

COMUNICACIÓN CORTA

Evaluación de la vulnerabilidad de adquirir dengue hemorrágico en pacientes adultos que concurren al Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud en el año 2007. Asunción-Paraguay

Evaluation of the vulnerability to acquire haemorrhagic dengue in adult patients attending the Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud in 2007. Asunción-Paraguay

***Giménez V, Picaguá E, Carpinelli MM, Ferreira L, Rovira C**

Departamento de Inmunología. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud.
Universidad Nacional de Asunción (UNA). Paraguay

RESUMEN

En las últimas décadas, en América hubo un aumento en la incidencia tanto de dengue clásico así como de fiebre hemorrágica por dengue. El objetivo de este trabajo fue evaluar la vulnerabilidad de adquirir dengue hemorrágico determinando la prevalencia de IgG contra el virus dengue en individuos que concurren al Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud desde febrero a abril del 2007. Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo de corte transversal. Se mantuvo la confidencialidad de los datos de los pacientes obtenidos a partir de los análisis indicados por el médico y de una encuesta. Fueron estudiados 182 individuos de ambos sexos, de 18 a 75 años, siendo 109 del sexo femenino y 73 del masculino, con edad promedio de 33 ± 13 años y 31 ± 14 años respectivamente. Se determinó la IgG en suero por el método de ELISA indirecto. En cuanto a la IgG contra el virus dengue, 73 (40%) fueron positivos y 109 (60%) negativos. Teniendo en cuenta que en la población estudiada se encontró una alta prevalencia de IgG y con el antecedente de circulación de 3 serotipos del virus en el Paraguay, a fin de prevenir casos fatales como los que se presentaron en la epidemia del 2007, es necesaria la conformación de un equipo multidisciplinario a fin de coordinar estudios y campañas sanitarias a escala nacional.

Palabras claves: Epidemia, dengue, IgG.

ABSTRACT

During the last decades, there was an increase of the incidence of classic dengue fever in America. The objective of the study was to evaluate the vulnerability to acquire haemorrhagic dengue fever determining the frequency of IgG against dengue virus in subjects that attended the Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud from February to April 2007. The data of the patients remained confidential and they were obtained from analyses requested by the physicians and a survey. One hundred eighty two subjects with ages from 18 to 75 years were studied. One hundred and nine were women and 73 men with age means of 33 ± 13 years and 31 ± 14 years respectively. IgG was determined in serum by an indirect ELISA. Seventy three (40%) patients were positive to IgG against dengue virus and 109 (60%) were negative. Considering the high frequency of IgG against dengue virus found in this study and the previous circulation of three serotypes of the virus in 2007, it is necessary to create a multidisciplinary team in order to coordinate national studies and sanitary campaigns.

Keywords: Epidemic, dengue, IgG.

*Autor Correspondiente: **Dra. Vivian Giménez**, Departamento de Inmunología.
Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. Río de la Plata y Lagerenza. Asunción-Paraguay
Email: ihumoral@iics.una.py
Fecha de recepción: septiembre del 2009, fecha de aceptación noviembre del 2009

INTRODUCCIÓN

La fiebre por dengue (FD), es producida por el virus del dengue y es transmitido por mosquitos del género *Aedes*. El virus dengue está representado por 4 serotipos: virus dengue 1, virus dengue 2, virus dengue 3 y virus dengue 4 (DEN1-4) (1,2). La infección en el hombre por un serotipo produce inmunidad para toda la vida contra la infección con ese serotipo, pero sólo protección temporal y parcial contra los otros (3).

Durante las dos últimas décadas, todos los países tropicales de América del Sur y Central, así como los del Caribe, han experimentado un marcado aumento en la incidencia tanto de dengue clásico como de fiebre hemorrágica por dengue (FHD) (4).

Clínicamente, la enfermedad puede manifestarse como una forma benigna autolimitada de fiebre indiferenciada llamada FD, o como formas más severas como la FHD y síndrome de choque por dengue (SCD), las cuales pueden ser fatales para el individuo (5). Los casos típicos de FHD se caracterizan por fiebre alta, fenómenos hemorrágicos, hepatomegalia y, a menudo, insuficiencia circulatoria (3). En la epidemia registrada en Paraguay en el año 2007 se notificaron, desde el 1 de enero al 19 de mayo de 2007, 28.008 casos de dengue clásico, 55 casos confirmados de dengue hemorrágico y 7 óbitos por SCD (6).

Los pacientes con infecciones primarias producen una respuesta de anticuerpos tipo IgM entre 3 y 7 días después del inicio de la fiebre, siendo demostrable hasta por 6 a 12 meses. Los anticuerpos tipo IgG se producen aproximadamente 1 a 2 semanas después de la infección y se mantienen de por vida. En infecciones secundarias, la IgM puede tardar más en aparecer o lo hace en baja cantidad para ser detectada, mientras que los títulos de IgG aumentan rápido de 1 a 3 días después de la aparición de los síntomas (7-9).

Se ha observado que la probabilidad de desarrollar DH o SCD aumenta hasta 15 veces en las infecciones secundarias. La variación de los síntomas clínicos entre individuos depende de factores como la cepa y el serotipo del virus, el estado inmune, la edad y el perfil genético del paciente y la presencia de otras infecciones recurrentes y concomitantes (10).

Se ha reportado que individuos con infecciones secundarias o lactantes con presencia de anticuerpos maternos circulantes eran más propensos a desarrollar cuadros de FHD/SCD. Según esta teoría, inmunoglobulinas del tipo IgG en cantidades subneutralizantes no protegen frente a un segundo serotipo distinto al de la primera infección, y por el contrario al reaccionar con el segundo serotipo forman complejos virus-anticuerpo que facilitan la entrada del virus a células del linaje fagocito mononuclear (11).

En el Paraguay, entre 1988-89 se produjo la reintroducción del dengue en el país en los que se identificó el serotipo DEN-1. En esa epidemia se registraron 41.990 casos de dengue, principalmente en el área urbana de Asunción. Luego de un periodo de silencio epidemiológico de casi diez años se produjo un segundo brote en 1999 extendiéndose hasta el 2.000 con 24.282 casos. A partir de entonces, se registraron pequeños brotes fundamentalmente en los departamentos Central, Paraguarí, Amambay y Alto Paraná y en la ciudad de Asunción. En el 2.000 la epidemia fue a serotipo DEN-1. Desde la reintroducción han circulado tres serotipos: DEN-1, 2 y 3, lo que aumenta el riesgo de presentación de casos de dengue hemorrágico (12).

El objetivo del presente trabajo fue evaluar la vulnerabilidad de adquirir dengue hemorrágico, determinando la prevalencia de IgG del virus dengue en pacientes adultos que concurren al Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, desde febrero hasta abril del año 2007.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población: Se analizaron muestras de sueros de individuos de ambos sexos, de 18 a 75 años, tanto del área urbana como rural del Paraguay, que concurren al Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud a realizarse ELISA (anticuerpos IgG), para el virus

dengue de febrero a abril de 2007, a quienes se les solicitó llenar una encuesta previo consentimiento. Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo de corte transversal.

Asuntos Éticos: Se mantuvo la confidencialidad de los datos de la encuesta, así como los resultados. Este estudio no significó riesgo adicional alguno para las personas estudiadas, debido a que solo se obtuvieron los datos a partir de los análisis indicados por el médico y de una encuesta. Si bien los sujetos del estudio no recibirán un beneficio directo, los resultados que aporte este estudio contribuirán a ampliar los conocimientos sobre el dengue en esta población.

Determinación laboratorial de la IgG: A los individuos estudiados, se les extrajo sangre venosa sin anticoagulante, se obtuvo el suero correspondiente y se mantuvo a -20°C hasta el momento del procesamiento del mismo. La determinación de la IgG se realizó, siguiendo indicaciones del fabricante, por el método de ELISA indirecto (Focus, USA) de acuerdo al siguiente procedimiento: las microplacas de poliestireno cubiertas con proporciones iguales de los 4 tipos de virus dengue inactivados y purificados. Las muestras diluidas y los controles fueron incubados en los pocillos para permitir que los anticuerpos específicos presentes en las muestras reaccionen con el antígeno. Los reactantes no específicos fueron removidos mediante lavados. Luego, una anti IgG humana conjugada con peroxidasa fue agregada y reaccionó con IgG específica. El exceso de conjugado fue removido por lavado, se agregó el sustrato enzimático junto con el cromógeno y se dejó que el color se desarrolle. Luego de añadir el reactivo de paro, el cambio de color se cuantificó por lectura de densidad óptica a 450 nm.

Análisis de datos: Los datos serológicos y de los cuestionarios fueron codificados y almacenados en base de datos en computadora, en planilla Excel y analizados por estadística descriptiva.

RESULTADOS

En el periodo de febrero a abril del 2007 se realizaron 182 determinaciones de anticuerpos IgG contra el virus del dengue. De las mismas 109 (60%) muestras correspondieron a personas del sexo femenino, mientras que las 73 restantes (40%) fueron del sexo masculino. Los individuos de sexo femenino presentaron una edad promedio de 33 ± 13 años; mientras que los de sexo masculino tuvieron un promedio de edad de 31 ± 14 años. La mayoría de la población estudiada, 154(85%) individuos, provino de zonas urbanas, mientras que 28(15%) provino de zonas rurales. En cuanto a los resultados serológicos de la IgG contra el virus del dengue 40% (73/182) fueron positivos. Entre los individuos que presentaron resultados positivos para IgG contra el virus del dengue 44% (32/73) correspondieron al sexo masculino y 56% (41/73) al sexo femenino.

DISCUSION

Este estudio analizó la prevalencia de IgG durante la epidemia de febrero a abril del 2007, en individuos que concurrieron al Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud de diferentes áreas geográficas del país, se encontró que ésta fue del 40%, una cifra considerable que demuestra la gran cantidad de individuos susceptibles de adquirir FDH al sufrir una infección secundaria por un serotipo diferente del virus, ya que se ha observado que la probabilidad de desarrollar FDH o choque por dengue aumenta hasta 15 veces en las infecciones secundarias (7). Como resultado de la epidemia de dengue de 1977 en Cuba, 44,46% de la población cubana estaba en riesgo de sufrir una segunda infección (13), cifra comparable con la obtenida en el presente trabajo.

La enfermedad incidió más en la población joven como lo demuestran las edades promedio tanto de hombres como mujeres, resultados similares se vieron en estudios realizados en el Hospital General de Santiago de Cuba (3), así como en el Hospital

Universitario de Caracas (14) y en un estudio realizado en el distrito de Casma en Perú, en el 2002 (15).

En lo que se refiere al sexo se observó una prevalencia mayor en las mujeres, similar a la encontrada en un estudio de seroprevalencia hecho en Guayaquil y Durán, Ecuador, en abril del 2.000 (16).

Al comparar la experiencia de Cuba en el año 1977, en la cual se informó la primera epidemia de dengue con más de 500.000 casos causados por el serotipo 1 del virus, luego en 1981, se produjo otra epidemia (con el serotipo 2 del virus) con más de 300.000 casos y, entre ellos, más de 10.000 casos de FDH (13,17). Así, en el Paraguay, el comportamiento de la enfermedad y la circulación de los tres serotipos (DEN-1,2 y 3) entre los años 1988 y 2007 se observó en elevado riesgo de epidemias de dengue y dengue hemorrágico, habiéndose visto ya en la última epidemia casos de FDH con una tasa de letalidad del 12.7% (6). Son importantes los datos obtenidos en este trabajo para comprender la situación actual de nuestro país.

Según algunos autores (18), para que se desarrolle una epidemia de FHD es necesario que concurren varios factores de riesgo del huésped, el agente y epidemiológicos. Entre estos últimos se destaca la necesidad de una amplia circulación viral, posiblemente responsable de que se infecte un mayor número de individuos con capacidad de desarrollar la segunda infección.

En consecuencia, la capacidad de desarrollar dengue hemorrágico, estimado por la presencia de IgG positiva contra el dengue, es considerable en la población estudiada.

Ante una eventual nueva epidemia en Paraguay, donde ya han circulado 3 serotipos del virus dengue, para evitar nuevos casos fatales, es necesaria la conformación de un equipo multidisciplinario a fin de coordinar estudios y campañas sanitarias a escala nacional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Monath TP, Heinz FX. Flavivirus. En: Fields BN, Kinipe DM, Howley PM, Chanock RM, Meinick JL, Monath TP, et al. editors. Fields Virology. 3° Ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996.
2. Rico-Hesse R. Molecular Evolution and distribution of dengue virus type 1 and 2 in nature. *Virology* 1990;174: 479-93.
3. González Cortiñas M, Vidal González D, Cerero Cordero J, Lashley Oliveras ML. Dengue hemorrágico. Estudio clínico de 200 pacientes. *Rev Cubana Med* 1999; 38(1):13-8.
4. Torres JR, Castro J. The health and economic impact of dengue in Latin America. *Cad Saúde Pública* 2007; 23 (Supl.1): S23-S31.
5. Guzmán MG, Kouri G. Dengue, an update. *Lancet Infec Dis* 2002;2:33-42.
6. Paraguay. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Casos de Dengue. Asunción: Boletín Epidemiológico Semanal 20 Año 5; 2007.
7. Pan American Health Organization. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: Washinton DC: Guidelines for prevention and control. Scientific Publication N°548; 1994.
8. Vazquez Sáenz E, Huelva G, González A, Kouri G, Guzmán MG. Detección de IgM contra el virus del dengue en sangre entera absorbida en papel de filtro. *Rev Panam Salud Pública* 1998; 3:174-8.
9. Rodríguez-Ortega M. Oxido nítrico en la patología del Dengue. *Acta Científica Venezolana* 1998; 49(3):248-52.
10. Bielefeldt-Ohmann H. Pathogenesis of dengue virus diseases: missing pieces in the jigsaw. *Reviews. Trends in Microbiology* 1997; 5:409-13.
11. Halstead AB. Pathogenesis of Dengue: challenges to Molecular Biology Science 1988;239:476-81.
12. Paraguay. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Dengue. Boletín Epidemiológico Semanal. MSP y BS 2007; 6(5):1-2.
13. Kouri G, Guzmán MG, Bravo J, Triana C. Dengue haemorrhagic fever/dengue shock syndrome: lessons from the Cuban epidemy. *Bull World Health Organ* 1989; 67:375-80.
14. Silvia M. Dengue: Estudio clínico de 50 casos. *PCM* 1992; 6(1):9-13.
15. Gómez BJ, Mostorino R, Chinchay R, Garcia M, Roldan L, Ruiz J. Seroprevalencia de Dengue en el distrito de Casma. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* 2002; 22(3):200-4.

16. Real Cotto J, Alava Alprech A, Mosquera Martínez C, Russell K, Watts D. Seroprevalencia de Dengue en la Ciudad de Guayaquil y Duran, Ecuador, Abril del 2000. *Revista Científica Colegio de Médicos de Guayas* (online) 2002 julio. (acceso agosto 2009); 2(2). Disponible en: http://www.medicosecuador.com/revistacmg/vol2num2-2002/seroprevalencia_de_denguea.html.
17. Pan American Health Organization. *Dengue in the Caribbean 1977*. Washington DC: PAHO (Scientific Publication 375); 1979.
18. Kouri G, Guzman MG, Bravo J. Why dengue hemorrhagic fever in Cuba?: II, An integral analysis. *Trans Royal Soc Trop Med Hyg* 1987; 81:821-3.