



Virus emergentes de importancia en Medicina Transfusional: Paradigmas, hitos, aprendizajes

Blejer, Jorgelina L.*

Resumen

Las infecciones emergentes juegan un papel importantísimo en Medicina Transfusional.

La experiencia con HIV puso en evidencia la necesidad de actuar rápidamente. La lentitud en la respuesta de los Bancos de Sangre y la falta de un liderazgo en la adopción de medidas preventivas dieron lugar a una transmisión importante por vía transfusional.

En cuanto a las hepatitis postransfusionales NANB, aprendimos las lecciones acerca de las pruebas subrogantes. Sin embargo, la respuesta para prevenir la transmisión de HCV fue lenta porque la comunidad científica estaba focalizada en la transmisión de HIV.

En el caso del XMRV, la presión ejercida por la comunidad fue muy importante. Se formaron grupos multidisciplinarios de expertos que realizaron gran cantidad de estudios y la respuesta ocurrió rápidamente, aunque al poco tiempo se demostró que este patógeno no era relevante para la Medicina Transfusional.

Con respecto al WNV, la familiaridad con los modelos desarrollados por el CDC para estimar los riesgos y las lecciones aprendidas por las experiencias con HIV y HCV facilitaron una respuesta rápida y se implementaron medidas rápidamente para minimizar el riesgo de transmisión por vía transfusional.

Se abrió un nuevo paradigma: la importancia de considerar los riesgos de transfusión que pueden derivar de agentes que causan viremias breves, usualmente asintomáticas, pero con el potencial de generar brotes estacionales de alta incidencia. La respuesta a la amenaza con WNV fue rápida, apropiada y exitosa.

Las nuevas herramientas de biología molecular han permitido el aislamiento de numerosos gérmenes emergentes y lo seguirán haciendo en el futuro. Estar alertas ante nuevos patógenos de potencial importancia es nuestra responsabilidad.

Summary

Emerging infections play an extremely important role in Transfusion Medicine.

Experience with HIV highlighted the necessity to act quickly. The slow Blood Banks response and the lack of leadership in the adoption of preventive measures resulted in a significant transfusional transmission.

Regarding the post-transfusion NANB hepatitis, we have learned the lessons about the surrogate tests. However, the response to prevent HCV transmission was slow given that the scientific community was focused on HIV transmission.

In the case of XMRV, pressure from the community was extremely important. Multidisciplinary groups of experts who conducted many studies were formed and the answer came quickly, but soon it was proved that this pathogen was not relevant to Transfusion Medicine.

With respect to WNV, familiarity with the models developed by the CDC to estimate the risks and lessons learned from experiences with HIV and HCV facilitated a quick response, and measures were quickly implemented to minimize the risk of transmission by transfusion.

A new paradigm came up: the importance of considering the risks of transfusion that may result from agents that cause brief, usually asymptomatic viremia, but with the potential to generate high incidence seasonal outbreaks of viral loads. The response to the threat with WNV was rapid, appropriate and successful.

The new tools of molecular biology have allowed the isolation of many emerging germs and will continue to do so in the future. Being alert to new pathogens of potential importance is our responsibility.

*Responsable del Departamento Infecciones Transmisibles por Transfusión. Centro Regional de Hemoterapia. Fundación Hemocentro Buenos Aires.

Las enfermedades infecciosas constituyeron un serio problema a lo largo de la historia de la humanidad. El conocimiento científico hizo posible la adopción de medidas cada vez más complejas que permitieron su control. Sin embargo, en los últimos años, han aparecido nuevas enfermedades infecciosas o resurgido otras, las cuales son responsables del 33% de la mortalidad en países en vías de desarrollo.

En este artículo se describirán inicialmente las generalidades de las infecciones emergentes y la importancia de las mismas en Medicina Transfusional. Luego, una breve reseña de dos hitos importantísimos como lo fueron la diseminación mundial de HIV y las hepatitis postransfusionales no A no B. En un siguiente paso, abordaremos lo sucedido con el gammaretrovirus XMRV, como ejemplo de uno de los tantos patógenos que se creyeron de importancia en nuestro medio y posteriormente se demostró su falta de relevancia. Por último, discutiremos acerca de los arbovirus, su importancia en la salud humana y en Medicina Transfusional, principalmente para Virus del Oeste del Nilo y Dengue y más brevemente Chikunguya y Fiebre Amarilla.

A lo largo del desarrollo de estos temas analizaremos las enseñanzas de la emergencia de HIV y HCV para mejorar la seguridad transfusional y estar prevenidos frente a la aparición de nuevos agentes diferenciando a los que carecen de relevancia.

Infecciones emergentes

Se define a una infección como emergente, a aquella en la cual la incidencia en humanos se ha incrementado dentro de las últimas dos décadas o se incrementará en un futuro cercano.

Una infección emergente puede darse a partir de la evolución de un organismo existente o por la diseminación de uno nuevo. Además, puede ocurrir que se deba al reconocimiento de una infección que ha estado presente en la población pero no era detectada, o al conocimiento de que una enfermedad establecida tiene un origen infeccioso. Por último, puede originarse como resultado de la reaparición de una infección conocida.

El concepto de emergencia está identificado generalmente bajo tres circunstancias epidemiológicas y/o clínicas:

- Una nueva entidad clínica.
- Reparación inesperada de una enfermedad conocida.
- Identificación de un nuevo agente.

Una nueva entidad clínica: El mecanismo más dramático es la aparición de una infección humana completamente nueva.

Este fue la situación con HIV, descrito a principios de la década del '80^{1,2}, la nueva variante de Creutzfeldt-Jakob, en adultos jóvenes en el Reino Unido a mediados de los '90³ y el SARS originado en el 2003 en China, con posterior diseminación a 37 países⁴.

Reaparición inesperada de una enfermedad conocida: son enfermedades que repentinamente exhiben una incidencia aumentada en un área geográfica. Un ejemplo clásico es el brote de cólera originado a principios de los '90 después de casi un siglo de ausencia⁵.

Por otra parte, no puede dejar de mencionarse en esta categoría a los arbovirus, acerca de los cuales nos referiremos posteriormente con más detalle, señalando la epidemia de Dengue debida a la expansión global de *Aedes albopictus*⁶ y el virus Chikunguya, identificado originalmente en Tanzania en 1952 y responsable de varios brotes en África y Asia entre 2005 y 2007, con una epidemia masiva en la isla de La Reunión en 2006⁷. Sin embargo, el caso más importante en este grupo es el Virus del Oeste del Nilo, el cual desde su introducción en el hemisferio Occidental en 1999, se ha diseminado en América del Norte, América Central y Sudamérica. Los brotes epidémicos provocaron enfermedad neurológica en miles de pacientes y cientos de muertes⁸.

Identificación de un nuevo agente: en esta categoría están incluidos el HCV⁹, el HHV-8, responsable del Sarcoma de Kaposi¹⁰, los virus HGV¹¹, TTV¹², SEN-V¹³, virus de influenza, con alto nivel de variabilidad viral causada por mutaciones, como la gripe aviar¹⁴, mutantes del HBV¹⁵ y nuevos subtipos de HIV^{16,17}.

Existen varios componentes espaciales y temporales que pueden actuar en conjunto que se han definido como promotores de emergencia, que incluyen tráfico de animales, evolución genética de los microorganismos, factores del huésped, cambios ambientales y sociales, viajes, etc. Asimismo, los agentes infecciosos están capacitados para invadir y adaptarse a nuevos huéspedes o nuevos nichos ecológicos y a desarrollar resistencia a drogas.

La prevención es una de las medidas más eficaces, pero desafortunadamente, muchas veces el agente no es conocido. A pesar de esto, medidas generales como conservación del ecosistema y su biodiversidad contribuyen a reducir la prevalencia de infecciones.

Infecciones emergentes en Medicina Transfusional

Cualquier infección con una fase asintomática tiene la potencialidad de ser transmitida por transfusión, tanto si la fase infecciosa es prolongada (HIV; HBV, HCV, etc.) o corta (WNV, HAV, Parvovirus B19, etc.).

Como primer medida es necesario evaluar la posibilidad de que una infección emergente sea transmisible por vía transfusional. Si es factible que esto ocurra, las autoridades responsables de la salud pública y la comunidad de Medicina Transfusional deben adecuar sus respuestas basándose en la experiencia adquirida durante las últimas tres décadas.

Existe una variedad de formas de reducir el riesgo de transmisión por vía transfusional que incluyen:

- Introducción de criterios específicos de diferimiento de donantes.
- Implementación de pruebas de tamizaje.

□ Limitación en la producción de hemocomponentes que pudieran contener el agente.

□ Interrumpir la colecta de sangre en regiones geográficas específicas donde el agente puede estar propagándose.

□ Aplicación de métodos de reducción de patógenos.

La Asociación Americana de Bancos de Sangre (AABB) crea grupos de trabajo compuestos por especialistas de diversas áreas (infectología, epidemiología, estadística, etc.) con varias finalidades. En el caso de las infecciones emergentes, los grupos se centran en diseñar estrategias destinadas a mejorar la detección temprana de amenazas potenciales y en evaluar riesgos y planes de acción que puedan activarse al identificar un nuevo germen emergente de relevancia en Medicina Transfusional. También es importante la coordinación de la investigación básica para identificar y comprender los riesgos de dichas infecciones y la capacitación de nuevos expertos para realizar estas tareas.

El impacto de una infección emergente en la salud pública está relacionado con su patogenicidad, el riesgo de transmisiones secundarias y la percepción de la comunidad, la cual muchas veces no guarda proporción con la severidad de la infección.

El Comité de Infecciones Transmisibles de la AABB clasificó a las infecciones emergentes para ayudar a médicos clínicos y hemoterapeutas en el reconocimiento y en el manejo de las infecciones emergentes en donantes de sangre y receptores de transfusiones¹⁸.

Sus miembros hicieron una exhaustiva revisión de los patógenos emergentes con riesgo demostrado o potencial de ser transmitidos por vía transfusional en USA y Canadá. El grupo identificó, investigó, documentó y describió con detalle cada agente en un formato estandarizado priorizando la importancia de cada patógeno en cuanto a datos científicos y epidemiológicos y a la percepción pública.

Como resultado de dicha revisión, identificaron 68 agentes infecciosos que fueron descritos en un suplemento de la revista *Transfusion*¹⁸. Dicho estudio muestra que 42 de ellos son virus, 10 son bacterias, 7 parásitos, 6 rickettsias y 3 priones. El Comité asignó la mayor gravedad o riesgo a especies de Babesia, Dengue y vCDJ.

HIV

El HIV es un hito en los agentes emergentes en Medicina Transfusional.

Al comienzo de la década del '80, la diseminación mundial del SIDA modificó el dogma de que las infecciones emergentes tienen lugar sólo en las áreas de bajos recursos.

La enfermedad se reconoció inicialmente como un síndrome de infecciones oportunistas atípicas y sarcoma de Kaposi en hombres que practicaban sexo con hombres, inmigrantes de Haití y consumidores de drogas por vía endovenosa. La etiología no era clara, aun-

que existía la hipótesis de que era causada por un agente infeccioso¹⁹.

El agente se identificó como un retrovirus, conocido hoy como HIV^{1,2}. Posteriormente, se observaron algunos casos en individuos cuyo único riesgo potencial fue una transfusión de sangre²⁰. En marzo del '85 estaba disponible el primer ensayo para detección de anticuerpos anti-HIV y se comenzó a realizar el tamizaje de rutina en donantes de sangre.

La epidemia había comenzado muchos años antes y dado el prolongado período de incubación, sólo en USA, alrededor de 12.000 pacientes fueron infectados por vía transfusional²¹.

A principios de la década del '90 el Departamento de Salud de USA le pidió al Instituto de Medicina que investigara la manera en que el gobierno y el sector privado habían respondido a la epidemia de HIV y su impacto en la seguridad transfusional. Este organismo señaló que las decisiones se hicieron bajo una nube de incertidumbre, que las respuestas fueron reducidas por un conocimiento impreciso e incompleto, sesgos personales e institucionales y fallas en el liderazgo.

La posibilidad de que el SIDA pudiera transmitirse por vía transfusional fue discutida formalmente en diciembre de 1982²², casi 6 meses después de la aparición del primer informe de un paciente hemofílico con infección por *Pneumocystis carinii*.

En enero de 1983, el CDC (Centro para el Control y Prevención de Enfermedades) creó un grupo de trabajo para realizar una revisión acerca de la información existente de SIDA asociado a transfusiones de sangre y derivados²³. Ellos detectaron 6 pacientes con hemofilia y 5 receptores de transfusiones infectados con HIV. Hicieron constar en una declaración que la posibilidad de transmisión parenteral aún no estaba probada y que estaba bajo evaluación la posibilidad de utilizar marcadores subrogantes como por ejemplo anti-HBcore.

Con respecto a las intervenciones para disminuir el riesgo de transmisión por vía transfusional, al principio hubieron muchas dudas en cuanto a preguntar a los donantes acerca de sus preferencias sexuales por considerarlas inapropiadas. En San Francisco se implementó un proceso mediante el cual los donantes podían autoexcluirse respondiendo sí o no a preguntas en bloque sobre riesgos conocidos para SIDA. Luego se comenzó a utilizar en Nueva York el cupón de autoexclusión confidencial, mediante el cual el donante informa si presenta conductas de riesgo.

Cuando estuvo disponible el método para detección de anticuerpos en 1985, estudios de seguimiento demostraron que más del 30% de los donantes positivos para HIV también lo eran para anti-HBcore y que el 90% de los receptores de sangre de donantes infectados con HIV adquirieron la infección²³.

Estudios retrospectivos con los primeros ensayos disponibles de primera generación estimaron que sólo en San Francisco, más de 2.000 receptores fueron infectados con HIV a partir de transfusiones²⁴. Posteriormente se realizaron mejoras en la sensibilidad de las

técnicas para detección de anticuerpos reduciendo el período de ventana y se incorporó en USA la detección de Ag p24. Más adelante se implementaron técnicas de Biología Molecular (NAT) en Europa, USA, Canadá, Australia, etc. El tamizaje por NAT redujo el riesgo residual. En USA, por ejemplo, el mismo es de una unidad infecciosa por cada millón y medio de unidades transfundidas²⁵. De hecho, sólo 6 transmisiones de infecciones por vía transfusional se informaron en ese país desde 1999 al implementar NAT; en ese lapso, se procesaron y distribuyeron de 13 a 17 millones de unidades por año²³. El tamizaje para Ag p24 fue discontinuado posteriormente ya que no se detectaron muestras reactivas confirmadas por este marcador y negativas por NAT²⁵.

La experiencia con la transmisión de HIV por vía transfusional, es un ejemplo de cómo una infección con un agente que tiene un período de incubación asintomático muy largo, se puede diseminar por años antes de su reconocimiento. Los profesionales fueron muy lentos para reconocer la magnitud del problema y para implementar procedimientos adicionales de seguridad.

El HIV, aunque ya no es un virus emergente, está evolucionando constantemente, aparecen nuevas formas recombinantes y hay una preocupación justificada de que existan subtipos emergentes que no sean detectables por las técnicas habituales, como ocurrió con el tipo O^{16,17}.

HCV

La hepatitis viral postransfusional (HPT) fue conocida como la mayor reacción adversa a la transfusión.

Las pruebas en donantes para el HBsAg comenzaron en 1972. El reconocimiento del HAV y el desarrollo de pruebas para el HBV revelaron que gran parte de las HPT no eran debidas a estos dos virus y se denominaron HPT no A no B (HPTNANB)²³.

Recién en 1989, tras muchos esfuerzos, se pudo identificar al HCV como principal agente responsable de las HPTNANB⁹. Ya que los virus de hepatitis no crecen en cultivos, se realizaron investigaciones basadas en inoculación de primates. El HCV fue aislado por clonación en un arduo proceso manual utilizando plasmas en pasajes ciegos en chimpancés infectados con plasmas de HPTNANB⁹.

Previamente al aislamiento del virus, se realizaron estudios muy grandes, prospectivos y multicéntricos, los que revelaron la relación epidemiológica entre los marcadores subrogantes (ALT y anti-HBcore) en donantes y HPTNANB en receptores^{26, 27}. Estos resultados indicaron la utilidad de realización de ensayos de tamizaje con estos marcadores con el objetivo de aumentar la seguridad transfusional.

En 1990 se implementó la detección de anti-HCV en donantes con las pruebas de ELISA de primera generación²⁸, luego se desarrollaron ensayos más sensibles. En 1997 en Alemania y 1999 en USA se incorporó NAT.

Actualmente se estima que el riesgo de transmisión por transfusión de HCV en USA es de 1 por 270.000 de componentes²⁵.

En el año 1995, la evaluación del Instituto Nacional de Salud (NIH) a la utilización de ALT como subrogante, indicó que la medida no fue efectiva en reducir los casos de HPTNANB y que muchas unidades fueron descartadas en forma inespecífica²³. Fue discontinuado el tamizaje por ALT y la de anti-HBcore se mantuvo pero no por su valor como subrogante sino por su capacidad de detección de casos de HBV oculta²³.

La experiencia con HPTNANB nos enseña algunas lecciones acerca de los beneficios y riesgos de las pruebas subrogantes. Aunque estas pruebas fueron muy útiles eliminando donantes potencialmente infecciosos, muchos de ellos fueron excluidos sin ser portadores de HCV, principalmente por la determinación de ALT.

En cuanto a la actuación para prevenir la transmisión de HCV, la respuesta fue lenta porque la comunidad científica estaba focalizada en el HIV, la mayoría de las discusiones sobre pruebas subrogantes no se centraron en la necesidad de proteger a los pacientes, sino sobre el impacto potencial del diferimiento de donantes y en la disponibilidad de sangre.

XMRV

La infección con gammaretrovirus en humanos, lleva a una importante viremia y puede inducir tumores sólidos, disfunción inmunológica y desórdenes neurológicos.

La revista Science, en Octubre de 2009, publicó un trabajo en el cual el gammaretrovirus XMRV, que había sido descrito previamente en tejido de cáncer de próstata^{29,30} fue detectado en células sanguíneas de pacientes con síndrome de fatiga crónica (CFS)³¹.

Los autores informaron que se detectó XMRV no sólo en el 67% de los pacientes con CFS, sino también en casi el 4% de los controles sanos. La infección por XMRV podía verse en células mononucleares de sangre periférica y en plasma. Por lo tanto, postularon la posibilidad de que la infección por XMRV contribuya a la patogénesis de CFS y posibilidad de su transmisión por transfusión³².

En respuesta a esta infección emergente potencial se establecieron dos grupos colaborativos, uno integrado por la "AABB Interorganizational Task Force" y otro denominado SRWG: "DHHS/NHLBI Blood XMRV Scientific Research Working Group". El primero trabajó sobre el manejo del riesgo y el segundo se encargó del diseño y coordinación de los estudios de investigación para evaluar si XMRV constituía una amenaza a la seguridad transfusional.

Los grupos de trabajo se crearon dentro de los 60 días de la publicación del artículo de la revista Science para revisar los datos disponibles, recomendar acciones para mitigar los riesgos potenciales de la transmisión por transfusión y advertir a la AABB sobre cómo informar a donantes, receptores, médicos y el público

en general acerca de los riesgos transfusionales de XMRV³³.

Posteriormente, comenzaron a aparecer los primeros datos discordantes con respecto a los hallazgos anteriores, con respecto a la asociación de infección por XMRV con CSF y cáncer de próstata. Erlwein y col.³⁴ y Groom y col.³⁵ no pudieron detectar secuencias de XMRV en 186 y 170 pacientes con CFS respectivamente en el Reino Unido. Lo mismo ocurrió en Holanda con 76 pacientes y 69 controles³⁶. Tampoco se encontró evidencia de infección por XMRV en USA en 51 pacientes con CSF ni sus 56 controles³⁷.

La "Task Force" postuló varias razones para los resultados discordantes, incluyendo diferencias poblacionales en distintas regiones, ensayos no validados, diferentes definiciones de CFS y contaminación de laboratorio^{38,39}.

Ante la falta de datos consistentes, la AABB adoptó una política de precaución y aconsejó a los donantes un autodiferimento ante CFS actual o pasado³³.

A medida que surgieron más datos que evidenciaban probable contaminación de los reactivos, entre ellos el estudio de 61 muestras que resultaron negativas, aunque previamente fueron notificadas como reactivas⁴⁰, la "Task Force" concluyó que no había evidencia de riesgo transfusional para XMRV.

Simmons y col. revisaron cuatro estudios de asociaciones potenciales de transfusión y cáncer⁴¹. Por otra parte, el SRWG, revisó la literatura y los conocimientos epidemiológicos acerca de asociación potencial a cáncer de próstata y CFS en receptores de transfusiones, los cuales no revelaron asociación. Además, Dodd y col. no encontraron evidencia de infección por XMRV en 17.249 donantes, ni en 939 receptores de 3.741 hemocomponentes, por lo tanto, no evidenciaron transmisión por transfusión de este virus⁴².

El SRWG concluyó que no había evidencia epidemiológica que sugiera transmisión de agentes ligados a cáncer de próstata o CFS y por lo tanto el tamizaje de donantes para XMRV no estaba recomendado⁴³.

En este caso, la reacción y presión ejercida por los pacientes generaron una dinámica importante en cuanto a medidas a tomar para la seguridad transfusional. Se formaron rápidamente grupos multidisciplinarios de expertos que realizaron gran cantidad de estudios. La respuesta ante la posibilidad de que el XMRV sea un emergente de relevancia en Medicina Transfusional fue mucho más rápida con respecto a otros emergentes en el pasado.

Arbovirus

Generalidades

Los arbovirus son un grupo heterogéneo de virus transmitidos a humanos y animales por artrópodos. Gran parte de ellos poseen alto impacto en la salud pública humana y animal.

Aunque estos virus están relacionados taxonómicamente, presentan diferentes vectores, capacidad de replicación y signos clínicos que provocan en los pacientes.

Los insectos más significativos que actúan como vectores son mosquitos hembras de la familia *Culicidae*, que se alimentan de sangre de varios vertebrados incluyendo el hombre. En esta familia hay dos géneros importantes *Culex sp* y *Aedes sp*. Hay dos especies de *Aedes*: *A aegypti* y *A albopictus* de particular relevancia en humanos. Existe evidencia paleontológica y filogenética que sugiere el origen de *A aegypti* en África con introducción reciente en América por los barcos que transportaban esclavos en los siglos XVI-XIX⁴⁴.

Los arbovirus se han adaptado a ciclos de replicación en huéspedes vertebrados e invertebrados, aunque con diferente eficiencia⁴⁵. El virus del Oeste del Nilo alcanza mayores niveles de viremia en aves, mientras que en los humanos los mismos son bajos y no hacen posible mantener la transmisión del virus a los mosquitos. En cambio, el virus Dengue replica eficientemente en monocitos humanos y la transmisión persona a persona mediada por mosquitos constituye el principal mecanismo de propagación⁴⁶.

La familia *Flaviviridae* comprende la mayoría de los arbovirus con importancia médica como WNV, Dengue y Fiebre amarilla.

El ciclo en humanos es usualmente muy corto, con un período de incubación de unas dos semanas, seguido por una fase febril de 1 a 7 días. Casi todos los individuos infectados desarrollan una respuesta inmune protectora. La existencia de una fase de incubación asintomática es una fuente importante de riesgo para transmisión por vía transfusional ya que los donantes infectados no pueden ser identificados por cuestionarios epidemiológicos⁴⁷.

Las infecciones por arbovirus pueden ser asintomáticas en la mayoría de los casos o resultar en enfermedades de gravedad variable. Dengue y Fiebre Amarilla se asocian a la posibilidad de generar cuadros de fiebres hemorrágicas como expresión más severa de la infección, mientras que WNV puede dar lugar a enfermedad neurológica en humanos y animales. Las infecciones graves por WNV están marcadas por un inicio abrupto caracterizado por cefalea, fiebre elevada, mareos, náuseas y malestar general. La mayoría de los casos se recuperan espontáneamente, sin embargo algunos desarrollan signos de infección del SNC incluyendo rigidez de nuca, confusión, desorientación, temblores, estupor hasta llegar incluso al coma y muerte, con mayor riesgo en adultos mayores y niños.

Arbovirus de Importancia en Medicina Transfusional

Potencialmente, la mayoría de los 500 arbovirus capaces de causar enfermedad humana podrían ser transmitidos por transfusión, principalmente en época de grandes epidemias. De ellos, 30 tienen importancia médica.

Virus del Oeste del Nilo (WNV)

El WNV fue aislado e identificado en 1937 en Uganda en una mujer que presentaba un estado febril⁴⁸. Hasta 1999, el virus sólo había sido detectado en África, Asia, Medio Oriente y Europa⁴⁹.

Desde 1937, se registraron brotes infrecuentes, asociados principalmente con fiebre, en grupos de soldados, niños y adultos sanos en Israel y África^{50,51,52}. El primer brote asociado con enfermedad neurológica grave y muerte se detectó en un asilo de ancianos en Israel en 1957⁵³.

Desde mediados de los '90, aumentó la severidad clínica en las personas infectadas, observándose gran cantidad de casos con enfermedad neurológica severa en Rumania⁵⁴, Rusia⁵⁵ e Israel⁵⁶.

La incidencia de la enfermedad es estacional con un pico de actividad en verano. Son susceptibles las personas de todas las edades pero la incidencia de enfermedad neuroinvasiva y muerte se incrementa con la edad⁵⁷ y la inmunosupresión⁵⁸.

En cuanto al ciclo, las aves son los huéspedes amplificadores más importantes, y algunos órdenes como por ejemplo los paseriformes, desarrollan niveles de viremia suficientes para infectar a los mosquitos⁵⁹. Los mamíferos (equinos, animales domésticos, humanos, etc.) no generan la viremia suficientemente alta como para contribuir a la transmisión vectorial^{46,60,61}.

El WNV fue reconocido por primera vez en USA en la ciudad de Nueva York (Queens) en 1999⁶² y se diseminó a través de todo Norteamérica. Como se observa en la Tabla 1 (ArboNET, Arboviral Diseases Branch, CDC), con los datos oficiales del CDC, la cantidad de casos totales en ese año fue de 62, el número se mantuvo bajo en 2000 y 2001 (menos de 100), pero en 2002, se informaron 4.156 casos. En el año 2003 aumentaron a 9.892 y luego la infección quedó establecida con varios miles de casos al año.

El total de casos de WNV confirmados y probables, informados al CDC desde el año 1999 al 2008 fue de 28.961 de los cuales 11.822 fueron de enfermedad neuroinvasiva. La mayoría de los casos de enfermedad neurológica (61%) fueron confirmados, mientras que el 71% de los informados como enfermedad no neuroinvasiva se clasificó como probable. El pico de incidencia de enfermedad neurológica fue en el año 2002 (1,02 casos cada 100.000 habitantes), manteniéndose estable en el período 2004 a 2007 (un promedio de 0,44) y descendiendo en 2008 a 0,23. El 93% de los casos fueron informados durante los meses de julio a septiembre con un pico en el mes de agosto. Como era de esperar, los casos fatales aumentaron con la edad⁶³.

En la Tabla 1 podemos observar la totalidad de casos informados de infecciones, enfermedad neuroinvasiva y no neuroinvasiva y muertes por WNV desde 1999 hasta 2012.

Con la emergencia de este virus surgió un nuevo paradigma para los responsables de la seguridad transfusional. Se puso en evidencia la importancia de considerar los riesgos de transfusión que pueden deri-

var de agentes virales que causan viremias breves, usualmente asintomáticas, pero con un fuerte potencial de generar brotes explosivos o estacionales de alta incidencia.

En 2002 Biggerstaff y col. estimaron que el riesgo de transmisión de una infección por vía transfusional durante el pico del brote epidémico en Queens fue de 2,7 infecciones por 10.000 unidades, posteriormente determinaron que el riesgo para 6 estados con alta incidencia fue de 4,76 por 10.000 donaciones⁶⁴.

Poco tiempo después se documentó la transmisión de WNV por trasplante de órganos⁶⁵ y el primer caso de transmisión por vía transfusional: una mujer de 24 años que recibió sangre luego de un proceso obstétrico durante la epidemia de verano de 2002⁶⁶. Los modelos desarrollados por el CDC para estimar los riesgos asociados con donantes virémicos y las lecciones aprendidas por medio de las experiencias con HIV y HCV, facilitaron una rápida respuesta por parte de la comunidad científica, la salud pública, los reguladores y la industria de dispositivos médicos. Esto permitió la implementación de medidas en forma eficiente y eficaz.

Para realizar estudios de seguimiento y documentar casos de transmisión por vía transfusional, la FDA y el CDC aconsejaron a los Bancos de Sangre y centros de salud que informaran la detección de personas con infección por WNV que hubieran donado sangre la semana anterior a su enfermedad y de receptores de transfusiones que posteriormente presentaran encefalitis asociadas a fiebre. Fue así como se confirmaron 23 casos de transmisión asociada al WNV por vía transfusional. Todos los hemocomponentes fueron capaces de transmitir la infección⁶⁷. De los 23 pacientes, 10 eran inmunosuprimidos y 8 tenían más de 70 años. Estuvieron involucrados 16 donantes con carga viral muy baja y negativos para anticuerpos anti-IgM. Es interesante destacar que 9 de los 16 donantes presentaron síntomas alrededor de la fecha de donación, 5 fueron asintomáticos y a 2 no se les pudo realizar seguimiento. Los autores concluyeron en la necesidad de realizar NAT para disminuir el riesgo de transmisión de WNV.

Posteriormente fueron descritos 6 pacientes con meningoencefalitis que habían sido transfundidos con hemocomponentes provenientes de donantes que presentaron sintomatología días antes o después de la donación. Debido a estos hechos se implementaron intervenciones para mitigar el riesgo de transmisión de WNV por vía transfusional incluyendo el diferimiento inespecífico por síntomas tales como fiebre, dolor de cabeza, etc. previos a la donación y cuarentena de plasmas obtenidos durante los brotes estacionales de WNV²³.

Las técnicas de NAT comenzaron en Junio de 2003²³, menos de doce meses antes de la documentación de la primera infección transmitida por vía transfusional. En el primer año se detectaron 818 donaciones virémicas en aproximadamente 6 millones de unidades y se retiraron alrededor de 1.400 hemocomponentes de áreas de alta incidencia^{68,69,70}.

La utilización de NAT tuvo un impacto importante

West Nile virus disease cases and deaths reported to CDC by year and clinical presentation, 1999-2012

Year	Neuroinvasive disease			Non-neuroinvasive disease			Total		
	Cases	Deaths		Cases	Deaths		Cases	Deaths	
	No.	No.	(%)	No.	No.	(%)	No.	No.	(%)
1999	59	7	(12)	3	0	(0)	62	7	(11)
2000	19	2	(11)	2	0	(0)	21	2	(10)
2001	64	10	(16)	2	0	(0)	66	10	(15)
2002	2,946	276	(9)	1,210	8	(1)	4,156	284	(7)
2003	2,866	232	(8)	6,996	32	(<1)	9,862	264	(3)
2004	1,148	94	(8)	1,391	6	(<1)	2,539	100	(4)
2005	1,309	104	(8)	1,691	15	(1)	3,000	119	(4)
2006	1,495	162	(11)	2,774	15	(1)	4,269	177	(4)
2007	1,227	117	(10)	2,403	7	(<1)	3,630	124	(3)
2008	689	41	(6)	667	3	(<1)	1,356	44	(3)
2009	386	32	(8)	334	0	(0)	720	32	(4)
2010	629	54	(9)	392	3	(1)	1,021	57	(6)
2011	486	42	(9)	226	1	(<1)	712	43	(6)
2012	2,873	270	(9)	2,801	16	(1)	5,674	286	(5)
Total	16,196	1,443	(9)	20,892	106	(1)	37,088	1,549	(4)

Source: ArboNET, Arboviral Diseases Branch, Centers for Disease Control and Prevention

en la disminución del riesgo de transfusión de WNV por vía transfusional ya que como mencionamos, en 2002 se reconocieron 23 casos de transmisión por transfusión, mientras en 2003 sólo 6 casos de transmisión por esta vía, siendo el total de casos informado por el CDC de 4.156 en 2002 y 9.862 en 2003^{67,68}.

Las 6 unidades responsables de la transmisión del 2003 presentaban muy bajo nivel de viremia y los donantes eran asintomáticos. Por ello se implementaron algoritmos para realización de NAT individual en determinadas épocas del año⁷¹.

La AABB recomienda que el NAT individual se realice cuando sean detectadas dos donaciones virémicas dentro de 7 días y establecer esta modalidad hasta 7 días después de no haber detectado ninguna donación positiva por NAT²³. Además, para minimizar el riesgo de transmisión, en algunos centros se implementó NAT individual luego de sólo un donante virémico. Otros extendieron el estudio individual por dos semanas después del último donante positivo para RNA viral⁷².

Desde que se implementó NAT para WNV, se informaron sólo de 11 receptores infectados a partir de 9

donantes^{71,73,74} incluyendo el primer caso de adquisición de infección aguda vía aféresis de granulocitos en el año 2011⁷⁵.

El CDC, refiere que desde 1999, más de 30.000 personas resultaron infectadas. En la actualización final del año 2012, señala que las muertes en USA fueron 286, dos más que en el pico del año 2002, siendo entonces el año con mayor número de casos fatales. El número de infecciones totales fue 5.674, el más elevado desde el 2003 (Tabla 1). Alrededor de un tercio de los casos y de las muertes fueron en Texas. El CDC había previsto que sería un mal año debido a las condiciones climáticas, con mayores temperaturas, lo cual implicó mayor número de mosquitos.

Desde la primera epidemia registrada en Nueva York, el virus continuó su expansión afectando desde Canadá hasta América del Sur⁷⁶.

En Canadá, el WNV se detectó en 2001. Las decisiones tomadas por los Servicios de Sangre de este país fueron similares a los adoptados en USA y el tamizaje por NAT fue implementado en julio de 2003. Además, incluyeron el almacenamiento de plasma con-

gelado de componentes obtenidos en invierno para ser utilizados en el verano, campañas de reclutamiento especiales antes de la temporada de verano, así como la implementación de NAT individual en agosto de 2004⁷⁷.

En este país, Cameron informó acerca de 14 donaciones RNA positivas estudiadas en "minipool" de 6 muestras⁷⁸.

Como ya comentamos, en 2004 se implementó la estrategia de tamizaje individual para identificar unidades potencialmente infectadas que podrían no ser detectadas en el "minipool". Las unidades identificadas por NAT individual se reexaminaron simulando "pooles" con sueros negativos y de 52 donaciones positivas identificadas por NAT individual y sólo el 46% lo hubiera sido en un "pool" de 6⁷⁹.

Posteriormente, en México en el año 2006 se detectó un donante asintomático con TMA e IgM positivos luego de estudiar 3.856 muestras (0,03%)⁸⁰.

La infección se diseminó luego en el Caribe y Centroamérica⁸¹ y se describieron casos de animales con anticuerpos en México, Guadalupe, República Dominicana, Jamaica y Cuba, así como casos en humanos en las Islas Caimán y los Cayos de Florida^{82,83,84,85}.

El primer informe de infección en Sudamérica fue en Venezuela donde se identificaron casos de aves y equinos con IgG⁸⁶. Los autores postularon la hipótesis de que los mosquitos que estaban presentes en el área adquirieron el virus a través de su alimentación en aves migratorias. Una vez introducido en los mosquitos, WNV se amplificó en las aves residentes. Este patrón permitió la perpetuación y establecimiento del virus.

En Colombia⁸⁷ evaluaron sueros de 130 equinos siendo el 12% positivos para WNV, ninguno de los animales había viajado fuera de la región y dos de ellos presentaron IgM indicando infecciones recientes.

Posteriormente se publicaron trabajos en otros países de Sudamérica como Brasil y Argentina.

En Brasil⁸⁸ estudiaron muestras de 68 caballos para detección de anticuerpos, siendo el 3% positivo para WNV y 30 muestras de caimanes cuyos resultados fueron negativos.

En Argentina, el WNV fue caracterizado por primera vez en 2006 a partir del aislamiento de equinos muertos con sintomatología neurológica⁸⁹. Estudios serológicos retrospectivos en equinos y aves demostraron su actividad en varias provincias de este país durante 2005. Desde 2006 al presente, se confirmaron casos humanos de encefalitis y enfermedad febril por WNV. En 2010 se caracterizó una nueva cepa de WNV a partir de cerebro de un caballo y se detectaron anticuerpos neutralizantes en equinos asintomáticos convivientes con el animal enfermo. Asimismo, se detectó un caso de encefalitis por WNV en un caballo muerto con sintomatología neurológica en una provincia del norte del país. Estos hallazgos confirmaron la circulación de WNV en Argentina durante el 2010⁹⁰.

En cuanto al continente europeo, hubo muchos brotes de WNV en el pasado, principalmente en países del Este.

En 2004 se asociaron dos casos de enfermedad neuroinvasiva en Portugal. Posteriormente en Italia y España se describieron varios casos en humanos y animales⁹¹.

No se encontraron resultados positivos en estudios en donantes de sangre en los Países Bajos en 61.992 muestras⁹², ni en Grecia en 9.590 donantes y 115 especímenes derivados de casos de meningitis aséptica⁹³. Asimismo, en Alemania, analizaron la prevalencia en 14.437 donantes y la incidencia por RNA en 9.976. Sólo el 0,03% presentó anticuerpos anti WNV y ningún donante fue identificado con RNA positivo⁹⁴.

Dengue

Es el arbovirus de mayor importancia clínica, de gran impacto epidemiológico, social y económico. La cantidad de personas expuestas oscila alrededor del 35-40% de la población mundial, con millones de casos anuales, la mayoría de los cuales ocurren durante brotes epidémicos en áreas tropicales o subtropicales.

Aproximadamente el 75% de las infecciones por dengue son inaparentes, pero pueden también variar de un rango de severidad de fiebre leve, hasta dengue hemorrágico y síndrome de shock por dengue⁴⁷.

La incidencia de la enfermedad está aumentando en las regiones tropicales y subtropicales. Los casos anuales de dengue febril son entre 50 y 100 millones y de dengue hemorrágico de 250.000. La cantidad de muertes anuales se estiman en 25.000 y afectan a más de 100 países en Asia, América, Medio Oriente y África. En los últimos 50 años la incidencia de la enfermedad aumentó más de 30 veces, con un incremento importante en viajeros internacionales⁹⁵.

El *Aedes aegypti*, principal vector de la enfermedad, ha logrado una rápida expansión en virtud de las condiciones favorables para su desarrollo. El continente americano presenta condiciones socio-ambientales favorables a la expansión del vector. La transmisión del virus ocurrió en todos los países de la región, siendo Chile y Uruguay los únicos sin transmisión autóctona en América Latina⁹⁶. La mayor concentración de casos registrados fue en el Caribe principalmente en adolescentes y adultos jóvenes, la incidencia del dengue hemorrágico fue mayor en niños y los serotipos aislados con mayor frecuencia fueron el 1, 2 y 3.

Las causas que explican el aumento en la incidencia de la enfermedad en América son muy variadas. Entre ellas pueden citarse: el deterioro del programa de erradicación del *A. aegypti* implementado por la OPS en la década del '40, la aparición de *A. albopictus* como vector secundario en 1985, el deterioro de las condiciones sanitarias de la población unido al crecimiento poblacional y urbanizaciones no planeadas. Asimismo, la globalización de la economía, los viajes internacionales y cambios climáticos pueden haber contribuido a reemergencia de dengue^{97,98,99}.

En conclusión, la región evolucionó de un bajo estado endémico a uno hiperendémico con transmisión

autóctona en casi todos los países. Resulta alarmante el aumento de dengue hemorrágico y los casos severos sobre todo en niños. Las únicas medidas de prevención son los programas de control del vector, las cuales son costosas y difíciles de mantener. El desarrollo de vacunas efectivas para protección de los cuatro serotipos sería la mejor forma de controlar la enfermedad¹⁰⁰.

En Argentina, en 1997, se detectó por primera vez la reemergencia de dengue serotipo 2 en el norte del país, después de 81 años sin notificación. Desde entonces se han producido brotes limitados en el tiempo, con un único serotipo por región asociados con epidemias en países limítrofes, comprobándose en algunos años la circulación simultánea de dos o tres serotipos¹⁰¹. En 2009 la epidemia se extendió a 14 provincias de la Argentina, 10 de las cuales no tenían antecedentes de circulación viral, registrándose 23.923 casos confirmados y 5 fatales. Desde la introducción del virus dengue en el norte del país, los brotes se sucedieron prácticamente en forma anual con circulación de los serotipos 1, 2 y 3 en diferentes momentos. La sospecha de endemidad en esa región constituye un cambio en la epidemiología del dengue en el país, que sigue la tendencia observada en toda Latino-américa lo cual preconfigura un escenario altamente favorable para la aparición de dengue en grandes centros urbanos.

En cuanto a la importancia de este virus en Medicina Transfusional, se ha publicado la detección de donantes vírémicos en varios países.

Mohamed y col.¹⁰² describen en Puerto Rico 12 donaciones vírémicas en 16.521 estudiadas (0,07%), dos semanas después del pico estacional.

Linen y col.¹⁰³ han encontrado en Honduras 9 donaciones positivas sobre 2.994 (0,3%) en dos regiones durante el pico de la epidemia en los años 2004 – 2005. En Brasil detectaron 3 casos positivos sobre 4.858 (0,06%) durante un brote en San Pablo en 2003. En Australia no detectaron muestras positivas en 5.879 donaciones.

Recientemente, durante un brote en Ribeirao Preto (Brasil), dos donantes asintomáticos sobre 500 estudiados con la técnica de PCR (0,4%) presentaron infección con dengue, genotipo 3¹⁰⁴.

En Puerto Rico se han realizado más estudios en donantes de sangre. En este país los brotes epidémicos involucran miles de personas. Estudios para detección de IgG en 300 muestras de donantes al azar de la Cruz Roja, determinaron que la prevalencia fue del 92%¹⁰⁵. Otros estudios estimaron la prevalencia de viremia en donantes de sangre basándose en la de la población general desde 1995 al 2010. Concluyen que la misma varía entre el 7 y el 45% según la estación y año¹⁰⁶.

Es interesante destacar que Stramer y col.¹⁰⁷ realizaron un seguimiento buscando donaciones RNA positivas en receptores de sangre con el fin de determinar transmisión por transfusión. Utilizaron la técnica de TMA y en 15.350 muestras estudiadas, 29 resultaron positivas (0,19%) para los tipos 1, 2 y 3 los cuales presenta-

ron entre 10⁵ a 10⁹ copias/ml, 12 de ellas fueron detectadas en cultivos celulares de mosquitos y 6 fueron IgM positivas.

A pesar de la detección de viremia en donantes, no se ha verificado en forma frecuente transmisión de dengue por vía transfusional. Esto podría deberse a la elevada prevalencia de seropositivos en los receptores en áreas endémicas. Teóricamente, los anticuerpos podrían haber prevenido la infección de receptores. Además, en muchos casos no sería posible diferenciar la infección por transfusión de la vectorial.

El primer caso de transmisión por transfusión fue documentado en Hong Kong, área no endémica para dengue. En el boletín de salud pública y epidemiología se describe el caso de una mujer de 76 años que presentó sintomatología dos días después de ser transfundida con glóbulos rojos de un donante, diagnosticado con dengue 7 días después de la donación. Posteriormente desarrolló IgM específica, determinándose por PCR que era serotipo 1¹⁰⁸.

Otro caso fue descrito en Singapur¹⁰⁹, área endémica para el virus. Después de recibir transfusiones de un donante que presentó fiebre al día siguiente de la donación, dos receptores presentaron síntomas y uno permaneció asintomático. Los tres donantes seroconvirtieron. A partir de la muestra congelada se determinó RNA para dengue tipo 2.

En Puerto Rico¹⁰⁷, un receptor de una unidad de glóbulos rojos conteniendo 10⁸ copias/ml de dengue serotipo 2, presentó un estado febril 3 días postransfusión y desarrolló posteriormente dengue hemorrágico. Tanto donante como receptor presentaron secuencias idénticas de RNA. Asimismo, en Puerto Rico se detectó un caso de fiebre hemorrágica de dengue en un receptor de trasplante de médula ósea que recibió varias unidades de sangre⁸¹. Esto dio lugar a que la Cruz Roja Americana haya dispuesto el tamizaje para dengue en Puerto Rico empleando un ensayo de detección de antígeno que detecta la presencia de Ag NS1 en suero o plasma¹¹⁰.

Hasta ahora no existen pruebas de NAT para donantes, las pruebas de antígeno tienen limitaciones de sensibilidad y los de anticuerpos no detectan unidades infecciosas. Además, la mayoría de los individuos no exhiben síntomas y por lo tanto las preguntas respecto a la sintomatología no son efectivas.

Chikunguya

La infección por el virus Chikunguya (CHIKV) es transmitida al humano por mosquitos del género *Aedes*^{111,112}. CHIKV es endémico en África rural y tropical y está penetrando en áreas urbanas en Asia. Es mantenido en la naturaleza en un ciclo selvático que involucra mosquitos, primates y roedores¹¹³.

La infección fue descrita por primera vez en Tanzania, en 1952¹¹⁴ y desde entonces se han identificado muchos casos en África y Asia. En el año 2004 el virus fue reemergente en Kenia y posteriormente se di-

seminó a países de la zona de Océano Índico implicando la posibilidad de posterior diseminación a otras regiones incluyendo Europa y Australia¹¹⁵.

En el lugar de origen, el virus se encontró circulando en un ciclo selvático. En esta área eran muy infrecuentes los brotes epidémicos en humanos. Pero posteriormente, en centros urbanos de África y Asia, el virus pudo circular entre mosquitos y huéspedes humanos sensibles en un ciclo similar al virus dengue. Los principales vectores responsables de esta transmisión urbana son *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*¹¹⁵.

Los primeros brotes urbanos de CHIKV fueron documentados en la década del '60 en Bangkok¹¹⁶ y en India^{117,118}. Hubo otros brotes pequeños pero ninguno importante hasta varios años más tarde, en 2004, cuando se registró una epidemia que comenzó en Kenia^{115,119}, el virus se diseminó a numerosas islas en el Océano Índico, India y sudoeste asiático^{119,120}. Además, por lo menos 18 países de Asia, Europa y Norteamérica documentaron casos importados de fiebre de chikungunya y algunos de ellos desarrollaron transmisión autóctona del virus^{115,121}.

Los movimientos de personas y mercaderías entre las islas de Océano Índico llevó a la introducción del virus a la Isla La Reunión¹²¹ donde se detectó en la primavera de 2005 con pocos casos llegando a un pico en febrero de 2006 con más de 3.500 casos confirmados y 350.000 casos probables, afectando a más del 25% de los habitantes de la isla¹¹³. Se informó de casos de manifestaciones neurológicas, infecciones fetales y más de 200 muertes^{122,123}.

Es de destacar que en La Reunión el virus se transmitió principalmente por *A. albopictus* y estudios de seguimiento revelaron que una mutación puntual en una glicoproteína incrementó la ineffectividad en esta especie^{124,125}. Ese genotipo fue importado a India donde la epidemia continuó más de tres años dando lugar a millones de casos. Este país sirvió de fuente de introducción del virus a Italia, a través de un viajero virémico, donde se mantuvo un ciclo local mosquito-humanomosquito¹²⁶.

En La Reunión, un estudio realizado en 568 donantes de sangre por PCR detectó dos casos positivos, de los cuales uno presentó sintomatología posterior¹⁸. En la isla se interrumpió la donación de sangre en enero de 2006 y la misma fue provista por Francia, además, se implementó NAT y se introdujeron métodos de reducción de patógenos¹²⁷. El riesgo de transmisión de la infección fue estimado en 132 por 100.000 donaciones a lo largo del curso del brote. En el momento del pico en febrero de 2006 fue de 1.500 por cada 100.000 donaciones⁷.

CHIKV no habría circulado en América¹²⁷, sin embargo, existe la posibilidad de haber detectado en Argentina algunas personas IgM reactivas que han viajado a zonas afectadas. Esta probabilidad está en una etapa de confirmación (Victoria Luppó, comunicación personal). En el continente americano, la presencia del vector posibilitaría la existencia de brotes importantes si el

virus es introducido por esta vía, que podría dar origen a transmisión autóctona.

Las medidas para prevenir la posible transmisión por transfusión de CHIKV incluyen el diferimiento de donantes sintomáticos, discontinuar la colecta de sangre en áreas afectadas y el tamizaje de las donaciones. Aún no están disponibles los ensayos para tamizaje de RNA, y sería importante considerar su implementación¹²⁸.

Fiebre amarilla

En el pasado, los brotes de fiebre amarilla eran frecuentes en África, involucrando decenas de miles de personas en áreas urbanas, la mortalidad podía alcanzar el 10% de los sujetos infectados¹²⁹. Afortunadamente, en la actualidad existe una vacuna atenuada¹³⁰.

En USA, la vacunación se recomienda a los viajeros y miembros activos de las Fuerzas Armadas que hayan estado en áreas del África, América del Sur y Centroamérica.

La Cruz Roja Americana aconseja que los receptores de vacuna sean diferidos hasta dos semanas para donar sangre debido al riesgo teórico de transmisión. Para los receptores de transfusiones, las vacunas atenuadas pueden representar un riesgo ya que la replicación puede resultar dañina en pacientes inmunosuprimidos.

En marzo de 2009, donaron sangre 89 miembros activos del ejército que habían sido vacunados 4 días antes. Se detectaron 5 receptores que seroconvirtieron, 3 de los cuales presentaron títulos altos de IgM, sin sintomatología ni anomalías. Esta información brindó evidencia de que la seroconversión está relacionada con transfusión y por lo tanto la necesidad del diferimiento de donantes vacunados recientemente¹³¹.

Conclusiones

Las infecciones emergentes constituyen un desafío crucial para las políticas de salud pública y juegan un papel importantísimo en Medicina Transfusional.

En este contexto, el conocimiento de nuevas infecciones emergentes o reemergentes expandió el foco en la seguridad de las transfusiones de hemocomponentes y constituye un reto constante.

La experiencia con la emergencia de HIV puso en evidencia la necesidad de actuar rápidamente. La lentitud en la respuesta de los Bancos de Sangre y la falta de un liderazgo claro y efectivo en la adopción de medidas preventivas dio lugar a una transmisión importante de la enfermedad por vía transfusional que podría haberse minimizado.

La experiencia con HPTNANB enseñó algunas lecciones acerca de los beneficios y riesgos de las pruebas subrogantes. Además, el valor que presenta una investigación persistente y exhaustiva. Sin embargo, la respuesta para prevenir la transmisión de HCV también

fue lenta porque la comunidad científica estaba focalizada en la transmisión por vía transfusional de HIV.

En el caso del XMRV, la reacción y presión ejercida por la población de pacientes fueron muy importantes. Se formaron grupos multidisciplinarios de expertos que realizaron gran cantidad de estudios y la respuesta ocurrió rápidamente con respecto a otros emergentes en el pasado. Vale la pena destacar que al poco tiempo se demostró que este patógeno no era relevante para Medicina Transfusional.

Con respecto al WNV, la familiaridad con los modelos desarrollados por el CDC para estimar los riesgos y las lecciones aprendidas por las experiencias con HIV y HCV facilitaron una respuesta rápida por parte de la comunidad científica, la salud pública, los reguladores y la industria de dispositivos médicos. Por lo tanto, se implementaron medidas rápidamente para minimizar el riesgo de transmisión por vía transfusional.

Con la emergencia WNV se abrió un nuevo paradigma para los responsables de la seguridad transfusional. Este evento marcó la importancia de considerar los riesgos de transfusión que pueden derivar de agentes virales que causan viremias breves, usualmente asintomáticas, pero con el potencial de generar brotes explosivos o estacionales de alta incidencia. La respuesta a la amenaza con WNV fue rápida, apropiada y exitosa, y un modelo de respuesta a un agente infeccioso emergente.

Las nuevas herramientas de biología molecular han permitido el aislamiento de numerosos gérmenes emergentes y lo seguirán haciendo en el futuro. Estar alertas ante nuevos patógenos de potencial importancia es nuestra responsabilidad.

Referencias

1. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Dauguet C, Axler-Blin C, Vézinet-Brun F, Rouzioux C, Rozenbaum W, Montagnier L. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983;220:868-71.
2. Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, Shearer GM, Kaplan M, Haynes BF, Palker TJ, Redfield R, Oleske J, Safai B. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science* 1984;224:500-3.
3. Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperovitch A, Poser S, Pocchiari M, Hofman A, Smith PG. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996;347:921-5.
4. Drosten C, Günther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S, Rabenau H, Panning M, Kolesnikova L, Fouchier RA, Berger A, Burguière AM, Cinatl J, Eickmann M, Escriou N, Grywna K, Kramme S, Manuguerra JC, Müller S, Rickerts V, Stürmer M, Vieth S, Klenk HD, Osterhaus AD, Schmitz H, Doerr HW. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1967-76.
5. CDC. Epidemiologic notes and reports cholera-New York, 1991. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1991;40:516-8.
6. Lambrechts L, Scott TW, Gubler DJ. Consequences of the expanding global distribution of *Aedes albopictus* for dengue virus transmission. *PLoS Negl Trop Dis* 2010;4:e646.
7. Brouard C, Bernillon P, Quatresous I, Pillonel J, Assal A, De Valk H, Desenclos JC, workgroup "Quantitative Estimation of the Risk of Blood Donation Contamination by Infectious Agents". 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.
8. Murray KO, Mertens E, Desprès P. West Nile virus and its emergence in the United States of America. *Vet Res* 2010;41:67.
9. Choo Q-L, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DR, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244:359-62.
10. Memar OM, Rady PL, Tyring SK. Human herpesvirus-8: detection of novel herpesvirus-like DNA sequences in Kaposi's sarcoma and other lesions. *J Mol Med* 1995;73:603-9.
11. Stapleton JT, Fong S, Muerhoff AS, Bukh J, Simmonds P. The GB viruses: a review and proposed classification of GBV-A, GBV-C (HGV), and GBV-D in genus Pegivirus within the family Flaviviridae. *J Gen Virol* 2011;92:233-46.
12. Blejer JL, Salamone HJ. Virus TT (TTV): ¿Es un verdadero causante de hepatitis?. *Medicina (Bs. Aires)* 2000;60:631-8.
13. Akiba J, Umemura T, Alter HJ, Kojiro M, Tabor E. SEN virus: epidemiology and characteristics of a transfusion-transmitted virus. *Transfusion* 2005;45:1084-8.
14. Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, Hernandez M, Quiñones-Falconi F, Bautista E, Ramirez-Venegas A, Rojas-Serrano J, Ormsby CE, Corrales A, Higuera A, Mondragon E, Cordova-Villalobos JA; NER Working Group on Influenza. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009;361:680-9.
15. Carman WF, Zanetti AR, Karayiannis P, Waters J, Manzillo G, Tanzi E, Zuckerman AJ, Thomas HC. Vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus. *Lancet* .1990;336:325-9.
16. Apetrei C, Loussert-Ajaka I, Descamps D, Damond F, Saragosti S, Brun-Vézinet F, Simon F. Lack of screening test sensitivity during HIV-1 non-subtype B seroconversions. *AIDS* 1996;10:57-60.
17. Schable C, Zekeng L, Pau CP, Hu D, Kaptue L, Gurtler L, Dondero T, Tsague JM, Schochetman G, Jaffe H. Sensitivity of United States HIV antibody tests for detection of HIV-1 group O infections. *Lancet* 1994;344:1333-4.
18. Stramer SL, Hollinger FB, Katz LM, Kleinman S, Metzger PS, Gregory KR, Dodd RY. Emerging infectious disease agents and their potential threat to transfusion safety. *Transfusion* 2009;49 Suppl 2:1S-29S.
19. Dodd RY. Emerging pathogens in transfusion medicine. *Clin Lab Med* 2010;30:499-509.
20. Peterman TA, Jaffe HW, Feorino PM, Getchell JP, Warfield DT, Haverkos HW, Stoneburner RL, Curran JW. Transfusion-associated acquired immunodeficiency syndrome in the United States. *JAMA* 1985;254:2913-7.
21. Peterman TA, Lui KJ, Lawrence DN, Allen JR. Estimating the risks of transfusion-associated acquired immune deficiency syndrome and human immunodeficiency virus infection. *Transfusion* 1987;27:371-4.
22. CDC. Epidemiologic notes and reports, possible transfusion-associated acquired immune deficiency syndrome (AIDS) - California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1982;31:652-4.
23. Glynn SA, Busch MP, Dodd RY, Katz LM, Stramer SL, Klein HG, Simmons G, Kleinman SH, Shurin SB. Emerging infectious agents and the nation's blood supply: responding to potential threats in the 21st century. *Transfusion* 2013;53:438-54.
24. Busch MP, Young MJ, Samson SM, Mosley JW, Ward JW, Perkins HA. The Transfusion Safety Study Group. Risk of human immunodeficiency virus (HIV) transmission by blood transfusions before the implementation of HIV-1 antibody screening. *Transfusion* 1991;31:4-11.
25. Stramer SL, Glynn SA, Kleinman SH, Strong DM, Caglioti S, Wright DJ, Dodd RY, Busch MP, National Heart, Lung, and Blood Institute Nucleic Acid Test Study Group. Detection of HIV-1 and HCV infections among antibody-negative blood donors by nucleic acid-amplification testing. *N Engl J Med* 2004;351:760-8.
26. Alter HJ, Purcell RH, Holland PV, Ailing DW, Koziol

- DE. Donor transaminase and recipient hepatitis. Impact on blood transfusion services. *JAMA* 1981;246:630-4.
27. Stevens CE, Aach RD, Hollinger FB, Mosley JW, Szmuness W, Kahn R, Werch J, Edwards V. Hepatitis B virus antibody on blood donors and the occurrence of non-A, non-B hepatitis in transfusion recipients: an analysis of the Transfusion-Transmitted Viruses Study. *Ann Intern Med* 1984;101:733-8.
 28. Kuo G, Choo Q-L, Alter HJ, Gitnick GL, Redeker AG, Purcell RH, Miyamura T, Dienstag JL, Alter MJ, Stevens CE, Tegtmeier GE, Bonino F, Colombo M, Lee WS, Kuo C, Berger K, Shuster JR, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 1989;244:362-4.
 29. Schlaberg R, Choe DJ, Brown KR, Thaker HM, Singh IR. XMRV is present in malignant prostatic epithelium and is associated with prostate cancer, especially high-grade tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:16351-6.
 30. Fischer N, Hellwinkel O, Schulz C, Chun FK, Huland H, Aepfelbacher M, Schlomm T. Prevalence of human gammaretrovirus XMRV in sporadic prostate cancer. *J Clin Virol* 2008;43:277-83.
 31. Lombardi VC, Ruscetti FW, Das Gupta J, Pfost MA, Hagen KS, Peterson DL, Ruscetti SK, Bagni RK, Petrow-Sadowski C, Gold B, Dean M, Silverman RH, Mikovits JA. Detection of an infectious retrovirus, XMRV, in blood cells of patients with chronic fatigue syndrome. *Science* 2009;326:585-9.
 32. Coffin JM, Stoye JP. Virology. A new virus for old diseases? *Science* 2009;326:530-1.
 33. Klein HG, Dodd RY, Hollinger FB, Katz LM, Kleinman S, McCleary KK, Silverman RH, Stramer SL. AAB Interorganizational Task Force on XMRV. Xenotropic murine leukemia virus-related virus (XMRV) and blood transfusion: report of the AAB interorganizational XMRV task force. *Transfusion* 2011;51:654-6.
 34. Erlwein O, Kaye S, McClure MO, Weber J, Wills G, Collier D, Wessely S, Cleare A. Failure to detect the novel retrovirus XMRV in chronic fatigue syndrome. *PLoS ONE* 2010;5:e8519.
 35. Groom HC, Boucherit VC, Makinson K, Randal E, Baptista S, Hagan S, Gow JW, Mattes FM, Breuer J, Kerr JR, Stoye JP, Bishop KN. Absence of xenotropic murine leukaemia virus-related virus in UK patients with chronic fatigue syndrome. *Retrovirology* 2010;7:10.
 36. van Kuppeveld FJ, de Jong AS, Lanke KH, Verhaegh GW, Melchers WJ, Swanink CM, Bleijenberg G, Netea MG, Galama JM, van der Meer JW. Prevalence of xenotropic murine leukaemia virus-related virus in patients with chronic fatigue syndrome in the Netherlands: retrospective analysis of samples from an established cohort. *BMJ* 2010;340:c1018.
 37. Switzer WM, Jia H, Hohn O, Zheng H, Tang S, Shankar A, Bannert N, Simmons G, Hendry RM, Falkenberg VR, Reeves WC, Heneine W. Absence of evidence of xenotropic murine leukemia virus-related virus infection in persons with chronic fatigue syndrome and healthy controls in the United States. *Retrovirology* 2010;7:57.
 38. Hue S, Gray ER, Gall A, Katzourakis A, Tan CP, Houldcroft CJ, McLaren S, Pillay D, Futreal A, Garson JA, Pybus OG, Kellam P, Towers GJ. Disease-associated XMRV sequences are consistent with laboratory contamination. *Retrovirology* 2010;7:111.
 39. Kearney MF, Spindler J, Wiegand A, Shao W, Anderson EM, Maldarelli F, Ruscetti FW, Mellors JW, Hughes SH, Le Grice SF, Coffin JM. Multiple sources of contamination in samples from patients reported to have XMRV infection. *PLoS ONE* 2012;7:e30889.
 40. Paprotka T, Delviks-Frankenberry KA, Cingöz O, Martinez A, Kung HJ, Tepper CG, Hu WS, Fivash MJ, Jr, Coffin JM, Pathak VK. Recombinant origin of the retrovirus XMRV. *Science* 2011;333:97-101.
 41. Simmons G, Glynn SA, Holmberg JA, Coffin JM, Hewlett IK, Lo SC, Mikovits JA, Switzer WM, Linnen JM, Busch MP, Blood XMRV Scientific Research Working Group. The Blood Xenotropic Murine Leukemia Virus-Related Virus Scientific Research Working Group: mission, progress, and plans. *Transfusion* 2011;51:643-53.
 42. Dodd RY, Hackett J, Jr, Linnen JM, Dorsey K, Wu Y, Zou S, Qiu X, Swanson P, Schochetman G, Gao K, Carrick JM, Krystof DE, Stramer SL. Xenotropic murine leukemia virus-related virus does not pose a risk to blood recipient safety. *Transfusion* 2012;52:298-306.
 43. Simmons G, Glynn SA, Komaroff AL, Mikovits JA, Tobler LH, Hackett J, Tang N, Switzer WM, Heneine W, Hewlett IK, Zhao J, Lo SC, Alter HJ, Linnen JM, Gao K, Coffin JM, Kearney MF, Ruscetti FW, Pfost MA, Bethel J, Kleinman S, Holmberg JA, Busch MP. Failure to confirm XMRV/MLVs in the blood of patients with chronic fatigue syndrome: a multi-laboratory study. *Science* 2011;334:814-7.
 44. Brown JE, McBride CS, Johnson P, Ritchie S, Paupy C, Bossin H, Lutomiah J, Fernandez-Salas I, Ponlawat A, Cornel AJ, Black WC 4th, Gorrochotegui-Escalante N, Urdaneta-Marquez L, Sylla M, Slotman M, Murray KO, Walker C, Powell JR. Worldwide patterns of genetic differentiation imply multiple 'domestications' of *Aedes aegypti*, a major vector of human diseases. *Proc Biol Sci* 2011;278:2446-54.
 45. Gaunt MW, Sall AA, Lamballerie X, Falconar AKI, Dzhanian TI, Gould EA. Phylogenetic relationships of Flaviviruses correlate with their epidemiology, disease association and biogeography. *J Gen Virol* 2001; 82:1867-76.
 46. Thomas SJ, Strickman D, Vaughan DW. Dengue Epidemiology, ecology, and emergence. In: Chambers TJ, Monath TP, editors. The flaviviruses: detection, diagnosis and vaccine development. London; Elsevier Academic Press: 2003. P 235-89.
 47. Andonov A. Current relevance of arbovirus in transfusion medicine. *ISBT Science Series* 2010;5:101-106.
 48. Smithburn KC, Hughes TP, Burke AW, Paul JH. A neurotropic virus isolated from the blood of a native of Uganda. *Am J Trop Med* 1940;20:471-92.
 49. Huba'lek Z, Halouzka J. West Nile fever-a reemerging mosquito-borne viral disease in Europe. *Emerg Infect Dis* 1999;5:643-50.
 50. Weinberger M, Pitlik SD, Gandacu D, Lang R, Nassar F, Ben David D, Rubinstein E, Itzhaki A, Mishal J, Kitzes R, Siegman-Igra Y, Giladi M, Pick N, Mendelson E, Bin H, Shohat T. West Nile fever outbreak, Israel, 2000: epidemiologic aspects. *Emerg Infect Dis* 2001;7:686-91.
 51. Murgue B, Murri S, Triki H, Deubel V, Zeller HG. West Nile in the Mediterranean basin: 1950-2000. *Ann N Y Acad Sci* 2001;951:117-26.
 52. Jupp PG. The ecology of West Nile virus in South Africa and the occurrence of outbreaks in humans. *Ann N Y Acad Sci* 2001;951:143-52.
 53. Spigland I, Jasinska-Klinberg W, Hofshi E, Goldblum N. Clinical and laboratory observations in an outbreak of West Nile fever in Israel. *Harefuah* 1958; 54:275-81.
 54. Tsai TF, Popovici F, Cernescu C, Campbell GL, Nedelcu NI. West Nile encephalitis epidemic in southeastern Romania. *Lancet* 1998;352:767-71.
 55. Platonov AE, Shipulina GA, Shipulina OY, Tyutyunnik EN, Frolochkina TI, Lanciotti RS, Yazyshina S, Platonova OV, Obukhov IL, Zhukov AN, Vengerov YY, Pokrovskii VI. Outbreak of West Nile virus infection, Volgograd Region, Russia, 1999. *Emerg Infect Dis* 2001;7:128-32.
 56. Chowers MY, Lang R, Nassar F, Ben-David D, Giladi M, Rubinshtein E, Itzhaki A, Mishal J, Siegman-Igra Y, Kitzes R, Pick N, Landau Z, Wolf D, Bin H, Mendelson E, Pitlik SD, Weinberger M. Clinical characteristics of the West Nile fever outbreak, Israel, 2000. *Emerg Infect Dis* 2001;7:675-8.
 57. Hayes EB, Komar N, Nasci RS, Montgomery SP, O'Leary DR, Campbell GL. Epidemiology and transmission dynamics of West Nile virus disease. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1167-73.
 58. Kumar D, Prasad GV, Zaltzman J, Levy GA, Humar A. Community-acquired West Nile virus infection in solid-organ transplant recipients. *Transplantation*. 2004;77:399-402.
 59. Godsey MS Jr, Blackmore MS, Panella NA, Burkhalter K, Gottfried K, Halsey LA, Rutledge R, Langevin SA, Gates R, Lamonte KM, Lambert A, Lanciotti RS, Blackmore CG, Loyless T, Stark L, Oliveri R, Conti L, Komar N. West Nile virus epizootiology in the southeastern United States,

2001. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2005;5:82-9.
60. Bunning ML, Bowen RA, Cropp CB, Sullivan KG, Davis BS, Komar N, Godsey MS, Baker D, Hettler DL, Holmes DA, Biggerstaff BJ, Mitchell CJ. Experimental infection of horses with West Nile virus. *Emerg Infect Dis* 2002;8:380-6.
 61. Ratterree MS, Gutierrez RA, Travassos da Rosa AP, Dille BJ, Beasley DW, Bohm RP, Desai SM, Didier PJ, Bikenmeyer LG, Dawson GJ, Leary TP, Schochetman G, Phillippi-Falkenstein K, Arroyo J, Barrett AD, Tesh RB. Experimental infection of rhesus macaques with West Nile virus: level and duration of viremia and kinetics of the antibody response after infection. *J Infect Dis* 2004;189:669-76.
 62. Nash D, Mostashari F, Fine A, Miller J, O'Leary D, Murray K, Huang A, Rosenberg A, Greenberg A, Sherman M, Wong S, Layton M; 1999 West Nile Outbreak Response Working Group N. The outbreak of West Nile virus infection in the New York City area in 1999. *N Engl J Med* 2001;344:1807-14.
 63. CDC. Surveillance for human West Nile virus disease - United States, 1999-2008. *MMWR Surveill Summ* 2010;59:1-17.
 64. Biggerstaff BJ, Petersen LR. Estimated risk of West Nile virus transmission through blood transfusion during an epidemic in Queens, New York City. *Transfusion* 2002;42:1019-26.
 65. Iwamoto M, Jernigan DB, Guasch A, Trepka MJ, Blackmore CG, Hellingier WC, Pham SM, Zaki S, Lanciotti RS, Lance-Parker SE, DiazGranados CA, Winquist AG, Perlino CA, Wiersma S, Hillyer KL, Goodman JL, Marfin AA, Chamberland ME, Petersen LR, West Nile Virus in Transplant Recipients Investigation Team. Transmission of West Nile virus from an organ donor to four transplant recipients. *N Engl J Med* 2003;348:2196-203.
 66. Harrington T, Kuehnert MJ, Kamel H, Lanciotti RS, Hand S, Currier M, Chamberland ME, Petersen LR, Marfin AA. West Nile virus infection transmitted by blood transfusion. *Transfusion* 2003;43:1018-22.
 67. Pealer LN, Marfin AA, Petersen LR, Lanciotti RS, Page PL, Stramer SL, Stobierski MG, Signs K, Newman B, Kapoor H, Goodman JL, Chamberland ME; West Nile Virus Transmission Investigation Team. Transmission of West Nile virus through blood transfusion in the United States in 2002. *N Engl J Med* 2003;349:1236-45.
 68. CDC. Update: West Nile virus screening of blood donations and transfusion-associated transmission-United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004;53:281-4.
 69. Kleinman S, Glynn SA, Busch M, Todd D, Powell L, Pietrelli L, Nemo G, Schreiber G, Bianco C, Katz L, for the NHLBI Retrovirus Epidemiology Study (REDS). The 2003 West Nile virus United States epidemic: the America's Blood Centers experience. *Transfusion* 2005;45:469-79.
 70. Stramer SL, Fang CT, Foster GA, Wagner AG, Brodsky JP, Dodd RY. West Nile virus among blood donors in the United States, 2003 and 2004. *N Engl J Med* 2005;353:451-9.
 71. Montgomery SP, Brown JA, Kuehnert M, Smith TL, Crall N, Lanciotti RS, Macedo de Oliveira A, Boo T, Marfin AA, The 2003 West Nile Virus Transfusion-Associated Transmission Investigation Team. Transfusion-associated transmission of West Nile virus, United States 2003-2005. *Transfusion* 2006;46:2038-46.
 72. Biggerstaff BJ, Petersen LR. A modeling framework for evaluation and comparison of trigger strategies for switching from minipool to individual-donation testing for West Nile virus. *Transfusion* 2009;49:1151-9.
 73. CDC. West Nile virus transmission through blood transfusion-South Dakota, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56:76-9.
 74. CDC. West Nile virus transmission via organ transplantation and blood transfusion -Louisiana, 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:1263-7.
 75. Meny GM, Santos-Zabala L, Szallasi A, Stramer SL. West Nile virus infection transmitted by granulocyte transfusion. *Blood* 2011;117:5778-9.
 76. Artsob H, Gubler DJ, Enria DA, Morales MA, Pupo M, Bunning ML, Dudley JP. West Nile Virus in the New World: trends in the spread and proliferation of West Nile Virus in the Western Hemisphere. *Zoonoses and Public Health* 2009;56:357-69.
 77. Vamvakas EC, Kleinman S, Hume H, Sher GD. The development of West Nile virus safety policies by Canadian blood services: guiding principles and a comparison between Canada and the United States. *Transfus Med Res* 2006;20:97-109.
 78. Cameron C, Reeves J, Antonishyn N, Tilley P, Alport T, Eurich B, Towns D, Lane D, Saldanha J. West Nile virus in Canadian blood donors. *Transfusion* 2005;45:487-91.
 79. O'Brien SF, Scalia V, Zuber E, Hawes G, Alport EC, Goldman M, Fearon MA. West Nile virus in 2006 and 2007: the Canadian Blood Services' experience. *Transfusion* 2010;50:1118-25.
 80. Sánchez-Guerrero SA, Romero-Estrella S, Rodríguez-Ruiz A, Infante-Ramírez L, Gómez A, Villanueva-Vidales E, García-Torres M, Domínguez AM, Vázquez JA, Calderón ED, Valiente-Banuet L, Linnen JM, Broulik A, Harel W, Marín Y López RA. Detection of West Nile virus in the Mexican blood supply. *Transfusion* 2006;46:111-7.
 81. Levi JE. *Arboviruses and TTID*. ISBT Science Series 2011;6:116-8.
 82. Estrada-Franco JG, Navarro-Lopez R, Beasley DW, Coffey L, Carrara AS, Travassos da Rosa A, Clements T, Wang E, Ludwig GV, Cortes AC, Ramírez PP, Tesh RB, Barrett AD, Weaver SC. West Nile virus in Mexico: evidence of widespread circulation since July 2002. *Emerg Infect Dis* 2003;9:1604-7.
 83. Komar O, Robbins MB, Klenk K, Blitvich BJ, Marlenee NL, Burkhalter KL, Gubler DJ, González G, Peña CJ, Peterson AT, Komar N. West Nile virus transmission in resident birds, Dominican Republic. *Emerg Infect Dis* 2003;9:1299-302.
 84. Quirin R, Salas M, Zientara S, Zeller H, Labie J, Murri S, Lefrançois T, Petitclerc M, Martinez D. West Nile virus, Guadeloupe. *Emerg Infect Dis* 2004;10:706-8.
 85. Dupuis AP II, Marra PP, Reitsma R, Jones MJ, Louie KL, Kramer LD. Serologic evidence for West Nile virus transmission in Puerto Rico and Cuba. *Am J Trop Med Hyg* 2005;73:474-6.
 86. Bosch I, Herrera F, Navarro JC, Lentino M, Dupuis A, Maffei J, Jones M, Fernández E, Pérez N, Pérez-Ernán J, Guimarães AE, Barrera R, Valero N, Ruiz J, Velásquez G, Martínez J, Comach G, Komar N, Spielman A, Kramer L. West Nile virus, Venezuela. *Emerg Infect Dis* 2007;13:651-3.
 87. Mattar S, Edwards E, Laguado J, González M, Alvarez J, Komar N. West Nile virus antibodies in Colombian horses. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1497-8.
 88. Pauvolid-Corrêa A, Moraes MA, Levis S, Figueiredo LT, Couto-Lima D, Campos Z, Nogueira MF, da Silva EE, Nogueira RM, Schatzmayr HG. Neutralising antibodies for West Nile virus in horses from Brazilian. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2011;106:467-74.
 89. Morales MA, Barrandeguy M, Fabbri C, Garcia J, Vissani A, Trono K, Gutierrez G, Pigretti S, Menchaca H, Garrido N, Taylor N, Fernandez F, Levis S, Enría D. Isolation of West Nile virus (WNV) from equines in Argentina, 2006. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1559-61.
 90. Fabbri C, Morales M, Luppo V, Mondonio J, Ponti M, Levis S. Detección del Virus Nilo Occidental (WN) en equinos de Argentina. *Revista Argentina de Zoonosis y Enfermedades Infecciosas Emergentes* 2012;7:41.
 91. Calistri P, Giovannini A, Hubalek Z, Ionescu A, Monaco F, Savini G, Lelli R. Epidemiology of West Nile in Europe and in the Mediterranean basin. *Open Virol J* 2010;4:29-37.
 92. Koppelman MH, Sjerps MS, de Waal M, Reesink HW, Cuyppers HT. No evidence of West Nile virus infection in Dutch blood donors. *Vox sang* 2006;90:166-9.
 93. Kantzanou MN, Moschidis ZM, Kremastinou G, Levidiotou S, Karafoulidou A, Politis C, Marantidou O, Kavallierou L, Kaperoni A, Veneti C, Hatzakis A. Searching for West Nile virus (WNV) in Greece. *Transfus Med* 2010;20:113-7.
 94. Pfliegerer C, Blümel J, Schmidt M, Roth WK, Houfar MK, Eckert J, Chudy M, Menichetti E, Lechner S, Nübling CM. West Nile virus and blood product safety in Germany. *J med virol* 2008;80:557-63.
 95. Leder K, Torresi J, Brownstein JS, Wilson ME, Keystone JS, Barnett E, Schwartz E, Schlagenhauf P, Wilder-Smith A, Castelli F, von Sonnenburg F, Freedman DO, Cheng

- AC, GeoSentinel Surveillance Network. Travel-associated Illness Trends and Clusters, 2000-2010. *Emerg Infect Dis* 2013;19:1049-73.
96. San Martín J, Brathwaite O, Zambrano B, Solórzano J, Bouckenoghe Z, Dayan G, Guzmán MG. Epidemiology of Dengue in the Americas Over the Last Three Decades: A Worrisome Reality. *Am J Trop Med Hyg* 2010;82:128-35.
 97. Guzmán MG, Kourí G. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: lessons and challenges. *J Clin Virol* 2003;27:1-13.
 98. Hurtado-Díaz M, Riojas-Rodríguez H, Rothenberg SJ, Gomez-Dantés H, Cifuentes E. Impact of climate variability on the incidence of dengue in Mexico. *Trop Med Int Health* 2007;12:1327-37.
 99. Barclay E. Is climate change affecting dengue in the Americas? *Lancet* 2008; 371:973-4.
 100. San Martín JL, Brathwaite-Dick O. La Estrategia de Gestión Integrada para la prevención y el control del dengue en la Región de las Américas. *Rev Panam Salud Publica* 2007;21:55-63.
 101. Enríz D, Morales MA, Fabbri C. Dengue. En Cecchini E, González Ayala SE, editores. *Infectología y Enfermedades Infecciosas*. Buenos Aires; Ediciones Journal: 2008. P 638-42.
 102. Mohammed H, Linnen JM, Muñoz-Jordán JL, Tomashek K, Foster G, Broulik AS, Petersen L, Stramer SL. Dengue virus in blood donations, Puerto Rico, 2005. *Transfusion* 2008;48:1348-54.
 103. Linnen JM, Vinelli E, Sabino EC, Tobler LH, Hyland C, Lee TH, Kolk DP, Broulik AS, Collins CS, Lanciotti RS, Busch MP. Dengue viremia in blood donors from Honduras, Brazil, and Australia. *Transfusion* 2008;48:1355-62.
 104. Dias LL, Amarilla A A, Poloni TR, Covas DT, Aquino VH, Figueiredo LTM. Detection of dengue virus in sera of Brazilian blood donors. *Transfusion* 2012;52: 1667-71.
 105. Mohammed H, Tomashek KM, Stramer SL, Hunsperger E. Prevalence of anti-dengue immunoglobulin G antibodies among American Red Cross blood donors in Puerto Rico, 2006. *Transfusion* 2012; 52: 1652-65.
 106. Petersen LR, Tomashek KM, Biggerstaff BJ. Estimated prevalence of dengue viremia in Puerto Rican blood donations, 1995 through 2010. *Transfusion* 2012;52:1647-51.
 107. Stramer SL, Linnen JM, Carrick JM, Foster GA, Krysztow DE, Zou S, Dodd RY, Tirado-Marrero LM, Hunsperger E, Santiago G A, Muñoz-Jordan JL, Tomashek KM. Dengue viremia in blood donors identified by RNA and detection of dengue transfusion transmission during the 2007 dengue outbreak in Puerto Rico. *Transfusion* 2012;52:1657-66.
 108. Tsang C. Public health and epidemiology bulletin. Hong Kong China: Depart of Health; 2002.
 109. 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;359:1526-7.
 110. Osorio L, Ramirez M, Bonelo A, Villar LA, Parra B. Comparison of the diagnostic accuracy of commercial NS1-based diagnostic tests for early dengue infection. *Virol J* 2010;7:361.
 111. Yusoff AF, Mustafa AN, Husaain HM, Hamzah WM, Yusof AM, Harun R, Abdullah FN. The assessment of risk factors for the Central/East African Genotype of chikungunya virus infections in the state of Kelantan: a case control study in Malaysia. *BMC Infect Dis* 2013;13:211.
 112. Staples JE, Breiman RF, Powers AM. Chikungunya fever: an epidemiological review of a re-emerging infectious disease. *Clin Infect Dis* 2009;49:942-8.
 113. Bessaud M, Peyrefitte CN, Pastorino BA, Tock F, Merle O, Colpart JJ, Dehecq JS, Girod R, Jaffar-Bandjee MC, Glass PJ, Parker M, Tolou HJ, Grandadam M. Virus Strains, Reunion Island Outbreak. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1604-6.
 114. Soon YY, Junaidi I, Kumarasamy V, Chem YK, Juliana R, Chua KB. Chikungunya virus of central/East African Genotype detected in Malaysia. *Med J Malaysia* 2007;62:214-7.
 115. Powers AM, Logue CH. Changing patterns of chikungunya virus: re-emergence of a zoonotic arbovirus. *J Gen Virol* 2007;88:2363-77.
 116. Nimmannitya S, Halstead SB, Cohen SN, Margiotta MR. Dengue and chikungunya virus infection in man in Thailand, 1962-1964. I. Observations on hospitalized patients with hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 1969;18:954-71.
 117. Shah KV, Gibbs CJ Jr, Banerjee G. Virological investigation of the epidemic of haemorrhagic fever in Calcutta: isolation of three strains of chikungunya virus. *Indian J Med Res* 1964;52:676-83.
 118. Padbidri VS, Gnanaswar TT. Epidemiological investigations of chikungunya epidemic at Barsi, Maharashtra state, India. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 1979;23:445-51.
 119. Sergon K, Njuguna C, Kalani R, Ofula V, Onyango C, Konongoi LS, Bedno S, Burke H, Dumilla AM, Konde J, Njenga MK, Sang R, Breiman RF. Seroprevalence of chikungunya virus (CHIKV) infection on Lamu Island, Kenya, October 2004. *Am J Trop Med Hyg* 2008;78:333-7.
 120. Sergon K, Yahaya AA, Brown J, Bedja SA, Mlindasse M, Agata N, Allaranger Y, Ball MD, Powers AM, Ofula V, Onyango C, Konongoi LS, Sang R, Njenga MK, Breiman RF. Seroprevalence of chikungunya virus infection on Grande Comore Island, Union of the Comoros, 2005. *Am J Trop Med Hyg* 2007;76:1189-93.
 121. Chretien JP, Linthicum KJ. Chikungunya in Europe: what's next? *Lancet* 2007;370:1805-6.
 122. Borgherini G, Poubeau P, Staikowsky F, Lory M, Le Moullec N, Becquart JP, Wengling C, Michault A, Paganin F. Outbreak of chikungunya on Reunion Island: early clinical and laboratory features in 157 adult patients. *Clin Infect Dis* 2007;44:1401-7.
 123. Ramful D, Carbonnier M, Pasquet M, Bouhmani B, Ghazouani J, Noormahomed T, Beullier G, Attali T, Samperiz S, Fourmaintraux A, Alessandri JL. Mother-to-child transmission of chikungunya virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:811-5.
 124. Vazeille M, Moutailler S, Coudrier D, Rousseaux C, Khun H, Huerre M, Thiria J, Dehecq JS, Fontenille D, Schuffenecker I, Despres P, Failloux AB. Two chikungunya isolates from the outbreak of La Reunion (Indian Ocean) exhibit different patterns of infection in the mosquito, *Aedes albopictus*. *PLoS ONE* 2007;2:e1168.
 125. Tsetsarkin KA, Vanlandingham DL, McGee CE, Higgs S. A single mutation in chikungunya virus affects vector specificity and epidemic potential. *PLoS Pathog* 2007;3:e201.
 126. Rezza G, Nicoletti L, Angelini R, Romi R, Finarelli AC, Panning M, Cordioli P, Fortuna C, Boros S, Magurano F, Silvi G, Angelini P, Dottori M, Ciufolini MG, Majori GC, Cassone A, CHIKV study group. Infection with chikungunya virus in Italy: an outbreak in a temperate region. *Lancet* 2007;370:1840-6.
 127. Dodd RY. XMRV, Q fever and other emerging infections: impact on management of blood safety. *ISBT Science Series* 2011;6:119-23.
 128. Petersen LR, Stramer SL, Powers AM. Chikungunya virus: possible impact on transfusion medicine. *Transfus Med Rev* 2010;24:15-21.
 129. Labeaud AD, Bashir F, King CH. Measuring the burden of arboviral diseases: the spectrum of morbidity and mortality from four prevalent infections. *Popul Health Metr* 2011;9:1.
 130. Monath TP. Review of the risks and benefits of yellow fever vaccination including some new analyses. *Expert Rev Vaccines* 2012;11:427-48.
 131. CDC. Transfusion-related transmission of yellow fever vaccine virus-California, 2009. *MMWR. Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59:34-7.