

EDITORIAL

DENGUE DE TRANSMISION HUMANA

Hirsch, R. y Carvalho, Héctor Editores

*“El Dengue es una enfermedad viral transmitida por la picadura del mosquito *Aedes aegypti*; cuando el mosquito se alimenta con sangre de una persona enferma de dengue y luego pica a otras personas les transmite esta enfermedad. El contagio sólo se produce por la picadura de los mosquitos infectados, nunca de una persona a otra, ni a través de objetos o de la leche materna”*

<https://doi.org/10.55634/2.3.2>

Así comienza la página de Dengue en el Portal Sanitario Argentino (www.argentina.gov.ar). Sin embargo, esos conceptos son –en el mejor de los casos- desacertados y/o desactualizados, e implican una peligrosa omisión, en especial en tiempos de epidemia.

Teniendo en cuenta que el 75-80 % de los casos iniciales de dengue son asintomáticos (es decir, no han sido estudiados ni catalogados como tales en un comienzo), resulta temeraria la liviandad con que se descartan otras formas de transmisión que no sea la tradicional persona enferma – mosquito – persona sana.

La Organización Mundial de la Salud emitió un informe el 17 de marzo, donde las proyecciones indicaban que el número de infectados anuales rondaría los 400 millones, aproximadamente, y 90 millones serían sintomáticos.

Eso quiere decir que hay un porcentaje bastante alto de pacientes que están infectados con el virus que no presentan los síntomas.

Esto hace que la situación epidemiológica sea muy compleja, porque generalmente los pacientes asintomáticos pueden llegar a ser los motores de los contagios; no así los sintomáticos ya que estos son los que van a estar consultando.

Hechas estas aclaraciones, procedemos a enumerar y desarrollar las distintas formas de transmisión humana del Dengue, confirmadas hasta la fecha.

- Transmisión Vertical
- Transmisión por Leche Materna
- Transmisión por Contacto Sexual
- Transmisión por Accidentes de Laboratorio
- Transmisión por Transfusiones
- Transmisión por Trasplantes

TRANSMISIÓN VERTICAL

El Dengue puede transmitirse al recién nacido por dos vías, en forma vertical y por contagio horizontal.

En países de alta endemia, la incidencia de dengue en el embarazo se estima cercana al 1%.

Con respecto al binomio materno-fetal la transmisión vertical se ha informado de 1,6% a 10,5% dependiendo de las series y la edad gestacional (al final del embarazo existe mayor riesgo).

Si la infección es contraída en el primer trimestre existe riesgo de teratogenia, aborto y malos resultados obstétricos; y si es contraída en el tercer trimestre hay riesgo de parto de pretérmino y bajo peso al nacer, además de una posibilidad alta de dengue neonatal.

Con respecto a la salud materna hay una frecuencia aumentada de complicaciones hemorrágicas tanto en el aborto, parto o cesárea.

La transmisión de dengue madre e hijo durante el embarazo genera riesgos reproductivos o perinatales, que pueden cursar sin signos al nacer en un 80-90 %, mientras que el 10-20 % de los recién nacidos pueden presentar signos asociados como exantema-maculopapular, hepatomegalia, adenopatía, petequias, presencia de púrpura o vesículas.

Se ha relacionado con mayor incidencia en partos prematuros, en recién nacidos pequeños para la edad gestacional e hipoxia intraparto; en ellos, el riesgo de dengue neonatal estará 7 días previos al parto.

Goncalves de Castro indica que en Brasil se demostraron las tasas de infección, diseminación y transmisión vertical de DENV-2.

La sintomatología en el recién nacido es variable, descrita incluso a partir de las 9 horas posteriores al parto hasta los 11 días de vida, con un promedio de 4 días.

Por ello, y ante la sospecha de madre con dengue, el recién nacido debe ser seguido durante las dos primeras semanas de vida.

En un estudio efectuado en México se observó que los recién nacidos presentaron cuadros clínicos variables (desde asintomáticos, hasta un cuadro de dengue grave con datos de shock y hemorragia); en la mayoría se evidenciaron trombocitopenia, alteraciones de temperatura y otras manifestaciones más inespecíficas.

El diagnóstico en el recién nacido se realiza en base a métodos serológicos (ELISA-IgM), cultivo viral y técnicas moleculares de acuerdo con los criterios diagnósticos.

Dentro de la metodología aplicada para el diagnóstico se puede valorar el antígeno viral NS1 para dengue como diagnóstico temprano y luego realizar la determinación de los anticuerpos IgM para dengue por MicroElisa.

El tratamiento sintomático que se da en las formas leves incluye hidratación oral mediante soluciones con electrolitos, uso de antipiréticos si fuera necesario, lactancia materna; en el caso de los pacientes con signos de alarma, la reposición temprana y adecuada con soluciones isotónicas ha demostrado modificar el curso y gravedad de la enfermedad.

Ante la sospecha clínica de infección por dengue en mujeres embarazadas, especialmente en habitantes de zonas endémicas, se debe dar importancia a la vigilancia de los recién nacidos y estar atentos a las variaciones clínicas que estos presenten por la inespecificidad inicial de síntomas y sus posteriores complicaciones que pueden incluir hemorragias o choque.

La vigilancia, seguimiento y el tratamiento oportuno es de vital importancia.

Si una mujer contrae dengue durante el embarazo, los médicos deben considerar la posibilidad de transmisión vertical, tratar a la madre y monitorear la posible transmisión vertical.

Durante la última etapa del embarazo, las mujeres que viven en áreas endémicas deben considerar el uso de medidas preventivas, como una mayor vigilancia para evitar las picaduras de mosquitos, y así reducir el riesgo de infección.

Desde el punto de vista fisiopatogénico, existe la hipótesis de que los anticuerpos maternos contra el dengue desempeñan un doble papel: primero protegen y luego aumentan el riesgo de desarrollar fiebre hemorrágica por dengue/síndrome de shock por dengue en bebés que se infectan con el virus del dengue 2.

TRANSMISIÓN POR LECHE MATERNA

El virus fue detectado y cuantificado mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en muestras de sangre secuenciales de la madre y el niño, así como en la leche materna, pero no en la sangre del cordón umbilical.

Estos casos plantean interrogantes sobre el riesgo de transmisión del virus del dengue por lactancia materna.

Se ha descrito la transmisión a través de la lactancia materna de otros flavivirus, como el virus del Nilo Occidental.

Se encontró ácido nucléico de este virus en la leche materna y se ha informado de un caso de transmisión de madre a hijo durante la lactancia.

En cuanto al virus de la fiebre amarilla, otro flavivirus, se han descrito casos de transmisión por lactancia materna, y se han hecho recomendaciones para suspender la lactancia materna durante la fase virémica después de la vacunación utilizando un virus vivo atenuado.

Se reportó transmisión de DENV a través de mucosas con contacto de la cara, boca, nariz y ojos con sangre virémica.

Se han evidenciado cargas virales de dengue en la leche materna tan altas como las encontradas en la muestra de sangre de la madre el mismo día.

“El prolongado tiempo de contacto del lactante con la leche durante la alimentación y el gran volumen de ingesta en comparación con volúmenes de sangre muy pequeños reportados como infecciosos hacen posible la transmisión a través de la lactancia materna.

Si la leche materna fuera la vía de transmisión, el corto período de incubación podría estar relacionado con una alta dosis infectiva.

Las cargas virales significativas en la leche materna y la ruta de transmisión de la lactancia materna descrita para otros flavivirus hacen posible la transmisión del DENV a través de la lactancia materna.

En lo referente a dengue, estos casos podrían ser numerosos, ya que las epidemias son grandes y afectan a países tropicales y subtropicales donde las tasas de natalidad son altas y la lactancia materna está muy extendida.

Es evidente que se requieren más trabajos para evaluar el riesgo de transmisión del DENV a través de la leche materna.

TRANSMISIÓN POR CONTACTO SEXUAL

A finales de septiembre de 2019 se confirmaron dos casos de dengue en hombres residentes en el municipio de Madrid, en los que las investigaciones epidemiológica y microbiológica determinaron que se trataba de uno, un caso importado y el otro autóctono, cuya transmisión se había producido por vía sexual. Este último fue un hombre de 36 años que no había salido de España en los 45 días previos al inicio de síntomas, tratándose por tanto de un caso autóctono.

Presentaba desde el 15 de septiembre fiebre, cefalea, dorsalgias, mialgias, diarrea y exantema.

Su pareja, un varón de 41 años, había presentado un cuadro clínico muy similar con inicio de síntomas el 5 de septiembre.

Tenía como antecedente un viaje a Cuba y a la República Dominicana durante su periodo

de incubación, por lo que se lo consideró como un caso importado.

Ambos casos fueron diagnosticados mediante PCR en suero y orina, respectivamente y confirmados, con posterioridad, por el laboratorio del Centro Nacional de Microbiología.

Las investigaciones entomológicas no detectaron presencia de *Aedes* ni en el lugar de residencia ni en ninguno de los lugares visitados por los casos en la Comunidad de Madrid.

Los casos mantuvieron relaciones sexuales sin protección en los 3 días siguientes al inicio de los síntomas del caso importado, por lo que se solicitaron muestras de semen del enfermo, que resultaron positivas para virus dengue.

La secuenciación genética confirmó que la cepa del virus de ambos casos era idéntica y coincidía con la identificada en casos importados recientemente procedentes de Cuba y analizados también en el CNM.

En ausencia de datos que apoyen una posible transmisión vectorial, se ha considerado la vía sexual como la más probable en este caso.

Aunque la transmisión sexual del dengue es teóricamente posible y está

demostrada para otros virus similares pertenecientes a la misma familia (como el virus Zika), no puede descartarse la aparición de más casos asociados a esta vía de transmisión, así como la existencia de casos anteriores que se atribuyeran a transmisión vectorial en zonas endémicas o con presencia de mosquitos vectores.

Se ha detectado la presencia del virus tanto en semen como en secreciones vaginales de pacientes hasta 37 y 18 días – respectivamente – después del inicio de los síntomas, respectivamente y la transmisión del virus del dengue por vía sexual se considera posible.

TRANSMISIÓN POR ACCIDENTES DE LABORATORIO

Se ha descrito, en Corea, el caso de una trabajadora de laboratorio de 30 años

expuesta al virus del dengue por pinchazo con una aguja mientras realizaba un filtrado del virus.

El laboratorio donde trabajaba era un centro de investigación de nivel 2 de bioseguridad.

Cuando fue herida por la aguja de la jeringa, ella era la encargada de infectar cultivos de células de mosquito con el virus del dengue tipo 2 (DENV-2).

Mientras succionaba la solución viral con la jeringa, quitó la aguja adherida a la jeringa y resultó herida.

Durante el ingreso presentó síntomas de fiebre, náuseas, mialgias y un exantema maculopapular característico con elevación de aspartato aminotransferasa (AST) de 235 UI/L y alanina aminotransferasa (ALT) de 269 UI/L.

Había sido diagnosticada mediante una prueba rápida positiva del antígeno (Ag) de la proteína no estructural 1 (NS1) un día antes del inicio de los síntomas junto con un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) de inmunoglobulina M (IgM) positivo en el noveno día del inicio de los síntomas.

TRANSMISIÓN POR TRANSFUSIONES

Un estudio publicado en *The Journal of Infectious Diseases* indicó que durante una gran epidemia de dengue en Sao Paulo (Brasil las personas que se presentaron en distintos hemocentros para donar sangre, el 0,51% en promedio, estaban infectadas con el virus causante de la enfermedad (DEN) aunque no exhibiesen síntomas durante el procedimiento.

La investigación reveló también que el 37,5% de los pacientes que recibieron las bolsas de sangre contaminadas y eran susceptibles al virus (no habían sido previamente infectados) contrajo dengue, aunque no se registró ningún caso severo de la enfermedad.

No se observó una diferencia significativa con relación a la mortalidad o incluso a la gravedad de síntomas tales como fiebre, malestar, sangrado o plaquetopenia.

En la época en que hubo una gran circulación del serotipo 4 del DEN, se invitó

sa todos los donantes a participar en el estudio y a donar una muestra extra de sangre para su análisis en busca del ARN viral. Se extrajeron muestras de 39.134 donantes en total.

El resultado dio positivo en el 0,51% de los casos.

Las bolsas de sangre contaminadas con el DEN-4 se les transfundieron a 22 receptores.

De éstos, sólo 16 eran susceptibles a la enfermedad, pues no tenían marcadores de infección reciente por DEN-4.

Al final, seis personas quedaron efectivamente infectadas, lo que resultó en un índice de transmisión transfusional del 37,5%.

En Brasil, la actual rutina de los bancos de sangre incluye test destinados a la detección del Sida, la hepatitis C, la hepatitis B, el virus linfotrópico de células T humano (HTLV), la sífilis y la enfermedad de Chagas.

Los arbovirus tales como los causantes del dengue, el zika y el chikunguña, actualmente sólo se los puede detectar con test moleculares tipo PCR, que son más caros que los test serológicos, destinados a la búsqueda de anticuerpos.

Los casos de transmisión transfusional también pueden causar enfermedad sintomática; por eso deben implementarse medidas de prevención efectiva, al menos en los casos de una fracción de donantes más vulnerables.

Recientemente, el Ministerio de Salud Pública de Salta (Argentina) informó a la comunidad aspectos importantes a tener en cuenta para la donación de sangre, en el caso de haber tenido dengue o haber recibido la vacuna contra la enfermedad.

Al respecto, se explicó que todo donante, en primer lugar, pasa por una entrevista, en la que se le interroga acerca de que si presenta sintomatología compatible con dengue, zika o chikungunya.

Una vez realizada la donación, al donante se le provee el número telefónico de la Institución, para que informe dentro de las 24

a 48 horas, en el caso que aparezcan síntomas, de manera de descartar la sangre.

Si la persona tiene diagnóstico de dengue, podrá donar luego de tres meses de haber recibido el alta médica.

Si el potencial donante o algún familiar conviviente se encuentran con síntomas de dengue, debe esperar a que transcurran 4 semanas para efectivizar la donación.

TRANSMISIÓN POR TRASPLANTES

Las formas de transmisión no vectoriales del dengue pueden ocurrir mediante trasplante de órganos.

En un estudio, se revisaron las historias clínicas de donantes y receptores con sospecha de dengue en la primera semana postrasplante.

Utilizaron análisis serológicos y moleculares para confirmar la infección, lo que permitió detectar cuatro casos de transmisión del virus del dengue mediante trasplante de órganos sólidos.

Los receptores tuvieron serología y RT-PCR positivos.

La infección en los donantes se detectó mediante serología.

Todos los casos presentaron fiebre dentro de la primera semana después del trasplante.

No hubo casos fatales.

Después de estos casos, en el centro de referencia se implementó el cribado de dengue con detección del antígeno NS1 en donantes durante los brotes de dengue y no se detectaron nuevos casos.

En regiones endémicas, es importante sospechar y detectar dengue en receptores febriles y trombocitopénicos en el período posoperatorio.

No existe una recomendación fuerte para la detección del dengue en los donantes en las pautas de trasplante, pero en áreas endémicas, los médicos deben ser conscientes de este tipo de transmisión antes del trasplante.

La transmisión imprevista de una enfermedad infecciosa de un donante de órganos a un receptor es un evento poco común; sin embargo, cuando ocurre, se asocia con una morbilidad y mortalidad significativas.

Por lo tanto, el objetivo de los programas de donación y trasplante de órganos es minimizar dichos eventos y al mismo tiempo maximizar las oportunidades de trasplante.

Este objetivo se basa en (i) políticas racionales de detección de donantes basadas en una comprensión de la epidemiología de las enfermedades infecciosas de interés y las características de rendimiento de las pruebas utilizadas para diagnosticarlas, y (ii) evidencia sobre los resultados de los pacientes en caso de transmisión de enfermedades, para facilitar la toma de decisiones informadas con respecto a la compensación de riesgos entre aceptar un órgano con un mayor riesgo de transmisión de enfermedades versus permanecer en la lista de espera.

CONCLUSIONES:

Esta revisión de la literatura resume informes de casos, literatura revisada por pares y pautas internacionales.

A través de ella, objetivamos que la transmisión no vectorial del dengue es un hecho confirmado e insoslayable.

A pesar de su baja incidencia, debe tenerse en cuenta que esta aumentará durante los períodos epidémicos, y que solamente se podrá hacer un diagnóstico acertado cuando se tenga in mente la posibilidad de contagio más allá de la picadura del mosquito.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Romero-Santacruz E, Lira-Canul JJ, Pacheco-Tugores F, Palma-Chan AG. Dengue neonatal. Presentación de casos clínicos. *Ginecol Obstet Mex* 2015;83(5):308-315. Disponible en: Medigraphic.
2. Balcázar Rincón LE, Ramírez Alcántara YL. Dengue neonatal: a propósito de un caso. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2016;18(72):e217-e221. Disponible en: scielo.isciii.es.
3. Rey J, Lounibos P. Ecología de *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* en América y la transmisión de enfermedades. *Biomédica*. 2015;35(2). doi: 107705/biomédica-v35i22514.
4. Real-Cotto J, Regato Arrata M, Burgos Yépez V, Jurado Cobeña E. Evolución del virus dengue en el Ecuador. Período 2000 a 2015. *Anales de la Facultad de Medicina*. 2017;78(1):29. doi: 10.15381/anales.v78i1.13018.
5. Alvarado-Castro V, Ramírez-Hernández E, Paredes-Solís S, Legorreta Soberanis J, Saldaña-Herrera V, Salas-Franco L et al. Caracterización clínica del dengue y variables predictoras de gravedad en pacientes pediátricos en un hospital de segundo nivel en Chilpancingo, Guerrero, México: serie de casos. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. 2016;73(4):237-242. doi: 10.1016/j.bmhmx.2016.06.004.
6. OPS. Actualización epidemiológica dengue. 7 febrero 2020. Disponible en: PAHO.
7. Lanteri M, Busch M. Dengue in the context of safe blood and global epidemiology: to screen or not to screen? *Transfusion* 2012;52:1634-9.
8. Tomashek K, Margolis H. Dengue: a potential transfusion-transmitted disease. *Transfusion* 2011;51:1654-60.
9. Petersen L, Tomashek K, Biggerstaff B. Estimated prevalence of dengue viremia in Puerto Rican blood donations, 1995 through 2010. *Transfusion* 2012;52:1647-51.
10. Lobo L, Amarilla A, Poloni T, Tadeu D, Aquino V, Moraes L. Detection of dengue virus in sera of Brazilian blood donors. *Transfusion* 2012; 52:1667-71. 11. Chen L, Wilson M. Non-vector transfusion of dengue and other mosquito-borne flaviviruses. *Dengue Bulletin* 2005;29:18-30
12. Stramer S, Linnen J, Carrick J, Foster G, Kryzstof D, Dood R, Tirado-Marrero L, Hunsperger E, Santiago G, Munoz-Jordan J, Tomashek K. 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. Vol. XXXIX / N° 4 / 2013 Pág. 267 Págs. 265 / 267
13. Bloch E, Vermeulen M, Murphy E. Blood Transfusion Safety in Africa: A literature Review of Disease and Organizational Challenges. *Transfusion Medicine Reviews* 2012;26:164-180. 8. Seed C, Kiely P, Hyland C, Keller A. The risk of dengue transmission by blood during a 2004 outbreak in Cairns, Australia. *Transfusion* 2009; 49:1482-7.
14. Tan F, Koay E, Poon M, Lin R, Ong B. Dengue hemorrhagic fever after living donor renal transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2005;20:447-8.
15. Warrilow D, Northill JA, Pyke A, Smith GA. Single rapid TaqMan fluorogenic probe based PCR assay that detects all four dengue serotypes. *J Med Virol* 2002; 66:524-8.
16. Johnson BW, Russell BJ, Lanciotti RS. Serotype-specific detection of dengue viruses in a fourplex real-time reverse transcriptase PCR assay. *J Clin Microbiol* 2005; 43:4977-83.
17. Kariyawasam S, Senanayake H. Dengue infections during pregnancy: case series from a tertiary care hospital in Sri Lanka. *J Infect Dev Ctries* 2010; 4:767-75.
18. Duyen HT, Ngoc TV, Ha do T, et al. Kinetics of plasma viremia and Soluble nonstructural protein 1 concentrations in dengue: differential
21. Lalle E, Colavita F, Iannetta M, Gebremeskel Teklè S, Carletti F, Scorzoloni L, et al. Prolonged detection of dengue virus RNA in the semen of a man returning from Thailand to Italy, January 2018. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal*

Transm Eur Commun Dis Bull. 2018;23(18).

22. Iannetta M, Lalle E, Musso M, Carletti F, Scorzoloni L, D'Abramo A, et al. Persistent detection of dengue virus RNA in vaginal secretion of a woman returning from Sri Lanka to Italy, April 2017. Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull. 24 de agosto de 2017;22(34).

23. Lee C, Lee H. Probable female to male sexual transmission of dengue virus infection. Infect Dis Lond Engl. 2019;51(2):150-2.

24. Ann Occup Environ Med. 2016; 28: 16.

Laboratory-acquired dengue virus infection by needlestick injury: a case report, South Korea, 2014. Changhwan Lee, Eun Jung Jang, Donghyok Kwon, Heun Choi, Jung Wan Park, and Geun-Ryang Bae.

25. Epelboin L, Hanf M, Dussart P, Ouar-Epelboin S, Djossou F, Nacher M, et al. Is dengue and malaria co-infection more severe than single infections? A retrospective matched-pair study in French Guiana. Malar J. 2012;11:142. doi: 10.1186/1475-2875-11-142.

26. Machain-Williams C, Talavera-Aguilar L, Cetina-Trejo RC, Carrillo-Navarrete J, Rivero-Cardenas N, Salazar MI, et al. Detection of hepatitis C virus coinfection in patients with dengue diagnosis. Biomed Res Int. 2014;2014:321286. doi: 10.1155/2014/321286.

27. Review Braz J Infect Dis. 2018 Jan-Feb;22(1):63-69. Epub 2018 Jan 19.

doi: 10.1016/j.bjid.2018.01.001. Transmission of dengue virus from deceased donors to solid organ transplant recipients: case report and literature review

Fernando Rosso, Juan C Pineda, Ana M Sanz, Jorge A Cedano, Luis A Caicedo

28. J Clin Exp Hepatol. 2016 Mar;6(1):59-61. doi: 10.1016/j.jceh.2016.01.005. Epub 2016 Jan 25. Dengue Virus Transmission from Living Donor to Recipient in Liver Transplantation: A Case Report. Raman K Gupta, Gaurav Gupta, Vishal K Chorasaya, Pradyut Bag, Rajeev Shandil, Vikram Bhatia, Manav Wadhawan, Vivek Vij, Ajay Kumar.

29. Transplant Direct. 2019 Jan; 5(1): e416. Published online 2018 Dec 20. doi: 10.1097/TXD.0000000000000852. Infectious Disease Transmission in Solid Organ Transplantation: Donor Evaluation, Recipient Risk, and Outcomes of Transmission. Sarah L. White, William Rawlinson.