



PALABRAS CLAVE:

Dengue, fiebre hemorrágica por dengue, donantes de sangre, infecciones transmitidas por transfusión, tamizaje de antígeno NS1, Costa Rica

Detección del virus dengue en donantes de sangre Costa Rica

César Cerdas-Quesada* Elluany Smith** Jéssica Vindas Benavides***

EN RESUMEN

Las enfermedades infecciosas transmitidas por transfusión se presentan como uno de los principales temas de interés para la seguridad transfusional¹, y el objetivo para un suministro seguro está en constante cambio debido a los agentes emergentes y reemergentes, así como a los mosquitos relacionados con patógenos que afectan la salud pública.

Más sobre el dengue:

- Es la arbovirosis más importante en términos de morbilidad y mortalidad mundial
- 50 millones de personas en el mundo se ven afectados cada año.
- 2.5 millones de personas, aproximadamente, viven en países endémicos de dengue⁷.
- Es la principal causa de enfermedad febril aguda en los países donde el dengue es endémico, con tasas de incidencia de aproximadamente 5%.

Nota: De 53 a 87% de las infecciones son asintomáticas y pueden variar según el tipo infectante de dengue. Se recolectaron muestras de suero de 1450 donantes de sangre (18 a 62 años de edad) entre enero de 2012 y julio 2013, y mediante ELISA se determinó la presencia de antígeno NS1 en cuatro (0.28%) de los individuos que no mostraban ningún síntoma.

Introducción

Las enfermedades infecciosas transmitidas por transfusión se presentan como uno de los principales temas de interés para la seguridad transfusional¹. El objetivo para un suministro seguro está en constante cambio debido a los agentes emergentes y reemergentes, así como a los mosquitos relacionados con patógenos que afectan la salud pública.²

En este grupo de patógenos transmitidos por mosquitos se incluye al virus del Dengue (DEN), el cual pertenece al género *Flavivirus*, familia Flaviviridae que comprende cuatro virus antigénicamente relacionados, pero distintos genéticamente y designados bajo los serotipos 1, 2, 3 y 4.³ La infección con un serotipo proporciona inmunidad de por vida para el serotipo infectante, y sólo a corto plazo (<2 meses) de protección cruzada contra la infección con otros tres serotipos heterólogos.^{4,5}

Cada uno de los cuatro serotipos pueden causar la fiebre del dengue o potencialmente el fatal síndrome de la fiebre del dengue hemorrágico que se caracteriza por una enfermedad febril aguda con trombocitopenia, sangrado y permeabilidad vascular.⁶ El dengue es la arbovirosis más importante en

* Especialista en Inmunohematología y Banco de Sangre; Banco de Sangre Hospital La Católica, San José, Costa Rica; e-mail: cesar.cerdas@hotmail.com

** Especialista en Inmunohematología y Banco de Sangre; Banco de Sangre, Hospital Tony Facio, Limón, Costa Rica.

*** Microbióloga y Química Clínica; Hospital Monseñor Sanabria, Puntarenas, Costa Rica.

ABSTRACT

Transfusion-transmitted infectious diseases remain a major subject of interest for blood safety and emerging and reemerging infectious agents and the mosquitoes, which transmit several pathogens that affect human health, constantly challenge the aim of safe blood supply.

More about dengue:

- Dengue is the most important arboviral disease in terms of world morbidity and mortality
- Affects more than 50 million people each year
- 2.5 million people live in dengue endemic countries, approximately.
- Dengue is the major cause of acute febrile illness in dengue-endemic countries with incidence rates of approximately 5%

Note: between 53-87% of all infections are asymptomatic and may vary by infecting type. Serum samples of 1450 blood donors (18 to 62 years old) were collected between January 2012 and July 2013 and DEN NS1 antigen in serum samples of 1450 healthy blood donors was investigated. ELISA was positive for 4 of 1450 (0,28%) of the individuals, which showed no symptoms.

términos de morbilidad y mortalidad mundial, que afecta a más de 50 millones de personas cada año, y aproximadamente 2.5 millones de personas viven en países endémicos de dengue⁷. Asimismo, es la principal causa de enfermedad febril aguda en los países donde el dengue es endémico, con tasas de incidencia de aproximadamente 5%; de 53 a 87% de las infecciones son asintomáticas y pueden variar según el tipo infectante de DEN.²⁻⁸

Dengue en el mundo

- El DEN fue identificado como uno de los tres agentes infecciosos de alta prioridad con el riesgo potencial de transmisión transfusional en las Américas. Las tasas de donantes virémicos van desde 0.19%, en Puerto Rico durante el brote de dengue de 2007 en el Caribe, hasta 0.4% en Ribeirao Preto, durante el brote de dengue de 2010 en Brasil.^{2,5}
- Varios estudios han demostrado la prevalencia (por 10,000 donaciones) de ácido ribonucleico (ARN) de DEN en la sangre dada: 19 en Puerto Rico, en 2007; 30 en Honduras, en 2004, y 2005; y seis cerca de Sao Paulo, Brasil, en 2003. Casi todas las donaciones que contienen ARN carecían

de anticuerpos del tipo inmunoglobulina M (IgM), y el virus se pudo cultivar a partir de un tercio, aproximadamente.⁹

- El riesgo se demostró claramente en Singapur, Hong Kong y Puerto Rico con reportes de transmisión transfusional.¹⁰

A pesar de lo anterior, la incidencia real es desconocida debido a que muchas de las infecciones son asintomáticas o resultan en una enfermedad febril leve, no específica, que no puede ser reconocida como la adquirida a partir de hemocomponentes y, si se sospecha de un caso, la transmisión es difícil de probar en los receptores de aquellos países donde el dengue es endémico. Por otra parte, no existe una vigilancia de este tipo de eventos y los servicios de diagnóstico para investigar las infecciones y sus fuentes a menudo no están disponibles en varias naciones endémicas.⁴

Los riesgos para la propagación del DEN en los países que carecen de un servicio coordinado de transfusión sanguínea –y que también son endémicos para el dengue– son inmensos, aunque hasta la fecha no hay informes sobre dicha eventualidad. Existe una seria disparidad entre los países en cuanto a la disponibilidad y seguridad de la sangre.¹¹

Los DEN han producido grandes brotes en Costa Rica (Fig. 1) en los últimos años, con más de 9000 muestras de IgM positivos en 2012 y 2587 muestras positivas hasta marzo de 2013 (más de 38.000 casos hasta septiembre de 2013).¹² Teniendo en cuenta que



Fig. 1 División política de Costa Rica.¹²

aproximadamente el 50% de los individuos infectados permanece asintomático, y que la duración de la viremia antes de la aparición de los síntomas se estima de uno a dos días, es posible que los sujetos virémicos acudan a donar sangre y sirvan como una fuente de difusión del virus en la comunidad.¹³

El objetivo del presente estudio fue detectar los donantes de sangre infectados con DEN en Costa Rica durante un período de brote de dengue.

Materiales y métodos

Este estudio se llevó a cabo en las siete provincias de Costa Rica: en seis localidades de la zona de Puntarenas (la mayor parte de la Gran Puntarenas, una pequeña ciudad portuaria de aproximadamente 50,000 personas, de un total de 410,929 personas en toda la provincia), situada en una península de la costa del Pacífico, donde se informó desde 1993. Asimismo, analizaron seis localidades de Limón (Pococí, Guácimo, Siquirres, Matina, Cantón Central y Talamanca) (Fig. 2), con una ciudad portuaria de aproximadamente 386,862 de habitantes en la costa atlántica. Estos sitios son zonas geográficas determinadas por el Ministerio de Salud local y se establecieron así porque comparten características ambientales y sociales.^{14,15}

Las muestras en EDTA de 444 donantes de sangre de la localidad Limón fueron incluidas para analizar el recuento de plaquetas.

El proceso: los tres bancos de sangre recibieron 3500 donaciones en este período, que coincidió con un brote epidémico en Costa Rica. Las muestras de suero fueron separadas por centrifugación después de la colecta, separadas en alícuotas y se almacenaron a -20° C hasta su uso.

La detección de DENV se realizó por medio de Platelia DENV NS1 ELISA Ag (BioRad) siguiendo las recomendaciones del fabricante.

Se recolectaron 1450 muestras de suero de donantes de sangre (18 a 62 años de edad) entre enero de 2012 y julio 2013 (un período amplio del brote) los bancos de sangre de los hospitales participantes fueron: Hospital La Católica (752 muestras) (San José, Alajuela, Heredia, Cartago y provincias de Guanacaste), Hospital de Tony Facio (444 muestras) (Limón) y el Hospital Monseñor Sanabria (254 muestras) (Puntarenas). (Fig. 2)

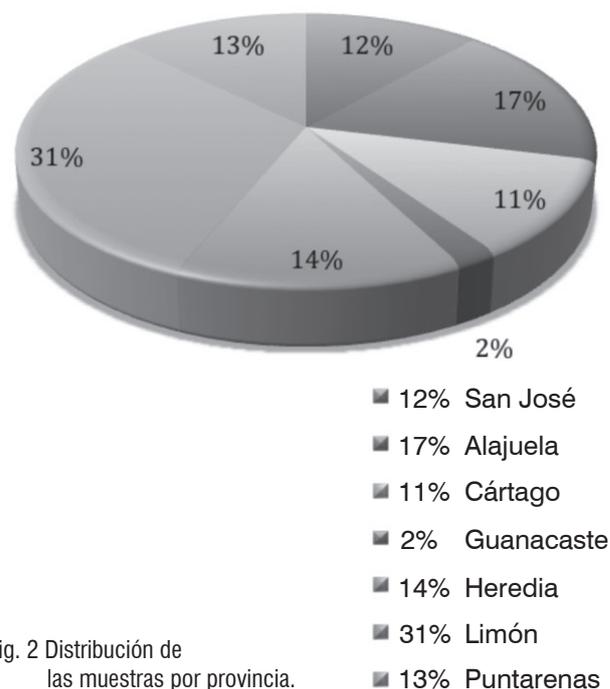


Fig. 2 Distribución de las muestras por provincia.

Los resultados:

El ELISA determinó la presencia del antígeno NS1 en muestras de suero de 1,450 donantes de sangre sanos. La prueba fue positiva para cuatro de entre 1450 (0.28%) de los individuos, que no mostraban ningún síntoma (uno de Limón, dos de Puntarenas y uno de San José, quien viajó a la provincia de Guanacaste).

Las muestras positivas se enviaron al Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud (Inciensa) para su confirmación. El recuento de plaquetas en todos los donantes presentó valores normales (en Limón, promedio: 254551/ μ L).

Discusión

La incidencia del dengue ha aumentado sustancialmente en Latinoamérica debido a la expansión de su principal vector mosquito urbano, el *Aedes aegypti*, después de que los esfuerzos de control de la fiebre amarilla se redujeron en la década de 1970.⁴

En Costa Rica, el dengue es la enfermedad transmitida por vectores más frecuente, afectando principalmente el norte del Pacífico, del Atlántico y las regiones del Pacífico Central. Puntarenas, es una de las ciudades donde el dengue se reportó por primera vez en 1993, es la ciudad más importante de la región del Pacífico Central (09°56'55 "N, 84°058'24" W) y su economía se basa casi exclusivamente en la activi-

dad turística y la pesca. La ciudad presenta algunos de los problemas comunes de muchas grandes orbes de América Latina: la mala planificación urbana, las altas tasas de desempleo, la pobreza, la mala gestión de los residuos sólidos, entre otros factores, hacen de este lugar un ambiente apropiado para la presencia de *A. aegypti* y, en consecuencia, de dengue.¹⁶

En el entorno urbano de la Gran Puntarenas, es posible discernir las relaciones entre la incidencia del dengue y los datos locales del tiempo, ya que a pesar de que la fiebre del dengue ha sido inversamente proporcional a la vegetación y directamente asociado a las zonas urbanizadas, lo contrario parece suceder cuando se analiza la distribución a escala local dentro de este ambiente urbano.¹⁷

La primera comunidad del Área Metropolitana de San José, la capital, que sufrió un brote de dengue en 2002 fue el barrio "La Carpío" (Distrito Uruca, 09°58'N, 84°08'O), donde las condiciones climáticas y sociales son adecuadas para la transmisión viral. La alta infestación por *A. aegypti* representa un grave problema en la comunidad, situación que se tradujo en un riesgo de brotes de dengue en 2013.¹⁸

Los cantones con mayor incidencia se encuentran principalmente cerca de la costa, coincidiendo con las variables: temperatura, altitud y el índice de pobreza humana. Es posible correlacionar una mayor incidencia de DEN con los cantones de menor altitud, elevada temperatura, y un alto índice de pobreza humana.¹⁹

Durante el brote del dengue de 2012 - 2013 en el país tico, Limón y Puntarenas fueron las ciudades con mayor número de casos registrados por cada 100,000 habitantes. En el presente estudio, se determinó la presencia de los donantes de sangre infectados con DEN con una positividad de 0.28 %.

La habilidad para reconocer DEN transmitido por transfusión puede ser complicada debido a las altas tasas generales de prevalencia en la población general de las regiones afectadas, por lo que es difícil distinguir entre las infecciones por mosquitos y las transmitidas por hemocomponentes.²⁰ Aunque el DEN se transmite de manera eficiente mediante la picadura de mosquitos infectados, una gran proporción de las infecciones son asintomáticas, y las infecciones sintomáticas son precedidas por dos y hasta cinco días de una fase de viremia, donde los

niveles de esta durante la fase de incubación llegan a exceder 106 viriones/mL.

La transmisión se ha documentado después de trasplante de órganos y accidentes laborales del personal de salud.⁴ A pesar de estos hechos, se ha planteado la hipótesis de que el dengue transmitido por transfusión puede no ocurrir por varias razones: 1) la necesidad de la saliva del mosquito para mejorar la replicación del dengue y virulencia; 2) la presencia de una inmunidad protectora en los receptores de las zonas endémicas, 3) cotransfusión frecuente de unidades con anticuerpos positivos que neutralizan la infectividad de las donaciones con viremia; 4) los resultados clínicos pueden no ser tan graves en pacientes inmunosuprimidos infectados con dengue.²

El pequeño número de casos de transmisión transfusional podría estar causado por la dificultad de diferenciar entre los tipos de transmisión en las zonas endémicas donde el vector está muy extendido. Muchas de las infecciones causan una enfermedad leve o asintomática que no es reconocida como infección adquirida por transfusión como se mencionó previamente.²¹

El tipo de tamizaje ha sido evaluado en colaboración con las empresas para el desarrollo de herramientas serológicas (NS1Ag) y diagnóstico molecular (TMA y PCR). Una discrepancia se observó entre el bajo rendimiento de las unidades NS1Ag, reactivos que pueden ser confirmados mediante pruebas de ARN y el seguimiento del donante en relación con el gran brote de dengue, preocupación que fue confirmada por pruebas posteriores de alícuotas de plasma almacenadas de donaciones NS1Ag negativo en las que se determinó ARN y se encontraron altas tasas de viremia no detectadas por el otro ensayo.

A pesar de que el tamizaje serológico de NS1Ag fue menos sensible y no específico –por lo que tampoco es el mejor método para la prueba de detección en donantes²⁻, se encontraron muestras con resultados positivos con la ventaja de que es menos costoso que los métodos moleculares. En áreas como Costa Rica, donde hay varios serotipos circulando, un ensayo de tamizaje de sangre que carezca de sensibilidad a uno o más serotipos podrían permitir la transmisión de aquel serotipo a los receptores con anticuerpos heterólogos para los serotipos.⁴

El seguimiento de una de las unidades positivas NS1Ag, transfundida, no mostró infección en el receptor. La unidad implicada era de un hombre de 35 años de edad, que estaba sano en el día de la donación, pero después de unos días se reportó con cefalea, mialgias, malestar general y fiebre. Él era un donante habitual y sin eventos previos documentados. La prueba de su suero mostró un resultado positivo para NS1 y negativo para IgM. Los glóbulos rojos preparados a partir de la unidad fueron transfundidos a un receptor masculino de 76 años de edad, con un shock séptico. No hubo reportes de síntomas de dengue después de la transfusión.²²

Se necesitan más estudios para establecer las tasas de transmisión transfusional por donaciones virémicas y sus consecuencias clínicas en los receptores y el estado inmunitario de la población adulta como información útil sobre los serotipos circulantes en la población.

Referencias

- Allain JP, Stramer SI, Carneiro-Proietti AB, Martins ML, Lopes da Silva SN, Ribeiro M, Proietti FA, Reesink HW. Transfusion-transmitted infectious diseases. *Biologicals* 2009; 37:71-7.
- Lanteri MC, Busch MP. Dengue in the context of "safe blood" and global epidemiology: to screen or not to screen? *Transfusion* 2012;52:1634-9
- Dias LL, Amarilla AA, Poloni TR, Covas DT, Aquino VH, Moraes LT. Detection of dengue virus in sera of Brazilian blood donors. *Transfusion* 2012; 52:1667-71.
- 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.
- Stramer SL, Linnen JM, Carrick JM, Foster GA, Krysztof DE, Zou S, Dodd RY, Tirado-Marrero LM, Hunsperger E, Santiago GA, Munoz-Jordan JL, Tomashek KM. Dengue viremia in blood donors identified by RNA and detection of dengue transfusion transmission during 2007 dengue outbreak in Puerto Rico. *Transfusion* 2012; 52:1657-66.
- 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; 52:1652-6.
- Troyo A, Calderón-Arguedas O, Fuller DO, Solano ME, Avendano A, Arheart KL, Chadee D, Beier JC. Seasonal profiles of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) larval habitats in an urban area of Costa Rica with a history of mosquito control. *Journal of Vector Ecology* 2008; 53:76-88.
- Tomashek KM, Margolis HS. Dengue: a potential transfusion-transmitted disease. *Transfusion* 2011; 51:1654-60.
- Petersen LR, Tomashek KM, Biggerstaff BJ. Estimated prevalence of dengue viremia in Puerto Rican blood donations, 1995 through 2010. *Transfusion* 2012; 52:1647-51.
- Stramer SL, Hollinger FB, Katz LM, Kleinman S, Metzler PS, Gregory KR, Dodd RY. Emerging infectious disease agents and their potential threat to transfusion safety. *Transfusion* 2009; 49 (Suppl 2): 1S-29S.
- Arya SC. Dengue virus during blood donation: Pre-screen using NS1 antigen. *Transfusion and Apheresis Science* 2009; 41:231-232
- http://www.inciensa.sa.cr/actualidad/Informes%20de%20vigilancia.aspx#HERMES_TABS_1_3
- Lobo L, Amarilla AA, Poloni TR, Covas DT, Aquino VH, Moraes LT. Detection of dengue virus in sera of Brazilian blood donors. *Transfusion* 2012; 52:1667-1671.
- Troyo A, Calderon-Arguedas O, Fuller D, Solano ME, Avendano A, Arheart KL, Chadee DD, Beier JC. Seasonal profiles of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) larval habitats in an urban area of Costa Rica with a history of mosquito control. *Journal of Vector Ecology* 2008; 33:76-88.
- Marin R, Diaz M, Alvarez Y. Sitios de cría del *Aedes aegypti* en la Provincia de Limón, Costa Rica. *Rev Costarr Salud Pública* 2012; 21:15-18.
- Calderon-Arguedas O, Troyo A, Solano ME, Avendaño A, Beier J. Urban mosquito species (Diptera: Culicidae) of dengue endemic communities in the Greater Puntarenas area, Costa Rica. *Rev Biol Trop* 2009;57:1-5.
- Troyo A, Fuller DO, Calderon-Arguedas O, Solano ME, Beier JC. Urban structure and dengue incidence in Puntarenas, Costa Rica. *Singapore Journal of Tropical Geography* 2009; 30:265-82.
- Calderon-Arguedas O, Troyo A, Solano ME, Avendaño A. Culicidofauna Asociada con Contenedores Artificiales en la Comunidad "La Carpio", Costa Rica. *Rev Costarr Salud Pública* 2009; 18:30-6.
- Mena N, Troyo A, Bonilla-Carrion R, Calderon-Arguedas O. Factores asociados con la incidencia de dengue en Costa Rica. *Rev Panam Salud Pública* 2011; 29:234-42.
- Seed CR, Kiely P, Hyland CA, Keller AJ. The risk of dengue transmission by blood during a 2004 outbreak in Cairns, Australia. *Transfusion* 2009; 49:1482-7.
- Teo D, Ng L, Lam S. Is dengue a threat to the blood supply? *Transfus Med* 2009; 19:66-77.
- Cerdas-Quesada C. Dengue transmitido por transfusión: Riesgo para el receptor. La reactividad e infección en el donante equivale a transmisión? *Revista Argentina de Transfusión*, en prensa.