

Revista de la Universidad del Zulia



Fundada en 1947
por el Dr. Jesús Enrique Lossada

Ciencias

Exactas

Naturales

y de la

Salud

Año 5 N° 12

Mayo - Agosto 2014

Tercera Época

Maracaibo - Venezuela

Pesquisaje de virus dengue y otros agentes infecciosos en donantes de sangre voluntarios. Resultados preliminares

Anyelo Durán^{1,2}
Kevin Sánchez^{3,4}
*Roxana Acosta*³
*Divar Bohórquez*³
*Enrique Durán*³
Luis Gallardo^{3,4}
*José Luengo*⁵
Nereida Valero^{1*}

RESUMEN

La transfusión sanguínea es un procedimiento de inmenso valor en la práctica médica, pero cuando se efectúa sin control adecuado puede convertirse en un medio propicio para la transmisión de infecciones. Por ello, el objetivo de este trabajo fue diagnosticar infección por virus dengue y otros agentes infecciosos en sangre de donantes voluntarios determinando su grupo sanguíneo. Se analizó la sangre de 38 donantes para determinar la proteína no estructural 1 del virus dengue (NS1)

¹Sección de Virología, Instituto de Investigaciones Clínicas “Dr. Américo Negrette”.

²Cátedra de Bioquímica General, Escuela de Bioanálisis.

³Estudiante de la Escuela de Medicina.

⁴Comunidad Estudiantil de Investigaciones Clínicas (C.E.I.C). Facultad de Medicina. Universidad del Zulia.

⁵Instituto Hematológico de Occidente. E-mail: valero.nereida@gmail.com

y los anticuerpos IgM e IgG específicos mediante la técnica de inmunocromatografía, la detección de marcadores infecciosos se realizó por la técnica de Elisa de tercera generación y los grupos sanguíneos ABO-Rh por aglutinación. No se obtuvo positividad en las muestras analizadas a los marcadores de infecciones transmisibles por vía transfusional que se realizan rutinariamente, ni a la proteína NS1 y a los anticuerpos IgM anti-dengue; no obstante, hay que mencionar que los datos obtenidos hasta ahora son resultados preliminares.

PALABRAS CLAVE: dengue, agentes infecciosos, donantes, sangre, transfusión.

Screening of dengue virus and other infectious agents in voluntary blood donors. Preliminary results

ABSTRACT

Blood transfusion is a process of immense value in the medical practice; and is also highlighted as an important therapeutic alternative, but -when done without proper management- it can become in a propitious environment for the spread of infections. Therefore, the goal of this study was to diagnose dengue virus infection and other infectious agents in blood from voluntary donors, determining their blood group. The blood from 38 donors was analyzed to determine the nonstructural dengue virus protein 1 (NS1) and the specific IgM and IgG antibodies, using the immunochromatography technique. The detection of infectious markers was made with the third generation ELISA technique and the ABO-Rh blood groups by agglutination. None of the samples analyzed tested positive for markers of transfusion-transmissible infections that are routinely performed, nor the NS1 protein and anti-dengue IgM antibody was obtained; however, it has to be mention that the information obtained so far are just preliminary results.

KEYWORDS: dengue, infectious agents, donors, blood, transfusion.

Introducción

El dengue es una enfermedad viral, febril y aguda que causa aproximadamente 390 millones de casos al año, de los cuales 96 millones se manifiestan clínicamente (Bhatt *et al.*, 2013). Es considerada actualmente como la arbovirosis de mayor relevancia a nivel mundial en términos de morbilidad, mortalidad y afectación económica (Añez *et al.*, 2006), causada por cuatro tipos del virus dengue (DENV) descritos hasta ahora (DENV 1-4) pertenecientes al género *Flavivirus* de la familia *Flaviviridae* con el posible descubrimiento del DENV-5 aislado en un brote en 2007 procedente de sueros recolectados en actividades de vigilancia en Malasia-Borneo (Normile D, 2013). Esta enfermedad se transmite naturalmente por mosquitos del género *Aedes* (*Ae.*), pudiendo darse también la transmisión a través de transfusiones de sangre y componentes sanguíneos así como, por trasplantes de órganos sólidos que contenga la partícula infecciosa como ha sido referido (Chuang *et al.*, 2008; Allain *et al.*, 2009; Tangnararatchakit *et al.*, 2012; Stramer *et al.*, 2012; Añez y Ríos, 2013). Estos planteamientos quedan reforzados por lo descrito por Sudiro *et al.*, en 2001, quienes afirman que la sangre tomada de pacientes infectados durante la fase aguda puede mantener niveles en plasma del ARN viral en el rango de 1.055 a 1.093 copias/mL denotando la infectividad de este fluido biológico cuando se transfunde a un huésped susceptible, lo que indica la factibilidad de un donante en fase virémica o un caso asintomático de la enfermedad de poder transmitir la misma a un receptor.

La infección por dengue tiene una fase virémica que dura de 4 a 8 días y precede al inicio de los síntomas en las personas con la enfermedad. La mayoría de los casos terminan en infecciones subclínicas o asintomáticas (Gubler *et al.*, 1981; Burke *et al.*, 1988) o cursan hacia las diversas formas clínicas de la enfermedad de mayor gravedad y potencialmente mortal (OMS, 2009; Durán *et al.*, 2012; Añez y Ríos, 2013; Durán *et al.*, 2013).

Actualmente la enfermedad es endémica en 112 países de África, América, el Mediterráneo oriental, sudeste de Asia y el Pacífico occidental donde se reportan cada año entre 50 a 100 millones de casos de dengue sin signos de alarma (DSSA) y de 25 a 500 mil casos de dengue grave (DG) (OMS, 2009). Para la semana epidemiológica 22 del año 2016 la OPS público un total de 1.679.537 casos probables con 3.212 casos de DG (OPS, 2016). En Venezuela según estadísticas del Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS), el DEN constituye la octava causa de consulta, reportándose un 0,37% (468 casos) para la semana epidemiológica n° 53 de 2014. El acumulado del año fue de 87.529 casos, de los cuales 0,25% correspondió a DG (221 casos), con una razón de DSSA/DG de 395:1 (MPPS, 2014). Entre 1997 y 2003, en el estado Zulia se notificó el 12,68% del total de casos de dengue del país y para el período 2005-2006, se observó una frecuencia incrementada de casos de dengue (37,68% y 52,48% respectivamente) (Reyes *et al.*, 2006).

Para el periodo 2009-2010 se registró un total de 5.822/8.279 casos que representaron un 70,32% de seropositividad general en la población analizada (Durán *et al.*, 2012).

Uno de los mecanismos de la respuesta inmunitaria del huésped durante la infección por el virus dengue es la respuesta humoral con producción de anticuerpos. Entre el tercero y el quinto día del período febril de la infección aparecen anticuerpos IgM específicos que alcanzan su pico máximo a las dos semanas. Estos niveles caen hacia la cuarta semana, hasta no ser detectables entre 2 y 3 meses después de la infección. Los títulos de IgG son detectables entre la segunda y cuarta semana permaneciendo de por vida, esta cinética de producción de anticuerpos es observada en pacientes con infección primaria mientras que en las infecciones secundarias son detectados altos títulos de IgG durante la fase aguda, los cuales se incrementan durante la segunda semana, mientras que los títulos de IgM por lo general son muy bajos en comparación con los de IgG y disminuyen rápidamente y a menudo se vuelven indetectables (Kurane y Ennis, 1997; Vázquez *et al.*, 2005). Con el transcurrir del tiempo se ha propuesto que la determinación de la proteína no estructural 1 (NS1), puede ser utilizada como indicador en la detección temprana de la infección por virus dengue (Kumarasamy *et al.*, 2007; Sekaran *et al.*, 2007). De acuerdo con estudios previos, la presencia de NS1 en el suero de humanos se puede confirmar entre los días 0-9 después del inicio de la enfermedad (Dussart *et al.*, 2006). En la actualidad, los kits comerciales para la detección de NS1 están disponibles para el diagnóstico temprano del DENV basado en la captura de ésta. Varios estudios se han llevado a cabo en muchos laboratorios alrededor del mundo con la finalidad de corroborar este hecho (Chaiyaratana *et al.*, 2009; Hang *et al.*, 2009). La NS1 está presente en todos los tipos del DENV y se consiguen altos títulos en las primeras 72 horas de la enfermedad (Bessof *et al.*, 2008). Esta es la razón de su mayor detección en sueros en fase aguda. En el estudio llevado a cabo en la región zuliana la positividad de NS1 fue de 65,79% en la población pediátrica analizada, cuyo rango de evolución se ubicó en 1 a 6 días (Durán *et al.*, 2013).

La transfusión sanguínea es un procedimiento de inmenso valor en la práctica médica, y se ha mantenido como una importante alternativa terapéutica; pero cuando se efectúa sin un control adecuado puede convertirse en un medio propicio para la transmisión de infecciones, sobre todo aquellas que se encuentran latentes en el donante. Las infecciones transmisibles por transfusión son aquellas que pueden infectar a otras personas a través de donaciones de sangre o de hemoderivados (Ríos A, 1997; Salazar M, 2003). Es por esto que se realizan pruebas de tamizaje para la detección de virus de la hepatitis C (VHC), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de hepatitis B (VHB), virus linfotrópico de células T humanas (HTLV), de *Trypanosoma cruzi* (chagas) y *Treponema pallidum* (sífilis). En la actualidad no se realizan pruebas para la detección de infección por arbovirus como el dengue; sin embargo, hay pocos reportes de estudios en los que se evidencia

la transmisión de éste y otros agentes virales después de transfusiones (Chuang *et al.*, 2008; Mohammed *et al.*, 2008; Linnen *et al.*, 2008; Allain *et al.*, 2009; Wilder-Smith *et al.*, 2009; Pozzetto *et al.*, 2015).

Los grupos sanguíneos representan rasgos heredados polimórficos entre individuos y poblaciones. En la actualidad, hay 34 grupos sanguíneos humanos reconocidos y cientos de antígenos y alelos. Las diferencias en la expresión del antígeno de los grupos sanguíneos pueden aumentar o disminuir la susceptibilidad del huésped a muchas infecciones. Los grupos sanguíneos pueden desempeñar un papel directo en la infección por servir como receptores y / o co-receptores para microorganismos incluyendo los virus. Además, muchos de los antígenos de grupos sanguíneos facilitan la captación intracelular, la transducción de señales o la adhesión a través de la organización de los microdominios de membrana. Algunos grupos sanguíneos pueden modificar la respuesta inmunitaria innata a la infección. Varios fenotipos distintos asociados con el aumento de la resistencia del huésped a la malaria están sobre expresados en las poblaciones que viven en zonas donde la malaria es endémica, como resultado de las presiones evolutivas. Los microorganismos también pueden estimular anticuerpos contra antígenos de grupos sanguíneos, incluyendo ABO, T, y Kell, existiendo una relación simbiótica entre la expresión del grupo sanguíneo y la maduración del microbioma gastrointestinal (Calhoun y Petz, 2001; Cavasini *et al.*, 2006; King *et al.*, 2011; Acosta *et al.*, 2014; Buranda *et al.*, 2014; Ekyalongo *et al.*, 2015; Cooling L, 2015). Los estudios sobre frecuencia de grupos sanguíneos ABO y factor Rh (Rh) en Venezuela son relativamente escasos.

En países endémicos como Singapur, el riesgo de infección por dengue sería, según un modelo matemático, de 1.625 casos de dengue por cada 10.000 transfusiones (Wilder-Smith *et al.*, 2009), contrario a los hallazgos en zonas no endémicas (Allain *et al.*, 2009). Dada la endemicidad del dengue y el poco conocimiento que se tiene en Venezuela particularmente en el estado Zulia sobre la posibilidad de adquirir infección por virus dengue a través de transfusión de sangre y o sus derivados, se realizó el presente estudio cuyos resultados preliminares se presentan, para determinar el grupo ABO-Rh, la proteína NS1, IgM e IgG anti-dengue, así como la detección de otros marcadores infecciosos en el suero de donantes voluntarios de sangre.

1. Pacientes y métodos

El estudio se realizó en 38 donantes voluntarios de sangre con un rango de edad entre 18 a 35 años, sin distingo de género y etnia, que acudieron a las jornadas convocadas y realizadas en junio del año 2012, en las instalaciones de la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia, conjuntamente con el Instituto Hematológico de Occidente (IHO). Los candidatos entrevistados a la donación de sangre (45 individuos) se sometieron al proceso de selección

de rutina a través de una encuesta validada por el Programa Nacional de Bancos de Sangre del Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS), con preguntas cerradas y examen físico realizado por médicos hematólogos, enfermeras hemoterapistas del Instituto Hematológico de Occidente (IHO), un equipo de estudiantes de la carrera de Medicina y profesionales de la fundación de donantes de sangre Providas.

Los donantes seleccionados cumplieron con todos los criterios establecidos: edad entre 18-60 años, portar cédula de identidad, poseer un peso mayor a 50 kilogramos, no tener factores de riesgo como infecciones aparentes, contactos sexuales de riesgo, uso de sustancias de abuso, transfusiones recientes y tatuajes. Así mismo, las encuestas practicadas a cada donante se complementaron con los datos personales, clínicos, epidemiológicos, socio-económicos y antecedentes de vacunación a fiebre amarilla, sarampión, rubéola, varicela y hepatitis. De igual forma se solicitó el consentimiento informado y por escrito para la toma de las muestras y posterior inclusión en el estudio, cumpliendo con las normas de Helsinki para el estudio en humanos (Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, 1964). A los individuos participantes en esta investigación se les dejó en libertad de decidir sobre su participación o no en la misma; así mismo se les garantizó la confidencialidad de la información obtenida.

A cada uno de los 38 donantes se le tomó una alícuota de 6 mL de sangre periférica la cual fue colocada en tubos sin anticoagulante. Los tubos fueron centrifugados a 3.000 rpm por 15 minutos para obtener el suero, el cual se almacenó a -20°C hasta su uso. A todos estos donantes se les realizó la detección de marcadores infecciosos como el antígeno de superficie del VHB (HBsAg); anticuerpos anti antígeno del core del VHB (HBcAg); anticuerpos anti VHC; anticuerpos anti VIH-1/2; anticuerpos anti HTLV-I/II; anticuerpos anti *Treponema pallidum* y anticuerpos anti *Tripanosoma cruzi*, que son aplicados de rutina en el IHO utilizando para ello técnicas inmunoenzimáticas de tercera generación para el HBsAg y los HBcAg (sensibilidad del 100% y especificidad del 99,5%), anticuerpos anti-VHC (sensibilidad del 100% y especificidad del 99,63% al 99,8%), anticuerpos anti-VIH-1/2 (sensibilidad del 100% y especificidad del 99,92%), anticuerpos anti-HTLV-I/II (sensibilidad del 100% y especificidad del 99,92%), anticuerpos *anti-Treponema pallidum* (sensibilidad del 99,4% y especificidad del 99,8%) y anticuerpos *anti-Tripanosoma cruzi* (sensibilidad del 100% y especificidad del 98,2%), de Biokit Werfen Group®. Para la determinación del grupo sanguíneo del sistema ABO-Rh se efectuó por la técnica de aglutinación de la casa comercial (Instrumentación Científica Técnica, S.L. [I.C.T, S.L.], España). Estas pruebas fueron realizadas en su totalidad en el IHO o Banco de Sangre de Maracaibo.

Para la detección de la proteína NS1 y los anticuerpos IgM e IgG anti-dengue se utilizó la técnica de inmunocromatografía (sensibilidad del 100% y especificidad del 98,2%), de Stardard Diagnostic, Inc., Bioline, Korea,

realizada en la Sección de Virología del Instituto de Investigaciones Clínicas “Dr. Américo Negrette” de la Facultad de Medicina.

Análisis Estadístico.

Los datos obtenidos fueron ordenados y analizados estadísticamente mediante el programa GRAPH PAD PRISM 5.0. Los valores se expresan como proporciones, aplicando la prueba del Ji cuadrado y test exacto de Fisher con un nivel de significancia de $p < 0,05$.

2. Resultados

En la Tabla 1 se pueden observar las características demográficas y epidemiológicas de la población evaluada, la cual en su mayoría estuvo conformada por donantes de sexo femenino (68,42%) y del grupo de edad entre 18 y 20 años (65,79%). En relación al grupo sanguíneo y factor Rh se constató que el 68,42% ($p < 0,0001$) resultó del tipo O Rh positivo.

En cuanto al municipio de procedencia se conoció que Maracaibo obtuvo el mayor registro ($p < 0,0001$) con el 72,98% de los donantes procedentes del estado Zulia.

De acuerdo a las encuestas realizadas a los donantes, se encontró que del total sólo el 28,95% de los sujetos refirieron tener antecedentes de infección por virus dengue; sin embargo, al evaluar la inmunidad de éstos el 63,64% (7/11) resultaron positivos para IgG anti dengue corroborándose en ellos el antecedente epidemiológico referido, en tanto que el 36,36% (4/11) resultaron seronegativos a IgG a pesar de haber notificado antecedente previo de infección por el virus. No se detectaron casos activos a ninguno de los agentes infecciosos investigados de rutina en los bancos de sangre del país (anticuerpos anti-HBcAg, HBsAg, VIH-1/2, VHC, HTLV-I/II, sífilis, Chagas) en los 38 donantes voluntarios de sangre (datos no mostrados).

TABLA 1. Caracterización demográfica y epidemiológica de los donantes de sangre voluntarios, estado Zulia, Venezuela.

Aspectos demográficos y epidemiológicos	Nº	(%)
Género		
Masculino	12	31,58
Femenino	26	68,42 ^a
Edad		
18-20 años	25	65,79
21-30 años	12	31,58
31-35 años	1	2,63
Clasificación ABO Rh		
O+	26	68,42 ^b
O-	1	2,63
B+	6	15,79
B-	0	0,0
A+	5	13,16
A-	0	0,0
AB-	0	0,0
AB+	0	0,0
Estado de procedencia		
Zulia	37	97,37
Mérida	1	2,63
Municipios del estado Zulia		
Maracaibo	27	72,98 ^c
San Francisco	5	13,51
Cabimas	2	5,41
Santa Rita	1	2,70
Mara	1	2,70
Lagunillas	1	2,70

^ap<0,002 con respecto al género masculino; ^bp<0,0001 con todos los grupos sanguíneos y factor Rh; ^cp<0,0001 con respecto al resto de los municipios del estado Zulia; Nº: total de casos; %: porcentaje

En el total de las muestras analizadas no se encontró circulación sérica de la proteína NS1, ni de anticuerpos IgM anti-dengue. En relación a la IgG este isotipo se encontró en 28,95% de los donantes, mientras que el 71,05% (p<0,001) no habían sufrido la enfermedad (Tabla 2).

TABLA 2. Distribución porcentual de acuerdo a la presencia de la Proteína no estructural 1 del virus (NS1) y de los anticuerpos IgM e IgG anti-dengue.

Parámetros	N°	(%)
Estado NS1 anti-dengue		
Negativo	38	100
Positivo	0	0,0
IgM anti-dengue		
Negativo	38	100
Positivo	0	0,0
IgG anti-dengue		
Negativo	27	71,05 ^a
Positivo	11	28,95

a $p < 0,001$ con respecto a los positivos a IgG anti dengue; N°: total de casos; %: porcentaje

3. Discusión

En el presente estudio no se demostró infección activa por virus dengue en los donantes voluntarios de sangre analizados, y que resultaron serológicamente negativos a la proteína NS1 y a los anticuerpos IgM específicos a dengue. Este hallazgo difiere al reportado en una región endémica de México, en el que 2% (16/800) de los donantes presentaron anticuerpos IgM contra el virus (Rodríguez *et al.*, 2009). El resultado preliminar obtenido en esta investigación, llama la atención dado que siendo Venezuela y específicamente el estado Zulia una región endémica a esta infección, se esperaría encontrar casos activos; sin embargo, hay que destacar la limitación en cuanto al análisis de un número mayor de muestras dada las dificultades en la obtención de reactivos.

Otros estudios han reportado resultados similares e incluso inferiores, así lo refieren investigaciones realizadas en Puerto Rico donde se reportó que el ARN del virus dengue fue detectado en 1 de cada 1.000 donantes de sangre (Mohammed *et al.*, 2008). En Honduras y Brasil fueron detectados en el 0,3% (n: 2994) y 0,04% (n: 4858) de los donantes de sangre, respectivamente (Linnen *et al.*, 2008).

En Australia los brotes de dengue han aumentado en tamaño y frecuencia, a pesar de ello en el 2008 el estudio realizado en donantes por Linnen *et al.*, (2008) no detectó el agente en los donantes estudiados. Por su parte Faddy *et al.*, en 2013 usando muestras de sangre completa recopiladas durante la epidemia de dengue que azotó a ese país en 2008-2009, estimaron con sus resultados que el riesgo de un receptor a contraer infección a dengue por la transfusión de sangre y o sus derivados procedentes de un donante era de aproximadamente 1 por cada 7.146 donaciones.

En esta investigación el tipo de sangre O Rh positivo fue el más frecuente (68,42%) mientras que el A Rh negativo, B Rh negativo, AB Rh negativo y AB Rh positivo fueron infrecuentes; resultados similares fueron reportados en donantes colombianos de la población del Valle del Aburrá y en la capital de Antioquia en donde el tipo sanguíneo más común fue el O (Carmona-Fonseca J, 2006; Patiño *et al.*, 2012). De lo anterior queda en evidencia y surge con ello la necesidad de promover la donación repetitiva en aquellos individuos que presentan los tipos sanguíneos menos frecuentes para así aumentar la disponibilidad de productos sanguíneos y fortalece la convocatoria a la donación voluntaria.

De acuerdo a la OPS, se reportó 32,22% de donaciones altruistas y 67,78% por reposición en América Latina, en 2009. Según este organismo en 2010, Venezuela se ubicó en el antepenúltimo lugar registrando el segundo valor más bajo de los países de Latinoamérica y el Caribe (4%) en la donación voluntaria, después de México, con 2,75%; mientras que Cuba y Nicaragua registraron las tasas más altas 100% y 87,1% respectivamente. Para el 2011 Venezuela se ubicó en el puesto número 13 registrando un ligero ascenso (6,38%) en la donación voluntaria en comparación con el año anterior (OPS, 2013). En el estado Zulia el número de donantes aceptados para el año 2013 fue de 44.736 de los cuales el 96,30% (43.081) fueron donantes por reposición mientras que el 3,70% (1.655) correspondieron a donantes voluntarios.

La OPS reportó prevalencia para VIH de 0,23%, VHB (0,53%), VHC (0,32%), sífilis (1,81%), chagas (0,33%), HBcAg (3,12%) y HTLV-I/II (0,21%), en unidades de sangre tamizadas en Venezuela para 2011 (OPS, 2013). Estos datos son consistentes con los registrados por el Instituto Hematológico de Occidente del estado Zulia-Venezuela, donde la prevalencia global registrada fue de 5,18%, siendo la de sífilis la más elevada (2,45%) seguida de HBcAg (1,66%) continuada de HBsAg con 0,18%, VIH-1/2 (0,41%), chagas (0,19%), VHC (0,15%) y HTLV-I/II la más baja (0,13%). Patiño *et al.*, 2013 determinaron la seroprevalencia de marcadores de infecciones transmisibles por vía transfusional y encontraron como marcador más prevalente en las pruebas a sífilis (1,2%), seguido de tripanosomiasis (1,0%), VHC (0,6%), VIH (0,5%) y VHB (0,2%). Datos éstos muy similares a los reportados en este trabajo, y que están en concordancia con otros estudios realizados en América Latina donde

se da una visión más cercana de la magnitud del problema en nuestro medio. México por ejemplo, en el 2004 registró una prevalencia de 0,07% para VIH, 0,13% para VHB y 0,31% para VHC (Rivera-López *et al.*, 2004), datos similares han sido reportados en Chile y Brasil (Soza y López, 2006; Maresch *et al.*, 2008).

A pesar de que en este estudio no se detectaron casos activos a ninguno de los agentes infecciosos investigados incluyendo el dengue en la población de donantes, se destaca la presencia de anticuerpos IgG anti-dengue en el 28,95% de los donantes que negaron tener antecedentes de infección previa por dengue, lo cual pudiera sugerir portadores asintomáticos de la enfermedad entre los donantes de sangre y que potencialmente puedan transmitir la infección a sus receptores. Sin embargo, además de realizar la detección del antígeno NS1 y de los anticuerpos IgM e IgG anti-dengue, también se debe complementar el diagnóstico de laboratorio con pruebas de biología molecular para detectar la posible presencia del ARN viral, para evaluar la seguridad de la sangre en países como Venezuela y en especial en áreas donde el dengue es endémico.

El control de la propagación de los arbovirus, y su incidencia y severidad en la actualidad en áreas endémicas es esencial para predecir los riesgos de transmisión por transfusión de sangre. Es por ello que la vigilancia y la supervisión son necesarias para permitir una aplicación rápida de las medidas para mitigar el riesgo de transmisión a los receptores de sangre, incluyendo análisis de sangre y pruebas de laboratorio que ayuden con el diagnóstico temprano de la enfermedad.

Agradecimiento

Agradecemos al Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico y Tecnológico de la Universidad del Zulia (CONDES CC-0379-14) por el financiamiento otorgado.

Referencias

- Acosta, O. Solano, L. Escobar, J. Fernández, M. Solano, C. Fujita, R. (2014). Frequencies of blood group systems MNS, Diego, and Duffy and clinical phases of Carrion's disease in Amazonas, Peru. *Interdiscip Perspect Infect Dis*;567107.
- Añez, G y Ríos, M. (2013). Dengue in the United States of America: A Worsening Scenario?. *BioMed Research International*;1-13.
- Añez, G. Balza, R. Valero, N. Larreal, Y. (2006). Impacto económico de dengue y fiebre hemorrágica del dengue en el estado de Zulia, Venezuela, 1997-2003. *Rev Panam Salud Pública*; 19(5):314-320.

- Allain, JP. Stramer, SL. Carneiro-Proietti, AB. Martins, ML. López da Silva, SN. Ribeiro, M. Proietti, FA. Reesink, HW. (2009). Transfusión- transmitted infectious diseases. *Biologicals*; 37:71-77.
- Buranda, T. Swanson, S. Bondu, V. Schaefer, L. Maclean, J. Mo, Z. Wycoff, K. Belle, A. Hjelle, B. (2014). Equilibrium and kinetics of Sin Nombre hantavirus binding at DAF/CD55 functionalized bead surfaces. *Viruses*; 6:1091-1111.
- Bhatt, S. Gething, PW. Brady, OJ. Messina, JP. Farlow, AW. Moyes, CL. Drake, JM. Brownstein, JS. Hoen, AG. Sankoh, O. Myers, MF. George, DB. Jaenisch, T. Wint, GR. Simmons, CP. Scott, TW. Farrar, JJ. Hay, SI. (2013). The global distribution and burden of dengue. *Nature*; 496 (7446):504-507.
- Burke, DS. Nisalak, A. Johnson, DE. Scott, RM. (1988). A prospective study of dengue infections in Bangkok. *Am J Trop Med Hyg*; 38:172-180.
- Bessof, K. Delorey, M. Sun, W. Hunsperger, E. (2008). Comparison of Two Commercially Available Dengue Virus (DENV) NS1 Capture Enzyme-Linked Immunosorbent Assays Using a Single Clinical Sample for Diagnosis of Acute DENV Infection. *Clinical and Vaccine Immunology*; 15: 1513-1518.
- Carmona-Fonseca, J. (2006). Frecuencia de los grupos sanguíneos ABO y Rh en la población laboral del valle de Aburrá y del cercano oriente de Antioquia (Colombia). *Acta Med Colomb*; 31(1):20-30.
- Calhoun, L. Petz, LD. Erythrocyte antigens and antibodies. En: Beutler E, Coller BS, Lichtman MA, Kipps TJ, Seligsohn U (editors). *Williams Hematology*. 6 ed. USA: McGraw-Hill; 2001: 1843-1857.
- Cavasini, CE. de Mattos, LC. Alves, RT. Couto, AA. Calvosa, VSP. Regina, C. Domingos, B. Castilho, L. Rossit, ARB. Machado, RLD. (2006). Frequencies of ABO, MNSs, and Duffy phenotypes among blood donors and malaria patients from four Brazilian Amazon areas. *Hum Biol*; 78:215-219.
- Cooling L. (2015). Blood Groups in Infection and Host Susceptibility. *Clin Microbiol*; 28(3):801-870.
- Chuang, VW. Wong, TY. Leung, YH. Ma, ES. Law, YL. Tsang, OT. Chan, KM. Tsang, IH. Que, TL. Yung, RW. Liu, SH. (2008). Review of dengue fever cases in Hong Kong during 1998 to 2005. *Hong Kong Med J*; 14:170-177.
- Chaiyaratana, W. Chuansumrit, A. Pongthanapisith, V. Tangnararatchakit, K. Lertwongrath, S. Yoksan, S. (2009). Evaluation of dengue nonstructural protein 1 antigen strip for the rapid diagnosis of patients with dengue infection. *Diagn Microbiol Infect Dis*; 64(1):83-84.
- Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. (1964). Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Recuperado de: <http://www.wma.net/es>.
- Durán, A. Valero, N. Mosquera, J. Pons, H. Torres, M. Alcocer, S. Castillo, JL. (2013). Dengue nonstructural protein-1 status is not associated to circulating levels of interleukin-17, C-reactive protein and complement in children with acute dengue. *Journal of Clinical Virology*; 56(3):283-290.
- Durán, A. Bermúdez, J. Maldonado, MB. Ochoa, E. Alcocer, S. Levy, A. Márquez, A. Bermúdez, I. Gómez, M. Gotera, J. Valero, N. (2012). Incidencia y circulación

- del virus dengue en el Estado Zulia, Venezuela (2009-2010). *Revista Ciencia*; 20(1):22-32.
- Durán, A. Ochoa, E. Alcocer, S. Gómez, M. Millano, M. Martínez, O. Maldonado, M. Valero, N. (2013). Frecuencia de signos y síntomas gastrointestinales del dengue. Análisis de una cohorte de 1484 pacientes. *Invest Clin*; 54(3):257-269.
- Dussart, P. Labeau, B. Lagathu, G. Louis, P. Nunes, MR. Rodríguez, S. Storck, C. Cesaire, R. Morvan, J. Flamand, M. Baril, L. (2006). Evaluation of an enzyme immunoassay for detection of dengue virus NS1 antigen in human serum. *Clin Vaccine Immunol*; 13: 1185-1189.
- Ekyalongo, RC. Nakayama, H. Kina, K. Kaga, N. Iwabuchi, K. (2015). Organization and functions of glycolipid-enriched microdomains in phagocytes. *Biochim Biophys Acta*; 1851:90-97.
- Hang, VT. Nguyet, NM. Trung, DT. Tricou, V. Yoksan, S. Dung, N. Ngoc, T. Hiem, T. Farrar, J. Wills, B. Simmons, C. (2009). Diagnostic Accuracy of NS1 ELISA and Lateral Flow Rapid Tests for Dengue Sensitivity, Specificity and Relationship to Viraemia and Antibody Responses. *PLoS Negl Trop Dis*; 3: e360.
- Faddy, HM. Seed, CR. Fryk, JJ. Hyland, CA. Ritchie, SA. Taylor, CT. Van Der, KL. Flower, RL. McBride, WJ. (2013). Implications of dengue outbreaks for blood supply, Australia. *Emerg Infect Dis*; 19(5):787-789.
- Gubler, DJ. Suharyono, W. Tan, R. Abidin, M. Sie, A. (1981). Viraemia in patients with naturally acquired dengue infection. *Bull World Health Organ*; 59:623-630.
- Kurane, I. Ennis, FA. (1997). Immunopathogenesis of dengue virus infections. En: Gubler, DJ. Kuno, G. *Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever*. CAB International; 273-290.
- Kumarasamy, V. Wahab, AH. Chua, SK. Hassan, Z. Chem, YK. Mohamad, M. Chua, K. (2007). Evaluation of a commercial dengue NS1 antigen-capture ELISA for laboratory diagnosis of acute dengue virus infection. *J Virol Methods*; 140: 75-79.
- King, LC. Adams, JH. Xianli, J. Grimberg, BT. McHenry, AM. Greenberg, LJ. Siddiqui, A. Howes, RE. da Silva-Nunes, M. Ferreira, MU. Zimmerman, PA. (2011). Fya/Fyb antigen polymorphism in human erythrocyte Duffy antigen affects susceptibility to *Plasmodium vivax* malaria. *Proc Natl Acad Sci*; 108:20113-20118.
- Linnen, JM. Vinelli, E. Sabino, EC. Tobler, LH. Hyland, C. Lee, TH. Kolk, DP. Broulik, AS. Collins, CS. Lanciotti, RS. Busch, MP. (2008). Dengue viremia in blood donors from Honduras, Brazil, and Australia. *Transfusion*; 48:1355-1362.
- Maresch, C. Schluter, PJ. Wilson, AD. Sleight, A. (2008). Residual infectious disease risk in screened blood transfusion from a high-prevalence population: Santa Catarina, Brazil. *Transfusion*; 48(2):273-281.
- Mohammed, H. Linnen, JM. Muñoz-Jordán, JL. Tomashek, K. Foster, G. Broulik, AS. Petersen, L. Stramer, SL. (2008). Dengue virus in blood donations, Puerto Rico, 2005. *Transfusion*; 48:1348-1354.
- Normile, D. (2013). Surprising New Dengue Virus Throws A Spanner in Disease Control Efforts. *Science*; 342:415.

- Organización Panamericana de la Salud. (2010). Suministro de Sangre para Transfusiones en los Países del Caribe y de Latinoamérica 2006, 2007, 2008 y 2009: avance desde 2005 del Plan Regional de Seguridad Transfusional. Washington (DC); 2010:1-170. Recuperado de: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1466%3Adocumentos-tuocnicos-y-publicaciones&catid=1163%3Ahssblood-services-&Itemid=2163&lang=es
- Organización Panamericana de la Salud. (2013). Suministro de sangre para transfusiones en los países de Latinoamérica y del Caribe 2010 y 2011. Washington (DC):1-182. Recuperado de: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1466%3Adocumentos-tuocnicos-y-publicaciones&catid=1163%3Ahssblood-services-&Itemid=2163&lang=es
- Organización Panamericana de la Salud. (2016). Recuperado de: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=readall&cid=3274&Itemid=40734&lang=es
- Patiño, J. Cortés, M. Cardona, J. (2012). Seroprevalencia de marcadores de infecciones transmisibles por vía transfusional en banco de sangre de Colombia. *Rev Saúde Pública*; 46(6):950-959.
- Pozzetto, B. Memmi, M. Garraud, O. (2015). Is transfusion-transmitted dengue fever a potential public health threat? *World Journal of Virology*; 4(2): 113-123.
- Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS) (2014). Boletín Epidemiológico Semanal N° 53. 1-28. Recuperado de: http://www.mpps.gob.ve/index.php?option=com_phocadownload&view=category&id=43:ano2014&Itemid=915
- Reyes, I. Valero, N. Larreal, Y. Maldonado, M. Arias, J. (2006). Situación Epidemiológica del virus Dengue en el estado Zulia. XXX Jornadas Venezolanas de Microbiología Coro - Falcón. "Nicole Richard - Yegres y Francisco Yegres. Coro - Venezuela.
- Ríos, A. (1997). Infecciones transmitidas por la sangre y sus derivados. *Antibiot e Infec*; 4(4):5-13.
- Rivera-López, MRF. Zavala-Méndez, C. Arenas-Esqueda, A. (2004). Prevalencia de seropositividad para VIH, hepatitis B y C en donadores de sangre. *Gac Med Mex*; 140(6):657-660.
- Rodríguez, D. Garza-Rodríguez, M. Chavarria, AM. Ramos-Jiménez, J. Rivera, MA. Taméz, RC. Farfan-Ale, J. Rivas-Estilla, AM. (2009). Dengue virus antibodies in blood donors from an endemic area. *Transfus Med*; 19:125-133.
- Salazar, M. (2003). Guías para la transfusión de sangre y sus componentes. *Rev Panam Salud Pública*; 13(2):183-190.
- Sudiro, TM. Zivny, J. Ishiko, H. Green, S. Vaughn, DW. Kalayanarooj, S. Nisalak, A. Norman, JE. Ennis, FA. Rothman, AL. (2001). Analysis of plasma viral RNA levels during acute dengue virus infection using quantitative competitor reverse transcription-polymerase chain reaction. *J Med Virol*; 63:29-34.
- Soza-R, A. López-Lastra, M. (2006). Hepatitis C en Chile: Magnitud del problema. *Rev Med Chil*; 134(6):777-788.
- Stramer, S. Linnen, J. Carrick, J. Foster, G. Krysztof, D. Zou, S. Dodd, R. Tirado-Marrero, L. Hunsperger, E. Santiago, G. Muñoz-Jordan, J. Tomashek, K. (2012). Dengue viremia in blood donors identified by RNA and detection of dengue

- transfusion transmission during the 2007 dengue outbreak in Puerto Rico. *Transfusion*; 52(8):1657-1666.
- Sekaran, SD, Ew, CL, Kantesh, BM, Appana, R, Subramaniam, G. (2007). Evaluation of a dengue NS1 capture ELISA assay for the rapid detection of dengue. *J Infect Developing Countries*; 1: 182-188.
- Tangnararatchakit, K, Tirapanich, W, Tapaneya-Olarn, W, Sumethkul, V, Sirachainan, N, Watcharananan, S, Leenanupunth, C, Yoksan, S, Chuansumrit, A. (2012). Severe Nonfebrile Dengue Infection in an Adolescent After Postoperative Kidney Transplantation: A Case Report. *Transplantation Proceedings*; 44(1):303-306.
- Vázquez, S, Pérez, AB, Ruiz, D, Rodríguez, R, Pupo, M, Calzada, N, González, L, González, D, Castro, O, Serrano, T, Guzmán, MG. (2005). Serological markers during dengue 3 primary and secondary infections. *J Clin Virol*; 33(2):132-137.
- Wilder-Smith, A, Chen, LH, Massad, E, Wilson, ME. (2009). Threat of dengue to blood safety in dengue-endemic countries. *Emerg Infect Dis*; 15:8-11.
- World Health Organization (OMS) (2009). *Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control*. New edition. Geneva, Switzerland: Recuperado de: http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789995479213_spa.pdf.
- Young, PR, Hilditch, PA, Bletchly, C, Halloran, W. (2000). An antigen capture enzyme-linked immunosorbent assay reveals high levels of the dengue virus protein NS1 in the sera of infected patients. *J Clin Microbiol*; 38:1053-1057.