbovirus transmitidos a través de la transfusión en los últimos 20 años y, por último, la identificación de otros arbovirus, como el virus Chikungunya, que podrían suponer una amenaza para la seguridad transfusional en el futuro.

La mayoría de métodos de inactivación de patógenos consiguen adecuadas reducciones de la carga viral frente a la mayoría de arbovirus estudiados; sin embargo, riboflavina + luz UV obtiene, de forma global, reducciones de carga viral inferiores a las conseguidas por el resto de métodos.



Palabras clave

Arbovirus, infecciones por arbovirus, donantes de sangre, seguridad transfusional, transfusión sanguínea, virus Chikungunya, virus del Dengue, Inactivación viral, virus del Nilo Occidental, virus Zika.



Abstract

Introduction. In recent years, arboviruses have become a threat to global public health and transfusion safety. Agencies such as the World Health Organization state that transfusion centers should be aware of the epidemiology of arboviruses. In addition, transfusion centers have the responsibility to know the efficacy of the different measures that can be adopted in the event of an epidemic outbreak. The aim of our work is to comprehensively assess the risk posed by arboviruses to transfusion safety, studying their epidemiology and the reduction of viral load achieved by different methods of pathogen inactivation against arboviruses.

Material and methods. We addressed the stated objectives by developing three systematic reviews of the literature and, where appropriate (twice), meta-analyses are performed. The reviews were designed and executed according to the Cochrane manual for systematic reviews and following the PRISMA Statement.

First, we selected publications showing the prevalence of RNA and seroprevalence against Chikungunya, Dengue and Zika viruses in blood donors and/or blood components donors. Next, we included papers that report cases of arboviruses transmitted through whole blood and/or blood component transfusion throughout history. Finally, we selected publications that show the reduction of viral load achieved by the main methods of pathogen inactivation against arboviruses.

Results. In our first systematic review we observed that the highest RNA prevalence for Chikungunya virus was 1.86% (Puerto Rico 2014), for Dengue virus 5.49% (Saudi Arabia 2015-16) and for Zika virus 2.79% (French Polynesia 2013-14). The overall seroprevalence reached was 21.55% for Chikungunya virus, 23.95% for Dengue virus and 5.14% for Zika virus.

In the second systematic review we identified a total of 74 cases of arboviruses transmitted through transfusion of whole blood and/or blood components: West Nile virus (n=42), Dengue virus (n=18), Zika virus (n=3), yellow fever virus (n=3), tick-borne encephalitis virus (n=2), Japanese encephalitis virus (n=2), Powassan virus (n=1), St. Louis encephalitis virus (n=1), Ross River virus (n=1) and Colorado tick fever virus (n=1). St. Louis encephalitis virus (n=1), Ross River virus (n=1) and Colorado tick-borne fever virus (n=1).

The last systematic review provides data on the viral load reduction achieved by pathogen inactivation methods against 17 different arboviruses. For 13 arboviruses, these methods achieve a log reduction factor (LRF) of $\geq 4\log_{10}$. Overall, the LRF achieved with riboflavin + UV light is lower than the LRF achieved with other techniques. This difference is maintained for

Dengue virus, Zika virus and Chikungunya virus, whereas the differences are not statistically significant against West Nile virus.

Conclusions. Arboviruses are currently a threat to our transfusion system for several reasons: from high RNA prevalence rates of the main arboviruses in blood donors; high seroprevalence data, over 90% against Dengue virus; multiple cases of transfusion-transmitted arboviruses in the last 20 years and, finally, the identification of other arboviruses, such as Chikungunya virus, which could pose a threat to transfusion safety in the future.

Most pathogen inactivation methods achieve adequate viral load reductions against most of the arboviruses studied; however, riboflavin + UV light overall achieves lower viral load reductions than the other methods.



Keywords

Arboviruses, arbovirus infections, blood donors, blood safety, blood transfusion, Chikungunya virus, Dengue virus, virus inactivation, West Nile virus, Zika virus.





Introducción



Introducción

La transmisión de agentes infecciosos como amenaza para la seguridad transfusional

El nueve de noviembre de 1914 los facultativos Luis Agote y Ernesto Víctor Merlo realizaron en el Hospital Rawson de la capital argentina, Buenos Aires, la que probablemente fue la primera transfusión de sangre humana de forma indirecta, utilizando por primera vez sangre total mezclada con citrato sódico [1]. Desde aquella primera transfusión, la seguridad transfusional se ha visto comprometida por la transmisión de agentes infecciosos. Ya en el año 1915, se publicó el primer caso de sífilis transmitida a través de la transfusión de componentes sanguíneos. Ver *figura 1*. Posteriormente, el número de casos fue creciendo paulatinamente, hasta alcanzar en el año 1941 la cifra de 138 casos comunicados [2]. Para hacer frente a esta problemática, en la década de 1940 la gran mayoría de bancos de sangre de Estados Unidos (EE.UU.) comenzaron el cribado de sífilis mediante pruebas serológicas de tipo VDRL o RPR, capaces de detectar anticuerpos anti cardiolipina [3]. Sólo unos años más tarde, en la década de 1950, la Administración de Alimentos y Medicamentos - *Food and Drug Administration* (FDA) exigió a todos los bancos de sangre que cribasen la sífilis mediante prueba serológica [4]. Gracias a estas medidas de carácter reactivo, el último caso de sífilis transmitida a través de la transfusión de sangre o componentes sanguíneos en EE.UU. se notificó en el año 1966 [5].

THE
AMERICAN JOURNAL
OF THE MEDICAL SCIENCES
JUNE, 1915

ORIGINAL ARTICLES

SOME PROBLEMS IN THE PATHOLOGY OF SYPHILIS.¹

By JOHN A. FORDYCE, M.D.,

PROFESSOR OF DERMATOLOGY AND SYPHILIGOLOGY, COLLEGE OF PHYSICIANS AND SURGEONS, COLUMBIA UNIVERSITY, NEW YORK.

Figura 1. Primera publicación de un caso de sífilis transmitida a través de la transfusión de sangre.

En la década de 1960 se puso de manifiesto una nueva amenaza para la seguridad transfusional: se estima que la tasa de transmisión de virus de la hepatitis B (VHB) alcanzó hasta un 6% de los pacientes que recibieron transfusiones de sangre [6]. A partir del año 1969 se desarrollaron las primeras pruebas capaces de detectar el antígeno de superficie (HBsAg) del virus de la hepatitis B. Unos años más tarde, en 1972, la FDA también exigió a todos los bancos de sangre de EE.UU. que cribasen todas las donaciones mediante la detección del HBsAg [3]. Sin embargo, en la década de 1980 se seguían observando casos de hepatitis post transfusional y, únicamente el 10%, se debían a casos de transmisión de virus de la hepatitis B. Asimismo, tras la realización de estudios serológicos, se descartó que se tratase de casos de hepatitis A. De este modo, se acuñó por primera vez, el término hepatitis no-A no-B. No sería hasta el año 1989 cuando se describió el virus de la hepatitis C (VHC) y se desarrollaron las primeras pruebas serológicas [7].

Finalmente, otro agente infeccioso que ha condicionado de forma muy relevante el camino de la seguridad transfusional en el siglo XX, ha sido el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Tras la descripción del primer caso de VIH en 1981, en 1982 *Morbidity and Mortality Weekly Report* (MMWR) publicó la primera serie de casos de pacientes hemofílicos posiblemente contagiados de VIH a través de la transfusión de componentes sanguíneos [8,9]. Se ha estimado que, en la ciudad de San Francisco, a finales del año 1982, la tasa de transfusiones contaminadas por VIH alcanzó hasta el 1% del total de transfusiones [10]. En el año 1983, se pusieron en marcha las primeras políticas de exclusión de donantes en situación de riesgo para transmitir la infección: la FDA recomendó que todos aquellos hombres homosexuales sexualmente activos tras 1977 fuesen excluidos para la donación de sangre [11]. En marzo de 1985 se dispuso de la primera prueba para el cribado del VIH [12]. Posteriormente, se desarrollaron distintas pruebas serológicas, hasta las pruebas actuales de cuarta generación, con capacidad de detección del antígeno p24 [13]. Se estima que, gracias al desarrollo de estas técnicas, a principios de la década de 1990, la tasa de transmisión de VIH ya era inferior a un caso de cada 100.000 transfusiones.

Ver figura 2.

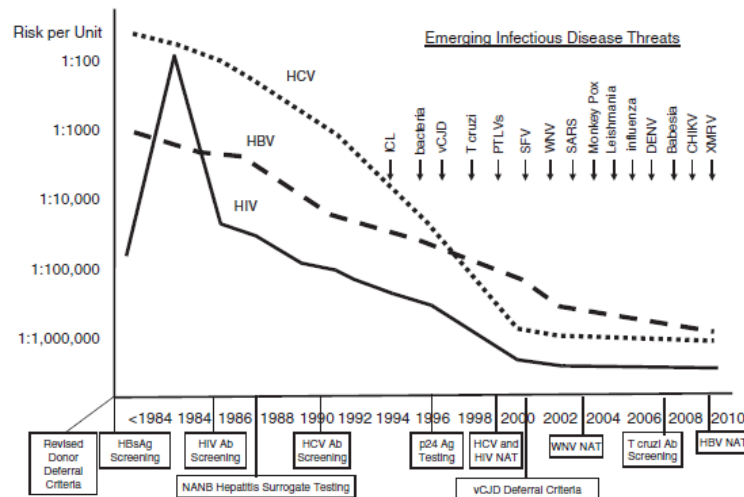


Figura 2. Riesgo estimado de transmisión transfusional de VIH, VHB y VHC en relación con las principales medidas que se han aplicado a lo largo de la historia para mitigar la transmisión.

Fuente: TRANSFUSION 2010;50:2080-2099 [3].

Fue a partir del año 1990 cuando se desarrollaron las técnicas que han supuesto una auténtica revolución en la detección de agentes infecciosos en medicina transfusional: las pruebas de detección de ácidos nucleicos (pruebas NAT). A partir de las primeras pruebas que se realizaron de forma manual, se desarrollaron sistemas totalmente automatizados capaces de detectar automáticamente y, de forma simultánea, el ácido nucleico de distintos virus (pruebas *multiplex*), capaces incluso de trabajar a partir de mezcla o “*minipool*” de plasma o suero de hasta 16 a 24 donantes, manteniendo adecuados niveles de sensibilidad [14]. En EE.UU., los centros de transfusión comenzaron a utilizar las pruebas NAT para VIH y VHC en el año 1999 (la FDA recomendó oficialmente su utilización en el año 2002) y pruebas NAT para el VHB en 2007 (recomendado por la FDA en 2012) [4]. En España, las pruebas NAT para VIH y VHC también comenzaron a utilizarse en el año 1999; sin embargo, para el VHB no se pusieron en marcha hasta el año 2009 [15]. Gracias a estas técnicas, se redujeron considerablemente los periodos ventana, situándose en los 5 a 6 días para VIH y VHC y sobre los 35 días para el VHB. Además, se estima que el riesgo de transmisión de estos virus disminuyó hasta 1/2.000.000 de transfusiones para VIH y VHC y 1/500.000-1.000.000 para VHB [6,14].

Gracias al desarrollo de las pruebas NAT y a su utilización de forma global, se creía que se había alcanzado un nivel de seguridad óptimo en relación con la transmisión de agentes infecciosos a

través de la transfusión de sangre y sus componentes. Los centros de transfusión y procesamiento se aproximaban al denominado riesgo cero o “zero risk” transfusional. Sin embargo, la notificación en el año 2002 de los primeros casos de transmisión de virus del Nilo Occidental a través de la transfusión puso de manifiesto el peligro que suponen para la seguridad transfusional la irrupción de agentes infecciosos emergentes y reemergentes [16].

Agentes infecciosos emergentes y reemergentes

Podemos definir un agente infeccioso emergente como “un agente infeccioso recientemente identificado y anteriormente desconocido, capaz de causar problemas de salud pública a nivel local, regional o mundial”. Un agente infeccioso reemergente se caracteriza por “la reaparición y el aumento del número de infecciones de una patología ya conocida que, debido a los pocos casos registrados, ya había dejado de considerarse un problema de salud pública” [17]. Actualmente, los agentes infecciosos emergentes se han expandido por todo el planeta y constituyen una amenaza para la salud pública global. Distintos organismos clasifican periódicamente a los distintos agentes infecciones emergentes y reemergentes en función de la amenaza que suponen para sus sistemas de salud, el riesgo percibido por la sociedad (percepción pública) y la amenaza que suponen para sus sistemas de seguridad nacional o regional [18]. Ver *tabla 1*.

Tabla 1. Clasificación de la NIAID de las distintas enfermedades/patógenos infecciosos emergentes

Categoría A	
<input type="checkbox"/>	Bacillus anthracis
<input type="checkbox"/>	Clostridium botulinum
<input type="checkbox"/>	Yersinia pestis
<input type="checkbox"/>	Variola mayor y otros poxvirus relacionados
<input type="checkbox"/>	Francisella tularensis
<input type="checkbox"/>	Virus productores de fiebre hemorrágica: Arenavirus, Bunyavirus (virus de la fiebre del Rift Valley, virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo), Flavivirus (virus del Dengue), Filovirus.
Categoría B	
<input type="checkbox"/>	Burkholderia pseudomallei
<input type="checkbox"/>	Coxiella burnetii
<input type="checkbox"/>	Brucella especies
<input type="checkbox"/>	Burkholderia mallei
<input type="checkbox"/>	Chlamydia psittaci
<input type="checkbox"/>	Ricinus communis
<input type="checkbox"/>	Clostridium perfringens

- Staphylococcus productor de enterotoxina B
- Rickettsia prowazekii
- Patógenos transmitidos por el agua y los alimentos
- Virus transmitidos por la picadura de mosquitos: virus del Nilo Occidental, virus de La Crosse, virus de la encefalitis de California, virus de la encefalitis equina de Venezuela, virus de la encefalitis equina del Este, virus de la encefalitis equina oriental, virus de la encefalitis japonesa, virus de la encefalitis de St. Louis, virus de la fiebre amarilla, virus Chikungunya, virus Zika.

Categoría C

- Virus de Nipah y virus Hendra
- Otros hantavirus
- Virus productores de fiebre hemorrágica transmitidos por garrapatas
- Flavivirus productores de encefalitis transmitidos por garrapatas
- Tuberculosis
- Virus Influenza
- Otras Rickettsias
- Virus de la rabia
- Priones
- Coccidioides spp.
- SARS-CoV (severe acute respiratory syndrome associated coronavirus), MERS-CoV, y otros coronavirus.
- Microorganismos resistentes a antibióticos excluyendo a aquellos transmitidos sexualmente, con la excepción de que la resistencia sea nueva.

NIAID National Institute of Allergy and Infectious Diseases

Dentro de los agentes infecciosos emergentes y reemergentes, nuestro trabajo se centra en el estudio de los arbovirus como amenaza para la seguridad transfusional.

Arbovirus

Los arbovirus son virus transmitidos por artrópodos (*arthropod-borne viruses*), principalmente por mosquitos, garrapatas, moscas, libélulas o piojos. Siendo los mosquitos (sobre todo de los géneros *Culex* y *Aedes*) y las garrapatas (mayoritariamente de los géneros *Ixodes* y *Hyalomma*), los vectores más importantes. En el ser humano pueden provocar desde infecciones asintomáticas o cuadros banales pseudogripales, hasta síndromes hemorrágicos y/o neurológicos graves, potencialmente mortales. Su epidemiología es muy variable e impredecible, desde casos aislados y localizados, recurrentes según la estación del año, a brotes epidémicos muy extendidos. Originarios de las regiones tropicales, actualmente se han dispersado ampliamente. Como consecuencia, en los últimos 20 años, han provocado brotes epidémicos por todo el planeta y constituyen un importante problema de salud pública. Los arbovirus se clasifican en distintas familias taxonómicas: *Flaviviridae*, *Bunyaviridae*, *Togaviridae*,

Rhabdoviridae, *Reoviridae* y *Asfarviridae*. Ver figura 3. Los arbovirus más importantes productores de enfermedad en el ser humano pertenecen a las familias *Flaviviridae*, *Togaviridae* y *Bunyaviridae* [19].

Family Flaviviridae	Family Bunyaviridae	Family Togaviridae	Family Reoviridae	Family Rhabdoviridae	Family Asfarviridae
<ul style="list-style-type: none"> • Bagaza virus • Dengue virus • Entebbe bat virus • Japanese encephalitis virus • Kyasanur Forest disease virus • Langat virus • Louping ill virus • Murray Valley encephalitis virus • Powassan virus • Sokoluk virus • Spondweni virus • St. Louis encephalitis virus • Tamana Bat virus • Tick-borne encephalitis virus • Usutu virus • West Nile fever virus • Yellow fever virus • Yokose virus • Zika virus 	<ul style="list-style-type: none"> • Bunyamwera virus • Crimean Congo hemorrhagic fever virus • Heartland virus • Huaiyangshan banyangvirus (severe fever with thrombocytopenia syndrome virus) • Jamestown Canyon virus • La Crosse virus • Rift Valley fever virus • Tahyana orthobunyavirus • Toscana virus 	<ul style="list-style-type: none"> • Barmah forest virus • Buggy creek virus • Chikungunya virus • Eastern equine encephalitis virus • Mayaro virus • Ndumu virus • O'nyong'nyong virus • Ross River virus • Sindbis virus • Venezuelan equine encephalitis virus • Western equine encephalitis virus 	<ul style="list-style-type: none"> • African horse sickness virus • Banna virus • Bluetongue virus • Colorado tick fever virus • Epizootic hemorrhagic disease virus • Equine encephalosis virus • Middle point orbivirus 	<ul style="list-style-type: none"> • Bovine ephemeral fever virus • Vesiculovirus Piry (Vesicular stomatitis virus) 	<ul style="list-style-type: none"> • African swine fever virus

Figura 3. Clasificación taxonómica de los principales arbovirus

Familia Flavivirus

La *tabla 2* recoge la transmisión, clínica y epidemiología de los principales arbovirus de la familia *Flaviviridae*: virus del Dengue, virus de la encefalitis japonesa, virus de la encefalitis de Murray Valley, virus de la encefalitis transmitida por garrapatas, virus de la fiebre amarilla, virus del Nilo Occidental, virus Powassan y virus Zika.

Tabla 2. Familia *Flaviviridae*

Virus: virus del Dengue (inglés: <i>Dengue virus</i>) Género: <i>Flavivirus</i>
Serotipos
□ Cuatro serotipos distintos: DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4
Transmisión
□ Picadura de mosquitos del género <i>Aedes</i> , generalmente de la especie <i>Aedes aegypti</i> y en menor medida, por <i>Aedes albopictus</i> .
Clínica
□ Es el principal arbovirus a nivel mundial en términos de mortalidad y morbilidad. Su periodo de incubación se sitúa habitualmente entre los 4 a 7 días, aunque puede oscilar entre 3 y 10 días. La clasificación clínica del dengue divide los casos en dengue con o sin signos de alarma y en dengue grave (incluido el síndrome de shock producido por el virus del dengue).
Epidemiología
□ Los primeros brotes epidémicos relevantes se remontan a la década de 1870. Actualmente, la enfermedad es endémica en más de 100 países de África, las Américas, el Mediterráneo Oriental, el Sudeste Asiático y el Pacífico Occidental. En el año 2015 se notificaron más de 3,2 millones de casos en las Américas, el Sudeste Asiático y el Pacífico Occidental. En el continente europeo, durante el pasado año 2022 se notificaron más de 60 casos en Francia [20-22].
Virus: virus de la encefalitis japonesa (inglés: <i>Japanese encephalitis virus</i>) Género: <i>Flavivirus</i>
Transmisión
□ Picadura de mosquitos del género <i>Culex</i> (principalmente por mosquitos de las especies <i>Culex tritaeniorhynchus</i> y <i>Culex vishnui</i> y, en menor medida, por las especies <i>Culex pipiens pipiens</i> , <i>Culex pipiens molestus</i> , <i>Culex quinquefasciatus</i>). También se ha demostrado la transmisión ocasional por mosquitos del género <i>Aedes</i> .
Clínica
□ El periodo de incubación oscila entre los 5 y 15 días. Aunque la mayoría de las infecciones en humanos son asintomáticas o paucisintomáticas (fiebre y cefalea), el virus de la encefalitis japonesa es la principal causa de encefalitis vírica en Asia. Aproximadamente, 1 de cada 250 personas infectadas desarrolla un cuadro neurológico grave que puede ocasionar el <i>exitus</i> del paciente.
Epidemiología
□ Aunque el primer caso se describió en 1871 en Japón, no fue aislado hasta 1935. Actualmente, el virus se transmite en un total de 24 países de Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental y se estima que su incidencia se sitúa entre 1 a 10 casos por 100.000 habitantes, alcanzándose cada año hasta un total de 68.000 casos [23,24].
Virus: virus de la encefalitis de Murray Valley (inglés: <i>Murray Valley encephalitis virus</i>) Género: <i>Flavivirus</i>
Transmisión
□ El principal vector es el mosquito de la especie <i>Culex annulirostris</i> .
Clínica
□ El periodo de incubación habitual se sitúa entre los 7 a 12 días, aunque puede oscilar entre los 5 y 28 días. Aunque la gran mayoría de casos cursan de forma asintomática, se estima que 1 de cada 1.000-2.000 casos cursa con sintomatología. De estos, hasta un 25% resultan fatales. La sintomatología típica incluye fiebre, cefalea, vómitos y progresión hasta meningitis/encefalitis. En el pasado también se denominó encefalitis australiana o enfermedad australiana "X".
Epidemiología
□ Es una enfermedad endémica del norte de Australia, Papúa Nueva Guinea y Nueva Guinea Occidental. Aunque el virus se aisló por primera vez en Australia en 1917 no fue identificado hasta la década de 1950 como causante de enfermedad en el ser humano. Desde entonces, se han notificado distintos brotes epidémicos. En el año 2011 se notificaron hasta un total de 17 casos en Australia [25].

Virus: virus de la encefalitis transmitida por garrapatas (inglés: <i>Tick-borne encephalitis virus</i>) Género: <i>Flavivirus</i>
Transmisión
□ Según la subespecie. Hay tres: el subtipo europeo, transmitido por garrapatas de la especie <i>Ixodes ricinus</i> , endémico de áreas de Europa central, norte de Europa y Europa del este. El subtipo oriental, transmitido por garrapatas de la especie <i>Ixodes persulcatus</i> , endémico de China, Japón y la zona más oriental de Rusia. Por último, el subtipo de Siberia, también transmitido por <i>Ixodes persulcatus</i> y endémico de esta región.
Clínica
□ El periodo de incubación habitual es de 7 días, pero se han descrito casos en los que alcanza los 28 días. Hasta dos tercios de los humanos infectados permanecen asintomáticos. El cuadro clínico típico presenta dos fases: una primera fase con síntomas inespecíficos (fiebre, afectación del estado general, cefalea, etcétera) y una segunda fase caracterizada por afectación del sistema nervioso central (meningitis, encefalitis, mielitis, radiculopatías). En el subtipo europeo, hasta un 25-30% de pacientes experimentan la segunda fase y la tasa de mortalidad alcanza el 0.5-2%.
Epidemiología
□ El virus se aisló por primera vez en 1937. Actualmente hay gran preocupación en el continente europeo debido a que en los últimos 30 años el número de casos ha crecido un 400%. Se estima que cada año se notifican en Europa entre 5.000 y 12.000 casos de infección producida por el virus [26,27].

Virus: virus de la fiebre amarilla (inglés: <i>Yellow fever virus</i>) Género: <i>Flavivirus</i>
Transmisión
□ El virus se transmite a través de la picadura de mosquitos, principalmente del género <i>Aedes</i> (especie <i>Aedes aegypti</i>) y del género <i>Haemogogus</i> (sobre todo en entornos selváticos).
Clínica
□ El periodo de incubación es muy corto (3 a 6 días habitualmente). La mayoría de infectados cursa de forma asintomática. Cuando desarrollan sintomatología, es habitualmente de forma inespecífica (fiebre, cefalea, mialgias, astenia). Un porcentaje muy pequeño de estos pacientes desarrolla una fase tóxica tras la recuperación inicial, que se acompaña de insuficiencia hepática, con ictericia, insuficiencia renal y/o manifestaciones hemorrágicas. Fallecen hasta un 50% de los pacientes que desarrollan la fase tóxica.
Epidemiología
□ Actualmente, el virus es endémico de regiones de África y América. Se estima que en el año 2013 se produjeron entre 84.000 y 170.000 casos graves con 29.000 a 60.000 muertes. En el pasado (siglos XVII a XIX) causó grandes epidemias en América del Norte y en Europa [28].

Virus: virus del Nilo Occidental (VNO) (inglés: <i>West Nile virus</i>) Género: <i>Flavivirus</i>
Transmisión
□ Se transmite al ser humano desde su reservorio animal (las aves) mediante artrópodos, en este caso, mosquitos, principalmente del género <i>Culex</i> . Los mamíferos, principalmente el ser humano y el caballo, son hospedadores accidentales
Clínica
□ El periodo de incubación es de 3-15 días, aunque puede extenderse hasta 21 días. La mayoría de las infecciones por el VNO en los seres humanos son asintomáticas; sólo entre un 20% y un 40% desarrollan infección clínica. La gran mayoría son leves y el cuadro clínico más habitual es un síndrome pseudogripal con síntomas inespecíficos como fiebre, mialgias, fatiga, malestar general, náuseas y vómitos; no obstante, en unos pocos casos (<1%), la infección se manifiesta como enfermedad neuroinvasiva. La enfermedad neuroinvasiva engloba tres síndromes: meningitis, encefalitis y parálisis flácida aguda.
Epidemiología
□ El VNO se encuentra en todos los continentes excepto en la Antártida. En las regiones templadas y subtropicales, la mayoría de las infecciones se presentan en verano o principios de otoño. Desde los años noventa, la incidencia más extensa de enfermedad neuroinvasiva por el VNO se ha

registrado en América del Norte, Europa y Oriente Medio, causando un problema de salud pública global [29,30].

Virus: virus Powassan (inglés: <i>Powassan virus</i>) Género: <i>Flavivirus</i>
Transmisión
□ Se transmite por la picadura de garrapatas del género <i>Ixodes</i> , principalmente especies <i>Ixodes scapularis</i> , <i>Ixodes marxi</i> e <i>Ixodes cookei</i> .
Clínica
□ El periodo de incubación se sitúa entre 7 y 14 días (rango 8 a 34 días). Aunque en la mayoría de personas infectadas no produce sintomatología, en algunos casos sí se asocia a sintomatología inespecífica (fiebre, cefalea, vómitos, confusión) y puede evolucionar a cuadros de meningoencefalitis. Se estima que el 10% de los casos de encefalitis son fatales.
Epidemiología
□ El primer caso se describió en el año 1958 en Powassan (Ontario, EE.UU). Desde entonces se han descrito casos en EE.UU. (sobre todo en la zona de los Grandes Lagos), Canadá y en Rusia. En los últimos 10 años, se han notificado hasta 75 casos en EE.UU [31,32].

Virus: virus Zika (inglés: <i>Zika virus</i>) Género: <i>Flavivirus</i>
Transmisión
□ Se transmite a través de la picadura de mosquitos del género <i>Aedes</i> : <i>Aedes aegypti</i> , <i>Aedes albopictus</i> o <i>Aedes africanus</i> .
Clínica
□ Su periodo de incubación habitual se sitúa entre los 2 y 12 días. El 80% de las personas infectadas permanecen asintomáticas. En los casos sintomáticos, la presentación aguda es inespecífica, con síntomas como fiebre, artralgias y exantema. La infección también se ha relacionado con la aparición de microcefalia en recién nacidos (síndrome de Zika congénito) y con una presentación neurológica de tipo Guillain-Barré.
Epidemiología
□ Durante décadas, se prestó poca atención a este virus, ya que sólo provocaba casos aislados en el sudeste asiático y en África. Sin embargo, en 2007 se registró un gran brote epidémico en la isla de Yap (Micronesia), y en los años 2015 - 2016 se produjo otro gran brote en América. En 2019, se notificaron los dos primeros casos de transmisión autóctona en Europa (Francia). En España, tampoco se han notificado casos autóctonos [33,34].

Familia *Togaviridae*

La *tabla 3* recoge la transmisión, clínica y epidemiología de los principales arbovirus de la familia *Togaviridae*: virus Chikungunya, virus Ross River y virus Sindbis.

Tabla 3. Familia *Togaviridae*

Virus: virus Chikungunya (inglés: <i>Chikungunya virus</i>) Género: <i>Alphavirus</i>
Transmisión
□ Se transmite a través de la picadura de mosquitos del género <i>Aedes</i> : <i>Aedes aegypti</i> , <i>Aedes albopictus</i> .
Clínica
□ Su periodo de incubación habitual se sitúa entre los 4 y 7 días, aunque puede oscilar entre los 1 y 12 días. El cuadro clínico se caracteriza por la aparición repentina de fiebre, escalofríos, cefalalgia, anorexia, conjuntivitis, lumbalgia y/o artralgias graves. En algunos pacientes, la afectación articular se cronifica.
Epidemiología

- La enfermedad fue descrita por primera vez durante un brote en el sur de Tanzania en 1952, y actualmente se la ha identificado en Asia, África, Europa y, desde finales de 2013, en las Américas. En agosto del 2007, se notificaron los primeros casos autóctonos de la enfermedad en Europa, en la región italiana de Emilia Romagna. Desde entonces se han producido distintos brotes en el continente europeo [35].

Virus: virus Ross River (inglés: <i>Ross River virus</i>) Género: <i>Alphavirus</i>
Transmisión
□ Se transmite a través de la picadura de distintos mosquitos. Las especies <i>Aedes camptorhynchus</i> y <i>Aedes vigilax</i> son las más importantes en regiones de la costa de Australia y <i>Culex annulirostris</i> y <i>Coquillettidia linealis</i> en el interior del país.
Clínica
□ El periodo de incubación típico oscila entre los 7 y 9 días. El cuadro clínico cursa con un síndrome característico consistente en: síndrome constitucional, rash cutáneo y manifestaciones reumatológicas. La poliartritis, que puede llegar a ser incapacitante, puede durar varios meses.
Epidemiología
□ El virus es endémico de Australia y otras regiones del Pacífico (Fiji, Nueva Caledonia, Samoa y las Islas Cook). El primer brote epidémico se documentó en el año 1928 y el virus se aisló hasta el año 1958. Durante la década de 1990 se notificaron en Australia más de 5.000 casos anuales [36,37].

Virus: virus Sindbis (inglés: <i>Sindbis virus</i>) Género: <i>Alphavirus</i>
Transmisión
□ Se transmite habitualmente por la picadura de mosquitos de los géneros <i>Cúlex</i> y <i>Culiseta</i> .
Clínica
□ El periodo de incubación es inferior a 7 días, aunque no se ha establecido con certeza. Un número no pequeño de infectados permanecen asintomáticos. El cuadro clínico típico se caracteriza por el desarrollo de rash cutáneo y por un cuadro de artritis. No se han notificado <i>exitus</i> relacionados con la infección por el virus.
Epidemiología
□ El virus se aisló por primera vez en 1952 en Egipto y los primeros casos en humanos se describieron en Uganda en el año 1961. Actualmente es endémico del Norte de Europa y se notifican brotes epidémicos de forma periódica en Finlandia y Suecia [38].

Familia *Bunyaviridae*

La *tabla 4* recoge la transmisión, clínica y epidemiología de los principales arbovirus de la familia *Bunyaviridae*: virus de La Crosse, virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo y virus de la fiebre del valle del Rift.

Tabla 4. Familia *Bunyaviridae*

Virus: virus de La Crosse (inglés: <i>La Crosse virus</i>) Género: <i>Bunyavirus</i>
Transmisión
□ El principal vector para su transmisión es el mosquito del género <i>Aedes</i> , principalmente especie <i>Aedes triseriatus</i> .
Clínica
□ El periodo de incubación oscila entre 5 y 15 días, aunque la gran mayoría de infectados no desarrolla sintomatología o cursa con un cuadro pseudogripal. En un porcentaje muy reducido de pacientes, sobre todo en niños, se manifiesta como encefalitis. Un 1% de estos casos es mortal.
Epidemiología

- | |
|---|
| <p>□ El virus se aisló inicialmente en La Crosse (Wisconsin, EE.UU.). Cada año se reportan unos 60 casos en EE.UU. [39,40].</p> |
|---|

<p>Virus: virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo (inglés: <i>Crimean-Congo hemorrhagic fever virus</i>) Género: <i>Nairovirus</i>.</p>

<p>Transmisión</p>

- | |
|---|
| <p>□ Se transmite por la picadura de una garrapata infectada, principalmente del género <i>Hyalomma</i>, especie <i>Hyalomma martinatum</i>, o por contacto con la sangre y los tejidos de ganado infectado. La transmisión de persona a persona puede producirse por el contacto con fluidos, sangre o excreciones de pacientes sintomáticos o por fómites contaminados.</p> |
|---|

<p>Clínica</p>

- | |
|--|
| <p>□ La duración del periodo de incubación depende del modo de contagio del virus. Después de la picadura de garrapata, la fase de incubación es generalmente de 1 a 3 días, con un máximo de 9 días. Los síntomas son inespecíficos y comienzan de forma súbita, en forma de fiebre, mialgias, mareo, dolor y rigidez de cuello, lumbalgia, cefalea, irritación ocular y fotofobia. El cuadro puede evolucionar con deterioro del estado de consciencia, hepatomegalia, insuficiencia hepática y/o renal y fenómenos hemorrágicos. La tasa de mortalidad asociada a la FHCC es de aproximadamente un 30%.</p> |
|--|

<p>Epidemiología</p>

- | |
|--|
| <p>□ La fiebre hemorrágica de Crimea-Congo es endémica en África, los Balcanes, Oriente Medio y Asia [41].</p> |
|--|

<p>Virus: virus de la fiebre del valle del Rift (inglés: <i>Rift Valley fever virus</i>) Género: <i>Phlebovirus</i></p>
--

<p>Transmisión</p>

- | |
|---|
| <p>□ Se transmite principalmente por la picadura de mosquitos de los géneros <i>Aedes</i> y <i>Culex</i>.</p> |
|---|

<p>Clínica</p>

- | |
|--|
| <p>□ El periodo de incubación se sitúa entre los 2 y 6 días. La mayoría de infectados no desarrollan sintomatología o lo hacen de forma banal, cursando con un cuadro pseudogrietal o con alteraciones hepáticas. Un pequeño porcentaje de pacientes (inferior al 8%) desarrolla síntomas de mayor gravedad: manifestaciones oftalmológicas, neurológicas (principalmente encefalitis) y hemorrágicas. Se estima que fallecen el 1% de los infectados.</p> |
|--|

<p>Epidemiología</p>

- | |
|--|
| <p>□ Es una infección propia de medios selváticos/rurales. El virus se aisló por primera vez en el valle del Rift en Kenia en la década de 1910. A lo largo de los años ha originado distintos brotes epidémicos tanto en animales domésticos o de granja, como en humanos. El mayor brote se produjo en Egipto en el año 1977 causando más de 600 muertes. Este virus, endémico de África, por primera vez causó en el año 2000 un brote fuera del continente africano, afectando a Arabia Saudí y Yemen [42,43].</p> |
|--|

Clasificación del riesgo que suponen los distintos arbovirus para la seguridad transfusional

En los últimos años, diversos organismos internacionales han creado herramientas para evaluar el riesgo que suponen diversos agentes infecciosos emergentes y reemergentes para la transfusión de sangre y componentes sanguíneos. En el año 2009, el Comité de Enfermedades Transmisibles a través de la Transfusión de la *American Association of Blood Banks (AABB) –AABB Transfusion-Transmitted Diseases Committee*, en colaboración con miembros de la FDA, y los

Centros para el Control y Prevención de Enfermedades - *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), y otros organismos, realizó una revisión con la finalidad de identificar agentes infecciosos que pudieran suponer un riesgo real o potencial para la seguridad transfusional. Los autores clasificaron cada agente según datos epidemiológicos y datos relacionados con la percepción pública/social. Se recogieron un total de 68 agentes infecciosos.

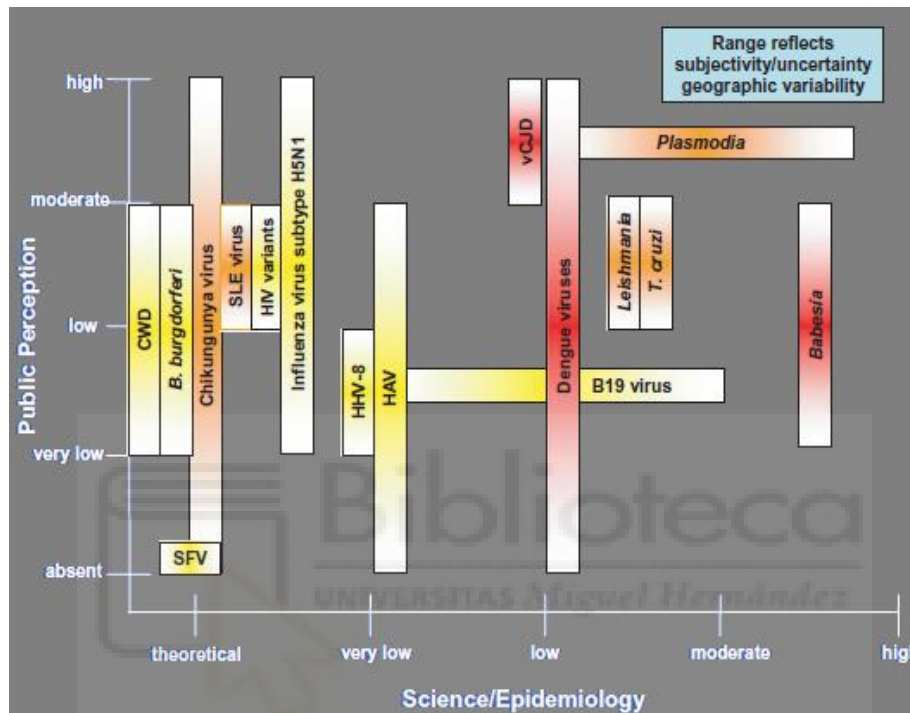


Figura 4. Clasificación de distintos agentes infecciosos emergentes para la seguridad transfusional
Fuente: TRANSFUSION 2009;49:1S-29S [44].

Dentro de los arbovirus, se incluyó el virus del Dengue en la categoría de máximo riesgo y el virus Chikungunya y el virus de la encefalitis de St. Louis dentro de la segunda categoría de riesgo [44]. Ver *figura 4*. Posteriormente, en el año 2011 se incluyó una hoja informativa para distintos arbovirus (miscellaneous arboviruses) que incluía al virus de la encefalitis de Murray Valley y al virus Ross River y, otra hoja informativa sobre el virus de la fiebre amarilla y su vacuna [45]. Distintos investigadores del Centro Europeo para el Control y Prevención de Enfermedades - *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), también han clasificado a diversos agentes infecciosos en función de sus características epidemiológicas y ambientales en Europa. Dentro de los agentes con la máxima prioridad incluyen varios arbovirus: el virus del Nilo

Occidental, el virus del Dengue, el virus Chikungunya y el virus de la encefalitis transmitida por garrapatas [46]. En Asia, la Organización Mundial de la Salud (OMS) también publicó hace unos años la *Asia Pacific Strategy for Emerging Diseases and Public Health Emergencies (APSED III)* con el objetivo de detectar y abordar las distintas enfermedades infecciosas emergentes en la región [47].

Arbovirus como amenaza para nuestro sistema de seguridad transfusional

Los arbovirus son especialmente relevantes para la seguridad transfusional por tres motivos principales: en primer lugar, debido a la expansión de sus vectores a nivel global y, en consecuencia, a la irrupción de brotes epidémicos de múltiples arbovirus a lo largo de todas las regiones geográficas del planeta. En segundo lugar, por su capacidad para infectar a un donante de forma asintomática y, por tanto, permanecer ocultos durante la entrevista médica de selección del donante. Y, por último, debido a su potencial ya conocido o teórico de transmisión a través de la transfusión de sangre y/o componentes sanguíneos (este hecho demuestra su capacidad para sobrevivir al procesamiento y almacenamiento de los distintos tipos de componentes sanguíneos). [48,49].

Nuestro sistema transfusional

Nuestro sistema transfusional está regulado por normativa específica tanto nacional (Real Decreto 1088/2005, Real Decreto 1343/2007) como europea (Directiva 2004/33/CE, Directiva 2005/62/CE) y debe cumplir con las especificaciones recogidas en las guías de buenas prácticas (Directiva (UE) 2016/1214, Real Decreto 905/2018). Tanto los centros de transfusión, como los servicios de transfusión, se someten periódicamente a inspecciones que verifican el cumplimiento de la normativa. En España, hay un total de 20 centros de transfusión distribuidos por las diferentes comunidades autónomas. Cada centro de transfusión es el responsable de la obtención, procesamiento, almacenamiento y distribución de los componentes sanguíneos para los pacientes de su área geográfica. Los centros y servicios de transfusión deben garantizar la

calidad y seguridad de los componentes sanguíneos que se transfunden en su ámbito. Los donantes de sangre y/o componentes se someten a estrictos procesos de selección del donante para minimizar el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas y, además, todas las donaciones son cribadas para los agentes infecciosos que estipula la legislación. Además, ante cualquier tipo de amenaza emergente o reemergente para la seguridad transfusional, el Ministerio de Sanidad, a través del Comité Científico para la Seguridad Transfusional (Sistema Nacional para la Seguridad Transfusional) emite una serie de recomendaciones que los centros y servicios de transfusión deben cumplir [50,51].

Respecto a la actividad transfusional, en el año 2021 se transfundieron en España un total de 1.884.258 componentes sanguíneos, incluyendo un total de 1.514.963 concentrados de hematíes, 230.042 plaquetas (dosis total de adulto) y 138.719 unidades de plasma fresco congelado. Estos datos suponen un aumento global en la transfusión de componentes sanguíneos del 4,99% respecto al año 2020, un aumento en la transfusión de concentrados de hematíes del 5,41% y un aumento del 7,62% en la transfusión de plaquetas. El consumo de plasma fresco congelado y crioprecipitado disminuyó. El aumento de la transfusión de concentrados de hematíes rompe la tendencia estable-descendente que se venía observando en los últimos años, aunque es posible que este dato se vea condicionado por las variaciones de actividad hospitalaria en relación con la pandemia provocada por el SARS-CoV-2. El consumo de plaquetas sigue la tendencia alcista de los últimos años. La obtención de estos componentes se ha realizado a partir de un total de 1.720.402 donaciones, gracias a la donación altruista de 1.133.131 donantes. El índice de donación en España se situó en 36,48 donaciones por 1.000 habitantes [52].

En la Comunidad Valenciana en el año 2021 se distribuyeron un total de 198.221 componentes sanguíneos: 157.257 concentrados de hematíes, 24.916 plaquetas y 16.048 unidades de plasma fresco congelado. Se obtuvieron un total de 176.725 donaciones.

1. Epidemiología de los principales arbovirus en España y el entorno europeo

Distribución de vectores

Como ya expusimos previamente, los principales vectores transmisores de arbovirus son los mosquitos de los géneros *Aedes* (principalmente *Aedes aegypti*, *aedes albopictus*, *aedes japonicus* y *aedes Koreicus*) y *Culex* (*Culex pipiens*, *Culex modestus* y *Culex perexiguus*) y, además, las garrapatas de los géneros *Hyalomma* (*Hyalomma marginatum* y *Hyalomma lusitanicum*) e *Ixodes* (*Ixodes ricinus*). A continuación, analizamos la distribución de los principales vectores en nuestro entorno.

Aedes aegypti: este mosquito del género *Aedes* es el principal transmisor del virus Chikungunya, el virus del Dengue, el virus de la fiebre amarilla y el virus Zika. Se cree que también tiene capacidad para transmitir el virus del Nilo Occidental. En la última actualización de febrero de 2023 del ECDC, se halla establecido en Georgia, Turquía, Egipto, Rusia, Portugal (Madeira) e introducido en Ucrania (península de Crimea). En España no se ha detectado su presencia [53,54].

Aedes japonicus: mosquito del género *Aedes* con capacidad para transmitir el virus del Nilo Occidental, el virus de la encefalitis japonesa y el virus de La Crosse. También se ha determinado su capacidad *in vitro* para transmitir el virus Chikungunya y el virus del Dengue. En el entorno europeo se halla establecido principalmente en el centro del continente: Francia, Alemania, Países Bajos, Suiza, Italia, Liechtenstein, Austria, Eslovenia y Hungría. En España también se halla establecido en Asturias y País Vasco e introducido en Cantabria. Hasta la fecha actual, no se ha detectado en la Comunidad Valenciana [55,56].

Aedes albopictus: conocido comúnmente como mosquito tigre, este mosquito del género *Aedes* también tiene capacidad para transmitir múltiples arbovirus: virus Chikungunya, virus del Dengue, virus de la fiebre amarilla, virus de la fiebre del valle del Rift, virus Zika y, en menor medida que *Culex pipiens*, el virus del Nilo Occidental. Actualmente, se halla ampliamente

distribuido por todo el continente europeo. En España, está establecido en las siguientes comunidades autónomas: País Vasco, Navarra, La Rioja, Aragón, Cataluña, Comunidad Valenciana, Madrid, Castilla La Mancha, Extremadura, Murcia, Andalucía e Islas Baleares [57,58].

Ver figura 5.

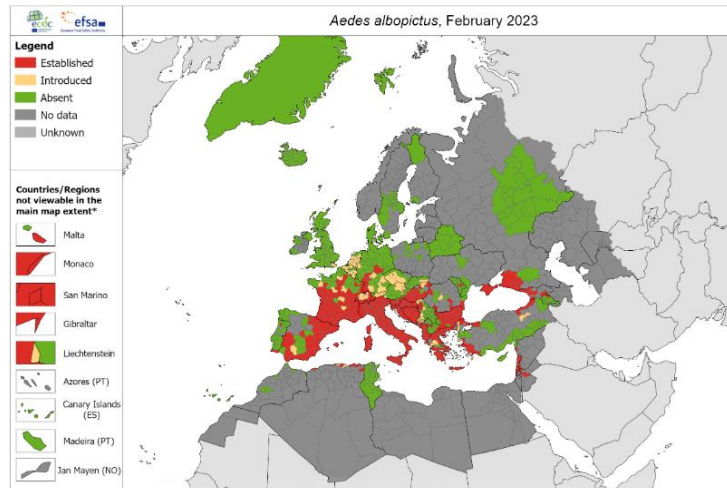


Figura 5. Distribución del mosquito *Aedes albopictus* en el entorno europeo. Fuente: ECDC & EFSA. Febrero 2023 [58].

En la Comunidad Valenciana, se han detectado mosquitos de la especie *Aedes albopictus* en gran parte de su territorio, con la excepción de diversas comarcas del interior de las provincias de Valencia y Castellón, en menor medida, del interior de Alicante [59]. Ver figura 6.

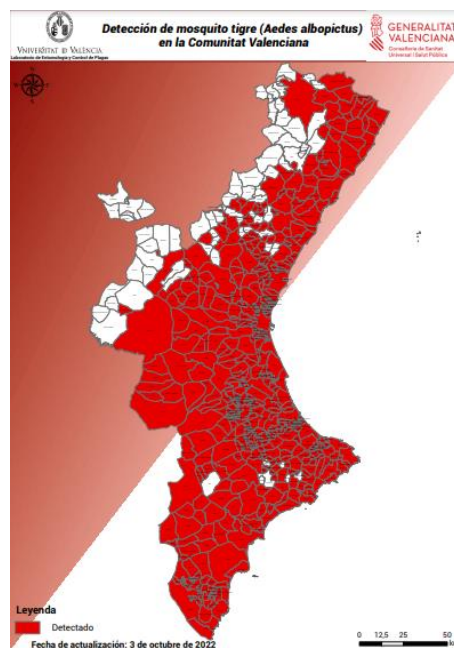


Figura 6. Distribución del mosquito *Aedes albopictus* en el territorio de la Comunidad Valenciana Fuente: Universitat de València. Generalitat Valenciana [59].

Aedes koreicus: especie endémica de Japón, Corea del Sur y ciertas regiones de China y Rusia.

Se considera que podría tener capacidad para transmitir el virus del Nilo Occidental y el virus de la encefalitis japonesa. En el continente europeo se ha establecido en Bélgica, Alemania, Italia, Suiza, Eslovenia, Hungría, Ucrania y Rusia. Además, se halla introducido en Países Bajos y Austria. No se ha detectado en España [60,61].

Culex spp.: distintas especies del género *Culex* se hallan establecidas en España: *Culex pipiens* (conocido como mosquito común), *Culex modestus* y *Culex perexiguus*. Estas especies son especialmente relevantes porque son el principal vector del virus del Nilo Occidental en Europa (especialmente en la zona mediterránea). Recientemente, en febrero de 2023 la ECDC actualizó el mapa de distribución de *Culex pipiens* en el continente europeo, mostrando su amplia distribución en múltiples países. En España se encuentra establecido en País Vasco, La Rioja, Aragón, Cataluña, Comunidad Valenciana (Alicante), Madrid, Extremadura, Murcia, Andalucía, Galicia, Castilla y León, Islas Baleares y Canarias [30,62]. Ver figura 7.

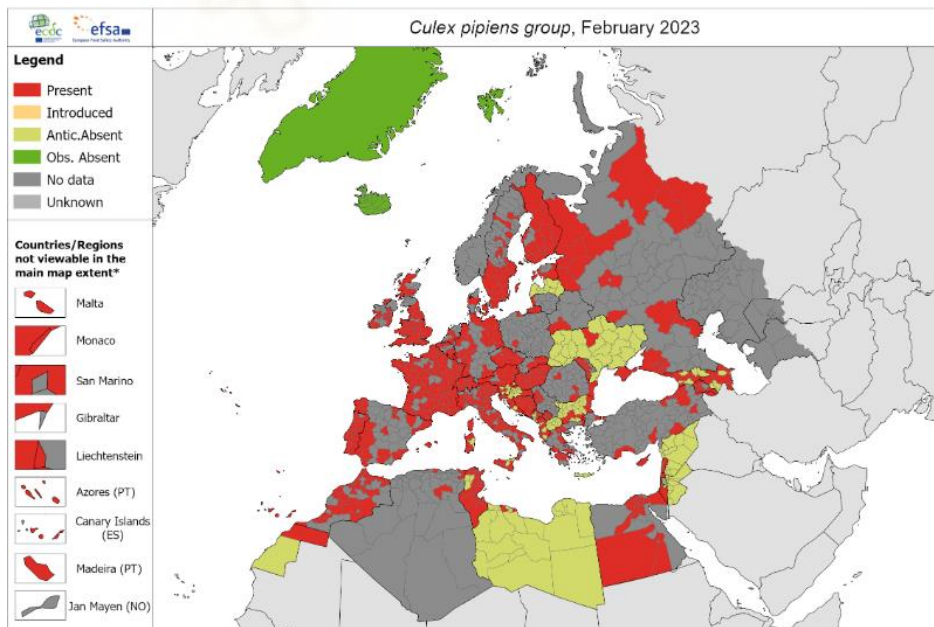


Figura 7. Distribución del mosquito *Culex pipiens* en el entorno europeo.

Fuente: ECDC & EFSA. Febrero 2023 [62].

Hyalomma marginatum: esta garrapata del género *Hyalomma*. es el principal vector de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo. Actualmente se halla ampliamente distribuida por gran parte del continente europeo, afectando especialmente a los países del sur (España, Portugal, Italia, Albania, Grecia, Turquía), aunque también se halla introducida en países como Finlandia, Suecia o Noruega. En España se encuentra ampliamente distribuida por casi todo el territorio y, en la Comunidad Valenciana, la podemos encontrar en la provincia de Alicante [63,64]. Ver figura 8.

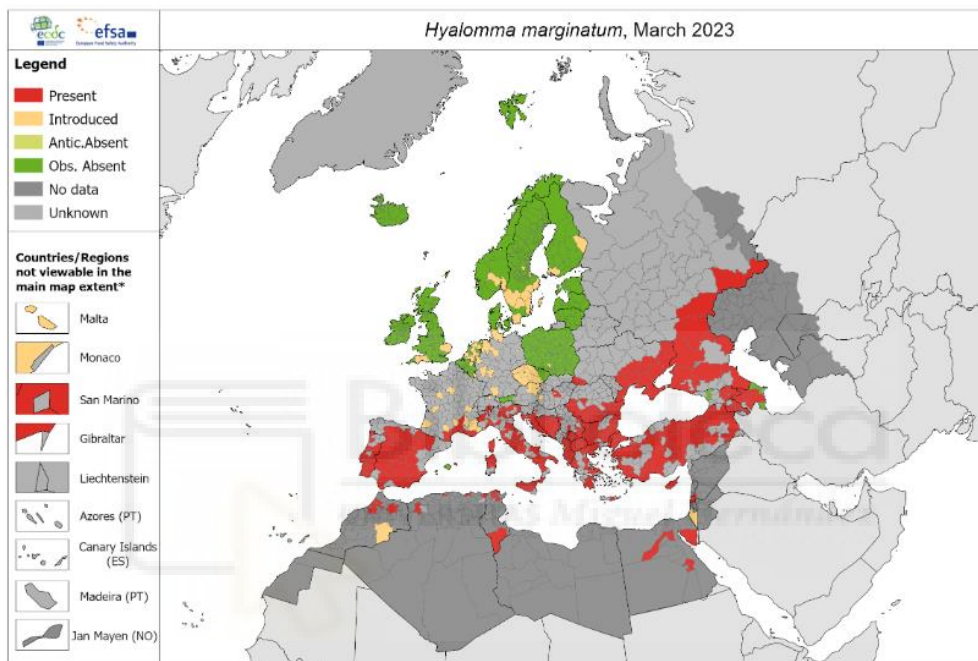


Figura 8. Distribución de la garrapata *Hyalomma marginatum* en el entorno europeo. Fuente: ECDC & EFSA. Marzo 2023 [64].

Hyalomma lusitanicum: especie ampliamente distribuida en España, Portugal, Italia (Cerdeña y Sicilia) y el norte de África. En España se han hallado diversas garrapatas de esta especie infectadas por el virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo [65,66].

Ixodes ricinus: principal vector responsable de la transmisión del virus de la encefalitis producida por garrapatas (*Tick-borne encephalitis virus*). Su distribución es muy amplia por todo el continente europeo, especialmente en Europa central. En España, también se encuentra

ampliamente distribuida, con la excepción del litoral mediterráneo. Hasta la actualidad, no se ha documentado en la Comunidad Valenciana [67,68]. Ver *figura 9*.

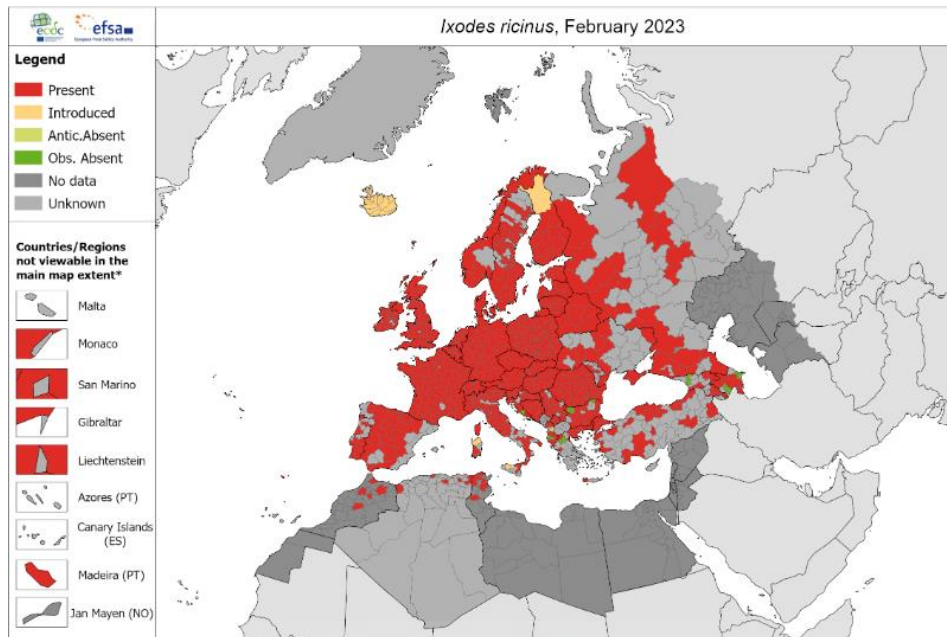


Figura 9. Distribución de la garrapata *Ixodes ricinus* en el entorno europeo.

Fuente: ECDC & EFSA. Febrero 2023 [67].

A modo de resumen, observamos que en España están establecidos o introducidos los siguientes vectores: *Aedes albopictus*, *Aedes japonicus*, *Culex spp*, *Hyalomma marginatum*, *Hyalomma lusitanicum* e *Ixodes ricinus*. En la Comunidad Valenciana está presente el mosquito de la especie *Aedes albopictus*, *Culex pipiens* (Alicante) y la garrapata *Hyalomma marginatum* (Alicante).

Casos notificados en humanos en España y el entorno europeo

Virus del Nilo Occidental: desde que en 1937 se aislara por primera vez el virus en una paciente de Uganda, el virus se ha expandido a través de la migración de las aves. En Europa, el virus tradicionalmente ha tenido un comportamiento estacional, ligado estrechamente al ciclo de vida de su principal vector, el mosquito del género *Culex*, notificándose casos habitualmente entre los meses de junio y noviembre. En el entorno europeo, los primeros casos aislados se declararon a principios de la década de 1990. A mediados de esta década, se producen los

primeros brotes epidémicos relevantes ligados a casos de enfermedad neuroinvasa en Argelia, Rumanía y Rusia. A partir del año 2000 se notifican los primeros casos en países del sur de Europa: España (2004) e Italia (2008) [69]. A partir del año 2010 el virus se expande por todo el continente y el número de casos ha ido aumentando hasta alcanzar su máximo en el año 2018, con más de 2.000 casos notificados en el entorno europeo. Tras la pandemia producida por el SARS-CoV-2, en 2022 se ha alcanzado la segunda mayor cifra del registro histórico, superando los 1.000 casos notificados y provocando un total de 85 muertes. Ver tabla 5.

Tabla 5. Número de casos notificados de Virus del Nilo Occidental en el entorno europeo[†]. Años 2013 - 2022

Año										
	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022*
Número de casos	785	210	301	492	283	2.083	516	336	164	1.191

* Datos oficiales, no confirmados.

† Entorno europeo: Unión Europea, Espacio Económico Europeo y países vecinos.

En España el primer caso de transmisión en humanos se notificó en el año 2004 en la comunidad autónoma de Extremadura. Posteriormente, en Andalucía se notificaron dos casos en el año 2010 y tres casos en el año 2016. En el año 2020 se produjo un considerable aumento en el número de casos notificados, alcanzándose la cifra de 77 casos (56 en Sevilla, 15 en Cádiz y 6 en Badajoz). En 2021 se notificaron 6 casos en la provincia de Sevilla. En 2022 se han notificado 2 casos en la provincia de Cádiz (aunque uno de ellos se catalogó como probable, no confirmado), 2 casos en Tarragona y 1 caso en Córdoba. Adicionalmente, a lo largo de estos años también se han comunicado diversos brotes en caballos y/o aves. Ver *tabla 6*.

En la Comunidad Valenciana no se han notificado casos en humanos; sin embargo, en el año 2020 se notificó el primer caso en un caballo en la provincia de Castellón y, en 2022, se ha notificado el primer caso en un caballo en la provincia de Valencia [70].

Tabla 6. Casos de virus del Nilo Occidental notificados en España.

Año	Humanos	Caballos y/o aves
2004	1 Extremadura	
2010	2 Andalucía	
2016	3 Andalucía	
2017		Cáceres, Huelva, Sevilla y Málaga.
2018		Cáceres, Huelva, Sevilla y Barcelona.
2019		Cáceres, Huelva y Sevilla.
2020	77 (56 Sevilla, 15 Cádiz, 6 Badajoz)	Tarragona, Badajoz, Cáceres, Huelva, Sevilla, Cádiz, Jaén, 1 caso caballo Castellón.
2021	6 Sevilla	Brotos Huelva, Cádiz, Tarragona y Lleida.
2022	5 (2 Tarragona, 2 Cádiz, 1 Córdoba)	Tarragona, Badajoz, Salamanca, Cádiz, 1 caballo en Valencia

Virus Chikungunya: En el continente europeo, el primer brote epidémico por virus Chikungunya se produjo en el año 2007 en la región italiana de Emilia-Romagna, con más de 300 casos sospechosos, probables o confirmados. Posteriormente, en Francia, se notificaron 2 casos en el año 2010 y 12 casos en el año 2014. Los últimos brotes se han declarado en el año 2017: un brote en la región italiana de Lazio con 270 casos confirmados y 219 probables y, un nuevo brote en Francia con 17 casos. Hasta la fecha actual, en España no se han notificado casos de virus Chikungunya. Los casos inicialmente detectados en Gandía en el año 2015 y en Alicante en el año 2019, finalmente fueron catalogados como falsos positivos [71].

Virus del Dengue: desde el año 2010 se han notificado distintos casos autóctonos de virus del Dengue en el entorno europeo: 10 casos en Croacia, 111 casos en Francia, 10 casos en Italia y 13 casos en España. Destaca de forma muy notable el brote epidémico que se ha producido en Francia en el año 2022, con un total de 65 casos. En España se han notificado un total de 13 casos de virus del Dengue autóctonos: 6 casos durante el año 2018 (en las comunidades autónomas de Cataluña, Murcia y Andalucía), un caso en el año 2019 (Cataluña) y 6 casos en el

año 2022 (Ibiza, Islas Baleares). Aunque en 2019 se notificó otro caso en Madrid, finalmente se clasificó como de mecanismo de transmisión no vectorial (transmisión sexual) [72].

Virus Zika: hasta la fecha actual, únicamente se han notificado 3 casos de infección por virus Zika autóctonos en el continente en Europa. Los casos se declararon en Francia (departamento de Var) en el año 2019. En España aún no se ha notificado ningún caso [73].

Virus de la encefalitis transmitida por garrapatas (Tick-borne encephalitis virus): el número de casos notificados en el entorno europeo en el periodo entre los años 2000 y 2010 alcanzó la cifra de 29.381 casos, notificándose la mayoría de ellos en la República Checa, Lituania, Letonia, Alemania y Eslovenia. La cifra se ha mantenido estable a lo largo de estos años. En el último informe del año 2020 se notificaron 3.817 casos. En España, únicamente se ha notificado un caso autóctono en el año 2019 [74].

Virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo: desde el año 2013 se han comunicado un total de 49 casos en el entorno europeo: 35 casos en Bulgaria, 12 casos en España, 1 caso en Grecia y 1 caso en el Reino Unido. En España se han notificado los siguientes casos: 1 caso en el año 2013 en Ávila, 2 casos en 2016 (1 en Ávila y 1 en Madrid), 2 casos en 2018 (1 en Badajoz, 1 en Salamanca), 3 casos en 2020 en Salamanca, 2 casos en 2021 (1 León, 1 Salamanca) y 2 casos en 2022 en la provincia de León [75].

Virus Sindbis: virus autóctono de Finlandia y Suecia. En el año 2021 se produjo un brote epidémico en Finlandia con 566 casos confirmados por el laboratorio. En España no se han notificado casos autóctonos [76].

Por lo tanto y, hasta la actualidad, en España se han notificado los siguientes casos autóctonos producidos por arbovirus: 94 casos de virus del Nilo Occidental, 13 casos de virus del Dengue, 1 caso de virus de la encefalitis transmitida por garrapatas y 12 casos de virus de fiebre hemorrágica de Crimea-Congo.

2. *Prevalencia de ARN (Ácido Ribonucleico) en donantes de sangre*
Capacidad de los arbovirus para infectar a un donante de forma asintomática

La posibilidad de que un donante de sangre o de componentes sanguíneos pueda estar infectado por un agente infeccioso, en este caso por un arbovirus y, que se encuentre asintomático en el momento de la donación, posibilitaría que el donante sea aceptado para la donación y, de este modo, obtengamos un componente sanguíneo “contaminado” por el agente infeccioso. Estos componentes sanguíneos “contaminados” podría ser transfundidos a pacientes y transmitir la infección, con consecuencias imprevisibles, sobre todo en población inmunodeprimida [77].

En este sentido, diversos arbovirus cursan de forma asintomática en un alto porcentaje de población infectada: virus de la encefalitis japonesa, virus de la encefalitis por garrapatas, virus del Nilo Occidental o virus Zika, entre otros. Por lo tanto, en un brote epidémico extenso ocasionado por cualquiera de estos arbovirus, es probable que donantes infectados asintomáticos, realicen donaciones de sangre.

En el año 2015 el grupo de Dodd et al. publicó los datos relativos al cribado de virus del Nilo Occidental mediante prueba NAT realizado por la Cruz Roja en EE.UU. entre los años 2003 y 2012. Sobre un total de 26.793.803 donaciones analizadas, obtuvieron 1.576 resultados positivos confirmados (prevalencia de ARN 5,88/100.000 donaciones). Destacan especialmente los datos obtenidos en el cribado que se realizó durante los años de mayor incidencia: durante los años 2002 y 2003 se alcanzaron tasas de prevalencia de ARN de virus del Nilo Occidental de 94,61/100.000 donaciones y 14,85/100.000 donaciones, respectivamente. Las cargas virales oscilaron entre las 5 y las 720.000 copias por mililitro (mL.) (los positivos identificados en “minipool” presentaban un promedio de 24.810 copias/mL. y, los positivos identificados en muestra individual un promedio de 88 copias/mL) [78].

Respecto a otros arbovirus, encontramos de forma dispersa en la literatura, las siguientes prevalencias más altas de ARN: virus Chikungunya 1,86% (Puerto Rico - EE.UU., 2014), virus del

Dengue 5,49% (Arabia Saudí, 2015-2016) y virus Zika 2,79% (Polinesia Francesa, 2013-2014) [79-81]. No hallamos datos de prevalencia de ARN de otros arbovirus.

3. *Arbovirus transmitidos a través de la transfusión de sangre y/o componentes sanguíneos*

Hasta el año 2002 únicamente se había publicado un caso de transmisión a través de la transfusión de sangre o componentes sanguíneos de virus de la fiebre producido por la picadura de la garrapata de Colorado (*Colorado tick fever virus*) en el año 1975 y dos casos de transmisión transfusional de virus de la encefalitis por garrapatas (*Tick-borne encephalitis virus*) [82,83]. Los arbovirus todavía no habían cobrado especial relevancia para la seguridad transfusional. Sin embargo, en el año 2002 se notifican hasta un total de 23 casos de transmisión de virus del Nilo Occidental a través de la transfusión de componentes sanguíneos [16]. A partir de dicho año, tras el comienzo del cribado de los donantes mediante pruebas NAT, ha disminuido paulatinamente el número de casos de virus del Nilo Occidental transmitidos a través de la transfusión. Sin embargo, en los últimos 20 años se han publicado casos de transmisión transfusional de otros arbovirus, como el virus del Dengue o el virus Zika [84,85].

Medidas desarrolladas por los centros de transfusión para mitigar la amenaza que suponen los arbovirus para la seguridad transfusional

Tradicionalmente, ante la amenaza de distintos agentes infecciosos, los centros de transfusión y procesamiento han aplicado distintas estrategias de tipo reactivo: desde la exclusión de donantes que han viajado a zonas endémicas o donde se han producido brotes epidémicos, a la utilización de nuevos marcadores serológicos o, más recientemente, el desarrollo de pruebas de detección de ácidos nucleicos. Sin embargo, las estrategias de tipo reactivo presentan determinadas limitaciones: estas medidas pueden no excluir al donante o no detectar el virus cuando el donante se encuentra asintomático o en periodo ventana, siendo potencialmente infeccioso. Además, existe la posibilidad de que aparezcan virus emergentes y reemergentes para los que no estén disponibles pruebas de cribado (pruebas serológicas, de detección de

antígeno o pruebas NAT). Para minimizar estos aspectos, se han desarrollado estrategias proactivas, basadas en la inactivación o reducción de patógenos: los métodos de inactivación de patógenos [86,87].

A continuación, exponemos las principales estrategias reactivas y proactivas que los centros de transfusión y procesamiento pueden aplicar para mitigar el riesgo de transmisión de arbovirus a través de la transfusión de sangre o componentes sanguíneos.

1. Exclusión de donantes. Exclusión durante 28 días para la donación de sangre y/o componentes sanguíneos de los posibles donantes que han pernoctado/visitado una zona donde se han notificado casos de arbovirus transmitidos por la picadura de mosquitos. Esta medida aplica las recomendaciones del Comité Científico para la Seguridad Transfusional del Ministerio de Sanidad y otros organismos, como el ECDC, para evitar la transmisión de determinados arbovirus como el virus del Nilo Occidental, el virus del Dengue, el virus Chikungunya o el virus Zika [88-91]. Esta medida se aplica desde hace más de diez años en el Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana (CTCV), durante todas las temporadas estacionales, con el objetivo de excluir aquellos donantes que han pernoctado en zona endémica para virus del Nilo Occidental, virus del Dengue, virus Chikungunya o virus Zika, en España y en el entorno europeo. De este modo, en el año 2022, en la Comunidad Valenciana se excluyeron 290 donantes por haber pernoctado en zona de riesgo para virus del Nilo Occidental (casos en múltiples regiones en España y en el entorno europeo) o virus del Dengue (regiones afectadas en Francia). Por otra parte, en el CTCV se aplica una exclusión sistemática de 28 días a todos los donantes que han viajado fuera del entorno europeo, para cubrir de este modo el riesgo de transmisión de virus emergentes que se hallan fuera de zona endémica para malaria o enfermedad de Chagas. En el año 2022, este motivo de exclusión ha supuesto la no aceptación de un total de 290 donantes.
2. Supresión de la donación de sangre. Cancelación de las colectas de donación de sangre y/o componentes en la zona de riesgo: limitado a un radio de 10 km, comarca y/o comarcas

límites, provincia o totalidad de la comunidad autónoma o región. En nuestro entorno, Italia es el mejor ejemplo. En septiembre de 2017 se produjo un importante brote epidémico causado por el virus Chikungunya en la región de Lacio. Se produjeron dos *clústeres* relevantes: un *clúster* en el área de Anzio con 317 casos y, un segundo *clúster* en Roma con 80 casos. Fue la primera vez que, recientemente, un brote epidémico relevante afectaba a una ciudad importante de Europa occidental. Se suspendió la donación de sangre en los distritos afectados de la ciudad de Roma (afectó a un área con 1,3 millones de habitantes) y de la ciudad de Anzio (54.000 habitantes). El suministro de sangre tuvo que garantizarse desde otras regiones del país. En los primeros 10 días de brote epidémico se enviaron hasta 2.500 concentrados de hematíes provenientes de otras regiones. Además, esta medida se acompañó de la invitación al resto de regiones a aplicar activamente políticas de ahorro de sangre (*Patient Blood Management*) [92].

3. Formación. Otro aspecto fundamental es la realización de formación específica para todo el personal sanitario, especialmente dirigida al personal sanitario capacitado para la realización de la entrevista de selección del donante (médicos de Hemodonación y Enfermería), sobre arbovirus o sobre el arbovirus implicado en un brote epidémico: síntomas y signos, diagnóstico, tratamiento y repercusión para la seguridad transfusional. La formación puede realizarse de forma reglada, con periodicidad anual, antes del comienzo de la sesión estacional de virus del Nilo Occidental (formación proactiva) y, además, con carácter puntual, ante la irrupción de casos o brotes en el entorno del Centro de Transfusión (formación reactiva). Además, se puede distribuir material suplementario con información para profesionales sanitarios.
4. Información. Información a donantes mediante medios de comunicación, redes sociales, presencialmente y otros medios, de las características del arbovirus implicado y su repercusión para la seguridad transfusional. Se podrían utilizar las cuentas oficiales del centro de transfusión en redes sociales para difundir información sobre los arbovirus y la donación de sangre total y

componentes. Se podría facilitar a los donantes material informativo con información sobre los arbovirus y la donación de sangre total y componentes.

5. Selección del donante. Anamnesis específica durante la entrevista médica dirigida a la detección de sintomatología característica de la infección por el arbovirus implicado. Se modificará el cuestionario de selección de donantes y/o se plantearán preguntas al donante específicamente dirigidas a detectar potenciales casos de infección por arbovirus.
6. Información tras la donación. Comunicación por parte del personal sanitario al donante de que debe contactar con el centro de transfusión en los 14 días posteriores a la donación en el caso de que sufra sintomatología compatible con el arbovirus implicado. Si un donante comunica síntomas compatibles con la infección o el propio diagnóstico de la infección por el arbovirus, debemos proceder al bloqueo y destrucción de todos los componentes sanguíneos obtenidos a partir de la donación. Si los productos ya han sido distribuidos, se debe avisar al servicio de transfusión responsable para que proceda al bloqueo de los componentes. Si ya han sido transfundidos, debe comunicarse al servicio de medicina preventiva y realizarse las actuaciones pertinentes (vigilancia estrecha del paciente, realización de estudios serológicos, pruebas NAT). Si el plasma ha sido entregado a la industria fraccionadora, no debe olvidarse la comunicación a la misma.
7. Cribado del arbovirus. Disponemos de distintos tipos de pruebas que podemos realizar en el laboratorio. Pruebas serológicas, capaces de detectar anticuerpos de tipo IgG y/o IgM en el donante. Son muy útiles para la realización de estudios epidemiológicos de seroprevalencia y para proporcionar información del grado de afectación de una determinada población; sin embargo, tienen el inconveniente de que no informan de si el donante es portador del virus en el momento de la donación [93]. Se han publicado multitud de estudios de seroprevalencia de distintos arbovirus en donantes de sangre. De este modo, encontramos tasas de prevalencia de anticuerpos de tipo IgG superiores al 90% en donantes cribados para el virus del Dengue y

superiores al 60% para el virus Chikungunya [94,95]. Otro tipo de pruebas, son las de detección de antígeno. Como ejemplo, encontramos la técnica de detección del antígeno NS1 del virus del Dengue. Sin embargo, distintos autores han planteado dudas respecto a la sensibilidad de la prueba [96]. Por último, disponemos de las técnicas de detección de ácidos nucleicos. Estas técnicas han reducido considerablemente los periodos ventana en la detección de distintos agentes infecciosos, manteniendo muy altos niveles de sensibilidad y especificidad. Sin embargo, no debemos olvidar que estas pruebas tienen ciertas limitaciones: si el donante presenta una carga viral muy baja, la prueba podría no ser capaz de detectar el virus, a pesar de realizarse incluso sobre muestra individual [97]. Además, no podemos obviar que no hay pruebas NAT comercializadas frente a todos los arbovirus y que, en caso de irrumpir un nuevo arbovirus, las pruebas tardarían un tiempo en desarrollarse y en estar disponibles para la mayoría de centros de transfusión. Ver en la propuesta de “Propuesta de Plan de Contingencia frente a arbovirus del CTCV” las distintas pruebas microbiológicas disponibles para la detección de cada arbovirus.

8. Técnicas de inactivación de patógenos. El objetivo de estas técnicas es impedir la replicación de una amplia variedad de agentes infecciosos, incluyendo diversos agentes infecciosos emergentes, como los arbovirus [98]. La FDA propuso que, idealmente, un método de inactivación de patógenos debería alcanzar al menos una reducción de la carga viral de 6-10 \log_{10} [99]. Esta reducción de la carga viral evitaría la transmisión de la infección. Otras características que idealmente deben cumplir estas técnicas son: no deben alterar significativamente la calidad de los componentes sanguíneos (hemólisis <1% y reducción factores coagulación <30%) y tampoco deben producir toxicidad ni inmunogenicidad en el receptor. Por último, deben ser coste-efectivas [100].

En la década de 1990 se desarrollaron los primeros métodos de inactivación de patógenos para el tratamiento del plasma y los derivados plasmáticos. A continuación, surgieron otros métodos

de inactivación que se aplicaron sobre plasma y plaquetas. Los métodos de inactivación de patógenos para concentrados de hematíes y sangre total todavía se encuentran en fase de desarrollo [101]. En la *tabla 7* mostramos las bases del mecanismo de acción de cada uno de los métodos de inactivación, propuesto por las distintas casas comerciales.

Tabla 7. Bases del mecanismo de acción de cada uno de los métodos de inactivación de patógenos, definidos por las distintas casas comerciales.

Método	Descripción
Solvente - Detergente (S-D) (OctaPlas™ y Bioplasma FDP)	Este método utiliza una mezcla de un solvente orgánico no volátil (1% de tri-N-butilfosfato, TNBP) y un detergente (Triton X-100 o Tween 80), provocando la ruptura de la envoltura lipídica de los virus encapsulados. Dado que se basa en la destrucción de las membranas plasmáticas, el método S-D no puede aplicarse en la inactivación de los componentes celulares de la sangre. [102].
Azul de metileno + luz visible (Theraflex®)	El azul de metileno es un colorante fenotiazínico cargado positivamente que, cuando se activa con luz visible, experimenta una reacción fotodinámica y genera compuestos reactivos de oxígeno que atacan a las guaninas de los ácidos nucleicos [102].
Amotosaleno + luz UVA (INTERCEPT™)	Este método utiliza un psoraleno sintético, el S-59 o amotosaleno, capaz de atravesar las membranas celulares y las cápsidas virales. Se intercala entre las bases de ADN y ARN y, cuando se ilumina con luz ultravioleta (UV) (320-400 nm), reacciona formando enlaces covalentes intra e internucleares. Estos enlaces cruzados, impiden la replicación del ADN (o ARN) y, por lo tanto, la viabilidad del agente infeccioso. La formación de especies reactivas de oxígeno también desempeña un papel en el mecanismo de acción [102,103].
Riboflavina & luz UV (Mirasol®)	La riboflavina se inserta entre las bases de los ácidos nucleicos y, cuando se ilumina con luz UV daña el ADN/ARN, por transferencia de electrones y formación de especies reactivas de oxígeno - ROS (radicales de oxígeno e hidroxilo). Esto produce la rotura de las hebras del ácido nucleico, impidiendo la replicación de los distintos patógenos [102].
Luz UVC (254nm) (Theraflex®)	La aplicación de luz UVC, con una longitud de onda corta de 200-280 nm, produce un efecto microbicida y virucida [104].
Amustalina (S-303) (INTERCEPT™)	Este método utiliza un agente que no necesita iluminación para ejercer su acción: el S-303 o FRALE (Frangible Anchor Linker Effector). Esta sustancia penetra en las células e inhibe de forma irreversible la replicación de los ácidos nucleicos del patógeno potencial y/o de los leucocitos del donante. No actúa sobre los hematíes maduros, que carecen de ácidos nucleicos [105].

UV: luz ultravioleta; UVA: luz ultravioleta A; UVC: luz ultravioleta C

ADN: Ácido desoxirribonucleico; ARN: Ácido ribonucleico

En la *tabla 8* se describen las principales técnicas de inactivación de patógenos aplicadas sobre cada tipo de componente sanguíneos.

Tabla 8. Principales métodos de inactivación de patógenos para cada tipo de componente sanguíneo

Tipo de componente sanguíneo	Técnica de inactivación de patógenos
Plasma	Amotosaleno + luz UVA INTERCEPT™, Riboflavina + Luz UV Mirasol®, Azul de metileno + luz visible Theraflex®, Solvente-detergente OctaPlas® y Bioplasma FDP.
Plaquetas	Amotosaleno + luz UVA INTERCEPT™, Riboflavina & luz UV Mirasol®, luz UVC (254nm) (Theraflex®, actualmente no disponible).
Concentrados de hematíes	Amustalina (S-303) INTERCEPT™ (todavía sin licencia comercial), PEN110 (INACTINE™, actualmente no disponible).
Sangre total	Riboflavina & luz UV Mirasol®.

UV: ultravioleta, UVA: ultravioleta A, UVC: ultravioleta C

Los métodos de inactivación de patógenos ya se han aplicado con éxito en brotes epidémicos producidos por arbovirus. Durante el extenso brote epidémico de Chikungunya que se produjo en la isla de La Reunión durante los años 2005-2006 (más de 260.000 casos en humanos y 237 muertes), el suministro de sangre no se vio alterado gracias a la obtención/elaboración de plaquetas de aféresis inactivadas y a la importación de concentrados de hematíes desde Francia continental [106]. En el curso de un año, se transfundieron 1950 plaquetas de aféresis inactivadas sin que se documentase la transmisión de ningún caso de Chikungunya a través de la transfusión [107]. Es posible que los métodos de inactivación contribuyesen a este éxito.

Por otra parte, se han publicado estudios que demuestran que determinados métodos de inactivación de patógenos alcanzan frente a algunos arbovirus, como el virus del Nilo Occidental y el virus Chikungunya, los valores de reducción de carga viral recomendados por la FDA (FRLs $>6\log_{10}$) [108,109].

En el Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana se utiliza en rutina la técnica que utiliza azul de metileno + luz visible para la inactivación de plasma y el método con amotosaleno + luz ultravioleta para la inactivación de plaquetas.

9. Cuarentena inicial. Cuarentena de los componentes sanguíneos obtenidos en los 14 días previos a la declaración del primer caso y en la misma zona de riesgo, hasta la realización del cribado del arbovirus mediante técnica NAT, a partir de muestras de seroteca. Esta medida únicamente sería aplicable para concentrados de hematíes y unidades de plasma. Debido a su corta caducidad (5 a 7 días) las unidades de plaquetas ya habrían sido transfundidas. Por lo tanto, aunque sí podríamos realizar el estudio de detección del virus a partir de muestra de seroteca, los servicios de transfusión deben ser conscientes de que han podido transfundir unidades de plaquetas contaminadas.
10. Cuarentena de los concentrados de hematíes. Posibilidad de cuarentenar los concentrados de hematíes (CH) y reanalizar al donante en el periodo de máxima viremia de los principales arbovirus (a los 7 días o a los 14 días). Otra posibilidad es reinterrogar a los donantes pasado el periodo de incubación (a los 14 – 21 días) y liberar únicamente los CH de aquellos donantes que han permanecido asintomáticos.
11. Hemovigilancia. Durante un brote epidémico es esencial el refuerzo del sistema de hemovigilancia. Debemos notificar a través de la red nacional de hemovigilancia (Ministerio de Sanidad) cualquier caso detectado de transmisión de arbovirus a través de la transfusión de sangre o componentes sanguíneos. Además, ante cualquier caso sospechoso, debemos realizar estudio de trace-back con el objetivo de estudiar a los otros posibles receptores de los componentes sanguíneos obtenidos a partir de la donación problema.
12. Políticas de ahorro de sangre. Comunicación con los servicios de transfusión para que implementen políticas de ahorro de componentes sanguíneos mediante programas de “*Patient blood management*”.
13. Medidas de protección para el personal. Medidas para el personal sanitario: en función de las circunstancias epidemiológicas, valorar el uso de repelentes frente a insectos.

14. Cadena de suministro. Ante un brote extenso es importante el contacto con proveedores para asegurar la cadena de suministro de todo el material utilizado durante la donación, procesamiento y distribución de la sangre y componentes. Debe estar previsto el aumento del consumo de material utilizado para el cribado de donantes e inactivación de componentes sanguíneos.
15. Contratación de personal. Ante posibles incapacidades temporales por irrupción de casos del arbovirus entre el propio personal, debe estar prevista la contratación de forma excepcional de personal ya formado en tareas ordinarias del centro de transfusión. Además, debe preverse la contratación de personal para cubrir el incremento en la realización de pruebas de cribado y/o la inactivación de componentes sanguíneos.

Como definíamos previamente, es responsabilidad de los centros de transfusión garantizar la calidad y seguridad de todos los componentes sanguíneos que obtienen, procesan y distribuyen. Esto incluye, disponer de mecanismos que coordinen las distintas medidas que deben aplicar durante un brote epidémico producido por un agente infeccioso en su medio. El *European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM)* define que los planes de contingencia y de preparación ante emergencias son claves para mantener el suministro de componentes sanguíneos. El plan de contingencia debe definir las medidas a adoptar en función del nivel de riesgo o amenaza para la seguridad transfusional. Además, disponer de un plan de contingencia consigue que los tiempos de respuesta ante una amenaza sean menores y, por lo tanto, contribuyen al mantenimiento del suministro seguro de componentes sanguíneos [110]. La *National Blood Authority Australia* publicó en el año 2019 el plan de contingencia nacional con los objetivos de promover mantener un adecuado suministro seguro de componentes sanguíneos y otros servicios proporcionados por los centros de transfusión y, promover el adecuado manejo del stock de componentes durante una situación de emergencia. Distingue distintos planes para garantizar el suministro seguro de cada uno de los componentes

sanguíneos (hematíes, plaquetas y plasma), en función de distintas situaciones de riesgo y, define escenarios de actuación ante casos de infecciones transmitidas a través de la transfusión [111].





Justificación, hipótesis, objetivos



Justificación

Organismos como la OMS refieren que los centros de transfusión deben “conocer la epidemiología de las distintas infecciones emergentes transmisibles por la transfusión y evaluar su posible repercusión sobre los criterios de selección de donantes y el abastecimiento de componentes sanguíneos” [112]. El *EDQM* recoge en la última edición (20ª edición) de la “*Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components*” que los centros y servicios de transfusión deben “vigilar estrechamente los cambios epidemiológicos de los agentes infecciosos y evaluar los nuevos riesgos que pueden ocasionar en todo el mundo” [113]. Sin embargo, al revisar la literatura científica sobre la prevalencia de ARN de virus Chikungunya (CHIKV), virus del Dengue (DENV) y virus Zika (ZIKV) en donantes de sangre, la evidencia científica que encontramos es muy limitada. Las revisiones que hallamos presentan unos criterios de selección muy restrictivos, obviando una gran cantidad de publicaciones relevantes y únicamente muestran datos sobre DENV y ZIKV [114,115]. No hallamos ninguna revisión que reúna la evidencia publicada sobre CHIKV.

Por otra parte, siguiendo la recomendación de la OMS, es fundamental caracterizar los casos de transmisión notificados hasta la actualidad y evaluar aquellos arbovirus que puedan suponer un riesgo por otros mecanismos de transmisión directos (no vectoriales) relevantes, como la transmisión vertical materno-fetal o la transmisión a través del trasplante de órgano sólido o de precursores hematopoyéticos. Sin embargo, no hallamos ninguna publicación que recoja de forma actualizada y en detalle, toda la información relativa a los casos de transmisión de arbovirus a través de la transfusión de sangre o componentes.

Ante la irrupción de distintos agentes infecciosos emergentes y reemergentes, los centros de transfusión también tienen un papel activo que desarrollar, fundamentado en la toma de medidas, tanto reactivas como proactivas. No obstante, los centros de transfusión tienen la responsabilidad de conocer la eficacia de las distintas medidas que adoptan. La FDA estipuló que los métodos de inactivación de patógenos deben alcanzar una reducción logarítmica de la carga

viral de al menos 6-10 log₁₀ [99]. Sin embargo, no encontramos en la literatura científica ninguna publicación que sintetice la reducción de la carga viral que consigue cada uno de los métodos de inactivación frente a arbovirus, ni que compare los resultados con el objetivo de evaluar qué método consigue una mayor reducción de la carga viral.

Por último, observamos cómo diversos organismos internacionales recomiendan la elaboración de planes de contingencia para abordar las distintas emergencias que puedan suceder en nuestro medio. En el Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana sí se dispone de un Plan de Contingencia frente a emergencias. Sin embargo, disponer de un plan de contingencia específico frente a arbovirus mejoraría de forma sustancial la capacidad de respuesta ante un brote epidémico en nuestro medio, acortaría los plazos de respuesta para la puesta en marcha de las distintas medidas y, con ello, aumentaríamos la seguridad de nuestro sistema transfusional.



Hipótesis

Hipótesis 1: Los arbovirus constituyen una amenaza para la seguridad transfusional y para la salud pública debido a altas tasas de prevalencia de ARN en donantes de sangre y/o componentes mediante aféresis y a un número relevante de casos publicados en la literatura científica de arbovirus transmitidos a través de la transfusión de sangre y/o componentes sanguíneos.

Giménez-Richarte Á, de Salazar MO, Arbona C, Giménez-Richarte MP, Collado M, Fernández PL, Quiles F, Clavijo C, Marco P, Ramos-Rincon JM. Prevalence of Chikungunya, Dengue and Zika viruses in blood donors: a systematic literature review and meta-analysis. Blood Transfus. 2022;20(4):267-280.

Giménez-Richarte Á, Ortiz de Salazar MI, Giménez-Richarte MP, Collado M, Fernández PL, Clavijo C, Navarro L, Arbona C, Marco P, Ramos-Rincon JM. Transfusion-transmitted arboviruses: Update and systematic review. PLoS Negl Trop Dis. 2022;16(10):e0010843

Hipótesis 2: Los métodos de inactivación de patógenos consiguen adecuadas reducciones de la carga vital frente a los principales arbovirus. Sin embargo, la reducción de la carga viral obtenida podría variar en función del método de inactivación utilizado (amotosaleno + luz UVA, riboflavina + luz UV, azul de metileno + luz visible, solvente/detergente, luz UVC, amustalina o PEN110), del arbovirus estudiado y del tipo de componente sanguíneo (sangre total, concentrado de hematíes, plasma, plaquetas o crioprecipitado).

Giménez-Richarte Á, Ortiz de Salazar MI, Giménez-Richarte MP, Larrea L, Arbona C, Marco P, Ramos-Rincón JM. Pathogen inactivation methods to prevent transfusion-transmissible arboviruses: A systematic review and meta-analysis. Trop Med Int Health. 2023;28(4):262-274.

Objetivos

- **Objetivo general 1.** Analizar la epidemiología de la transmisión de los principales arbovirus en donantes de sangre.
 - **Objetivo específico 1.1.** Estimar la prevalencia de ARN de virus Chikungunya, virus del Dengue y virus Zika en donantes de sangre y/o componentes sanguíneos, según región geográfica, mediante revisión sistemática de la literatura científica y posterior metaanálisis.
 - **Objetivo específico 1.2.** Calcular la seroprevalencia de virus Chikungunya, virus del Dengue y virus Zika en donantes de sangre y/o componentes sanguíneos, según región geográfica, mediante revisión sistemática de la literatura científica y posterior metaanálisis.

Giménez-Richarte Á, de Salazar MO, Arbona C, Giménez-Richarte MP, Collado M, Fernández PL, Quiles F, Clavijo C, Marco P, Ramos-Rincon JM. Prevalence of Chikungunya, Dengue and Zika viruses in blood donors: a systematic literature review and meta-analysis. Blood Transfus. 2022;20(4):267-280.

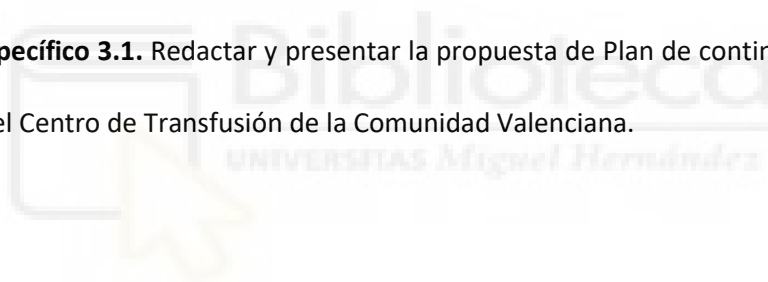
- **Objetivo específico 1.3.** Revisar los casos publicados de transmisión de distintos arbovirus a través de la transfusión de sangre y/o componentes sanguíneos y, estudio de sus principales características clínicas y epidemiológicas (tipo de componente sanguíneo implicado, estado de inmunodepresión del paciente, resultado fatal tras la transmisión, etcétera), mediante revisión sistemática de la literatura científica.
- **Objetivo específico 1.4.** Identificar otros arbovirus (no implicados directamente en casos de transmisión a través de la transfusión de sangre y/o componentes) que suponen un riesgo para la seguridad transfusional por transmitirse mediante otras vías de transmisión directas (no vectoriales) o por su seroprevalencia en donantes de sangre, mediante revisión sistemática de la literatura científica.

Giménez-Richarte Á, Ortiz de Salazar MI, Giménez-Richarte MP, Collado M, Fernández PL, Clavijo C, Navarro L, Arbona C, Marco P, Ramos-Rincon JM. Transfusion-transmitted arboviruses: Update and systematic review. PLoS Negl Trop Dis. 2022;16(10):e0010843

- **Objetivo general 2.** Evaluar la reducción de la carga viral que consigue cada uno de los métodos de inactivación de patógenos frente a cada arbovirus.
 - **Objetivo específico 2.1.** Examinar la reducción logarítmica de la carga viral que consigue cada método de inactivación de patógenos frente a cada arbovirus, en función del tipo de componente sanguíneo sobre el que se aplica, mediante revisión sistemática de la literatura científica y posterior metaanálisis.

Giménez-Richarte Á, Ortiz de Salazar MI, Giménez-Richarte MP, Larrea L, Arbona C, Marco P, Ramos-Rincón JM. Pathogen inactivation methods to prevent transfusion-transmissible arboviruses: A systematic review and meta-analysis. Trop Med Int Health. 2023;28(4):262-274.

- **Objetivo general 3.** Elaborar una propuesta de plan de contingencia frente a arbovirus del Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana.
 - **Objetivo específico 3.1.** Redactar y presentar la propuesta de Plan de contingencia frente a arbovirus del Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana.





Material y métodos



Resumen global de Material y Métodos

A continuación, se describen los materiales y métodos empleados en cada uno de los tres estudios que componen la tesis doctoral y en la propuesta de plan de contingencia frente a arbovirus del CTCV.

Publicación 1. Giménez-Richarte A et al. Prevalence of Chikungunya, Dengue and Zika viruses in blood donors: a systematic literature review and meta-analysis. Blood Transfus. 2022;20:267-280

Diseño: Revisión sistemática de la literatura científica y metaanálisis, diseñada y realizada según el manual de la Cochrane para revisiones sistemáticas y siguiendo la Declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) [116]. Recogimos y analizamos los datos sobre prevalencia de cada uno de los tres arbovirus (virus Chikungunya, virus del Dengue y virus Zika) según prueba de cribado (pruebas NAT, pruebas serológicas y/o pruebas de detección de antígeno), de acuerdo a la metodología y objetivos predefinidos. Ejecutamos el metaanálisis agrupando los datos de prevalencia obtenidos en los distintos estudios y estableciendo una única prevalencia estimada para cada uno de los arbovirus.

Fuente de datos y estrategia de búsqueda: Se realizaron búsquedas en las bases de datos bibliográficas MEDLINE, Embase y Scopus, utilizando el servidor de la Universidad Miguel Hernández de Elche.

En la *tabla 9* mostramos las raíces de búsqueda utilizadas en la revisión.

Los resultados se gestionaron a través del gestor de referencias Mendeley Desktop (Elsevier).

Las búsquedas se realizaron desde la puesta en funcionamiento de cada una de las bases de datos hasta el 28 de marzo de 2020. Se estableció un sistema de alerta semanal para actualizar la búsqueda con cualquier resultado relevante hasta el 7 de agosto de 2020.

Tabla 9. Raíces de búsqueda utilizadas en cada base de datos bibliográfica.

Fuente	Raíz de búsqueda
MEDLINE	"transfusion" AND "arbovirus"
	"blood donation" AND "arbovirus"
	"blood transfusion" [Mesh] AND "arbovirus" [Mesh]
	"blood donors" [Mesh] AND "arbovirus" [Mesh]
Embase	('blood transfusion'/exp OR blood transfusion OR 'transfusion'/exp OR transfusion) AND ('arbovirus'/exp OR arbovirus)
	('blood donor'/exp OR blood donor OR 'blood donation'/exp OR blood donation) AND ('arbovirus'/exp OR arbovirus)
Scopus	TITLE-ABS-KEY (transfusion AND arbovirus)
	TITLE-ABS-KEY (blood donation AND arbovirus)

Selección de estudios: Seleccionamos publicaciones redactadas en cualquier idioma que reflejasen la prevalencia de cualquiera de los arbovirus estudiados (CHIKV, DENV y ZIKV) en el cribado de donantes de sangre (tanto donantes de sangre total convencional como donantes de componentes sanguíneos mediante aféresis). Se incluyeron todo tipo de estudios científicos (artículos originales, comunicaciones breves, cartas al editor y ponencias en congresos) que informasen del número de resultados positivos sobre el total de muestras analizadas, siempre que el artículo indicara el tipo de prueba utilizada para el cribado (pruebas NAT, pruebas serológicas o pruebas de detección de antígeno) y la región geográfica de la población incluida en el estudio. Se excluyeron los estudios que incluían otras poblaciones distintas a los donantes de sangre, como pacientes, niños, gestantes, población general no donante u otras poblaciones no donantes o no especificadas.

Si una publicación recogía los resultados del cribado en dos grupos poblacionales diferentes, éstos se separaban en el análisis si las características de los participantes diferían en variables importantes, como la región geográfica (Ejemplo: estudios que evaluaban la prevalencia en una población en África y en otra población en Europa), o si la prevalencia era sustancialmente diferente según la población (es decir, se separaban las poblaciones a nivel subnacional o subregional si las diferencias en la prevalencia eran relevantes). Si se realizó el cribado del arbovirus a estudio en un mismo grupo de población utilizando más de un tipo de prueba de cribado, el resultado de cada prueba se recogió de forma independiente (Ejemplo: cribado del

virus del Dengue mediante prueba NAT y determinación de anticuerpos de tipo IgG). Si se hallaron distintas publicaciones que recogían el cribado en un mismo grupo poblacional, se seleccionó la publicación más relevante (mayor número de donantes sometidos a cribado).

Análisis de datos: Utilizando el gestor de referencias bibliográficas, en primer lugar, eliminamos publicaciones duplicadas. A continuación, se realizó un cribado inicial de títulos y resúmenes y se recuperó el texto completo de todas las publicaciones preseleccionadas. Por motivos logísticos, un único autor seleccionó todos los artículos incluidos. Sí se realizó un análisis de concordancia intraobservador, que incluyó dos evaluaciones críticas del texto completo de todas las publicaciones que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión.

De este modo, un único autor recogió los datos sobre prevalencia y población a estudio de todas las publicaciones seleccionadas. Un segundo autor comprobó que todos los datos se habían introducido correctamente. Se recalculó la prevalencia de cada uno de los tres virus CHIKV, DENV y ZIKV en donantes de sangre, según la prueba de cribado utilizada, agrupando todos los casos positivos y agrupando el total de donantes sometidos a cribado para cada virus. A continuación, estratificamos los resultados por región geográfica o país siempre que seleccionásemos al menos tres estudios (número mínimo que consideramos representativo de una región geográfica). Además, cuando el número de publicaciones y la naturaleza de la prueba de cribado lo permitían, calculamos la razón de prevalencia en función de si el estudio había tenido lugar o no en una región endémica o durante un brote epidémico.

Los resultados se expresaron como prevalencia con intervalos de confianza (IC) del 95% y se representaron con gráficos de tipo "forest plot". Se evaluó la heterogeneidad de los resultados para cada prueba de cribado mediante el estadístico I^2 . Para el cálculo de los intervalos de confianza, la realización de los gráficos "forest plot" y el análisis de la heterogeneidad, se utilizó el programa Comprehensive Meta-Analysis (CMA), versión 2 (Borenstein, Hedges, Higgins y Rothstein, 2005).

Evaluación de la calidad: Para evaluar la calidad metodológica de las publicaciones incluidas, se utilizó el *checklist* de STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) para estudios observacionales y para resúmenes presentados en congresos [117].

Publicación 2. Giménez-Richarte Á, et al. Transfusion-transmitted arboviruses: Update and systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2022;16:e0010843.

Diseño: Revisión sistemática de la literatura científica, diseñada y realizada según el manual de la Cochrane para revisiones sistemáticas y siguiendo la Declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) [116]. El protocolo del estudio se publicó y registró en PROSPERO (www.crd.york.ac.uk/prospero) con código de registro CRD42021270355.

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo global que incluía todos los casos de arbovirus transmitidos a través de la transfusión de sangre o componentes sanguíneos. A continuación, se realizó un breve estudio de las principales características clínicas y epidemiológicas de los casos notificados de transmisión transfusional de arbovirus. A continuación, se analizaron específicamente los arbovirus con más casos notificados: el virus del Nilo Occidental y el virus del Dengue. Por último, se realizó un análisis descriptivo de otros arbovirus que pueden considerarse una potencial amenaza para la seguridad transfusional, basándonos en los casos publicados de transmisión directa (no vectorial) no relacionada con la transfusión de sangre y/o debido a su prevalencia ya documentada en donantes de sangre.

Fuente de datos y estrategia de búsqueda: Se realizaron búsquedas en las bases de datos bibliográficas MEDLINE, Embase y Scopus, utilizando el servidor de la Universidad Miguel Hernández de Elche.

En la *tabla 10* mostramos las raíces de búsqueda utilizadas en la revisión.

También se revisaron manualmente todas las referencias bibliográficas de los estudios seleccionados con el objetivo de identificar otras publicaciones de interés.

Los resultados se gestionaron a través del gestor de referencias Mendeley Desktop (Elsevier).

Las búsquedas se realizaron desde la puesta en funcionamiento de cada una de las bases de datos hasta el 10 de noviembre de 2021.

Tabla 10. Raíces de búsqueda utilizadas en cada base de datos bibliográfica.

Fuente	Raíz de búsqueda
MEDLINE	"transfusion" AND "arbovirus" ("blood transfusion"[Mesh] OR "blood reaction"[Mesh]) AND "arbovirus" [Mesh]
Embase	('transfusion'/exp OR transfusion) AND ('arbovirus'/exp OR arbovirus) ('blood transfusion'/exp OR blood transfusion) AND ('arbovirus'/exp OR arbovirus)
Scopus	TITLE-ABS-KEY (transfusion AND arbovirus)

Selección de estudios: En respuesta al objetivo primario, se seleccionaron publicaciones en cualquier idioma que describieran casos de arbovirus transmitidos a través de la transfusión de sangre o componentes sanguíneos. Se incluyó una amplia variedad de estudios científicos (artículos originales, revisiones, comunicaciones breves, series de casos, cartas al director, ponencias en congresos y otros) que informaban de casos de arbovirus transmitidos a través de la transfusión de sangre o componentes sanguíneos. Se excluyeron las publicaciones que recogían casos de transmisión en no humanos, así como las publicaciones que no detallaban el tipo específico de arbovirus transmitido a través de la transfusión de sangre o componentes sanguíneos.

Para responder al objetivo secundario se seleccionaron, en primer lugar, publicaciones en cualquier idioma que describían casos de transmisión de arbovirus a través de vías directas de transmisión (no vectoriales) no relacionadas con la transfusión de sangre o componentes: trasplante de órganos y/o células madre hematopoyéticas, transmisión materno-fetal y contacto directo con sangre o fluidos de paciente infectado. En segundo lugar, se seleccionaron publicaciones que recogían datos sobre la prevalencia de estos arbovirus en donantes de sangre.

También se incluyeron una amplia variedad de publicaciones científicas (artículos originales, revisiones, comunicaciones breves, series de casos, cartas al editor, resúmenes de comunicaciones de congresos y otros). Por último, para cada arbovirus se seleccionó una publicación representativa de cada vía de transmisión no vectorial encontrada y/o una publicación representativa del cribado en donantes de sangre. Las publicaciones representativas se seleccionaron en función de los siguientes criterios: fecha de publicación más reciente, publicación más citada o publicación en una revista con mayor factor de impacto.

Para la consecución del objetivo principal y del objetivo secundario se realizó el mismo proceso de selección de artículos. En primer lugar, eliminamos duplicados utilizando el gestor de referencias bibliográficas. A continuación, se realizó un cribado inicial de títulos y resúmenes y se recuperó el texto completo de todas las publicaciones preseleccionadas. Las publicaciones fueron evaluadas de forma independiente por dos revisores para su inclusión en la revisión final. Cualquier discrepancia se resolvió por consenso. La concordancia entre observadores se midió mediante la determinación del índice *kappa*.

Extracción y análisis de datos: Un único autor extrajo todos los datos de los casos de arbovirus transmitidos por transfusión de las publicaciones seleccionadas y los introdujo directamente en una base de datos de Microsoft Excel. Un segundo revisor se encargó de controlar la calidad de los datos. Si una publicación incluía más de un caso de transmisión por transfusión, cada caso se registró e introdujo por separado en la base de datos. A continuación, se analizaron los datos epidemiológicos y clínicos básicos de los casos notificados de transmisión transfusional: tipo de componente sanguíneo implicado, estado de inmunosupresión del receptor, manifestaciones clínicas producidas en el receptor y letalidad provocada por la transmisión del virus. Además, se registraron las conclusiones que los autores de los estudios originales habían manifestado sobre la plausibilidad de la transmisión. Además, se analizaron causas que explicarían posibles vías alternativas de transmisión, como la exposición al vector, la estancia hospitalaria prolongada, la

detección de otros pacientes infectados a partir del mismo donante u otras posibles explicaciones que los propios autores aportaban para explicar la infección en el paciente.

Los resultados de las principales características clínicas y epidemiológicas se expresaron como proporciones con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Las proporciones se calcularon como el número de casos del parámetro a estudio dividido por el número total de casos de arbovirus transmitidos a través de la transfusión de sangre o componentes (Ejemplo: número de casos de arbovirus transmitidos a través de la transfusión de concentrados de hematíes / número total de casos de arbovirus transmitidos a través de la transfusión de cualquier componente x 100). Se aplicaron IC del 95% para proporciones (fórmula $p \pm Z\alpha/2\sqrt{p(1-p)/n}$).

Evaluación de la calidad: Dada la naturaleza principalmente descriptiva de la revisión y el tipo de publicaciones incluidas (series de casos, casos clínicos, cartas al editor), no se aplicó ninguna herramienta estándar de control de calidad para evaluar el riesgo de sesgos en las publicaciones seleccionadas.

Publicación 3. Giménez-Richarte Á, et al. Pathogen inactivation methods to prevent transfusion-transmissible arboviruses: A systematic review and meta-analysis. *Trop Med Int Health*. 2023;28:262-274.

Diseño: Revisión sistemática de la literatura científica y metaanálisis, diseñada y realizada según el manual de la Cochrane para revisiones sistemáticas y siguiendo la Declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) [116]. El protocolo del estudio se publicó y registró en PROSPERO (www.crd.york.ac.uk/prospero) con código de registro CRD42022312061.

En primer lugar, realizamos un análisis descriptivo de la reducción logarítmica de la carga viral (a través de la determinación del factor de reducción logarítmico - FRL) conseguida con cada método de inactivación de patógenos frente a cada arbovirus, según el tipo de componente

sanguíneo sobre el que se aplicaron (Ejemplo: evaluamos la reducción logarítmica de la carga viral conseguida con amotosaleno + luz UVA para inactivar el virus del Dengue en plasma humano). A continuación, analizamos estadísticamente las diferencias entre los distintos métodos de inactivación de patógenos aplicados sobre cada tipo de componente sanguíneo (Ejemplo: comparamos los FRLs conseguidos con riboflavina + luz UV (Mirasol), amotosaleno + luz UVA (Intercept), THERAFLEX y solvente/detergente en plasma humano). A continuación, se realizaron subanálisis para cada uno de los arbovirus y, por último, se clasificaron los distintos métodos en función del FRL que consiguen frente a cada arbovirus.

Fuente de datos y estrategia de búsqueda: Se realizaron búsquedas en las bases de datos bibliográficas MEDLINE y Embase utilizando el servidor de la Universidad Miguel Hernández de Elche.

En la *tabla 11* mostramos las raíces de búsqueda utilizadas en la revisión.

Tabla 11. Raíces de búsqueda utilizadas en cada base de datos bibliográfica.

Fuente	Raíz de búsqueda
MEDLINE	"Pathogen inactivation" OR "pathogen reduction" AND arbovirus (Amotosalen OR Amustaline OR FRALE OR Inactine OR INTERCEPT OR "methylene blue" OR Mirasol OR PEN-110 OR riboflavin OR solvent/detergent "solvent detergent" OR S-303 OR THERAFLEX OR "ultraviolet light") AND arbovirus "Virus inactivation"[Mesh] AND arbovirus "Virus inactivation"[Mesh] AND "arbovirus"[Mesh]
Embase	("pathogen inactivation" OR "pathogen inactivation/exp" OR "pathogen reduction" OR "pathogen reduction"/exp) AND ("arbovirus"/exp OR arbovirus) (Amotosalen OR Amustaline OR FRALE OR Inactine OR INTERCEPT OR "methylene blue" OR Mirasol OR PEN-110 OR riboflavin OR solvent/detergent OR "solvent detergent" OR S-303 OR THERAFLEX OR "ultraviolet light") AND ("arbovirus"/exp OR "arbovirus")

También se revisaron manualmente todas las referencias bibliográficas de los estudios seleccionados con el objetivo de identificar otras publicaciones de interés.

Los resultados se gestionaron a través del gestor de referencias Mendeley Desktop (Elsevier).

Las búsquedas se realizaron desde la puesta en funcionamiento de cada una de las bases de datos hasta el 01 de marzo de 2022.

Selección de estudios

Seleccionamos cualquier tipo de publicación científica (artículos originales, revisiones, comunicaciones breves, series de casos, cartas al editor, ponencias en congresos y otros), que informara del FRL conseguido con cualquier MIP utilizado frente a cualquier arbovirus, aplicado en sangre total o sobre componentes sanguíneos humanos, y que proporcionara el FRL o los datos que permitieran su cálculo (ver análisis de datos). Se excluyeron los estudios realizados con sangre o componentes sanguíneos no humanos o con productos que no fueran sangre total o componentes sanguíneos destinados a uso transfusional directo (por ejemplo, derivados plasmáticos como la albúmina o inmunoglobulinas). También se excluyeron las publicaciones que no informaban de los resultados como unidades formadoras de placas – *plaque-forming unit* (PFU) o dosis infectiva en cultivo tisular 50% - *tissue culture infectious dose 50%* (TCID₅₀).

Extracción y análisis de datos

Las referencias se gestionaron mediante el gestor de referencias bibliográficas Mendeley. El título y el resumen de cada registro recuperado de las búsquedas se revisaron por separado y se clasificaron como relevantes o irrelevantes. En el caso de los artículos potencialmente relevantes, se recuperó el texto completo y se evaluó su inclusión según los criterios expuestos anteriormente. Si una publicación incluía más de un resultado sobre el FRL conseguido con los distintos MIPs, cada resultado se registraba e introducía por separado en la base de datos. Todo este proceso se realizó por duplicado y las divergencias se resolvieron por consenso. La concordancia interobservador se midió mediante el índice *kappa*.

La reducción logarítmica de las cargas virales se evaluó obteniendo el promedio del FRL para cada MIP (azul de metileno + luz visible/luz UV, riboflavina + luz UV, amotosaleno + luz UVA, amustalina, solvente/detergente, PEN-110), aplicado sobre cada componente sanguíneo (plasma, plaquetas conservadas en solución aditiva de plaquetas (PAS)/plasma, plaquetas conservadas en sólo plasma, hematíes, sangre total o crioprecipitado) y frente a cada uno de los

arbovirus estudiados. Se calculó el promedio del FRL como media ponderada de los FRL reportados por cada estudio incluido. La media se ponderó utilizando el tamaño de la cohorte. Si en un estudio no se mostraba explícitamente el FRL pero sí el título pre-inactivación y el título post-inactivación, calculamos el FRL siguiendo el método propuesto por Mohr et al: $FRL = \text{título pre-inactivación} - \text{título post-inactivación}$. Los resultados se expresaron como valor absoluto del logaritmo en base 10 (\log_{10}) [118]. Además, mostramos el rango de inactivación. Si un estudio no informó del tamaño de la muestra, no se incluye en el cálculo del promedio FRL, pero sí en el rango de inactivación. Los resultados se presentaron mediante diagramas tipo "forest plot", teniendo en cuenta el peso relativo de cada estudio incluido.

Para comparar la reducción logarítmica de las cargas virales conseguida con los distintos MIPs se realizó un análisis de la varianza (ANOVA de una vía de Kruskal-Wallis) con comparaciones por pares entre cada MIP o la prueba U de Mann-Whitney, según la distribución de las muestras. Se realizaron subanálisis para cada arbovirus. El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando los programas IBM SPSS Statistics 25.0 y Comprehensive Meta-analysis v3.

Por último, siguiendo las recomendaciones sobre reducción logarítmica de la carga viral realizadas por la FDA y otros organismos como la OMS, clasificamos cada uno de los MIP en función del FRL que alcanzaron en cuatro niveles: rojo - inactivación parcial (< 2), naranja - inactivación intermedia (2,0 a 3,9), verde - inactivación adecuada (4,0 a 5,9 - recomendación de la OMS) y azul - inactivación óptima (≥ 6 - recomendación de la FDA) [99,119].

Evaluación de la calidad

Se evaluó la calidad metodológica de los estudios seleccionados mediante un cuestionario basado en las plantillas para análisis cuantitativos propuestas por las universidades de McMaster y Salford [120,121].

Plan de contingencia. Propuesta de plan de contingencia frente a arbovirus del Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana.

Diseño: revisión narrativa elaborada tomando como base el Plan de Contingencia frente a Emergencias del CTCV (documento interno del CTCV) y fundamentada en la revisión, consenso y aprobación por expertos en la materia.

La propuesta de plan se ha diseñado siguiendo la siguiente dinámica: revisión de las posibles situaciones de riesgo en función de distintos indicadores epidemiológicos y según el grado de afectación que podría suponer la irrupción de casos o de un brote epidémico originado por un arbovirus para el estocaje de componentes sanguíneos, definición de las medidas a aplicar en función de los recursos que posee el Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana, revisión y consenso por el panel de expertos, aprobación por la Dirección del centro, amplia difusión y revisión periódica.

Fuentes de datos: la propuesta de plan de contingencia ha sido elaborada a partir de la información obtenida a partir de los tres estudios que integran el cuerpo de la presente tesis doctoral y a partir de la propia memoria de tesis.

Grupos de expertos: el redactor de la propuesta de plan ha sido el propio doctorando. El grupo revisor ha sido formado por distintos expertos con amplia experiencia tanto en el campo de la medicina transfusional como en el campo de las enfermedades infecciosas y medicina tropical, relacionados profesionalmente de forma directa con el Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana.

Principios en los que se ha fundamentado el plan: racionalidad (utilización de recursos de forma controlada y basada en la mejor evidencia científica disponible), aplicabilidad clínica, elaboración multidisciplinaria, autoridad/credibilidad científica del grupo de expertos, actualización periódica, claridad del texto, flexibilidad y reproducibilidad.

Ámbito de aplicación: la propuesta de plan de contingencia es de aplicación interna en el Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana. Su validez externa quedaría condicionada al análisis de riesgos, recursos y validación propia que otros actores tendrían que desarrollar en su propio medio.

Línea de trabajo: la propuesta de plan de contingencia se ha elaborado durante el desarrollo de la presente tesis doctoral y se ha remitido al grupo revisor. Ver anexo 4. Una vez finalizado el periodo de revisión y actualización por el grupo de expertos, el documento se remitirá a la dirección del centro para su aprobación definitiva. A continuación, se procederá a su difusión mediante sesiones formativas. Por último, se propondrá un calendario de revisiones periódicas.





Resultados



Resultados

A continuación, se describen los principales resultados obtenidos en cada uno de los tres estudios que componen la tesis doctoral y en la propuesta de plan de contingencia frente a arbovirus del CTCV.

Publicación 1. Giménez-Richarte A et al. Prevalence of Chikungunya, Dengue and Zika viruses in blood donors: a systematic literature review and meta-analysis. Blood Transfus. 2022;20:267-280

Tras aplicar la metodología descrita previamente, finalmente seleccionamos las siguientes publicaciones: un total de 18 publicaciones sobre virus Chikungunya, 71 publicaciones sobre virus del Dengue y 27 publicaciones sobre Zika virus. Ver *figura 10*.

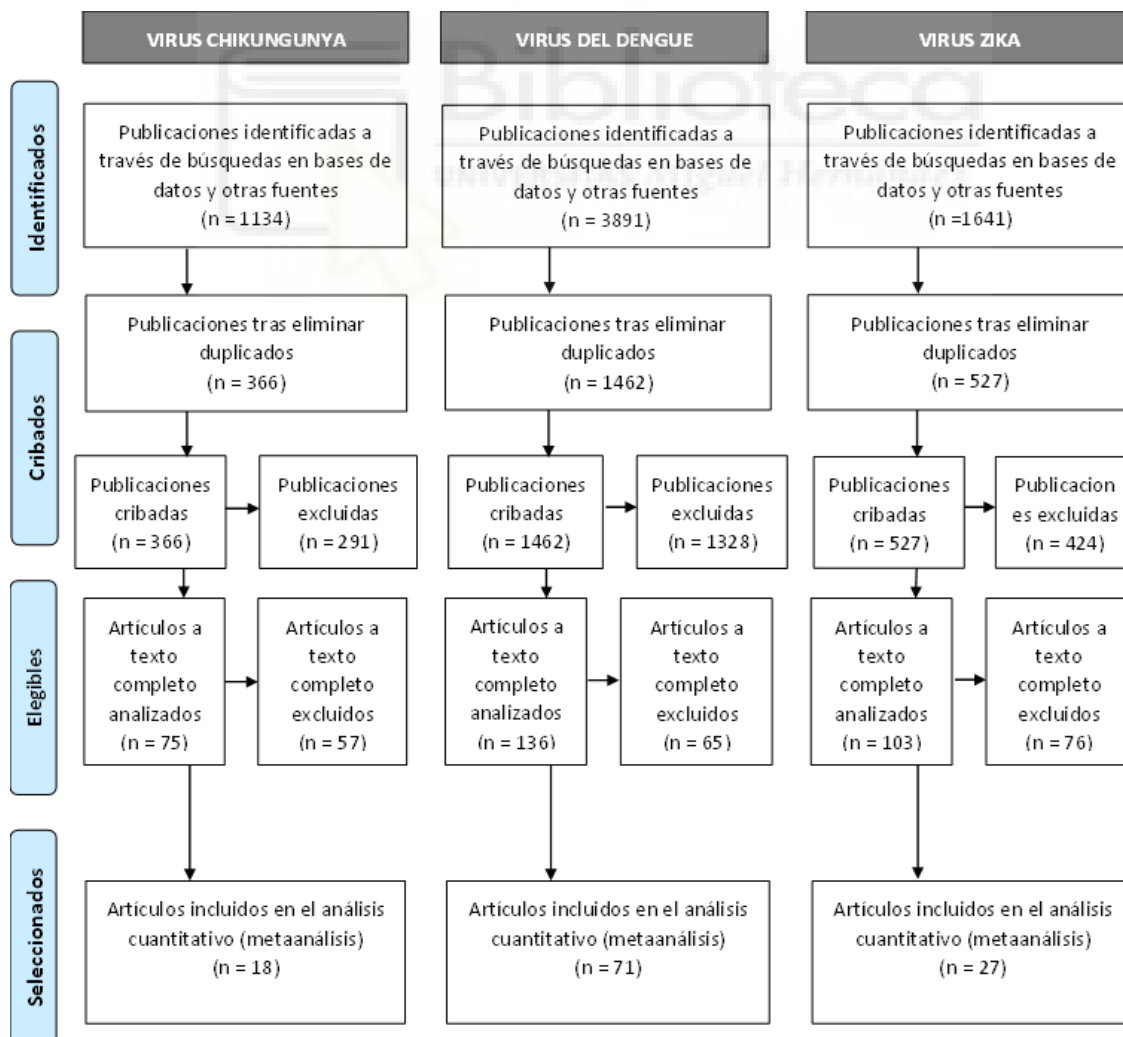


Figura 10. Diagrama de flujo tipo PRISMA sobre la selección de estudios para cada uno de los arbovirus incluidos en la revisión.

Prevalencia de virus Chikungunya en donantes de sangre

La prevalencia global de ARN de virus Chikungunya determinada mediante pruebas NAT fue del 0,49% (IC del 95%: 0,44% a 0,54%). Las tasas más altas de prevalencia ARN se observaron en el cribado realizado en donantes de sangre en: Puerto Rico en el año 2014 (prevalencia del 1,86%, IC del 95%: 1,44% a 2,41%), Tailandia en el año 2009 (1,00%, IC 95%: 0,07 a 0,15%) y en la Polinesia Francesa durante 2014-2015 (0,99%, IC 95%: 0,07 a 0,14%) [79,122,81]. En los estudios realizados en poblaciones que residen en zonas endémicas o que sufren brotes epidémicos, la prevalencia de ARN fue del 0,63% (IC del 95%: 0,56% a 0,70%), frente al 0% en las regiones no endémicas. Ver prevalencia de ARN de CHIKV en donantes de sangre en la tabla 12.

La seroprevalencia global de anticuerpos de tipo IgG frente al CHIKV fue del 21,55% (IC 95%: 20,58% a 22,52%). Las seroprevalencias más altas de anticuerpos IgG se observaron en: Ruanda (año 2015) con una tasa del 63,04% (IC 95%: 59,84% a 66,24%), Bolivia (2016-2017) con un 51,79% (IC 95%: 44,25% a 59,24%) y en el Congo (2011) con una tasa del 34,43% (30,46% a 38,63%) [95,123-124]. Por regiones, el valor más alto se registró en África (seroprevalencia del 37,80%, IC del 95%: 36,18% a 39,42%). La razón de prevalencias entre los resultados observados en zonas endémicas o en situación de brote epidémico y los obtenidos en regiones no endémicas fue de 24,44.

Tabla 12. Prevalencia de ARN de virus Chikungunya en donantes de sangre por región geográfica.

Identificación de la publicación	Población	Prueba de cribado	Positivos/ Total	Prevalencia	95% IC	Forest plot	Peso relativo %	
						0.00	0.05	0.10
NAT								
Savama 2013	Laos 2012	No especificado	0/199	0.000	0.000	0.039	0.2	
Appassakij 2014	Tailandia 2009	In house	20/2000	0.010	0.007	0.015	5.8	
Beau 2020	Polinesia Francesa 2014-15	Altona D.	34/3433	0.010	0.007	0.014	9.9	
Brouard 2008	Isla de La Reunión 2005-07	No especificado	2/500	0.004	0.001	0.016	0.6	
Benites 2019	Brasil 2015-16	Bio-Manguinhos	0/3737	0.000	0.000	0.002	0.2	
Stramer 2019	EE.UU. 2011-12	Cobas	0/10528	0.000	0.000	<0.001	0.2	
Chiu 2015	Puerto Rico 2014	In house	3/557	0.005	0.002	0.017	0.9	
Simmons 2016	Puerto Rico 2014	In house	161/26688	0.006	0.005	0.007	46.8	
Simmons 2016	Puerto Rico 2014	In house	56/3007	0.019	0.014	0.024	16.1	
Saá 2019	Puerto Rico 2015-16	No especificado	0/1186	0.000	0.000	0.007	0.2	
Slavov 2018	Brasil 2015-16	No especificado	0/897	0.000	0.000	0.009	0.2	
Sharma 2018	Brasil 2016	In house	0/676	0.000	0.000	0.012	0.2	
Gallian 2017	Guadalupe 2014-15	Altona D.	22/6189	0.004	0.002	0.005	6.4	
Gallian 2017	Martinica 2014-15	Altona D.	43/10197	0.004	0.003	0.006	12.5	
Sargento 2017	Portugal 2017	In house	0/110	0.000	0.000	0.068	0.2	
Total			341/69904	0.005	0.004	0.005		
América			285/63662	0.005	0.004	0.005		
Puerto Rico			220/31438	0.007	0.006	0.008		
Brasil			0/5310	0.000	0.000	0.000		
Zonas endémicas o brotes epidémicos			341/54433	0.006	0.006	0.007		
No zonas endémicas o brotes epidémicos			0/15471	0.000	0.000	<0.001		
<i>Heterogeneidad I² 88.03</i>								

IC: intervalo de confianza; NAT: nucleic acid test

Resultados

Prevalencia de virus del Dengue en donantes de sangre

Las pruebas NAT mostraron una tasa de viremia global de DENV del 0,20% (IC del 95%: 0,19% a 0,22%), con los resultados de prevalencia más altos observados en Arabia Saudí en el estudio efectuado entre los años 2015 y 2016 (prevalencia del 5,49%, IC del 95%: 4,19% a 7,18%) y en el estudio llevado a cabo en Madeira (Portugal) durante los años 2012 a 2013 (2,26%, IC 95%: 1,69% a 3,02%) [125, 126]. En América, la prevalencia fue del 0,22% (IC del 95%: 0,20% a 0,24%). En los estudios efectuados en regiones no endémicas y sin brote epidémico, no se registraron casos positivos. Ver prevalencia de ARN de DENV en donantes de sangre en la tabla 13.

Por otra parte, hallamos una seroprevalencia global de anticuerpos IgG frente al DENV del 23,95% (IC del 95%: 23,53% a 24,38%). Varios estudios notificaron una seroprevalencia superior al 90% de los donantes sometidos a cribado: Guadalupe y Martinica, Bolivia, Filipinas, Puerto Rico, Brasil y la República Dominicana [94,123,127-130]. Por regiones geográficas, América presenta la mayor tasa de prevalencia de anticuerpos IgG: 61,33% (IC 95%: 59,99% a 62,64%), seguida de África con un 21,99% (IC 95%: 20,95% a 23,07%) y el sudeste asiático con un 20,36% (IC 95%: 19,69% a 21,05%). La razón de prevalencias entre regiones endémicas y no endémicas se sitúa en 13,91.

Las pruebas serológicas de detección de anticuerpos IgM frente al DENV mostraron una prevalencia del 1,36% (IC del 95%: 1,27% a 1,47%). La mayor tasa la encontramos en un estudio efectuado en Delhi (India) en el año 2012: 13,50% (IC del 95%: 9,42 a 18,97%). [131]. Por países, la mayor prevalencia de anticuerpos IgM se registró en China, con una tasa de hasta el 1,67%.

Por último, varios estudios utilizaron como prueba de cribado la detección del antígeno NS1 del virus del Dengue, mostrando una prevalencia global del 0,15% (IC del 95%: 0,12% a 0,17%), que en estudios individuales osciló entre el 0% y el 5,27% (IC del 95%: 4,00% a 6,93%). Estos últimos resultados también se recogieron en el estudio desarrollado en Arabia Saudí entre los años 2015 y 2016) [125].

Tabla 13. Prevalencia de ARN de virus del Dengue en donantes de sangre por región geográfica.

Identificación del estudio	Población	Prueba de cribado	Positivos/ Total	Prevalencia	95% IC	Forest plot	Peso relativo %
NAT							
Zeng 2018	China 2015	In house	0/1164	0.000	0.000	0.007	0.1
Liao 2017	China 2014	In house	2/3000	0.001	<0.001	0.003	0.4
Gao 2017	China 2013-14	In house	0/1685	0.000	0.000	0.005	0.1
Tsai 2018	Taiwán 2015	In house	1/8000	<0.001	0.000	0.001	0.2
Lin 2016	Taiwán 2015	LightMix Kit (T.B.)	16/6515	0.003	0.002	0.004	3.2
Lu 2018	Taiwán 2015	Procleix (Grifols)	21/5000	0.004	0.003	0.006	4.2
Ranjana 2016	India 2012	In house	0/200	0.000	0.000	0.039	0.1
Sayama 2013	Laos 2012	No especificado	0/199	0.000	0.000	0.039	0.1
Linnen 2008	Australia 2003	Procleix (Chiron)	0/5879	0.000	0.000	0.001	0.1
Linnen 2008	Brasil 2004-05	Procleix (Chiron)	9/2994	0.003	0.002	0.006	1.8
Linnen 2008	Honduras 2003	Procleix (Chiron)	3/4858	<0.001	<0.001	0.002	0.6
Rooks 2016	Australia 2008-09	Procleix (Hologic)	0/664	0.000	0.000	0.012	0.1
Rooks 2016	Australia 2012-13	Procleix (Hologic)	0/5518	0.000	0.000	0.001	0.1
Faddy 2015	Australia 2008-13	No especificado	0/6182	0.000	0.000	0.001	0.1
Beau 2020	Polinesia Francesa 2013-18	RealStar (Altona)	5/34000	<0.001	<0.001	<0.001	1.0
Ashshi 2017	Arabia Saudí 2015-16	In house	50/910	0.055	0.042	0.072	9.4
Stramer 2019	EE.UU. 2015	Cobas (Roche)	0/10528	0.000	0.000	<0.001	0.1
Mohammed 2012	Puerto Rico 2005	NAT (Gen-Probe)	12/16521	<0.001	<0.001	0.001	2.4
Stramer 2013	Puerto Rico 2012-13	No especificado	114/49909	0.002	0.002	0.003	22.7
Stramer 2010	Puerto Rico 2007	NAT (Gen-Probe)	29/15350	0.002	0.001	0.003	5.8
Saá 2019	Puerto Rico 2015-16	No especificado	0/1186	0.000	0.000	0.007	0.1
Slavov 2019	Brasil 2015-16	In house	0/475	0.000	0.000	0.017	0.1
Slavov 2018	Brasil 2015-16	In house	1/631	0.002	<0.001	0.011	0.2
Sharma 2018	Brasil 2016	In house	0/676	0.000	0.000	0.012	0.1
Sabino 2013	Brasil 2012	No especificado	102/20132	0.005	0.004	0.006	20.3
Lavezzo 2010	Brasil 2006	In house	0/205	0.000	0.000	0.038	0.1
Dias 2012	Brasil 2010	In house	2/500	0.004	0.001	0.016	0.4
Busch 2016	Brasil 2012	Procleix (Hologic)	87/16241	0.005	0.004	0.007	17.3
Levi 2009	Brasil 2007-08	In house	0/23568	0.000	0.000	<0.001	0.1
De Almeida 2018	Brasil 2017	No especificado	0/298	0.000	0.000	0.026	0.1
Escola 2013	Portugal 2012-13	No especificado	44/1948	0.023	0.017	0.030	8.6
Sargento 2017	Portugal	No especificado	0/110	0.000	0.000	0.068	0.1
Total			498/245046	0.002	0.002	0.002	
Sudeste asiático			40/24599	0.002	0.002	0.001	
China			2/5849	<0.001	0.000	0.001	
Taiwán			38/19515	0.002	0.001	0.003	
Oceanía			5/52243	<0.001	0.000	<0.001	
Australia			0/18243	0.000	0.000	0.000	
Américas			359/164072	0.002	0.002	0.002	
Puerto Rico			155/82966	0.002	0.002	0.002	
Brasil			201/65720	0.003	0.003	0.003	
<i>Heterogeneidad I² 95.59</i>							

IC: intervalo de confianza; IC: inmunocromatografía; NAT: nucleic acid test

Prevalencia de virus Zika en donantes de sangre

Las pruebas NAT mostraron una prevalencia global de ARN del virus ZIKV del $0,72 \times 10^{-2}\%$ (IC del 95%: $0,66 \times 10^{-2}\%$ a $0,78 \times 10^{-2}\%$), que osciló entre el 0% al 2,79% (IC del 95%: 2,07% a 3,75%). La mayor tasa de donantes virémicos se halló en el estudio realizado en la Polinesia Francesa entre los años 2013 y 2014, seguido del estudio desarrollado en Brasil durante los años 2015 a 2016 con un 2,66% (IC 95%: 1,93% a 3,64%) y el trabajo efectuado en Martinica en 2016 con un 1,84% (IC 95%: 1,47% a 2,30%) [81,132-133]. Los estudios realizados en regiones endémicas o en situación de brote epidémico presentaron una tasa de prevalencia de ARN del 0,11% (IC 95%: 0,10% a 0,12%). Ver prevalencia de ARN de ZIKV en donantes de sangre en la tabla 14.

La seroprevalencia global de anticuerpos de tipo IgG frente al ZIKV fue del 5,14% (IC 95%: 4,64% a 5,70%). De nuevo, la tasa más alta se registró en el cribado efectuado a donantes de sangre en las regiones bolivianas de Beni y Santa Cruz entre los años 2016 y 2017, con una seroprevalencia del 27,54% (IC del 95%: 22,82% a 32,82%), seguido del estudio realizado en Laos en 2016, con un 9,90% (IC 95%: 7,88% a 12,37%) y el cribado efectuado en Brasil en el año 2017, con un 9,15% (IC 95%: 6,43% a 12,86%) [123,134-135]. Por zonas geográficas, la seroprevalencia más alta se registró de nuevo en América con un 7,39% (IC 95%: 6,27% a 8,68%). La razón de prevalencias entre áreas endémicas y no endémicas fue de 8,99.

Tabla 14. Prevalencia de ARN de virus Zika en donantes de sangre por región geográfica.

Estudio	Población	Prueba de cribado	Positivos/ Total	Prevalencia	95% IC	Forest plot	Peso relativo %
NAT							
Zheng 2019	China (Shenzhen)	Procleix (Grifols)	0/9309	0.000	<0.001		0.1
Lam 2017	Singapur 2016-17	Procleix (No especificado)	1/63144	<0.001	<0.001		0.2
Beau 2020	Polinesia Francesa 2013-14	In house	42/1505	0.028	0.021		7.4
Slavov 2019	Brasil 2016	In house	0/475	0.000	0.000		0.1
Magnus 2018	Brasil 2016	Lancioti's & Pyke's PR.	3/1857	0.002	<0.001		0.6
Benites 2019	Brasil 2015-2016	Multiplex (B-M. /F.)	4/3737	0.001	<0.001		0.7
Slavov 2017	Brasil 2015-16	In house	37/1393	0.027	0.019		6.6
Sharma 2018	Brasil 2016	Multiplex (Kit Biomol)	0/616	0.000	0.000		0.1
Gallian 2016	Martinica 2016	RealStar (Altona)	76/4129	0.018	0.015		13.6
Williamson 2018	Puerto Rico 2016	Cobas (Roche)	339/52942	0.006	0.006		61.3
Saá 2019	Puerto Rico 2015-16	Cobas (Roche)	1/1186	<0.001	0.006		0.2
Pate 2017	EE.UU. 2016-17	Cobas (Roche)	12/1776190	<0.001	<0.001		2.2
Fedyk 2019	EE.UU. 2016-17	Cobas (Roche)	4/92618	<0.001	<0.001		0.7
Gale 2017	EE.UU. 2016-17	Cobas (Roche)	14/358786	<0.001	<0.001		2.6
Williamson 2017	EE.UU. 2016-17	Procleix (Hologic/Grifols)	10/933831	<0.001	<0.001		1.8
Saá 2018	EE.UU. 2017	Procleix (Grifols)	9/4325889	<0.001	<0.001		1.6
Covin 2017	EE.UU. 2016-17	Procleix (Hologic)	0/30493	0.000	<0.001		0.1
Diefenbach 2019	Brasil 2016-17	In house	0/500	0.000	0.016		0.1
Borena 2017	Austria 2016	RealStar (Altona)	0/1001	0.000	0.008		0.1
Total			552/7659601	<0.001	<0.001		
Américas			509/7584642	<0.001	<0.001		
Brasil			44/8578	0.005	0.007		
USA			49/7517807	<0.001	<0.001		
Zonas endémicas o brotes epidémicos			516/489084	0.001	0.001		
No zonas endémicas o brotes epidémicos			36/7170517	<0.001	<0.001		
<i>Heterogeneidad I² 99.23</i>							

IC: intervalo de confianza; NAT: nucleic acid test

Publicación 2. Giménez-Richarte Á, et al. Transfusion-transmitted arboviruses: Update and systematic review. PLoS Negl Trop Dis. 2022;16:e0010843.

Tras concluir el proceso de selección de estudios definido en la sección de material y métodos, incluimos en la revisión un total de 29 publicaciones: 1 estudio sobre virus de la encefalitis japonesa, 1 estudio sobre virus de la encefalitis de St. Louis, 1 estudio sobre virus de la encefalitis transmitida por garrapatas (*tick-borne encephalitis virus*), 1 estudio sobre virus Powassan, 1 estudio sobre virus de la fiebre amarilla, 1 estudio sobre virus de la fiebre por garrapatas de Colorado, 1 estudio sobre virus Ross River, 2 estudios sobre virus Zika, 9 estudio sobre virus del Dengue y 11 estudios sobre virus del Nilo Occidental. Ver *figura 11*. La concordancia entre observadores ha sido muy alta, determinada por un índice *Kappa* de 0.97. Adicionalmente, seleccionamos un total de 32 publicaciones que recogen datos sobre la transmisión no vectorial (otras vías de transmisión directa, no relacionadas con la transfusión de sangre) de arbovirus. En este caso, el índice *Kappa* de concordancia entre observadores ha sido de 0.84.

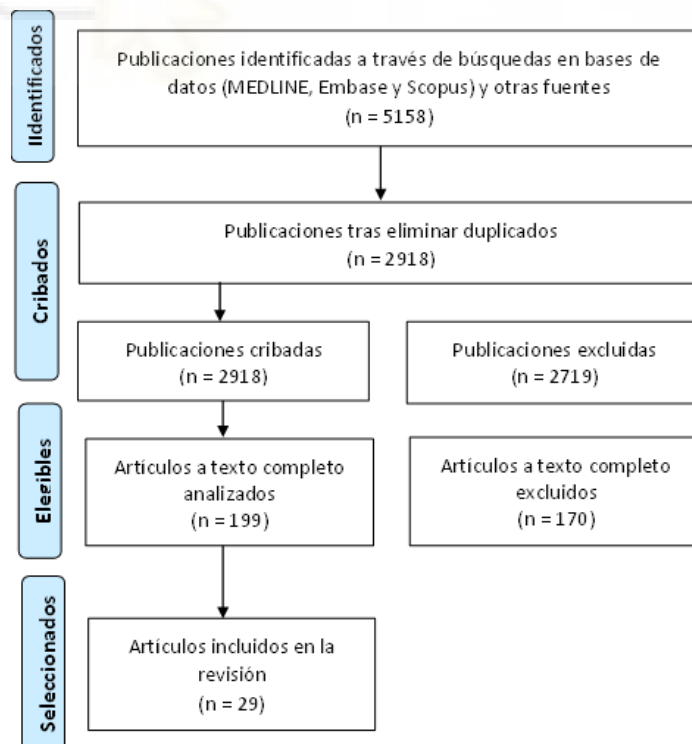


Figura 11. Diagrama de flujo tipo PRISMA sobre la selección de estudios incluidos en la revisión.

Nuestra revisión ha detectado que se han publicado casos de transmisión a través de la transfusión de sangre y/o componentes sanguíneos de hasta 10 arbovirus: virus del Nilo Occidental, virus del Dengue, virus Zika, virus de la vacuna de la fiebre amarilla, virus de la encefalitis transmitida por garrapatas, virus de la encefalitis japonesa, virus Powassan, virus de la encefalitis de St. Louis, virus Ross River y virus de la fiebre por garrapatas de Colorado. El número total de casos ha sido de 74. El principal arbovirus involucrado es el Virus del Nilo Occidental con 42 casos (56.76%, 95% IC 45.47-68.04%), seguido del virus del Dengue con 18 casos (24.32%, IC 14.55-34.10%).

EE.UU. fue el país con más casos notificados de transmisión transfusional (n=42, 62,16%; IC 95%: 51,11-73,21%). El principal tipo de componente sanguíneo implicado fueron los hematíes (n=35, 47,30%; IC 95%: 35,92-58,67%). Más de la mitad de los casos notificados de arbovirus transmitidos a través de la transfusión se describieron en receptores que clasificamos como inmunodeprimidos (N=40, 54,05%; IC 95%: 42,70-65,41%). Hasta en el 63,51% (N=47; IC 95%: 52,55-74,48%) de los casos la transmisión provocó sintomatología en el receptor y, en un 18,92% (N=14; IC 95%: 10,00-27,84%) de los casos descritos, el desenlace de la transmisión resultó fatal. La mortalidad se relacionó mayoritariamente con la transmisión del virus del Nilo Occidental (N=13; 92,86%; IC 95%: 79,37-100%) y en el 78,57% (N=11; IC 95%: 57,08-100%) de los casos fatales el receptor era inmunodeprimido. La plausibilidad de la transmisión a través de la transfusión fue calificada como confirmada por un 50,00% (N=37; IC 95%: 38,61-61,39%) de los propios autores de las publicaciones originales incluidas en la revisión.

Respecto al virus del Nilo Occidental, el 90,48% (N=38; IC 95%: 81,60-99,35%) de los casos notificados se diagnosticaron en EE.UU., y el principal tipo de componente sanguíneo implicado fueron los concentrados de hematíes 54,76% (N=23; IC 95%: 39,71-69,81%). Se notificaron síntomas como resultado de la transmisión en el 73,81% (N=31; IC 95%: 60,51-87,11%) de los

receptores y en el 30,95% (N=13; IC 95%: 16,97-44,93%) se notificó la muerte como resultado final de la transmisión.

En cuanto a los casos notificados de transmisión a través de la transfusión de virus del Dengue, el 50,00% (N=9; IC 95%: 26,90-73,10%) tuvieron lugar en Brasil. La transfusión de hematíes fue la principal vía de transmisión descrita (N=8, 44,44%; IC 95%: 21,49-67,40%). Se notificaron síntomas en el 61,11% (N=11; IC 95%: 38,59-83,63%) de los receptores. Ninguno de los casos incluidos tuvo un desenlace fatal. En el 38,89% (N=7; IC 95%: 16,37-61,41%) de los casos, el serotipo implicado fue el DENV-4. Ver tablas 15, 16 y 17.

Arbovirus que podrían constituir una potencial amenaza para la seguridad transfusional

Además de los 10 arbovirus implicados en casos notificados de infecciones transmitidas a través de la transfusión, se identificaron otros 18 arbovirus que podrían constituir una amenaza para la seguridad transfusional, debido a su transmisión a través de: el trasplante de órgano sólido y/o el trasplante de precursores hematopoyéticos, transmisión vertical, por el contacto directo con sangre infectada y/o por su prevalencia en donantes de sangre. Ver *tabla 18*. Los estudios de referencia seleccionados para cada uno de estos otros arbovirus se recogen en la *tabla 19*.

Tabla 15. Casos publicados de arbovirus transmitidos a través de la transfusión de sangre y/o componentes sanguíneos

Virus	Publicación	País	Año	Componente sanguíneo	Receptor	IC	Síntomas	Mortalidad	Método diagnóstico	Explicación alternativa			Plausibilidad	Datos adicionales	Otras vías directas no relacionadas con la transfusión
										Exposición al vector	Estancia hospitalaria prolongada	Otros receptores infectados			
Virus de la fiebre por garrapatas de Colorado	Randall 1975	EE.UU.	1975	No especificado (¿ST?)	Carcinoma de colon	Sí	Sí	No	Clinica No especificado	No	-	-	-	-	Transmisión vertical
	Cheng 2018	China	2017	CH	Doble trasplante pulmonar	Sí	Sí	Sí	RT-PCR Secuenciación Sanger Análisis filogenético	N.P.	Sí	Sí	Confirmado	Mismo donante. Sin datos del receptor del plasma.	Cribado en donantes de sangre Transmisión vertical
Virus Ross River	Hoad 2015	Australia	2014	CH	Síndrome mielodisplásico	Sí	No	No	Serología IgM RT-PCR	N.P.	-	No	-	-	Cribado en donantes de sangre Transmisión vertical
Virus de la encefalitis de St. Louis	Venkat 2017	EE.UU.	2015	CH	Trasplante renal	Sí	Sí	-	Serología IgM+PRNT	N.P.	Sí	No	Posible	Sin datos del receptor del plasma.	Cribado en donantes de sangre
Virus Powassan	Taylor 2020	EE.UU.	2018	CH	Trasplante renal	Sí	Sí	No	Serología IgM+PRNT RT-PCR	No	Sí	No *	Probable	-	-
Virus de la encefalitis transmitida por garrapatas	Wahlberg 1989	Finlandia	1959	No especificado	No especificado	-	Sí	No	No especificado	N.P.	-	-	-	Contacto directo con sangre	Transmisión por TOS
	Lederman 2010	EE.UU.	2009	Plaquetas (irradiadas)	Tumor de Wilms (recalida), QMT	Sí	No	No	Serología IgM+PRNT	N.P.	-	-	-	Cribado en donantes de sangre	Cribado en donantes de sangre
Virus de la vacuna de la fiebre amarilla	Lederman 2010	EE.UU.	2009	Plaquetas	Trasplante renal y hepático, DM	Sí	No	No	Serología IgM+PRNT	-	-	-	-	Otros dos receptores expuestos no infectados	Cribado en donantes de sangre Transmisión vertical
				PFC (2 unidades)	IRC, TBC, psoriasis (Infliximab)	Sí	No	No		-	-	-	-		
Virus Zika	Barjas-Castro 2016	Brasil	2015	Plaquetas (Pool)	Trasplante hepático	Sí	No	No	Aislamiento del virus RT-PCR Análisis filogenético	No	No	No *	Probable	Contacto directo con sangre	Cribado en donantes Transmisión vertical
	Motta 2016	Brasil	2016	Plaquetas (aféresis)	Mielofibrosis primaria	Sí	No	No	Serología IgG/IgM+PRNT	-	-	Sí	-	Mismo donante	Cribado en donantes Transmisión vertical
				Plaquetas (aféresis)	Leucemia mieloide aguda – TPH alogénico	Sí	No	No	RT-PCR Secuenciación molecular Análisis filogenético	No	Sí	Sí	Confirmado	Mismo donante	

* El plasma no transfundido estaba contaminado

ST sangre total; CH concentrado de hematies, PFC plasma fresco congelado

QMT quimioterapia; DM diabetes mellitus; IRC insuficiencia renal crónica; TBC tuberculosis; TPH trasplante de precursores hematopoyéticos; TOS trasplante órgano sólido

RT-PCR Reverse transcription polymerase chain reaction; PRNT *Plaque reduction neutralization test*; N.P. No probable; – Datos no disponibles

Tabla 16. Casos publicados de virus del Dengue transmitidos a través de la transfusión de sangre y/o componentes sanguíneos

Publicación	País	Año	Componente sanguíneo	Receptor	IC	Síntomas	Mortalidad	Método diagnóstico	Serotipo	Exposición al vector	Explicación alternativa			Plausibilidad	Datos adicionales	Otras vías directas no relacionadas con la transfusión
											Estrada hospitalaria prolongada	Otros receptores infectados	Otras vías directas de transmisión rechazadas			
Chuang 2008	China	2002	CH	Bronquiectasias, Anemia por déficit de B12	No	Sí	No	Serología IgM+ HI RT-PCR	1	-	-	-	Confirmado			
Tambyah 2008	Singapur	2007	CH	DM, patología isquémica cardíaca	Sí	Sí	No	Serología IgG/IgM PCR Secuenciación	2	-	-	Sí	-	-		
			Plaquetas	Carcinoma hepatocelular	Sí	No	No			-	-	Sí	-	Mismo donante		
			PFC	DM, HTA, patología isquémica cardíaca, IRC	Sí	Sí	No			N.P.	Sí	Sí	-			
Boon Oh 2015	Singapur	No especificado, ¿2014?	CH	Sangrado gastrointestinal	No	Sí	No	Serología IgG/IgM RT-PCR Secuenciación Sanger	2	No	Sí	No *	Confirmado			
Levi 2015	Brasil	2014	Plaquetas (aféresis)	Anemia aplásica, colitis neutropénica	Sí	Sí	No	Serología IgG/IgM RT-PCR	1	N.P.	Sí	No	Confirmado		Contacto directo con sangre (punción accidental con aguja contaminada)	
Sabino 2015	Brasil	2012	Plaquetas	No especificado	-	-	-	Serología IgG/IgM NAT	4	-	-	-	-	Probable		
			PFC	No especificado	-	-	-			-	-	Probable				
			CH	No especificado	-	-	-			-	-	Probable		Donantes diferentes		
Alves 2016	Brasil	No especificado, ¿2015-2016?	Plaquetas	No especificado	-	-	-	Serología IgM RT-PCR Secuenciación NS1 Análisis filogenético	-	-	-	-	-	Posible		Contacto directo con sangre (punción accidental con aguja contaminada)
			Plaquetas	linfoblástico – TPH autólogo	Sí	Sí	-			N.P.	Sí	-	Confirmado	Transmisión a través de TOS		
Karim 2016	Pakistán	2015	Plaquetas	Patología isquémica cardíaca con bypass arterias coronarias	No	Sí	-	Serología IgM RT-PCR	-	N.P.	Sí	Sí	Posible	Misma donante	Transmisión vertical	
Matos 2016	EE.UU.	2010	CH	Cáncer de pulmón	Sí	Sí	No	Serología IgM/IgG RT-PCR	4	-	-	-	-	Probable		
			CH	Patología isquémica cardíaca	Sí	Sí	No			N.P.	Sí	Sí	Posible	En el receptor del CH no se estudió el virus del Dengue		
Santos 2020	Brasil	2019	CH	Cáncer de páncreas, DM, demencia.	Sí	Sí	No	Serología IgM RT-PCR	-	-	-	-	Posible	Donantes diferentes		
				Drepanocitosis con dependencia transfusional	Sí	Sí	No	Secuenciación <i>in house</i> Análisis filogenético	2	-	-	-	Confirmado			

* El plasma no transfundido estaba contaminado

CH concentrado de hematies; PFC plasma fresco congelado

DM diabetes mellitus; HTA hipertensión arterial; IRC insuficiencia renal crónica; TPH trasplante de precusores hematopoyéticos; TOS trasplante de órgano sólido

RT-PCR Reverse transcription polymerase chain reaction; HI: hemagglutination inhibition assay; NAT Nucleic Acid Testing; N.P. No probable; - Datos no disponibles

Tabla 17. Casos publicados de virus del Nilo Occidental transmitido a través de la transfusión de sangre y/o componentes sanguíneos

Publicación	País	Año	Tipo de componente sanguíneo	Receptor	IC	Síntomatología	Mortalidad	Método diagnóstico	Explicación alternativa				Plausibilidad	Datos adicionales	Otras vías directas no relacionadas con la transfusión		
									Exposición al vector	Estancia hospitalaria prolongada	Otros receptores infectados	Otras vías directas descartadas					
Pealer 2003	EE.UU.	2002	CH	Hemorragia postparto	No	Sí	No		Posible	-	-	-	-	Confirmado			
			Plaquetas	Trasplante hepático	Sí	Sí	No		-	-	-	-	-	-	Confirmado		
			CH	Hemorragia postparto	No	Sí	No		-	-	-	-	-	-	Confirmado		
			Plaquetas (2 unidades)	Leucemia mieloide aguda	Sí	Sí	No		-	-	-	-	-	-	Confirmado		
			CH	Cáncer de pulmón	Sí	Sí	Sí		-	-	-	-	-	-	Confirmado		
			PFC	Cáncer de mama	Sí	Sí	No		-	-	-	Sí	-	-	Confirmado		
			Plaquetas	Leucemia mieloide aguda – TPH alogénico	Sí	Sí	Sí		-	-	-	-	-	-	Confirmado		
			PFC	Reparación de aneurisma	No	No	No		-	-	-	Sí	-	-	Confirmado		
			CH	Leucemia mieloide aguda – TPH alogénico	Sí	No	No		-	-	-	Sí	-	-	Confirmado		
			Plaquetas	Rabdomiosarcoma	Sí	Sí	No		-	-	-	-	-	-	Confirmado		
			CH	Neumonía, shock séptico	No	No	No		-	-	-	Sí	-	-	Confirmado		
			CH	Cirugía bypass coronarias	No	Sí	Sí		Serología IgM RT-PCR		N.P.	Sí	-	-	Confirmado	16 donantes implicados	Transmisión a través de T.O.S.
			Plaquetas	Sustitución de válvula aórtica	No	No	No				-	-	Sí	-	Confirmado		Cribado en donantes de sangre
			Plaquetas	Cirugía bypass coronarias	No	Sí	No				-	-	-	-	Confirmado		Transmisión vertical
			CH	Leucemia mieloide aguda – TPH alogénico	Sí	No	Sí				-	-	-	-	Confirmado		
			Plaquetas	Fallo medular congénito – TPH alogénico	Sí	Sí	No				-	-	-	-	Confirmado		
CH	Accidente tráfico	No	No	No				-	-	-	-	Confirmado					
CH	Laminectomía lumbar	No	Sí	No				-	-	-	-	Confirmado					
CH	Cirugía fractura fémur	No	No	No				-	-	Sí	-	Confirmado					
CH	Accidente de tráfico	No	No	Sí				-	-	-	-	Confirmado					
CH	Trasplante renal	Sí	Sí	Sí				-	-	-	-	Confirmado					
CH	Hemorragia gastrointestinal	No	Sí	No				-	-	-	-	Confirmado					
CH	Anemia aplásica	Sí	Sí	Sí				-	-	-	-	Confirmado					
Caglioti 2004	EE.UU.	2004	CH	Amputación miembro inferior, DM	Sí	Sí	Sí	Serología IgM RT-PCR	Posible	No	No *	Sí	Probable				
Kightlinger 2006	EE.UU.	2006	CH	Trasplante renal	Sí	Sí	No		N.P.	Sí	Sí	Sí	Probable	Receptor PFH detectado en el estudio de traceback			
			PFC	Trasplante renal, DM, fractura vertebral	Sí	Sí	Sí	No	Serología IgM	-	-	Sí	-	Probable			

CH	Bypass arterias coronarias	No	Sí	No	N.P.	Sí	No	Sí	Confirmado	
CH	Síndrome mielodisplásico	Sí	Sí	Sí	-	-	No *	Sí	Probable	Donantes diferentes
CH	Accidente de tráfico	No	Sí	No	-	-	No *	Sí	Probable	MP-NAT no reactivo.
Montgomery 2006	Bypass arterias coronarias, sustitución válvula aórtica	No	Sí	No	-	No	No *	Sí	Probable	
EE.UU. 2003	Bypass arterias coronarias	No	No	No	-	-	No *	Sí	Probable	
CH	Bypass arterias coronarias	No	Sí	No	-	-	-	Sí	Probable	
No especificado	Bypass arterias coronarias	No	Sí	No	-	-	-	Sí	Probable	
PFC	Trasplante cardiaco	Sí	Sí	No	N.P.	-	Sí	Sí	Probable	Receptor: CH detectado en el estudio de <i>traceback</i>
Stanley 2009	Fibrilación auricular, anemia	No	No	No	-	-	Sí	-	Probable	
Meny 2011	Granulocitos (aféresis)	Sí	Sí	Sí	-	Sí	No	-	-	Los resultados NAT estuvieron disponibles tras la transfusión
EE.UU. 2010	Leucemia linfoblástica B	Sí	Sí	Sí	-	-	-	-	-	
No especificado (¿CH?)	Talasemia	No	Sí	-	-	-	-	-	Confirmado	Diferentes donantes. Un caso adición no concluyente
Politis 2011	No especificado (¿CH?)	No	Sí	-	-	-	-	-	Confirmado	
EE.UU. 2012	Plaquetas (aféresis)	Sí	Sí	Sí	N.P.	Sí	No *	Sí	Probable	MP-NAT no reactivo
Kelly 2013	Linfoma no Hodgkin - TPH	Sí	Sí	Sí	-	-	-	-	-	
No especificado	No especificado	-	Sí	No	N.P.	-	Sí	-	-	Mismo donante
Pervanidou 2014	No especificado	-	No	No	-	-	-	-	-	
Groves 2017	Bypass arterias coronarias, sustitución válvula aórtica	No	Sí	Sí	N.P.	No	-	Sí	Probable	MP-NAT no reactivo Sin datos sobre el receptor del CH
Hayes 2018	Plaquetas (aféresis)	Sí	Sí	Sí	-	No	No	Sí	Probable	ID-NAT negativo

CH concentrado de hematies; PFC plasma fresco congelado
 TPH trasplante de precursores hematopoyéticos; DM diabetes mellitus
 RT-PCR Reverse transcription polymerase chain reaction; PRNT Plaque reduction neutralization test; NAT Nucleic Acid Testing; MP-NAT minipool NAT; ID-NAT NAT muestra individual

Tabla 18. Arbovirus que podrían suponer una amenaza para la seguridad transfusión por su mecanismo de transmisión directo no vectorial

Mecanismo de acción	Arbovirus
<i>Transmisión a través del trasplante de órgano sólido y/o el trasplante de precursores hematopoyéticos</i>	Virus del Dengue, virus de la encefalitis equina del este, virus Heartland, virus Jamestown Canyon, virus de la encefalitis transmitida por garrapatas, virus del Nilo Occidental.
<i>Transmisión vertical</i>	Virus de la fiebre por garrapatas de Colorado, virus de la encefalitis japonesa, virus Ross River, virus de la fiebre amarilla, virus Zika, virus del Dengue, virus del Nilo Occidental, virus Chikungunya, virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, virus de La Crosse, virus O'nyong'nyong, virus de la fiebre del valle del Rift, virus Sindbis, virus de la encefalitis equina de Venezuela, virus de la encefalitis equina oriental.
<i>Otras vías directas de transmisión no vectoriales</i>	<i>Contacto directo con sangre:</i> virus de la encefalitis transmitida por garrapatas, virus del Dengue, virus Chikungunya, virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, virus de La Crosse, virus Zika.
<i>Prevalencia en donantes de sangre</i>	Virus de la encefalitis japonesa, virus Ross River, virus de la encefalitis de St. Louis, virus de la encefalitis transmitida por garrapatas, virus de la fiebre amarilla, virus Zika, virus del Dengue, virus del Nilo Occidental, virus Barmah Forest, virus Chikungunya, virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, virus de la encefalitis equina del este, virus Heartland, virus Jamestown Canyon, virus Mayaro, virus de la encefalitis de Murray Valley, virus O'nyong'nyong, virus de la fiebre del valle del Rift, Huaiyangshan banyangviru (<i>Severe fever with thrombocytopenia syndrome Virus</i>), virus Sindbis, virus Tahyna, virus Toscana, virus de la estomatitis vesicular.

Tabla 19. Arbovirus adicionales. Estudios representativos de otras vías de transmisión directa y/o seroprevalencia en donantes

Virus	Publicación	Amenaza para la seguridad transfusional – Transmisión directa (no vectorial) y/o prevalencia en donantes de sangre
Virus Barmah forest	Faddy 2014	Cribado en donantes de sangre: 5.791 muestras analizadas in 2011 mediante ELISA IgM: 68 resultados positivos (1,17%).
Virus Chikungunya	Parola 2006	Contacto directo con sangre: Una enfermera de 60 años desarrolló sintomatología 3 días después del contacto directo con sangre de un paciente con Dengue. La entrevista médica descartó historia de viajes recientes a zonas de riesgo, picaduras de mosquitos, punciones accidentales durante la toma de muestras de sangre o lesiones en la piel.
	Simmons 2016	Cribado en donantes de sangre: 3.007 muestras analizadas mediante prueba NAT: 56 (1.86%) resultados confirmados como positivos.
	Villamil-Gómez 2015	Transmisión vertical: Desde septiembre de 2014 hasta febrero de 2015, 7 gestantes con marcadores serológicos y PCR positiva para CHIKV dieron a luz a 8 recién nacidos con CHIKV.
	Couderc 2012	Otros: 4 córneas infectadas, obtenidos de donantes aparentemente no infectados.
Virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo	Tsergouli 2019	Contacto directo con sangre: entre los años 1953 y 2016 se reportaron hasta 158 casos de transmisión nosocomial.
	Charlier 2017	Transmisión vertical: se han comunicado abortos espontáneos, recién nacidos muertos en madres infectadas y un caso de infección neonatal fatal.
	Barabás 2018	Cribado en donantes de sangre: Cribado de 1.885 donantes de sangre mediante IFA <i>in house</i> , 10 resultados positivos (0.53%).
Virus de la encefalitis equina del este	Leiby 2014	Cribado en donantes de sangre: 1.314 muestras cribadas mediante PRNT: 2 (0.15%) se confirmaron como positivas.
	Pouch 2019	Trasplante de órgano sólido: En el año 2017, 3 receptores de trasplante de órganos (corazón, hígado y pulmones) de un donante común desarrollaron encefalitis provocada por el virus de la encefalitis equina del este.
Virus Heartland	Hevey 2019	Trasplante de órgano sólido: infección por el virus Heartland en una paciente trasplantada de corazón en la región de Heartland (EE.UU.)
	Lindsey 2019	Cribado en donantes de sangre: de los 487 donantes de sangre cribados, 12 resultaron positivos, y 7 se confirmaron como positivos gracias a técnicas de neutralización.
Virus Jamestown Canyon	Askar 2019	Trasplante de órgano sólido: transmisión en un receptor de trasplante cardiaco.
	Mayo 2001	Cribado en donantes de sangre: se analizaron 1,086 muestras recogidas en 1990, 164 (15%) resultaron positivas mediante IFA.
Virus La Crosse	R. Bowen 2013	Contacto directo con sangre: Durante el brote epidémico de China del año 2011 se descubrió que el virus era capaz de transmitirse de persona a persona a través del contacto directo con sangre contaminada, indicando la posibilidad de que el virus pueda ser transmitido a través de la transfusión de un componente sanguíneo contaminado.
	Charlier 2017	Transmisión vertical: se ha documentado mediante pruebas serológicas la transmisión de 1 caso de forma asintomática.
Virus Mayaro	Romeiro 2020	Cribado en donantes de sangre: se analizaron 5.608 muestras de donantes de sangre. Se detectaron 36 resultados positivos para IgM y 11 para IgG.
Virus de la encefalitis del valle de Murray	Williams 2013	Cribado en donantes de sangre: 592 muestras de donantes de sangre de la región de Murray Valley, 6 muestras resultaron positivo para anticuerpos de tipo IgG (1%; 95% CI: 0.2-1.8%)
Virus O'nyong'nyong	Clements 2019	Cribado en donantes de sangre: Se analizó la capacidad neutralizante de 24 muestras positivas para anticuerpos IgG frente al virus Chikungunya. 23 muestras mostraron títulos de anticuerpos mayores frente al virus O'nyong'nyong que frente al CHIKV.
	Charlier 2017	Transmisión vertical: transmisión incierta; se han publicado 2 abortos.
Virus de la fiebre del valle del Rift	Azhar 2010	Cribado en donantes de sangre: 2 de 1260 (0.16%) resultaron positivos para anticuerpos de tipo IgG RVFV.
	Charlier 2017	Transmisión vertical: Transmisión documentada; dos casos sintomáticos tras transmisión materno-fetal. Aumento del riesgo de aborto.
Virus SFTS	Zeng 2015	Cribado en donantes de sangre: 14,764 donantes cribados mediante el estudio de anticuerpos de tipo IgG anti-SFTSV, 86 resultaron positivos.
Virus Sindbis	Jöst 2011	Cribado en donantes de sangre: 389 muestras de donantes de sangre cribados mediante la determinación de anticuerpos específicos de tipo IgG, 4 resultaron positivas.
	Charlier 2017	Transmisión vertical: Transmisión incierta; se han comunicado dos recién nacidos muertos.
Virus Tahyna	Sonnleitner 2014	Cribado en donantes de sangre: se determinaron anticuerpos IgG en 1630 donantes de sangre. 10 (0.6%) resultaron positivos mediante IFA, 5 (0.3%) de los cuales se confirmaron mediante test de neutralización.
Virus Toscana	Brisbarre 2011	Cribado en donantes de sangre: 84 (11.5%) de las 729 muestras resultaron positivas para IgG. 24 (3.3%) fueron positivas para IgM y 5 (0.7%) fueron positivas para IgG e IgM.
Virus de la encefalitis equina de Venezuela	Charlier 2017	Transmisión vertical: se ha aislado el virus en el SNC de fetos abortados; lesiones cerebrales que afectaban al desarrollo en recién nacidos de madres infectadas.
Virus de la estomatitis vesicular	Tavares-Neto 1990	Cribado en donantes de sangre: frecuencia de anticuerpos neutralizantes del 8% (13/162).
Virus de la encefalitis equina oriental	Charlier 2017	Transmisión vertical: tres casos con encefalitis severa.

SFTS Severe fever with thrombocytopenia syndrome

ELISA enzyme-linked immunosorbent assay; NAT nucleic acid testing; PCR polymerase chain reaction; IFA immunofluorescence assay

CHIKV virus Chikungunya

SNC Sistema nervioso central

Publicación 3. Giménez-Richarte Á, et al. Pathogen inactivation methods to prevent transfusion-transmissible arboviruses: A systematic review and meta-analysis. Trop Med Int Health. 2023;28:262-274.

Tras aplicar la metodología descrita previamente, finalmente seleccionamos un total de 59 publicaciones que muestran datos sobre la reducción logarítmica de la carga viral conseguida con alguno de los métodos de inactivación de patógenos frente a arbovirus. Ver *figura 12*.

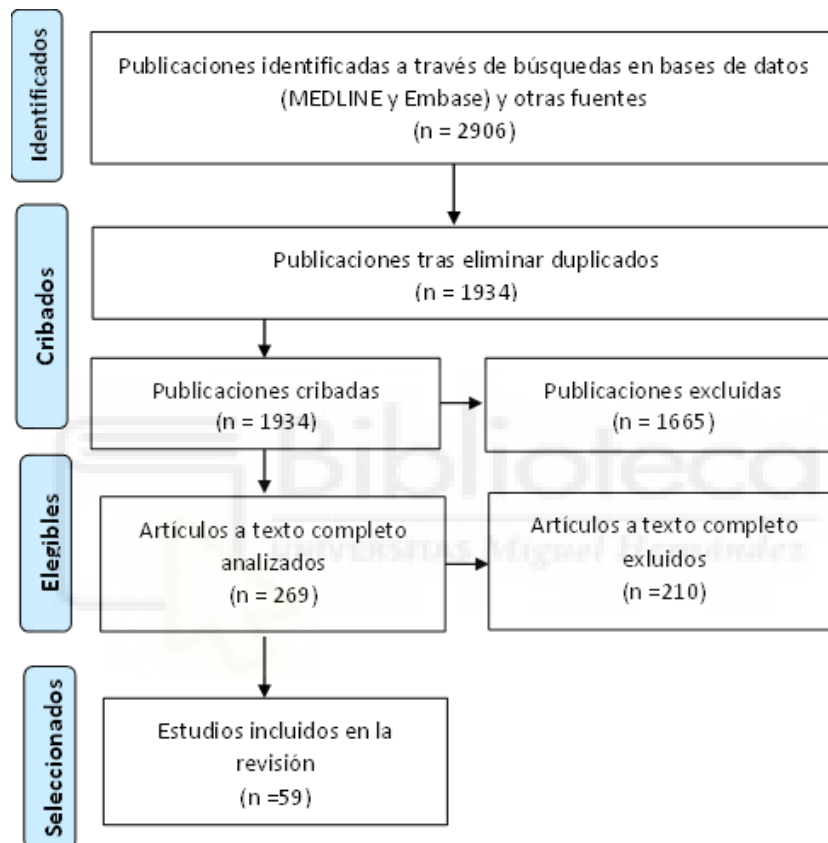


Figura 12. Diagrama de flujo tipo PRISMA sobre la selección de estudios incluidos en la revisión.

Los 59 estudios incluidos recogen (o posibilitan su cálculo) el factor de reducción logarítmico (FRL) conseguido con diferentes métodos de inactivación de patógenos (MIPs) para al menos uno de los siguientes 17 arbovirus: virus Barmah forest, virus bluetongue, virus Chikungunya, virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, virus del Dengue, virus de la encefalitis japonesa, virus de La Crosse, virus Mayaro, virus de la encefalitis del valle de Murray, virus de Ross River, virus Semliki Forest, virus Sindbis, virus Usutu, virus de la estomatitis vesicular, virus

del Nilo Occidental, virus de la fiebre amarilla y virus Zika. La concordancia interobservador para la selección final de los estudios incluidos fue muy alta ($\kappa = 0,91$).

Reducción logarítmica de las cargas virales

Los estudios incluidos muestran los resultados obtenidos por seis métodos de inactivación de patógenos. Más del 80% de los resultados se obtienen con tres MIPs: riboflavina + luz UV (Mirasol), amotosaleno + luz UVA (INTERCEPT) y azul de metileno + luz visible/luz UVC (THERAFLEX).

Globalmente, el FRL medio más alto se alcanza con solvente/detergente ($6,49 \log_{10}$, desviación estándar [DE] 0,32) y con PEN110 ($6,03 \log_{10}$ DE 0,63). La amustalina consigue un FRL medio de 5,92 (DE 0,80); el azul de metileno + luz visible/luz UVC, $5,40 \log_{10}$ (DE 0,95); el amotosaleno + luz UVA, $5,38 \log_{10}$ (DE 1,30); y la riboflavina + luz UV, $2,89 \log_{10}$ (DE 1,48). Estas diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0,001$). Los FRLs alcanzados con riboflavina + luz UV son estadísticamente inferiores a los alcanzados con el resto de métodos (Tabla 20).

Tabla 20. Comparación del factor de reducción logarítmico (FRL) conseguido con cada método de inactivación de patógenos

Método de inactivación de patógenos	Tamaño muestral (N)	FRL medio	DE	ES	Rango
Riboflavina + luz UV	81	2.89	1.48	0.16	1.17 - 6.30
Amotosaleno + luz UVA	75	5.38	1.30	0.15	1.92 - 7.60
Azul de metileno + luz visible/luz UVC	78	5.40	0.95	0.11	2.50 - 7.02
Solvente/detergente	6	6.49	0.32	0.13	6.10 - 6.78
Amustalina	21	5.92	0.80	0.18	5.00 - 7.09
PEN110 (Inactine)	9	6.03	0.63	0.21	5.43 - 6.83
Total	270	4.73	1.72	0.10	1.17 - 7.60

Análisis de la varianza (Kruskal-Wallis ANOVA de una vía) $p < 0.001$

Comparación por pares de los distintos MIPs

Riboflavina+luz UV-azul de metileno/luz UVC	$p < 0.001$
Riboflavina+luz UV -amotosaleno+luz UVA	$p < 0.001$
Riboflavina+luz UV-amustalina	$p < 0.001$
Riboflavina+luz UV-PEN110 (Inactine)	$p < 0.001$
Riboflavina+luz UV-Solvente/detergente	$p < 0.001$
Azul de metileno/luz UVC-amotosaleno+luz UVA	$p = 1.000$
Azul de metileno/luz UVC-amustalina	$p = 1.000$
Azul de metileno/luz UVC-PEN110 (Inactine)	$p = 1.000$
Azul de metileno/luz UVC-Solvente/detergente	$p = 0.422$
Amotosaleno+luz UVA-Amustalina	$p = 1.000$
Amotosaleno+luz UVA-PEN110 (Inactine)	$p = 1.000$
Amotosaleno+luz UVA-Solvente/detergente	$p = 0.507$
Amustalina-PEN110 (Inactine)	$p = 1.000$
Amustalina-solvente/detergente	$p = 1.000$
PEN110 (Inactine)-solvente/detergente	$p = 1.000$

DE: desviación estándar; ES: error estándar

En cuanto a los FRLs alcanzados en los distintos tipos de componentes sanguíneos, los datos muestran un FRL de $5,20 \log_{10}$ (DE 1,51) para plasma, $4,36 \log_{10}$ (DE 1,74) para plaquetas, $5,96 \log_{10}$ (DE 0,76) para hematíes, $2,39 \log_{10}$ (DE 1,85) para sangre total y $6,10 \log_{10}$ (DE no disponible) para el crioprecipitado. La diferencia entre plaquetas y plasma ($p=0,008$) y entre plaquetas y hematíes ($p < 0,001$) es estadísticamente significativa.

Al analizar el FRL con riboflavina + luz UV (Mirasol) frente a cada arbovirus, observamos que hasta seis arbovirus entran en la categoría de inactivación parcial (FRL medio $< 2 \log_{10}$): virus de Barmah Forest, virus bluetongue, virus del Dengue, virus de la encefalitis del valle de Murray, virus Ross River y virus Zika. Mirasol obtiene los mejores resultados para el virus de la estomatitis vesicular ($5,55 \log_{10}$) y el virus del Nilo Occidental ($5,19 \log_{10}$). Con Amotosaleno + luz UVA

(INTERCEPT) se obtienen los valores más bajos para el virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo ($> 2,90 \log_{10}$) y los más altos para el virus Chikungunya ($\geq 6,37 \log_{10}$). Con azul de metileno + luz visible/luz UVC (THERAFLEX), los valores más altos se observan para el virus Chikungunya ($\geq 6,49 \log_{10}$), el virus de la encefalitis japonesa ($\geq 6,81 \log_{10}$) y el virus de Semliki Forest ($> 7,00 \log_{10}$). La cifra más baja se alcanza, de nuevo, frente al virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo ($\geq 2,85 \log_{10}$). En cuanto a solvente/detergente, los valores más altos se consiguen frente al virus del dengue ($> 6,35 \log_{10}$) y frente al virus Zika ($\geq 6,78 \log_{10}$). Amustaline (INTERCEPT) obtiene los FRLs más altos frente a los virus del Dengue ($6,61 \log_{10}$) y Chikungunya ($6,54 \log_{10}$). Por último, con PEN110 (Inactine) las mayores reducciones de la carga viral se consiguen frente al virus bluetongue ($\geq 6,50 \log_{10}$) y frente al virus de la estomatitis vesicular ($\geq 6,83 \log_{10}$).

Métodos de inactivación de patógenos en plasma

Los estudios seleccionados ofrecen datos sobre los FRL conseguidos con diferentes MIPs aplicados en plasma frente a 14 arbovirus. Solvente/detergente alcanza el FRL más alto ($6,69 \log_{10}$, rango $\geq 5,20$ a $\geq 7,50$), seguido de amotosaleno + luz UVA ($5,73 \log_{10}$, rango $\geq 2,20$ a $>9,50$), azul de metileno + luz visible ($5,40 \log_{10}$, rango $\geq 3,20$ a $> 9,73$) y ribloflavina + luz UV ($3,10 \log_{10}$, rango $1,54$ a $6,62$). El FRL alcanzado con riboflavina + luz UV es significativamente inferior a los FRLs alcanzados con el resto de MIPs ($p < 0,001$) (Tabla 21).

Métodos de inactivación de patógenos en plaquetas

Obtenemos datos sobre los FRLs conseguidos con los distintos MIPs en plaquetas frente a 14 arbovirus. El análisis global, que incluye plaquetas conservadas en PAS/plasma, plaquetas almacenadas en sólo plasma y plaquetas conservadas en medio no especificado, muestra que tanto luz UVC (THERAFLEX) como amotosaleno + luz UVA (Intercept) consiguen mayores FRLs que riboflavina + luz UV (Mirasol) ($p < 0,001$). Este resultado se mantiene cuando se analizan específicamente los resultados de plaquetas conservadas en PAS + plasma ($p < 0,001$), pero no

cuando se compara amotosaleno + luz UVA frente a riboflavina + luz UV en unidades de plaquetas conservadas en sólo plasma ($p=0,14$).

Al analizar específicamente las unidades de plaquetas conservadas en PAS + plasma, luz UVC obtiene un FRL de $\geq 5,37 \log_{10}$ (rango $\geq 2,50$ a $\geq 7,40$); riboflavina + luz UV, $\geq 2,57 \log_{10}$ (rango 1,23 a $\geq 6,30$); y amotosaleno + luz UVA, $\geq 5,43 \log_{10}$ (rango $> 4,10$ a $> 6,90$) ($p<0,001$). Tanto amotosaleno + luz UVA (Intercept) como THERAFLEX alcanzan FRL superiores a Mirasol en la inactivación de los virus Chikungunya ($p=0,004$) y Dengue ($p<0,001$). Frente al virus del Nilo Occidental, los tres métodos alcanzan un FRL de al menos $5 \log_{10}$ sin mostrarse diferencias estadísticamente significativas entre ellos. Respecto a las plaquetas almacenadas en sólo plasma, únicamente disponemos de datos alcanzados con Mirasol e Intercept. Amotosaleno + luz UVA es superior en términos de inactivación del virus Chikungunya ($p=0,017$), mientras que los dos métodos tienen un comportamiento similar frente al virus dengue ($p=0,100$) (Tabla 22).

Métodos de inactivación de patógenos en hematíes o sangre total

Los estudios seleccionados determinan la reducción logarítmica de la carga viral conseguida con diferentes MIPs en hematíes o sangre total frente a 9 arbovirus diferentes. Los datos muestran que riboflavina + luz UV (Mirasol) consigue una FRL menor que amustalina (INTERCEPT) y PEN-110 (Inactine) ($p=0,005$). Mirasol consigue un FRL de $1,56 \log_{10}$ frente al virus Zika. INTERCEPT obtiene un FRL de $6,54 \log_{10}$ (rango $> 5,68$ a $> 7,22$) frente al virus Chikungunya, $> 6,61 \log_{10}$ (rango $> 6,36$ a $> 6,82$) frente al virus Dengue, $> 6,20 \log_{10}$ frente al virus Mayaro y $5,50 \log_{10}$ ($> 5,00$ a $> 6,20$) frente al virus Zika. Por último, con PEN-110 (Inactine), los datos muestran un FRL de $> 5,82 \log_{10}$ (rango $> 5,00$ a $> 7,15$) frente al virus del Nilo Occidental.

Tabla 21. Factor de reducción logarítmico y rango de inactivación alcanzado con cada uno de los métodos de inactivación de patógenos frente a cada arbovirus en plasma.

Arbovirus	Método de inactivación de patógenos				p
	Azul de metileno + luz visible	Riboflavina + luz UV	Amotosaleno + luz UVA	Solvente / detergente	
Virus Barmah Forest	-	1.97 (1.54 - 2.27)	-	-	-
Virus Bluetongue	-	-	5.10	-	-
Virus Chikungunya	≥6.58 (≥6.52 - ≥6.66)	2.10 (2.00 - 2.20)	≥7.60 (>5.00 - >9.50)	-	p=0.011 ^a
Virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo	≥3.20	-	>2.90 (≥2.20 - ≥2.90)	-	p=0.133
Virus del Dengue	5.30 (≥4.28 - ≥5.82)	-	>5.61 (>4.20 - 5.74)	>6.60	p=0.077
Virus de la encefalitis japonesa	≥6.59 (≥6.39 - ≥6.70)	-	-	-	-
Virus de La Crosse	-	≥3.43 (≥3.30 - ≥3.50)	-	-	-
Virus Mayaro	-	-	-	-	-
Virus de la encefalitis del valle de Murray	-	-	-	-	-
Virus Ross River	-	-	-	-	-
Virus Semliki Forest	>7.00*	-	-	-	-
Virus Sindbis	>9.60 - >9.73*	-	-	≥5.50 - ≥7.50*	-
Virus Usutu	-	-	-	-	-
Virus de la estomatitis vesicular	5.89 (4.58 - ≥6.54)	6.62*	-	≥5.20 - ≥6.90*	-
Virus del Nilo Occidental	≥5.75 - >6.50*	-	≥6.80	-	-
Virus de la fiebre amarilla	≥4.77 (≥4.61 - ≥4.94)	-	-	-	-
Virus Zika	≥5.68 (≥5.50 - >7.33)	-	>6.57 (>4.60 - >6.63)	≥6.78 (≥6.72 - ≥6.84)	p=0.030 ^b
FRL total (media balanceada)	5.44 (≥3.20 - >9.73)	3.10 (1.54 - 6.62)	5.73 (≥2.20 - >9.50)	6.69 (≥5.20 - ≥7.50)	p<0.001 ^c

*** Datos no incluidos en el análisis estadístico**

FRL factor de reducción logarítmico, UV ultravioleta, UVA, ultravioleta A

a. Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes: p=0.011. Comparación por pares: Riboflavina-Azul de metileno/luz UV p=0.596; Riboflavina-Amotosaleno p=0.009; Azul de metileno/luz UV-Amotosaleno p=0.326

b. Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes: p=0.030. Comparación por pares: Azul de metileno/luz UV-Amotosaleno p=0.337; Azul de metileno/luz UV-Solvente/detergente p=0.028; Amotosaleno-Solvente/detergente p=0.710

c. Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes: p<0.001. Comparación por pares: Riboflavina-Azul de metileno/luz UV p=0.001; Riboflavina-Amotosaleno p<0.001; Riboflavina-Solvente/detergente p<0.001; Azul de metileno/luz UV-Amotosaleno p=1.000; Azul de metileno/luz UV-Solvente/detergente p=0.168; Amotosaleno-Solvente/detergente p=0.609

Tabla 22. Factor de reducción logarítmico y rango de inactivación alcanzado con cada uno de los métodos de inactivación de patógenos frente a cada arbovirus en plaquetas.

Métodos de inactivación de patógenos												
Arbovirus	Plaquetas PAS/plasma			Platelets en sólo plasma			PLAQUETAS Total†					
	Luz UVC	Riboflavina + Luz UV	Amotosaleno + Luz UVA	p	Luz UVC	Riboflavina + luz UV	Amotosaleno + Luz UVA	p	Luz UVC	Riboflavina + luz UV	Amotosaleno + luz UVA	p
<i>Virus del Barmah Forest</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Virus Bluetongue</i>	-	-	≥6.30	-	-	-	-	-	-	-	≥6.30	-
<i>Virus Chikungunya</i>	6.40 (6.13 - 6.77)	2.10 (1.40 - 3.10)	>6.40 (>5.50 a >6.70)	p=0.004 ^a	-	3.69 (3.64 - 3.73)	5.48 (3.66 - >6.91)	p=0.017	6.40 (6.13 - 6.77)	2.63 (1.40 - 3.73)	5.82 (3.66 - 6.91)	p<0.001 ^f
<i>VFHCC</i>	≥2.50	-	-	-	-	-	-	-	≥2.50	-	-	-
<i>Virus del Dengue</i>	4.92 (4.14 - ≥5.52)	1.56 (1.23 - 1.99)	4.71 (>4.10 - >5.30)	p<0.001 ^b	-	1.17 (0.76 - 1.58)	1.92 (1.00 - 3.01)	p=0.100	4.92 (4.14 - ≥5.52)	1.50 (0.76 - 1.99)	4.03 (1.00 - >4.10)	p<0.001 ^g
<i>VEJ</i>	7.02 (6.56 - 7.40)	-	-	-	-	-	-	-	7.02 (6.56 - 7.40)	-	-	-
<i>Virus de La Crosse</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Virus Mayaro</i>	-	-	>6.90*	-	-	-	-	-	-	-	>6.90*	-
<i>VEMV</i>	-	1.83 (1.61 - 1.99)	-	-	-	-	-	-	-	1.83 (1.61 - 1.99)	-	-
<i>Virus Ross River</i>	>5.13 (>4.51 - 6.05)	≥2.33 (1.78 - ≥3.13)	>5.10*	p=0.057 ^c	-	-	-	-	>5.13 (>4.51 - 6.05)	≥2.33 (1.78 a >3.13)	>5.10	-
<i>Virus Semliki Forest</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Virus Sindbis</i>	5.55	3.20	-	p=0.002	-	-	-	-	5.55	3.20	-	-
<i>Virus Usutu</i>	5.20	-	-	-	-	-	-	-	5.20	-	-	-
<i>VEV</i>	≥6.40	≥6.30	-	p=0.002	-	4.06	-	-	≥6.40	-	-	-
<i>Virus del Nilo Occidental</i>	5.36	≥5.10*	5.49 (>5.10 - >6.00)	p=0.758 ^d	-	5.19 (4.45 - 6.29)	-	-	5.36	5.19 (4.45 - 6.29)	5.49 (>5.10 - >6.00)	p=0.479 ^h
<i>Virus de la fiebre amarilla</i>	≥4.80 (≥4.54 - ≥4.96)	-	5.43 (>5.34 - >5.63)	p=0.012	-	-	5.43 (>5.20 - >5.89)	-	≥4.80 (≥4.54 - ≥4.96)	-	5.43 (>5.20 - >5.89)	p<0.001
<i>Virus Zika</i>	5.00 (4.71 - 5.44)	-	≥4.91 (>4.10 - >5.35)	p=0.100	-	-	>5.15*	-	5.00 (4.71 - 5.44)	-	≥4.91 (>4.10 - >5.35)	p=0.100
FRL total (media balanceada)	≥5.37 (≥2.50 - ≥7.40)	≥2.57 (1.23 - ≥6.30)	≥5.43 (>4.10 - >6.90)	p<0.001 ^e	-	3.86 (0.76 - 6.29)	4.75 (1.00 - >6.91)	p=0.410	5.37 (≥2.50 - ≥7.40)	2.93 (0.76 - 6.29)	5.24 (1.00 - >6.91)	p<0.001 ⁱ

† Plaquetas PAS/plasma + Platelets en medio no especificado (UVC light - Japanese encephalitis virus: 7.02 (6.56 - 7.40); Riboflavina+UV light - Usutu virus: 4.00; Amotosaleno+UVA light - Zika virus: ≥4.40 a >4.60).
 * Datos no incluidos en el análisis estadístico
 VFHCC Virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo; VEJ Virus de la encefalitis japonesa; VEMV Virus de la encefalitis del valle de Murray; VEV Virus de la estomatitis vesicular; FRL Factor de reducción logarítmico, PAS Platelets Aditive Solution, UV Ultravioleta, UVA Ultravioleta A, UVC Ultravioleta C
 a. Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes: p=0.004. Comparación por pares: Riboflavina-Amotosaleno p=0.013; Riboflavina-luz UVC p=0.028; Amotosaleno-luz UVC p=1.000
 b. Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes: p<0.001. Comparación por pares: Riboflavina-Amotosaleno p=0.001; Riboflavina-luz UVC p=0.001; Amotosaleno-luz UVC p=1.000
 c. Prueba de la U de Mann-Whitney para muestras independientes: riboflavina-luz UVC p=0.057
 d. Prueba de la U de Mann-Whitney para muestras independientes: Amotosaleno-luz UVC p=0.758
 e. Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes: p<0.001. Comparación por pares: Riboflavina-Amotosaleno p<0.001; Riboflavina-luz UVC p=1.000
 f. Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes: p<0.001. Comparación por pares: Riboflavina-Amotosaleno p<0.001; Riboflavina-luz UVC p=1.000
 g. Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes: p<0.001. Comparación por pares: Riboflavina-Amotosaleno p<0.001; Riboflavina-luz UVC p=0.223
 h. Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes: p=0.479
 i. Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes: p<0.001. Comparación por pares: Riboflavina-Amotosaleno p<0.001; Riboflavina-luz UVC p<0.001; Amotosaleno-luz UVC p=1.0001

Plan de contingencia. Propuesta de plan de contingencia frente a arbovirus del Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana.

A continuación, abordamos distintos aspectos expuestos en la propuesta de plan de contingencia frente a arbovirus, desde la declaración de los primeros casos autóctonos, a la categorización de los distintos escenarios de riesgo contemplados en la propuesta de plan de contingencia, en función de la situación epidemiológica y posible afectación sobre el estocaje de componentes sanguíneos y la propuesta de medidas a adoptar en cada escenario. La propuesta de plan de contingencia se presenta de forma íntegra anexada al cuerpo de la tesis.

1. Declaración de casos autóctonos en la Comunidad Valenciana

A efectos de toma de decisiones, se considerarán todos aquellos casos notificados a través del Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias, en coordinación con la Unidad de Hemovigilancia, de la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad. No obstante, a modo preventivo y, prevaleciendo el principio de seguridad, se podrán considerar otros casos sospechosos, probables o confirmados, por departamentos e instituciones locales o regionales.

2. Actuación ante la declaración de casos o brote en nuestro medio

Las actuaciones se realizarán siempre siguiendo la normativa española y europea y, siguiendo las recomendaciones del Comité Científico para la Seguridad Transfusional, la Organización Nacional para el Trasplante y otros organismos, instituciones y grupos de trabajo nacionales e internacionales, como el ECDC, la FDA o la AABB.

Para la toma de decisiones, se constituirá y reunirá la Comisión de seguimiento estipulada en el PLAN DE CONTINGENCIA ANTE DESABASTECIMIENTO DE SANGRE del Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana, bajo la coordinación y dirección de la dirección del Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana.

3. *Definición de los distintos niveles de alerta o amenaza.*

En la *tabla 23* exponemos en detalle los distintos niveles de alerta o amenaza en función de determinantes epidemiológicos y su posible repercusión para el estocaje de componentes sanguíneos del centro de transfusión.

Tabla 23. Definición de los distintos niveles de alerta o amenaza.

<p>Sin riesgo, nivel de alerta 0</p> <ul style="list-style-type: none"> – Sin casos en humanos ni en animales. – Sin casos en territorios limítrofes.
<p>Nivel prealerta 1</p> <ul style="list-style-type: none"> – Casos en animales o en humanos en territorios limítrofes.
<p>Nivel prealerta 2</p> <ul style="list-style-type: none"> – Casos en animales en el territorio de la Comunidad Valenciana, pero no en humanos.
<p>Nivel de alerta 1 o verde</p> <ul style="list-style-type: none"> – Caso/s esporádico/s en humanos. <i>Clúster</i> limitado a zona geográfica < 100 km² o a una comarca. – No afectación de área metropolitana >100.000 habitantes (Valencia, Alicante, Elche, Castellón de la Plana). – Si supresión de colectas, no afectación significativa del stock de componentes sanguíneos.
<p>Nivel de alerta 2 o amarillo:</p> <ul style="list-style-type: none"> – <i>Clúster</i> limitado a zona geográfica <500 km² o a un máximo de 3 comarcas. – No afectación de área metropolitana >100.000 habitantes (Valencia, Alicante, Elche, Castellón de la Plana). – Si supresión de colectas, el stock de componentes sanguíneos puede verse comprometido a medio plazo, si no se emplean medidas adicionales.
<p>Nivel de alerta 3 o naranja:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Diversos <i>clústers</i> (mayor de 3) en una misma o distintas provincias. – Afectación de áreas metropolitanas >100.000 habitantes (Valencia, Alicante, Elche, Castellón de la Plana). – Si supresión de colectas, imposibilidad de mantener el stock de componentes sanguíneos a medio plazo, si no se emplean medidas adicionales.
<p>Nivel de alerta 4 o rojo:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Brote epidémico con afectación de amplias regiones de todo el territorio de la Comunidad Valenciana. – Si supresión de colectas, imposibilidad de mantener el stock de componentes sanguíneos a corto plazo, si no se emplean medidas adicionales.
<p>Nivel de alerta 5 o negro:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Extenso brote epidémico con afectación de todo el territorio de la Comunidad Valenciana. – Imposibilidad de mantener el stock de componentes sanguíneos si no se emplean medidas adicionales.

4. Posibles medidas a plantear según el nivel de alerta o amenaza.

En la *tabla 24* presentamos de forma detallada las distintas medidas que podríamos aplicar en función de los distintos niveles de alerta o amenaza definidos previamente.

Tabla 24. Catálogo de distintas medidas a aplicar según nivel de alerta o amenaza.

Nivel 0	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Revisión y, si procede, actualización del Plan de contingencia (al menos 1 vez/año) <input type="checkbox"/> Revisión y, si procede, actualización de material informativo para profesionales/donantes. <input type="checkbox"/> Contacto con casas comerciales para asegurar el suministro de los principales reactivos para cribar mediante pruebas NAT (al menos para virus del Nilo Occidental, virus del Dengue, virus Chikungunya y virus Zika).
Nivel 1	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Medidas referidas en el punto 0. <input type="checkbox"/> Formación del personal sanitario. <input type="checkbox"/> Anamnesis específica durante la entrevista médica. <input type="checkbox"/> Reunión de la comisión de seguimiento. <input type="checkbox"/> Valorar supresión de las colectas en zona de riesgo (radio de 10 km, comarca o comarcas limítrofes). <input type="checkbox"/> Exclusión durante 28 días de los donantes que han pernoctado en la zona afectada. <input type="checkbox"/> Cuarentena de los productos de las donaciones efectuadas en la región afecta en los 14 días previos hasta realización de prueba NAT a partir de seroteca. <input type="checkbox"/> Hemovigilancia post-donación.
Nivel 2	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Formación del personal sanitario. <input type="checkbox"/> Anamnesis específica durante la entrevista médica. <input type="checkbox"/> Reunión de la comisión de seguimiento. <input type="checkbox"/> Supresión de las colectas en zona de riesgo versus inicio de cribado mediante prueba NAT. <input type="checkbox"/> Inactivación de todas las unidades de plasma / plaquetas obtenidas a partir de donaciones en la zona afectada mediante una técnica que haya demostrado adecuada eficacia (si no se realiza cribado del arbovirus implicado mediante prueba NAT, no se dará uso transfusional a los CH obtenidos a partir de las donaciones en zona afectada). <input type="checkbox"/> Exclusión durante 28 días de los donantes que han pernoctado en la zona afectada versus inicio cribado mediante prueba NAT. <input type="checkbox"/> Cuarentena de los productos de las donaciones efectuadas en la región afecta en los 14 días previos hasta realización de prueba NAT a partir de seroteca. <input type="checkbox"/> Hemovigilancia post-donación.
Nivel 3	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Formación del personal sanitario. <input type="checkbox"/> Anamnesis específica durante la entrevista médica. <input type="checkbox"/> Reunión de la comisión de seguimiento. <input type="checkbox"/> Cribado de todas las donaciones obtenidas en zona afectada mediante prueba NAT.

	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Inactivación de todas las unidades de plasma y plaquetas obtenidas a partir de donaciones en la zona afectada. <input type="checkbox"/> No uso de los CH obtenidos de donaciones en zonas afectadas para población sensible: gestantes, pacientes oncohematológicos, inmunodeprimidos, prematuros, recién nacidos y niños. <input type="checkbox"/> Hemovigilancia post-donación.
Nivel 4	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Formación del personal sanitario. <input type="checkbox"/> Anamnesis específica durante la entrevista médica. <input type="checkbox"/> Reunión de la comisión de seguimiento. <input type="checkbox"/> Cribado de todas las donaciones obtenidas en zona afectada mediante prueba NAT. <input type="checkbox"/> Inactivación de todas las unidades de plasma y plaquetas obtenidas a partir de donaciones en la zona afectada. <input type="checkbox"/> No uso de los CH obtenidos de donaciones en zonas afectadas para población sensible: gestantes, pacientes oncohematológicos, inmunodeprimidos, prematuros, recién nacidos y niños. <input type="checkbox"/> Cuarentena de los CH obtenidos en zona afectada hasta que reanalicemos al donante o realicemos de nuevo la anamnesis. <input type="checkbox"/> Uso de repelentes por el personal sanitario. <input type="checkbox"/> Hemovigilancia post-donación.
Nivel 5	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Formación del personal sanitario. <input type="checkbox"/> Anamnesis específica durante la entrevista médica. <input type="checkbox"/> Reunión de la comisión de seguimiento. <input type="checkbox"/> Cribado de todas las donaciones obtenidas en zona afectada mediante prueba NAT. <input type="checkbox"/> Inactivación de todas las unidades de plasma y plaquetas obtenidas a partir de donaciones en la zona afectada. <input type="checkbox"/> Cuarentena de los CH hasta que reanalicemos al donante o realicemos de nuevo la anamnesis. <input type="checkbox"/> Importación de CH desde otras regiones de España no afectadas (uso preferente para población sensible: gestantes, pacientes oncohematológicos, inmunodeprimidos, prematuros, recién nacidos y niños)... <input type="checkbox"/> Uso de repelentes por el personal sanitario. <input type="checkbox"/> Hemovigilancia post-donación.

NAT nucleic acid testing; CH concentrado de hemáties.



Discusión



Discusión

A continuación, discutimos los principales hallazgos obtenidos en cada estudio en relación con las hipótesis y objetivos planteados. Finalmente, realizamos una discusión global y analizamos las limitaciones de nuestro trabajo.

Publicación 1. Giménez-Richarte A et al. Prevalence of Chikungunya, Dengue and Zika viruses in blood donors: a systematic literature review and meta-analysis. Blood Transfus. 2022;20:267-280

La calidad y seguridad de los componentes sanguíneos puede verse comprometida por distintos motivos. La posibilidad de que un donante asintomático, pero infectado, done sangre o componentes sanguíneos es una amenaza relevante para cualquier sistema transfusional. Para comprender la magnitud del problema, es esencial conocer la prevalencia de ARN en donantes de sangre y/o componentes (equivalente a la tasa de donantes virémicos) de cada uno de los principales arbovirus. Nuestra primera publicación reúne, actualiza y sintetiza la prevalencia de ARN del virus Chikungunya, del virus del Dengue y del virus Zika en donantes de sangre y/o componentes sanguíneos. En el caso del virus Chikungunya, la mayor tasa de donantes virémicos la encontramos en el estudio realizado en Puerto Rico durante el año 2014, con un porcentaje del 1,86% y con un pico máximo del 2,08%. Además, los autores observaron que algunos donantes presentaban tasas de viremia equiparables a las de pacientes infectados ($>10^8$ copias/mL.) [79]. También identificamos porcentajes muy elevados en el estudio desarrollado en Tailandia en el año 2009 (1,00%), durante el brote epidémico que afectó a más de 9.000 personas en la provincia de Songkhla y, en el estudio efectuado en la Polinesia Francesa entre los años 2014 y 2015 (0,99%) durante el brote que también afectó a más de 68.000 personas [122,81]. Respecto al virus del Dengue, los porcentajes de prevalencia de ARN son aún mayores: la tasa más alta se alcanzó en el estudio realizado en Arabia Saudí entre los años 2015 y 2016,

llegando a un porcentaje del 5,49% [80]. También encontramos tasas muy altas de prevalencia de ARN de este virus en Madeira (Portugal) entre los años 2012 y 2013, con un porcentaje que alcanza el 2,26% de las donaciones cribadas [126]. Por último, los resultados en cuanto a prevalencia de ARN del virus Zika son similares. Encontramos tasas que alcanzan cifras de hasta el 2,79% de las donaciones analizadas en la Polinesia Francesa o el 2,66% en el estudio efectuado en Brasil, entre los años 2015 y 2016. En este último estudio, se observan niveles de viremia de hasta 124.220 copias/mL ($>10^5$ copias/mL) [81,132].

Por lo tanto, nuestra revisión ha hallado un número relevante de estudios que muestran altas tasas de donantes virémicos durante distintos brotes epidémicos en diversas localizaciones geográficas. El problema no queda restringido a un número limitado de publicaciones ni a áreas geográficas determinadas, si no que se asocia a regiones hiperendémicas o en situación de brote epidémico extenso. Además, es frecuente que un número importante de estos donantes presenten tasas altas de viremia, similares a las que se hallan habitualmente en pacientes infectados.

Tradicionalmente, como muestran distintos estudios realizados en EE.UU., la tasa de donantes virémicos mejor conocida ha sido la del virus del Nilo Occidental [78, 136]. La prevalencia más alta de ARN del virus del Nilo Occidental en donantes de sangre se alcanzó en EE.UU. en el estudio que realizó la *American Red Cross* en muestras de seroteca recogidas durante el año 2002, con un porcentaje del 0,095%. El alto porcentaje de donantes virémicos, junto al importante número de casos de virus del Nilo Occidental transmitidos a través de la transfusión de componentes sanguíneos, implicó que distintos organismos responsables de la donación de sangre, a través de la FDA, iniciasen el cribado del virus en los donantes de sangre mediante prueba NAT [137]. Nuestro estudio recoge tasas mucho más altas de prevalencia de ARN de los tres arbovirus estudiados que los datos publicados para el virus del Nilo Occidental.

Gracias a la utilización de pruebas NAT, se ha minimizado notablemente el riesgo de transmisión de diversos arbovirus. Se estima que en EE.UU. entre los años 2003 a 2014, gracias al cribado mediante prueba NAT, se ha evitado la posible transmisión a través de la transfusión de hasta 4.355 casos de virus del Nilo Occidental [78].

No obstante, no disponemos de pruebas NAT comercializadas para la detección de todos los arbovirus conocidos y, ante la irrupción de un nuevo arbovirus, es presumible que transcurra un tiempo para el desarrollo y la amplia utilización de la prueba. Por otra parte, se estima que el coste del cribado de virus del Nilo Occidental en EE.UU. es de 483.000 a 1.300.000 dólares por año de vida ajustado por calidad – *Quality-Adjusted Life Year (QALY)*, cifra que excede el umbral postulado por algunos autores de 50.000 a 100.000 dólares por *QALY* [14]. Además de ser técnicas no económicas, son complejas, y requieren de una serie de recursos materiales y humanos que no son accesibles en todos los entornos. Los servicios sanitarios de la mayoría de los países no utilizan de forma rutinaria ensayos NAT capaces de detectar estos virus durante el proceso de donación. De hecho, no hallamos ningún estudio realizado en África que utilice este método de cribado. Por último, cuando los ensayos NAT se utilizan en áreas no endémicas o en las que no se producen brotes epidémicos, la prevalencia es prácticamente nula. En consecuencia, es importante seleccionar adecuadamente la población diana en las que se realizan estas pruebas de cribado.

Por otro lado, el conocimiento de la seroprevalencia frente a distintos arbovirus es importante para comprender la exposición de la población en el pasado. Tasas de exposición elevadas podrían correlacionarse con un mayor número de donantes infectados y asintomáticos, capaces de transmitir la infección. Nuestra revisión recoge tasas de seroprevalencias frente a los tres arbovirus muy altas, especialmente en el caso del virus Chikungunya y en el caso del virus del Dengue. Respecto al CHIKV, encontramos la mayor seroprevalencia de anticuerpos IgG en el África subsahariana, con tasas de seroprevalencia que superan el 60% de los donantes cribados

en Ruanda en el año 2015 [95]. En esta región se han registrado periódicamente brotes epidémicos desde la década de 1950. También cabe destacar la alta seroprevalencia observada en las regiones de Beni y Santa Cruz, zonas de Bolivia con condiciones climáticas, ambientales y económicas muy específicas [123]. Encontramos tasas altas de seroprevalencia frente al DENV en regiones hiperendémicas o en regiones donde los estudios se realizaron tras brotes epidémicos extensos. Hasta un total de seis estudios reportan tasas superiores al 90% de donantes cribados en distintas regiones: Guadalupe y Martinica, Bolivia, Filipinas, Puerto Rico, Brasil y República Dominicana [94,123,127-130]. El virus del Dengue ha ocasionado brotes epidémicos desde hace más de 200 años. Esta larga trayectoria epidemiológica se ha traducido en su mayor diseminación geográfica por todo el mundo y en tasas de seroprevalencia generalmente más elevadas. Por último, la prevalencia de anticuerpos IgG frente al ZIKV en donantes de sangre es claramente la más baja de los tres arbovirus estudiados, lo que refleja la diseminación mucho más reciente de este arbovirus, que ha provocado brotes epidémicos relevantes desde el año 2007 aproximadamente. De forma similar a lo que ocurre en el caso del virus Chikungunya, la mayor seroprevalencia se observó en las regiones de Beni y Santa Cruz, en Bolivia [123]. Sin embargo, la seroprevalencia en donantes de sangre africanos es muy baja, lo que indica la limitada transmisión del virus en este continente, en contraposición con lo que observamos para el DENV y el CHIKV.

***Publicación 2.* Giménez-Richarte Á, et al. Transfusion-transmitted arboviruses: Update and systematic review. PLoS Negl Trop Dis. 2022;16:e0010843.**

Hasta el año 2000, la transmisión de arbovirus a través de la transfusión de sangre y/o componentes sanguíneos era algo anecdótico. Únicamente se había comunicado la transmisión de dos casos de virus de la encefalitis transmitida por garrapatas y un caso de virus de la fiebre por garrapatas de Colorado [82,83]. Sin embargo, tras el brote del virus del Nilo Occidental en

EE.UU. en 2002, el número de casos aumentó drásticamente [16]. Identificamos un total de 74 posibles casos de infecciones por arbovirus transmitidas a través de la transfusión, involucrando hasta un total de 10 arbovirus: virus del Nilo Occidental, virus del Dengue, virus zika, virus de la vacuna de la fiebre amarilla, virus de la encefalitis transmitida por garrapatas, virus de la encefalitis japonesa, virus Powassan, virus de la encefalitis de St. Louis, virus Ross River y virus de la fiebre por garrapatas de Colorado. Nuestro análisis reveló que todos los componentes sanguíneos estaban implicados en la transmisión de casos a través de la transfusión de componentes sanguíneos: sangre total, concentrados de hematíes, unidades de plaquetas, plasma fresco congelado y granulocitos. Sin embargo; se observó que la transmisión a través de transfusiones de plaquetas era mayor en el caso del virus del Dengue, en comparación con la transmisión de otros arbovirus, como el virus del Nilo Occidental. Este hallazgo podría estar relacionado con ciertos indicios de tropismo del virus del Dengue frente a las plaquetas o al menos frente a algunos de sus componentes, como la glicoproteína Ib (CD42b) [138].

La transmisión de los distintos arbovirus provocó sintomatología en el receptor en el 63,5% de los casos notificados y resultó mortal en el 18,9% de los mismos. Trece de los catorce casos mortales se produjeron tras la transmisión del virus del Nilo Occidental. Al evaluar las principales características clínicas y epidemiológicas de los receptores de los componentes contaminados, observamos que más del 50% de los pacientes afectados presentaban condiciones clínicas que permitían su clasificación como inmunodeprimidos. Por ello, la transmisión de arbovirus a través de la sangre o de componentes sanguíneos, podría considerarse una mayor amenaza para esta parte de la población.

La plausibilidad de los casos referida por los propios autores de las publicaciones fue de “confirmada” para el 50% de las publicaciones. Sin embargo, la confirmación inequívoca de que la infección por el arbovirus ha sido provocada por su transmisión a través de la transfusión de sangre o componentes sanguíneos presenta dificultades. Para concluir de forma inequívoca que

una infección se transmitió a través de una transfusión sería necesario demostrar: en primer lugar, que el agente infeccioso se encontraba en muestras del donante o en otros componentes sanguíneos obtenidos a partir de la misma donación, que el receptor no estaba infectado antes de recibir la transfusión y, por último, que el virus no se transmitió a través de un vector. Esto es especialmente complicado en zonas endémicas, donde la población está expuesta a picaduras de vectores (principalmente mosquitos), con la posible excepción de aquellos pacientes ingresados en unidades específicas “libres de mosquitos” como las unidades especializadas en trasplantes y unidades de cuidados intensivos. El análisis filogenético podría ser relevante para excluir la hipótesis de la transmisión a través de la transfusión, pero si el donante y el receptor residen en la misma área geográfica, una misma secuencia genética puede no ser suficiente para confirmar esta vía de transmisión [139]. Por lo tanto, no es sencillo definir de forma concluyente un caso como producido por transmisión transfusional.

De forma complementaria a la identificación y selección de los casos de transmisión de arbovirus a través de la transfusión de sangre o componentes sanguíneos, nuestra revisión identificó 18 arbovirus adicionales que podrían ser una amenaza para la seguridad transfusional en el futuro, por haberse documentado su transmisión a través de otras vías de transmisión directas, no vectoriales, como el trasplante de órgano sólido, la transmisión materno-fetal, el contacto directo con sangre contaminada o, por su seroprevalencia en donantes de sangre. Son los siguientes: virus Barmah Forest, virus Chikungunya, virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, virus de la encefalitis equina del este, virus de Heartland, virus de Jamestown Canyon, virus de La Crosse, virus Mayaro, virus de la encefalitis del valle de Murray, virus O'nyong'nyong, virus de la fiebre del valle del Rift, virus SFTS, virus Sindbis, virus Tahyna, virus Toscana, virus de la encefalitis equina de Venezuela, virus de la estomatitis vesicular y virus de la encefalitis equina oriental. Además, podríamos considerar que, algunos de estos arbovirus suponen un riesgo mayor, porque ya se ha documentado su transmisión a través de vías directas y, además, por su seroprevalencia ya conocida en donantes de sangre. Estos arbovirus son los siguientes: Virus

chikungunya, virus hemorrágico de Crimea-Congo, virus de la encefalitis equina oriental, virus Heartland y virus Jamestown Canyon.

Por lo tanto, nuestra revisión ha recopilado un número importante de arbovirus ya involucrados en casos de transmisión transfusional y, además, hemos identificado un número relevante de otros arbovirus que, en el futuro, pueden verse involucrados también en casos de transmisión a través de la transfusión de sangre y/o componentes.

Publicación 3. Giménez-Richarte Á, et al. Pathogen inactivation methods to prevent transfusion-transmissible arboviruses: A systematic review and meta-analysis. Trop Med Int Health. 2023;28:262-274.

Ante la irrupción en nuestro medio de un brote epidémico provocado por un arbovirus, puede que la aplicación de medidas únicamente reactivas no sea suficiente. De hecho, en nuestra segunda publicación recogíamos un caso de transmisión de virus del Nilo Occidental en EE.UU., a pesar de que la donación fue cribada mediante prueba NAT en muestra individual, en un donante con carga viral muy baja [97]. En este escenario, los métodos de inactivación de patógenos podrían jugar un papel determinante para mejorar la seguridad de nuestros sistemas de transfusión. Nuestra revisión reúne y sintetiza la evidencia científica disponible sobre la reducción de la carga viral que consigue cada método de inactivación de patógenos frente a cada arbovirus.

Globalmente, podemos afirmar que los métodos de inactivación de patógenos consiguen adecuadas reducciones de la carga viral frente a los principales arbovirus. Hasta para un total de 13 arbovirus al menos un método de inactivación de patógenos consigue una reducción logarítmica de la carga viral definida como adecuada u óptima ($FRL \geq 4\log_{10}$): virus bluetongue, virus Chikungunya, virus del Dengue, virus de la encefalitis japonesa, virus Mayaro, virus Ross river, virus Semliki Forest, virus Sindbis, virus Usutu, virus de la estomatitis vesicular, virus del

Nilo Occidental, virus de la fiebre amarilla y virus Zika. Frente al resto de arbovirus únicamente se ha demostrado una FRL parcial o intermedia ($FRL < 4 \log_{10}$): virus Barmah Forest, virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, virus La Crosse y virus de la encefalitis del valle de Murray. Sin embargo, los resultados de nuestra revisión muestran que no todos los métodos de inactivación consiguen la misma reducción de la carga viral, ni la inactivación que consiguen es equivalente frente a todos los arbovirus, ni es uniforme entre los distintos tipos de componentes sanguíneos. En general, los datos muestran que los FRLs conseguidos con riboflavina + luz UV (Mirasol®) son inferiores a los conseguidos con el resto de los MIPs estudiados: amotosaleno + luz UVA, azul de metileno + luz visible/luz UVC, solvente/detergente, amustalina y PEN110. Aunque los resultados con solvente/detergente, amustalina (INTERCEPT) y PEN110 (Inactine) están limitados por su reducido tamaño muestral. También observamos que los FRLs alcanzados son significativamente inferiores en plaquetas en comparación con el plasma o los hematíes. Este aspecto es importante, teniendo en cuenta la corta caducidad de las unidades de plaquetas y, por lo tanto, la imposibilidad de tomar medidas como cuarentenar las unidades de plaquetas y volver a analizar al donante, antes de liberarlas para su uso transfusional.

Al estudiar y clasificar los FRLs alcanzados por cada MIP, los resultados con amotosaleno + luz UVA (INTERCEPT), THERAFLEX, solvente/detergente, amustalina (INTERCEPT) y PEN110 son, en general, adecuados u óptimos ($FRL \text{ medio} \geq 4$ o ≥ 6 , respectivamente). De nuevo, los FRL alcanzados con riboflavina + luz UV son inferiores a los conseguidos con el resto de los MIPs para inactivar la mayoría de los arbovirus estudiados y sólo consigue resultados no inferiores en el caso de los virus Usutu, el virus de la estomatitis vesicular y el virus del Nilo Occidental.

En cualquier caso, destaca la falta de datos publicados sobre la eficacia de distintos MIPs frente a múltiples arbovirus. Como ejemplos, observamos que, frente al virus de la encefalitis japonesa, sólo se dispone de datos de THERAFLEX; frente al virus de La Crosse, únicamente hallamos resultados de Mirasol en plasma y, frente al virus Mayaro, sólo encontramos datos de

amotosaleno + luz UVA (Intercept). Únicamente tenemos datos disponibles del FRL conseguido con los tres métodos principales (Mirasol, amotosaleno + luz UVA y THERAFLEX) frente a cinco arbovirus: Virus Chikungunya, Virus Dengue, Virus Ross River, Virus del Nilo Occidental y Virus Zika.

Un análisis en profundidad del FRL conseguido con cada MIP en función del componente sanguíneo sobre el que se aplica, confirmó que, en plasma, Mirasol obtiene un FRL inferior al que obtienen el resto de MIPs, mientras que el método que utiliza solvente/detergente muestra los mejores resultados globales. En plaquetas, Mirasol también obtiene peores resultados que el resto de métodos; sin embargo, muestra una inactivación adecuada para el virus del Nilo Occidental. Respecto a los hematíes y sangre total, tanto amustalina (INTERCEPT) como PEN110 (Inactine) consiguen resultados adecuados u óptimos contra diferentes arbovirus, incluidos el virus Chikungunya y el virus del Dengue.

Observamos que el FRL conseguido con cada MIP varía según el arbovirus y el componente sanguíneo sobre el que se aplica. Por lo tanto, durante un brote epidémico lo ideal sería que el centro de transfusión o de procesamiento adaptase el método de inactivación utilizado en función del arbovirus causante del brote. Por ejemplo, en el caso de un brote epidémico provocado por el virus Chikungunya, el virus del Dengue o el virus Zika, THERAFLEX o amotosaleno + luz UVA (Intercept) podrían ser preferibles a Mirasol, mientras que, frente al virus del Nilo Occidental, Mirasol podría ser una opción adecuada. Sin embargo, los centros de transfusión de sangre suelen disponer de una sola técnica validada, lo que significa que la técnica que consigue el mayor FRL podría no aplicarse durante el brote epidémico. Además, no todos los MIPs están actualmente disponibles para su uso (por ejemplo, THERAFLEX - UV para plaquetas y PEN110 - Inactine). En esa misma línea, sería deseable disponer lo antes posible de MIPs para la inactivación de arbovirus en hematíes y sangre total, fuera de estudios o ensayos clínicos.

Otro aspecto relevante es el económico. En un estudio reciente, Grégoire et al. evaluaron los costes y los años de vida ajustados por calidad asociados a la aplicación de amotosaleno + luz UVA en plaquetas y plasma en un escenario de transmisión de virus del Nilo Occidental. El coste estimado de la aplicación de amotosaleno + luz UVA en plasma fue de 94,75 dólares por unidad de plasma y de 133,67 dólares por unidad de plaquetas (dosis de adulto). La relación coste-efectividad en un escenario de transmisión media sería de 7.469.167 USD por QALY ganado y en un escenario de transmisión alta, de 6.652.769 USD por QALY ganado [140].

Sin embargo, a pesar del coste, si aplicamos criterios estrictos de selección de donantes (incluida una anamnesis rigurosa para recopilar información sobre viajes, exposición y sintomatología), utilizamos como cribado pruebas NAT y, empleamos un método de inactivación que haya demostrado alcanzar al menos un $FRL \geq 4 \log_{10}$, probablemente podamos afirmar que el componente sanguíneo es suficientemente seguro.

Discusión global

En los últimos 20 años se han expandido por todo el planeta distintos arbovirus, provocando multitud de brotes epidémicos extensos y constituyendo en la actualidad una de las principales amenazas para la seguridad pública global. Esta expansión y el aumento en el número de brotes se ha relacionado con factores climáticos, provocados directamente por el calentamiento global y, con factores no climáticos. Los cambios climáticos podrían afectar directamente a los distintos virus, alterando su ciclo de vida y de reproducción e, indirectamente, modificando su interacción con vectores y hospedadores. Entre los factores no climáticos, son múltiples los determinantes que han propiciado la expansión de los arbovirus: el cambio en el uso de los patrones de la tierra, con la sustitución de la agricultura tradicional por patrones basados en agricultura extensiva e intensiva, con sobreexplotación de recursos, incluidos los recursos hídricos; la urbanización de entornos rurales y, en consecuencia, el crecimiento de las zonas perimetrales de las ciudades,

de forma no controlada y sin dotar a estas zonas de reciente crecimiento de unos servicios apropiados de higiene y salubridad; el mayor desplazamiento de poblaciones, tanto migraciones, como viajes nacionales e internacionales. Estos cambios en los patrones de interacción entre el ser humano y la naturaleza han facilitado el contacto entre los distintos arbovirus, sus vectores y hospedadores. Todo este conjunto de cambios ha provocado que, los arbovirus, que eran originarios de regiones tropicales y subtropicales, se hayan expandido globalmente, afectando a amplias regiones a nivel mundial. Por lo tanto, actualmente, constituyen una grave amenaza para la salud global [141].

El número de nuevos agentes infecciosos emergentes no ha dejado de crecer en los últimos años. Se estima que entre los años 1940 y 2004 se han descubierto una media de 5,3 nuevos virus cada año [142]. Además, se desconocen muchos aspectos relevantes de estos nuevos virus, como es el caso del virus SFTS, que ya ha originado diversas muertes en Corea del Sur [143].

Para que un nuevo agente infeccioso sea considerado como una amenaza para la seguridad transfusional debe cumplir una serie de condiciones. La primera condición es que el agente infeccioso debe estar presente en la sangre del donante durante una fase en la que el donante se encuentre asintomático. En segundo lugar, el agente infeccioso debe sobrevivir al procesamiento y almacenamiento de la sangre. Por último, al transmitirse a través de la transfusión de sangre y/o componentes sanguíneos, debe provocar sintomatología reconocible en el receptor infectado [44].

Como hemos desarrollado a lo largo de nuestro trabajo, los arbovirus cumplen ampliamente con estas condiciones. En nuestra primera revisión hallamos múltiples estudios que mostraban tasas altas de viremia de los tres arbovirus estudiados (virus Chikungunya, virus del Dengue y virus Zika) en el cribado efectuado durante distintos brotes epidémicos. De hecho, los porcentajes de donantes de sangre virémicos eran notablemente superiores a los encontramos para el virus del Nilo Occidental durante el periodo de máxima incidencia del brote epidémico que tuvo lugar en

EE.UU. durante los años 2002 a 2003. Los datos relativos a la prevalencia de ARN de los tres arbovirus, junto a la extensa seroprevalencia de anticuerpos de tipo IgG frente a los mismos, indican que los arbovirus está presentes en la sangre de un considerable número de donantes asintomáticos cuando se produce un brote epidémico extenso. Respecto a la segunda condición, nuestra segunda revisión muestra numerosos casos de transmisión de hasta diez arbovirus distintos a través de la transfusión de sangre o componentes sanguíneos. La transmisión de los arbovirus es un indicador indirecto de que los arbovirus sobreviven al procesamiento y almacenamiento en los distintos componentes sanguíneos. Además, en esta línea, ya se han publicado algunos trabajos que muestran cómo el virus Zika sobrevive en concentrados de hematíes almacenados en condiciones estándar al menos hasta 42 días y, además, manteniendo niveles de carga viral constantes [144].

Por último, nuestra revisión ha recogido un amplio número de casos de transmisión de distintos arbovirus a través de la transfusión de componentes que se acompañan de sintomatología y, por lo tanto, de enfermedad identificable en los receptores de la sangre. La transmisión ha provocado, incluso, el fallecimiento de 14 pacientes. Por lo tanto, los arbovirus, cumplen ampliamente con las tres condiciones que hemos expuesto previamente para ser consideramos como una amenaza para la seguridad transfusional.

Ante un brote epidémico provocado por un arbovirus los centros de transfusión pueden aplicar distintas medidas de tipo reactivo. Sin embargo, estas medidas no eliminan completamente el riesgo de transmisión del arbovirus a través de la transfusión de componentes sanguíneos. Para aproximarnos al llamado “riesgo cero”, es preciso utilizar estrategias proactivas como los métodos de inactivación de patógenos. En nuestra tercera publicación mostramos detalladamente la reducción de la carga viral que consigue cada método de inactivación frente a cada arbovirus. En general, podemos afirmar que los métodos de inactivación de patógenos consiguen adecuadas reducciones de la carga viral frente a la mayoría de los principales

arbovirus. Sin embargo, la reducción de la carga viral es heterogénea. Esta información es fundamental en el caso de que se produzca un brote epidémico en nuestro medio. Gracias a nuestra revisión, podemos conocer de forma accesible y detallada si el método de inactivación de patógenos que utilizamos en nuestro centro es el más eficaz frente al arbovirus que provoca el brote.

Tras completar nuestro trabajo, hemos caracterizado en detalle el riesgo que suponen los distintos arbovirus para la seguridad de nuestro sistema de transfusión. Disponemos de información actualizada sobre la epidemiología de los distintos vectores en España y la Comunidad Valenciana, conocemos la tasa de prevalencia de ARN y la seroprevalencia de los principales arbovirus, datos epidemiológicos y clínicos de todos los casos notificados de transmisión de arbovirus a través de la transfusión de sangre y/o componentes y, por último, conocemos la reducción de la carga viral que consigue cada método de inactivación de patógenos frente a cada arbovirus. Ver *tabla 25*.

Cada centro de transfusión tiene la responsabilidad de evaluar individualmente el riesgo que suponen los arbovirus para su funcionamiento. Además, tenemos el deber de tomar medidas proactivas antes de que se produzca un brote epidémico en nuestro entorno: debemos preparar planes de contingencia específicos, crear material informativo para profesionales, donantes y servicios de transfusión, realizar formación específica sobre arbovirus, debemos tener validadas pruebas de detección NAT frente a los principales arbovirus y, también debemos tener validados métodos de inactivación que hayan mostrado una adecuada reducción de la carga viral frente a los arbovirus más relevantes.

No podemos obviar las desigualdades que existen entre los distintos sistemas de salud entre los países considerados desarrollados y aquellos con un nivel medio o bajo de desarrollo. Nuestro trabajo propone que los centros de transfusión utilicen todos los recursos a su alcance, utilizando en caso de brote epidémico pruebas NAT y métodos de inactivación de patógenos.

Sin embargo, no podemos olvidar que estas técnicas no son accesibles en regiones sin recursos ni implicación de sus autoridades y, habitualmente, estas regiones geográficas son las más castigadas por los distintos arbovirus. Por lo tanto, si los distintos organismos internacionales responsables no toman conciencia, las desigualdades en salud seguirán creciendo entre regiones.

Los centros y servicios de transfusión, organismos e instituciones, organizaciones científicas y resto de profesionales, debemos ser plenamente conscientes de que los arbovirus son una amenaza real para nuestros sistemas de salud. Probablemente, en los próximos años asistiremos a la irrupción de brotes epidémicos cada vez más extensos y frecuentes en nuestro territorio y a la notificación de casos de transmisión de nuevos arbovirus a través de la transfusión de componentes sanguíneos. El estudio de su epidemiología y el conocimiento de la eficacia de las medidas que adoptamos es imprescindible para garantizar que nuestros componentes sanguíneos siguen siendo suficientemente seguros.

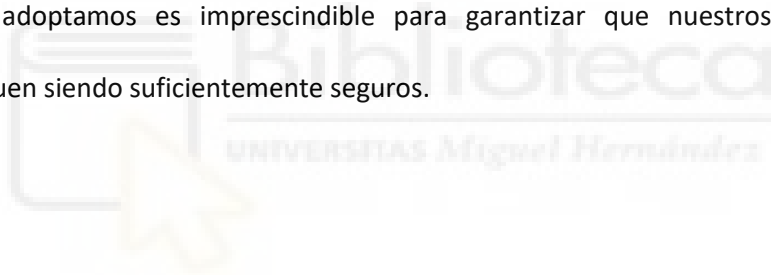


Tabla 25. Análisis de los principales arbovirus como amenaza para nuestro sistema transfusional

Arbovirus	Vector en España y en la CV	Casos autóctonos en España y en la CV	Prevalencia más alta de ARN en donantes	Transmisión a través de la transfusión	Transmisión por otras vías directas (no vectoriales)	Prueba NAT disponible en España	Máximo FRL alcanzado - métodos de inactivación de patógenos
Virus del Nilo Occidental	Sí en España*. <i>A. albopictus</i> en toda la CV*. <i>Culex pipiens</i> en Alicante.	Sí en España*. En CV 1 caso caballo Castellón y 1 caso caballo Valencia.	Sí. 0,095% EE.UU. 2002	Sí. 42 casos.	Sí. Trasplante de órgano sólido y transmisión vertical.	Sí. RT-PCR y multiplex.	PL: $\geq 6.80 \log_{10}$. Intercept. PQ: $5.49 \log_{10}$. Intercept. CH: $> 5.82 \log_{10}$. Inactive.
Virus del dengue	Sí. <i>A. albopictus</i> en toda la CV*	Sí en España*. No en la CV.	Sí. 5,49% Arabia Saudí 2015-2016	Sí. 18 casos.	Sí. Por contacto directo con sangre, trasplante de órgano sólido, T.P.H. y transmisión vertical.	Sí. RT-PCR y multiplex.	PL: $> 6.60 \log_{10}$. S/D. PQ: $4.92 \log_{10}$. Theraflex. CH: $> 6.61 \log_{10}$. Intercept.
Virus Chikungunya	Sí. <i>A. albopictus</i> en toda la CV*	No	Sí. 1,86% Puerto Rico 2014.	No.	Sí. Por contacto directo con sangre y transmisión vertical.	Sí. RT-PCR y multiplex.	PL: $\geq 4.77 \log_{10}$. Intercept. PQ: $6.40 \log_{10}$. Theraflex. CH: $6.54 \log_{10}$. Intercept.
Virus Zika	Sí. <i>A. albopictus</i> en toda la CV*	No	Sí. 2,79% Polinesia Francesa 2013-2014	Sí. 3 casos.	Sí. Por contacto directo con sangre y transmisión vertical.	Sí. RT-PCR y multiplex.	PL: $\geq 6.78 \log_{10}$. S/D. PQ: $5.00 \log_{10}$. Theraflex. CH: $5.50 \log_{10}$. Intercept.
Virus de la fiebre amarilla	Sí. <i>A. albopictus</i> en toda la CV*	No	No disponible	Sí. 3 casos [†]	Sí. Transmisión vertical.	Sí. RT-PCR y multiplex.	PL: $\geq 4.77 \log_{10}$. Theraflex. PQ: $5.43 \log_{10}$. Intercept. CH: No disponible.
Virus de la fiebre hemorrágica de Crimea Congo	Sí en España*. <i>H. marginatum</i> en Alicante	Sí en España*. No en la CV.	No disponible	No.	Sí. Por contacto directo con sangre y transmisión vertical.	Sí. RT-PCR.	PL: $\geq 3.20 \log_{10}$. Theraflex. PQ: $\geq 2.50 \log_{10}$. Theraflex. CH: No disponible.
Virus de la encefalitis transmitida por garrapatas	Sí en España*. No en la CV.	Sí en España*. No en la CV.	No disponible	Sí. 2 casos.	Sí. Por contacto directo con sangre y trasplante de órgano sólido	Sí. RT-PCR y multiplex.	PL: No disponible. PQ: No disponible. CH: No disponible.
Virus de la encefalitis japonesa	Sí <i>A. japonicus</i> en y <i>Culex pipiens</i> en España*. <i>Culex pipiens</i> en Alicante.	No	No disponible	Sí. 2 casos.	Sí. Transmisión vertical.	Sí. RT-PCR.	PL: $\geq 6.59 \log_{10}$. Theraflex. PQ: $7.02 \log_{10}$. Theraflex. CH: No disponible.

* Ver distribución de los vectores y los casos notificados en España.

CV Comunidad Valenciana; NAT: nucleic acid test; RT-PCR: Real time polymerasa chain reaction; FRL factor de reducción logarítmico; PL plasma; PQ plaquetas; CH concentrado de hemáticos

Limitaciones

Nuestro trabajo presenta distintas limitaciones directamente relacionadas con cada una de nuestras publicaciones.

Publicación 1. Giménez-Richarte A et al. Prevalence of Chikungunya, Dengue and Zika viruses in blood donors: a systematic literature review and meta-analysis. Blood Transfus. 2022;20:267-280

La principal limitación de nuestra primera revisión es la amplia heterogeneidad entre los estudios seleccionados. Esta heterogeneidad se ve reflejada en estadísticos I^2 superiores al 75%. Esta amplia variabilidad viene determinada por la heterogeneidad de las pruebas de cribado utilizadas, con distintas sensibilidades y especificidades, ocasionalmente no óptimas, sobre todo en el caso de las pruebas *in house*. La variabilidad también viene determinada por la realización de estudios en poblaciones hiperendémicas o en situación de brotes epidémicos frente a la realización de cribado en poblaciones de control o sin un número relevante de casos.

Otra limitación relevante de los estudios de seroprevalencia es la reactividad cruzada que presentan distintos arbovirus. En la mayoría de los estudios de seroprevalencia no se realizan estudios de neutralización. Esta dificultad se ilustra en el estudio publicado por Clements et al., donde los autores realizan cribado de anticuerpos de tipo IgG frente al virus Chikungunya. De las 522 donaciones positivas, se realizó estudio de neutralización sobre 24 muestras, obteniéndose en 23 de ellas títulos de anticuerpos más altos frente al virus O'nyong'nyong que frente al virus Chikungunya. Por lo tanto, cuando no se utilizan técnicas de neutralización, los estudios de seroprevalencia deben interpretarse con cautela [145].

Otra limitación, de carácter metodológico, es que la revisión y selección de artículos no se realizó por pares, sino que, por motivos logísticos, la realizó un único autor. Por otra parte, no podemos descartar la existencia de un sesgo de publicación, habiéndose obviado la comunicación de aquellos resultados con tasas de prevalencia muy bajas.

Publicación 2. Giménez-Richarte Á, et al. **Transfusion-transmitted arboviruses: Update and systematic review.** *PLoS Negl Trop Dis.* 2022;16:e0010843.

La principal limitación de nuestra revisión es la inherente dificultad para confirmar la plausibilidad de la transmisión del arbovirus a través de la transfusión. En nuestro trabajo, reflejamos la plausibilidad que los propios autores recogen en los estudios individuales. Sin embargo, en las publicaciones no se explican qué criterios siguieron los autores. Por lo tanto, los criterios probablemente fueron variables.

De forma contraria, en regiones en situación de brote epidémico o áreas hiperendémicas, con un alto número de casos del arbovirus implicado y, sobre todo, en regiones no desarrolladas o en vías de desarrollo, es esperable que un determinado número de casos transmitidos a través de la transfusión de sangre y/o componentes sanguíneos pasen desapercibidos y, finalmente, se cataloguen como casos provocados por transmisión vectorial.

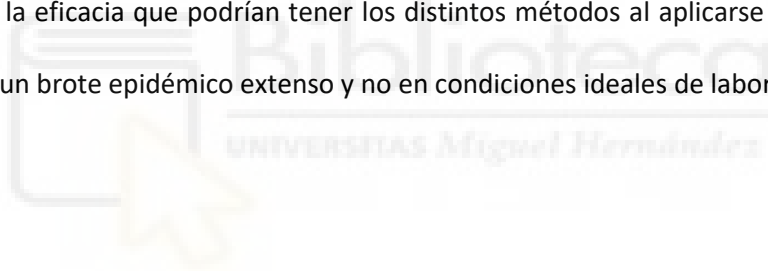
Tampoco podemos obviar que nuestra revisión recoge únicamente los casos publicados. Por lo tanto, es posible la existencia de otros casos de arbovirus transmitidos a través de la transfusión de componentes sanguíneos no recogidos en la literatura científica.

Publicación 3. Giménez-Richarte Á, et al. **Pathogen inactivation methods to prevent transfusion-transmissible arboviruses: A systematic review and meta-analysis.** *Trop Med Int Health.* 2023;28:262-274.

Nuestra revisión presenta diversas limitaciones. La primera limitación relevante es que en múltiples estudios el factor de reducción logarítmico que consigue cada método de inactivación viene condicionado fundamentalmente por el título preinactivación, debido a que los autores utilizan títulos preinactivación no suficientemente altos y, tras la inactivación, se alcanza el límite inferior de detección del laboratorio. Esta limitación, condiciona que en distintos estudios no se demuestren mayores FRLs.

Otra limitación relevante es el hecho de que únicamente 3 de las 59 publicaciones seleccionadas se refiere explícitamente que todos los autores están libres de conflictos de interés. En la gran mayoría de estudios este aspecto se omite o varios de los autores son empleados de las propias compañías que han desarrollado los métodos de inactivación. Además, al evaluar la calidad metodológica de las publicaciones incluidas en la revisión, ningún estudio obtiene la máxima puntuación (la puntuación máxima es de 14 puntos sobre un total de 18 puntos). Por lo tanto, es necesaria la realización de estudios independientes, de mayor calidad metodológica y con mayores tamaños muestrales.

Por otra parte, debemos ser conscientes de que todos los estudios evalúan la eficacia de los distintos métodos de inactivación de patógenos frente a los distintos arbovirus *in vitro*. No disponemos de ensayos clínicos que demuestren la eficacia de los métodos *in vivo*. Además, desconocemos la eficacia que podrían tener los distintos métodos al aplicarse en condiciones reales durante un brote epidémico extenso y no en condiciones ideales de laboratorio.



Implicaciones para la salud pública – reflexiones finales

A lo largo de la tesis doctoral hemos demostrado que los arbovirus constituyen ya una amenaza para nuestro sistema transfusional y para la salud pública por distintos motivos: la presencia de vectores en nuestro medio, la notificación de casos autóctonos en nuestro entorno, el aumento notable de casos transmitidos a través de la transfusión de sangre y/o componentes en los últimos 20 años y, por las altas tasas de prevalencia de ARN de los principales arbovirus reportadas durante brotes epidémicos extensos.

Para hacer frente a esta amenaza es fundamental la implicación de múltiples agentes y organismos y la toma de medidas complementarias a las que podemos aplicar desde un centro de transfusión. Medidas como las pruebas NAT o los métodos de inactivación de patógenos tienen un coste económico elevado y, quizás, su aplicación sólo tiene sentido si desde otros ámbitos se aplican medidas más amplias, como las medidas de control epidemiológico y erradicación de vectores. En zonas de máximo riesgo, por sus características medioambientales, debe monitorizarse la presencia de los principales vectores transmisores de arbovirus y, principalmente durante las estaciones de riesgo, deben aplicarse medidas para su eliminación. En esta línea, es fundamental la vigilancia y tratamiento de aguas estancadas, fuentes, embalses y otros medios de regadío, la adecuación en la canalización y distribución de otros recursos hídricos y la mejora de las condiciones de higiene y salubridad de todas las zonas pobladas.

El uso intensivo que estamos realizando de forma global de los recursos de nuestro planeta tiene múltiples consecuencias negativas: desde cambios climáticos provocados por el calentamiento global, a desigualdades económicas y de salud cada vez más acrecentadas. Estas circunstancias han provocado que, enfermedades endémicas de zonas tropicales, se hayan diseminado globalmente y, en la actualidad, constituyan un problema para la salud pública global. Necesitamos recursos e implicación de las autoridades nacionales e internacionales competentes para tratar de revertir esta situación antes de que sea irreversible.

Los centros de transfusión debemos ser conscientes de las nuevas amenazas que se plantean. Tenemos el deber de conocer la epidemiología de los distintos agentes emergentes, pero, además, tenemos la obligación de investigar y desarrollar evidencia científica de calidad sobre las distintas medidas que podemos adoptar. Todo el esfuerzo que realicemos repercutirá positivamente en la mejora de la seguridad de nuestros componentes sanguíneos y, en última instancia, en el cuidado de la salud de nuestros pacientes.





Conclusiones



Conclusiones

1. Durante distintos brotes epidémicos extensos provocados por los principales arbovirus, el porcentaje de donantes virémicos asintomáticos es elevado. La tasa alcanza el 5,5% para el virus del Dengue, el 2,8% para el virus Zika y el 1,9% para el virus Chikungunya.
2. En múltiples regiones geográficas hiperendémicas o en regiones en las que se han producido brotes epidémicos extensos, las tasas de seroprevalencia en donantes de sangre y/o componentes sanguíneos, frente a los principales arbovirus, son muy elevadas, superando el 90% frente al virus del Dengue, el 60% frente al virus Chikungunya y el 25% frente al virus Zika.
3. Desde el año 2002 el número de casos publicados de arbovirus transmitidos a través de la transfusión de sangre y/o componentes sanguíneos se ha incrementado de forma muy relevante, alcanzándose la cifra de hasta 74 casos. Los principales arbovirus implicados son el virus del Nilo Occidental y el virus del Dengue y destaca la identificación de nuevos arbovirus, como el virus Powassan, el virus Zika o el virus de la encefalitis de St. Louis.
4. Se han identificado arbovirus adicionales que podrían suponer una amenaza para la seguridad transfusional, destacando principalmente el virus Chikungunya, el virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, el virus de la encefalitis equina oriental, el virus Heartland y el virus Jamestown Canyon.
5. Los métodos de inactivación de patógenos consiguen adecuadas reducciones de la carga viral frente a la mayoría de arbovirus como el virus Chikungunya ($>6.54\log_{10}$ – amustalina), el virus del Dengue ($>6.61\log_{10}$ – amustalina), el virus del Nilo Occidental ($\geq 5.86\log_{10}$ – amotosaleno + luz UVA) y el virus Zika ($\geq 6.78\log_{10}$ – solvente/detergente).
6. La reducción de la carga viral varía en función del tipo de método de inactivación, el componente sanguíneo y el arbovirus frente al que se aplica cada método de inactivación. Riboflavina + luz

UV consigue factores de reducción logarítmica inferiores a los que consiguen el resto de métodos, frente a todos los principales arbovirus, con la excepción del virus del Nilo Occidental.

7. En la propuesta de Plan de Contingencia frente a arbovirus del Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana definimos 2 niveles de prealerta y 5 niveles de alerta y establecemos las posibles medidas a aplicar en cada uno de los escenarios.





Referencias



Referencias

1. Rodríguez M. Se llamaba a sí mismo, con orgullo, "hijo de Olavarría". El Popular. 2015. [Online] Disponible en: <https://www.elpopular.com.ar/nota/-216073/2015/08/se-llamaba-a-si-mismo-con-orgullo-hijo-de-olavarria> [Acceso: 22 de febrero de 2023]
2. Kaur G, Kaur P. Syphilis testing in blood donors: an update. *Blood Transfus*. 2015;13(2):197-204. doi:10.2450/2014.0146-14
3. Perkins HA, Busch MP. Transfusion-associated infections: 50 years of relentless challenges and remarkable progress. *Transfusion*. 2010;50(10):2080-2099. doi:10.1111/j.1537-2995.2010.02851.x
4. Dean CL, Wade J, Roback JD. Transfusion-Transmitted Infections: an Update on Product Screening, Diagnostic Techniques, and the Path Ahead. *J Clin Microbiol*. 2018;56(7):e00352-18. Published 2018 Jun 25. doi:10.1128/JCM.00352-18
5. Chambers RW, Foley HT, Schmidt PJ. Transmission of syphilis by fresh blood components. *Transfusion*. 1969;9(1):32-34. doi:10.1111/j.1537-2995.1969.tb04909.x
6. Niederhauser C. Reducing the risk of hepatitis B virus transfusion-transmitted infection. *J Blood Med*. 2011;2:91-102. doi:10.2147/JBM.S12899
7. Kuo G, Choo QL, Alter HJ, et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science*. 1989;244(4902):362-364. doi:10.1126/science.2496467
8. Centers for Disease Control. Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1981;30(21):250-252.
9. Centers for Disease Control. Pneumocystis carinii pneumonia among persons with hemophilia A. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1982;31(27):365-367.
10. Busch MP, Young MJ, Samson SM, et al. Risk of human immunodeficiency virus (HIV) transmission by blood transfusions before the implementation of HIV-1 antibody screening. The Transfusion Safety Study Group. *Transfusion*. 1991;31(1):4-11. doi:10.1046/j.1537-2995.1991.31191096183.x
11. Stoto MA. The precautionary principle and emerging biological risks: lessons from swine flu and HIV in blood products. *Public Health Rep*. 2002;117(6):546-552. doi:10.1093/phr/117.6.546
12. Ward JW, Holmberg SD, Allen JR, et al. Transmission of human immunodeficiency virus (HIV) by blood transfusions screened as negative for HIV antibody. *N Engl J Med*. 1988;318(8):473-478. doi:10.1056/NEJM198802253180803
13. U.S. Public Health Service guidelines for testing and counseling blood and plasma donors for human immunodeficiency virus type 1 antigen. *MMWR Recomm Rep*. 1996;45(RR-2):1-9.
14. Busch MP, Bloch EM, Kleinman S. Prevention of transfusion-transmitted infections. *Blood*. 2019;133(17):1854-1864. doi:10.1182/blood-2018-11-833996
15. Comité Científico Seguridad Transfusional. Pruebas de Detección Genómica Viral en las Donaciones de Sangre. 2011. [Online] Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/ca/profesionales/saludPublica/medicinaTransfusional/acuerdos/docs/genomicaViral.pdf>. [Acceso: 22 de febrero de 2023]
16. Pealer LN, Marfin AA, Petersen LR, et al. Transmission of West Nile virus through blood transfusion in the United States in 2002. *N Engl J Med*. 2003;349(13):1236-1245. doi:10.1056/NEJMoa030969
17. Oromí J. Enfermedades emergentes y reemergentes: algunas causas y ejemplos. *Med Integr*. 2000;36:79-82
18. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. NIAID Emerging Infectious Diseases/ Pathogens. 2018. [Online] Disponible en: <https://www.niaid.nih.gov/research/emerging-infectious-diseases-pathogens> [Acceso: 22 de febrero de 2023]
19. Go YY, Balasuriya UB, Lee CK. Zoonotic encephalities caused by arboviruses: transmission and epidemiology of alphaviruses and flaviviruses. *Clin Exp Vaccine Res*. 2014;3(1):58-77. doi:10.7774/cevr.2014.3.1.58
20. Organización Mundial de la Salud. Dengue: Guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control. Nueva edición. La Paz, Bolivia. 2009.
21. Gubler DJ. Dengue/dengue haemorrhagic fever: history and current status. *Novartis Found Symp*. 2006; 277:3-253. doi:10.1002/0470058005.ch2
22. Organización Mundial de la Salud. Dengue y dengue grave. 2022. [Online] Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue> [Acceso: 22 de febrero de 2023]

23. Organización Mundial de la Salud. Encefalitis japonesa. 2019. [Online] Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/japanese-encephalitis> [Acceso: 22 de febrero de 2023]
24. European Centre for Disease Prevention and Control. Factsheet about Japanese encephalitis. 2022. [Online] Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/japanese-encephalitis/facts#:~:text=Japanese%20encephalitis%20virus%20is%20an,fatal%20encephalitis%20case%20in%20Japan> [Acceso: 22 de febrero de 2023]
25. Wildlife Health Australia. Murray Valley encephalitis fact sheet. 2016. [Online] Disponible en: [https://wildlifehealthaustralia.com.au/Portals/0/Documents/FactSheets/Public%20health/Murray%20Valley%20Encephalitis%20Apr%202016%20\(2.0\).pdf](https://wildlifehealthaustralia.com.au/Portals/0/Documents/FactSheets/Public%20health/Murray%20Valley%20Encephalitis%20Apr%202016%20(2.0).pdf) [Acceso: 22 de febrero de 2023]
26. European Centre for Disease Prevention and Control. Tick-borne encephalitis. Factsheet for health practitioners [Online] Disponible en: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/healthtopics/emerging_and_vector-borne_diseases/tick_borne_diseases/public_health_measures/Documents/HCP_factsheet_TBE_highres.pdf [Acceso: 22 de febrero de 2023]
27. Centers for Disease Control and Prevention. Tick-borne Encephalitis Fact Sheet. [Online] Disponible en: https://stacks.cdc.gov/view/cdc/12233/cdc_12233_DS1.pdf [Acceso: 22 de febrero de 2023]
28. World health Organization. Yellow fever. 2019. [Online] Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/yellow-fever> [Acceso: 22 de febrero de 2023]
29. Centers for Disease Control and Prevention. Hoja informativa del virus del Nilo Occidental. [Online] Disponible en: https://www.cdc.gov/westnile/resources/pdfs/wnvSpanishFactsheet_508.pdf [Acceso: 22 de febrero de 2023]
30. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe de situación y evaluación del riesgo de la fiebre por virus del Nilo Occidental en España. 2017. [Online] Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/analisisituacion/doc/Evaluacion_de_riesgo-VNO-2017.pdf [Acceso: 22 de febrero de 2023]
31. New York State Department of Health. Powassan (POW) Virus Disease Fact Sheet. 2017. [Online] Disponible en: https://www.health.ny.gov/diseases/communicable/powassan/fact_sheet.htm [Acceso: 22 de febrero de 2023]
32. Pennsylvania department of health. Powassan fact sheet. 2022. [Online] Disponible en: <https://www.health.pa.gov/topics/Documents/Diseases%20and%20Conditions/Vectorborne/Powassan%20Fact%20Sheet.pdf> [Acceso: 22 de febrero de 2023]
33. Slavov SN, Otaguiri KK, Kashima S, et al. Overview of Zika virus (ZIKV) infection in regards to the Brazilian epidemic. *Braz J Med Biol Res.* 2016;49(5):e5420. doi:10.1590/1414-431X20165420
34. European Centre for Disease Prevention and Control. Epidemiological update: second case of locally acquired Zika virus disease in Hyères, France. 2019. [Online] Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-second-case-locally-acquired-zika-virus-disease-hyeres-france> [Acceso: 22 de febrero de 2023]
35. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolo de vigilancia de la enfermedad por virus chikungunya (CHIKV). [Online] Disponible en: <https://www.riojasalud.es/files/content/salud-publica-consumo/epidemiologia/edo/protocolos/CHIKUNGUNYA.pdf> [Acceso: 22 de febrero de 2023]
36. Russell RC. Ross River virus: ecology and distribution. *Annu Rev Entomol.* 2002;47:1-31. doi:10.1146/annurev.ento.47.091201.145100
37. Harley D, Sleigh A, Ritchie S. Ross River virus transmission, infection, and disease: a cross-disciplinary review. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14(4):909-932. doi:10.1128/CMR.14.4.909-932.2001
38. European Centre for Disease Prevention and Control. Facts about Sindbis fever. [Online] Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/sindbis-fever/facts> [Acceso: 22 de febrero de 2023]
39. Ohio Department of Health. Disease Fact Sheet. La Crosse Virus Disease. 2018. [Online] Disponible en: https://odh.ohio.gov/wps/wcm/connect/gov/283a70a4-286d-42f2-ba24-4d43d2e7a948/section-3-lacrosse.pdf?MOD=AJPERES&CONVERT_TO=url&CACHEID=ROOTWORKSPACE.Z18_M1HGGIK0N0J000Q09DDDDM3000-283a70a4-286d-42f2-ba24-4d43d2e7a948-mtribkl [Acceso: 22 de febrero de 2023]

40. Minnesota Department of Health. La Crosse Encephalitis Fact Sheet. 2018. [Online] Disponible en: <https://www.health.state.mn.us/diseases/lacencephalitis/lc.html> [Acceso: 22 de febrero de 2023]
41. Organización Mundial de la Salud. Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo. 2022. [Online] Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/crimean-congo-haemorrhagic-fever#:~:text=La%20fiebre%20hemorr%C3%A1gica%20de%20Crimea%2DCongo%20\(FHCC\)%20es%20una,letalidad%20del%2010%25%2D40%25](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/crimean-congo-haemorrhagic-fever#:~:text=La%20fiebre%20hemorr%C3%A1gica%20de%20Crimea%2DCongo%20(FHCC)%20es%20una,letalidad%20del%2010%25%2D40%25). [Acceso: 22 de febrero de 2023]
42. Centers for Disease Control and Prevention. Rift Valley Fever (RVF). [Online] Disponible en: <https://www.cdc.gov/vhf/rvf/pdf/factsheet.pdf> [Acceso: 22 de febrero de 2023]
43. World Health Organization. Rift Valley fever. 2018. [Online] Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rift-valley-fever> [Acceso: 22 de febrero de 2023]
44. Stramer SL, Hollinger FB, Katz LM, et al. Emerging infectious disease agents and their potential threat to transfusion safety. *Transfusion*. 2009;49 Suppl 2:1S-29S. doi:10.1111/j.1537-2995.2009.02279.x
45. Association for the Advancement of Blood & Biotherapies (AABB). Fact Sheets Created or Updated Post Publication Of The TRANSFUSION August 2009 Supplement. 2011. [Online] Disponible en: <http://www.aabb.org/tm/eid/Pages/eidpostpub.aspx> [Acceso: 22 de febrero de 2023].
46. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Assessing the risk of communicable diseases transmissible through substances of human origin. 2011. [Online] Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/diseases-communicable-by-substances-of-human-origin-SoHo.pdf> [Acceso: 22 de febrero de 2023].
47. World Health Organization. Asia Pacific Strategy for Emerging Diseases and Public Health Emergencies (APSED III). 2017. [Online] Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259094/9789290618171-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> [Acceso: 22 de febrero de 2023]
48. Petersen LR, Busch MP. Transfusion-transmitted arboviruses. *Vox Sang*. 2010;98(4):495-503. doi:10.1111/j.1423-0410.2009.01286.x
49. Stramer SL. Current perspectives in transfusion-transmitted infectious diseases: emerging and re-emerging infections. *ISBT Sci Ser*. 2014;9(1):30-36. doi:10.1111/voxs.12070
50. Ministerio de Sanidad y Consumo. REAL DECRETO 1088/2005, de 16 de septiembre, por el que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión. 2005. [Online] Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2005/09/20/pdfs/A31288-31304.pdf> [Acceso: 22 de febrero de 2023]
51. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Real Decreto 905/2018, de 20 de julio, por el que se modifica el Real Decreto 1343/2007, de 11 de octubre, por el que se establecen normas y especificaciones relativas al sistema de calidad de los centros y servicios de transfusión. 2018. [Online] Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2018/07/27/pdfs/BOE-A-2018-10579.pdf> [Acceso: 22 de febrero de 2023]
52. Sistema Nacional para la Seguridad Transfusional. Ministerio de Sanidad. Actividad de Centros y Servicios de Transfusión Informe 2021. [Online] Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/medicinaTransfusional/publicaciones/docs/informeActividad2021.pdf> [Acceso: 22 de febrero de 2023]
53. Mosquito Alert. Aedes aegypti, Mosquito de la fiebre amarilla. [Online] Disponible en: <http://www.mosquitoalert.com/sobre-mosquitos/aedes-aegypti/> [Acceso: 22 de febrero de 2023]
54. European Centre for Disease Prevention and Control. Aedes aegypti - current known distribution: February 2023. [Online] <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/aedes-aegypti-current-known-distribution-february-2023> [Acceso: 04 de abril de 2023]
55. Mosquito Alert. Aedes japonicus, Mosquito del Japón. [Online] Disponible en: <http://www.mosquitoalert.com/sobre-mosquitos/aedes-japonicus/> [Acceso: 22 de febrero de 2023]
56. European Centre for Disease Prevention and Control. Aedes japonicus - current known distribution: February 2023. [Online] Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/aedes-japonicus-current-known-distribution-february-2023> [Acceso: 04 de abril de 2023]
57. Mosquito Alert. Aedes albopictus, Mosquito tigre. [Online] Disponible en: <http://www.mosquitoalert.com/sobre-mosquitos/mosquito-tigre/> [Acceso: 22 de febrero de 2023]

58. European Centre for Disease Prevention and Control. *Aedes albopictus* - current known distribution: February 2023. [Online] Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/aedes-albopictus-current-known-distribution-february-2023> [Acceso: 04 de abril de 2023]
59. Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública. Generalitat Valenciana. Detección de mosquito tigre (*Aedes albopictus*) en la Comunitat Valenciana. 2022. [Online] Disponible en: https://www.san.gva.es/documents/151311/8799344/mapa_mosquito_tigre_CAS.pdf [Acceso: 22 de febrero de 2023]
60. Mosquito Alert. *Aedes koreicus*, mosquito de Corea. [Online] Disponible en: <http://www.mosquitoalert.com/sobre-mosquitos/aedes-koreicus/> [Acceso: 22 de febrero de 2023]
61. European Centre for Disease Prevention and Control. *Aedes koreicus* - current known distribution: February 2023. [Online] Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/aedes-koreicus-current-known-distribution-february-2023> [Acceso: 04 de abril de 2023]
62. European Centre for Disease Prevention and Control. *Culex pipiens* group - current known distribution: February 2023. [Online] Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/culex-pipiens-group-current-known-distribution-february-2023> [Acceso: 04 de abril de 2023]
63. European Centre for Disease Prevention and Control. *Hyalomma marginatum* - Factsheet for experts. [Online] Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/facts/tick-factsheets/hyalomma-marginatum> [Acceso: 22 de febrero de 2023]
64. European Centre for Disease Prevention and Control. *Hyalomma marginatum* - current known distribution: March 2023. [Online] Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hyalomma-marginatum-current-known-distribution-march-2023> [Acceso: 04 de abril de 2023]
65. European Centre for Disease Prevention and Control. *Hyalomma lusitanicum* - current known distribution: February 2023. [Online] Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hyalomma-lusitanicum-current-known-distribution-february-2023> [Acceso: 04 de abril de 2023]
66. Portillo A, Palomar AM, Santibáñez P, et al. Epidemiological Aspects of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Western Europe: What about the Future?. *Microorganisms*. 2021;9(3):649. Published 2021 Mar 21. doi:10.3390/microorganisms9030649
67. European Centre for Disease Prevention and Control. *Ixodes ricinus* - current known distribution: February 2023. [Online] Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/ixodes-ricinus-current-known-distribution-february-2023> [Acceso: 04 de abril de 2023]
68. European Centre for Disease Prevention and Control. *Ixodes ricinus* - Factsheet for experts. 2014. [Online] Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/facts/tick-factsheets/ixodes-ricinus> [Acceso: 22 de febrero de 2023]
69. Sambri V, Capobianchi M, Charrel R, et al. West Nile virus in Europe: emergence, epidemiology, diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(8):699-704. doi:10.1111/1469-0691.12211
70. European Centre for Disease Prevention and Control. West Nile virus infection. [Online] Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/west-nile-virus-infection> [Acceso: 22 de febrero de 2023]
71. European Centre for Disease Prevention and Control. Autochthonous transmission of chikungunya virus in mainland EU/EEA, 2007–present. 2023. [Online] Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/infectious-disease-topics/z-disease-list/chikungunya-virus-disease/surveillance-threats-and> [Acceso: 22 de febrero de 2023]
72. European Centre for Disease Prevention and Control. Autochthonous vectorial transmission of dengue virus in mainland EU/EEA, 2010-present. 2023. [Online] Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-z/dengue/surveillance-and-disease-data/autochthonous-transmission-dengue-virus-eueea> [Acceso: 03 de abril de 2023]
73. World Health Organization. Zika virus disease – France. 2019. [Online] Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2019-DON201> [Acceso: 22 de febrero de 2023]
74. European Centre for Disease Prevention and Control. Tick-borne encephalitis. Annual Epidemiological Report for 2020. [Online] Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Tick-borne-encephalitis-annual-epidemiological-report-2022.pdf> [Acceso: 22 de febrero de 2023]

75. European Centre for Disease Prevention and Control. Cases of Crimean–Congo haemorrhagic fever in the EU/EEA, 2013–present. [Online] Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/crimean-congo-haemorrhagic-fever/surveillance/cases-eu-since-2013> [Acceso: 22 de febrero de 2023]
76. Suvanto MT, Uusitalo R, Otte Im Kampe E, et al. Sindbis virus outbreak and evidence for geographical expansion in Finland, 2021. *Euro Surveill.* 2022;27(31):2200580. doi:10.2807/1560-7917.ES.2022.27.31.2200580
77. Centers for Disease Control and Prevention. Fatal West Nile Virus Infection After Probable Transfusion-Associated Transmission--Colorado, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013;62(31):622-624.
78. Dodd RY, Foster GA, Stramer SL. Keeping Blood Transfusion Safe From West Nile Virus: American Red Cross Experience, 2003 to 2012. *Transfus Med Rev.* 2015;29(3):153-161. doi:10.1016/j.tmr.2015.03.001
79. Simmons G, Brès V, Lu K, et al. High Incidence of Chikungunya Virus and Frequency of Viremic Blood Donations during Epidemic, Puerto Rico, USA, 2014. *Emerg Infect Dis.* 2016; 22:1221-1228. doi:10.3201/eid2207.160116
80. Ashshi AM. Serodetection of Dengue virus and its antibodies among blood donors in the western region of Saudi Arabia: a preliminary study. *Blood Transfus.* 2015; 13:135-138. doi:10.2450/2014.0134-14
81. Beau F, Lastère S, Mallet HP, et al. Impact on blood safety of the last arboviruses outbreaks in French Polynesia (2012/18). *Transfus Clin Biol.* 2020; 27:4-9. doi:10.1016/j.tracbi.2019.12.001
82. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Transmission of Colorado tick fever virus by blood transfusion – Montana. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1975;24(50):422-427.
83. Wahlberg P, Saikku P, Brummer-Korvenkontio M. Tick-borne viral encephalitis in Finland. The clinical features of Kumlinge disease during 1959-1987. *J Intern Med.* 1989;225(3):173-177. doi:10.1111/j.1365-2796.1989.tb00059.x
84. Chuang V, Wong TY, Leung YH, et al. Review of dengue fever cases in Hong Kong during 1998 to 2005. *Hong Kong Med J.* 2008;14(3):170-177.
85. Barjas-Castro ML, Angerami RN, Cunha MS, et al. Probable transfusion-transmitted Zika virus in Brazil. *Transfusion.* 2016;56(7):1684-1688. doi:10.1111/trf.13681
86. Domanović D, Ushiro-Lumb I, Compernelle V, et al. Pathogen reduction of blood components during outbreaks of infectious diseases in the European Union: an expert opinion from the European Centre for Disease Prevention and Control consultation meeting. *Blood Transfus.* 2019;17(6):433-448. doi:10.2450/2019.0288-19
87. Lozano M, Cid J, Prowse C, et al. Pathogen inactivation or pathogen reduction: proposal for standardization of nomenclature. *Transfusion.* 2015;55(3):690. doi:10.1111/trf.12996
88. Comité Científico Seguridad Transfusional. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Virus del Nilo Occidental (VNO). 2019. [Online] Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/medicinaTransfusional/acuerdos/docs/Virus_Nilo_Occidental.pdf [Acceso: 22 de febrero de 2023]
89. Comité Científico Seguridad Transfusional. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Selección de Donantes de Sangre y Virus del Dengue (DENV). 2019. [Online] Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/medicinaTransfusional/acuerdos/docs/SeleccionDonantes_VirusDengue.pdf [Acceso: 22 de febrero de 2023]
90. Comité Científico Seguridad Transfusional. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Selección de Donantes de Sangre y Virus Chikungunya. 2019. [Online] Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/medicinaTransfusional/acuerdos/docs/SeleccionDonantes_VirusChikungunya.pdf [Acceso: 21 de febrero de 2023]
91. Comité Científico Seguridad Transfusional. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Selección de Donantes de Sangre y Virus Zika. 2019. [Online] Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/medicinaTransfusional/acuerdos/docs/SeleccionDonantes_VirusZika.pdf [Acceso: 21 de febrero de 2023]
92. Marano G, Pupella S, Pati I, et al. Ten years since the last Chikungunya virus outbreak in Italy: history repeats itself. *Blood Transfus.* 2017;15(6):489-490. doi:10.2450/2017.0215-17
93. Petersen LR, Epstein JS. Chikungunya virus: new risk to transfusion safety in the Americas. *Transfusion.* 2014;54(8):1911-1915. doi:10.1111/trf.12790

94. L'Azou M, Jean-Marie J, Bessaud M, et al. Dengue seroprevalence in the French West Indies: a prospective study in adult blood donors. *Am J Trop Med Hyg.* 2015; 92:1137-1140. doi:10.4269/ajtmh.14-0211
95. Seruyange E, Ljungberg K, Muvunyi CM, et al. Seroreactivity to Chikungunya and West Nile Viruses in Rwandan Blood Donors. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2019; 19:731-740. doi:10.1089/vbz.2018.2393
96. Chaterji S, Allen JC Jr, Chow A, et al. Evaluation of the NS1 rapid test and the WHO dengue classification schemes for use as bedside diagnosis of acute dengue fever in adults. *Am J Trop Med Hyg.* 2011;84(2):224-228. doi:10.4269/ajtmh.2011.10-0316
97. Hayes C, Stephens L, Fridey JL, et al. Probable transfusion transmission of West Nile virus from an apheresis platelet that screened non-reactive by individual donor-nucleic acid testing. *Transfusion.* 2020;60(2):424-429. doi:10.1111/trf.15568
98. Callén L. Inactivación de patógenos en componentes sanguíneos. XXI Congreso Nacional de la SETS. Simposio S10. [Online] Disponible en: <http://www.sets.es/index.php/cursos/biblioteca-virtual/congresos-1/congreso-2010/210-ponencias-12-de-junio/file> [Acceso: 10 de febrero de 2022].
99. Epstein JS, Vostal JG. FDA approach to evaluation of pathogen reduction technology. *Transfusion.* 2003;43(10):1347-1350. doi: 10.1046/j.1537-2995.2003.00584.
100. Pelletier JP, Transue S, Snyder EL. Pathogen inactivation techniques. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2006;19(1):205-242. doi: 10.1016/j.beha.2005.04.001
101. Lozano M, Cid J. Pathogen inactivation: coming of age. *Curr Opin Hematol.* 2013;20(6):540-545. doi: 10.1097/MOH.0b013e328365a18f
102. Rivera J, Lozano ML, Vicente V. Inactivación de plasma. XXI Congreso Nacional de la SETS. Simposio S10-1. [Online] Disponible en: <http://www.sets.es/index.php/cursos/biblioteca-virtual/congresos-1/congreso-2010/210-ponencias-12-de-junio/file> [Acceso: 10 de febrero de 2022].
103. Kitamura N, Kohtani S, Nakagaki R. Molecular aspects of furocoumarin reactions: Photophysics, photochemistry, photobiology, and structural analysis. *J Photochem Photobiol.* 2005;6(2-3):168-185. doi:10.1016/j.photochemrev.2005.08.002
104. Castrillo A. Métodos para la reducción de patógenos aplicados a plaquetas. XXI Congreso Nacional de la SETS. Simposio S10-2. [Online] Disponible en: <http://www.sets.es/index.php/cursos/biblioteca-virtual/congresos-1/congreso-2010/210-ponencias-12-de-junio/file> [Acceso: 10 de febrero de 2022].
105. Pérez AI. Inactivación de hemáticas. XXI Congreso Nacional de la SETS. Simposio S10-3. [Online] Disponible en: <http://www.sets.es/index.php/cursos/biblioteca-virtual/congresos-1/congreso-2010/210-ponencias-12-de-junio/file> [Acceso: 10 de febrero de 2022].
106. Schlenke P. Pathogen inactivation technologies for cellular blood components: an update. *Transfus Med Hemother.* 2014 Jul;41(4):309-25. doi: 10.1159/000365646.
107. Rasongles P, Angelini-Tibert MF, Simon P, et al. Transfusion of platelet components prepared with photochemical pathogen inactivation treatment during a Chikungunya virus epidemic in Ile de La Reunion. *Transfusion.* 2009;49:1083-91. doi: 10.1111/j.1537-2995.2009.02111.x
108. Lin L, Hanson CV, Alter HJ, et al. Inactivation of viruses in platelet concentrates by photochemical treatment with amotosalen and long-wavelength ultraviolet light. *Transfusion.* 2005;45(4):580-590. doi: 10.1111/j.0041-1132.2005.04316.x
109. Tsetsarkin KA, Sampson-Johannes A, Sawyer L, et al. Photochemical inactivation of chikungunya virus in human apheresis platelet components by amotosalen and UVA light. *Am J Trop Med Hyg.* 2013;88(6):1163-1169. doi: 10.4269/ajtmh.12-0603.
110. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. Council of Europe. 2023 [Online]. Disponible en: <https://www.edqm.eu/en/blood-supply-contingency-and-emergency-plan-b-scep> [Acceso: 22 de febrero de 2023]
111. National Blood Authority Supply. National Blood Supply Contingency Plan. 2019. [Online] Disponible en: https://www.blood.gov.au/system/files/Combined-2019-NBSCP-and-annex%20a-b-c-d_v2.pdf [Acceso: 22 de febrero de 2023]
112. World Health Organization. Blood donor selection: guidelines on assessing donor suitability for blood donation. 2012. [Online]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/76724/9789241548519_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y [Acceso: 22 de febrero de 2023]

113. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. Council of Europe. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. 2020. 20th edition.
114. Liu R, Wang X, Ma Y, et al. Prevalence of Zika virus in blood donations: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2019; 19:590. doi:10.1186/s12879-019-4226-6
115. Eick SM, Dale AP, McKay B, et al. Seroprevalence of Dengue and Zika Virus in Blood Donations: A Systematic Review. *Transfus Med Rev.* 2019; 33:35-42. doi:10.1016/j.tmr.2018.10.001
116. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. [online] Available at: www.cochrane-handbook.org. [Accessed 21 November 2021].
117. Cuschieri S. The STROBE guidelines. *Saudi J Anaesth.* 2019;13(Suppl 1):S31-S34. doi:10.4103/sja.SJA_543_18
118. Mohr H, Steil L, Gravemann U, et al. A novel approach to pathogen reduction in platelet concentrates using short-wave ultraviolet light. *Transfusion.* 2009;49(12):2612-2624. doi: 10.1111/j.1537-2995.2009.02334.x
119. World Health Organization. Guidelines on viral inactivation and removal procedures intended to assure the viral safety of human blood plasma products. WHO Technical Report. 2004: 924; Annex 4. [Online] Available at: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/blood-products/who-trs-924-annex4.pdf?sfvrsn=c6ba33e4_4&download=true. [Accessed 19 September 2022].
120. Law M, Stewart D, Pollock N, et al. Critical Review Form – Quantitative Studies. McMaster University. [online] Available at: https://www.unisa.edu.au/siteassets/episerver-6-files/global/health/sansom/documents/icahe/cats/mcmasters_quantitative-review.pdf [Accessed 19 September 2022].
121. Long AF. Evaluation Tool for Qualitative Studies. University of Salford. [online] Available at: https://usir.salford.ac.uk/id/eprint/12970/1/Evaluation_Tool_for_Qualitative_Studies.pdf [Accessed 19 September 2022].
122. Appasakij H, Promwong C, Rujirojindakul P, et al. The risk of blood transfusion-associated Chikungunya fever during the 2009 epidemic in Songkhla Province, Thailand. *Transfusion.* 2014; 54:1945-1952. doi:10.1111/trf.12575
123. Saba Villarroel PM, Nurtop E, Pastorino B, et al. Zika virus epidemiology in Bolivia: A seroprevalence study in volunteer blood donors. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018; 12:e0006239. doi:10.1371/journal.pntd.0006239
124. Moyon N, Thiberville SD, Pastorino B, et al. First reported chikungunya fever outbreak in the republic of Congo, 2011. *PLoS One.* 2014; 9:e115938. doi:10.1371/journal.pone.0115938
125. Ashshi AM. The prevalence of dengue virus serotypes in asymptomatic blood donors reveals the emergence of serotype 4 in Saudi Arabia. *Virol J.* 2017; 14:107. doi:10.1186/s12985-017-0768-7
126. Escoval MA, Sousa G, Freitas B, et al. Dengue outbreak in madeira island (portugal) blood safety measures. *Vox Sang.* 2013; 105:192-193.
127. Humphrey JM, Al-Absi ES, Hamdan MM, et al. Dengue and chikungunya seroprevalence among Qatari nationals and immigrants residing in Qatar. *PLoS One.* 2019; 14:e0211574. doi:10.1371/journal.pone.0211574
128. Mohammed H, Tomashek KM, Stramer SL, et al. Prevalence of anti-dengue immunoglobulin G antibodies among American Red Cross blood donors in Puerto Rico, 2006. *Transfusion.* 2012; 52:1652-1656. doi:10.1111/j.1537-2995.2011.03492.x
129. Busch MP, Sabino EC, Brambilla D, et al. Duration of Dengue Viremia in Blood Donors and Relationships Between Donor Viremia, Infection Incidence and Clinical Case Reports During a Large Epidemic. *J Infect Dis.* 2016; 214:49-54. doi:10.1093/infdis/jiw122
130. Yamashiro T, Disla M, Petit A, et al. Seroprevalence of IgG specific for dengue virus among adults and children in Santo Domingo, Dominican Republic. *Am J Trop Med Hyg.* 2004; 71:138-143.
131. Ranjan P, Natarajan V, Bajpai M, et al. High Seroprevalence of Dengue Virus Infection in Blood Donors From Delhi: A Single Centre Study. *J Clin Diagn Res.* 2016; 10:DC08-DC10. doi:10.7860/JCDR/2016/21262.8711

132. Slavov SN, Hespanhol MR, Rodrigues ES, et al. Zika virus RNA detection in asymptomatic blood donors during an outbreak in the northeast region of São Paulo State, Brazil, 2016. *Transfusion*. 2017; 57:2897-2901. doi:10.1111/trf.14322
133. Gallian P, Cabié A, Richard P, et al. Zika virus in asymptomatic blood donors in Martinique. *Blood*. 2017; 129:263-266. doi:10.1182/blood-2016-09-737981
134. Pastorino B, Sengvilaipaseuth O, Chanthongthip A, et al. Low Zika Virus Seroprevalence in Vientiane, Laos, 2003/15. *Am J Trop Med Hyg*. 2019; 100:639-642. doi:10.4269/ajtmh.18-0439
135. Slavov SN, Guaragna, Machado R, et al. Zika virus seroprevalence in blood donors from the Northeastern region of São Paulo State, Brazil, between 2015 and 2017. *J Infect*. 2020;80:111-115. doi:10.1016/j.jinf.2019.10.002
136. Stramer SL, Fang CT, Foster GA, et al. West Nile virus among blood donors in the United States, 2003 and 2004. *N Engl J Med*. 2005;353(5):451-459. doi:10.1056/NEJMoa044333
137. Centers for Disease Control and Prevention. Update: West Nile virus screening of blood donations and transfusion-associated transmission--United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004;53(13):281-284.
138. Attatippaholkun N, Kosaisawe N, U-Pratya Y, et al. Selective Tropism of Dengue Virus for Human Glycoprotein Ib. *Sci Rep*. 2018;8(1):2688. doi:10.1038/s41598-018-20914-z
139. Musso D, Gould E, Lanteri MC. Documentation of transfusion-transmitted arbovirus infections in endemic areas. *Transfusion*. 2016;56(12):3143-3144. doi:10.1111/trf.13861
140. Grégoire Y, Delage G, Custer B, et al. Cost-effectiveness of pathogen reduction technology for plasma and platelets in Québec: A focus on potential emerging pathogens. *Transfusion*. 2022;62(6):1208-1217. doi:10.1111/trf.16926
141. Chala B, Hamde F. Emerging and Re-emerging Vector-Borne Infectious Diseases and the Challenges for Control: A Review. *Front Public Health*. 2021;9:715759. doi:10.3389/fpubh.2021.715759
142. Jones KE, Patel NG, Levy MA, et al. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature*. doi:10.1038/nature06536. 2008;451(7181):990-993.
143. Kim KH, Yi J, Kim G, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome, South Korea, 2012. *Emerg Infect Dis* 2013;19:1892-4. doi:10.3201/eid1911.130792
144. Chancey C, Ok S, Sippert E, et al. ZIKV RNA is present and persists for weeks in stored RBC units from infected blood donors. *Vox Sang*. 2017;112(Suppl 1):55-
145. Clements TL, Rossi CA, Irish AK, et al. Chikungunya and O'nyong-nyong Viruses in Uganda: Implications for Diagnostics. *Open Forum Infect Dis*. 2019; 6:ofz001. doi:10.1093/ofid/ofz001.



Anexos



Anexo 1

Giménez-Richarte Á, de Salazar MO, Arbona C, Giménez-Richarte MP, Collado M, Fernández PL, Quiles F, Clavijo C, Marco P, Ramos-Rincon JM. Prevalence of Chikungunya, Dengue and Zika viruses in blood donors: a systematic literature review and meta-analysis. Blood Transfus. 2022;20(4):267-280.



Prevalence of Chikungunya, Dengue and Zika viruses in blood donors: a systematic literature review and meta-analysis

Ángel Giménez-Richarte¹, Mabel Ortiz de Salazar¹, Cristina Arbona¹, María P. Giménez-Richarte², Miriam Collado¹, Pedro L. Fernández¹, Francisco Quiles¹, Carlos Clavijo¹, Pascual Marco^{3,4}, Jose-Manuel Ramos-Rincon⁴



¹Valencian Community Blood Transfusion Centre, Valencian Community, Spain;

²Medical student, Miguel Hernandez University of Elche, Alicante, Spain;

³Service of Haematology, General University Hospital of Alicante-ISABIAL, Alicante, Spain;

⁴Clinical Medicine Department, Miguel Hernandez University of Elche, Alicante, Spain

Background - Blood transfusion centres should understand the epidemiology of emerging diseases that are transmissible through the transfusion of blood components. The risk of transmission of arboviruses through this route has become apparent in recent years. The aim of our study is to summarise the reported prevalence (viraemic rate, seroprevalence and/or antigen detection) of Chikungunya (CHIKV), Dengue (DENV) and Zika (ZIKV) viruses in blood donors according to screening test used and world region.

Materials and methods - We conducted a systematic literature review and meta-analysis having searched for information in the main bibliographic databases (MEDLINE, Embase, and Scopus). The prevalence for each of the viruses was calculated according to the screening test used and geographic location.

Results - We included 18 records on CHIKV, 71 on DENV, and 27 on ZIKV. The highest prevalences of RNA for CHIKV were 1.9% in Puerto Rico (2014), 1.0% in Thailand (2009), and 1.0% in French Polynesia (2014-15). The highest prevalences of RNA for DENV were 5.5% in Saudi Arabia (2015-16), 2.3% in Madeira, Portugal (2012-13), and 0.6% in Brazil (2012). The highest prevalences of RNA for ZIKV were 2.8% in French Polynesia (2013-14), 2.7% in Brazil (2015-16), and 1.8% in Martinique (2016). Overall seroprevalence, as assessed by IgG antibodies, was 21.6% for CHIKV, 24.0% for DENV, and 5.1% for ZIKV.

Discussion - Our study shows a high proportion of donors who are viraemic and asymptomatic, especially during outbreaks, with prevalences surpassing 5% for DENV, 1% for CHIKV, and 2% for ZIKV. These data confirm a clear threat to blood transfusion safety. The elevated seroprevalence for these three arboviruses is also indicative of their wide circulation in populations, correlating with an increased risk of infected but asymptomatic donors. Health centres and institutions must address this threat, especially in tropical regions where the biggest outbreaks occur.

Keywords: *Chikungunya virus, Dengue virus, Zika virus, blood transfusion, blood safety.*

Arrived: 31 March 2021

Revision accepted: 20 July 2021

Correspondence: Ángel Giménez Richarte
e-mail: gimenez_ang@gva.es

INTRODUCTION

Emerging and re-emerging viruses have materialised as the latest challenge to blood transfusion safety. In this sense, the World Health Organisation (WHO) has called for blood

transfusion centres to be informed of the epidemiology of different emerging transfusion-transmitted infections and to evaluate the possible impact on donor selection criteria and the supply of blood products¹.

Among these emerging viruses, arboviruses are especially relevant because of their known or theoretical potential for transmission through blood transfusions². Within this group, Chikungunya virus (CHIKV), Dengue virus (DENV), and Zika virus (ZIKV) stand out for their high global incidence and the wide dissemination of their vector.

CHIKV is an alphavirus in the *Togaviridae* family, transmitted by *Aedes* mosquitoes (e.g. *A. albopictus*, *A. aegypti*). Following an incubation period of 1 to 12 days, the acute phase of infection by this virus is characterised by fever; severe, incapacitating arthralgia; and other non-specific symptoms. Some patients also develop chronic illness³. Since the virus was first isolated, periodic outbreaks have been reported in Africa, Asia, and islands in the Indian Ocean, while the first cases in the Americas were reported in 2013. Since then, different outbreaks have been reported across regions of South and Central America⁴. In Europe, several outbreaks have occurred since 2007⁵, including one in 2015 involving 693,489 suspected and 37,480 confirmed cases⁶. Although no cases of transfusion-related infections have been notified, organisations such as the American Association of Blood Banks have sounded the alarm on the theoretical potential given the high percentage of asymptomatic people infected (3% to 28%) and the high rates of viraemia that they have⁷. One case of iatrogenic CHIKV transmission was reported following an accidental needle puncture in France⁸.

For its part, DENV is a flavivirus in the *Flaviviridae* family. Four distinct serotypes have been documented: DEN-1, DEN-2, DEN-3, and DEN-4. Like CHIKV, DENV is transmitted by *Aedes* mosquitoes, usually *A. aegypti*. It is the main arbovirus worldwide in terms of mortality and morbidity; its incubation period is normally 4 to 7 days, although it can range from 3 to 10 days. The clinical classification of dengue divides cases into those with or without warning signs and severe dengue (including dengue shock syndrome)⁹. The first large epidemics date back to the 1870s¹⁰. Today, the disease is endemic in more than 100 countries from the WHO regions of Africa, the Americas, the Eastern Mediterranean, Southeast

Asia, and the Western Pacific; in 2015 alone, more than 3.2 million cases were notified across the Americas, Southeast Asia, and the Western Pacific¹¹. In Europe, 11 cases of local transmission were also reported in 2019¹². Since 2002, numerous cases of transfusion-transmitted infections have been described in Hong Kong, Singapore, Brazil, Pakistan, and Puerto Rico (USA)¹³⁻¹⁷.

ZIKV is another flavivirus from the *Flaviviridae* family. *Aedes* spp. mosquitoes such as *A. africanus*, *A. aegypti*, and *A. albopictus* are the vectors of transmission, and the incubation period can be anywhere from 2 to 12 days. Although 80% of infected people remain asymptomatic, an acute presentation with non-specific symptoms, such as fever, arthralgia, and exanthema, can occur. Infection has also been related to the appearance of microcephalia in neonates (congenital Zika syndrome) and to a Guillain-Barré-type neurological presentation¹⁸. For decades, little attention was paid to this virus, as it only provoked isolated cases in Southeast Asia and Africa. However, in 2007, a large epidemic outbreak was registered on Yap Island (Micronesia), and in 2015 and 2016, another large outbreak occurred in the Americas. In 2019, the first two cases of local transmission were reported in Europe (France)¹⁹. Moreover, transmission via transfusion of platelets has been reported in Brazil^{20,21}.

Upon performing a review of the available scientific literature on the prevalence of CHIKV, DENV, and ZIKV in blood donors, we identified only two systematic reviews: one by Liu *et al.*, with very restrictive inclusion criteria and ten included studies on ZIKV, and one by Eick *et al.*, with three included studies on the prevalence of ZIKV and 11 on the prevalence of DENV^{22,23}. We did not identify any similar papers on CHIKV. There is, therefore, a lack of literature giving a broad overview of the prevalence of these three arboviruses in blood donors.

The emergence of these viruses represents a real threat to obtaining blood components and has a direct impact on donor selection criteria and the stock of components. Following WHO recommendations, the aim of this study was to summarise the reported and published prevalence of CHIKV, DENV and ZIKV in blood donors according to the screening test used (viraemic rate, seroprevalence or antigen detection) and world region (geographical region and country).

We define the research question in a PICOS (population,

intervention, comparison, outcome, study) format. The population was blood donors, including conventional whole blood donors and those donating via apheresis, who were screened for the target viruses using any test and in any defined geographic region. The intervention was screening using different techniques to detect antibodies, antigens, or nucleic acids. Comparisons were not applicable to this question and the outcomes were reported and published prevalences of each virus according to the screening test used and the geographic region in which the screening was performed. Any primary studies were included.

MATERIALS AND METHODS

Design

A systematic literature review and meta-analysis were designed and conducted in accordance with the *Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Interventions* and reported in line with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement (see *Online Supplementary Content, Table SI*). Although no published protocol is available, we collected and analysed data according to pre-specified outcomes and methods, performing meta-analyses, pooling the data obtained in the different studies, and establishing a single prevalence estimate for each virus. This information may be of interest from an epidemiological point of view and when considering measures with a possible impact on transfusion safety.

Sources of data

We conducted literature searches in MEDLINE, Embase, and Scopus using the University Miguel Hernández server.

Search strategy

We performed free text searches in the three bibliographic databases using the terms: “transfusion” AND “Dengue”, “transfusion” AND “Chikungunya”, “transfusion” AND “Zika”, “blood donation” AND “Dengue”, “blood donation” AND “Chikungunya”, “blood donation” AND “Zika”.

In MEDLINE, we also used Medical Subject Headings (MeSH): “blood transfusion” AND “Zika virus”, “blood donors” AND “Zika virus”, “blood transfusion” AND “Dengue”, “blood donors” AND “Dengue”, “blood transfusion” AND “Chikungunya virus”, “blood donors” AND “Chikungunya virus”.

Finally, in the Embase searches we used the Emtree thesaurus with the terms: “blood transfusion” AND “Zika virus”, “blood donor” AND “Zika virus”, “blood transfusion” AND “Chikungunya”, “blood donor” AND “Chikungunya”, “blood transfusion” AND “Dengue”, “blood donor” AND “Dengue”.

The records were entered into the Mendeley Desktop reference manager (Elsevier). The search was performed from the year of database inception to March 28, 2020. A weekly alert system was set up to update the search with any relevant results until August 7, 2020.

Study selection

First, we used the bibliographic reference manager to create folders containing records for each virus, eliminating duplicates. We then conducted an initial screening of titles and abstracts and retrieved the full text of all pre-selected records.

Eligible studies were publications in any language describing the prevalence of the virus in blood donor screening (both donors of conventional whole blood and those donating via different methods of apheresis). We included all studies (original articles, brief reports, letters to the editor, and conference papers) reporting the number of positive results as a proportion of total samples analysed, as long as the paper stated the type of test used for screening (serological tests, antigen tests or nucleic acid amplification tests [NAT]) and the geographic location of the study population. We excluded studies that involved people other than blood donors, such as patients, children, pregnant women, the general non-donor population, and other non-donor or unspecified populations.

A single review author selected all included articles, obviating the need for an analysis of interobserver concordance. We did perform an intraobserver concordance analysis, including in the review all records that were deemed to meet inclusion and exclusion criteria during two critical assessments of the full texts.

When a single record reported results for two different study populations, these were separated in the analysis if the participants’ characteristics differed for important variables, for example geographic region (e.g. studies evaluating one population in Africa and another in Europe), or if the prevalence was substantially different by population (i.e. we separated populations sub-nationally if the differences in prevalence were relevant). If a single

population underwent screening using more than one type of test, separate analyses were performed for each. In the case of records with overlapping study populations, we selected the most relevant publication (i.e. with the largest number of screened donors).

Data extraction and analysis

A single review author extracted data on prevalence and populations from the studies included, directly entering the data into Comprehensive Meta-Analysis (CMA) software. A second review author double-checked that all data were entered correctly. We recalculated the prevalence for the three viruses, pooling all positive cases and donors screened for each to calculate an overall proportion of positive results in the blood donor screening for CHIKV, DENV, and ZIKV, according to the type of screening test used. We then stratified the results by geographic location or country as long as there were at least three included studies, the minimum number we considered capable of representing a geographic area. Moreover, when the number of publications and the nature of the screening test allowed it, we calculated the prevalence ratio according to whether or not the study had

taken place in an endemic region or during an epidemic outbreak. If so, we calculated the prevalence.

Results are expressed as prevalences with 95% confidence intervals and are presented with forest plots. We evaluated the heterogeneity of the studies for each screening test using the I^2 statistic. To calculate the confidence intervals, create the forest plots, and analyse the heterogeneity, we used CMA software, version 2 (Borenstein, Hedges, Higgins, & Rothstein, 2005).

Quality assessment

To evaluate the methodological quality of included records, we used the STROBE (STrengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology) checklists for cross-sectional studies and conference abstracts. No tools were applied to letters to the editor.

RESULTS

Figure 1 presents the PRISMA flow chart, describing the study selection process. Following full-text assessment, 18 studies on CHIKV²⁴⁻⁴¹, 71 on DENV^{24,26,27,31,33,36,38,40,42-104}, and 27 on ZIKV^{26,28,32,36,38,40,67,105-124} were included. *Online Supplementary Content, Tables SII-SIV*, describes the main characteristics of the studies included.

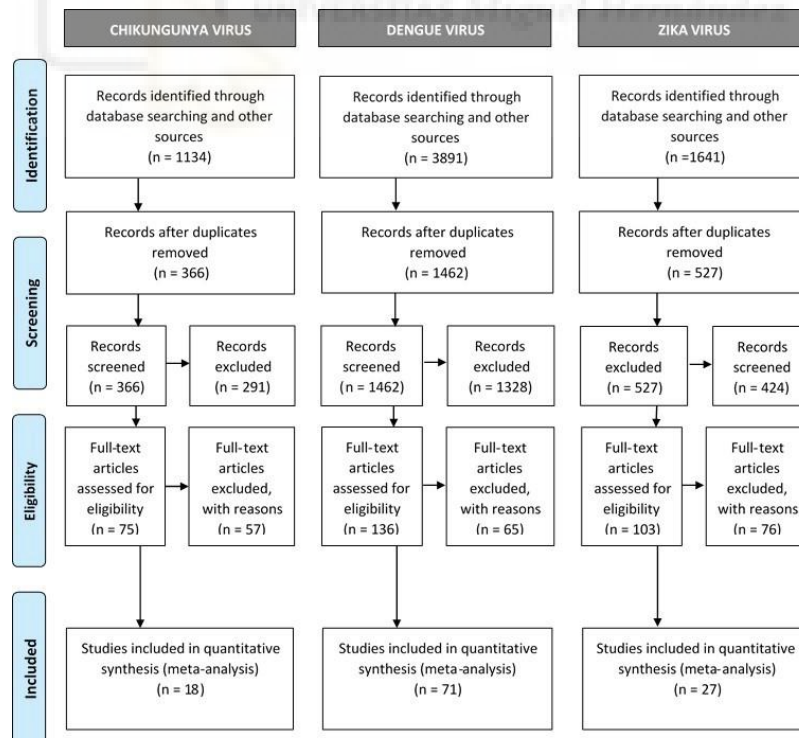


Figure 1 - PRISMA flow chart on selection of studies included for each virus covered by the literature review

Analysis of results

For each virus analysed, the prevalence varied according to the screening technique used, the geographic regions, and their characteristics.

Prevalence of Chikungunya virus

According to the assessment of IgG antibodies, the overall seroprevalence of CHIKV was 21.6% (95% CI: 20.6% to 22.5%). Several studies reported a seroprevalence of 0%, while one in Rwanda in 2015 found a seroprevalence of 63.0% (95% CI: 59.8% to 66.2%)²⁸. By regions, the highest value was in Africa (seroprevalence 37.8%, 95% CI: 36.2% to 39.4%). The prevalence ratio between studies performed

in an endemic area or during an outbreak and those in non-endemic regions was 24.4 (Table I).

The only study we identified on the seroprevalence of IgM antibodies against CHIKV in blood donors reported a seroprevalence of 5.5% (95% CI: 3.1% to 9.7%) (Table I).

Finally, NAT showed an overall prevalence of 0.5% (95% CI: 0.4% to 0.5%). The highest rates were in the screening in Puerto Rico in 2014 (prevalence 1.9%, 95% CI: 1.4% to 2.4%)³⁵. In populations living in endemic areas or going through epidemic outbreaks, the prevalence was 0.6% (95% CI: 0.6% to 0.7%), compared to 0% in non-endemic regions (Table I).

Table I - Global prevalence of Chikungunya virus in blood donors, by population

Study ID	Population	Screening test	Positive/ Total	Prevalence	95% CI	Forest plot	Relative weight %
IgG antibodies							0.00 0.50 1.00
Sayama 2013	Laos 2012	ELISA (Not specified)	1/199	0.005	<0.001 0.035		0.1
Humphrey 2019	Egypt 2013-16	ELISA (Euroimmun)	11/199	0.055	0.031 0.097		1.2
Humphrey 2019	India 2013-16	ELISA (Euroimmun)	22/200	0.110	0.074 0.161		2.3
Humphrey 2019	Iran 2013-16	ELISA (Euroimmun)	0/113	0.000	<0.001 0.066		0.1
Humphrey 2019	Jordan 2013-16	ELISA (Euroimmun)	1/199	0.005	<0.001 0.035		0.1
Humphrey 2019	Lebanon 2013-16	ELISA (Euroimmun)	1/116	0.009	0.001 0.059		0.1
Humphrey 2019	Pakistan 2013-16	ELISA (Euroimmun)	3/200	0.015	0.005 0.046		0.4
Humphrey 2019	Palestine 2013-16	ELISA (Euroimmun)	6/200	0.030	0.014 0.065		0.7
Humphrey 2019	Philippines 2013-16	ELISA (Euroimmun)	21/199	0.177	0.118 0.256		2.0
Humphrey 2019	Qatar 2013-16	ELISA (Euroimmun)	7/200	0.035	0.017 0.072		0.8
Humphrey 2019	Sudan 2013-16	ELISA (Euroimmun)	5/97	0.052	0.020 0.120		0.6
Humphrey 2019	Syria 2013-16	ELISA (Euroimmun)	1/200	0.005	<0.001 0.035		0.1
Humphrey 2019	Yemen 2013-16	ELISA (Euroimmun)	4/149	0.027	0.010 0.069		0.5
Seruyange 2019	Rwanda 2015	ELISA (In house)	551/874	0.630	0.598 0.662		24.1
Seruyange 2019	Sweden 2015	ELISA (In house)	172/15	0.079	0.050 0.124		1.9
Moyen 2014	Congo 2011	ELISA (Not specified)	178/517	0.344	0.305 0.386		13.8
Clements 2019	Uganda 2006-07	ELISA (In house)	552/1744	0.317	0.295 0.339		44.6
Slavov 2018	Brazil 2015	ELISA (Abcam)	1/442	0.002	<0.001 0.016		0.1
Slavov 2018	Brazil 2016	ELISA (Abcam)	0/445	0.000	<0.001 0.017		0.1
Saba Villarroel 2018	Bolivia B. and S.C.* 2016-17	ELISA (Euroimmun)	87/168	0.518	0.443 0.592		5.0
Saba Villarroel 2018	Bolivia, others 2016-17	ELISA (Euroimmun)	15/281	0.053	0.032 0.087		1.7
Total			1484/6887	0.216	0.206 0.225		
Southeast Asia			44/518	0.085	0.064 0.112		
West Asia			23/1377	0.017	0.011 0.025		
Africa			1297/3431	0.378	0.362 0.394		
America			103/1346	0.077	0.064 0.092		
Endemic or epidemic area			1426/3454	0.413	0.397 0.429		
Non-endemic or epidemic area			58/3433	0.017	0.013 0.022		
<i>Heterogeneity P 97.70</i>							
IgM antibodies							0.00 0.05 0.10
Sayama 2013	Laos 2012	ELISA (Not specified)	11/199	0.055	0.031 0.097		
NAT							0.00 0.05 0.10
Sayama 2013	Laos 2012	Not specified	0/199	0.000	0.000 0.039		0.2
Appassakij 2014	Thailand 2009	In house	20/2000	0.010	0.007 0.015		5.8
Beau 2020	French Polynesia 2014-15	Altona D.	34/3433	0.010	0.007 0.014		9.9
Brouard 2008	Reunion Island 2005-07	Not specified	2/500	0.004	0.001 0.016		0.6
Benites 2019	Brazil 2015-16	Bio-Manguinhos	0/3737	0.000	0.000 0.002		0.2
Stramer 2019	USA 2011-12	Cobas test	0/10528	0.000	0.000 <0.001		0.2
Chiu 2015	Puerto Rico 2014	In house	3/557	0.005	0.002 0.017		0.9
Simmons 2016	Puerto Rico 2014	In house	161/26688	0.006	0.005 0.007		46.8
Simmons 2016	Puerto Rico 2014	In house	56/3007	0.017	0.014 0.024		16.1
Saa 2019	Puerto Rico 2015-16	Not specified	0/1186	0.000	0.000 0.007		0.2
Slavov 2018	Brazil 2015-16	Not specified	0/897	0.000	0.000 0.009		0.2
Sharma 2018	Brazil 2016	In house	0/676	0.000	0.000 0.012		0.2
Gallian 2017	Guadeloupe 2014-15	Altona D.	22/6189	0.004	0.002 0.005		6.4
Gallian 2017	Martinique 2014-15	Altona D.	43/10197	0.004	0.003 0.006		12.5
Sargento 2017	Portugal 2017	In house	0/110	0.000	0.000 0.068		0.2
Total			341/69904	0.005	0.004 0.005		
Americas			285/63662	0.005	0.004 0.005		
Puerto Rico			220/31438	0.007	0.006 0.008		
Brazil			0/5310	0.000	0.000 0.000		
Endemic or epidemic areas			341/54433	0.006	0.006 0.007		
Non-endemic or non-epidemic areas			0/15471	0.000	0.000 <0.001		
<i>Heterogeneity P 88.03</i>							

*Beni and Santa Cruz regions

CI: confidence interval; NAT: nucleic acid test; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay

Prevalence of Dengue virus

Tests for IgG antibodies showed an overall seroprevalence of DENV of 24.0% (95% CI: 23.5% to 24.4%). Several studies reported a seroprevalence of more than 90% of screened individuals, for example in the Philippines, Puerto Rico, Brazil, Guadeloupe and Martinique, and the Dominican Republic^{27,81,90,98,100}. By geographic region, the Americas

stand out for the high seroprevalence of 61.3% (95% CI: 60.0% to 62.6%), followed by Africa at 22.0% (95% CI: 21.0% to 23.1%) and Southeast Asia at 20.4% (95% CI: 19.7% to 21.1%). Saudi Arabia and Brazil were the individual countries with the highest seroprevalence (36.0% and 32.5%, respectively). The prevalence ratio between endemic and non-endemic regions was 13.9 (Table II).

Table II - Global prevalence of IgG antibodies against Dengue virus in blood donors, by population

Study ID	Population	Screening test	Positive/ Total	Prevalence	95% CI	Forest plot			Relative weight %
						0.00	0.50	1.00	
Zeng 2018	China 2015	ELISA (Panbio)	34/819	0.042	0.030 0.058				0.9
Liao 2017	China 2014	ELISA (Panbio)	51/1500	0.034	0.026 0.045				1.3
Kwan 2017	China 2014	ELISA (Panbio)	86/3827	0.023	0.018 0.028				2.3
Gao 2017	China 2013-14	ELISA (Panbio)	7/1685	0.004	0.002 0.009				0.2
Ranjan 2016	India 2012	ELISA (Novatec)	116/200	0.580	0.511 0.647				1.3
Chhabra 2013	India	IC (J. Mitra & Co)	3/380	0.008	0.003 0.024				0.1
Jain 2019	India 2016	IC (R.L.)	55/369	0.149	0.116 0.189				1.3
Hossain 2003	Bangladesh 1966-1997	ELISA (Not specified)	1/184	0.005	0.001 0.038				<0.0
Sayama 2013	Laos 2012	ELISA (Not specified)	139/199	0.699	0.631 0.758				1.1
Harif 2014	Malaysia 2009-10	ELISA (Panbio)	151/360	0.419	0.370 0.471				2.4
Mohamad 2016	Malaysia 2015	ELISA (Not specified)	1/126	0.008	0.001 0.054				<0.0
Low 2015	Singapore 2009-10	ELISA (Panbio)	1885/3627	0.520	0.503 0.536				24.7
Humphrey 2019	Egypt 2013-16	ELISA (Novatec)	40/199	0.201	0.151 0.262				0.9
Humphrey 2019	India 2013-16	ELISA (Novatec)	125/200	0.625	0.556 0.689				1.3
Humphrey 2019	Iran 2013-16	ELISA (Novatec)	6/113	0.053	0.024 0.113				0.2
Humphrey 2019	Jordan 2013-16	ELISA (Novatec)	9/199	0.045	0.024 0.085				0.2
Humphrey 2019	Lebanon 2013-16	ELISA (Novatec)	6/116	0.052	0.023 0.110				0.2
Humphrey 2019	Pakistan 2013-16	ELISA (Novatec)	40/200	0.200	0.150 0.261				0.9
Humphrey 2019	Palestine 2013-16	ELISA (Novatec)	17/200	0.085	0.054 0.133				0.4
Humphrey 2019	Philippines 2013-16	ELISA (Novatec)	114/119	0.958	0.903 0.982				0.1
Humphrey 2019	Qatar 2013-16	ELISA (Novatec)	7/200	0.035	0.017 0.072				0.2
Humphrey 2019	Sudan 2013-16	ELISA (Novatec)	47/97	0.485	0.387 0.583				0.7
Humphrey 2019	Syria 2013-16	ELISA (Novatec)	26/200	0.130	0.090 0.184				0.6
Humphrey 2019	Yemen 2013-16	ELISA (Novatec)	36/149	0.242	0.180 0.317				0.8
Faddy 2013	Australia 2008-09	ELISA (Panbio)	323/3553	0.091	0.082 0.101				8.0
Faddy 2012	Australia 2008-09	ELISA (Panbio)	182/1799	0.101	0.088 0.116				4.5
Faddy 2015	Australia 2008-09	ELISA (Panbio)	31/457	0.068	0.048 0.095				0.8
Darcy 2001	Solomon Islands 1994-1995	ELISA (Panbio)	202/515	0.392	0.351 0.435				3.4
Aubry 2015	French Polynesia 2011-13	ELISA (Not specified)	476/593	0.803	0.769 0.833				2.6
Ergunay 2010	Turkey	ELISA (Euroimmun)	21/2435	0.009	0.006 0.013				0.6
Tezcan 2014	Turkey 2010-11	IC (S.D.)	153/920	0.166	0.144 0.192				3.5
Ashshi 2015	Saudi Arabia 2014	ELISA (Panbio)	7/100	0.070	0.034 0.140				0.2
Ashshi 2017	Saudi Arabia 2015-16	ELISA (Panbio)	355/910	0.390	0.359 0.422				5.9
Jamjoom 2016	Saudi Arabia	ELISA (Panbio)	68/184	0.370	0.303 0.442				1.2
Aghaie 2014	Iran 2012	ELISA (Panbio)	41/540	0.076	0.056 0.102				1.0
Larrieu 2014	Reunion Island 2008	ELISA (Not specified)	72/1825	0.040	0.031 0.049				1.9
Vairo 2014	Tanzania 2011	ELISA (Panbio)	253/500	0.506	0.462 0.550				3.4
Colleberg 2006	Burkina Faso 2003-04	ELISA (Panbio)	62/191	0.325	0.262 0.394				1.1
Sawadogo 2019	Burkina Faso 2016	ELISA (Panbio)	721/1007	0.716	0.687 0.743				5.6
Noden 2014	Namibia 2011-12	ELISA (Panbio)	25/312	0.080	0.055 0.116				0.6
Clements 2019	Uganda 2006-07	ELISA (In house)	72/1744	0.041	0.033 0.052				1.9
Mohammed 2012	Puerto Rico 2006	ELISA (Not specified)	275/300	0.917	0.880 0.943				0.6
Slavov 2019	Brazil 2015-16	ELISA (Euroimmun)	20/475	0.042	0.027 0.064				0.5
Busch 2016	Brazil 2012	ELISA (F.D.)	453/498	0.910	0.881 0.932				1.1
Ribas-Silva 2012	Brazil	IC (I-R. D.)	3/213	0.014	0.005 0.043				0.1
De Almeida 2018	Brazil 2017	IC (K.B.)	6/298	0.020	0.009 0.044				0.2
Saba Villarroel 2018	Bolivia B. and S.C.* 2016-17	ELISA (Euroimmun)	155/168	0.923	0.871 0.955				0.3
Saba Villarroel 2018	Bolivia others 2016-17	ELISA (Euroimmun)	68/281	0.242	0.196 0.296				1.4
Rodriguez 2009	Mexico 2006-07	ELISA (Panbio)	472/800	0.590	0.556 0.624				5.3
L'Azou 2015	Guadeloupe & Martinique 2011	ELISA (Panbio)	732/783	0.935	0.915 0.950				1.3
Arcuri 2012	Argentina 2010-11	ELISA (Bispot)	15/95	0.158	0.098 0.246				0.3
Arcuri 2012	Argentina 2010-11	ELISA (Bispot)	6/286	0.021	0.010 0.046				0.2
Yamashiro 2004	Dominican Republic 2002	ELISA (D.A./F.T.)	987/1008	0.979	0.968 0.986				0.6
Golubic 2012	Croatia 1997-2007	ELISA (Not specified)	0/600	0.000	0.000 0.013				<0.0
Total			9258/38658	0.240	0.235 0.244				
Southeast Asia			2768/13595	0.204	0.197 0.211				
China			178/7831	0.023	0.019 0.026				
India			299/1149	0.260	0.235 0.286				
Oceania			1214/6917	0.176	0.167 0.185				
Australia			536/5809	0.092	0.085 0.100				
West Asia			792/6466	0.123	0.115 0.131				
Saudi Arabia			430/1194	0.360	0.333 0.387				
Africa			1292/5875	0.220	0.210 0.231				
Americas			3192/5205	0.613	0.600 0.626				
Brazil			482/1484	0.325	0.301 0.349				
Endemic or epidemic area			8952/26203	0.342	0.336 0.347				
Non-endemic or non-epidemic area			306/12455	0.025	0.022 0.027				

Heterogeneity I² 99.39

*Beni and Santa Cruz regions

CI: confidence interval; IC: immunochromatography;

Table III - Global prevalence of IgM antibodies against Dengue virus in blood donors, by population

Study ID	Population	Screening test	Positive/ Total	Prevalence	95% CI		Forest plot			Relative weight %
							0.00	0.10	0.20	
Zeng 2018	China 2015	ELISA (Panbio)	3/819	0.004	0.001	0.011				0.5
Chen 2015	China 2014	ELISA (Not specified)	71/3000	0.024	0.019	0.030				10.7
Gao 2017	China 2013-14	ELISA (Panbio)	1/685	0.004	0.007	0.008				0.9
Tsai 2018	Taiwan 2014	IC/ELISA (Not specified)	17/8000	0.002	0.001	0.003				2.6
Ranjan 2016	India 2012	ELISA (Novatec)	27/200	0.135	0.094	0.190				3.6
Chhabra 2013	India	IC (J. Mitra & Co)	2/380	0.005	0.001	0.021				0.3
Kulkarni 2018	India 2016-17	ELISA (Panbio)	31/520	0.060	0.042	0.084				4.5
Harif 2014	Malaysia 2009-10	ELISA (Panbio)	25/360	0.069	0.047	0.101				3.6
Mohamad 2016	Malaysia 2015	ELISA (Not specified)	0/126	0.000	0.000	0.060				0.1
Low 2015	Singapore 2009-10	ELISA (Panbio)	113/3995	0.028	0.024	0.034				16.9
Faddy 2013	Australia 2008-09	ELISA (Panbio)	24/10906	0.002	0.002	0.003				3.7
Faddy 2012	Australia 2008-09	ELISA (Panbio)	8/10024	<0.001	<0.001	0.002				1.2
Tezcan 2014	Turkey 2010-11	IC (Standar D.)	8/920	0.009	0.004	0.017				1.2
Ashshii 2015	Saudi Arabia 2014	ELISA (Panbio)	6/100	0.060	0.027	0.127				0.9
Ashshii 2017	Saudi Arabia 2015-16	ELISA (Panbio)	50/910	0.055	0.042	0.072				7.3
Slavov 2019	Brazil 2015-16	ELISA (Panbio)	32/475	0.067	0.048	0.094				4.6
Busch 2016	Brazil 2012	ELISA (Focus D.)	44/498	0.088	0.066	0.117				6.2
Ribas-Silva 2012	Brazil	IC (I-R. D.)	0/213	0.000	0.000	0.036				0.1
De Almeida 2018	Brazil 2017	IC (Katal B.)	5/298	0.017	0.007	0.040				0.8
De Carvalho 2010	Brazil 2008	ELISA (Panbio)	137/3000	0.046	0.039	0.054				20.1
Arellanos-Soto 2015	Mexico 2010-12	ELISA (Panbio)	53/2061	0.026	0.020	0.034				7.9
Rodríguez 2009	Mexico 2006-07	ELISA (Panbio)	16/800	0.020	0.012	0.032				2.4
Arcuri 2012	Argentina 2010-11	ELISA (Bispot)	0/286	0.000	0.000	0.027				0.1
Arcuri 2012	Argentina 2010-11	ELISA (Bispot)	0/95	0.000	0.000	0.078				0.1
Total			678/49671	0.014	0.013	0.015				
Southeast Asia			295/19085	0.016	0.014	0.017				
China			75/4504	0.017	0.013	0.020				
India			60/1100	0.055	0.041	0.068				
West Asia			64/1930	0.033	0.026	0.042				
Americas			287/7726	0.037	0.033	0.042				
Brazil			218/4484	0.049	0.042	0.055				
<i>Heterogeneity I² 96.67</i>										

CI: confidence interval; IC: immunochromatography; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay

Tests for IgM antibodies against DENV show a seroprevalence of 1.4% (95% CI: 1.3% to 1.5%), with individual studies reporting values ranging from 0% to 13.5% (95% CI: 1.3% to 1.5%); this top value was reported in greater Delhi (India) in 2012⁵⁰. By geographic region, the highest percentage of positive results was in the Americas, with a seroprevalence of 3.7% (95% CI: 3.3% to 4.2%). By country, the highest seroprevalence was reported in China, at 5.5% (95% CI: 4.1% to 6.8%). Most studies took place in regions where DENV is endemic and/or had epidemic outbreaks at the time (Table III).

The NAT showed an overall DENV viraemic rate of 0.2% (95% CI: 0.2% to 0.2%), with the highest results coming from Saudi Arabia in 2015 to 2016 (prevalence 5.5%, 95% CI: 4.2% to 7.2%)⁷¹. In the Americas, the prevalence was 0.2% (95% CI: 0.2% to 0.2%). The only three studies undertaken in non-endemic regions found a prevalence of 0.0% (Table IV). The highest prevalence was in Brazil, at 0.3% (95% CI: 0.3% to 0.3%).

Finally, several studies tested donors for the dengue NS1 antigen, which showed an overall prevalence of 0.2% (95% CI: 0.1% to 0.2%), with results in individual studies ranging from 0% to 5.3% (95% CI: 4.0% to 6.9%). These latter results came from Saudi Arabia in 2015 to 2016, in the screening

reported by Ashshii *et al.*⁷². By region, the Americas again led the ranking for the highest prevalence, with a pooled proportion of 0.1% (95% CI: 0.1% to 0.1%). All the studies took place in endemic regions or in areas with an epidemic outbreak (Table IV).

Prevalence of Zika virus

The overall seroprevalence of IgG antibodies against ZIKV was 5.1% (95% CI: 4.6% to 5.7%). The highest rate was in the donor screening programme in the Bolivian regions of Beni and Santa Cruz in 2016 to 2017, at 27.5% (95% CI: 22.8% to 32.8%)⁴⁰. By region, the highest seroprevalence was again in the Americas, at 7.4% (95% CI: 6.3% to 8.7%). The prevalence ratio between endemic and non-endemic regions was 9.0 (Table V).

NAT showed an overall prevalence of ZIKV of $0.7 \times 10^{-2}\%$ (95% CI: $0.7 \times 10^{-2}\%$ to $0.8 \times 10^{-2}\%$), varying from 0% to 2.8% (95% CI: 2.1% to 3.8%). The highest viraemic rate was recorded in a study in French Polynesia in 2013 to 2014²⁶. The country with the highest prevalence estimate for ZIKV was Brazil (0.5%, 95% CI: 0.4% to 0.7%). The studies in endemic populations, with local transmission or an epidemic outbreak, documented a prevalence of 0.1% (95% CI: 0.1% to 0.1%) (Table V).

Table IV - Global prevalence of Dengue virus in blood donors according to nucleic acid amplification and NS1 antigen, by population

Study ID	Population	Screening test	Positive/ Totals	Prevalence	95% CI	Forest plot	Relative weight %
NAT						0.00 0.05 0.10	
Zeng 2018	China 2015	In house	0/1164	0.000	0.000 0.007		0.1
Liao 2017	China 2014	In house	2/3000	0.001	<0.001 0.003		0.4
Gao 2017	China 2013-14	In house	0/1685	0.000	0.000 0.005		0.1
Tsai 2018	Taiwan 2015	In house	1/8000	<0.001	0.000 0.001		0.2
Lin 2016	Taiwan 2015	LightMix Kit (T.B.)	16/6515	0.003	0.002 0.004		3.2
Lu 2018	Taiwan 2015	Procleix (Grifols)	21/5000	0.004	0.003 0.006		4.2
Ranjan 2016	India 2012	In house	0/200	0.000	0.000 0.039		0.1
Sayama 2013	Laos 2012	Not specified	0/199	0.000	0.000 0.039		0.1
Linnen 2008	Australia 2003	Procleix (Chiron)	0/5879	0.000	0.000 0.001		0.1
Linnen 2008	Brazil 2004-05	Procleix (Chiron)	9/2994	0.003	0.002 0.006		1.8
Linnen 2008	Honduras 2003	Procleix (Chiron)	3/4858	<0.001	<0.001 0.002		0.6
Rooks 2016	Australia 2008-09	Procleix (Hologic)	0/664	0.000	0.000 0.012		0.1
Rooks 2016	Australia 2012-13	Procleix (Hologic)	0/5518	0.000	0.000 0.001		0.1
Faddy 2015	Australia 2008-13	Not specified	0/6182	0.000	0.000 0.001		0.1
Beau 2020	French Polynesia 2013-18	RealStar (Altona)	5/34000	<0.001	<0.001 <0.001		1.0
Ashshi 2017	Saudi Arabia 2015-16	In house	50/910	0.055	0.042 0.072		9.4
Stramer 2019	USA 2015	Cobas test	0/10528	0.000	0.000 <0.001		0.1
Mohammed 2012	Puerto Rico 2005	NAT (Gen-Probe)	12/16521	<0.001	<0.001 0.001		2.4
Stramer 2013	Puerto Rico 2012-13	Not specified	114/49909	0.002	0.002 0.003		22.7
Stramer 2010	Puerto Rico 2007	NAT (Gen-Probe)	29/15350	0.002	0.001 0.003		5.8
Saá 2019	Puerto Rico 2015-16	Not specified	0/1186	0.000	0.000 0.007		0.1
Slavov 2019	Brazil 2015-16	In house	0/475	0.000	0.000 0.017		0.1
Slavov 2018	Brazil 2015-16	In house	1/631	0.002	<0.001 0.011		0.2
Sharma 2018	Brazil 2016	In house	0/676	0.000	0.000 0.012		0.1
Sabino 2013	Brazil 2012	Not specified	102/20132	0.005	0.004 0.006		20.3
Lavezzo 2010	Brazil 2006	In house	0/205	0.000	0.000 0.038		0.1
Dias 2012	Brazil 2010	In house	2/500	0.004	0.001 0.016		0.4
Busch 2016	Brazil 2012	Procleix (Hologic)	87/16241	0.005	0.004 0.007		17.3
Levi 2009	Brazil 2007-08	In house	0/23568	0.000	0.000 <0.001		0.1
De Almeida 2018	Brazil 2017	Not specified	0/298	0.000	0.000 0.026		0.1
Escoval 2013	Portugal 2012-13	Not specified	44/1948	0.023	0.017 0.030		8.6
Sergento 2017	Portugal	Not specified	0/110	0.000	0.000 0.068		0.1
Total			498/245046	0.002	0.002 0.002		
Southeast Asia			40/24599	0.002	0.002 0.001		
China			2/5849	<0.001	0.000 0.001		
Taiwan			38/19515	0.002	0.001 0.003		
Oceania			5/52243	<0.001	0.000 <0.001		
Australia			0/18243	0.000	0.000 0.000		
Americas			359/164072	0.002	0.002 0.002		
Puerto Rico			155/82966	0.002	0.002 0.002		
Brazil			201/65720	0.003	0.003 0.003		
<i>Heterogeneity I² 95.59</i>							
NS1 antigen						0.00 0.05 0.10	
Tsai 2018	Taiwan 2015	IC (Not specified)	0/8000	0.000	0.000 0.001		0.4
Lin 2016	Taiwan 2015	Platelia (Bio-Rad)	2/6515	<0.001	<0.001 0.001		1.5
Chhabra 2013	India	Not specified	0/380	0.000	0.000 0.021		0.4
Mangwana 2014	India 2013	Platelia (Bio-Rad)	0/1709	0.000	0.000 0.005		0.4
Jain 2019	India 2016	Not specified	2/369	0.005	0.001 0.021		1.5
Kulkarni 2018	India 2016-17	Microlisa (J. Mitra)	3/520	0.006	0.002 0.018		2.3
Mohamad 2016	Malaysia 2015	Not specified	0/126	0.000	0.000 0.060		0.4
Yusuf 2018	Malaysia 2016	Platelia (Bio-Rad)	0/374	0.000	0.000 0.021		0.4
Fellizar 2012	Philippines	Platelia (Bio-Rad)	3/158	0.019	0.006 0.057		2.3
Rooks 2016	Australia 2008-13	Platelia (Bio-Rad)	0/973	0.000	0.000 0.008		0.4
Flower 2011	Australia 2008-09	Platelia (Bio-Rad)	20/1087	0.018	0.012 0.028		15.0
Ashshi 2015	Saudi Arabia 2014	ELISA (Panbio)	1/100	0.010	0.001 0.068		0.8
Ashshi 2017	Saudi Arabia 2015-16	ELISA (Panbio)	48/910	0.053	0.040 0.069		34.7
Stramer 2011	Puerto Rico 2010	Platelia (Bio-Rad)	8/53019	<0.001	<0.001 0.000		6.1
Stramer 2011	Puerto Rico 2010	Platelia (Bio-Rad)	1/2837	<0.001	0.000 0.003		0.8
Stramer 2010	Puerto Rico 2007	Platelia (Bio-Rad)	3/4401	0.001	<0.001 0.002		2.3
Slavov 2019	Brazil 2015-16	Platelia (Bio-Rad)	0/475	0.000	0.000 0.017		0.4
Patafino 2009	Brazil 2007	Platelia (Bio-Rad)	1/4000	<0.001	0.000 0.002		0.8
De Carvalho 2010	Brazil 2008	Platelia (Bio-Rad)	39/3000	0.013	0.010 0.018		29.4
Total			131/88953	0.002	0.001 0.002		
Southeast Asia			10/18151	<0.001	<0.001 0.001		
India			5/2978	0.002	0.002 0.003		
Americas			52/67732	<0.001	0.001 0.001		
Puerto Rico			12/60257	<0.001	<0.001 <0.001		
Brazil			40/7475	0.005	0.004 0.007		
<i>Heterogeneity I² 95.59</i>							

CI: confidence interval; IC: immunochromatography; NAT: nucleic acid test; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay

Table V - Global prevalence of Zika virus in blood donors, by population

Study ID	Population	Screening test	Positive/ Total	Prevalence	95% CI	Forest plot	Relative weight %
IgG antibodies							0.00 0.20 0.40
Postorino 2019	Laos 2015	ELISA (Euroimmun)/VNT	16/359	0.045	0.028 0.072		5.1
Postorino 2019	Laos 2016	ELISA (Euroimmun)/VNT	68/687	0.099	0.079 0.124	←	20.3
Aubry 2015	French Polynesia 2011-13	Not specified	5/593	0.008	0.004 0.020		1.6
Gake 2017	Cameroon 2015	ELISA (Euroimmun)/VNT	53/1084	0.049	0.038 0.064	•	16.7
Nurtop 2020	Congo 2011	ELISA (Euroimmun)/VNT	7/386	0.018	0.009 0.038	•	2.3
Seruyange 2019	Rwanda 2015	ELISA (Euroimmun)/VNT	12/874	0.014	0.008 0.024	•	3.9
Seruyange 2019	Sweden	ELISA (Euroimmun)/VNT	0/215	0.000	0.000 0.036	•	0.2
Diarra 2020	Mali 2013	ELISA (Euroimmun)/VNT	47/637	0.074	0.056 0.097	•	14.4
Saba Villarroel 2018	Bolivia B. and S.C.* 2016-17	ELISA (Euroimmun)/VNT	84/305	0.275	0.228 0.328	←	20.1
Saba Villarroel 2018	Bolivia others 2016-17	ELISA (Euroimmun)/VNT	1/510	0.002	<0.000 0.014	•	0.3
Slavov 2019	Brazil 2010-15	ELISA (Euroimmun)/VNT	0/180	0.000	0.000 0.043	•	0.2
Slavov 2019	Brazil 2016	ELISA (Euroimmun)/VNT	19/320	0.059	0.038 0.091	←	5.9
Slavov 2019	Brazil 2017	ELISA (Euroimmun)/VNT	29/317	0.092	0.064 0.129	←	8.7
Diefenbach 2019	Brazil 2016-17	ELISA (Euroimmun)/VNT	1/182	0.006	<0.001 0.038	•	0.3
Total			342/6649	0.051	0.046 0.057		
Africa			119/2981	0.040	0.034 0.048		
Americas			134/1814	0.074	0.063 0.087		
Brazil			49/999	0.049	0.036 0.062		
<i>Endemic or epidemic areas</i>			317/3891	0.082	0.073 0.091		
<i>Non-endemic or non-epidemic areas</i>			25/2758	0.009	0.006 0.013		
<i>Heterogeneity I² 95.28</i>							
NAT							0.00 0.025 0.05
Zheng 2019	China Shenzhen	Procleix (Grifols)	0/9309	0.000	0.000 <0.001	•	0.1
Lam 2017	Singapore 2016-17	Procleix (Not specified)	1/63144	<0.001	0.000 <0.001	•	0.2
Beau 2020	French Polynesia 2013-14	In house	42/1505	0.028	0.021 0.038	←	7.4
Slavov 2019	Brazil 2016	In house	0/475	0.000	0.000 0.017	•	0.1
Magnus 2018	Brazil 2016	Lancioti's & Pyke's	3/1857	0.002	<0.001 0.005	•	0.6
Benites 2019	Brazil 2015-2016	Multiplex (B-M. /F.)	4/3737	0.001	<0.001 0.003	•	0.7
Slavov 2017	Brazil 2015-16	In house	37/1393	0.027	0.019 0.036	←	6.6
Sharma 2018	Brazil 2016	Multiplex (Kit Biomol)	0/616	0.000	0.000 0.013	•	0.1
Gallian 2016	Martinique 2016	RealStar (Altona)	76/4129	0.018	0.015 0.023	←	13.6
Williamson 2018	Puerto Rico 2016	Cobas test (Roche)	339/52942	0.006	0.006 0.007	•	61.3
Saá 2019	Puerto Rico 2015-16	Cobas test (Roche)	1/1186	<0.001	<0.001 0.006	•	0.2
Pate 2017	USA 2016-17	Cobas test (Roche)	12/1776190	<0.001	<0.001 <0.001	•	2.2
Fedyk 2019	USA 2016-17	Cobas test (Roche)	4/92618	<0.001	<0.001 <0.001	•	0.7
Galel 2017	USA 2016-17	Cobas test (Roche)	14/358786	<0.001	<0.001 <0.001	•	2.6
Williamson 2017	USA 2016-17	Procleix (Hologic/Grifols)	10/933831	<0.001	<0.001 <0.001	•	1.8
Saá 2018	USA 2017	Procleix (Grifols)	9/4325889	<0.001	<0.001 <0.001	•	1.6
Covin 2017	USA 2016-17	Procleix (Hologic)	0/30493	0.000	0.000 <0.001	•	0.1
Diefenbach 2019	Brazil 2016-17	In house	0/500	0.000	0.000 0.016	•	0.1
Borena 2017	Austria 2016	RealStar (Altona)	0/1001	0.000	0.000 0.008	•	0.1
Total			552/7659601	<0.001	<0.001 <0.001		
Americas			509/7584642	<0.001	<0.001 <0.001		
Brazil			44/8578	0.005	0.004 0.007		
USA			49/7517807	<0.001	<0.001 <0.001		
<i>Endemic or epidemic area</i>			516/489084	0.001	0.001 0.001		
<i>Non-endemic or non-epidemic areas</i>			36/7170517	<0.001	<0.001 <0.001		
<i>Heterogeneity I² 99.23</i>							

*Beni and Santa Cruz regions

CI: confidence interval; NAT: nucleic acid test; VNT: virus neutralization test

DISCUSSION

Since the advent of blood transfusions, patients' safety has been threatened by the transmission of infectious agents¹²⁵. Since the turn of the century, a high number of transfusion-transmitted arbovirus cases have been notified, in some instances ending in a fatal outcome for the patient². The chance that an asymptomatic but viraemic person donates blood is an important concern for transfusion safety and is a possibility for all of the three arboviruses studied. To understand the magnitude of the problem, it is essential to review the published literature reporting viraemic rates in blood donors. Our study updates, collates, and summarises all the notified and published data to date.

The viraemic rates of the three arboviruses in areas experiencing outbreaks were high according to NAT screening (from 1.9% for CHIKV to 5.5% for DENV and 2.8% for ZIKV)^{35,71,26}. Such donors are asymptomatic but infected, often with high levels of viraemia, so there is a real risk of transmission of these viruses via transfusion. NAT methods are expensive and complex, and they require a series of material and human resources that are not accessible in all settings. Health services in most countries do not make routine use of NAT assays capable of detecting these viruses during the donation process. No study in Africa used this screening technique. On the other hand, when NAT assays are used in areas with no outbreaks, the prevalence is practically zero. Consequently, it is

important to select the target population appropriately for these screening tests.

Assessing seroprevalence of different arboviruses is important for understanding population exposures in the past. High rates of exposure could be correlated to a greater number of infected and asymptomatic donors capable of transmitting the infection, so this could constitute a source of information on the magnitude of the problem. Moreover, as Liu *et al.* pointed out in their review, quantifying the seroprevalence of these viruses is of interest from an epidemiological point of view²². In some populations, blood donor screening is the only type of seroprevalence study that has been performed.

The seroprevalence of IgG antibodies against the three arboviruses was high, especially for CHIKV and DENV. In the case of CHIKV, we found the highest seroprevalence of IgG antibodies in sub-Saharan Africa, where periodic outbreaks have been recorded since the 1950s. Some of the most prominent occurred in the Republic of Tanzania in 1954, in the Democratic Republic of Congo in 1999 to 2000, and in Kenya in 2017. The high seroprevalence found in the regions of Beni and Santa Cruz (Bolivia)⁴⁰, areas with very specific climatic, environmental, and economic conditions, was also noteworthy. We found high seroprevalence rates for IgG against DENV in hyperendemic regions or where studies took place following extensive epidemic outbreaks. Fourteen studies reported seroprevalence rates of more than 50%, with several reporting rates over 90%. DENV has been producing epidemic outbreaks for more than 200 years. This long epidemiological trajectory has translated into its wider geographic dissemination and generally higher seroprevalence rates. The seroprevalence of IgG against ZIKV in blood donors is clearly the lowest for the three arboviruses studied, reflecting the very recent appearance of this virus, which has only caused significant outbreaks since about 2007. As with CHIKV, the highest seroprevalence was found in the Beni region of Bolivia, as well as in Laos and the São Paulo region in Brazil, where outbreaks have been registered since 2016^{40,106,114}. However, the seroprevalence in African blood donors is very low, indicating the limited transmission of the virus on this continent, in contrast to DENV and CHIKV. The areas in which seroprevalence

is highest have some similarities: a tropical climate with a clear, rainy season, abundant vegetation and water resources, and a low level of economic resources. All health centres and institutions should support efforts to reduce the risk of transmitting arboviruses through blood transfusions. A wide range of interventions could have an impact, from broad environmental policies directed at addressing the climate crisis or the use of water, agricultural, and forestry resources, to community-based environmental measures targeting vector control, improved conservation of wetlands and water resources, and improvements to health systems.

Blood transfusion centres also have a role to play: first, we should improve screening in potential blood donors using specific questions about the symptomology of potential infections. It is also important that donors understand the symptoms of possible infections and are encouraged to report any they experience in the days and weeks following the donation. Secondly, it may be worth establishing a quarantine period for red blood cell concentrates, postponing their release until after the incubation period for infections has passed. Implementation of these measures requires adequate training among personnel working in donor selection or haemovigilance and co-responsibility among donors in terms of monitoring their own health. However, these measures would not enable identification of asymptomatic donors¹²⁶. The following measure would therefore be the suspension of blood donation collections in a region, as done during the 2007 CHIKV outbreak in Italy, although this measure is difficult to apply in low-resource areas¹²⁷. Donor screening (ideally using NAT) to detect a virus or its biomarkers is another possibility. When NAT is not available, one more affordable and accessible option of interest is point-of-care testing (immunoassay, reverse transcriptase polymerase chain reaction [RT-PCR], reverse-transcription loop-mediated amplification [RT-LAMP]), which has demonstrated an acceptable sensitivity and specificity for CHIKV, DENV, and ZIKV, respectively^{128,129,130}. Finally, where available, techniques for the deactivation of pathogens could also be applied, as these methods have proven effective against several different arboviruses^{131,132,133,134}.

Our study has several limitations, chief among which is the considerable heterogeneity of the diagnostic

tests used by different groups on the same virus (from commercial test kits to in-house techniques). These tests have different sensitivities and specificities. Moreover, in the case of DENV, different NAT assays could fail to detect some serotypes or genotypes in naïve populations. Most commercial techniques have an acceptable sensitivity for the four serotypes: MA assay Gen-Probe (limit of detection [LoD] 95% 14.9 copies/mL; specificity 99.91%), RealStar dengue RT-PCR assay Altona Diagnostic (sensitivity 83.2%, 95% CI: 77.6% to 89.1%), Cobas CHIKV/DENV test Roche Molecular Systems (LoD 95% 0.37 to 1.05 copies/mL, specificity 100%)^{104,135,33}. However, in-house techniques are more variable: some are capable of detecting all four serotypes with acceptable sensitivity, while others have been designed to detect only the serotype in circulation in the specific setting in which it is being used.

Another problem is cross-reactivity between different arboviruses. Although the highest prevalence of CHIKV was in Africa, most studies did not perform neutralisation tests or only performed them on a subsample of those yielding positive results. CHIKV shows cross-reactivity with other alphaviruses such as the O'nyong-o'nyong and Mayaro viruses. Clements *et al.* identified 552 donors with a positive result for CHIKV, but neutralisation tests were run in just 24; of these, 23 showed higher titres for O'nyong-o'nyong virus than for Chikungunya³¹. Thus, the results for prevalence of IgG antibodies against CHIKV should be interpreted with caution, especially in Africa, where other alphaviruses have been shown to circulate. Although DENV also shows some cross-reactivity with other flaviviruses, authors of the studies on this virus usually did perform neutralisation tests (normally to identify the DENV serotype). In the case of ZIKV, all the studies included virus neutralisation tests. We selected studies performed in the blood donor population in order to obtain data that are representative of that population. However, the results may not be applicable to the general population. Studies are not available in all geographic areas, and a substantial proportion have been in areas known to have high prevalence, which may lead to an overestimation of results. In addition, the between-study heterogeneity was quite high ($I^2 > 75\%$ in all cases). As a single review author selected the studies for inclusion, we cannot rule out the risk of selection bias. Moreover, some risk of publication bias is possible, as there may have

been unpublished studies finding negligent prevalence estimates. So, the external validity of the study may be limited by the real prevalence.

CONCLUSIONS

Our review has helped to elucidate the prevalence of CHIKV, DENV, and ZIKV in blood donors around the world, as determined by different screening tests. We have demonstrated that in regions where large epidemic outbreaks have occurred, the donor population has been widely exposed to the viruses, and the viraemic rate observed from donor screening may be high. This fact represents a threat to blood transfusion safety, so it is important that centres involved in these procedures understand the epidemiology driving the emergence of these transfusion-transmissible arbovirus infections.

Over the next few years, it is likely that the vector will expand into new settings, increasing the risk of outbreaks worldwide. The transmission of different arboviruses through transfusion will become a global threat. Institutions, authorities, blood transfusion centres, and blood banks should make efforts to design a clear path forward.

ACKNOWLEDGEMENTS

We express our thanks to Meggan Harris for her assistance in editing.

AUTHORSHIP CONTRIBUTIONS

All Authors contributed to the study design and final approval of manuscript.

The Authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

1. World Health Organization. Blood donor selection: guidelines on assessing donor suitability for blood donation. 2012. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/76724/9789241548519_eng.pdf. accessed on 16/06/2020.
2. Petersen LR, Busch MP. Transfusion-transmitted arboviruses. *Vox Sang* 2010; **98**: 495-503.
3. American Association of Blood Banks. Chikungunya virus. *Transfusion* 2009; **49**(Suppl 2); 59S-61S.
4. Madariaga M, Ticona E, Resurrecion C. Chikungunya: bending over the Americas and the rest of the world. *Braz J Infect Dis* 2016; **20**: 91-8.
5. Autochthonous transmission of Chikungunya virus in EU/EEA, 2007–2017 [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-z/Chikungunya-virus-disease/surveillance-and-disease-data/autochthonous-transmission>. Accessed on 16/06/2020.

6. Fiebre Chikungunya - Epidemiología y situación mundial [Internet]. Asociación de Médicos de Sanidad Exterior. Available at: <https://www.amse.es/informacion-epidemiologica/658-fiebre-chikungunya>. Accessed on 08/06/2021.
7. Chikungunya [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention CDC Yellow Book Chapter 4. Available at: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/travel-related-infectious-diseases/chikungunya>. Accessed on 08/06/2021.
8. Parola P, De Lamballerie X, Jourdan J, et al. Novel Chikungunya virus variant in travelers returning from Indian Ocean islands. *Emerg Infect Dis* 2006; **12**: 1493-9.
9. Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud. Dengue: Guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control. La Paz, Bolivia. OPS/OMS 2010.
10. Gubler DJ. Dengue/dengue haemorrhagic fever: history and current status. *Novartis Found Symp* 2006; **277**: 3-16; discussion 16-22, 71-3, 251-3.
11. Dengue y Dengue grave [Internet]. World Health Organization 2020. Available at: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/Dengue-and-severe-Dengue>. Accessed on 16/06/2021.
12. Autochthonous transmission of Dengue virus in EU/EEA, 2010/19 [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-z/Dengue/surveillance-and-disease-data/autochthonous-transmission-Dengue-virus-eueea>. Accessed on 16/06/2021.
13. Tambyah PA, Koay ES, Poon ML, et al. Transfusion-Transmitted Dengue Infection Study Group. Dengue hemorrhagic fever transmitted by blood transfusion. *N Engl J Med* 2008; **359**: 1526-7.
14. American Association of Blood Banks. Dengue viruses. *Transfusion* 2009; **49** (Suppl 2); 67S-9S.
15. Karim F, Nasir N, Moiz B. Transfusion transmitted Dengue: one donor infects two patients. *Transfus Apher Sci* 2017; **56**: 151-3.
16. Sabino EC, Loureiro P, Lopes ME, et al. Transfusion-transmitted dengue and associated clinical symptoms during the 2012 epidemic in Brazil. *J Infect Dis* 2016; **213**: 694-702.
17. Matos D, Tomashek KM, Perez-Padilla J, et al. Probable and possible transfusion-transmitted dengue associated with NS1 antigen-negative but RNA confirmed-positive red blood cells. *Transfusion*. 2016; **56**: 215-222.
18. Slavov SN, Otaguiri KK, Kashima S, et al. Overview of Zika virus (ZIKV) infection in regards to the Brazilian epidemic. *Braz J Med Biol Res* [Internet] 2016; **49**: e5420.
19. Epidemiological update: second case of locally acquired Zika virus disease in Hyères, France [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-second-case-locally-acquired-zika-virus-disease-hyeres-france>. Accessed on 23/06/2021.
20. Barjas-Castro, ML, Angerami RN, Cunha MS, et al. Probable transfusion-transmitted Zika virus in Brazil. *Transfusion* 2016; **56**: 1684-8.
21. Motta IJ, Spencer BR, Cordeiro SG, et al. Evidence for transmission of Zika virus by platelet transfusion. *N Engl J Med* 2016; **375**: 1101-3.
22. Liu R, Wang X, Ma Y, et al. Prevalence of Zika virus in blood donations: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2019; **19**: 590.
23. Eick SM, Dale AP, McKay B, et al. Seroprevalence of Dengue and Zika virus in blood donations: a systematic review. *Transfus Med Rev* 2019; **33**: 35-42.
24. Sayama Y, Suksakhone C, Keokhamphoui C, et al. Prevalence of mosquito-borne viral infection (dengue fever, Japanese encephalitis, and chikungunya fever) among blood donors in Lao PDR. *Vox Sang* 2013; **105**: 98-9.
25. Appassakij H, Promwong C, Rujirojindakul P, et al. The risk of blood transfusion-associated Chikungunya fever during the 2009 epidemic in Songkhla Province, Thailand. *Transfusion* 2014; **54**: 1945-52.
26. Beau F, Lastère S, Mallet HP, et al. Impact on blood safety of the last arboviruses outbreaks in French Polynesia (2012-18). *Transfus Clin Biol* 2020; **27**: 4-9.
27. Humphrey JM, Al-Absi ES, Hamdan MM, et al. Dengue and chikungunya seroprevalence among Qatari nationals and immigrants residing in Qatar. *PLoS One* 2019; **14**: e0211574.
28. Seruyange E, Ljungberg K, Muvunyi CM, et al. Seroreactivity to Chikungunya and West Nile viruses in Rwandan blood donors. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2019; **19**: 731-40.
29. Brouard C, Bernillon P, Quatresous I, et al. Estimated risk of Chikungunya viremic blood donation during an epidemic on Reunion Island in the Indian Ocean, 2005 to 2007. *Transfusion* 2008; **48**: 1333-41.
30. Moyer N, Thiberville SD, Pastorino B, et al. First reported chikungunya fever outbreak in the Republic of Congo, 2011. *PLoS One* 2014; **9**: e115938.
31. Clements TL, Rossi CA, Irish AK, et al. Chikungunya and O'nyong-nyong viruses in Uganda: implications for diagnostics. *Open Forum Infect Dis* 2019; **6**: ofz001.
32. Benites BD, Rocha D, Andrade E, et al. Zika virus and the safety of blood supply in Brazil: a retrospective epidemiological evaluation. *Am J Trop Med Hyg* 2019; **100**: 174-7.
33. Stramer SL, Stanley J, Nguyen ML, et al. Duplex nucleic acid test for the detection of chikungunya and dengue RNA viruses in blood donations. *Transfusion* 2019; **59**: 1283-90.
34. Chiu CY, Bres V, Yu G, et al. Genomic assays for identification of Chikungunya virus in blood donors, Puerto Rico, 2014. *Emerg Infect Dis* 2015; **21**: 1409-13.
35. Simmons G, Brès V, Lu K, et al. High incidence of Chikungunya virus and frequency of viremic blood donations during epidemic, Puerto Rico, USA, 2014. *Emerg Infect Dis* 2016; **22**: 1221-8.
36. Saa P, Chiu C, Grimm K, et al. Acute Zika virus infection in an asymptomatic blood donor at the onset of the Puerto Rico epidemic. *Transfusion* 2019; **59**: 3164-70.
37. Slavov SN, Otaguiri KK, Bianchini ML, et al. Seroprevalence of Chikungunya virus in blood donors from Northern and Southeastern Brazil. *Hematol Transfus Cell Ther* 2018; **40**: 358-62.
38. Sharma R, Costa Santos L, da Silva RA, et al. Surveillance of donated blood during the 2016 arbovirus outbreak in Brazil. *J Med Virol* 2018; **90**: 1406-10.
39. Gallian P, Leparç-Goffart I, Richard P, et al. Epidemiology of Chikungunya virus outbreaks in Guadeloupe and Martinique, 2014: an observational study in volunteer blood donors. *PLoS Negl Trop Dis* 2017; **11**: e0005254.
40. Saba Villaruel PM, Nurtop E, Pastorino B, et al. Zika virus epidemiology in Bolivia: a seroprevalence study in volunteer blood donors. *PLoS Negl Trop Dis* 2018; **12**: e0006239.
41. Sargento C, Silva E, Ferreira C, et al. Is chikungunya virus a blood transfusion problem in north Portugal? *Vox Sang* 2017; **112**: 168.
42. Zeng P, Liao Q, Gao Z, et al. Sero-prevalence and viremia status of dengue virus among asymptomatic blood donors post epidemic outbreak in Chinese Guangzhou in 2015. *Transfus Med* 2018; **28**: 468-9.
43. Liao Q, Shan Z, Wang M, et al. An evaluation of asymptomatic Dengue infections among blood donors during the 2014 Dengue outbreak in Guangzhou, China. *J Med Virol* 2017; **89**: 2037-40.
44. Chen JY, Liao Q, You RR, et al. Serum epidemiological investigation of dengue virus infection in blood donors from Guangzhou. *J Trop Med* 2015; **8**: 1014-6.
45. Kwan TH, Lee SS, Chan DPC, et al. Assessing the risk of dengue virus transmission in a non-endemic city surrounded by endemic and hyperendemic areas. *Int J Infect Dis* 2017; **55**: 99-101.
46. Gao Z, Zhang Y, Yang Y, et al. Dengue virus infections among blood donors in Guangxi of China, 2013-14. *Transfus Med* 2018; **28**: 236-42.
47. Tsai J-J, Lin P-C, Tsai C-Y, et al. Low frequency of asymptomatic dengue virus-infected donors in blood donor centers during the largest dengue outbreak in Taiwan. *PLoS One* 2018; **13**: e0205248.
48. Lin MH, Chen JW, Yeh CC. Lesson learned from the 2015 dengue outbreak in Taiwan. *Vox Sang* 2016; **111**: 74.
49. Lu C, Chen Y, Tsai M, et al. Contribution of alanine aminotransferase to prevent DENV transfusion infection among asymptomatic blood donors in Taiwan during 2015 dengue epidemic. *Vox Sang* 2018; **113**: 217.
50. Ranjan P, Natarajan V, Bajpai M, et al. High seroprevalence of dengue virus infection in blood donors from Delhi: a single centre study. *J Clin Diagn Res* 2016; **10**: DC08-DC10.
51. Chhabra C, David R, Singh Swaroop N, et al. Additional dengue testing helps in prevention transfusion transmitted infections-experience from a tertiary care hospital in North India. *Vox Sang* 2013; **105**: 165.
52. Mangwana S. Dengue viremia in blood donors in Northern India: challenges of emerging dengue outbreaks to blood transfusion safety. *Asian J Transfus Sci* 2015; **9**: 177-80.

53. Jain A, Jain S, Chowdhury N. Seroprevalence of dengue in blood donors in an outbreak: experience of a blood bank in north India. *Trop Doct* 2019; **49**: 212-5.
54. Kulkarni R, Tiraki D, Wani D, et al. Risk of transfusion-associated dengue: screening of blood donors from Pune, western India. *Transfusion* 2019; **59**: 458-62.
55. Hossain MA, Khatun M, Arjumand F, et al. Serologic evidence of dengue infection before onset of epidemic, Bangladesh. *Emerg Infect Dis* 2003; **9**: 1411-4.
56. Harif NF, Kader ZS, Joshi SR, et al. Seropositive status of dengue virus infection among blood donors in North Malaysia. *Asian J Transfus Sci* 2014; **8**: 64.
57. Mohamad NN. Prevalence of positive Dengue serology among the blood donors in Hospital University Sains Malaysia (HUSM): a preliminary study. *Malays J Pathol* 2016; **38**: 208.
58. Yusuf MFM, Fauzi HM, Noordin SS, et al. NS1 Dengue antigen among blood donors in two blood collection centers in North Malaysia. *Mal J Med Health Sci* 2018; **14**: 17-22.
59. Low SL, Lam S, Wong WY, et al. Dengue seroprevalence of healthy adults in Singapore: serosurvey among blood donors, 2009. *Am J Trop Med Hyg* 2015; **93**: 40-5.
60. Fellizar A. Dengue NS1 antigen detection among selected blood donors in a dengue-endemic province in Northern Philippines. *Vox Sang* 2012; **103**: 190-1.
61. Rooks K, Seed CR, Fryk JJ, et al. Mitigating the risk of transfusion-transmitted dengue in Australia. *J Blood Transfus* 2016; **2016**: 3059848.
62. Flower RLP, Fryk J, Hyland C, et al. Dengue fever viral exposure rates among Australian blood donors during local outbreaks. *Vox Sang* 2011; **101**: 96.
63. Faddy HM, Seed CR, Fryk JJ, et al. Implications of dengue outbreaks for blood supply, Australia. *Emerg Infect Dis* 2013; **19**: 787-9.
64. Faddy H, Fryk J, Hyland C, et al. Are Australian blood donors exposed to dengue virus during local outbreaks? *Vox Sang* 2012; **103**: 185.
65. Faddy HM, Fryk JJ, Seed CR, et al. The search for dengue virus in Australian blood donations during local outbreaks. *Vox Sang* 2015; **109**: 67.
66. Darcy A, Clothier H, Phillips D, et al. Solomon Islands dengue seroprevalence study--previous circulation of dengue confirmed. *P N G Med J* 2001; **44**: 43-7.
67. Aubry M, Finke J, Teissier A, et al. Seroprevalence of arboviruses among blood donors in French Polynesia, 2011/13. *Int J Infect Dis* 2015; **41**: 11-2.
68. Ergünay K, Saygan MB, Aydoğan S, et al. Investigation of dengue virus and yellow fever virus seropositivities in blood donors from Central/Northern Anatolia, Turkey. *Mikrobiyol Bul* 2010; **44**: 415-24.
69. Tezcan S, Kizildamar S, Ülger M, et al. Mersin İli Kan Donörlerinde Flavivirus Seroepidemiolojisi. *Mikrobiyol Bul* 2014; **48**: 606-17.
70. Ashshi AM. Serodetection of Dengue virus and its antibodies among blood donors in the western region of Saudi Arabia: a preliminary study. *Blood Transfus* 2015; **13**: 135-8.
71. Ashshi AM. The prevalence of dengue virus serotypes in asymptomatic blood donors reveals the emergence of serotype 4 in Saudi Arabia. *Virology* 2017; **14**: 107.
72. Ashshi AM, Alghamdi S, El-Shemi AG, et al. Seroprevalence of asymptomatic dengue virus infection and its antibodies among healthy/eligible Saudi blood donors: findings from Holy Makkah City. *Virology (Auckl)* 2017; **8**: 1-5.
73. Jamjoom GA, Azhar EI, Kao MA, et al. Seroepidemiology of asymptomatic dengue virus infection in Jeddah, Saudi Arabia. *Virology (Auckl)*. 2016; **7**: 1-7.
74. Aghaie A, Aaskov J, Chinikar S, et al. Frequency of dengue virus infection in blood donors in Sistan and Baluchestan province in Iran. *Transfus Apher Sci* 2014; **50**: 59-62.
75. Larrieu S, Alain Michault A, Polycarpe D, et al. Dengue outbreaks: a constant risk for Reunion Island. Results from a seroprevalence study among blood donors. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2014; **108**: 57-9.
76. Vairo F, Nicastrì E, Yussuf SM, et al. IgG against dengue virus in healthy blood donors, Zanzibar, Tanzania. *Emerg Infect Dis* 2014; **20**: 465-8.
77. Collenberg E, Ouedraogo T, Ganamé J, et al. Seroprevalence of six different viruses among pregnant women and blood donors in rural and urban Burkina Faso: a comparative analysis. *J Med Virol* 2006; **78**: 683-92.
78. Sawadogo S, Baguuiya A, Yougbare F, et al. Seroprevalence and factors associated with IgG anti-DENV positivity in blood donors in Burkina Faso during the 2016 dengue outbreak and implications for blood supply. *Transfus Med* 2020; **30**: 37-45.
79. Noden BH, Musuuu M, Aku-Akai L, et al. Risk assessment of flavivirus transmission in Namibia. *Acta Trop* 2014; **137**: 123-9.
80. Stramer SL, Foster GA, Boucher CB, et al. Comparing the yield of dengue viremic blood donations using NS1 antigen (AG) and NAT. *Transfusion* 2011; **51**: 4A.
81. Mohammed H, Tomashek KM, Stramer SL, et al. Prevalence of anti-dengue immunoglobulin G antibodies among American Red Cross blood donors in Puerto Rico, 2006. *Transfusion* 2012; **52**: 1652-6.
82. Mohammed H, Linnen JM, Muñoz-Jordán JL, et al. Dengue virus in blood donations, Puerto Rico, 2005. *Transfusion* 2008; **48**: 1348-54.
83. Stramer SL, Foster GA, Brodsky J, et al. Investigational dengue testing yields high rates of ribonucleic acid (RNA)-positive donors in Puerto Rico. *Transfusion* 2013; **53**: 215A.
84. Stramer SL, Linnen M, Carrick M, et al. Dengue donor viremia determined by RNA and NS1 antigen, and detection of dengue transfusion transmission during the 2007 dengue outbreak in Puerto Rico. *Vox Sang* 2010; **99**: 32.
85. Slavov SN, Cilião-Alves DC, Gonzaga FAC, et al. Dengue seroprevalence among asymptomatic blood donors during an epidemic outbreak in Central-West Brazil. *PLoS One* 2019; **14**: e0213793.
86. Slavov SN, Hespanhol MR, Ferreira AR, et al. Silent dengue virus circulation among asymptomatic blood donors from a hyperendemic Brazilian region. *Transfus Med* 2018; **28**: 465-7.
87. Sabino E, Loureiro P, Lopes M, et al. Dengue RNA among blood donors and recipients during large epidemics of DENV-4 in Rio de Janeiro and Recife, Brazil. *Vox Sang* 2013; **105**: 39.
88. Lavezzo LC, Dos Santos Santana V, Terzian AC, et al. Arboviruses in blood donors: a study in the Amazon region and in a small city with a dengue outbreak. *Transfus Med* 2010; **20**: 278-9.
89. Dias LL, Amarilla AA, Poloni TR, et al. Detection of dengue virus in sera of Brazilian blood donors. *Transfusion* 2012; **52**: 1667-71.
90. Busch MP, Sabino EC, Brambilla D, et al. Duration of dengue viremia in blood donors and relationships between donor viremia, infection incidence and clinical case reports during a large epidemic. *J Infect Dis* 2016; **214**: 49-54.
91. Ribas-Silva RC, Eid AA. Dengue antibodies in blood donors. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2012; **34**: 193-5.
92. Levi J, Wendel SW, Rodrigues CL. Absence of dengue viremia in blood donors from São Paulo - Brazil. *Vox Sang* 2009; **97**: 124.
93. Ribas-Silva RC, Eid AA. Dengue antibodies in blood donors. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2012; **34**: 193-5.
94. Patavino GM, Salles NA, Barreto AE, et al. Use of EIA antigen assay to screen blood donors for dengue virus. *Transfusion* 2009; **49**: 208A.
95. De Carvalho SC, Schatzmayr HS, Dos Santos F, et al. Dengue virus in blood donors from an endemic area in Brazil. *Vox Sang* 2010; **99**: 319.
96. Arellanos-Soto D, Cruz V, Mendoza-Tavera N, et al. Constant risk of dengue virus infection by blood transfusion in an endemic area in Mexico. *Transfus Med* 2015; **25**: 122-4.
97. Rodríguez D, Garza M, Chavarria AM, et al. Dengue virus antibodies in blood donors from an endemic area. *Transfus Med* 2009; **19**: 125-31.
98. L'Azou M, Jean-Marie J, Bessaud M, et al. Dengue seroprevalence in the French West Indies: a prospective study in adult blood donors. *Am J Trop Med Hyg* 2015; **92**: 1137-40.
99. Arcuri A, Salim J, Krakowiesky C, et al. Determination of IgG/IgM anti dengue virus antibodies in blood blanks of two different geographic areas of Argentina, the city of Buenos Aires vs the city of Santo Tome, Corrientes. *Vox Sang* 2012; **103**: 189.
100. Yamashiro T, Disla M, Petit A, et al. Seroprevalence of IgG specific for dengue virus among adults and children in Santo Domingo, Dominican Republic. *Am J Trop Med Hyg* 2004; **71**: 138-43.

101. Golubic D, Dobler G. Flaviviruses in the north-west Croatia. *Infektoloski Glasnik*. 2012; **32**: 153-7.
102. Escoval MA, Sousa G, Freitas B, et al. Dengue outbreak in Madeira Island (Portugal) blood safety measures. *Vox Sang* 2013; **105**: 192-3.
103. Sargento C, Ferreira C, Achando P, et al. Choosing a molecular test to screen dengue infection. *Vox Sang* 2017; **112**: 168-9.
104. Linnen JM, Vinelli E, Sabino EC, et al. Dengue viremia in blood donors from Honduras, Brazil, and Australia. *Transfusion* 2008; **48**: 1355-62.
105. Zheng X, Zeng J, Xu X, et al. A preliminary survey of Zika virus infection by nucleic acid test in the volunteer blood donor samples in Shenzhen China. *J Med Virol* 2020; **92**: 1326-9.
106. Pastorino B, Sengvilapaseuth O, Chanthongthip A, et al. Low Zika virus seroprevalence in Vientiane, Laos, 2003-2015. *Am J Trop Med Hyg* 2019; **100**: 639-42.
107. Lam S, Chua SS, Stone M, et al. Universal Zika screening for blood donors in Singapore. *Transfusion* 2017; **57**: 27A.
108. Gake B, Vernet MA, Lepar-Goffart J, et al. Low seroprevalence of Zika virus in Cameroonian blood donors. *Braz J Infect Dis* 2017; **21**: 481-3.
109. Nurtop E, Moyen N, Dzia-Lepfoundzou A, et al. A report of Zika virus seroprevalence in Republic of the Congo. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2020; **20**: 40-2.
110. Diarra I, Nurtop E, Sangaré A, et al. Zika virus circulation in Mali. *Emerg Infect Dis* 2020; **26**: 945-52.
111. Borena W, Hofer T, Stiasny K, et al. No molecular or serological evidence of Zikavirus infection among healthy blood donors living in or travelling to regions where *Aedes albopictus* circulates. *PLoS One* 2017; **12**: e0178175.
112. Slavov SN, Gonzaga FAC, Pimentel BMS, et al. Zika virus RNA surveillance in blood donors in the Federal District of Brazil during the 2016 outbreak. *Hematol Transfus Cell Ther* 2020; **42**: 394-6.
113. Magnus MM, Espósito DLA, da Costa VA, et al. Risk of Zika virus transmission by blood donations in Brazil. *Hematol Transfus Cell Ther* 2018; **40**: 250-254.
114. Slavov SN, Guaragna, Machado R, et al. Zika virus seroprevalence in blood donors from the Northeastern region of São Paulo State, Brazil, between 2015 and 2017. *J Infect* 2020; **80**: 111-115.
115. Slavov SN, Hespanhol MR, Rodrigues ES, et al. Zika virus RNA detection in asymptomatic blood donors during an outbreak in the northeast region of São Paulo State, Brazil, 2016. *Transfusion* 2017; **57**: 2897-901.
116. Gallian P, Cabié A, Richard P, et al. Zika virus in asymptomatic blood donors in Martinique. *Blood* 2017; **129**: 263-6.
117. Williamson P, Simmons G, Biggerstaff B, et al. Characterization of evolving viral and serological stages of ZIKV RNA positive blood donors and estimation of population incidence of infections during the Puerto Rico Zika epidemic, 2016. *Vox Sang* 2018; **113**: 81.
118. Pate LL, Williamson PC, Busch MP, et al. Detection of Zika virus RNA in United States blood donations using Cobas® Zika on the Cobas® 6800/8800 systems. *Transfusion* 2017; **57**: 26A.
119. Fedyk CG, Shahin G, Cap AP. Screening of donated blood products for Zika virus in US armed services blood program donors. *Transfusion* 2019; **59**: 54A-55A.
120. Galel SA, Williamson PC, Busch MP, et al. First Zika-positive donations in the continental United States. *Transfusion* 2017; **57**: 762-9.
121. Williamson P, Linnen J, Kessler D, et al. Us blood donors with evidence of Zika virus infection outside areas of active transmission. *Vox Sang* 2017; **112**: 45.
122. Saá P, Proctor M, Foster G, et al. Investigational testing for Zika Virus among U.S. blood donors. *N Engl J Med* 2018; **378**: 1778-88.
123. Covin R, Nguyen K-AT. Zika virus donor screening-first year experience of a community blood center. *Transfusion* 2017; **57**: 205A-206A.
124. Diefenbach CF, Slavov SN, Kashima S, et al. Prevalence of Zika virus (ZIKV) in blood donors from a hemotherapy service of the southern region of Brazil. *Vox Sang* 2019; **14**: 157-62.
125. Perkins HA, Busch MP. Transfusion-associated infections: 50 years of relentless challenges and remarkable progress. *Transfusion* 2010; **50**: 2080-99.
126. Petersen LR, Epstein JS. Chikungunya virus: new risk to transfusion safety in the Americas. *Transfusion* 2014; **54**: 1911-5.
127. Liumbruno GM, Calteri D, Petropulacos K, et al. The Chikungunya epidemic in Italy and its repercussion on the blood system. *Blood Transfus* 2008; **6**: 199-210.
128. Arya SC, Agarwal N. Rapid point-of-care diagnosis of chikungunya virus infection. *Asian Pac J Trop Dis* 2011; **1**: 230-1.
129. Tsai JJ, Liu LT, Lin PC, et al. Validation of the Pockit dengue virus reagent set for rapid detection of dengue virus in human serum on a field-deployable PCR system. *J Clin Microbiol* 2018; **56**: e01865-17.
130. Mauk MG, Song J, Bau HH, et al. Point-of-care molecular test for Zika infection. *Clin Lab Int* 2017; **41**: 25-7.
131. Fryk JJ, Marks DC, Hobson-Peters J, et al. Dengue and chikungunya viruses in plasma are effectively inactivated after treatment with methylene blue and visible light. *Transfusion* 2016; **56**: 2278-85.
132. Wang Y, Ren K, Liao X, et al. Inactivation of Zika virus in plasma and derivatives by four different methods. *J Med Virol* 2019; **91**: 2059-65.
133. Faddy HM, Fryk JJ, Hall RA, et al. Inactivation of yellow fever virus in plasma after treatment with methylene blue and visible light and in platelet concentrates following treatment with ultraviolet C light. *Transfusion* 2019; **59**: 2223-7.
134. Papin JF, Floyd RA, Dittmer DP. Methylene blue photoinactivation abolishes West Nile virus infectivity in vivo. *Antiviral Res* 2005; **68**: 84-7.
135. Najjoulah F, Viron F, Césaire R. Evaluation of four commercial real-time RT-PCR kits for the detection of dengue viruses in clinical samples. *Virology* 2014; **11**: 164.

Anexo 2

Giménez-Richarte Á, Ortiz de Salazar MI, Giménez-Richarte MP, Collado M, Fernández PL, Clavijo C, Navarro L, Arbona C, Marco P, Ramos-Rincon JM. Transfusion-transmitted arboviruses: Update and systematic review. PLoS Negl Trop Dis. 2022;16(10):e0010843



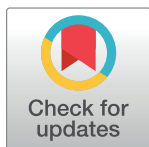
RESEARCH ARTICLE

Transfusion-transmitted arboviruses: Update and systematic review

Ángel Giménez-Richarte^{1*}, María Isabel Ortiz de Salazar¹,
 María-Paz Giménez-Richarte², Miriam Collado¹, Pedro Luís Fernández¹, Carlos Clavijo¹,
 Laura Navarro¹, Cristina Arbona¹, Pascual Marco^{3,4}, Jose-Manuel Ramos-Rincon^{4*}

1 Valencian Community Blood Transfusion Center, Valencia, Spain, **2** Medicinal student, Miguel Hernandez University of Elche, Alicante, Spain, **3** Service of Hematology, General- University Hospital of Alicante-ISABIAL, Alicante, Spain, **4** Clinical Medicine Department, Miguel Hernandez University of Elche, Alicante, Spain

* gimenez_ang@gva.es (AG-R); jose.ramosr@umh.es (J-MR-R)



Abstract

Background

The detection of the first cases of transfusion-transmitted West Nile virus in 2002 posed a new challenge for transfusion safety. Institutions like the World Health Organization have stated that blood transfusion centers need to know the epidemiology of the different emerging infectious agents and their impact on blood transfusion. The aim of the study is to review the published cases of arbovirus transmission through transfusion of blood or blood components and to analyze their main clinical and epidemiological characteristics.

Material and methods

Systematic literature searches were conducted in MEDLINE, Embase and Scopus. Pairs of review authors selected a variety of scientific publications reporting cases of transfusion-transmitted arboviruses. Main clinical and epidemiological characteristics were reviewed of the cases described. The study protocol was registered in PROSPERO CRD42021270355.

Results

A total of 74 cases of transfusion-transmitted infections were identified from 10 arboviruses: West Nile virus (n = 42), dengue virus (n = 18), Zika virus (n = 3), yellow fever vaccine virus (n = 3), tick-borne encephalitis virus (n = 2), Japanese encephalitis virus (n = 2), Powassan virus (n = 1), St. Louis encephalitis virus (n = 1), Ross River virus (n = 1) and Colorado tick fever virus (n = 1). The blood component most commonly involved was red blood cells (N = 35, 47.3%; 95% confidence interval [CI] 35.9% to 58.7%). In 54.1% (N = 40; 95% CI: 42.7%-65.47%) of the cases, the recipient was immunosuppressed. Transmission resulted in death in 18.9% (N = 14; 95% CI: 10.0%-27.8%) of the recipients. In addition, 18 additional arboviruses were identified with a potential threat to transfusion safety.

OPEN ACCESS

Citation: Giménez-Richarte Á, Ortiz de Salazar MI, Giménez-Richarte M-P, Collado M, Fernández PL, Clavijo C, et al. (2022) Transfusion-transmitted arboviruses: Update and systematic review. *PLoS Negl Trop Dis* 16(10): e0010843. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010843>

Editor: Kate Zinszer, Université de Montréal, CANADA

Received: January 26, 2022

Accepted: September 23, 2022

Published: October 6, 2022

Copyright: © 2022 Giménez-Richarte et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the manuscript and its [Supporting Information](#) files.

Funding: The authors received no specific funding for this work.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Discussion

In the last 20 years, the number of published cases of transfusion-transmitted arboviruses increased notably, implicating new arboviruses. In addition, a significant number of arboviruses that may pose a threat to transfusion safety were detected. In the coming years, it is expected that transmission of arboviruses will continue to expand globally. It is therefore essential that all responsible agencies prepare for this potential threat to transfusion safety.

Author summary

The transfusion of blood and blood components entails some risks and potential complications, chief among them the transmission of infectious agents. Organizations like the American Association of Blood Banks have warned of the risks posed by emerging and re-emerging viruses for transfusion safety and have classified transmission of several arboviruses as a high or very high risk to the transfusion of blood and blood components. Following recommendations by the World Health Organization (WHO), this study aims to enable safe blood transfusion services, by making available the latest updated information of transfusion-transmitted arboviruses and comprehensive knowledge of the current epidemiology of reported cases.

Research revealed case reports of transfusion transmission of 10 arboviruses, with West Nile virus and dengue virus as the most prevalent. Main clinical characteristics of reported cases were collected, including the type of blood component transfused and the state of immunosuppression of the recipient. Research also revealed 18 additional arboviruses with potential risk of transmission through other direct transmission routes. This systematic review provides an updated overview of the clinical characteristics of reported cases of transfusion-transmitted arboviruses. It is the most complete record published to date that assesses the risk posed by arboviruses to blood transfusion.

Background

Throughout history, transfusion safety has been threatened by the emergence of various infectious agents [1]. Currently, health service consumers expect a total absence of transfusion-related transmission of infectious diseases. However, the 2002 notification of the first cases of West Nile virus transmission through transfusion of blood components, highlighted the threat posed to transfusion safety by emerging and re-emerging infectious agents [2,3].

Among the emerging viruses, arboviruses are especially relevant due to their known or theoretical potential for transmission through blood transfusion. These viruses are transmitted by arthropods, mainly mosquitoes (genera *Culex* spp. and *Aedes* spp.) and ticks (particularly the genus *Ixodes*) but also flies, dragonflies, and lice. In humans, they can cause clinical presentations ranging from asymptomatic infections or mild flu-like symptoms, to severe, potentially fatal hemorrhagic and neurological syndromes. Their epidemiology is highly variable and unpredictable and may manifest as isolated and localized cases; seasonal waves; or widespread, epidemic outbreaks. Originally from tropical regions, arboviruses have now spread widely, producing numerous epidemic outbreaks over the past 20 years and constituting a major public health problem all over the planet. Arboviruses are classified into different taxonomic families: *Flaviviridae*, *Bunyaviridae*, *Togaviridae*, *Rhabdoviridae*, *Reoviridae*, and *Asfarviridae*. The

most important arboviruses that cause disease in humans belong to the families *Flaviviridae*, *Togaviridae* and *Bunyaviridae* [4].

Threats to transfusion safety arising from new infectious agents have traditionally been addressed through the development of methods to screen blood donors, and this also holds true for arboviruses. Screening methods used include serological and non-serological antigen rapid testing techniques as well as nucleic acid (PCR) tests. These tests may be used routinely or according to the epidemiological profile of the areas or countries in question. However, they may not be sufficient to fully guarantee transfusion safety in the case of donors with a very low viral load and/or who are in the window period after infection [5].

In recent years, various international organizations have created tools to assess the transfusion risk posed by these newly emerging and re-emerging infectious agents. In 2009, the AABB Transfusion-Transmitted Diseases Committee, in collaboration with members of the Food and Drug Administration (FDA), the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), and other agencies, developed guidance to identify infectious agents that could pose a real or potential risk to transfusion safety. In this process, 68 infectious agents, including arboviruses, were classified according to their epidemiological profile and the public's awareness and perception of them. Of the arboviruses in this classification, dengue virus was assigned in the highest risk category, while chikungunya and St. Louis encephalitis viruses were included in the second-highest risk category [6]. In 2011, fact sheets were developed for miscellaneous arboviruses, including for yellow fever virus and yellow fever vaccine virus [7]. Various infectious agents were also classified in 2011 by the European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) based on the epidemiological and environmental characteristics of these viruses in Europe. The agents given the highest priority include a number of arboviruses: West Nile virus, dengue virus, chikungunya virus and tick-borne encephalitis virus [8]. In Asia, the WHO also published the *Asia Pacific Strategy for Emerging Diseases and Public Health Emergencies* (APSED III) in 2017 with the aim of detecting and addressing the different emerging infectious diseases in the region [9].

With the development of these risk assessment tools, major global public health entities have expressed the need for comprehensive knowledge of the epidemiological characteristics of the various emerging transfusion-transmitted infections and to evaluate their potential impact on donor selection criteria and the supply of blood and blood products [10].

The main objective of this study is, therefore, to review the published cases of arbovirus transmission through the transfusion of blood or blood components throughout the history of transfusion and to study their main clinical and epidemiological characteristics. For the research question in PICOT format, please see (S1 Table). The secondary objective is to, additionally, identify arboviruses that can be a threat to transfusion safety through other non-vector, non blood transfusion related direct routes of transmission such as: organ and/or hematopoietic stem cell transplantation, mother-to-child transmission, direct blood contact or by their prevalence in blood donors.

Materials and methods

Design

This systematic literature review was designed and conducted in accordance with the *Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Interventions* and reported in line with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) Statement [11]. For the PRISMA checklist, please see the (S1 PRISMA Checklist). The protocol for this systematic review was published and registered in PROSPERO (www.crd.york.ac.uk/prospero, CRD42021270355).

First, a global descriptive analysis was completed including all cases of transfusion-transmitted arboviruses. Consequently, a brief study was conducted of the main clinical and epidemiological characteristics of reported cases of arboviral transfusion transmission. After a general analysis that included all cases, we specifically analyzed the arboviruses with the most reported cases of transmission through blood transfusion or blood components: West Nile virus and dengue virus. Finally, a descriptive analysis was performed of arboviruses that can be considered a potential threat to transfusion safety, based on published reports of any non-vector, non-blood related direct route of transmission or because of their prevalence in blood donors, regardless of reported evidence of transfusion transmission.

Source of data collection

Systematic literature searches were conducted in MEDLINE, Embase, Scopus using the server of University Miguel Hernández server.

Search strategy

The complete search strategy is described in more detail in the study protocol and (S1 Text). Initially, the authors have performed searches with free text terms in all three bibliographic databases using the term "transfusion" in combination with the name of the arboviruses being reviewed. In MEDLINE, Medical Subject Headings (MeSH) such as "Blood Transfusion"[-Mesh] OR "Transfusion Reaction"[Mesh] also served as search terms. In Embase the Entree thesaurus was used to search articles based on the following terms: "blood transfusion"/exp.

As a second search strategy, free text searches were performed in MEDLINE using the terms: "transplantation", "vertical transmission", "blood donors", while in Embase a free text search was conducted by entering the following terms in the Entree Thesaurus: "transplantation"/exp OR transplantation, "vertical transmission"/exp OR "vertical transmission" AND "blood donor"/exp OR "blood donor". In Scopus, we ran searches only using free text terms in the fields for title, abstract, and key words. Bibliographies of all included records to identify other potentially relevant publications were also hand-searched.

The authors included records published from the year of inception of each bibliographic database (start date—we did not apply any specific limits to the start date) to 10 November 2021 (end date). The records were entered into the Mendeley Desktop reference manager (Elsevier).

Study selection

In answer to the primary objective, selected publications were those in any language describing cases of transfusion-transmitted arboviruses transmitted through transfusion of blood or blood components. A wide variety of scientific studies (original articles, reviews, brief reports, case reports, letters to the editor, conference papers and others) were included reporting cases of arboviruses transmitted through transfusion of blood or blood components. Publications that collected cases of transmission in non-humans were excluded, as were publications that did not detail the specific type of arbovirus transmitted through the transfusion of blood or blood components.

Search records were independently evaluated by two review authors for inclusion in the publication overview. Any discrepancies were resolved by consensus. Inter-observer agreement was measured by determining the kappa index.

The bibliographic reference manager Mendeley Desktop was used to create folders containing records for each virus, eliminating duplicates. Titles and abstracts were screened to pre-select records in any language that included general information on the possible transmission

of arboviruses through the transfusion of blood or blood components. Consequently, full texts of all potentially relevant records were reviewed independently by two researchers. Records included, were those that reported cases of transfusion transmission of blood or blood components in humans over the entire period under study.

To answer to the secondary objective, publications in any language were first selected, describing cases stemming from direct non-vector or transfusion related routes of arbovirus transmission (e.g.: organ and/or hematopoietic stem cell transplantation, mother-to-child transmission, direct blood contact) or reports of prevalence of these arboviruses in blood donors. Consequently, a wide variety of records (original articles, reviews, brief reports, case reports, letters to the editor, conference papers and others) were included to accommodate this review. Lastly, for each encountered route of transmission and each arbovirus found prevalent in blood donors, one publication was selected for the produced publication overview, representing the routes of transmission or evidence of prevalence in screened blood donors. Representative publications were selected based on the following criteria: most recent date of publication, most cited publication, or publication in a journal with the highest impact factor. This evaluation was independently done by two review authors. Final selection for inclusion in the publication overview was determined by consensus. Inter-observer agreement was measured by determining the kappa index.

Data extraction and analysis

All data of cases of transfusion-transmitted arboviruses were extracted from the selected publications and directly entered into a Microsoft Excel database by a single review author. Data quality control was consequently done by a second review author. If a publication included more than one case of transfusion transmission, each case was recorded and entered separately in the database. Basic epidemiological and clinical data of the reported cases of transfusion transmission were then analyzed: type of blood component implicated, immunosuppression and clinical presentation in the recipient, fatality of the outcome following transmission as well as the plausibility of the respective transmission route. From the selected publications, study authors conclusions on transfusion transmission and mortality, attributable to the arboviral infection, were recorded. Determinants of potential alternative routes of transmission were additionally collected such as: exposure to the vector, prolonged hospital stay, additional patients infected by the same contaminated donated product or whether the authors themselves ruled out other potential explanations for the patient's infection.

Results were expressed as proportion with a 95% confidence interval (95% CI). The proportion was calculated as the number of the reported parameter under study divided by the total number of reported cases of transfusion transmission (Example: number of cases of transfusion-transmitted arboviruses related with the transfusion of red blood cells / total number of cases of transfusion-transmitted arboviruses x 100). The 95% CIs were for proportions ($p \pm Z_{\alpha/2} \sqrt{p(1-p)/n}$).

Quality assessment

Due to the mainly descriptive objective of this study and the type of publications included (case reports, letters to the editor), no standard quality control tool, such as ROBINS-I or STROBE checklist, was applied for assessing risk of bias in non-randomized studies.

Results

The search strategy yielded a total of 5158 records. After eliminating duplicates, the authors screened the title and abstract of 2918 records and retrieved the full text of 199. The authors

selected any records that suggest human transmission of arboviruses through blood transfusion or studies that display information that could facilitate the identification of other publications that report cases of transfusional transmission of arboviruses. Finally, 29 studies reporting cases of human transmission of arboviruses through transfusion of blood or blood components were included. Fig 1 presents the PRISMA flow chart, describing the selection process for including published studies of transfusion-transmitted arboviruses.

Of the 29 records included, 11 studies described transfusion-transmitted West Nile virus; 9, dengue virus; 2, Zika virus; 1 Japanese encephalitis virus; 1, St. Louis encephalitis virus; 1, tick-borne encephalitis virus; 1, Powassan virus; 1, yellow fever virus; 1, Colorado tick fever virus; and 1, Ross River fever virus. Interobserver concordance was very high ($\kappa = 0.97$). For the PRISMA flow chart assessing each specific arbovirus, please see the (S1 Flow Chart).

For the PRISMA flow chart with the process of selecting records describing non-vector and non-transfusion related direct routes of transmission of arboviruses and publications reporting the prevalence of arboviruses in blood donors, please see (S2 Flow Chart). A total of 32 records were selected for the publication overview with an interobserver K value of 0.84.

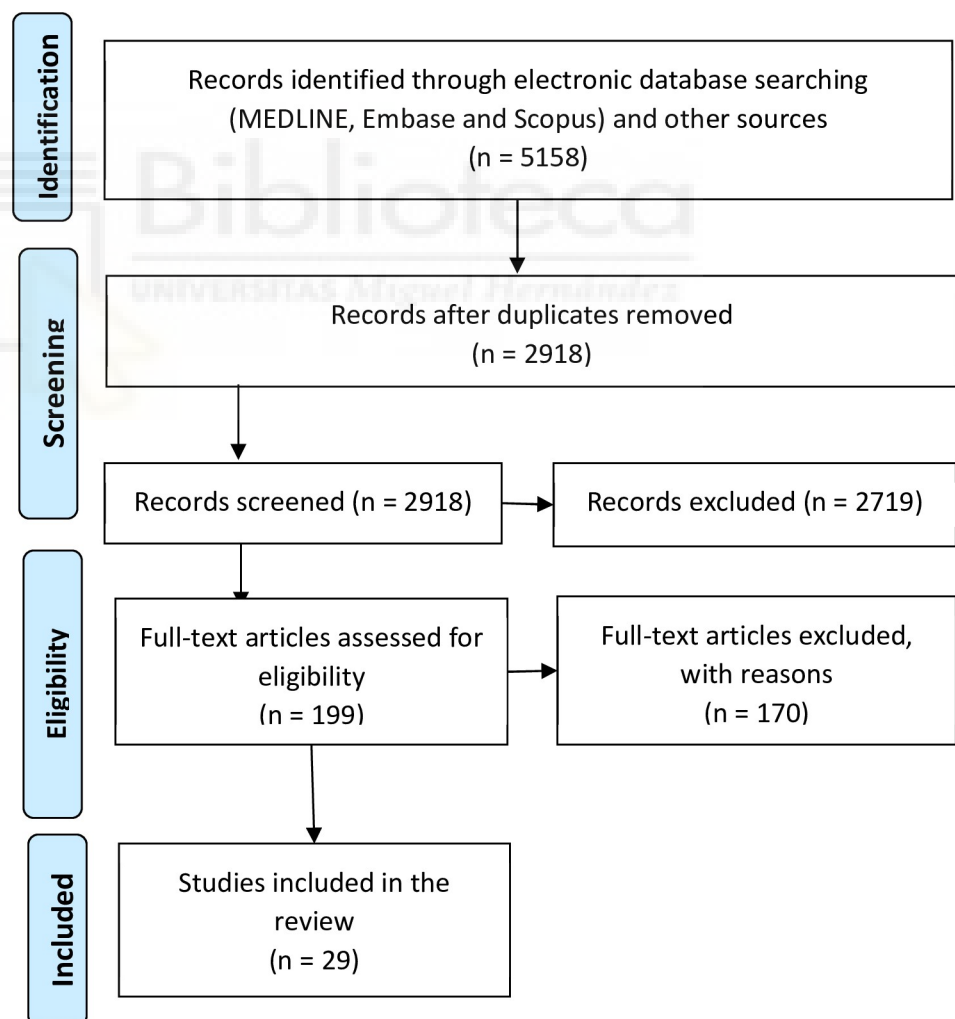


Fig 1. PRISMA flow chart on selection of included studies covered by the literature review.

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010843.g001>

Analysis of results

Included studies described 74 cases of suspected transfusion transmission of 10 arboviruses. Most cases involved transfusion transmission of West Nile virus (N = 42, 56.8%; 95% CI: 45.5–68.0%) and dengue virus (N = 18, 24.3%; 95% CI: 14.5–34.1%). Remaining cases described transfusion transmission of Zika virus, yellow Fever vaccine virus, tick-borne encephalitis virus, Japanese encephalitis virus, Powassan virus, St. Louis encephalitis virus, Ross River virus and Colorado tick fever virus (Fig 2).

The USA was the country with the most reported cases of transfusion transmission (N = 42, 62%.2%, 95% CI: 51.1–73.2%). The main type of blood component implicated was red blood cells (N = 35, 47.3%; 95% CI: 35.9–58.7%).

Over half of the reported transfusion-transmitted arbovirus cases, selected for the overview, were described in recipients classified as immunocompromised (N = 40, 54.1%; 95% CI: 42.7–65.5%). Arboviral morbidity and mortality was reported in 63.5% (N = 47; 95% CI: 52.5–74.5%) and 18.9% (N = 14; 95% CI: 10.0–27.8%) of cases described, respectively. Recipient mortality was mostly reported for the West Nile virus (N = 13; 92.9%; 95% CI: 79.4–100%) and 78.6% (N = 13; 95% CI: 57.1–100%). of fatal cases the recipient was classified as immunocompromised. Plausibility of transfusion-transmission was confirmed by the authors of the selected records in 50.0% (N = 37; 95% CI: 38.6–61.4%) of cases. For the main clinical and epidemiological characteristics of selected cases, see Fig 3.

Regarding West Nile virus, 90.5% (N = 38; 95% CI: 81.6–99.4%) of reported cases were diagnosed in the USA, and the main type of blood component implicated was red blood cells 54.8% (N = 23; 95% CI: 39.7–69.8%). Symptoms as a result of transmission were reported in 73.8% (N = 31; 95% CI: 60.5–87.1%) of recipients and in 31.0% (N = 13; 95% CI: 17.0–44.9%) death was reported as the ultimate outcome of transmission. Fig 4 shows the main reported clinical and epidemiological characteristics of cases of West Nile virus transfusion transmission.

Of the reported transfusion transmitted cases related to dengue virus, 50% (N = 9; 95% CI: 26.9–73.1%) originated from Brazil. Transfusion of red blood cells was the main route of transmission described (N = 8, 44.4%; 95% CI: 21.5–67.4%). Symptoms were reported for 61.1% (N = 11; 95% CI: 38.6–83.6%) of recipients. None of the selected cases of transfusion

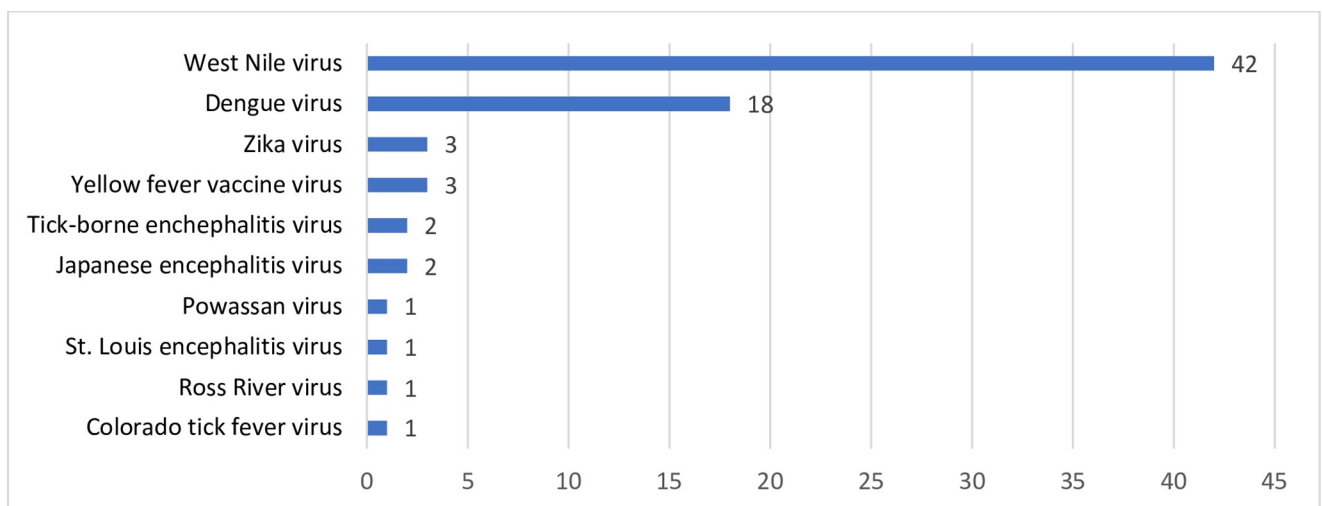


Fig 2. Reported transfusion-transmitted arbovirus cases.

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010843.g002>

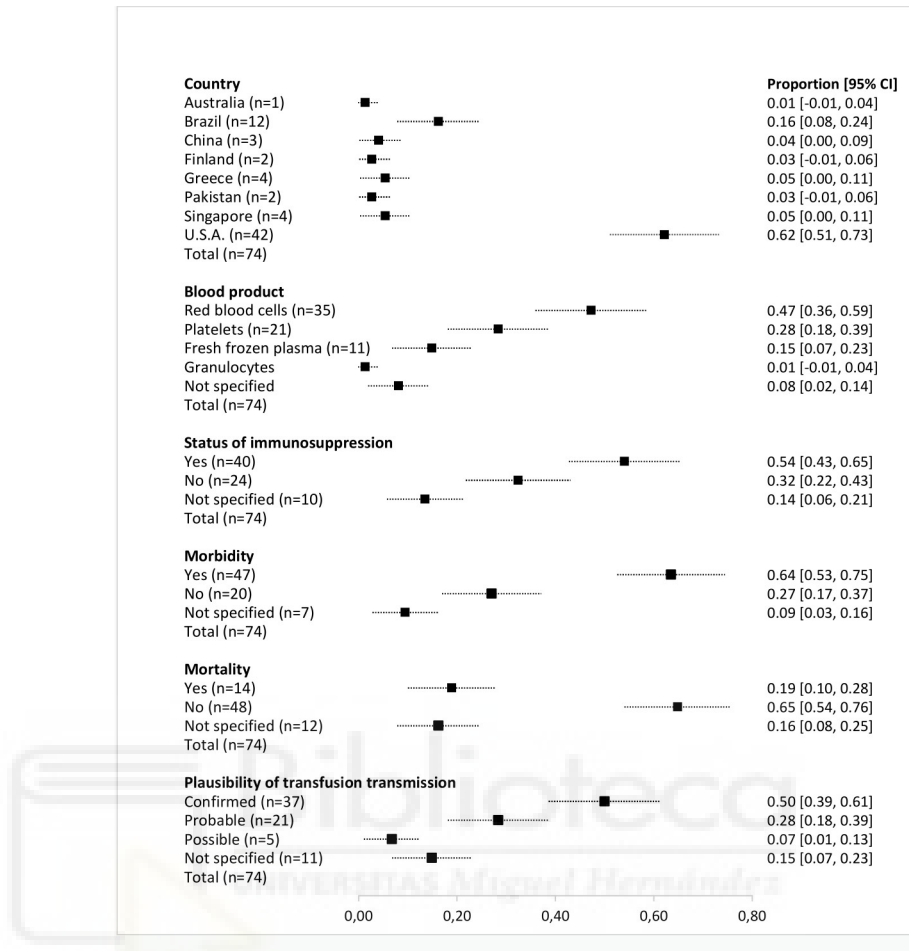


Fig 3. Main clinical and epidemiological characteristics of reported cases of transfusion-transmitted arboviruses.

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010843.g003>

transmission of dengue virus were reported as fatal. In 38.9% (N = 7; 95% CI: 16.4–61.4%) of cases, the serotype involved was DENV-4. Fig 5 presents the main reported clinical and epidemiological characteristics of cases of transfusion transmission of dengue virus.

Tables 1, 2 and 3 provide an overview of the main the main characteristics of reported cases of transfusion-transmitted arboviruses apart from dengue and West Nile virus.

Arboviruses with a potential threat to transfusion safety

In addition to the 10 arboviruses involved in reported cases of transfusion-transmitted infections, 18 additional arboviruses were identified with a potential threat to transfusion safety by means of organ and/or hematopoietic stem cell transplantation, mother-to-child transmission, direct blood contact and/or prevalence in blood donors. The characteristics of published cases on these arboviruses are listed in Table 4. Reference studies on these other arboviruses describing the risk of direct transmission, are depicted in Table 5.

Discussion

Until the year 2000, transfusion transmission of arboviruses was almost anecdotal, with only one isolated case of transmission of Colorado tick fever virus and two cases of tick-borne

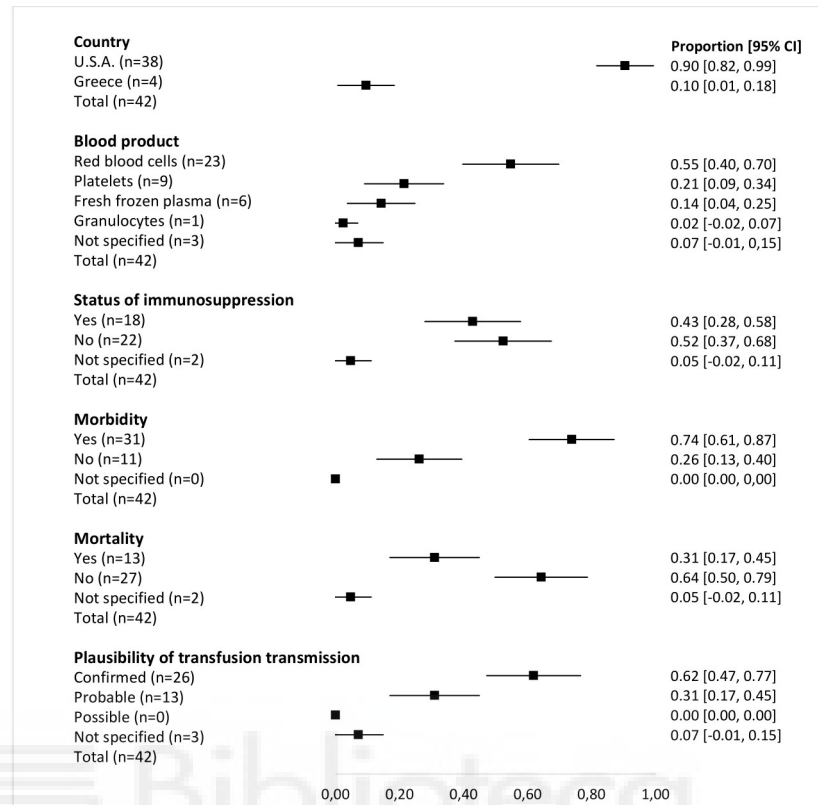


Fig 4. Main reported clinical and epidemiological characteristics of transfusion-transmitted West Nile virus.

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010843.g004>

encephalitis virus. However, after the West Nile virus outbreak in the USA in 2002, the number of cases increased considerably [46]. Since then, more than 70 cases of arbovirus transmission have been published, including several cases of emerging arboviruses: Japanese encephalitis virus, Ross River virus, St. Louis encephalitis virus, Powassan virus, and Zika virus [13,15,17,19,26,27].

This study confirms the possibility that arboviruses can be transmitted through transfusion of blood and blood components. A total of 74 reported cases of suspected transfusion-transmitted infections from 10 arboviruses were identified. Infections were reported to be symptomatic in 63.5% and fatal in 18.9% of the reported cases. This transmission route therefore poses a considerable threat to transfusion safety, reportedly causing significant morbidity and mortality and an increased health spending. As more than 50% of affected patients were classified as immunocompromised, transmission of arboviruses through blood or blood components can additionally be considered a threat to a particularly vulnerable section of the population. Analysis of reported cases revealed that transfusion transmission occurred through various blood products. It is observed that transmission through platelet transfusion was found to be higher in cases of dengue virus transmission, compared to other arboviral transmission cases, including the West Nile virus cases. This finding could be related to signs of tropism of the dengue virus against platelets or at least some of their components, such as glycoprotein Ib (CD42b) [82].

In addition to the published cases of transfusion transmission of arboviruses, our review identified 18 additional arboviruses with potential threat to transfusion safety through solid

Table 1. Transfusion-transmitted arboviruses cases.

Virus	Publication	Type of publication	Country	Year	Blood product	Recipient	IC	Morbidity	Mortality	Diagnostic method	Alternative explanation				Plausibility	Additional data	Other non-vector, non-blood transfusion related transmission								
											Exposure to Vector	Prolonged hospital stay	Other infected recipients	Non-vector virus rejected											
Colorado tick fever virus	Randall 1975 [12]	Case report	U.S.A.	1975	Not specified (WB?)	Colon carcinoma	Yes	Yes	No	Clinical Not specified	No	-	-	-	-	Vertical transmission [13]									
Japanese encephalitis virus	Cheng 2018 [14]	Original article	China	2017	RBC	Double lung transplantation	Yes	Yes	Yes	RT-PCR Sanger sequencing Phylogenetic analysis	N.P.	Yes	Yes	Confirmed	Same donor No data available about PL recipient	Screening in blood donors [15] Vertical transmission [12]									
																	Platelets	Acute myeloid leukemia	Yes	No	No	Serology IgM	-	Yes	-
Ross River virus	Hoad 2015 [16]	Case reports	Australia	2014	RBC	Myelodysplastic syndrome	Yes	No	No	Serology IgM RT-PCR	N.P.	-	-	-	-	Screening in blood donors [17] Vertical transmission [12]									
St. Louis encephalitis virus	Venkat 2017 [18]	Original article	U.S.A.	2015	RBC	Kidney transplant	Yes	Yes	-	Serology IgM+ PRNT	N.P.	Yes	No	Possible	No data available about PL recipient.	Screening in blood donors [19]									
Powassan virus	Taylor 2020 [20]	Original article	U.S.A.	2018	RBC	Kidney transplant	Yes	Yes	No	Serology IgM+ PRNT RT-PCR	No	Yes	No*	Probable	-	-									
Tick-borne encephalitis virus	Wahlberg 1989 [21]	Original article	Finland	1959–1987	Not specified	Not specified	-	Yes	No	Not specified	N.P.	-	-	-	-	Blood contact [22] S.O.T. transmission [23] Screening in blood donors [24]									
																	Not specified	Not specified	Yes	No	-	-	-		
Yellow fever vaccine virus	Lederman 2010 [25]	Original article	U.S.A.	2009	Platelets (irradiated)	Wilms tumor (relapsed), QMT	Yes	No	No	Serology IgM+ PRNT	-	-	-	-	-	2 exposed recipients without evidence of transmission	Screening in blood donors [26] Vertical transmission [12]								
																		Platelets	Kidney/liver transplantation, DM	Yes	No	No	-	-	-
																		FFP (2 units)	CKF, TBC, psoriasis (infliximab)	Yes	No	No	-	-	-
Zika virus	Barjas-Castro 2016 [27]	Case report	Brazil	2015	Platelets (Pool)	Liver transplantation	Yes	No	No	Virus isolation RT-PCR Phylogenetic analysis	No	No	No*	Probable	Blood contact [29] Screening in blood donors [30] Vertical transmission [31]										
																Platelets (apheresis)	Primary myelofibrosis	Yes	No	No	Yes	Confirmed	Same donor		
	Motta 2016 [28]	Letter to the editor	Brazil	2016	Platelets (apheresis)	Acute myeloid leukemia—BMT	Yes	No	No	Serology IgG/ IgM+ PRNT Molecular sequencing Phylogenetic analysis	No	Yes	Yes	Confirmed	Same donor	Vertical transmission [31]									

BMT: bone marrow transplantation, CKD: chronic kidney disease, CTX: chemotherapy, DM: diabetes mellitus, FFP Fresh frozen plasma, NP: not probable, PL: plasma, PRNT Plaque reduction neutralization test, TBC Tuberculosis, RBC red blood cells, IC: Immunocompromised, RT-PCR Reverse transcription polymerase chain reaction, SOT: Solid organ transplantation, ZIKV: Zika virus, RNA: Ribonucleic Acid

- Data not available

* PL not transfused was positive

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010843.t001>

Table 2. Transfusion-transmitted dengue virus cases.

Publication	Type of publication	Country	Year	Blood product	Recipient	IC.	Morbidity	Mortality	Diagnostic method	Serotype	Alternative explanation				Plausibility	Additional data	Other non-vector, non-blood transfusion related transmission
											Exposure to Vector	Prolonged hospital stay	Other infected recipients	Non-vector virus rejected			
Chuang 2008 [32]	Original article	China	2002	RBC	Bronchiectasis, vitamin B12 deficiency anaemia	No	Yes	No	Serology IgM + HI RT-PCR	1	-	-	-	Confirmed			
Tambiah 2008 [33]	Letter to the editor	Singapore	2007	RBC	DM, ischemic heart disease	Yes	Yes	No	Serology IgG/IgM PCR Sequencing	2	-	Yes	-	-	Same donor	Blood contact (needle-stick related transmission) [41] HSCCT transmission [42] Screening in blood donors [43] S.O.T. transmission [44] Vertical transmission [45]	
				Platelets	Hepatocellular carcinoma	Yes	No	-			Yes	-					
				FFP	DM, hypertension, ischemic heart disease, CRL	Yes	No	Yes			-	-					
Boon Oh 2015 [34]	Case report	Singapore	Not specified, 2014?	RBC	Gastrointestinal bleeding.	No	Yes	No	Serology IgG/IgM RT-PCR Sanger sequencing	2	No	Yes	No *	Confirmed			
Levi 2015 [35]	Original article	Brazil	2014	Platelets (apheresis)	Aplastic anemia and neutropenic colitis.	Yes	Yes	No	Serology IgG/IgM RT-PCR	1	N.P.	Yes	No	Confirmed			
Sabino 2015 [36]	Original article	Brazil	2012	Platelets	Not specified	-	-	-	Serology IgG/IgM NAT	4	-	-	-	-	-	Different donors	
				FFP	Not specified	-	-	-			-						
				RBC	Not specified	-	-	-			-						
				RBC	Not specified	-	-	-			-						
				Platelets	Not specified	-	-	-			-						
Alves 2016 [37]	Conference abstract	Brazil	Not specified, 2015–2016?	Platelets	Lymphoblastic lymphoma—autologous H.S.C. T.	Yes	Yes	-	Serology IgM RT-PCR Sequencing NSI Phylogenetic analysis	-	N.P.	Yes	-	Confirmed			
				FFP (2 units)	Not specified	-	-	-	-								
Karim 2016 [38]	Original article	Pakistan	2015	Platelets	Coronary artery bypass grafting	No	Yes	-	Serology IgM RT-PCR	-	N.P.	Yes	Yes	Possible	Same donor RBC recipient was not tested for dengue virus		
				FFP	Coronary artery bypass surgery	No	Yes	-	-	Yes	Possible						
Matos 2016 [39]	Original article	U.S.A.	2010	RBC	Lung cancer, coronary heart disease	Yes	Yes	No	Serology IgM/IgG RT-PCR	4	-	-	-	Probable	Different donors		
				RBC	Pancreatic cancer, DM, dementia.	Yes	Yes	No	Serology IgM	-	-	Possible					

(Continued)

Table 2. (Continued)

Publication	Type of publication	Country	Year	Blood product	Recipient	IC	Morbidity	Mortality	Diagnostic method	Serotype	Alternative explanation			Plausibility	Additional data	Other non-vector, non-blood transfusion related transmission
											Exposure to Vector	Prolonged hospital stay	Other infected recipients			
Santos 2020 [40]	Case report	Brazil	2019	RBC	Sickle cell disease on chronic transfusion therapy	Yes	Yes	No	RT-PCR In house sequencing Phylogenetic analysis	2	-	-	-	Confirmed		

CKD: chronic kidney disease, DM: diabetes mellitus, FFP: fresh frozen plasma, HI: hemagglutination inhibition assay, HSCT: hematopoietic stem cell transplantation, IC: immunocompromised,

PL: plasma, NAT: nucleic acid testing, NP: not probable, RBC: red blood cells, RT-PCR: reverse transcription polymerase chain reaction, SOT: solid organ transplantation.

- Data not available

* PL not transfused was positive

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010843.t002>

Table 3. Transfusion-transmitted West Nile virus cases.

Publication	Type of publication	Country	Year	Blood product	Recipient	IC.	Morbidity	Mortality	Diagnostic method	Alternative explanation			Plausibility	Additional data	Other non-vector, non-blood transfusion related transmission	
										Exposure to Vector	vProlonged hospital stay	Other infected recipients				Non-vector virus rejected
Pealer 2003 [46]	Original article	U.S.A.	2002	RBC	Post partum	No	Yes	No	Serology IgM RT-PCR	Possible	-	-	-	16 implicated blood donors	S.O.T. transmission [57] Screening in blood donors [58] Vertical transmission [12]	
				Platelets	Liver transplantation	Yes	Yes	No		-	-	Confirmed				
				RBC	Post partum	No	Yes	No		-	-	Confirmed				
				Platelets (2 units)	Acute myeloid leukemia	Yes	Yes	No		-	-	Confirmed				
				RBC	Lung cancer	Yes	Yes	Yes		-	-	Confirmed				
				FFP	Breast cancer	Yes	Yes	No		-	Yes	Confirmed				
				Platelets	Acute myeloid leukemia—BMT	Yes	Yes	Yes		-	-	Confirmed				
				FFP	Aneurysm repair	No	No	No		-	Yes	Confirmed				
				RBC	Acute myeloid leukemia—HSCT	Yes	No	No		-	Yes	Confirmed				
				Platelets	Rhabdomyosarcoma	Yes	Yes	No		-	-	Confirmed				
				RBC	Pneumonia, septic shock	No	No	No		-	Yes	Confirmed				
				RBC	Coronary-artery bypass grafting	No	Yes	Yes		-	N.P.	Confirmed				
				Platelets	Aortic-valve replacement	No	No	No		-	-	Confirmed				
				Platelets	Coronary-artery bypass grafting	No	Yes	No		-	-	Confirmed				
				RBC	Acute myeloid leukemia—BMT	Yes	No	Yes		-	-	Confirmed				
				Platelets	Congenital bone marrow failure—HSCT	Yes	Yes	No		-	-	Confirmed				
				FFP	Motor vehicle accident	No	No	No		-	-	Confirmed				
RBC	Lumbar laminectomy	No	Yes	No	-	-	Confirmed									
RBC	Femur-fracture repair	No	No	No	-	Yes	Confirmed									
RBC	Motor vehicle accident	No	No	Yes	-	-	Confirmed									
RBC	Kidney transplantation	Yes	Yes	Yes	-	-	Confirmed									
RBC	Gastrointestinal bleeding	No	Yes	No	-	-	Confirmed									
RBC	Aplastic anemia	Yes	Yes	Yes	-	-	Confirmed									
Caglioti 2004 [47]	Case report	U.S.A.	2004	RBC	Above-knee amputation—DM	Yes	Yes	Yes	Serology IgM RT-PCR	Possible	No	No*	Yes	Yes	Probable	
Kightlinger 2006 [48]	Case report	U.S.A.	2006	RBC	Kidney transplantation	Yes	Yes	No	Serology IgM	N.P.	Yes	Yes	Yes	Yes	Probable	Traceback case 1 RBC
				FFP	Kidney transplantation, DM, spinal fracture	Yes	Yes	No	Serology IgM	-	-	Yes	Yes	-	Probable	

(Continued)

Table 3. (Continued)

Publication	Type of publication	Country	Year	Blood product	Recipient	IC.	Morbidity	Mortality	Diagnostic method	Alternative explanation			Plausibility	Additional data	Other non-vector, non-blood transfusion related transmission
										Exposure to Vector	vProlonged hospital stay	Other infected recipients			
Montgomery 2006 [49]	Original article	U.S.A.	2003	RBC	Coronary artery bypass graft surgery	No	Yes	No	Serology IgM+ PRNT RT-PCR	Yes	No	Yes	Confirmed	Different donors MP-NAT nonreactive.	
					Myelodysplastic syndrome	Yes	Yes	Yes		No*	Probable				
					Motor vehicle accident	No	Yes	No		No*	Probable				
					Coronary bypass, aortic valve replacement	No	Yes	No		No*	Probable				
					Coronary artery bypass graft surgery	No	No	No		No*	Probable				
Stanley 2009 [50]	Case report	U.S.A.	2008	FFP	Yes	Yes	No	Serology IgG+ PRNT	-	Yes	Yes	Probable	Traceback case 1 FFP		
				RBC	No	No	No		Yes	Probable					
Meny 2011 [51]	Letter to the editor	U.S.A.	2010	Granulocytes (apheresis)	B-lymphoblastic leukemia	Yes	Yes	Yes	Serology IgG/IgM NAT	Yes	No	-	NAT results after transfusion		
Politis 2011 [52]	Conference abstract	Greece	2010	Not specified (RBC?)	Thalassaemia	No	Yes	-	Serology IgG/IgM PCR	-	-	-	Confirmed	Different donors. One additional inconclusive case	
				Not specified (RBC?)	Thalassaemia	No	Yes	-		Confirmed					
Kelly 2013 [53]	Case report	U.S.A.	2012	Platelets (apheresis)	Non-Hodgkin's lymphoma—HSCT	Yes	Yes	Yes	Serology IgM PRNT RT-PCR	Yes	No*	Yes	Probable	MP-NAT nonreactive.	
Pervanidou 2014 [54]	Original article	Greece	2012	Not specified	Not specified	-	Yes	No	Not specified	-	Yes	-	-	Same donor	
				Not specified	Not specified	-	No	No		Yes	-				
Groves 2017 [55]	Original article	U.S.A.	2016	FFP	Aortic valve replacement and coronary bypass surgery	No	Yes	Yes	Serology IgG/IgM	No	-	Yes	Probable	MP-NAT nonreactive No data available about RBC recipient.	
Hayes 2018 [56]	Conference abstract	U.S.A.	2017	Platelets (apheresis)	Heart transplant	Yes	Yes	Yes	Serology IgG/IgM PCR	-	No	No	Probable	ID-NAT negative	

BMT: bone marrow transplantation, CKD: chronic kidney disease, DM: diabetes mellitus, FFP: fresh frozen plasma, HSCT: hematopoietic stem cell transplantation, MP: minipool, NAT: nucleic acid testing, NP: not probable, PL: plasma, PRNT: plaque reduction neutralization test, RBC: red blood cells, RT-PCR: reverse transcription polymerase chain reaction, SOT: solid organ transplantation

- Data not available

* PL not transfused was positive

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010843.t003>

Table 4. Arboviruses that could pose a threat to transfusion safety due to direct non-vector related transmission mechanisms.

Source of threat to transfusion safety	Arboviruses
Transmission through organ—and/or hematopoietic stem cell transplantation	Dengue virus, eastern equine encephalitis virus, heartland virus, Jamestown Canyon virus, tick-borne encephalitis virus, and West Nile virus
Mother-to-child transmission	Colorado tick fever virus, Japanese encephalitis virus, Ross River virus, yellow fever virus, Zika virus, dengue virus, West Nile virus, chikungunya virus, Crimean-Congo hemorrhagic virus, La Crosse virus, O'nyong'nyong virus, Rift Valley fever virus, Sindbis virus, Venezuelan equine encephalitis virus and Western equine encephalitis virus.
Prevalence in blood donors	Japanese encephalitis virus, Ross River virus, St. Louis encephalitis virus, tick-borne encephalitis virus, yellow fever virus, Zika virus, dengue virus, West Nile virus, Barmah Forest Virus, chikungunya virus, Crimean-Congo hemorrhagic virus, eastern equine encephalitis virus, Heartland virus, Jamestown Canyon virus, Mayaro virus, Murray Valley encephalitis virus, O'nyong'nyong virus, Rift Valley fever virus, Huaiyangshan banyangvirus (Severe fever with thrombocytopenia syndrome Virus), Sindbis virus, Tahyna virus, Toscana virus, and Piry vesiculovirus.
Other direct routes of transmission	<i>Blood contact:</i> tick-borne encephalitis virus, dengue virus, chikungunya virus, Crimean-Congo haemorrhagic virus, La Crosse virus, Zika virus

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010843.t004>

organ transplantation, mother-to-child transmission, blood contact or prevalence in blood donors. The results of this review further confirm identification of arboviruses with a high-risk of future transfusion transmission, as they were reported to be involved in direct non-vector related transmission and prevalent among blood donors. These are: Chikungunya virus, Crimean-Congo haemorrhagic virus, Eastern equine encephalitis virus, Heartland virus and Jamestown Canyon virus.

Based on the results of this review, the reported rapid growth of arboviral cases in recent years can also be confirmed and seems to correspond to the expanding endemicity of arboviruses globally. According to literature, the increased frequency of outbreaks can be explained by multiple environmental and anthropogenic factors, including increased travel and trade, population growth, changing land use patterns, and the urbanization of rural areas [83].

These facts come on top of a growing list of emerging infectious diseases. It is estimated that from 1940 to 2004, 5.3 new viruses were discovered each year, of which at least two-thirds were zoonoses [84]. In consonance with their emerging nature, there is very little knowledge on some of these new arboviruses, such as the SFTS virus, which has already caused multiple deaths in South Korea [85].

To improve transfusion safety, blood banks have taken a number of measures. One common measure is the exclusion of donors presenting symptoms. This is a measure with limited effectiveness given the high rate of asymptomatic infections. Another measure taken is the cancellation of blood donations in affected regions, which is at times difficult to apply, if the epidemic outbreak is extensive and no contingency plans are in place to guarantee the supply of blood and blood components from other geographical regions. So far, the most useful measure is the application of nucleic acid testing (NAT) in donor screening. One example illustrating this success comes from the significant reduction in transmission of West Nile virus in the USA, after the implementation of NAT screening in 2003. However, NAT tests are not infallible: for instance, one case of West Nile virus transmission was reported in a donor with very low viremia who had undergone NAT screening, using a simple sample [56]. Another

Table 5. Reference studies on arboviruses that could be a threat to transfusion safety.

Virus	Publication	Type of publication	Threat to transfusion safety–Direct transmission (non-vector related transmission)
Barmah Forest Virus	Faddy 2014 [59]	Short communication	Screening in blood donors: 5,791 samples screened in 2011 by ELISA IgM: 68 positives (1,17%).
Chikungunya virus	Parola 2006 [60]	Original article	Blood contact: A 60-year-old female nurse developed symptom 3 days after contact with a patient with dengue. Interview and examination did not show recent travel abroad, mosquito bite, accidental skin puncture during blood sampling, skin lesion, or eczema. She noted direct contact with patient blood during hemostasis.
	Simmons 2016 [61]	Original article	Screening in blood donors: 3,007 samples screened by NAT: 56 (1.86%) were confirmed positive.
	Villamil-Gómez 2015 [62]	Original article	Vertical transmission: From September 2014 to February 2015, 7 pregnant women with serological and reverse transcription-polymerase chain reaction-positive test for CHIK delivered 8 infants with CHIK.
	Couderc 2012 [63]	Original article	Other: 4 infected corneas from apparently uninfected donors.
Crimean-Congo haemorrhagic virus	Tsergouli 2019 [64]	Original article	Blood contact: Between 1953–2016: 158 cases of nosocomial transmission (2 needle-stick injury or abrasion).
	Charlier 2017 [12]	Original article	Vertical transmission: Transmission documented: miscarriages, stillbirths with maternal death and 1 case of documented fatal neonatal infection.
	Barabás 2018 [65]	Conference abstract	Screening in blood donors: Screening of 1885 blood donors with an IFA in-house method, 10 were positive (0.53%).
Eastern equine encephalitis virus	Leiby 2014 [66]	Conference abstract	Screening in blood donors: 1,314 samples have been screened by PRNT: 2 (0.15%) were confirmed positive.
	Pouch 2019 [67]	Original article	Solid organ transplantation: In 2017, 3 solid organ (heart, liver and lung) transplant recipients from a common donor developed encephalitis by Eastern equine encephalitis virus (EEEV).
Heartland virus	Hevey 2019 [68]	Case report	Solid organ transplantation: Heartland virus infection in a heart transplant recipient from the Heartland (U.S.A.).
	Lindsey 2019 [69]	Original article	Screening in blood donors: Of the 487 blood donors tested, 12 were positives, and 7 of those were confirmed for Heartland virus neutralizing antibodies by PRNT.
Jamestown Canyon virus	Askar 2019 [70]	Case report	Solid organ transplantation: Jamestown Canyon virus encephalitis in a heart transplant patient.
	Mayo 2001 [71]	Letter to the Editor	Screening in blood donors: Of the 1,086 sera collected from blood donors in 1990, 164 (15%) were positive by IFA.
La Crosse virus	R. Bowen 2013 [72]	Conference abstract	Blood contact: During the 2011 outbreak in China it was discovered that the virus was able to be transmitted person to person through blood contact, indicating the possibility this virus could be transmitted through a tainted blood product.
	Charlier 2017 [12]	Original article	Vertical transmission: Transmission documented: 1 asymptomatic mother-to-child transmission documented serologically in cord serum, after a maternal infection.
Mayaro virus	Romeiro 2020 [73]	Original article	Screening in blood donors: 5608 blood donor samples were tested. IgM and IgG antibodies to MAYV were detected in 36 and 11 samples, respectively.
Murray valley encephalitis virus	Williams 2013 [74]	Original article	Screening in blood donors: 592 samples from blood donors from the Murray Valley region, 6 positives for IgG antibodies (1%; 95% CI: 0.2–1.8%)
O’nyong’nyong virus	Clements 2019 [75]	Original article	Screening in blood donors: 24 of 552 CHIKV IgG-positive samples (4.4%) were tested for their ability to neutralize CHIKV and other related alphaviruses. 23 of the samples showed higher titers against ONNV than CHIKV.
	Charlier 2017 [12]	Original article	Vertical transmission: Transmission uncertain; 2 miscarriages reported.
Rift Valley fever virus	Azhar 2010 [76]	Original article	Screening in blood donors: 2 of 1260 (0.16%) blood donors were RVFV IgG positive.
	Charlier 2017 [12]	Original article	Vertical transmission: Transmission documented; increased risk of miscarriage. Two symptomatic cases of mother-to-child transmission.
SFTS Virus	Zeng 2015 [77]	Original article	Screening in blood donors: 14,764 donor samples were tested for anti-SFTSV IgG antibodies, 86 of which were repeat-reactive and defined as seropositive.
Sindbis virus	Jöst 2011 [78]	Letter to the Editor	Screening in blood donors: 389 investigated blood donor samples were tested for SINV-specific-IgG antibodies, 4 were positive.
	Charlier 2017 [12]	Original article	Vertical transmission: Transmission uncertain; two stillbirths reported.

(Continued)

Table 5. (Continued)

Virus	Publication	Type of publication	Threat to transfusion safety—Direct transmission (non-vector related transmission)
Tahyna virus	Sonnleitner 2014 [79]	Original article	Screening in blood donors: IgG antibodies were determined in sera of 1630 blood donors. 10 (0.6%) reacted positive by TAHV IFA, 5 of which (0.3%) were confirmed by neutralization test.
Toscana virus	Brisbarre 2011 [80]	Letter to the Editor	Screening in blood donors: 84 (11.5%) of 729 plasma samples were positive for IgG. 24 (3.3%) were positive for IgM, and 5 (0.7%) were positive for IgG and IgM.
Venezuelan equine encephalitis virus	Charlier 2017 [12]	Original article	Vertical transmission: virus documented in the brains of ten aborted fetuses; developmental brain lesions in infants borne by infected mothers.
Vesiculovirus Piry	Tavares-Neto 1990 [81]	Original article	Screening in blood donors: frequency of neutralizing antibodies 8% (13/162).
Western equine encephalitis virus	Charlier 2017 [12]	Original article	Vertical transmission: three cases with severe encephalitis.

IFA: indirect fluorescent antibody, NAT: nucleic acid testing, PRNT: plaque reduction neutralization test, SFTS Virus: Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus (Huaiyangshan banyangvirus).

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010843.t005>

compromising aspect is the expense: the implementation of NAT testing for West Nile virus in the USA, had an estimated cost of USD 483,000–1,300,000 per quality-adjusted life year (QALY), clearly exceeding the widely accepted threshold of USD 50,000–100,000 per QALY [3,86]. Furthermore, implementing NAT tests requires human and logistical resources that are not available in all settings. As an alternative, techniques for the inactivation of pathogens such as methylene blue and visible light, could also be applied where available, as these methods were proven effective against several arboviruses [87,88]. In general, and despite limitations, the best probable strategy is probably to screen using NAT techniques and apply pathogen inactivation techniques to as many blood components as resources allow.

In addition, blood transfusion centers should develop robust hemovigilance systems with the ability to trace blood products from infected donors, so that these can be destroyed prior to use or, in case these have already been transfused, the physician responsible for clinical management of the recipient, can be informed in a timely fashion.

The risk of transfusion-transmitted arbovirus infections is of particular concern in low-income countries, usually in endemic areas or areas where extensive epidemic outbreaks occur. Particularly since blood bank systems are usually not based on voluntary donations, but rather on replacement donations. In addition, testing for infectious agents is not optimal, due to technical and resource constraints or a lack of qualified personnel, often relying on rapid diagnostic tests, known to have a poor sensitivity [89,90].

One limitation of this systematic review is the inherent difficulty of confirming the transmission of the arbovirus through the transfusion of blood components. Unequivocally concluding that an infection was transmitted through transfusion would require demonstrating that the infectious agent was found in samples from the donor or in residual blood components from the donation, that the recipient was not infected before receiving the transfusion, and that the virus was not transmitted through the bite of a vector. This is especially complicated in endemic areas, where the population is exposed to vector bites (mainly mosquitoes), with the possible exception of patients admitted to specific units such as: units specialized in transplantation and intensive care units. However, even in these “mosquito free” units, patients could have been infected before hospital admission. Phylogenetic analysis may be relevant to exclude the transfusion hypothesis, but if the donor and recipient reside in the same geographic area, the same genetic sequence may not be enough to confirm this exclusion [91]. Therefore, definitively classifying a case as transfusion transmission is often unfeasible.

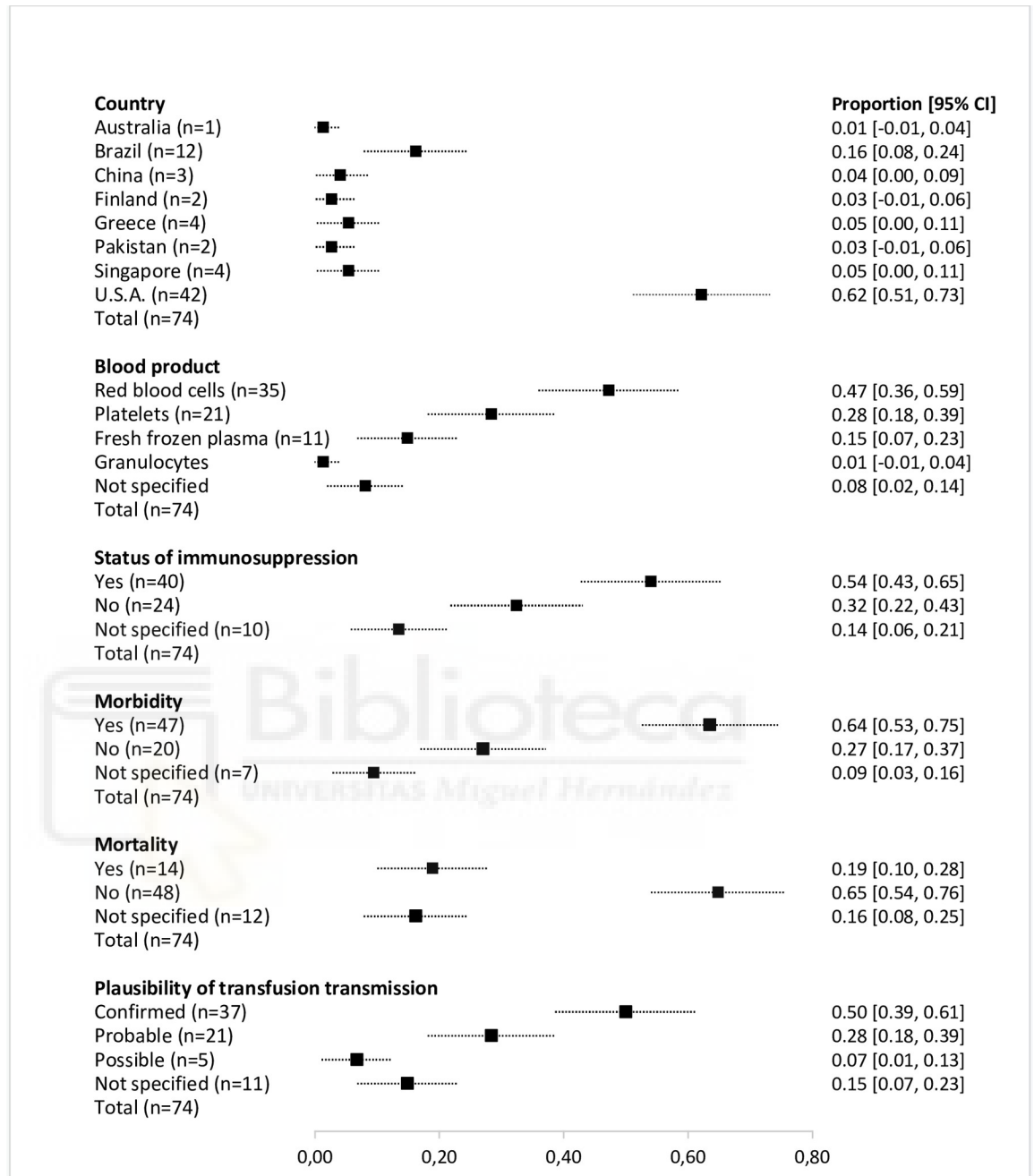


Fig 5. Main reported clinical and epidemiological characteristics of transfusion-transmitted dengue virus.

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010843.g005>

Similarly, a significant number of transfusion-transmitted arbovirus infections are likely to go undetected. If, despite the transmission, the recipient does not present symptoms, or if the transmission occurs in a geographical region during an epidemic outbreak, where transmission through the vector cannot be ruled out, transfusion transmission may go unnoticed.

Another limitation of the study is that conclusions of authors of the reviewed records on the plausibility of transfusion transmission and mortality as a consequence of the arboviral

infection, were copied with limited information available to confirm these independently. In addition, each author may have applied different criteria in establishing the plausibility of arboviral transmission through the transfusion of blood or blood components and mortality as a possible outcome.

In conclusion, this review updated, characterized and classified cases of arbovirus transmission through transfusion. In addition, a significant number of arboviruses were identified with a potential threat to future transfusion safety. In recent years a global increase was seen in the number of epidemic outbreaks of various arboviruses. In the coming years, it is expected that this number will continue to increase. For this reason, it is important that each system or organization responsible for transfusion safety has adequate surveillance systems, contingency plans, and protocols in place to guarantee transfusion safety. The different regulatory agencies, public health bodies, medical communities, and the medical industry should collaborate closely and coordinate efforts to provide a rapid and effective response to any threat to transfusion safety.

Supporting information

S1 Table. PICOT research question.

(DOCX)

S1 PRISMA Checklist.

(DOCX)

S1 Text. Search strategy.

(DOCX)

S1 Flow Chart. Flow chart on selection of case studies of transfusion-transmitted arboviruses.

(DOCX)

S2 Flow Chart. Flow chart for the process of selecting records describing other mechanisms of direct transmission.

(DOCX)

Acknowledgments

The authors wish to express their thanks to Meggan Harris for her assistance in editing this manuscript, and Professor Gregorio Gonzalez-Alcaide of the Department of Documentation of the University of Valencia, for reviewing the systematic review protocol.

Author Contributions

Conceptualization: Ángel Giménez-Richarte, Jose-Manuel Ramos-Rincon.

Data curation: Ángel Giménez-Richarte, María-Paz Giménez-Richarte.

Formal analysis: Ángel Giménez-Richarte, María-Paz Giménez-Richarte.

Methodology: Ángel Giménez-Richarte, Jose-Manuel Ramos-Rincon.

Project administration: María Isabel Ortiz de Salazar, Cristina Arbona, Pascual Marco, Jose-Manuel Ramos-Rincon.

Supervision: María Isabel Ortiz de Salazar, Cristina Arbona, Pascual Marco, Jose-Manuel Ramos-Rincon.

Visualization: Ángel Giménez-Richarte, María-Paz Giménez-Richarte.

Writing – original draft: Ángel Giménez-Richarte, María-Paz Giménez-Richarte, Jose-Manuel Ramos-Rincon.

Writing – review & editing: Ángel Giménez-Richarte, María Isabel Ortiz de Salazar, María-Paz Giménez-Richarte, Miriam Collado, Pedro Luís Fernández, Carlos Clavijo, Laura Navarro, Cristina Arbona, Pascual Marco, Jose-Manuel Ramos-Rincon.

References

1. Perkins HA, Busch MP. Transfusion-associated infections: 50 years of relentless challenges and remarkable progress. *Transfusion*. 2010; 50(10):2080–2099. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2010.02851.x> PMID: 20738828
2. Stramer SL, Dodd RY. AABB Transfusion-Transmitted Diseases Emerging Infectious Diseases Subgroup. Transfusion-transmitted emerging infectious diseases: 30 years of challenges and progress. *Transfusion*. 2013; 53(10 Pt 2):2375–2383. <https://doi.org/10.1111/trf.12371> PMID: 23926897
3. Petersen LR, Busch MP. Transfusion-transmitted arboviruses. *Vox Sang*. 2010; 98(4):495–503. <https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2009.01286.x> PMID: 19951309
4. Go YY, Balasuriya UB, Lee CK. Zoonotic encephalitides caused by arboviruses: transmission and epidemiology of alphaviruses and flaviviruses. *Clin Exp Vaccine Res*. 2014; 3(1):58–77. <https://doi.org/10.7774/cevr.2014.3.1.58> PMID: 24427764
5. Giménez-Richarte Á, de Salazar MO, Arbona C, Giménez-Richarte MP, Collado M, Fernández PL, et al. Prevalence of Chikungunya, Dengue and Zika viruses in blood donors: a systematic literature review and meta-analysis *Blood Transfus*. 2022; 20(4):267–280. <https://doi.org/10.2450/2021.0106-21> PMID: 34694219
6. Stramer SL, Hollinger FB, Katz LM, Kleinman S, Metzger PS, Gregory KR, et al. Emerging infectious disease agents and their potential threat to transfusion safety. *Transfusion*. 2009; 49(Suppl 2):1S–29S. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2009.02279.x> PMID: 19686562
7. American Association of Blood Banks. Fact Sheets Created or Updated Post Publication Of The TRANSFUSION August 2009 Supplement. 2020 Available from <http://www.aabb.org/tm/eid/Pages/eidpostpub.aspx>.
8. European Centre for Disease Prevention and Control. Assessing the risk of communicable diseases transmissible through substances of human origin. 2011. Available from <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/diseases-communicable-by-substances-of-human-origin-SoHo.pdf>.
9. World Health Organization. Asia Pacific Strategy for Emerging Diseases and Public Health Emergencies (APSED III). 2017. Available from <https://iris.wpro.who.int/bitstream/handle/10665.1/13654/9789290618171-eng.pdf>.
10. World Health Organization. Blood donor selection: guidelines on assessing donor suitability for blood donation. 2012. Available from https://www.who.int/bloodsafety/publications/guide_selection_assessing_suitability.pdf.
11. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
12. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Transmission of Colorado tick fever virus by blood transfusion—Montana. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1975; 24(50):422–427.
13. Charlier C, Beaudoin MC, Couderc T, Lortholary O, Lecuit M. Arboviruses and pregnancy: maternal, fetal, and neonatal effects. *Lancet Child Adolesc Health*. 2017; 1(2):134–146. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(17\)30021-4](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(17)30021-4) PMID: 30169203
14. Cheng VCC, Sridhar S, Wong SC, Wong SCY, Chan JFW, Yip CCY et al. Japanese Encephalitis Virus Transmitted Via Blood Transfusion, Hong Kong, China. *Emerg Infect Dis*. 2018; 24(1):49–57. <https://doi.org/10.3201/eid2401.171297> PMID: 29043965
15. Sayama Y, Suksakhone C, Keokhamphoui C, Kongphaly D, Mazda T, Hoshi Y, et al. Prevalence of mosquito-borne viral infection (dengue fever, Japanese encephalitis, and Chikungunya fever) among blood donors in Lao PDR. *Vox Sang*. 2013; 105(SUPPL.2):98–99
16. Hoad VC, Speers DJ, Keller AJ, Dowse GK, Seed CR, Lindsay MD, et al. First reported case of transfusion-transmitted Ross River virus infection. *Med J Aust*. 2015; 202(5):267–270. <https://doi.org/10.5694/mja14.01522> PMID: 25758699

17. Faddy H, Dunford M, Seed C, Olds A, Harley D, Dean M, et al. An evidence-based evaluation of the risk posed by Ross River virus to the safety of the Australian blood supply. *Vox Sang*. 2012; 103(SUPPL. 1):184–185.
18. Venkat H, Adams L, Sunenshine R, Krow-Lucal E, Levy C, Kafanbaum T, et al. St. Louis encephalitis virus possibly transmitted through blood transfusion—Arizona, 2015. *Transfusion*. 2017; 57(12):2987–2994. <https://doi.org/10.1111/trf.14314> PMID: 28905395
19. Spinsanti L, Re V, Aguilar J, Contigiani M. An indirect immunofluorescence assay to detect antibodies against St. Louis Encephalitis virus. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2001; 43(6):339–340. <https://doi.org/10.1590/s0036-46652001000600008> PMID: 11781605
20. Taylor L, Stevens T, Destrampe EM, Brown JA, McGavic J, Gould CV, et al. Powassan virus infection likely acquired through blood transfusion presenting as encephalitis in a kidney transplant recipient [published online ahead of print, 2020 Jun 15]. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa738. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa738> PMID: 32539111
21. Wahlberg P, Saikku P, Brummer-Korvenkontio M. Tick-borne viral encephalitis in Finland. The clinical features of Kumlinge disease during 1959–1987. *J Intern Med*. 1989; 225(3):173–177. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1989.tb00059.x> PMID: 2703799
22. Laboratory safety for arboviruses and certain other viruses of vertebrates. The Subcommittee on Arbovirus Laboratory Safety of the American Committee on Arthropod-Borne Viruses. *Am J Trop Med Hyg*. 1980; 29(6):1359–1381. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1980.29.1359>
23. Lipowski D, Popiel M, Perlejewski K, Nakamura S, Bukowska-Osko I, Rzedkiewicz E, et al. A Cluster of Fatal Tick-borne Encephalitis Virus Infection in Organ Transplant Setting. *J Infect Dis*. 2017; 215(6):896–901. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix040> PMID: 28453842
24. Marvik Å, Tveten Y, Pedersen AB, Stiasny K, Andreassen ÅK, Grude N. Low prevalence of tick-borne encephalitis virus antibodies in Norwegian blood donors [published online ahead of print, 2020 Sep 14]. *Infect Dis (Lond)*. 2020;1–8. <https://doi.org/10.1080/23744235.2020.1819561> PMID: 32924695
25. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Transfusion-Related Transmission of Yellow Fever Vaccine Virus—California, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010; 59(2):34–37. PMID: 20094025
26. Ergünay K, Saygan MB, Aydoğan S, Litzba N, Niedrig M, Pınar A, et al. Orta/Kuzey Anadolu Bölgesi kan donörlerinde Dengue virusu ve sarı humma virusu seropozitifliğinin araştırılması [Investigation of dengue virus and yellow fever virus seropositivities in blood donors from Central/Northern Anatolia, Turkey]. *Mikrobiyol Bul*. 2010; 44(3):415–424.
27. Barjas-Castro ML, Angerami RN, Cunha MS, Suzuki A, Nogueira JS, Rocco IM, et al. Probable transfusion-transmitted Zika virus in Brazil. *Transfusion*. 2016; 56(7):1684–1688. <https://doi.org/10.1111/trf.13681> PMID: 27329551
28. Motta IJ, Spencer BR, Cordeiro da Silva SG, Arruda MB, Dobbin JA, Gonzaga YB, et al. Evidence for Transmission of Zika Virus by Platelet Transfusion. *N Engl J Med*. 2016; 375(11):1101–1103. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1607262> PMID: 27532622
29. Hills SL, Morrison A, Stuck S, Sandhu K, Mason KL, Stanek D, et al. Case Series of Laboratory-Associated Zika Virus Disease, United States, 2016–2019. *Emerg Infect Dis*. 2021; 27(5):1296–1300. <https://doi.org/10.3201/eid2705.203602> PMID: 33900178
30. Beau F, Lastère S, Mallet HP, Manguin S, Brout J, Laperche S. Impact on blood safety of the last arboviruses outbreaks in French Polynesia (2012–18). *Transfus Clin Biol* 2020; 27:4–9. <https://doi.org/10.1016/j.tracli.2019.12.001> PMID: 31889619
31. Marbán-Castro E, Goncé A, Fumadó V, Romero-Acevedo L, Bardají A. Zika virus infection in pregnant women and their children: A review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021; 265:162–168. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.07.012> PMID: 34508989
32. Chuang V, Wong TY, Leung YH, Ma E, Law YL, Tsang O, et al. Review of dengue fever cases in Hong Kong during 1998 to 2005. *Hong Kong Med J*. 2008; 14(3):170–177. PMID: 18525084
33. Tambyah PA, Koay ES, Poon ML, Lin RV, Ong BK. Transfusion-Transmitted Dengue Infection Study Group. Dengue hemorrhagic fever transmitted by blood transfusion. *N Engl J Med*. 2008; 359(14):1526–1527. <https://doi.org/10.1056/NEJMc0708673> PMID: 18832256
34. Oh HB, Muthu V, Daruwalla ZJ, Lee SY, Koay ES, Tambyah PA. Bitten by a bug or a bag? Transfusion-transmitted dengue: a rare complication in the bleeding surgical patient. *Transfusion*. 2015; 55(7):1655–1661. <https://doi.org/10.1111/trf.13054> PMID: 25728040
35. Levi JE, Nishiya A, Félix AC, Salles NA, Sampaio LR, Hangai F, et al. Real-time symptomatic case of transfusion-transmitted dengue. *Transfusion*. 2015; 55(5):961–964. <https://doi.org/10.1111/trf.12944> PMID: 25605570

36. Sabino EC, Loureiro P, Lopes ME, Capuani L, McClure C, Chowdhury D, et al. Transfusion-Transmitted Dengue and Associated Clinical Symptoms During the 2012 Epidemic in Brazil. *J Infect Dis*. 2016; 213(5):694–702. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv326> PMID: 26908780
37. Alves M, Infante V, Zenatti C, Vieira G, Silva I, Kayano S, et al. Blood-borne dengue virus: A case report of severe dengue in a hematopoietic stem cell recipient. *Open Forum Infect. Dis*. 2016; 3(Suppl).
38. Karim F, Nasir N, Moiz B. Transfusion transmitted dengue: One donor infects two patients. *Transfus Apher Sci*. 2017; 56(2):151–153. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2016.10.013> PMID: 27825640
39. Matos D, Tomashek KM, Perez-Padilla J, Muñoz-Jordán J, Hunsperger E, Horiuchi K, et al. Probable and possible transfusion-transmitted dengue associated with NS1 antigen-negative but RNA confirmed-positive red blood cells. *Transfusion*. 2016; 56(1):215–222. <https://doi.org/10.1111/trf.13288> PMID: 26469514
40. Santos FLS, Slavov SN, Bezerra RS, Santos EV, Silva-Pinto AC, Morais ALL, et al. Vaso-occlusive crisis in a sickle cell patient after transfusion-transmitted dengue infection. *Transfusion*. 2020; 60(9):2139–2143. <https://doi.org/10.1111/trf.15968> PMID: 32735379
41. De Wazières B, Gil H, Vuitton DA, Dupond JL. Nosocomial transmission of dengue from a needlestick injury. *Lancet*. 1998; 351(9101):498. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)78686-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)78686-4) PMID: 9482448
42. Yadav A, Rastogi N, Upasana K, Arora S, Thakkar D, Yadav SP. Dengue virus transmission from donor to recipient during haploidentical stem cell transplantation. *IDCases*. 2021; 25:e01220. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2021.e01220> PMID: 34295644
43. Ashshi AM. The prevalence of dengue virus serotypes in asymptomatic blood donors reveals the emergence of serotype 4 in Saudi Arabia. *Virology*. 2017; 14:107. <https://doi.org/10.1186/s12985-017-0768-7> PMID: 28599678
44. Shaji Mathew J, Menon VP, Menon VP, Mallick S, Sivasankara Pillai Thankamony Amma B, et al. Dengue virus transmission from live donor liver graft. *Am J Transplant*. 2019; 19(6):1838–1846. <https://doi.org/10.1111/ajt.15270> PMID: 30672135
45. Evans-Gilbert T. Vertically transmitted Chikungunya, Zika and dengue virus infections: The pathogenesis from mother to fetus and the implications of co-infections and vaccine development. *Int J Pediatr Adolesc Med*. 2020; 7(3):107–111. <https://doi.org/10.1016/j.ijpam.2019.05.004> PMID: 33094137
46. Pealer LN, Marfin AA, Petersen LR, Lanciotti RS, Page PL, Stramer SL, et al. Transmission of West Nile virus through blood transfusion in the United States in 2002. *N Engl J Med*. 2003; 349(13):1236–1245. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030969> PMID: 14500806
47. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Transfusion-associated transmission of West Nile virus—Arizona, 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004; 53(36):842–844. PMID: 15371966
48. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). West Nile virus transmission through blood transfusion—South Dakota, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007; 56(4):76–79. PMID: 17268405
49. Montgomery SP, Brown JA, Kuehnert M, Smith TL, Crall N, Lanciotti RS, et al. Transfusion-associated transmission of West Nile virus, United States 2003 through 2005. *Transfusion*. 2006; 46(12):2038–2046. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2006.01030.x> PMID: 17176314
50. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). West Nile virus transmission via Organ Transplantation and Blood Transfusion—Louisiana, 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009; 58(45):1263–1267. PMID: 19940831
51. Meny GM, Santos-Zabala L, Szallasi A, Stramer SL. West Nile virus infection transmitted by granulocyte transfusion. *Blood*. 2011; 117(21):5778–5779. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-02-335901> PMID: 21617013
52. Politis C, Pappa A, Hassapopoulou H, Pantelidou D, Perifanis V, Teli A, et al. Transfusion transmitted west Nile virus (WNV) infection in thalassaemic patients in Greece. *Vox Sanguinis*. 2011; 101(Suppl.1):236.
53. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Fatal West Nile Virus Infection After Probable Transfusion-Associated Transmission—Colorado, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013; 62(31):622–624. PMID: 23925171
54. Pervanidou D, Detsis M, Danis K, Mellou K, Papanikolaou E, Terzaki I, et al. West Nile virus outbreak in humans, Greece, 2012: third consecutive year of local transmission [published correction appears in *Euro Surveill*. 2014;19(14):pii=20766]. *Euro Surveill*. 2014; 19(13):20758. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es2014.19.13.20758> PMID: 24721540
55. Groves JA, Shafi H, Nomura JH, Herron RM, Baez D, Dodd RY, et al. A probable case of West Nile virus transfusion transmission. *Transfusion*. 2017; 57(3pt2):850–856. <https://doi.org/10.1111/trf.14018> PMID: 28164314

56. Hayes C, Stephens L, Fridey JL, Snyder RE, Groves JA, Stramer SL, et al. Probable transfusion transmission of West Nile virus from an apheresis platelet that screened non-reactive by individual donor-nucleic acid testing. *Transfusion*. 2020; 60(2):424–429. <https://doi.org/10.1111/trf.15568> PMID: 31633814
57. Winston DJ, Vikram HR, Rabe IB, Dhillon G, Mulligan D, Hong JC, et al. Donor-derived West Nile virus infection in solid organ transplant recipients: report of four additional cases and review of clinical, diagnostic, and therapeutic features. *Transplantation*. 2014; 97(9):881–889. <https://doi.org/10.1097/TP.000000000000024> PMID: 24827763
58. Busch MP, Caglioti S, Robertson EF, McAuley JD, Tobler LH, Kamel H, et al. Screening the blood supply for West Nile virus RNA by nucleic acid amplification testing. *N Engl J Med*. 2005; 353(5):460–467. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa044029> PMID: 16079369
59. Faddy H, Dunford M, Seed C, Olds A, Harley D, Dean M, et al. Seroprevalence of Antibodies to Ross River and Barmah Forest Viruses: Possible Implications for Blood Transfusion Safety After Extreme Weather Events. *Ecohealth*. 2015; 12(2):347–353. <https://doi.org/10.1007/s10393-014-1005-0> PMID: 25537629
60. Parola P, de Lamballerie X, Jourdan J, Rovey C, Vaillant V, Minodier P, et al. Novel Chikungunya virus variant in travelers returning from Indian Ocean islands. *Emerg Infect Dis*. 2006; 12(10):1493–1499. <https://doi.org/10.3201/eid1210.060610> PMID: 17176562
61. Simmons G, Brès V, Lu K, Liss NM, Brambilla DJ, Ryff KR, et al. High Incidence of Chikungunya Virus and Frequency of Viremic Blood Donations during Epidemic, Puerto Rico, USA, 2014. *Emerging Infectious Diseases*. 2016; 22(7):1221–1228. <https://doi.org/10.3201/eid2207.160116> PMID: 27070192
62. Villamil-Gómez W, Alba-Silvera L, Menco-Ramos A, Gonzalez-Vergara A, Molineras-Palacios T, Barríos-Corrales M, et al. Congenital Chikungunya Virus Infection in Sincelejo, Colombia: A Case Series. *J Trop Pediatr*. 2015; 61(5):386–392. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmv051> PMID: 26246086
63. Couderc T, Gangneux N, Chrétien F, Caro V, Le Luong T, Ducloux B, et al. Chikungunya virus infection of corneal grafts. *J Infect Dis*. 2012; 206(6):851–859. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis296> PMID: 22706183
64. Tsergouli K, Karampatakis T, Haidich AB, Metallidis S, Papa A. Nosocomial infections caused by Crimean-Congo haemorrhagic fever virus. *J Hosp Infect*. 2020; 105(1):43–52. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2019.12.001> PMID: 31821852
65. Barabás E, Magyar N, Palyi B, Nagy A, Henczko J, Takacs M, et al. An emerging virus in a new geographic area—serological evidence of the Crimean-Congo haemorrhagic fever virus among hungarian blood donors. *Vox Sanguinis*. 2018; 113(Suppl. 1):217.
66. Leiby DA, Hapip CA, Kenney JL, Mutebi J, Ahmed A, Stramer SL. Preliminary investigations of donor exposure to eastern equine encephalitis virus and implications for risk. *Transfusion*. 2014; 54(Suppl. 2):214A.
67. Pouch SM, Katugaha SB, Shieh WJ, Annambhotla P, Walker WL, Basavaraju SV, et al. Transmission of Eastern Equine Encephalitis Virus From an Organ Donor to 3 Transplant Recipients. *Clin Infect Dis*. 2019; 69(3):450–458. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy923> PMID: 30371754
68. Hevey MA, O'Halloran JA, Jagger BW, Staples JE, Lambert AJ, Panella AJ, et al. Heartland virus infection in a heart transplant recipient from the Heartland. *Transpl Infect Dis*. 2019; 21(4):e13098. <https://doi.org/10.1111/tid.13098> PMID: 31009160
69. Lindsey NP, Menitove JE, Biggerstaff BJ, Turabelidze G, Parton P, Peck K, et al. Seroprevalence of Heartland Virus Antibodies in Blood Donors, Northwestern Missouri, USA. *Emerg Infect Dis*. 2019; 25(2):358–360. <https://doi.org/10.3201/eid2502.181288> PMID: 30511916
70. Askar W, Menaria P, Thohan V, Brummitt CF. Jamestown Canyon virus encephalitis in a heart transplant patient. *Transpl Infect Dis*. 2020; 22(1):e13210. <https://doi.org/10.1111/tid.13210> PMID: 31713971
71. Mayo D, Karabatsos N, Scarano FJ, Brennan T, Buck D, Fiorentino T, et al. Jamestown Canyon virus: seroprevalence in Connecticut. *Emerg Infect Dis*. 2001; 7(5):911–912. <https://doi.org/10.3201/eid0705.017529> PMID: 11747714
72. Keil D, Marschner S, Gosney EJ, Bowen R. Photochemical inactivation of la crosse virus (LCV) using the mirasol PRT system. *Transfusion*. 2013; 53(Suppl. 2):217A.
73. Romeiro MF, Fumagalli MJ, Dos Anjos AB, Figueiredo LTM. Serological evidence of Mayaro virus infection in blood donors from São Carlos, São Paulo, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2020; 114(9):686–689. <https://doi.org/10.1093/trstmh/traa016> PMID: 32333001
74. Williams SA, Richards JS, Faddy HM, Leydon J, Moran R, Nicholson S, et al. Low seroprevalence of Murray Valley encephalitis and Kunjin viruses in an opportunistic serosurvey, Victoria 2011. *Aust N Z J Public Health*. 2013; 37(5):427–433. <https://doi.org/10.1111/1753-6405.12113> PMID: 24090325







75. Clements TL, Rossi CA, Irish AK, Kibuuka H, Eller LA, Robb ML, et al. Chikungunya and O'nyong-nyong Viruses in Uganda: Implications for Diagnostics. *Open Forum Infect Dis*. 2019; 6(3):ofz001. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz001> PMID: 31660384
76. Azhar EI, Madani TA, Kao M, Jamjoom G. A seroepidemiological study of rift valley fever virus among slaughter houses' workers in Saudi Arabia. *Int. J. Med. Med. Sci*. 2010; 2(4):111–115.
77. Zeng P, Ma L, Gao Z, Wang J, Liu J, Huang X, et al. A study of seroprevalence and rates of asymptomatic viremia of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus among Chinese blood donors. *Transfusion*. 2015; 55(5):965–971. <https://doi.org/10.1111/trf.12953> PMID: 25496479
78. Jöst H, Bürck-Kammerer S, Hütter G, Lattwein E, Lederer S, Litzba N, et al. Medical importance of Sindbis virus in south-west Germany. *J Clin Virol*. 2011; 52(3):278–279. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2011.08.002> PMID: 21893428
79. Sonnleitner ST, Lundström J, Baumgartner R, Simeoni J, Schennach H, Zelger R, et al. Investigations on California serogroup orthobunyaviruses in the Tyrols: first description of Tahyna virus in the Alps. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2014; 14(4):272–277. <https://doi.org/10.1089/vbz.2013.1360> PMID: 24689784
80. Brisbarre N, Attoui H, Gallian P, Di Bonito P, Giorgi C, Cantaloube JF, et al. Seroprevalence of Toscana virus in blood donors, France, 2007. *Emerg Infect Dis*. 2011; 17(5):941–943. <https://doi.org/10.3201/eid1705.101052> PMID: 21529423
81. Tavares-Neto J, Travassos DR, Amélia PA, Morais-Souza H, Vasconcelos P, Travassos da Rosa. Frequência de anticorpos neutralizantes contra o vesiculovirus Piry, em doadores de sangue de Uberaba, Minas Gerais, Brasil. [Frequency of neutralizing antibodies to the vesiculovirus Piry, in blood donors of Uberaba, Minas Gerais, Brazil]. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1990; 32(3):211–214.
82. Attatippaholkun N, Kosaisawe N, U-Pratya Y, Supraditaporn P, Lorthongpanich C, Pattanapanyasat K, et al. Selective Tropism of Dengue Virus for Human Glycoprotein Ib [published correction appears in *Sci Rep*. 2018 Apr 12;8(1):6000]. *Sci Rep*. 2018; 8(1):2688. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20914-z> PMID: 29426910
83. Petersen LR, Marfin AA. Shifting epidemiology of Flaviviridae. *J Travel Med* 2005; 12(Suppl. 1):S3–S11. <https://doi.org/10.2310/7060.2005.12052> PMID: 16225801
84. Jones KE, Patel NG, Levy MA, Storeygard A, Balk D, Gittleman JL, et al. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature*. 2008; 451(7181):990–993. <https://doi.org/10.1038/nature06536> PMID: 18288193
85. Kim KH, Yi J, Kim G, Choi SJ, Jun KI, Kim NH, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome, South Korea, 2012. *Emerg Infect Dis* 2013; 19:1892–4. <https://doi.org/10.3201/eid1911.130792> PMID: 24206586
86. Busch MP, Bloch EM, Kleinman S. Prevention of transfusion-transmitted infections. *Blood*. 2019; 133(17):1854–1864. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-11-833996> PMID: 30808637
87. Fryk JJ, Marks DC, Hobson-Peters J, Prow NA, Watterson D, Hall RA, et al. Dengue and Chikungunya viruses in plasma are effectively inactivated after treatment with methylene blue and visible light. *Transfusion*. 2016; 56:2278–2285. <https://doi.org/10.1111/trf.13729> PMID: 27456861
88. Papin JF, Floyd RA, Dittmer DP. Methylene blue photoinactivation abolishes West Nile virus infectivity in vivo. *Antiviral Res*. 2005; 68:84–87. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2005.07.001> PMID: 16118025
89. Laperche S. Francophone African Group for Research in Blood Transfusion. Multinational assessment of blood-borne virus testing and transfusion safety on the African continent. *Transfusion*. 2013; 53(4):816–826. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2012.03797.x> PMID: 22804482
90. Prugger C, Laperche S, Murphy EL, Bloch EM, Kaidarova Z, Tafflet M, et al. Screening for transfusion transmissible infections using rapid diagnostic tests in Africa: a potential hazard to blood safety? *Vox Sang*. 2016; 110(2):196–198. <https://doi.org/10.1111/vox.12327> PMID: 26646317
91. Musso D, Gould E, Lanteri MC. Documentation of transfusion-transmitted arbovirus infections in endemic areas. *Transfusion*. 2016; 56(12):3143–3144. <https://doi.org/10.1111/trf.13861> PMID: 27933623

Anexo 3

Giménez-Richarte Á, Ortiz de Salazar MI, Giménez-Richarte MP, Larrea L, Arbona C, Marco P, Ramos-Rincón JM. Pathogen inactivation methods to prevent transfusion-transmissible arboviruses: A systematic review and meta-analysis. Trop Med Int Health. 2023;28(4):262-274.



Pathogen inactivation methods to prevent transfusion-transmissible arboviruses: A systematic review and meta-analysis

Ángel Giménez-Richarte¹  | María Isabel Ortiz de Salazar² |
María-Paz Giménez-Richarte³  | Luís Larrea⁴  | Cristina Arbona⁵  |
Pascual Marco³  | José-Manuel Ramos-Rincón^{3,6} 

¹Blood Donation and Apheresis Unit, Transfusion Center of the Valencian Community, Alicante, Spain

²Head of Service of Hematology and Hemotherapy, Transfusion Center of the Valencian Community, Alicante, Spain

³Clinical Medicine Department, Miguel Hernández University of Elche, Elche, Spain

⁴Head of Service of Processing Laboratory, Transfusion Center of the Valencian Community, Valencia, Spain

⁵Transfusion Center of the Valencian Community, Valencia, Spain

⁶Internal Medicine Department, Dr. Balmis General University Hospital, Alicante Institute for Health and Biomedical Research, Alicante, Spain

Correspondence

Ángel Giménez-Richarte, Blood Donation and Apheresis Unit, Transfusion Center of the Valencian Community, Alicante, Spain.
Email: gimenez_ang@gva.es

José-Manuel Ramos-Rincón, Internal Medicine Department, Dr. Balmis General University Hospital, Alicante Institute for Health and Biomedical Research, Alicante, Spain.
Email: jose.ramosr@umh.es

Abstract

Objective: Arboviruses are emerging as a relevant threat to transfusion safety. Pathogen inactivation methods (PIMs) may reduce the risk of transmission through transfusion, as long as they meet minimum standards for effectiveness. This study aims to assess the log reduction of viral load achieved with different PIMs, according to the blood product they are used on and the arbovirus targeted.

Methods: Systematic literature review and meta-analysis. Searches were conducted in MEDLINE and Embase. The study protocol was registered in PROSPERO CRD42022312061. We selected records reporting the log reduction of viral load achieved with the main PIMs (amotosalen + UVA light [INTERCEPT], riboflavin + UV light [Mirasol], methylene blue + visible light/UVC light [THERAFLEX], solvent detergent, amustaline [INTERCEPT] and PEN110 [Inactine]), applied to any blood product (plasma, platelets, red blood cells or whole blood) and for any arbovirus. The log reduction of viral loads was assessed by obtaining the mean log reduction factor (LRF). We compared and classified the LRF of different techniques using statistical methods.

Results: We included 59 publications reporting LRF results in 17 arboviruses. For 13 arboviruses, including Chikungunya virus, Dengue virus, West Nile virus and Zika virus, at least one of the methods achieves adequate or optimal log reduction of viral load—mean LRF ≥ 4 . The LRF achieved with riboflavin + UV light is inferior to the rest of the techniques, both overall and specifically for plasma, platelets preserved in platelet additive solution (PAS)/plasma, and red blood cells/whole blood. The LRF achieved using Mirasol is also lower for inactivating Chikungunya virus, Dengue virus and Zika virus. For West Nile virus, we found no significant differences. In plasma, the method that achieves the highest LRF is solvent/detergent; in platelets, THERAFLEX and INTERCEPT; and in red blood cells/whole blood, PEN110 (Inactine).

Conclusion: Not all PIMs achieve the same LRF, nor is this equivalent between the different arboviruses or blood products. Overall, the LRFs achieved using riboflavin + UV light (Mirasol) are inferior to those achieved with the rest of the PIMs. Regarding the others, LRFs vary by arbovirus and blood product. In light of the threat of different arboviruses, blood establishments should have already validated PIMs and be logistically prepared to implement these techniques quickly.

KEYWORDS

arboviruses, blood donors, blood safety, blood transfusion, Chikungunya virus, Dengue virus, virus inactivation, West Nile virus, Zika virus

INTRODUCTION

Currently, the risk of transmission of an infectious agent through transfusion of whole blood or blood components is relatively low; however, in the last 20 years different pathogens, including arboviruses, have emerged as a cause of great concern for transfusion safety. Emerging and yet-to-emerge pathogens, for which there are no screening tests, could contaminate blood products and lead to cases of transfusion transmission, with fatal consequences [1, 2]. Traditionally, faced with the threat of different infectious agents, blood establishments have applied different reactive strategies, from the exclusion of donors who have travelled to areas with endemic pathogens or epidemic outbreaks, to the use of new serological markers, and more recently to the implementation of nucleic acid testing (NAT). However, NAT screening has certain limitations, for example, low concentrations of genetic material that make viruses undetectable even if the donor is in the preclinical phase, including the window period when the donor may be potentially infectious. In addition, there is the potential for emerging and re-emerging viruses for which NAT screening is not available. To minimise these threats, proactive strategies based on the inactivation or reduction of pathogens have been developed: pathogen inactivation methods (PIMs) [3].

These methods aim to prevent the replication of a wide variety of infectious agents, including various emerging infectious agents, such as arboviruses [2, 4]. Viral titres in the window period of infected donors can reach levels of 10_8 – 10_{10} geq/ml, prompting the Food and Drug Administration (FDA) to propose that PIMs should ideally achieve at least a 6–10 \log_{10} reduction in pathogen load for adequate inactivation in blood products [5]. This reduction in viral load may be sufficient to prevent the transmission of infection. PIMs should, moreover, not significantly alter the quality of blood products (hemolysis <1% and reduction of coagulation factors <30%) or produce toxicity and/or immunogenicity in the recipient. Lastly, they must be cost-effective [6].

In the 1990s, the first PIMs for plasma treatment were developed, followed by other PIMs for plasma and platelets. PIMs for packed red blood cells and for whole blood are currently under development [7]. The basis of the mechanism of operation of these methods, suggested by companies, is shown in Supplementary File S1.

The main PIMs for each type of blood product are:

- Plasma: Amotosalen + UVA light (INTERCEPT), riboflavin + UV light (Mirasol), methylene blue + visible light (Theraflex), solvent detergent (OctaPlas) and Bio-plasma FDP.
- Platelets: Amotosalen + UVA light (INTERCEPT), riboflavin + UV light (Mirasol), UV platelets system (Theraflex, currently not available).
- Red blood cells (RBC): Amustaline (S-303) (INTERCEPT, not licensed), PEN110 (INACTINE) (currently not available).

- Whole blood: riboflavin + UV light (Mirasol).

These techniques are especially useful for tackling the threat of emerging pathogens such as arboviruses. In the last 20 years, numerous cases of arbovirus transfusion transmission have been reported, including West Nile virus, Dengue virus, and more recently, novel pathogens like Zika virus, Japanese encephalitis virus, and Powassan virus [8].

Pathogen inactivation methods have already been successfully applied in epidemic outbreaks caused by arboviruses. Blood supply on Reunion Island (2005–2006) was not halted during a Chikungunya outbreak affecting almost a third of the island's population (265,000 human cases and 237 deaths) when pathogen inactivation was used to obtain apheresis platelets and import blood products from France [9]. Over the course of a year, 1950 units of apheresis platelets were transfused without any detected cases of Chikungunya virus transmission [10]. Pathogen inactivation may have contributed to this success. Research has also shown high log reduction factors (LRFs) for arboviruses like West Nile virus or Chikungunya virus achieved with PIMs, attaining pathogen reduction factors greater than 6 \log_{10} [11, 12]. Nevertheless, there are currently no studies that compile all the scientific evidence of the log reduction of viral loads achieved with PIMs for each arbovirus in an updated and detailed manner.

The primary aim of this study is to assess the log reduction of viral loads for all available PIMs according to the arbovirus targeted and the blood product on which they are used. For the research question in PICOS format, please see Supplementary File S2. Secondary objectives are to compare the log reduction of viral loads achieved with the different PIMs and to classify them according to the LRF achieved for each of the arboviruses studied.

MATERIALS AND METHODS

Design

This systematic literature review and meta-analysis was designed and conducted in accordance with the *Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Interventions* and reported in line with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) Statement [13] (PRISMA checklist in Supplementary File S3). The protocol for this systematic review and meta-analysis was published and registered in PROSPERO (www.crd.york.ac.uk/prospero, CRD42022312061).

First, we performed a descriptive study of the LRF achieved with each PIM against each arbovirus, according to the blood product to which they were applied. For example, we assessed the log reduction of viral load achieved with amotosalen + UVA light (Intercept) to inactivate the Dengue virus in human plasma. Next, we statistically analysed the differences between the different PIMs applied to each blood product; for instance, we compared the LRF achieved

TABLE 1 Search strings used in each bibliographic database.

Source	Search string
MEDLINE	<p>“Pathogen inactivation” OR “pathogen reduction” AND arbovirus</p> <p>(Amotosalen OR Amustaline OR FRALE OR Inactine OR INTERCEPT OR “methylene blue” OR Mirasol OR PEN-110 OR riboflavin OR solvent/detergent “solvent detergent” OR S-303 OR THERAFLEX OR “ultraviolet light”) AND arbovirus</p> <p>“Virus inactivation”[Mesh] AND arbovirus</p> <p>“Virus inactivation”[Mesh] AND “arbovirus”[Mesh]</p>
Embase	<p>(“pathogen inactivation” OR “pathogen inactivation/exp” OR “pathogen reduction” OR “pathogen reduction/exp”) AND (“arbovirus”/exp OR arbovirus)</p> <p>(Amotosalen OR Amustaline OR FRALE OR Inactine OR INTERCEPT OR “methylene blue” OR Mirasol OR PEN-110 OR riboflavin OR solvent/detergent OR “solvent detergent” OR S-303 OR THERAFLEX OR “ultraviolet light”) AND (“arbovirus”/exp OR “arbovirus”)</p>

with Mirasol, amotosalen + UVA light (Intercept), THERAFLEX, and solvent/detergent in human plasma. We then performed sub-analyses for each of the arboviruses and finally classified the different techniques according to their LRF inactivating the different arboviruses.

Source of data collection

Systematic literature searches were conducted in MEDLINE and Embase using the University Miguel Hernández server.

Search strategy

The complete search strategy is described in more detail in the study protocol and Supplementary File S4. We performed searches with free text terms in both bibliographic databases. In MEDLINE, we performed searches with Medical Subject Headings (MeSH), and in Embase, with the Entree thesaurus (Table 1). Databases were searched from inception to 1 March 2022. Bibliographies of all included records were also handsearched to identify other potentially relevant publications. All records were imported into the Mendeley Desktop reference manager (Elsevier).

Study selection

Eligible records were any type of scientific publication (original articles, reviews, brief reports, case reports, letters to the editor, conference papers and others), reporting the LRF achieved with any PIM used against any arbovirus, applied to whole blood or human blood products, and providing the LRF or data that allowed its calculation (see data analysis)

when applying the PIM against the arboviruses studied. Studies performed with non-human blood or blood products or with products other than whole blood or blood components intended for direct transfusion (e.g., plasma derivatives like albumin or immunoglobulins that are not suitable for transfusion) were excluded, as were records not reporting results as either plaque forming units (PFUs) or tissue culture infectious dose-50 (TCID₅₀).

Two review authors independently assessed search records for inclusion in the review. Any discrepancies were resolved by consensus. Interobserver agreement was measured using the kappa index.

References were managed using Mendeley software. The title and abstract of each record retrieved from the searches was reviewed separately and classified as relevant or irrelevant. In the case of potentially relevant articles, the full text was retrieved and assessed for inclusion according to the criteria outlined above. This process was carried out in duplicate, and divergences were resolved by consensus

Data extraction

A single review author extracted all data on LRFs achieved with PIMs applied to arboviruses from the selected publications and directly entered them into a Microsoft Excel database. A second review author checked the entries for quality control. If a publication included more than one result for the LRF achieved with PIMs, each result was recorded and entered separately into the database.

Data analysis

The log reduction of viral loads was assessed by obtaining the mean LRF for each PIM (methylene blue + visible light/UVC light, riboflavin + UV light, amotosalen + UVA light, amustaline, solvent/detergent, PEN-110), as applied to each blood product (plasma, platelets in 100% plasma, platelets preserved in platelet additive solution (PAS)/plasma, red blood cells, whole blood, cryoprecipitate), and for each of the arboviruses studied. We calculated the mean LRF as a weighted average of the LRFs as reported by each included study. The mean was weighted using the cohort size. If the LRF was not presented in a study but the pre-inactivation titre and the post-inactivation titre were, we calculated the LRF following the methods proposed by Mohr et al: $LRF = \text{pre-inactivation titre} - \text{post-inactivation titre}$. The results are expressed as the absolute value of the logarithm to base 10 (\log_{10}) [14]. We use the “>” symbol when none of the samples showed residual pathogens after treatment (or all results are below the limit of detection). We use the symbol “≥” when any of the samples presented residual pathogens after treatment. The absence of a symbol indicates that all the samples analysed presented residual pathogens after treatment [15]. In addition, we show the inactivation range (lowest to highest LRF values obtained

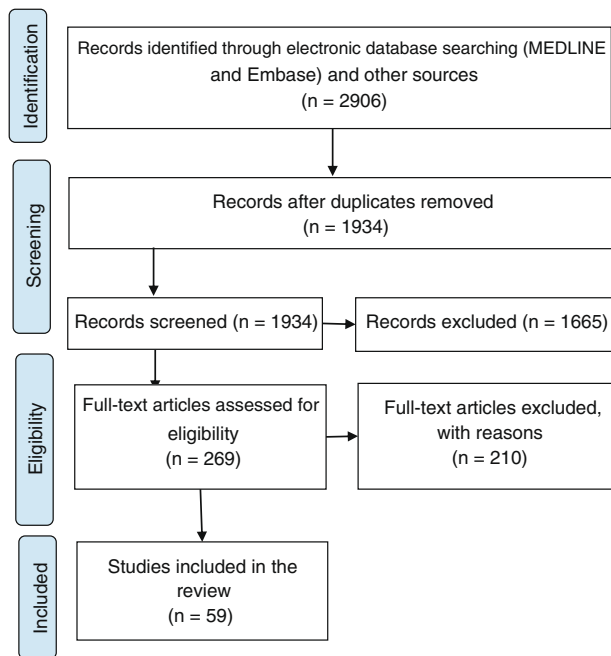


FIGURE 1 PRISMA flow chart on selection of included studies covered by the literature review.

individually in the studies). If a study failed to report the sample size, it is not included in the calculation of the mean LRF, but it is included in the inactivation range. Results are presented using forest plots, considering the relative weight of each included study.

To compare the log reduction of viral loads achieved with the different PIMs, we used the mean LRF obtained by each method applied to each type of blood product, we performed an analysis of variance (Kruskal-Wallis one-way ANOVA) with pairwise comparisons of PIMs or the Mann-Whitney U test, according to the distribution of the samples. Sub-analyses were undertaken for each arbovirus. The statistical analysis was carried out using IBM SPSS Statistics 25.0 and Comprehensive Meta-analysis v3 trial software.

Finally, following recommendations on log reduction of viral loads made by the FDA and other bodies such as WHO, we classified each of the PIMs according to the LRF they achieved into four levels: red-partial (<2), orange-intermediate (2.0–3.9), green-adequate (4.0 to 5.9–WHO recommendation) and blue-optimal (≥ 6 –FDA recommendation) [6, 16].

Quality assessment

We evaluated the methodological quality of the selected studies using a questionnaire (Supplementary File S5) based on the templates for quantitative analyses proposed by McMaster and Salford universities [17, 18]. For the calculation of the score, we added one point for each affirmative answer. This process was performed in duplicate, and differences were resolved by consensus.

RESULTS

Results of the search

The search strategy yielded a total of 2906 records. After eliminating duplicates, we screened the title and abstract of 1934 records and retrieved the full text of 269. Finally, 59 studies reporting LRFs achieved with PIMs were included. Figure 1 presents the PRISMA flow chart describing the selection process. Supplementary File S6 describes the characteristics and results of the 59 included studies in detail.

The 59 included studies report the LRF achieved with different PIMs for 17 arboviruses: Barmah Forest Virus, Bluetongue virus, Chikungunya virus, Crimean-Congo haemorrhagic fever virus, dengue virus, Japanese encephalitis virus, La Crosse virus, Mayaro virus, Murray Valley encephalitis virus, Ross River virus, Semliki Forest virus, Sindbis virus, Usutu virus, vesicular stomatitis virus, West Nile virus, yellow fever virus/yellow fever vaccine virus, and Zika virus. Supplementary File S7 shows the publication selection process for each of the viruses. Interobserver concordance for the final selection of included studies was very high ($\kappa = 0.91$).

Log reduction of viral loads

Included studies investigate six PIMs. Supplementary File S8 shows the included studies for each PIM. More than 80% of the data focus on three PIMs: riboflavin + UV light (Mirasol), amotosalen + UVA light (INTERCEPT) and methylene blue + visible light/UVC light (THERAFLEX).

Overall, the highest mean LRF is achieved with solvent/detergent (6.49 \log_{10} , standard deviation [SD] 0.32) and PEN110 (6.03 \log_{10} SD 0.63). Amustaline yields a mean LRF of 5.92 (SD 0.80); methylene blue + visible light/UVC light, 5.40 \log_{10} (SD 0.95); amotosalen + UVA light, 5.38 \log_{10} (SD 1.30); and riboflavin + UV light, 2.89 \log_{10} (SD 1.48). These differences are statistically significant ($p < 0.001$). The PIMs assessed show similar LRFs results, except for riboflavin + UV light, whose LRFs are statistically lower than those achieved with the others (Table 2, Figure 2).

Regarding the LRFs achieved in the different types of blood products, data show a mean LRF of 5.20 \log_{10} (SD 1.51) for plasma, 4.36 \log_{10} (SD 1.74) for platelets, 5.96 \log_{10} (SD 0.76) for red blood cells, 2.39 \log_{10} (SD 1.85) for whole blood, and 6.10 \log_{10} (SD unavailable) for cryoprecipitate. There is a significant difference between platelets and plasma ($p = 0.008$) and between platelets and red blood cells ($p < 0.001$). The LRFs achieved with the different PIMs in whole blood is lower than for the rest of the blood products ($p < 0.001$) (Figure 3).

When studying the mean LRF obtained for each arbovirus with riboflavin + UV light (Mirasol), six arboviruses fall into the category of partial inactivation (mean LRF <2 \log_{10}): Barmah Forest virus, Bluetongue virus, Dengue virus,

TABLE 2 Global statistical comparison of the log reduction factor achieved with each PIM.

Pathogen inactivation methods	Number of samples (N)	Mean LRF	SD	SE	Range
Riboflavin + UV light	81	2.89	1.48	0.16	1.17–6.30
Amotosalen + UVA light	75	5.38	1.30	0.15	1.92–7.60
Methylene blue + visible light/UVC light	78	5.40	0.95	0.11	2.50–7.02
Solvent/detergent	6	6.49	0.32	0.13	6.10–6.78
Amustaline	21	5.92	0.80	0.18	5.00–7.09
PEN110 (Inactine)	9	6.03	0.63	0.21	5.43–6.83
Total	270	4.73	1.72	0.10	1.17–7.60

Analysis of variance (Kruskal-Wallis one-way ANOVA) $p < 0.001$

Pairwise comparisons of PIMs

Riboflavin + UV light-Methylene blue/UVC light	$p < 0.001$
Riboflavin + UV light-Amotosalen + UVA light	$p < 0.001$
Riboflavin + UV light-Amustaline	$p < 0.001$
Riboflavin + UV light-PEN110 (Inactine)	$p < 0.001$
Riboflavin + UV light-solvent/detergent	$p < 0.001$
Methylene blue/UVC light-Amotosalen + UVA light	$p = 1.000$
Methylene blue/UVC light-Amustaline	$p = 1.000$
Methylene blue/UVC light-PEN110 (Inactine)	$p = 1.000$
Methylene blue/UVC light-solvent/detergent	$p = 0.422$
Amotosalen + UVA light-Amustaline	$p = 1.000$
Amotosalen + UVA light-PEN110 (Inactine)	$p = 1.000$
Amotosalen + UVA light-solvent/detergent	$p = 0.507$
Amustaline-PEN110 (Inactine)	$p = 1.000$
Amustaline-solvent/detergent	$p = 1.000$
PEN110 (Inactine)-solvent/detergent	$p = 1.000$

Abbreviations: LRF, log reduction factor; PIM, pathogen inactivation method; SD, standard deviation; SE, standard error.

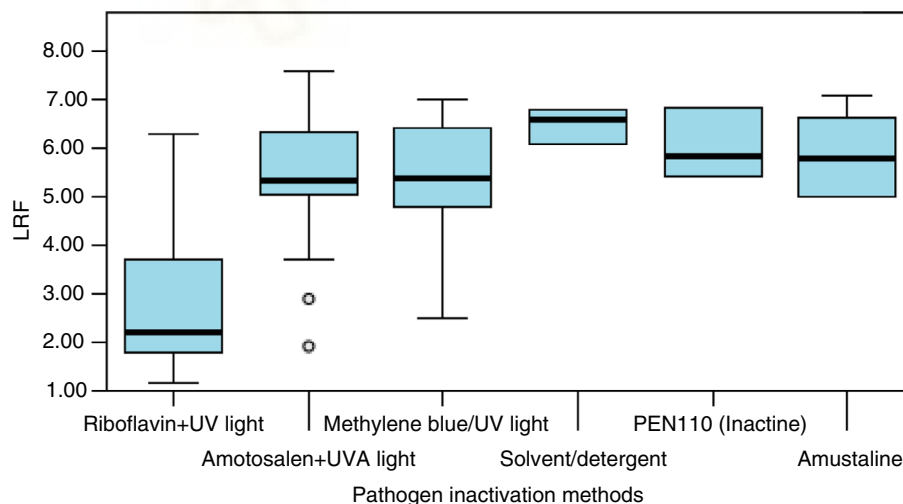


FIGURE 2 Log reduction factor (LRF) achieved with each pathogen inactivation method. Box plots shows the distribution of the samples obtained with each pathogen inactivation method. The Kruskal-Wallis one-way ANOVA (independent samples) shows statistically significant differences ($p < 0.001$).

Murray Valley encephalitis virus, Ross River virus and Zika virus. Mirasol obtains the highest values for vesicular stomatitis virus ($5.55 \log_{10}$) and West Nile virus ($5.19 \log_{10}$). Amotosalen + UVA light (INTERCEPT) yield the lowest

values for Crimean-Congo haemorrhagic fever virus ($>2.9 \log_{10}$) and the highest values for Chikungunya virus ($\geq 6.37 \log_{10}$) and Mayaro virus (range >6.2 to $>6.9 \log_{10}$). With methylene blue + visible light/UVC light (THERAFLEX),

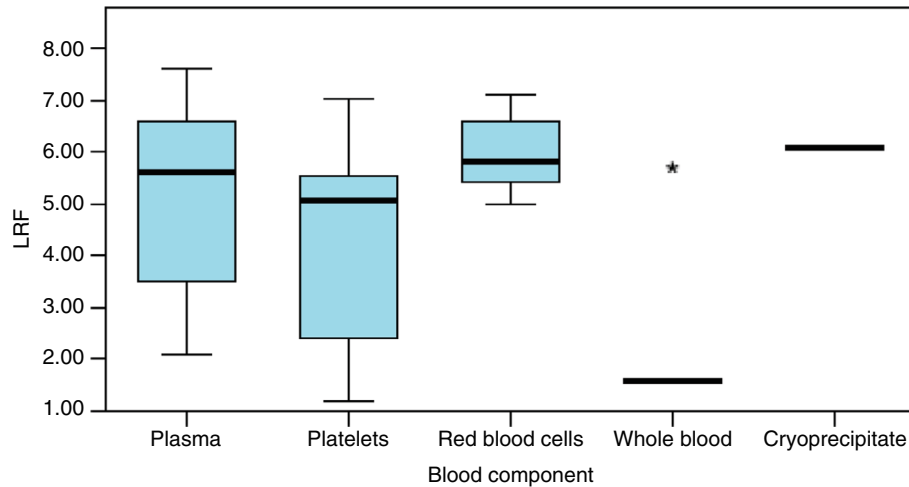


FIGURE 3 Log reduction factor (LRF) achieved for each blood component. Box plots show the distribution of the samples obtained for each blood component. The Kruskal-Wallis one-way ANOVA (independent samples) shows statistically significant differences ($p < 0.001$).

the highest values are observed for Chikungunya virus ($\geq 6.49 \log_{10}$), Japanese encephalitis virus ($\geq 6.81 \log_{10}$) and Semliki forest virus ($> 7 \log_{10}$). The lowest figure is again for Crimean-Congo haemorrhagic fever virus ($\geq 2.85 \log_{10}$). As for solvent/detergent, the highest values are for Dengue virus ($> 6.35 \log_{10}$) and Zika virus ($\geq 6.78 \log_{10}$). Amustaline (INTERCEPT) obtains the highest mean LRFs for dengue ($6.6 \log_{10}$) virus and Chikungunya virus ($6.54 \log_{10}$), and the lowest LRFs for bluetongue virus ($6.14 \log_{10}$). Finally, with PEN110 (Inactine), the highest LRFs figures are for bluetongue virus ($\geq 6.50 \log_{10}$) and vesicular stomatitis virus ($\geq 6.83 \log_{10}$) (Table 3).

Pathogen inactivation methods in plasma

The included studies report data on LRFs achieved with different PIMs in plasma for 14 arboviruses. Solvent/detergent achieves the highest mean LRF ($6.69 \log_{10}$, range ≥ 5.20 to ≥ 7.50), followed by amotosalen + UVA light ($5.73 \log_{10}$, range ≥ 2.20 to > 9.50), methylene blue + visible light ($5.40 \log_{10}$, range ≥ 3.20 to > 9.73) and riboflavin + UV light ($3.10 \log_{10}$, range 1.54–6.62). The LRF achieved with riboflavin + UV light is significantly lower than the LRFs achieved with the rest of the PIMs ($p < 0.001$).

More specifically, for Chikungunya virus, the LRF achieved with Mirasol is lower than those achieved with the rest of the methods ($p = 0.011$). For dengue virus, THERAFLEX and amotosalen + UVA light (Intercept) are not significantly different, and although both are inferior to solvent/detergent, these differences are not statistically significant. For West Nile virus, methylene blue + visible light shows an inactivation range of $5.75 \log_{10}$ to $> 6.50 \log_{10}$, and amotosalen + UVA light a mean LRF of $\geq 6.80 \log_{10}$. For Zika virus, results show a mean LRF of $\geq 6.78 \log_{10}$ with solvent/detergent, $> 6.57 \log_{10}$ with amotosalen + UVA light, and $\geq 5.68 \log_{10}$ with methylene blue + visible light.

THERAFLEX also inactivates Japanese encephalitis virus ($\geq 6.59 \log_{10}$, range ≥ 6.39 to ≥ 6.70). Mirasol is the only method with available inactivation data for La Crosse virus ($3.43 \log_{10}$, range ≥ 3.30 to ≥ 3.50), and INTERCEPT for bluetongue virus ($5.1 \log_{10}$) (Table 4).

Pathogen inactivation methods in platelets

Data on LRFs achieved with the different PIMs in platelets are reported for 14 arboviruses. The global analysis, which includes platelets preserved in PAS/plasma, 100% plasma, or unspecified medium, shows that both UVC light and amotosalen + UVA light achieved higher LRFs than riboflavin + UV light (Mirasol) ($p < 0.001$). This result holds when specifically analysing the results of platelets preserved in PAS + plasma ($p < 0.001$), but not when comparing amotosalen + UVA light versus riboflavin + UV light in units of platelets stored only in 100% plasma ($p = 0.14$).

When specifically analysing the units of platelets stored in PAS + plasma, UVC light obtains a mean LRF of $\geq 5.37 \log_{10}$ (range ≥ 2.50 to ≥ 7.40); riboflavin + UV light, $\geq 2.57 \log_{10}$ (range 1.23 to ≥ 6.30); and amotosalen + UVA light, $\geq 5.43 \log_{10}$ (range > 4.10 to > 6.90) ($p < 0.001$). Both amotosalen + UVA light (Intercept) and THERAFLEX achieve LRFs higher than Mirasol in inactivating Chikungunya virus ($p = 0.004$) and dengue virus ($p < 0.001$). For West Nile virus, the three methods achieve a mean LRF of at least $5 \log_{10}$ with no statistically significant differences between them. Regarding Zika, THERAFLEX shows a mean LRF of $5.00 \log_{10}$ (range 4.71–5.44) and INTERCEPT, $\geq 4.91 \log_{10}$ (range > 4.10 to > 5.35 ; $p = 0.100$). For platelet units stored in 100% plasma, LRF data are available only for Mirasol and amotosalen + UVA light. Amotosalen + UVA light is superior in terms of inactivating Chikungunya virus ($p = 0.017$), while the two methods perform similarly in dengue virus ($p = 0.100$) (Table 5).

TABLE 3 Classification of each PIM according to their mean LRF achieved.

Virus	Pathogen inactivation methods					PEN110 (Inactine)	<i>p</i>
	Riboflavin + UV light	Amotosalen + UVA light	Methylene blue/ UVC light	Solvent/ detergent	Amustaline		
Barmah forest virus	1.97	–	–	–	–	–	
Bluetongue virus	≥1.30	≥5.70	–	–	≥5.14	≥6.50	<i>p</i> = 0.019 ^a
Chikungunya virus	≥2.50	≥6.29	≥6.49	–	≥6.54	–	<i>p</i> < 0.001 ^b
CCHFV	–	>2.90	≥2.85	–	–	–	<i>p</i> = 1.000 ^c
Dengue virus	1.50	≥4.33	≥5.11	>6.35	>6.61	–	<i>p</i> < 0.001 ^d
Japanese encephalitis virus	–	–	≥6.81	–	–	–	
La Crosse virus	≥3.43	–	–	–	–	–	
Mayaro virus	–	6.90	–	–	6.2	–	
Murray Valley encephalitis virus	1.83	–	–	–	–	–	
Ross River	≥2.33	>5.10	>5.13	–	>5.5	–	<i>p</i> = 0.570 ^e
Semliki forest virus	–	–	>7.00	–	–	–	
Sindbis virus	3.20	–	5.55 –>9.73	≥5.50 a ≥7.50	–	≥5.43	<i>p</i> = 0.001 ^f
Usutu virus	4.00	–	5.20	–	–	–	<i>p</i> = 0.100 ^g
Vesicular Stomatitis virus	5.55	–	5.98	≥5.20 a ≥6.90	–	≥6.83	<i>p</i> = 0.001 ^h
West Nile virus	5.19	≥5.86	5.36	–	–	>5.82	<i>p</i> = 0.552 ⁱ
Yellow fever virus	–	≥5.43	≥4.79	–	–	–	<i>p</i> < 0.001 ^j
Zika virus	1.56	≥5.74	≥5.34	≥6.78	≥6.50	–	<i>p</i> = 0.008 ^k

Note: Red–partial (<2), orange–intermediate (2.0–3.9), green–adequate (4.0 to 5.9–WHO recommendation) and blue–optimal (≥6–FDA recommendation). Italic values are not included in statistical analysis.

Abbreviations: CCHFV, Crimean-Congo haemorrhagic fever virus; LRF, log reduction factor; MB, methylene blue; PIM, pathogen inactivation method; UV, ultra violet; UVA, ultra violet A.

^aIndependent samples Mann–Whitney U test: Amotosalen–Amustaline *p* = 0.019.

^bIndependent samples Kruskal–Wallis test: *p* < 0.001. Pairwise comparisons: Riboflavin–Methylene blue/UVC light *p* = 0.012; Riboflavin–Amustaline *p* = 0.001; Riboflavin–Amotosalen *p* < 0.001; Methylene blue/UVC light–Amustaline *p* = 1.000; Methylene blue/UVC light–Amotosalen *p* = 1.000; Amustaline–Amotosalen *p* = 1.000.

^cIndependent samples Mann–Whitney U test: Amotosalen–methylene blue/UVC light *p* = 0.100.

^dIndependent samples Kruskal–Wallis test: *p* < 0.001. Pairwise comparisons: Riboflavin–Amotosalen *p* = 0.002; Riboflavin–Methylene blue/UVC light *p* < 0.001; Riboflavin–Solvent/detergent *p* < 0.001; Riboflavin–Amustaline *p* < 0.001; Amotosalen–Methylene blue/UVC light *p* = 1.000; Amotosalen–Solvent/detergent *p* = 0.140; Amotosalen–Amustaline *p* = 0.134; Methylene blue/UVC light–Solvent/detergent *p* = 0.760; Methylene blue/UVC light–Amustaline *p* = 0.625; Solvent/detergent–Amustaline *p* = 1.000.

^eIndependent samples Mann–Whitney U test: riboflavin–UVC light *p* = 0.057.

^fIndependent samples Kruskal–Wallis test: *p* = 0.001. Pairwise comparisons: Riboflavin–Methylene blue/UVC light *p* = 0.001; Riboflavin–PEN110 (Inactine) *p* = 0.380; PEN110 (Inactine)–Methylene blue/UVC light *p* = 0.380.

^gIndependent samples Mann–Whitney U test: riboflavin–Methylene blue/UVC light *p* = 0.100.

^hIndependent samples Kruskal–Wallis test: *p* = 0.001. Pairwise comparisons: Riboflavin–Methylene blue/UVC light *p* = 0.066; Riboflavin–PEN110 (Inactine) *p* = 0.002; PEN110 (Inactine)–Methylene blue/UVC light *p* = 0.133.

ⁱIndependent samples Kruskal–Wallis test: *p* = 0.552.

^jIndependent samples Mann–Whitney U test: Amotosalen–Methylene blue/UVC light *p* < 0.001.

^kIndependent samples Kruskal–Wallis test: *p* < 0.001. Pairwise comparisons: Riboflavin–Amotosalen *p* = 0.146; Riboflavin–Methylene blue/UVC light *p* = 0.228; Riboflavin–Solvent/detergent *p* = 0.005; Riboflavin–Amustaline *p* = 0.091; Amotosalen–Methylene blue/UVC light *p* = 1.000; Amotosalen–Solvent/detergent *p* = 0.791; Amotosalen–Amustaline *p* = 1.000; Methylene blue/UVC light–Solvent/detergent *p* = 0.591; Methylene blue/UVC light–Amustaline *p* = 1.000; Amustaline–Solvent/detergent *p* = 1.000.

Pathogen inactivation methods in red blood cells or whole blood

Included studies assess the log reduction of viral load achieved with different PIMs in red blood cells or whole blood for nine different arboviruses. Data show that riboflavin + UV light (Mirasol) achieved a lower LRF than amustaline (INTERCEPT) and PEN-110 (Inactine) (*p* = 0.005). Mirasol shows an LRF of 1.56 log₁₀ for Zika virus. INTERCEPT yields an LRF of 6.54 log₁₀ (range >5.68 to >7.22) for Chikungunya virus, >6.61 log₁₀ (range >6.36 to

>6.82) for dengue virus, >6.20 log₁₀ for Mayaro virus, and 5.50 log₁₀ (>5.00 to >6.20) for Zika virus. Finally, with PEN-110 (Inactine), data show an LRF of >5.82 log₁₀ (range >5.00 to >7.15) for West Nile virus (Table 6).

DISCUSSION

The results of our review show that not all PIMs achieve the same LRF, nor is pathogen inactivation or reduction equivalent between different arboviruses or blood products.

TABLE 4 Mean log reduction factor and inactivation range achieved with each pathogen inactivation method and arbovirus in plasma.

Arbovirus	Pathogen inactivation methods				<i>p</i>
	MB + visible light	Riboflavin + UV light	Amotosalen + UVA light	Solvent/detergent	
Barmah Forest virus	–	1.97 (1.54–2.27)	–	–	–
Bluetongue virus	–	–	5.10	–	–
Chikungunya virus	≥6.58 (≥6.52–≥6.66)	2.10 (2.00–2.20)	≥7.60 (>5.00–>9.50)	–	<i>p</i> = 0.011 ^a
CCHFV	≥3.20	–	>2.90 (≥2.20–≥2.90)	–	<i>p</i> = 0.133
Dengue virus	5.30 (≥4.28–≥5.82)	–	>5.61 (>4.20–5.74)	>6.60	<i>p</i> = 0.077
Japanese encephalitis virus	≥6.59 (≥6.39–≥6.70)	–	–	–	–
La Crosse virus	–	≥3.43 (≥3.30–≥3.50)	–	–	–
Mayaro virus	–	–	–	–	–
Murray Valley encephalitis virus	–	–	–	–	–
Ross River virus	–	–	–	–	–
Semliki Forest virus	>7.00	–	–	–	–
Sindbis virus	>9.60 –>9.73	–	–	≥5.50 –≥7.50	–
Usutu virus	–	–	–	–	–
Vesicular stomatitis virus	5.89 (4.58–≥6.54)	6.62	–	≥5.20 –≥6.90	–
West Nile virus	≥5.75 –>6.50	–	≥6.80	–	–
Yellow fever virus	≥4.77 (≥4.61–≥4.94)	–	–	–	–
Zika virus	≥5.68 (≥5.50–>7.33)	–	>6.57 (>4.60–>6.63)	≥6.78 (≥6.72–≥6.84)	<i>p</i> = 0.030 ^b
Total mean FRL (weighted mean)	5.44 (≥3.20–>9.73)	3.10 (1.54–6.62)	5.73 (≥2.20–>9.50)	6.69 (≥5.20–≥7.50)	<i>p</i> < 0.001 ^c

Note: Italics values are not included in statistical analysis.

Abbreviations: CCHFV, Crimean-Congo haemorrhagic fever virus; FRL, factor reduction logarithm; MB, methylene blue; UV, ultraviolet; UVA, ultraviolet A.

^aIndependent samples Kruskal-Wallis test: *p* = 0.011. Pairwise comparisons: Riboflavin-Methylene blue/UV light *p* = 0.596; Riboflavin-Amotosalen *p* = 0.009; Methylene blue/UV light-Amotosalen *p* = 0.326.

^bIndependent samples Kruskal-Wallis test: *p* = 0.030. Pairwise comparisons: Methylene blue/UV light-Amotosalen *p* = 0.337; Methylene blue/UV light-Solvent/detergent *p* = 0.028; Amotosalen-Solvent/detergent *p* = 0.710.

^cIndependent samples Kruskal-Wallis test: *p* < 0.001. Pairwise comparisons: Riboflavin-Methylene blue/UV light *p* = 0.001; Riboflavin-Amotosalen *p* < 0.001; Riboflavin-Solvent/detergent *p* < 0.001; Methylene blue/UV light-Amotosalen *p* = 1.000; Methylene blue/UV light-Solvent/detergent *p* = 0.168; Amotosalen-Solvent/detergent *p* = 0.609.

Overall, the data show that the LRFs achieved with riboflavin + UV light (Mirasol) are lower than those achieved with the rest of the PIMs assessed (amotosalen + UVA light, methylene blue + visible light/UVC light, solvent/detergent, amustaline and PEN110), although the results with solvent/detergent, amustaline (INTERCEPT) and PEN110 (Inactine) are limited by the small number of outcomes reported. We also observe that the LRFs achieved with these methods are significantly lower in platelets compared to plasma or red blood cells. This aspect is relevant, given the short shelf life of platelet units and, therefore, the impossibility of taking measures such as quarantining and screening the donor again for the arbovirus posing the threat.

Although there are no randomised clinical trials on pathogen inactivation assessing clinical efficacy with virus transmission as a primary outcome, we have found some estimations based on expert opinions about the adequate inactivation range that these methods have to achieve. The FDA suggests that a PIM should achieve at least 6 logs of inactivation (≥6 log₁₀). Organisations such as WHO, along with other authors such as the Kempf et al, have proposed that an LRF of 4 or more (≥4 log₁₀) is sufficient to eliminate the risk of viral transmission [6, 16, 19]. For this reason, we

classified PIMs into four groups, establishing ≥4 log₁₀ as the threshold for adequate results. When studying and classifying the LRFs achieved by each PIM in specific arboviruses, the results with amotosalen + UVA light (INTERCEPT), THERAFLEX, solvent/detergent, amustaline (INTERCEPT) and PEN110 are generally adequate or optimal (mean LRF ≥4 or ≥6, respectively). Again, the LRFs achieved with riboflavin + UV light are lower than those achieved with the rest of the PIMs for inactivating most of the arboviruses studied and only achieves comparable results in the case of Usutu, vesicular stomatitis, and West Nile viruses.

At least one PIM shows adequate or optimal inactivation results for 13 of the 17 arboviruses included in the review: bluetongue virus, Chikungunya virus, dengue virus, Japanese encephalitis virus, Mayaro virus, Ross River virus, Semliki Forest virus, Sindbis virus, Usutu virus, vesicular stomatitis virus, West Nile virus, yellow fever virus and Zika virus. Only partial or intermediate LRF is demonstrated for the remaining arboviruses: Barmah Forest virus, Crimean-Congo haemorrhagic virus, La Crosse virus and Murray Valley encephalitis virus.

In any case, the lack of published data on LRFs with the different PIMs for multiple arboviruses is striking. For Japanese encephalitis virus, LRF data are available only for

TABLE 5 Mean log reduction factor and inactivation range achieved with each pathogen inactivation method and arbovirus in platelets.

Arbovirus	Pathogen inactivation methods											
	Platelets PAS/plasma				Platelets in 100% plasma				Platelets total			
	UVC light	Riboflavin + UV light	Amotosalen + UVA light	<i>p</i>	UVC light	Riboflavin + UV light	Amotosalen + UVA light	<i>p</i>	UVC light	Riboflavin + UV light	Amotosalen + UVA light	<i>p</i>
Barmah Forest Virus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bluetongue virus	-	-	≥6.30	-	-	-	-	-	-	≥6.30	-	-
Chikungunya virus	6.40 (6.13-6.77)	2.10 (1.40-≥3.10)	>6.40 (>5.50 a > 6.70)	<i>p</i> = 0.004 ^a	-	3.69 (3.64-3.73)	5.48 (3.66->6.91)	<i>p</i> = 0.017	6.40 (6.13-6.77)	2.63 (1.40-3.73)	5.82 (3.66-6.91)	<i>p</i> < 0.001 ^f
CCHFV	≥2.50	-	-	-	-	-	-	-	≥2.50	-	-	-
Dengue virus	4.92 (4.14-≥5.52)	1.56 (1.23-1.99)	4.71 (>4.10->5.30)	<i>p</i> < 0.001 ^b	-	1.17 (0.76-1.58)	1.92 (1.00-3.01)	<i>p</i> = 0.100	4.92 (4.14-≥5.52)	1.50 (0.76-1.99)	4.03 (1.00->4.10)	<i>p</i> < 0.001 ^g
Japanese encephalitis virus	7.02 (6.56-7.40)	-	-	-	-	-	-	-	7.02 (6.56-7.40)	-	-	-
La Crosse virus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mayaro virus	-	-	>6.90	-	-	-	-	-	-	-	>6.90	-
Murray Valley encephalitis virus	-	1.83 (1.61-1.99)	-	-	-	-	-	-	-	1.83 (1.61-1.99)	-	-
Ross River virus	>5.13 (>4.51-6.05)	≥2.33 (1.78->3.13)	>5.10	<i>p</i> = 0.057 ^c	-	-	-	-	>5.13 (>4.51-6.05)	≥2.33 (1.78 a >3.13)	>5.10	-
Semliki Forest virus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sindbis virus	5.55	3.20	-	<i>p</i> = 0.002	-	-	-	-	5.55	3.20	-	-
Usutu virus	5.20	-	-	-	-	-	-	-	5.20	-	-	-
Vesicular Stomatitis virus	≥6.40	≥6.30	-	<i>p</i> = 0.002	-	4.06	-	-	≥6.40	-	-	-
West Nile virus	5.36	≥5.10	5.49 (>5.10->6.00)	<i>p</i> = 0.758 ^d	-	5.19 (4.45-6.29)	-	-	5.36	5.19 (4.45-6.29)	5.49 (>5.10->6.00)	<i>p</i> = 0.479 ^h
Yellow fever virus	≥4.80 (≥4.54-≥4.96)	-	5.43 (>5.34->5.63)	<i>p</i> = 0.012	-	-	5.43 (>5.20->5.89)	-	≥4.80 (≥4.54-≥4.96)	-	5.43 (>5.20->5.89)	<i>p</i> < 0.001
Zika virus	5.00 (4.71-5.44)	-	≥4.91 (>4.10->5.35)	<i>p</i> = 0.100	-	-	>5.15	-	5.00 (4.71-5.44)	-	≥4.91 (>4.10->5.35)	<i>p</i> = 0.100

(Continues)

TABLE 5 (Continued)

Arbovirus	Pathogen inactivation methods											
	Platelets PAS/plasma			Platelets in 100% plasma			Platelets total					
	UVC light	Riboflavin + UV light	Amotosalen + UVA light	p	UVC light	Riboflavin + UV light	Amotosalen + UVA light	p	UVC light	Riboflavin + UV light	Amotosalen + UVA light	p
Total mean	≥5.37 (≥2.50-≥7.40)	≥2.57 (1.23-≥6.30)	≥5.43 (>4.10->6.90)	$p < 0.001^e$	-	3.86 (0.76-6.29)	4.75 (1.00->6.91)	$p = 0.410$	5.37 (≥2.50-≥7.40)	2.93 (0.76-6.29)	5.24 (1.00->6.91)	$p < 0.001^f$
FRL (Weighted mean)												

Note: "Platelets total": Platelets PAS/plasma + Platelets plasma + Platelets not specified (UVC light-Japanese encephalitis virus: 7.02 (6.56-7.40); Riboflavin + UV light-Usumu virus: 4.00; Amotosalen + UVA light-Zika virus: >4.40 a >4.60). "Italics": Not included in statistical analysis.

Abbreviations: CCHFV, Crimean-Congo haemorrhagic fever virus; FRL, factor reduction log; PAS, platelets additive solution; UV, ultraviolet; UVA, ultraviolet A; UVC, ultraviolet C.

^aIndependent samples Kruskal-Wallis test: $p = 0.004$. Pairwise comparisons: Riboflavin-Amotosalen $p = 0.013$; Riboflavin-UVC light $p = 0.028$; Amotosalen-UVC light $p = 1.000$.

^bIndependent samples Kruskal-Wallis test: $p < 0.001$. Pairwise comparisons: Riboflavin-Amotosalen $p = 0.001$; Riboflavin-UVC light $p < 0.001$; Amotosalen-UVC light $p = 0.371$.

^cIndependent samples Mann-Whitney U test: riboflavin-UVC light $p = 0.057$.

^dIndependent samples Mann-Whitney U test: Amotosalen-UVC light $p = 0.758$.

^eIndependent samples Kruskal-Wallis test: $p < 0.001$. Pairwise comparisons: Riboflavin-UVC light $p < 0.001$; Riboflavin-Amotosalen $p < 0.001$; Amotosalen-UVC light $p = 1.000$.

^fIndependent samples Kruskal-Wallis test: $p < 0.001$. Pairwise comparisons: Riboflavin-UVC light $p = 0.039$; Riboflavin-Amotosalen $p < 0.001$; Amotosalen-UVC light $p = 1.000$.

^gIndependent samples Kruskal-Wallis test: $p < 0.001$. Pairwise comparisons: Riboflavin-UVC light $p < 0.001$; Riboflavin-Amotosalen $p < 0.001$; Amotosalen-UVC light $p = 0.223$.

^hIndependent samples Kruskal-Wallis test: $p = 0.479$.

ⁱIndependent samples Kruskal-Wallis test: $p < 0.001$. Pairwise comparisons: Riboflavin-Amotosalen $p < 0.001$; Riboflavin-UVC light $p < 0.001$; Amotosalen-UVC light $p = 1.000$.

THERAFLEX; for La Crosse virus, only for Mirasol in plasma; and for Mayaro virus, only for amotosalen + UVA light (Intercept). The LRF achieved with of all three main PIMs (Mirasol, amotosalen + UVA light and THERAFLEX) has been studied only in five arboviruses: Chikungunya virus, Dengue virus, Ross River virus, West Nile virus and Zika virus.

An in-depth analysis of the LRF achieved with each PIM according to the blood product it is applied to and the arbovirus targeted confirmed that in plasma, Mirasol achieved lower LRFs than the rest of the PIMs, while solvent/detergent shows the best overall results. In platelets, Mirasol also performs worse than the rest of the methods; however, it does show adequate inactivation for West Nile virus. In the case of red blood cells and whole blood, both amustaline (INTERCEPT) and PEN110 (Inactine) achieve adequate or optimal results against different arboviruses, including Chikungunya and Dengue.

The LRF achieved with each PIM varies by arbovirus and blood product. Therefore, ideally the inactivation method used should be tailored to the arbovirus causing the outbreak. For example, in the case of an epidemic outbreak of the Chikungunya virus, Dengue virus or Zika virus, THERAFLEX or amotosalen + UVA light (Intercept) could be preferable to Mirasol, whereas for West Nile virus, Mirasol could be a suitable option. However, blood establishments typically have only one validated technique available, which means that the technique that achieves highest LRF may not be applied during an epidemic outbreak. Another limitation is that not all PIMs are currently available for use (e.g., THERAFLEX-UV for platelets and PEN110-Inactine). In that same line, the use of PIMs for the inactivation of arboviruses in red blood cells and whole blood, outside of clinical studies or trials, should be enabled as soon as possible.

One limitation of the included studies was their small sample size. Our review team extracted data and accepted the reported LRF of a given PIM on different arboviruses based on very small sample sizes. Another limitation is the fact that the authors of only 3 of the 59 included studies (5.1%) explicitly stated that they had no conflict of interest or did not receive funding to carry out the study. For the most part, the studies were performed by researchers working for or financed by the companies themselves. Thus, we cannot rule out the presence of a publication bias. There may be existing datasets that have not been published because their results are considered disadvantageous for the company's commercial interests.

Furthermore, when PIMs are applied during an epidemic outbreak to hundreds or thousands of blood products under stress conditions, the current LRFs results could be compromised. In addition, in several studies, the laboratory detection limit is reached in the post-inactivation sample, so the LRF is conditioned only by the pre-inactivation titre, which, on many occasions, is under 6 log₁₀. Therefore, the pre-inactivation or inoculation titre precludes the achievement of an optimal inactivation value. In this sense, another

TABLE 6 Mean log reduction factor and inactivation range achieved with each pathogen inactivation method and arbovirus in red blood cells and whole blood.

Arbovirus	Pathogen inactivation method			<i>p</i>
	Riboflavin + UV light (WB)	Amustaline (S-303) (RBC)	PEN-110 (RBC)	
Barmah Forest virus	–	–	–	–
Bluetongue virus	≥1.30	≥5.14 ^a (≥5.00–≥5.70)	≥6.50	–
Chikungunya virus	–	6.54 (>5.68–>7.22)	–	–
CCHFV	–	–	–	–
Dengue virus	–	>6.61 (>6.36–>6.82)	–	–
Japanese encephalitis virus	–	–	–	–
La Crosse virus	–	–	–	–
Mayaro virus	–	>6.20	–	–
Murray Valley encephalitis virus	–	–	–	–
Ross River virus	–	>5.50	–	–
Semliki Forest virus	–	–	–	–
Sindbis virus	–	–	≥5.43	–
Usutu virus	–	–	–	–
Vesicular stomatitis virus	≥6.00	–	≥6.83	–
West Nile virus	–	–	>5.82 (>5.00–>7.15)	–
Yellow fever virus	–	–	–	–
Zika virus	1.56	5.50 (>5.00–>6.20)	–	<i>p</i> = 0.010
Total mean FRL (Weighted mean)	1.56 (≥1.30–≥6.00)	5.92 (≥5.00–>7.22)	6.03 (>5.00–>7.15)	<i>p</i> = 0.005 ^b

Note: Italic values are not included in statistical analysis.

Abbreviations: CCHFV, Crimean-Congo haemorrhagic fever virus; FRL, factor reduction log; RBC, red blood cells; UV, ultra violet; WB, whole blood.

^aWhole blood and red blood cell data. See Supplemental Tables S6 and S8.5.

^bIndependent samples Kruskal-Wallis test: *p* = 0.005. Pairwise comparisons: Riboflavin-Amustaline *p* = 0.007; Riboflavin-PEN110 *p* = 0.007; Amustaline-PEN110 *p* = 1.000.

limitation is that pre-inactivation titres might not correlate with viremia in actual ongoing infections in volunteer donors. However, recently Stramer et al have shown viral titres in infected blood donors similar to those shown in studies using spiking techniques (West Nile virus 3.25 log₁₀ copies/ml, dengue virus 3.89 log₁₀ copies/ml, Zika virus 4.92 log₁₀ copies/ml, Chikungunya virus 6.11 log₁₀ copies/ml) [20].

When applying the methodological evaluation questionnaire to the included studies, we obtained a mean score of 10.4 points (range 3–14) out of 18 possible points (Supplementary File S5). Thus, the quality of the scientific evidence published to date is suboptimal. We need more studies, with larger sample sizes, with sufficiently high pre-inactivation titres and greater methodological quality. In light of the dominance of industry-funded investigations, governments should sponsor independent research into the existing PIMs.

In the event of an outbreak, applying only reactive measures may not be enough. In fact, despite NAT screening in individual samples, at least one case of West Nile virus

transmission from a donor with a very low viral load has already been demonstrated in the United States [21]. Therefore, depending on the epidemiology and if resource availability permits, the use of PIMs on the largest possible number of blood products should be considered.

Another relevant aspect is economic. In a recent study, Grégoire et al. assessed costs and quality-adjusted life-years (QALY) associated with applying a PIM (amotosalen + UVA light) on platelets and plasma in a West Nile virus transmission scenario. The estimated cost of implementing amotosalen + UVA light (Intercept) in plasma was USD 94.75 per plasma unit and USD 133.67 for platelets. The cost-effectiveness ratio in an average transmission scenario would be USD 7,469,167 per QALY gained and in a high transmission scenario, USD 6,652,769 per QALY gained [22].

However, if we apply strict donor selection criteria (including a rigorous anamnesis to collect information on travel, exposure, and symptomatology), use screening techniques like NAT, and use a PIM that has achieved high LRF (≥4 log₁₀), it is probably safe to say that the blood product is sufficiently safe.

It is time to take the threat posed by arboviruses to transfusion systems seriously, including by creating quality scientific evidence. During the Chikungunya virus epidemic outbreak on Reunion Island in 2005–2006, amotosalen + UVA light was used to inactivate apheresis platelets [9, 10]. However, the studies reporting data on the LRF achieved with amotosalen + UVA light to inactivate Chikungunya virus in platelets were only published years later—between 2013 and 2018 [23–26].

The threat of arboviruses is a real and urgent problem for blood establishments. In 2022, we witnessed the largest-ever outbreak of Dengue virus in Europe, in the Occitanie region, Provence-Alpes-Cote d’Azur region, and Corsica (France) [27]. This year was also the second with the highest number of autochthonous cases of West Nile virus in Europe over the last decade [28]. The expansion of arboviruses is unstoppable, and we must be fully aware of—and prepared for—the problem we are facing. Proactive measures include having validated and logistically prepared PIMs ready to implement on very short notice.

To that end, we should facilitate access to available technologies, both NAT screening techniques and PIMs, to all regions, keeping in mind that the most affected regions are also those with the fewest resources. Without concerted efforts to close the inequality gap between regions, it will only widen.

In conclusion, our review represents an up-to-date tool that gathers and analyses the log reduction of viral loads achieved with the different PIMs against arboviruses, allowing any researcher to quickly find the scientific evidence on the LRF achieved by each PIM against a given arbovirus. The review also allows blood establishments to visualise the ideal PIM to apply in the event of an epidemic outbreak that may occur in their setting.

ACKNOWLEDGEMENTS

We are grateful to Meggan Harris for her assistance in editing this manuscript.

ORCID

Ángel Giménez-Richarte  <https://orcid.org/0000-0002-3740-1065>

María-Paz Giménez-Richarte  <https://orcid.org/0000-0003-2266-9103>

Luis Larrea  <https://orcid.org/0000-0002-6364-8838>

Cristina Arbona  <https://orcid.org/0000-0003-3650-1547>

Pascual Marco  <https://orcid.org/0000-0002-3412-7566>

José-Manuel Ramos-Rincón  <https://orcid.org/0000-0002-6501-9867>

REFERENCES

- Kleinman S. Pathogen inactivation: emerging indications. *Curr Opin Hematol.* 2015;22(6):547–53. <https://doi.org/10.1097/MOH.000000000000186>
- Callén L. Inactivación de patógenos en componentes sanguíneos. XXI Congreso Nacional de la SETS. Simposio S10. Accessed 10 February 2022. <http://www.sets.es/index.php/cursos/biblioteca-virtual/congresos-1/congreso-2010/210-ponencias-12-de-junio/file>.
- Pérez Carrillo JA. Tecnologías de reducción de patógenos: una alternativa en la seguridad transfusional. Grupo Cooperativo Iberoamericano de Medicina Transfusional (online). Accessed 10 February 2022. <https://gciamt.org/wp-content/uploads/2020/05/PRT-GCIAMT-Jose%CC%81-Arnulfo-Pe%CC%81rez-Feb-2020-1.pdf>.
- Pérez AI. Inactivación de hemáties. XXI Congreso Nacional de la SETS. Simposio S10-3 (online). Accessed 10 February 2022. <http://www.sets.es/index.php/cursos/biblioteca-virtual/congresos-1/congreso-2010/210-ponencias-12-de-junio/file>.
- Epstein JS, Vostal JG. FDA approach to evaluation of pathogen reduction technology. *Transfusion.* 2003;43(10):1347–50. <https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.2003.00584>
- Pelletier JP, Transue S, Snyder EL. Pathogen inactivation techniques. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2006;19(1):205–42. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2005.04.001>
- Lozano M, Cid J. Pathogen inactivation: coming of age. *Curr Opin Hematol.* 2013;20(6):540–5. <https://doi.org/10.1097/MOH.0b013e328365a18f>
- Giménez-Richarte Á, Ortiz de Salazar MI, Giménez-Richarte MP, Collado M, Fernández PL, Clavijo C, et al. Transfusion-transmitted arboviruses: update and systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2022; 16(10):e010843. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010843>
- Schlenke P. Pathogen inactivation technologies for cellular blood components: an update. *Transfus Med Hemother.* 2014;41(4):309–25. <https://doi.org/10.1159/000365646>
- Rasongles P, Angelini-Tibert MF, Simon P, Currie C, Isola H, Kientz D, et al. Transfusion of platelet components prepared with photochemical pathogen inactivation treatment during a chikungunya virus epidemic in Ile de La Reunion. *Transfusion.* 2009;49:1083–91. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2009.02111.x>
- Lin L, Hanson CV, Alter HJ, Jauvin V, Bernard KA, Murthy KK, et al. Inactivation of viruses in platelet concentrates by photochemical treatment with amotosalen and long-wavelength ultraviolet light. *Transfusion.* 2005;45(4):580–90. <https://doi.org/10.1111/j.0041-1132.2005.04316.x>
- Tsetsarkin KA, Sampson-Johannes A, Sawyer L, Kinsey J, Higgs S, Vanlandingham DL. Photochemical inactivation of chikungunya virus in human apheresis platelet components by amotosalen and UVA light. *Am J Trop Med Hyg.* 2013;88(6):1163–9. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.12-0603>
- Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011; Accessed 10 February 2022. www.cochrane-handbook.org.
- Mohr H, Steil L, Gravemann U, Thiele T, Hammer E, Greinacher A, et al. A novel approach to pathogen reduction in platelet concentrates using short-wave ultraviolet light. *Transfusion.* 2009;49(12):2612–24. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2009.02334.x>
- Lanteri MC, Santa-Maria F, Laughhunn A, Girard YA, Picard-Maureau M, Payrat JM, et al. Inactivation of a broad spectrum of viruses and parasites by photochemical treatment of plasma and platelets using amotosalen and ultraviolet light. *Transfusion.* 2020;60(6):1319–31. <https://doi.org/10.1111/trf.15807>
- World Health Organization. Guidelines on viral inactivation and removal procedures intended to assure the viral safety of human blood plasma products. WHO Technical Report 2004: 924; Annex 4, Accessed 19 September 2022. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/blood-products/who-trs-924-anenx4.pdf?sfvrsn=c6ba33e4_4&download=true.
- Law M, Stewart D, Pollock N. Critical review form – quantitative studies. McMaster University. Accessed 19 September 2022. https://www.unisa.edu.au/siteassets/episerver-6-files/global/health/sansom/documents/icahe/cats/mcmasters_quantitative-review.pdf.
- Long AF. Evaluation tool for qualitative studies. University of Salford. Accessed 19 September 2022. https://usir.salford.ac.uk/id/eprint/12970/1/Evaluation_Tool_for_Qualitative_Studies.pdf.
- Kempf C, Stucki M, Boschetti N. Pathogen inactivation and removal procedures used in the production of intravenous immunoglobulins.

- Biologicals. 2007;35(1):35–42. <https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2006.01.002>
20. Stramer SL, Lanteri MC, Brodsky JP, Foster GA, Krysztof DE, Groves JA, et al. Mitigating the risk of transfusion-transmitted infections with vector-borne agents solely by means of pathogen reduction. *Transfusion*. 2022;62(7):1388–98. <https://doi.org/10.1111/trf.16950>
 21. Hayes C, Stephens L, Frیدی JL, Snyder RE, Groves JA, Stramer SL, et al. Probable transfusion transmission of West Nile virus from an apheresis platelet that screened non-reactive by individual donor-nucleic acid testing. *Transfusion*. 2020;60(2):424–9. <https://doi.org/10.1111/trf.15568>
 22. Grégoire Y, Delage G, Custer B, Rochette S, Renaud C, Lewin A, et al. Cost-effectiveness of pathogen reduction technology for plasma and platelets in Québec: a focus on potential emerging pathogens. *Transfusion*. 2022;62(6):1208–17. <https://doi.org/10.1111/trf.16926>
 23. Faddy HM, Fryk JJ, Prow NA, Watterson D, Young PR, Hall RA, et al. Inactivation of dengue, Chikungunya, and Ross River viruses in platelet concentrates after treatment with ultraviolet C light. *Transfusion*. 2016;56(6):1548–55. <https://doi.org/10.1111/trf.13519>
 24. Rossini G, Silvestri AR, Govoni M, Pierro AM, Gaibani P, Cavrini F, et al. Photochemical inactivation of chikungunya virus using the Mirasol pathogen reduction technology (PRT) system in platelets. *Vox Sang*. 2011;101(1):185–6. <https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2011.01498-2.x>
 25. Vanlandingham DL, Keil SD, Horne KM, Pyles R, Goodrich RP, Higgs S. Photochemical inactivation of chikungunya virus in plasma and platelets using the Mirasol pathogen reduction technology system. *Transfusion*. 2013;53(2):284–90. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2012.03717.x>
 26. Aubry M, Laughunn A, Santa Maria F, Lanteri MC, Stassinopoulos A, Musso D. Amustaline (S-303) treatment inactivates high levels of Chikungunya virus in red-blood-cell components. *Vox Sang*. 2018;113(3):232–41. <https://doi.org/10.1111/vox.12626>
 27. Santé publique France. Chikungunya, dengue et zika - Données de la surveillance renforcée en France métropolitaine en 2022. Accessed 14 October 2022. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/chikungunya/articles/donnees-en-france-metropolitaine/chikungunya-dengue-et-zika-donnees-de-la-surveillance-renforcee-en-france-metropolitaine-en-2022>
 28. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). West Nile virus infection. Accessed 14 October 2022. <https://www.ecdc.europa.eu/en/west-nile-virus-infection>

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article: Giménez-Richarte Á, Ortiz de Salazar MI, Giménez-Richarte M-P, Larrea L, Arbona C, Marco P, et al. Pathogen inactivation methods to prevent transfusion-transmissible arboviruses: A systematic review and meta-analysis. *Trop Med Int Health*. 2023;28(4):262–74. <https://doi.org/10.1111/tmi.13863>



Anexo 4

Propuesta de plan de contingencia frente a arbovirus del Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana



Propuesta de plan de contingencia frente a arbovirus del Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana



Introducción

Aunque en la actualidad el riesgo de transmisión de un agente infeccioso a través de la transfusión de sangre total o componentes sanguíneos es relativamente bajo, en los últimos 20 años han irrumpido distintos patógenos emergentes, como los arbovirus, como motivo de preocupación para la seguridad transfusional. Los patógenos emergentes y los futuros patógenos aún desconocidos, podrían contaminar los componentes sanguíneos y producir casos de transmisión transfusional, con consecuencias fatales [1,2].

Family Flaviviridae	Family Bunyaviridae	Family Togaviridae	Family Reoviridae	Family Rhabdoviridae	Family Asfarviridae
<ul style="list-style-type: none"> • Bagaza virus • Dengue virus • Entebbe bat virus • Japanese encephalitis virus • Kyasanur Forest disease virus • Langat virus • Louping ill virus • Murray Valley encephalitis virus • Powassan virus • Sokoluk virus • Spondweni virus • St. Louis encephalitis virus • Tamana Bat virus • Tick-borne encephalitis virus • Usutu virus • West Nile fever virus • Yellow fever virus • Yokose virus • Zika virus 	<ul style="list-style-type: none"> • Bunyamwera virus • Crimean Congo hemorrhagic fever virus • Heartland virus • Huaiyangshan banyangvirus (severe fever with thrombocytopenia syndrome virus) • Jamestown Canyon virus • La Crosse virus • Rift Valley fever virus • Tahyana orthobunyavirus • Toscana virus 	<ul style="list-style-type: none"> • Barmah forest virus • Buggy creek virus • Chikungunya virus • Eastern equine encephalitis virus • Mayaro virus • Ndumu virus • O'nyong'nyong virus • Ross River virus • Sindbis virus • Venezuelan equine encephalitis virus • Western equine encephalitis virus 	<ul style="list-style-type: none"> • African horse sickness virus • Banna virus • Bluetongue virus • Colorado tick fever virus • Epizootic hemorrhagic disease virus • Equine encephalosis virus • Middle point orbivirus 	<ul style="list-style-type: none"> • Bovine ephemeral fever virus • Vesiculovirus Piry (Vesicular stomatitis virus) 	<ul style="list-style-type: none"> • African swine fever virus

Figura 1. Clasificación taxonómica de los principales arbovirus

Los arbovirus son virus que se transmiten mediante artrópodos, principalmente por mosquitos (sobre todo de los géneros *Cúlex* y *Aedes*) y garrapatas (especialmente de los géneros *Ixodes* y *Hyalomma*). En los seres humanos, pueden causar cuadros clínicos que van desde infecciones asintomáticas o con síntomas leves, similares a los de la gripe, hasta síndromes hemorrágicos y neurológicos graves y potencialmente mortales. Su epidemiología es muy variable e impredecible. Pueden ocasionar desde casos aislados y localizados hasta provocar extensos brotes epidémicos. Los arbovirus, originarios de regiones tropicales, se han extendido globalmente, constituyendo un importante problema de salud pública. Se clasifican en diferentes familias taxonómicas. Ver figura 1. Los arbovirus más importantes que causan enfermedades en los seres humanos pertenecen a las familias Flaviviridae, Togaviridae y Bunyaviridae [3].

Los arbovirus constituyen una amenaza para la seguridad transfusional por dos motivos principales: en primer lugar, se han detectado altas tasas de prevalencia de RNA de distintos arbovirus en el cribado de

donantes durante distintos brotes epidémicos. En nuestro trabajo, mostramos tasas que alcanzan el 1,9% para el virus Chikungunya, el 5,5% para el virus del Dengue y el 2,8% para el virus Zika [4]. Por lo tanto, estaríamos ante donantes asintomáticos, infectados, con potencialidad para transmitir la infección a través de la transfusión de sus componentes sanguíneos. Por otra parte, a lo largo de la historia, ya se han notificado hasta un total de 74 casos de transmisión de arbovirus a través de la transfusión de sangre o sus componentes: 42 casos de virus del Nilo occidental, 18 casos de virus del Dengue, 3 casos de virus Zika, 3 casos de virus de la fiebre amarilla (vacuna), 2 casos de encefalitis transmitida por garrapata, 2 casos de virus de la encefalitis japonesa, 1 caso de virus Powassan, 1 caso de virus de la encefalitis de St. Louis, 1 caso de virus Ross River y 1 caso de virus de la fiebre por garrapatas de Colorado [5].

Tradicionalmente, ante la amenaza de distintos agentes infecciosos, los centros de transfusión y procesamiento han aplicado distintas estrategias de tipo reactivo: desde la cancelación de las colectas de donación de sangre de las regiones afectadas al cribado del arbovirus en donantes, mediante pruebas serológicas (detección de anticuerpos de tipo IgG o IgM), pruebas de detección de antígeno o pruebas de detección de ácidos nucleicos (NAT). Por último, se han desarrollado estrategias de tipo proactivo basadas en la inactivación o reducción de patógenos [6]. Las principales técnicas de inactivación para cada tipo de componente sanguíneos son:

- Plasma: Amotosalen + UVA light INTERCEPTTM, Riboflavin + UV Light Mirasol®, Methylene blue + visible light Theraflex®, Solvent Detergent OctaPlas® and Bioplasma FDP.
- Platelets: Amotosalen + UVA light INTERCEPTTM, Riboflavin & UV light Mirasol®, UV platelets system Theraflex® (actualmente no disponible).
- Red blood cells (RBC): Amustaline (S-303) INTERCEPTTM (en fase de estudio, sin autorización), PEN110 (INACTINETM) (actualmente no disponible).
- Whole blood: Riboflavin & UV light Mirasol® (not licensed).

La eficacia de cada técnica de inactivación varía según el tipo de arbovirus y según el tipo de componente sanguíneo [7].

Epidemiología de los principales arbovirus en España y en la Comunidad Valenciana

Respecto al virus del Nilo Occidental, en España el primer caso de transmisión en humanos se notificó en el año 2004 en la comunidad autónoma de Extremadura. Posteriormente, en Andalucía se notificaron dos casos en el año 2010 y tres casos en el año 2016. En el año 2020 se produjo un considerable aumento en el número de casos notificados, alcanzándose la cifra de 77 casos (56 en Sevilla, 15 en Cádiz y 6 en Badajoz). En 2021 se notificaron 6 casos en la provincia de Sevilla. En 2022 se han notificado 2 casos en la provincia de Cádiz (aunque uno de ellos se catalogó como probable, no confirmado), 2 casos en Tarragona y 1 caso en Córdoba. Adicionalmente, a lo largo de estos años también se han comunicado diversos brotes en caballos. *Ver tabla 1.*

Tabla 1. Casos de virus del Nilo Occidental notificados en España.

	Humanos	Caballos y/o pájaros
2004	1 Extremadura	
2010	2 Andalucía	
2016	3 Andalucía	
2017		Cáceres, Huelva, Sevilla y Málaga.
2018		Cáceres, Huelva, Sevilla y Barcelona.
2019		Cáceres, Huelva y Sevilla.
2020	77 (56 Sevilla, 15 Cádiz, 6 Badajoz)	Tarragona, Badajoz, Cáceres, Huelva, Sevilla, Cádiz, Jaén, 1 caso caballo Castellón.
2021	6 Sevilla	Brotos Huelva, Cádiz, Tarragona y Lleida.
2022	5 (2 Tarragona, 2 Cádiz, 1 Córdoba)	Tarragona, Badajoz, Salamanca, Cádiz, 1 caballo en Valencia

En la Comunidad Valenciana no se han notificado casos en humanos; sin embargo, en el año 2020 se notificó el primer caso en un caballo en la provincia de Castellón y, este año 2022, se ha notificado el primer caso en un caballo en la provincia de Valencia.

Respecto al virus del dengue, en España se notificaron 2 casos autóctonos en el año 2019. Un caso en Cataluña y un caso en la comunidad de Madrid. Aunque finalmente, el caso notificado en Madrid se clasificó como mecanismo de transmisión no vectorial (transmisión sexual).

Hasta la fecha actual, en España no se han notificado casos de virus Chikungunya. Los casos inicialmente detectados en Gandía en el año 2015 y en Alicante en el año 2019, finalmente fueron catalogados como falsos positivos.

Aunque en Europa se notificaron los primeros casos autóctonos de virus Zika en Francia en el año 2019, en España aún no se ha notificado ningún caso.

Sí se han notificado distintos casos de virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo: 1 caso en el año 2013 en Ávila, 2 casos en 2016 (1 en Ávila y 1 en Madrid), 2 casos en 2018 (1 en Badajoz, 1 en Salamanca), 3 casos en 2020 en Salamanca, 2 casos en 2021 (1 León, 1 Salamanca) y 2 casos en 2022 en la provincia de León.

Distribución de vectores

En la Comunidad Valenciana se hallan establecidas distintas especies del género *Cúlex* con capacidad para transmitir el virus del Nilo Occidental, desde *el mosquito común* o *Cúlex pipiens* al *Cúlex perexiguus*. Además, en los últimos años, *Aedes albopictus* (conocido comúnmente como mosquito tigre), especie capaz de transmitir distintos arbovirus, como el virus del Dengue, el virus Chikungunya o el virus Zika, también ha colonizado nuestro medio. En la figura 2 observamos su distribución muy amplia por todo el territorio de la Comunidad Valenciana, con excepción de zonas del interior de las provincias de Valencia y Castellón. Ver figura 2 [8].

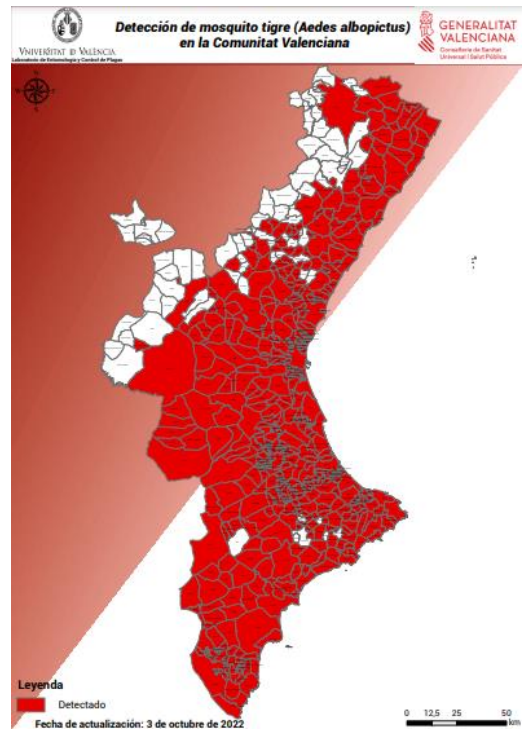


Figura 2. Distribución del mosquito de la especie *Aedes albopictus* en la Comunidad Valenciana

Desde distintos organismos y centros de control también se monitoriza la distribución de otros vectores, como las garrapatas. Así, observamos que las garrapatas del género *Ixodes* y del género *Hyalomma*, particularmente, de la especie *Hyalomma marginatum* (garrapata que transmite el virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo), se han establecido en gran parte de España. En la Comunidad Valenciana, la garrapata de la especie *Hyalomma marginatum* se ha establecido en la provincia de Alicante. Ver figura 3 [9].

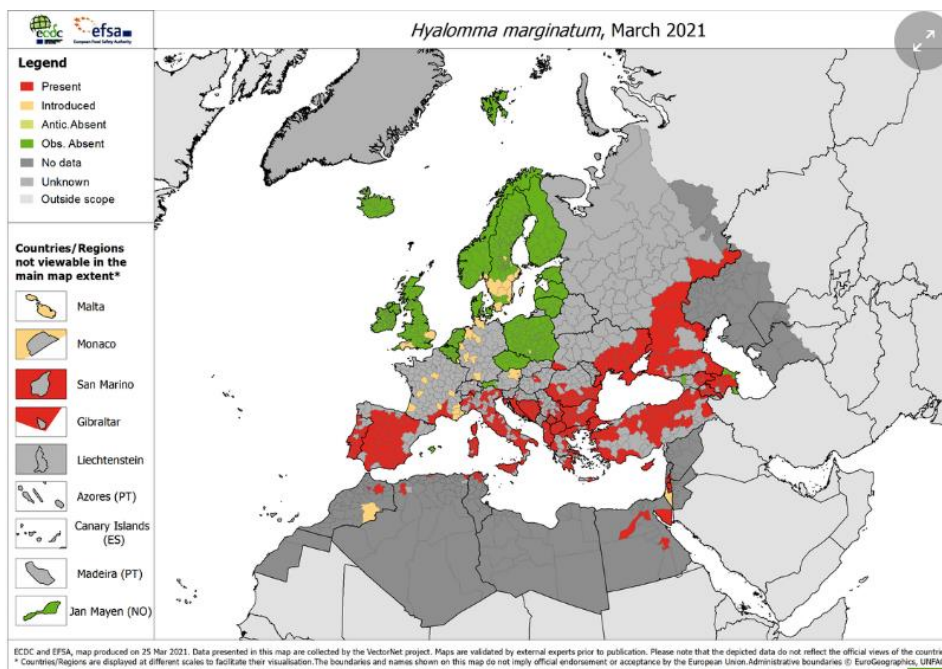


Figura 3. Distribución garrapatas de la especie *Hyalomma marginatum* en el entorno europeo.

Categorización de los principales arbovirus en función del riesgo para nuestro sistema transfusional

- Riesgo alto: no aplicable
- Riesgo medio: virus del Nilo Occidental
- Riesgo bajo: virus Chikungunya, virus del Dengue, virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, virus Zika, virus Usutu.
- Sin datos sobre riesgo o no aplicable: resto de arbovirus.

Declaración de casos autóctonos en la Comunidad Valenciana

A efectos de toma de decisiones, se considerarán todos aquellos casos notificados a través del Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias, en coordinación con la Unidad de Hemovigilancia, de la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad. No obstante, a modo preventivo y, prevaleciendo el principio de seguridad, se podrán considerar otros casos sospechosos, probables o confirmados, por departamentos e instituciones locales o regionales.

Actuación ante la declaración de casos o brote en nuestro medio

Las actuaciones se realizarán siempre siguiendo la normativa española y europea y, siguiendo las recomendaciones del Comité Científico para la Seguridad Transfusional, la Organización Nacional para el Trasplante y otros organismos, instituciones y grupos de trabajo nacionales e internacionales, como el European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), la U.S. Food and Drug Administration (FDA) o la Association for the Advancement of Blood & Biotherapies (AABB).

Para la toma de decisiones, se constituirá y reunirá la Comisión de seguimiento estipulada en el PLAN DE CONTINGENCIA ANTE DESABASTECIMIENTO DE SANGRE del Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana, bajo la coordinación y dirección de la dirección del Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana.

Catálogo de medidas a aplicar ante casos aislados o brote epidémico en el territorio de la Comunidad Valenciana:

1. Exclusión para la donación de sangre y/o componentes durante 28 días de los posibles donantes que han pernoctado/visitado una zona donde se han notificado casos. *Esta medida aplica las recomendaciones del Comité Científico para la Seguridad Transfusional del Ministerio de Sanidad y otros organismos, como el ECDC. Ya aplicada en el CTCV durante todas las temporadas estacionales con el objetivo de excluir aquellos donantes que han pernoctado en zona endémica para virus del Nilo Occidental, virus del Dengue o virus Chikungunya.*
2. Supresión de las colectas en zona de riesgo: limitado a un radio de 10 km, comarca y/o comarcas limítrofes, provincia o totalidad de la comunidad autónoma. *En nuestro entorno, en Italia se*

interrumpió la donación de sangre en distintas regiones en el año 2017 por un brote de más de 400 casos de virus Chikungunya [10].

3. Formación específica a todo el personal sanitario, especialmente a médicos de Hemodonación y a Enfermería sobre arbovirus (síntomas y signos, diagnóstico, tratamiento y repercusión para la seguridad transfusional). Por una parte, se introducirá en el plan de formación anual de médicos de Hemodonación y enfermería, una sesión general sobre arbovirus y su riesgo para la seguridad transfusional, que se impartirá antes del inicio de la temporada de notificación de casos de virus del Nilo Occidental (abril-mayo-junio). *En caso de que se notifiquen casos autóctonos de arbovirus en la Comunidad Valenciana, se impartirán sesiones de formación específicas dirigidas al personal del centro que se estime oportuno. Además, se distribuirá material suplementario con información para profesionales sanitarios, según corresponda (ver hojas informativas para profesionales sanitarios al final de este documento).*
4. Información a donantes mediante medios de comunicación, redes sociales, presencialmente y otros medios, de las características del arbovirus implicado y su repercusión para la seguridad transfusional. *Se utilizarán las cuentas oficiales del Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana de redes sociales (Facebook, Instagram y twitter) para difundir información sobre los arbovirus y la donación de sangre total y componentes. Se facilitará a los donantes material informativo con información sobre los arbovirus y la donación de sangre total y componentes.*
5. Anamnesis específica durante la entrevista médica sobre sintomatología característica de la infección por el arbovirus implicado. *Se modificará el cuestionario de selección de donantes y/o se plantearán preguntas al donante específicamente dirigidas a detectar potenciales casos de infección por arbovirus.*
6. Comunicación por parte del personal sanitario al donante de que debe contactar con el Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana en los 14 días posteriores a la donación en el caso de que sufra sintomatología compatible con el arbovirus implicado. *Tanto médicos de equipo móvil como personal de enfermería incidirán sobre esta cuestión durante la estancia del donante en el punto de donación de sangre o componentes.*
7. Técnicas de cribado del arbovirus implicado, siempre que sea posible mediante técnicas de detección de ácidos nucleicos (NAT), preferiblemente sobre muestras individuales. Ver en el *anexo 1* las distintas pruebas microbiológicas comerciales disponibles para la detección de cada arbovirus [11].
8. Técnicas de inactivación de patógenos. En nuestro centro ya se utiliza en rutina la técnica que utiliza azul de metileno + luz visible para la inactivación de plasma y el método con amotosaleno + luz ultravioleta para la inactivación de plaquetas. *A valorar la inactivación de todas las unidades de plasma y/o de todas las unidades de plaquetas.*

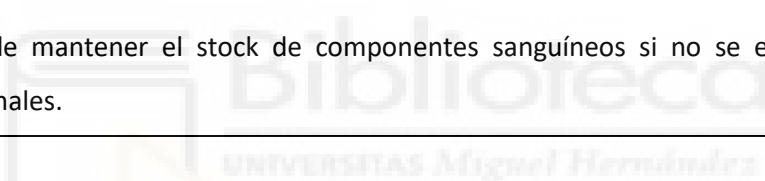
9. Cuarentena de los componentes sanguíneos obtenidos en los 14 días previos a la declaración del primer caso y en la misma zona de riesgo, hasta la realización del cribado del arbovirus mediante técnica NAT a partir de muestras de seroteca.
10. Cuarentena de los CH: posibilidad de cuarentenar los CH de hematíes y reanalizar al donante en el periodo de máxima viremia de los principales arbovirus (a los 7 días) o a los 14 días. Otra posibilidad es reinterrogar a los donantes pasado el periodo de incubación (a los 14 – 21 días) y liberar únicamente los CH de aquellos donantes que han permanecido asintomáticos.
11. Medidas para el personal sanitario: en función de las circunstancias epidemiológicas, valorar el uso de repelentes frente a insectos.
12. Contacto con proveedores para asegurar la cadena de suministro. VER PLAN DE SEGUIMIENTO ANTE SITUACIONES DE DESABASTECIMIENTO.
13. Otras medidas: contratación de forma excepción de personal ya formado para la realización de pruebas de cribado o el incremento del número de unidades inactivadas.

Definición de los distintos niveles de alerta o amenaza. Ver tabla 2.

Tabla 2. Definición de los distintos niveles de alerta o amenaza.

<p>Sin riesgo, nivel de alerta 0</p> <ul style="list-style-type: none"> – Sin casos en humanos ni en animales. – Sin casos en territorios limítrofes.
<p>Nivel prealerta 1</p> <ul style="list-style-type: none"> – Casos en animales o en humanos en territorios limítrofes.
<p>Nivel prealerta 2</p> <ul style="list-style-type: none"> – Casos en animales en el territorio de la Comunidad Valenciana, pero no en humanos.
<p>Nivel de alerta 1 o verde</p> <ul style="list-style-type: none"> – Caso/s esporádico/s en humanos. Clúster limitado a zona geográfica < 100 km² o a una comarca. – No afectación de área metropolitana >100.000 habitantes (Valencia, Alicante, Elche, Castellón de la Plana). – Si supresión de colectas, no afectación significativa del stock de componentes sanguíneos.
<p>Nivel de alerta 2 o amarillo:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Clúster limitado a zona geográfica <500 km² o a un máximo de 3 comarcas. – No afectación de área metropolitana >100.000 habitantes (Valencia, Alicante, Elche, Castellón de la Plana). – Si supresión de colectas, el stock de componentes sanguíneos puede verse comprometido a medio plazo, si no se emplean medidas adicionales.

Nivel de alerta 3 o naranja:
<ul style="list-style-type: none"> – Diversos clústers (mayor de 3) en una misma o distintas provincias. – Afectación de áreas metropolitanas >100.000 habitantes (Valencia, Alicante, Elche, Castellón de la Plana). – Si supresión de colectas, imposibilidad de mantener el stock de componentes sanguíneos a medio plazo, si no se emplean medidas adicionales.
Nivel de alerta 4 o rojo:
<ul style="list-style-type: none"> – Brote epidémico con afectación de amplias regiones de todo el territorio de la Comunidad Valenciana. – Si supresión de colectas, imposibilidad de mantener el stock de componentes sanguíneos a corto plazo, si no se emplean medidas adicionales.
Nivel de alerta 5 o negro:
<ul style="list-style-type: none"> – Extenso brote epidémico con afectación de todo el territorio de la Comunidad Valenciana. – Imposibilidad de mantener el stock de componentes sanguíneos si no se emplean medidas adicionales.



Posibles medidas a plantear según el nivel de alerta o amenaza. Ver tabla 3.

Tabla 3. Catálogo de distintas medidas a aplicar según nivel de alerta o amenaza.

Nivel 0	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Revisión y, si procede, actualización del Plan de contingencia (al menos 1 vez/año) <input type="checkbox"/> Revisión y, si procede, actualización de material informativo para profesionales/donantes. <input type="checkbox"/> Contacto con casas comerciales para asegurar el suministro de los principales reactivos para cribar mediante pruebas NAT (al menos para virus del Nilo Occidental, virus del Dengue, virus Chikungunya y virus Zika).
Nivel 1	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Medidas referidas en el punto 0. <input type="checkbox"/> Formación del personal sanitario. <input type="checkbox"/> Anamnesis específica durante la entrevista médica. <input type="checkbox"/> Reunión de la comisión de seguimiento. <input type="checkbox"/> Valorar supresión de las colectas en zona de riesgo (radio de 10 km, comarca o comarcas limítrofes). <input type="checkbox"/> Exclusión durante 28 días de los donantes que han pernoctado en la zona afectada. <input type="checkbox"/> Cuarentena de los productos de las donaciones efectuadas en la región afecta en los 14 días previos hasta realización de prueba NAT a partir de seroteca. <input type="checkbox"/> Hemovigilancia post-donación.
Nivel 2	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Formación del personal sanitario. <input type="checkbox"/> Anamnesis específica durante la entrevista médica. <input type="checkbox"/> Reunión de la comisión de seguimiento.

	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Supresión de las colectas en zona de riesgo versus inicio de cribado mediante prueba NAT. <input type="checkbox"/> Inactivación de todas las unidades de plasma / plaquetas obtenidas a partir de donaciones en la zona afectada mediante una técnica que haya demostrado adecuada eficacia (si no se realiza cribado del arbovirus implicado mediante prueba NAT, no se dará uso transfusional a los CH obtenidos a partir de las donaciones en zona afectada). <input type="checkbox"/> Exclusión durante 28 días de los donantes que han pernoctado en la zona afectada versus inicio cribado mediante prueba NAT. <input type="checkbox"/> Cuarentena de los productos de las donaciones efectuadas en la región afecta en los 14 días previos hasta realización de prueba NAT a partir de seroteca. <input type="checkbox"/> Hemovigilancia post-donación.
Nivel 3	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Formación del personal sanitario. <input type="checkbox"/> Anamnesis específica durante la entrevista médica. <input type="checkbox"/> Reunión de la comisión de seguimiento. <input type="checkbox"/> Cribado de todas las donaciones obtenidas en zona afectada mediante prueba NAT. <input type="checkbox"/> Inactivación de todas las unidades de plasma y plaquetas obtenidas a partir de donaciones en la zona afectada. <input type="checkbox"/> No uso de los CH obtenidos de donaciones en zonas afectadas para población sensible: gestantes, pacientes oncohematológicos, inmunodeprimidos, prematuros, recién nacidos y niños. <input type="checkbox"/> Hemovigilancia post-donación.
Nivel 4	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Formación del personal sanitario. <input type="checkbox"/> Anamnesis específica durante la entrevista médica. <input type="checkbox"/> Reunión de la comisión de seguimiento. <input type="checkbox"/> Cribado de todas las donaciones obtenidas en zona afectada mediante prueba NAT. <input type="checkbox"/> Inactivación de todas las unidades de plasma y plaquetas obtenidas a partir de donaciones en la zona afectada. <input type="checkbox"/> No uso de los CH obtenidos de donaciones en zonas afectadas para población sensible: gestantes, pacientes oncohematológicos, inmunodeprimidos, prematuros, recién nacidos y niños. <input type="checkbox"/> Cuarentena de los CH obtenidos en zona afectada hasta que reanalicemos al donante o realicemos de nuevo la anamnesis. <input type="checkbox"/> Uso de repelentes por el personal sanitario. <input type="checkbox"/> Hemovigilancia post-donación.
Nivel 5	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Formación del personal sanitario. <input type="checkbox"/> Anamnesis específica durante la entrevista médica. <input type="checkbox"/> Reunión de la comisión de seguimiento. <input type="checkbox"/> Cribado de todas las donaciones obtenidas en zona afectada mediante prueba NAT. <input type="checkbox"/> Inactivación de todas las unidades de plasma y plaquetas obtenidas a partir de donaciones en la zona afectada. <input type="checkbox"/> Cuarentena de los CH hasta que reanalicemos al donante o realicemos de nuevo la anamnesis. <input type="checkbox"/> Importación de CH desde otras regiones de España no afectadas (uso preferente para población sensible: gestantes, pacientes oncohematológicos, inmunodeprimidos, prematuros, recién nacidos y niños)... <input type="checkbox"/> Uso de repelentes por el personal sanitario. <input type="checkbox"/> Hemovigilancia post-donación.

Hemovigilancia post-donación

Es imprescindible disponer de un sistema sólido de hemovigilancia, que permita la identificación y retirada de aquellos componentes sanguíneos obtenidos a partir de donantes con resultados positivos y/o el bloqueo de aquellos componentes obtenidos de donantes con sintomatología compatible con la infección por el arbovirus. Como norma general, si el donante presenta un resultado positivo en los 14 días posteriores a la donación se procederá a la destrucción de los componentes sanguíneos obtenidos a partir de la misma. Si el donante presenta sintomatología compatible, se procederá al bloqueo de los productos hasta que se complete el estudio del posible caso. Únicamente se dará salida a los productos si se ha podido excluir por completo la infección. Todo caso que implique la destrucción de los componentes sanguíneos deberá ser comunicado al sistema nacional de Hemovigilancia a través del portal del Ministerio de Sanidad.

Estudios de trace-back

En el supuesto de casos confirmados o probables de transmisión de arbovirus a través de la transfusión de componentes sanguíneos obtenidos en el Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana, se realizará el estudio de los receptores de los otros componentes sanguíneos (si los hubiere) obtenidos a partir de la misma donación. Para ello, se identificará a los centros receptores de los componentes y se comunicará la incidencia al responsable del servicio de transfusión.

Referencias

1. Kleinman S. Pathogen inactivation: emerging indications. *Curr Opin Hematol*. 2015;22(6):547-553.
2. Callén L. Inactivación de patógenos en componentes sanguíneos. XXI Congreso Nacional de la SETS. Simposio S10. [online] Disponible en: <http://www.sets.es/index.php/cursos/biblioteca-virtual/congresos-1/congreso-2010/210-ponencias-12-de-junio/file> [Acceso 10 febrero 2022].
3. Go YY, Balasuriya UB, Lee CK. Zoonotic encephalities caused by arboviruses: transmission and epidemiology of alphaviruses and flaviviruses. *Clin Exp Vaccine Res*. 2014;3(1):58-77.
4. Giménez-Richarte Á, de Salazar MO, Arbona C, et al. Prevalence of Chikungunya, Dengue and Zika viruses in blood donors: a systematic literature review and meta-analysis. *Blood Transfus*. 2022;20(4):267-280.
5. Giménez-Richarte Á, Ortiz de Salazar MI, Giménez-Richarte MP, et al. Transfusion-transmitted arboviruses: Update and systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022;16(10):e0010843. Published 2022 Oct 6.
6. Pérez Carrillo JA. Tecnologías de reducción de patógenos: una alternativa en la seguridad transfusional. Grupo Cooperativo Iberoamericano de Medicina Transfusional. [online] Disponible en: <https://gciamt.org/wp-content/uploads/2020/05/PRT-GCIAMT-Jose%CC%81-Arnulfo-Pe%CC%81rez-Feb-2020-1.pdf> [Acceso 10 febrero 2022].
7. Unpublished. Giménez-Richarte Á, Ortiz de Salazar MI, Giménez-Richarte MP, et al. Pathogen reduction technologies to prevent transfusion-transmissible arboviruses: a systematic review and meta-analysis.
8. Laboratorio de Entomología y Control de Plagas, Universitat de València. Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública. Detección de mosquito tigre (*Aedes albopictus*) en la Comunidad Valenciana. [online] Disponible en: https://www.san.gva.es/documents/151311/8799344/mapa_mosquito_tigre_CAS.pdf [Acceso el 29 noviembre 2022]
9. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). *Hyalomma marginatum* - current known distribution: March 2021. [online] Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hyalomma-marginatum-current-known-distribution-march-2021> [Acceso el 29 noviembre 2022]
10. Vairo F, Mammone A, Lanini S, et al. Local transmission of chikungunya in Rome and the Lazio region, Italy. *PLoS One*. 2018;13(12):e0208896. Published 2018 Dec 21.
11. Martínez Yoldi MJ, Pérez Ruiz M, Sánchez-Seco Fariñas MP, et al. Diagnóstico microbiológico de las principales arbovirosis importadas y autóctonas. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Procedimientos en Microbiología Clínica. 2020. Disponible online en: <https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimiento68.pdf> [Acceso el 22/11/2022]

Anexo 1 – Pruebas microbiológicas disponibles para el cribado de arbovirus

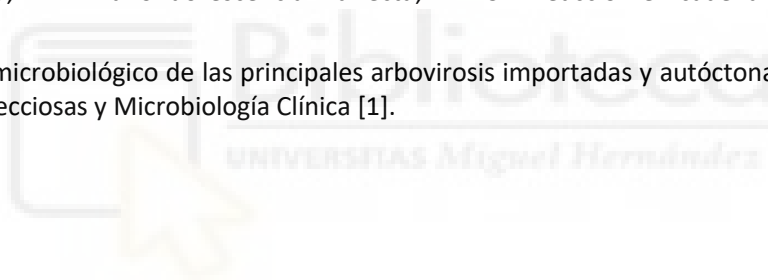
Tabla 1. Principales métodos comerciales para el diagnóstico de arbovirosis en el ser humano

Arbovirus	Tipo de prueba	Casa comercial
<i>Detección individual de arbovirus</i>		
Virus del Nilo Occidental	ELISA (IgM/IgG)	Focus, Panbio, Euroimmun, InBios, Vector-best,
	IFI (IgM/IgG)	Panbio, Euroimmun
	CLIA (IgM/IgG)	Vircell
	RT-PCR a tiempo real (genoma)	CerTest, Altona, Vivantis, Fast-Track Diagnostics
Virus de la Toscana	ELISA (IgM/IgG)	Diesse
	Inmunoblot (IgM/IgG)	Mikrogen
	RT-PCR a tiempo real (panel múltiple)	Vitro S.A.
Virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo	ELISA (IgM/IgG, antígeno)	Vector-best
	IFI (IgG/IgM, proteínas GPC/N)	Euroimmun
	RT-PCR a tiempo real (genoma)	CerTest, Altona, Vivantis
Virus Chikungunya	ELISA (IgM, IgM/IgG,	Panbio/Abbott, Euroimmun, InBios, Diesse, Vircell
	ICT (IgM)	Panbio/Abbott
	IFI (IgM/IgG)	Euroimmun
	CLIA (IgM/IgG)	Vircell
	RT-PCR a tiempo real (genoma)	CerTest, Altona, Vivantis
Virus Mayaro	ELISA (IgM/IgG)	Euroimmun
	RT-PCR a tiempo real (genoma)	CerTest
Virus del Dengue	ELISA (NS1, IgM, IgG, IgM/IgG)	Panbio/Abbott, Biorad, InBios, Focus, Euroimmun, Vircell
	ICT (IgM/IgG/NS1)	Panbio/Abbott, Standard Diagnostics, SD Biosensor, Nal von Minden
	IFI (IgM/IgG)	Euroimmun
	CLIA (IgM/IgG)	Vircell
	RT-PCR a tiempo real (genoma)	Altona, CerTest, Vivantis
Virus Zika	ELISA (IgM, IgM/IgG)	Euroimmun, InBios, Vircell
	IFI (IgM/IgG)	Euroimmun
	CLIA (IgM/IgG)	Vircell
	RT-PCR a tiempo real (genoma)	Euroimmun, CerTest, Altona, Vivantis
Virus de la fiebre del valle del Rift	IFI (IgM/IgG)	Euroimmun
Virus Sindbis	IFI (IgM/IgG)	Euroimmun
Virus de la encefalitis japonesa	ELISA (IgM/IgG)	Euroimmun, InBios
	IFI (IgM/IgG)	Euroimmun
	RT-PCR a tiempo real (genoma)	CerTest, Vivantis, Fast-Track Diagnostics
Virus Usutu	ELISA (IgG)	Euroimmun
Virus de la encefalitis transmitida por garrapatas	ELISA (IgM, IgM/IgG, antígeno)	Euroimmun, Serion, Progen, R-Biopharm, Reagena, Siemens, IBL, Vector-best

	IFI (IgM/IgG)	Euroimmun
	CLIA (IgM/IgG)	Vircell
	RT-PCR a tiempo real (genoma)	Vector-best, CerTest
Virus de la fiebre amarilla	IFI (IgM/IgG)	Euroimmun
	RT-PCR a tiempo real (genoma)	CerTest, Altona, Genekam, Genesig, Vivantis, PCRmax, Fast-Track Diagnostics
<i>Detección de múltiples arbovirus</i>		
Virus del Dengue, virus Zika y virus Chikungunya	Inmunoblot (IgM/IgG)	Mikrogen
	IFI (IgM/IgG)	Vircell
	RT-PCR a tiempo real (genoma)	Roche, Biorad, CerTest, Genesig, Fast-Track Diagnostics
Virus Zika, virus del Dengue, virus Chikungunya, virus del Nilo Occidental, virus de la fiebre amarilla y virus Mayaro	RT-PCR a tiempo real (genoma)	CerTest
<i>Otros:</i> Panel arbovirus (Focus – IFI), diversos paneles arbovirus y flavivirus (Euroimmun – IFI).		

CLIA: inmunoensayo quimioluminiscente; ELISA: ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas; ICT: inmunocromatografía; IFI: inmunofluorescencia indirecta; RT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa

Fuente: Diagnóstico microbiológico de las principales arbovirosis importadas y autóctonas. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica [1].



[1]. Yoldi MJ, Ruiz M, Fariñas MP et al. Diagnóstico microbiológico de las principales arbovirosis importadas y autóctonas. Procedimientos en Microbiología Clínica. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2020.

Virus del Dengue

El virus del Dengue es un flavivirus perteneciente a la familia taxonómica *Flaviviridae*. Se han documentado cuatro serotipos: DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4. Al igual que el virus Chikungunya, el virus Zika o el virus de la fiebre amarilla, se transmite a través de la picadura de mosquitos del género *Aedes*, habitualmente de la especie *Aedes Aegypti* y, en menor grado, de la especie *Aedes Albopictus* (comúnmente conocido como mosquito tigre). Es el principal arbovirus a nivel mundial en términos de morbimortalidad. Su periodo de incubación habitual se sitúa entre los 4 y 7 días, aunque puede oscilar entre los 3 y 10 días. La clasificación clínica del Dengue divide casos con o sin signos de alarma y dengue severo (incluyendo el dengue hemorrágico-síndrome de shock por dengue). Las primeras grandes epidemias se remontan a la década de 1870. En la actualidad, la enfermedad es endémica en más de 100 países de África, América, el Mediterráneo oriental, el Sudeste Asiático y el Pacífico occidental; solo en 2015, se notificaron más de 3,2 millones de casos en las Américas, el Sudeste Asiático y el Pacífico occidental. En Europa se notificaron hasta 11 casos de transmisión local en 2019 y, en el año 2022, se han documentado más de 60 casos en el sur de Francia.

¿Por qué es una amenaza para la seguridad transfusional? Por tres motivos principales:

1. Por la instauración del vector en nuestro medio: *Aedes albopictus* se encuentra establecido casi en la totalidad de la Comunidad Valenciana, con excepción de zonas del interior de Valencia y Castellón.
2. Se han detectado altas tasas de prevalencia de RNA en el cribado de donantes de sangre durante brotes epidémicos: se han publicado tasas de hasta el 5.5% en Arabia Saudí (2015-16) o el 2.3% en Madeira, Portugal (2012-13). Estaríamos ante donantes asintomáticos, con potencialidad para transmitir el virus a través de la transfusión.
3. Se ha notificado la transmisión a través de la transfusión de componentes sanguíneos de hasta un total de 18 casos de virus del Dengue.



¿Qué medidas podemos tomar en el Centro de Transfusión para garantizar la seguridad transfusional si se notifican casos o ante un brote epidémico?

Las siguientes medidas se aplicarán según se *comunique* desde la dirección del centro

1. Exclusión para la donación de sangre y/o componentes durante 28 días de los posibles donantes que han visitado una zona donde se han notificado casos.
2. Supresión de las colectas en zona de riesgo.
3. Formación específica a todo el personal sanitario
4. Información a donantes mediante medios de comunicación, redes sociales, etcétera.
5. Anamnesis específica durante la entrevista médica sobre sintomatología característica de la infección por el virus del Dengue.
6. Comunicación al donante de que debe contactar con el Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana en los 14 días posteriores a la donación en el caso de que sufra sintomatología compatible con la infección por el virus del Dengue.
7. Cribado del virus del Dengue, preferiblemente mediante pruebas tipo NAT.
8. Técnicas de inactivación de patógenos aplicadas a unidades de plasma y a componentes plaquetarios.
9. Distintos tipos de cuarentena de los componentes sanguíneos.
10. Refuerzo del sistema de hemovigilancia: estudios de look-back y estudios de trace-back.
11. Tras la infección por el virus del Dengue, se excluirá al donante por un periodo de 120 días desde la curación.

Virus del Nilo Occidental (West Nile virus)

El virus del Nilo Occidental (VNO) o West Nile virus es un flavivirus perteneciente a la familia taxonómica *Flaviviridae*. Se transmite al ser humano desde su reservorio animal (las aves) mediante artrópodos, en este caso, mosquitos, principalmente del género *Cúlex*. Los mamíferos, principalmente el ser humano y el caballo, son hospedadores accidentales. El VNO se encuentra en todos los continentes excepto en la Antártida. En las regiones templadas y subtropicales, la mayoría de las infecciones se presentan en verano o principios de otoño. Desde los años noventa, la incidencia más extensa de enfermedad neuroinvasiva por el VNO se ha registrado en América del Norte, Europa y Oriente Medio, causando un problema de salud pública. El periodo de incubación es de 3-15 días, aunque puede extenderse hasta 21 días. La mayoría de las infecciones por el VNO en los seres humanos son asintomáticas; sólo entre un 20% y un 40% desarrollan infección clínica. La gran mayoría son leves y el cuadro clínico más habitual es un síndrome pseudogripal con síntomas inespecíficos como fiebre, mialgia, fatiga, malestar general, náuseas y vómitos; no obstante, en unos pocos casos (<1%), la infección se manifiesta como enfermedad neuroinvasiva. La enfermedad neuroinvasiva engloba tres síndromes: meningitis, encefalitis y parálisis flácida aguda.

¿Por qué es una amenaza para la seguridad transfusional? Por tres motivos principales:

1. Por la extensa diseminación del vector en nuestro medio: el mosquito de la especie *Cúlex pipiens* está establecido en la totalidad de la Comunidad Valenciana.
2. Prevalencia de RNA de virus del Nilo Occidental en el cribado de donantes de sangre: en EE.UU. en el año 2020 se detectaron un total de 147 casos. Estaríamos ante donantes asintomáticos, con potencialidad para transmitir el virus a través de la transfusión.
3. Se ha notificado la transmisión a través de la transfusión de componentes sanguíneos de hasta un total de 42 casos de virus del Nilo Occidental. Aunque la mayoría (38 de 42 casos), en EE.UU.



¿Qué medidas podemos tomar en el Centro de Transfusión para garantizar la seguridad transfusional si se notifican casos o ante un brote epidémico?

Las siguientes medidas se aplicarán según se *comunique* desde la dirección del centro

1. Exclusión para la donación de sangre y/o componentes durante 28 días de los posibles donantes que han pernoctado en una zona donde se han notificado casos.
 2. Supresión de las colectas en zona de riesgo.
 3. Formación específica a todo el personal sanitario
 4. Información a donantes mediante medios de comunicación, redes sociales, etcétera.
 5. Anamnesis específica durante la entrevista médica sobre sintomatología característica de la infección por el virus del Nilo Occidental.
 6. Comunicación al donante de que debe contactar con el Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana en los 14 días posteriores a la donación en el caso de que sufra sintomatología compatible con la infección por el virus del Nilo Occidental.
 7. Cribado del virus del Nilo Occidental, preferiblemente mediante pruebas tipo NAT.
 8. Técnicas de inactivación de patógenos aplicadas a unidades de plasma y a componentes plaquetarios.
 9. Distintos tipos de cuarentena de los componentes sanguíneos.
 10. Refuerzo del sistema de hemovigilancia: estudios de look-back y estudios de trace-back.
 11. Tras la infección por el virus del Nilo Occidental, se excluirá al donante por un periodo de 120 días desde la curación.
-

Virus Chikungunya

El virus Chikungunya es un alphavirus perteneciente a la familia taxonómica *Togaviridae*. Al igual que el virus del Dengue, el virus Zika o el virus de la fiebre amarilla, se transmite a través de la picadura de mosquitos del género *Aedes*: *Aedes Aegypti*, *Aedes Albopictus* (comúnmente conocido como mosquito tigre). Su periodo de incubación habitual se sitúa entre los 4 y 7 días, aunque puede oscilar entre los 1 y 12 días. El cuadro clínico se caracteriza por la aparición repentina de fiebre, escalofríos, cefalalgia, anorexia, conjuntivitis, lumbalgia y/o artralgias graves. En algunos pacientes, la afectación articular se cronifica. La enfermedad fue descrita por primera vez durante un brote en el sur de Tanzania en 1952, y actualmente se la ha identificado en Asia, África, Europa y, desde finales de 2013, en las Américas. En agosto del 2007, se notificaron los primeros casos autóctonos de la enfermedad en Europa, en la región italiana de Emilia Romagna. Desde entonces se han producido distintos brotes en el continente europeo. En España, aún no se han notificado casos autóctonos.

¿Por qué es una amenaza para la seguridad transfusional? Por tres motivos principales:

1. Por la instauración del vector en nuestro medio: *Aedes albopictus* se encuentra establecido casi en la totalidad de la Comunidad Valenciana, con excepción de zonas del interior de Valencia y Castellón.
2. Se han detectado altas tasas de prevalencia de RNA en el cribado de donantes de sangre durante brotes epidémicos: se han publicado tasas de hasta el 1,9 % en Puerto Rico (2014) o el 1.0 % en Tailandia (2009). Estaríamos ante donantes asintomáticos, con potencialidad para transmitir el virus a través de la transfusión.
3. Aunque aún no se han notificado casos de transmisión de virus Chikungunya a través de la transfusión de componentes, sí se han descrito casos de transmisión a través de otros mecanismos no vectoriales: a través del contacto accidental con sangre de un paciente y transmisión materno-fetal.



¿Qué medidas podemos tomar en el Centro de Transfusión para garantizar la seguridad transfusional si se notifican casos o ante un brote epidémico?

Las siguientes medidas se aplicarán según se *comunique* desde la dirección del centro

1. Exclusión para la donación de sangre y/o componentes durante 28 días de los posibles donantes que han visitado una zona donde se han notificado casos.
2. Supresión de las colectas en zona de riesgo.
3. Formación específica a todo el personal sanitario
4. Información a donantes mediante medios de comunicación, redes sociales, etcétera.
5. Anamnesis específica durante la entrevista médica sobre sintomatología característica de la infección por el virus Chikungunya.
6. Comunicación al donante de que debe contactar con el Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana en los 14 días posteriores a la donación en el caso de que sufra sintomatología compatible con la infección por el virus Chikungunya.
7. Cribado del virus Chikungunya, preferiblemente mediante pruebas tipo NAT.
8. Técnicas de inactivación de patógenos aplicadas a unidades de plasma y a componentes plaquetarios.
9. Distintos tipos de cuarentena de los componentes sanguíneos.
10. Refuerzo del sistema de hemovigilancia: estudios de look-back y estudios de trace-back.
11. Tras la infección por el virus Chikungunya, se excluirá al donante por un periodo de 120 días desde la curación.

Virus Zika

El virus Zika es un flavivirus perteneciente a la familia taxonómica Flaviviridae. Al igual que el virus del Dengue, el virus Chikungunya o el virus de la fiebre amarilla, se transmite a través de la picadura de mosquitos del género *Aedes*: *Aedes Aegypti*, *Aedes Albopictus* (comúnmente conocido como mosquito tigre) o *Aedes Africanus*. Su periodo de incubación habitual se sitúa entre los 2 y 12 días. El 80% de las personas infectadas permanecen asintomáticas. En los casos sintomáticos, la presentación aguda es inespecífica, con síntomas como fiebre, artralgia y exantema. La infección también se ha relacionado con la aparición de microcefalia en recién nacidos (síndrome de Zika congénito) y con una presentación neurológica de tipo Guillain-Barré. Durante décadas, se prestó poca atención a este virus, ya que sólo provocaba casos aislados en el sudeste asiático y en África. Sin embargo, en 2007 se registró un gran brote epidémico en la isla de Yap (Micronesia), y en los años 2015 - 2016 se produjo otro gran brote en América. En 2019, se notificaron los dos primeros casos de transmisión autóctona en Europa (Francia). En España, aún no se han notificado casos autóctonos.

¿Por qué es una amenaza para la seguridad transfusional? Por tres motivos principales:

1. Por la instauración del vector en nuestro medio: *Aedes albopictus* se encuentra establecido casi en la totalidad de la Comunidad Valenciana, con excepción de zonas del interior de Valencia y Castellón.
2. Se han detectado altas tasas de prevalencia de RNA en el cribado de donantes de sangre durante brotes epidémicos: se han publicado tasas de hasta el 2.8% en la Polinesia Francesa (2013-14) o el 2.7% en Brasil (2015-16). Estaríamos ante donantes asintomáticos, con potencialidad para transmitir el virus a través de la transfusión.
3. Se ha notificado la transmisión a través de la transfusión de componentes sanguíneos de hasta un total de 3 casos de virus Zika.



¿Qué medidas podemos tomar en el Centro de Transfusión para garantizar la seguridad transfusional si se notifican casos o ante un brote epidémico?

Las siguientes medidas se aplicarán según se *comunique* desde la dirección del centro

1. Exclusión para la donación de sangre y/o componentes durante 28 días de los posibles donantes que han visitado una zona donde se han notificado casos.
 2. Supresión de las colectas en zona de riesgo.
 3. Formación específica a todo el personal sanitario
 4. Información a donantes mediante medios de comunicación, redes sociales, etcétera.
 5. Anamnesis específica durante la entrevista médica sobre sintomatología característica de la infección por el virus Zika.
 6. Comunicación al donante de que debe contactar con el Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana en los 14 días posteriores a la donación en el caso de que sufra sintomatología compatible con la infección por el virus Zika.
 7. Cribado del virus Zika, preferiblemente mediante pruebas tipo NAT.
 8. Técnicas de inactivación de patógenos aplicadas a unidades de plasma y a componentes plaquetarios.
 9. Distintos tipos de cuarentena de los componentes sanguíneos.
 10. Refuerzo del sistema de hemovigilancia: estudios de look-back y estudios de trace-back.
 11. Tras la infección por el virus Zika, se excluirá al donante por un periodo de 120 días desde la curación.
-

Virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo

El virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo (FHCC) es un virus del género *Nairovirus* (familia *Bunyaviridae*) transmitido por la picadura de una garrapata infectada, principalmente del género *Hyalomma*, especie *Hyalomma marginatum*, o por contacto con la sangre y los tejidos de ganado infectado. La transmisión de persona a persona puede producirse por el contacto con fluidos, sangre, o excreciones de pacientes sintomáticos o por fómites. La duración del periodo de incubación depende del modo de contagio del virus. Después de la picadura de garrapata, la fase de incubación es generalmente de 1 a 3 días, con un máximo de 9 días. Los síntomas son inespecíficos y comienzan de forma súbita, en forma de fiebre, mialgias, mareo, dolor y rigidez de cuello, lumbalgia, cefalea, irritación de ojos y fotofobia. El cuadro puede evolucionar con deterioro del estado de consciencia, hepatomegalia, insuficiencia hepática y/o renal y fenómenos hemorrágicos. La tasa de mortalidad asociada a la FHCC es de aproximadamente un 30%. La FHCC es endémica en África, los Balcanes, Oriente Medio y Asia. En España, desde el año 2016, se han detectado casos autóctonos en las comunidades autónomas de Extremadura, Castilla y León y Madrid.

¿Por qué es una amenaza para la seguridad transfusional? Por tres motivos principales:

1. Por la instauración del vector en nuestro medio: la garrapata de la especie *Hyalomma marginatum* se encuentra establecido en la provincia de Alicante.
2. Se han detectado altas tasas de prevalencia de RNA en el cribado de donantes de sangre: 0,6 a 1,2% en donantes de sangre de Castilla y León. Estaríamos ante donantes asintomáticos, con potencialidad para transmitir el virus a través de la transfusión.
3. Aunque aún no se ha notificado ningún caso de transmisión de virus de la FHCC a través de la transfusión de componentes sanguíneos, sí se han notificado múltiples casos por otros mecanismos de transmisión no vectoriales: más de 150 casos de transmisión nosocomial por contacto con sangre u otros fluidos y transmisión materno-fetal.



¿Qué medidas podemos tomar en el Centro de Transfusión para garantizar la seguridad transfusional si se notifican casos o ante un brote epidémico?

Las siguientes medidas se aplicarán según se *comunique* desde la dirección del centro

1. Exclusión para la donación de sangre y/o componentes durante 28 días de los posibles donantes que han sido picados por garrapatas y/o que han realizado actividades en una zona donde se han notificado casos.
 2. Formación específica a todo el personal sanitario
 3. Información a donantes mediante medios de comunicación, redes sociales, etcétera.
 4. Anamnesis específica durante la entrevista médica sobre sintomatología característica de la infección por el virus FHCC y sobre el antecedente de picaduras por garrapata y la realización de actividades de riesgo (senderismo, caza, trabajo u ocio en el medio rural, etcétera).
 5. Comunicación al donante de que debe contactar con el Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana en los 14 días posteriores a la donación en el caso de que sufra sintomatología compatible con la infección por el virus de la FHCC.
 6. Cribado del virus de la FHCC, preferiblemente mediante pruebas tipo NAT.
 7. Técnicas de inactivación de patógenos aplicadas a unidades de plasma y a componentes plaquetarios.
 8. Distintos tipos de cuarentena de los componentes sanguíneos.
 9. Refuerzo del sistema de hemovigilancia: estudios de look-back y estudios de trace-back.
 12. Tras la infección por el virus de la FHCC, el donante será excluido de forma definitiva.
-

