

Detección de citomegalovirus en donantes de sangre asintomáticos

Detection of cytomegalovirus in asymptomatic blood donors

Carolina E. Crespo-Proaño^{1,3}, Mario J. Grijalva-Cobo^{1,2} y Rosa F. Chiriboga-Ponce^{1,3}

¹Centro de Investigación para la Salud en América Latina (CISEAL), Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

²Infectious and Tropical Disease Institute, Ohio University Department of Biomedical Sciences, Heritage College of Osteopathic Medicine, Ohio; Estados Unidos.

³Carrera de Laboratorio Clínico, Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Estudio financiado por la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Departamento de Investigación.

Recibido: 26 de julio de 2024 (segunda versión: 27 de noviembre de 2024) / Aceptado: 9 de diciembre de 2024

Resumen

Introducción: La transmisión de citomegalovirus (TT-CMV) constituye un riesgo latente en transfusiones sanguíneas a pesar de las medidas preventivas como es el uso de hemocomponentes leucorreducidos. **Objetivo:** Determinar la seroprevalencia de IgG-CMV y la relación entre la seropositividad y presencia de ADN-CMV como sinónimo de infección activa. **Material y Método:** Se realizó un estudio transversal seroepidemiológico en 2.953 muestras de donantes mediante la medición del anti-IgG-CMV (ELISA DiaMEDIC), clasificándose los resultados en positivo, indeterminado y negativo; posteriormente se calculó el n de cada grupo y se realizó la prueba de pPCR tiempo real (ROCHE) a un total de 466 muestras siguiendo las especificaciones del fabricante. **Resultados:** Se determinó una seroprevalencia de anti-IgG-CMV de 97,7% y 1,7% de las muestras (n: 8) fueron positivas para ADN-CMV, de las cuales seis fueron clasificadas serológicamente como positivas y dos indeterminadas. **Discusión:** Existe una elevada seroprevalencia de CMV en donantes de sangre asintomáticos, pero sin correlación entre los resultados serológicos y moleculares, esto debido probablemente al estado latente del virus y una escasa cantidad de ADN plasmático. Sin embargo, existieron ocho donantes que fueron positivos para ADN-CMV con probabilidad de tratarse de una infección activa o reinfección.

Palabras clave: citomegalovirus; CMV; donantes de sangre; anticuerpos IgG; ADN-CMV.

Abstract

Background: The transmission of cytomegalovirus (TT-CMV) is a latent risk in blood transfusions despite preventive measures such as the use of leucoridated hemocomponents, however, CMV transmission is not completely excluded. **Aim:** To determine the seroprevalence of IgG-CMV and the relationship between seropositivity and the presence of CMV-DNA as a synonym for active infection. **Methods:** A transversal seroepidemiological study was carried out on 2953 donor samples by measuring the anti-IgG-CMV (ELISA DiaMEDIC), the results were classified into positive, indeterminate and negative, then the n of each group was calculated and the real-time pPCR (ROCHE) test was performed on a total of 466 samples according to the manufacturer's specifications. **Results:** A seroprevalence of anti-IgG-CMV determined at 97,7% and 1,7% (n: 8) of samples were positive for DNA- CMV of which six serologically classified as positive and two unspecified. **Discussion:** There is a high seroprevalence of CMV in asymptomatic blood donors, but without correlation between the serological and molecular results, this is probably due to the latent state of the virus and a low amount of plasma DNA; however, there were 8 donors who were positive for DNA-CMV with the probability of being an active infection or reinfection.

Keywords: cytomegalovirus; CMV; blood donors; IgG antibodies; DNA-CMV.

Correspondencia a:

Rosa de Fátima Chiriboga Ponce, MPH
rfchiriboga@puce.edu.ec

Introducción

Citomegalovirus humano (CMV) es un herpesvirus tipo 5 que produce una infección de alta prevalencia¹; esta puede ser primaria, secundaria producto de una reinfección con una nueva cepa o reactivación de una infección latente². Generalmente, estas tres formas de infección no ocasionan síntomas en individuos con un sistema inmune competente, pero en hospederos inmunocomprometidos la replicación de CMV puede dar lugar a una elevada replicación (alta “carga viral”) y sin control, permitiendo su diseminación a múltiples órganos³. El CMV puede transmitirse a través de transfusiones sanguíneas (TT-CMV) ocasionando una enfermedad grave con elevada mortalidad¹; la TT-CMV se origina por la transferencia de leucocitos con virus latente durante una trasfusión sanguínea por lo que algunos bancos de sangre han introducido el uso de pruebas serológicas para detección de anti-IgG específica para CMV. Esta práctica, siempre bajo solicitud médica, pero no como una prueba de rutina, estrategia que ha evitado hasta cierto grado la infección por TT-CMV⁴. A esta serodeterminación en el donante se suma el proceso de leucorreducción mediante filtros, disminuyendo así la contaminación por leucocitos residuales e infectados en hemocomponentes transfundidos. Las altas tasas de seroprevalencia en donantes de sangre y la presencia de ADN-CMV en el plasma son razones adicionales para incluir otras estrategias diagnósticas que reduzcan el riesgo potencial de transmisión de CMV⁵.

El propósito de este estudio fue determinar, en primer lugar, la seroprevalencia de CMV en donantes de sangre asintomáticos y luego, la presencia de ADN-CMV plasmático en aquellos donantes con resultados seropositivos clasificados por la reactividad como positivos o indeterminados, de acuerdo a criterios del fabricante del reactivo.

Material y Métodos

Primera fase

Se recolectaron de forma secuencial 3.000 muestras provenientes de donantes de dos bancos de sangre ecuatorianos, de junio 2011 a abril 2012, de acuerdo a los siguientes requisitos: no debían presentar lipemia ni hemólisis, por lo que 47 fueron eliminados del estudio analizándose finalmente un total de 2.953 muestras de suero a las que se realizaron pruebas serológicas con la técnica de inmunoensayo ligado a enzimas (ELISA DiaMEDIC) para detección de anticuerpos específicos anti-IgG-CMV.

Segunda fase

Se realizó el cálculo del valor index aplicando la fórmula: *absorbancia de la muestra/punto de corte*;

seguidamente se clasificaron los resultados obtenidos de acuerdo a los criterios del fabricante en: muestras con valor index ≥ 10 UE/mL (positivas); entre 8-9 UE/mL (indeterminadas) y < 8 UE/mL (negativas). Posteriormente, frente al cuestionamiento de “si la cantidad de anticuerpos detectados tiene relación con la presencia del virus o su actividad viral”, se procedió al cálculo muestral y se eligieron al azar un total de 473 muestras de las cuales 7 fueron eliminadas por escasa cantidad de plasma para el análisis, teniendo una muestra final de 466. Las alícuotas de plasma se mantuvieron a -75°C hasta la extracción del ADN-CMV.

Extracción de ADN

Se utilizó High Pure Viral Nucleic Acid Kit siguiendo las instrucciones del fabricante, la purificación de ADN se realizó mediante el uso del *kit* de Qiagen (Cat. N.11 858 874 001) por columnas de filtración y eluido en 100ul en buffer.

Amplificación

Se utilizó el Light CyclerTM multiplex tiempo real ROCHE. Mediante reacción de polimerasa en cadena (RPC) cuantitativa se amplificó el fragmento de 365 pb del gen de la polimerasa UL54, pp65 por ser considerado como el antígeno de aparición temprana del CMV en leucocitos circulantes¹. Sondas de hibridación empleadas: (5’a3’) CGTTTCGTCGTAGCTACGCRTACAT-fluorescein;acceptor fluorophoreprobe, LC-Red 640 ACACCACTTATCTYCTGGGCAGC-phosphate.

Protocolo de amplificación

El análisis de la RPC fue realizada en el mode “F2/back F1” “640/back 530” para analizar la amplificación de CMV y en el mode “F3/back F1, 705 /back 530”⁶, para la amplificación del control interno, el control positivo y cuatro estándares de varias concentraciones .

Ciclos de amplificación

Activación de la Taq 1 ciclo, temperatura de 95°C por 480 sec, temperatura de transición 20°C , amplificación por 45 ciclos de 95°C , 62°C , 72°C por 5,10 y 13 segundos, respectivamente, con una temperatura de transición de 20°C . Curva *melting*: ciclo 1 de 6 fases de 72, 95, 85, 40, 85 y 40°C con un tiempo de incubación de 30, 20, 1, 30, 1, y 5 segundos, respectivamente. Se realizó la primera corrida en la que se incluyeron estándar de diferente concentración, muestras control negativas y pacientes, para determinar el ciclo de amplificación que fue $C_t=18$ a 32°C .

Análisis estadísticos

Se realizó con el software SPSS v.22. Se consideraron significativos valores de $p \leq 0,05$. Para la significancia estadística se utilizaron pruebas estadísticas de χ^2 .

Consideraciones éticas

Todos los donantes firmaron el consentimiento informado previo a la toma de muestras incluido en el documento MSP-DNEAIS-PNS-FORM.22-ADSME de donantes de sangre.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Resultados

Un total de 2.953 muestras fueron analizadas. El 29% (n: 853) fueron muestras de donantes mujeres y 71% (n: 2.100) hombres, la edad promedio fue de 33 años con un máximo de 68 años y mínimo de 18.

Los análisis relativos a edad y sexo: entre la relación de la edad y seropositividad fue estadísticamente significativo ($p = 0,001$), mientras que con el sexo fue

no significativo ($p = 0,081$). El mayor porcentaje de resultados clasificados como positivos fue en hombres con 68,74% (n: 2.030) y en el rango de edad 18-26 años 32,41% (n: 957) (Tabla 1).

Análisis serológicos

Se estableció una seroprevalencia de 97,7% (n: 2.887) para anticuerpos anti-CVM IgG; 96,5% (n: 2.788) de las muestras fueron clasificadas como positivas de acuerdo al valor index de ≥ 10 UE/mL y 3,4%(n: 99) como indeterminados: valores 8-9 UE/mL.

Análisis molecular

Luego del cálculo muestral se analizó un total de 466 muestras, 72,5% (n: 338) positivas, 16,9% (n: 79) indeterminadas y 12,0% (n: 56) negativas, se identificó la presencia de ADN-CMV plasmático en 8 (1,7%) muestras seropositivas, de las cuales 6 fueron clasificadas como positivas en ELISA y 2 indeterminadas, de acuerdo al valor índice, mientras que las negativas mantuvieron su resultado en la prueba molecular (Tabla 2), determinándose de esta forma que no existe una correlación entre el título de anticuerpos y la presencia de ADN viral ($p = 0,441$). La relación entre la edad y la presencia de ADN-CMV fue estadísticamente no significativo (Tabla 3).

Tabla 1. Seroprevalencia de anti-CMV en donantes de sangre.

Edad	n (2.953)	%	Positivo > 10 UE/mL	Resultados n (2.953)		sig
				Indeterminado 8-10 UE/mL	Negativo < 8 UE/mL	
18-26	1.040	35,22	957 (32,41%)	49 (1,66%)	34 (1,15%)	p = 0,001
27-37	823	27,87	780 (26,41%)	25 (0,85%)	18 (0,61%)	
38-48	738	24,99	707 (23,94%)	22 (0,75%)	9 (0,30%)	
49-59	297	10,06	293 (9,92%)	1 (0,03%)	3 (0,10%)	
60-68	55	1,86	51 (1,73%)	2 (0,07%)	2 (0,07%)	
Sexo						
Hombre	2.100	71,11	2030 (68,74%)	47 (1,59%)	23 (0,78%)	p = 0,087
Mujer	853	28,89	758 (25,67%)	52 (1,76%)	43 (1,46%)	

Tabla 2. Presencia de ADN-CMV en muestras seropositivas

Clasificación serológica	n (466)	%	ADN-CMV		
			Positivo	Negativo	
Positivos	331	71,03	6	325	p=0,442
Indeterminados	79	16,95	2	77	
Negativos	56	12,02	0	56	

Tabla 3. Presencia de ADN-CMV de acuerdo al grupo etario

Grupos etarios	Pruebas serológicas			Positivo	RPC/ADN-CMV		sig
	Positivo > 10 UE/mL	Indeterminado 8-10 UE/mL	Negativo < 8 UE/mL		Indeterminado	Negativo	
18-26	109	47	30	2	0	0	p = 0,445
27-37	73	17	15	2	0	0	
38-48	68	12	7	0	0	0	
49-59	57	1	3	2	2	0	
60-68	31	2	1	0	0	0	
Total	338	79	56	6	2	0	

Discusión

La seroprevalencia de CMV en personas inmunocompetentes pasa desapercibida por ser considerada inocua, es decir que la carga de la enfermedad no es conocida y son personas asintomáticas⁶. En el presente estudio se determinó una seroprevalencia elevada de 97,7% similar a lo reportado en otros estudios como en la India que fue de 98,6%⁷, Australia un poco menor (76,1%), aunque esta frecuencia aumentaba con la edad⁸ y en Brasil entre 93 y 96,4% que de igual manera se elevaba con la edad^{9,10}. A pesar de que la relación fue estadísticamente significativa en nuestro estudio, la positividad fue mayor en el grupo etario de 18-26, difiriendo de los resultados presentados por los otros autores. En Colombia se estableció un 90% de prevalencia de CMV en donantes de órganos, presentándose la enfermedad luego de 6 meses de un trasplante renal¹⁰. Estas cifras demuestran que existe un riesgo de infección por CMV no solo en trasplante de órganos sólidos o precursores hematopoyéticos sino en transfusiones sanguíneas por lo que debe realizarse el tamizaje previo como prevención de la infección por CMV y complementar con un eventual inicio de profilaxis antiviral.

El hallazgo de una prevalencia elevada, como lo mencionan Bawa MK, y cols., es indicativo de la presencia de infección por CMV con una amplia y desconocida distribución en la población ya que no se diagnostica¹².

Una de las limitaciones de nuestro estudio fue la imposibilidad de realizar pruebas para la detección de anti-IgM-CMV lo que no permitió comparar la frecuencia de ADN-CMV entre muestras positivas para IgM e IgG, como lo realizaron Furui Y, y cols., quienes mencionaron que la frecuencia de ADN-CMV en muestras IgM positivas es mayor (6,1%) que en las anti-IgG, que fue de apenas 2%, indicativo de una replicación viral activa⁴.

Por otro lado, tampoco se realizó la detección de ADN-CMV en sangre total sino en plasma, esto fundamentado en el hecho que los hemocomponentes

son leucorreducidos, determinándose que 1,7%⁸ de las muestras presentaron ADN-CMV plasmático. Ziemann M, y cols., reportaron la presencia de ADN viral en plasma de 44% de donantes de sangre asintomáticos, pero se adjudicó que se encontraron en seroconversión¹³. Furui Y, y cols., sugirieron que la leucofiltración no garantiza la reducción de los niveles de ADN-CMV libre en plasma ya que fue detectado en tres plasmas fraccionados de sangre total, aspecto que aún no ha sido estudiado en los bancos de sangre ecuatorianos. Estos resultados apoyan nuestra teoría que existe ADN plasmático y que podría ser infectante para receptores inmunocomprometidos y que la seropositividad alta o baja podría ser indicativo de una seroconversión y presencia del virus en plasma.

Por otro lado, las investigaciones no han determinado aún, la dosis infectante del virus necesaria para producir la enfermedad por CMV adquirida por transfusión, pero se menciona que aún concentraciones bajas son un riesgo de infección para pacientes inmunocomprometidos¹⁴.

De los datos obtenidos en el presente estudio se determinó que los resultados entre las pruebas de detección de anticuerpos y la presencia de ADN-CMV no se correlacionan, hallazgo similar a lo mencionado por otros autores, quienes consideran que puede deberse a bajas concentraciones del ADN-CMV o al estado de latencia del virus, tema que queda abierto para posteriores investigaciones.

En el presente estudio se identificó una elevada prevalencia de anti-IgG CMV en donantes de sangre asintomáticos lo que constituye un riesgo en transfusiones sanguíneas ya que, a pesar de utilizar hemocomponentes leucorreducidos, existe la probabilidad de transmisión de CMV; así lo mencionan Ziemann, M. & Thiele T.¹⁵, quienes consideran que donantes IgG-CMV seropositivos tienen un mayor riesgo de transmisión por tener niveles elevados de ADN-CMV. Los análisis realizados en nuestro estudio establecieron que donantes con resultados serológicos identificados como indeterminados por

presentar seroreactividad baja fueron positivos para la presencia de ADN-CMV plasmático, por lo que no se afirmaría que únicamente a aquellos con valor índice alto son infectantes; esto apoya el criterio que la TT-CMV continúa siendo un problema de salud pública.

La pesquisa serológica de una infección por CMV constituye una buena estrategia para pacientes antes de recibir una transfusión ya que permitiría evaluar si existió TT-CMV post transfusión de sangre leucorreducida¹⁵ y considerar en qué momento se debe introducir y cuál es la finalidad de las pruebas de detección de CMV, así como también en la elección de pruebas serológicas IgM ó IgG o moleculares. Ziemann M, y cols.¹⁶, proponen como acción inmediata que debe evitarse los productos de donantes seropositivos y medir la concentración de CMV mediante las pruebas de NAT en muestras de plasma almacenados de donantes seropositivos, con el objetivo de identificar el riesgo de infección y si el almacenamiento de estos productos sanguíneos desestabiliza la concentración del CMV para así conocer el intervalo entre donación de sangre y transfusión segura. Otra estrategia sería efectuar las pruebas de NAT en sangre total con un límite de detección bajo. Kowalzik F, y cols.⁵, también sugieren que en poblaciones con una elevada seroprevalencia se requiere de pruebas rutinarias en muestras de donantes de sangre que detecten ADN de CMV para así reducir el riesgo de transmisión a pacientes inmunocomprometidos. Finalmente, Josephson CD, y cols.¹⁷, ponen de manifiesto que, a pesar de que se realice una leucorreducción de los hemocomponentes, existe un riesgo de TT-CMV, debido ya sea a problemas mecánicos durante el proceso o a cargas virales elevadas que impidan que los filtros eliminen una fracción importante de leucocitos infectados por CMV. En consecuencia, manifiestan que debería

realizarse un control de calidad de estos productos a través de las pruebas NAT-CMV lo que daría un resultado clínicamente beneficioso a largo plazo mediante un proceso controlando de leucorreducción con índices de calidad medibles y así se determinaría las posibles falencias, garantizando una transfusión segura para la población extremadamente vulnerable¹⁷. Sin embargo, aún no existen directrices internacionales para la implementación de medidas eficaces que eviten la TT-CMV, debido a factores como el período de ventana en los donantes de sangre, un estado de latencia imperceptible, técnicas de detección de anticuerpos, títulos de anticuerpos que no neutralizan el virus, falta de evidencia de fase de reactivación viral y procesos deficientes de leucorreducción¹⁷, todos aspectos que deben considerarse en la práctica transfusional para crear mejores directrices hacia una transfusión sanguínea segura. A pesar de considerarse que la prevalencia de CMV es elevada y depende de varios factores todos relacionados directamente a cada región geográfica, sería imposible proporcionar sangre negativa para CMV¹⁸. Sin embargo, es menester determinar directrices que sean aplicables y eficaces para prevenir la TT-CMV y la mejora de la seguridad transfusional.

Los resultados obtenidos en este estudio pueden servir de orientación para proponer nuevas investigaciones en los Servicios de Banco de Sangre/Transfusión y mantener la leucorreducción sumada a un control de calidad en los hemocomponentes, criterio universal establecido en varios bancos de sangre a nivel mundial.

Agradecimiento: los autores agradecen al Centro de Investigación para la Salud en América Latina (CISeAL) por el apoyo en el desarrollo de esta investigación

Referencias bibliográficas

1. Shaiegan M, Rasouli M, Zadsar M, Zolfaghari S. Meta-analysis of cytomegalovirus seroprevalence in volunteer blood donors and healthy subjects in Iran from 1992 to 2013. *Iran J Basic Med Sci.* 2015; 18(7): 627-34. PMID: 26351551; PMCID: PMC4556753.
2. Zuhair M, Smit GSA, Wallis G, Jabbar F, Smith C, Devleeschauwe, B, et al. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2019; 29(3): e2034. doi: 10.1002/rmv.2034.
3. Adane T, Getawa S. Cytomegalovirus seroprevalence among blood donors: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res.* 2021; 49(8): 3000605211034656. doi: 10.1177/03000605211034656.
4. Furui Y, Satake M, Hoshi Y, Uchida S, Suzuki K, Tadokoro K, et al. Cytomegalovirus (CMV) seroprevalence in Japanese blood donors and high detection frequency of CMV DNA in elderly donors. *Transfusion.* 2013; 53(10): 2190-7. doi: 10.1111/trf.12390.
5. Kowalzik F, Hitzler W, Runkel S, Marron M. Seroprevalence and seroconversion of cytomegalovirus in a large group of healthy, German blood donors: potential contribution to transfusion transmitted infections. *Clin Lab.* 2020 1; 66(4). doi: 10.7754/Clin. Lab.2019.190901.
6. Lancini D, Faddy HM, Flower R, Hogan C. Cytomegalovirus disease in immunocompetent adults. *Med J Aust.* 17; 201(10): 578-80. doi: 10.5694/mja14.00183.
7. Das B, Kaur G, Basu S. Seroprevalence of cytomegalovirus antibodies among blood donors and multitransfused recipients--a study from north India. *Transfus Apher Sci.* 2014; 50(3): 438-42. doi: 10.1016/j.transci.2014.02.022.
8. Lancini DV, Faddy HM, Ismay S, Chesneau S, Hogan C, Flower RL. Cytomegalovirus in Australian blood donors: seroepidemiology and seronegative red blood cell component inventories. *Transfusion.* 2016; 56(6 Pt 2):1616-21. doi: 10.1111/trf.13459.
9. Tuon FF, Wollmann LC, Pegoraro D, Gouveia AM, Andrejow AP, Schultz AT, et al. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii*, cytomegalovirus and Epstein Barr virus in 578 tissue donors in Brazil. *J Infect Public Health.* 2019; 12(2): 289-291. doi: 10.1016/j.jiph.2018.07.001.
10. Díaz J, Henao J, Rodelo J, García A, Arbeláez M, Jaimes F. Incidence and risk factors for

- cytomegalovirus disease in a Colombian cohort of kidney transplant recipients. *Transplant Proc.* 2014; 46(1): 160-6. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.07.070.
11. Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections. *Clin Microbiol Rev.* 2015; 28(2): 313-35. doi: 10.1128/CMR.00122-14.
 12. Bawa MK, Mamman A, Olayinka A, Gidado S, Waziri NE, Balogun MS, et al. Blood donor safety, prevalence and associated factors for cytomegalovirus infection among blood donors in Minna-Nigeria, 2014. *Pan Afr Med J.* 2019; 22; 32(Suppl 1): 6. doi: 10.11604/pamj.supp.2019.32.1.13297.
 13. Ziemann M, Krueger S, Maier AB, Unmack A, Goerg S, Hennig H. High prevalence of cytomegalovirus DNA in plasma samples of blood donors in connection with seroconversion. *Transfusion.* 2007; 47(11): 1972-83. doi: 10.1111/j.1537-2995.2007.01420.x.
 14. Ziemann M, Juhl D, Görg S, Hennig H. The impact of donor cytomegalovirus DNA on transfusion strategies for at-risk patients. *Transfusion.* 2013; 53(10): 2183-9. doi: 10.1111/trf.12199.
 15. Ziemann M, Thiele T. Transfusion-transmitted CMV infection-current knowledge and future perspectives. *Transfus Med.* 2017; 27(4): 238-248. doi: 10.1111/tme.12437.
 16. Ziemann M, Hennig H. Prevention of transfusion-transmitted cytomegalovirus infections: which is the optimal strategy? *Transfus Med Hemother.* 2014; 41(1): 40-4. doi: 10.1159/000357102.
 17. Josephson CD, Castillejo MI, Caliendo AM, Waller EK, Zimring J, Easley KA, et al. Prevention of transfusion-transmitted cytomegalovirus in low-birth weight infants (≤ 1500 g) using cytomegalovirus-seronegative and leukoreduced transfusions. *Transfus Med Rev.* 2011; 25(2): 125-32. doi: 10.1016/j.tmr.2010.11.004.
 18. Mengjiao L, Yushan X, Yan L, Dawei C, Xiaojun Z, Yongjun W, et al. Prevalence of transfusion-transmitted infections in hospitalized patients before transfusion and volunteer blood donors in Zhejiang Province, China. *Infect Dis Now.* 2024; 54(2): 104861. doi: 10.1016