

Incidencia de infecciones sintomáticas y asintomáticas por virus dengue en Maracay, Venezuela: 2006 - 2007

Carlos Espino¹, Guillermo Comach¹, Gloria Sierra¹, Diamelis Guzmán¹, Daría Elena Camacho¹, Maritza Cabello de Quintana^{1,2}, Anna Chiarello^{1,2} & Tadeusz Kochel³

Con el objetivo de estimar las tasas de incidencia de infecciones sintomáticas y asintomáticas por virus dengue (DENV) durante un año (octubre 2006-septiembre 2007) en cuatro barrios de Maracay (Venezuela) se realizó un estudio prospectivo consistente de visitas domiciliarias, tres veces por semana, para detectar casos de dengue y de encuestas serológicas semestrales para determinar infecciones asintomáticas probables por DENV. Los sujetos de estudio pertenecían a una cohorte de 2663 personas ≥ 5 años de edad. El diagnóstico confirmatorio de DENV se realizó mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR). Las pruebas serológicas se realizaron mediante el ensayo inmunoenzimático de captura de IgM anti-dengue (MAC-ELISA). Los resultados determinaron tasas de incidencia de 5,7 y 18,6 por 100 000 personas/día (p/d) para las infecciones sintomáticas y asintomáticas, respectivamente. La tasa de incidencia de las infecciones sintomáticas observada en las personas < 15 años de edad fue significativamente mayor que la encontrada en los sujetos ≥ 15 años (15,8 versus 2,9 por 100 000 p/d). Por otro lado, las tasas de incidencia de las infecciones asintomáticas en ambos grupos de edad fueron similares (17,3 y 18,9 por 100 000 p/d, respectivamente). Se detectaron los cuatro serotipos del DENV en tres de los barrios estudiados. Se observó que la edad y la hiperendemicidad fueron probablemente los factores que más contribuyeron a la incidencia del dengue en los cuatro barrios investigados. Seguramente, las infecciones asintomáticas contribuyeron a incrementar la transmisión viral en el área de estudio.

Palabras clave: Dengue, vigilancia activa, incidencia, IgM.

INTRODUCCIÓN

Dengue es una enfermedad transmisible causada por el virus dengue (DENV, familia Flaviviridae, género: *Flavivirus*), que consiste de cuatro serotipos denominados DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4. La infección por DENV es transmitida fundamentalmente a los humanos por el mosquito *Aedes aegypti* y evoluciona clínicamente de manera asintomática, o sintomática como fiebre dengue

(FD), dengue hemorrágico (DH) y síndrome de choque por dengue (SCD) (WHO, 1997a).

Desde la década de los 50, el DH es la forma clínica más importante de esta enfermedad en Asia. En América, y específicamente en el Caribe y Sur América, se venían presentando epidemias cíclicas de FD en 1964, 1968, 1973 y 1979, con casos esporádicos de DH (PAHO, 1997). El DH tuvo poco significado en América hasta 1981, año en que ocurre la primera gran epidemia del hemisferio occidental en Cuba, que dejó un saldo de 158 personas muertas y entre ellas 101 niños (Gubler & Clark, 1995; Guzmán *et al.*, 1999). La segunda gran epidemia de DH ocurrió en Venezuela entre 1989 y 1990 en la cual se registraron más de 6000 casos de DH con 73 fallecidos (PAHO, 1990). Desde 1989 hasta 2005, Venezuela ha presentado las mayores tasas de incidencia de DH y el mayor número de fallecidos de toda América (WHO, 2002).

¹ Laboratorio Regional de Diagnóstico e Investigación del Dengue y otras Enfermedades Virales (LARDIDEV), Instituto de Investigaciones Biomédicas (BIOMED), Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Sede Aragua, Maracay, Venezuela.

² Corporación de Salud del estado Aragua (CORPOSALUD-ARAGUA), Maracay, Venezuela.

³ U.S. Naval Medical Research Center Detachment, Lima, Peru.

*Autor de correspondencia: gcomach@yahoo.com

Maracay, la capital de estado Aragua, fue la ciudad donde se confirmaron los primeros casos de dengue hemorrágico en 1989 y hasta el presente se mantiene como uno de los focos endémicos más importantes de Venezuela (Barrera *et al.*, 2000). Actualmente en Venezuela circulan todos los serotipos del virus dengue, incluyendo el DENV-2 genotipo asiático, el cual ha sido señalado como el causante de la mayoría de los casos de DH (Barrera *et al.*, 2002).

Siendo el mosquito *A. aegypti* el vector principal del dengue, la estrategia fundamental para prevenir la transmisión viral es a través de su control (WHO, 1997b). Probablemente, el método de control más eficaz es el control químico de mosquito, el cual ha sido aplicado con bastante éxito en países como Cuba y Singapur (Guzmán *et al.*, 1992; Halstead, 2000). Sin embargo, los países con dificultades técnicas y económicas para aplicar dicho control químico necesitan utilizar otras estrategias de prevención. Una de estas estrategias, es la vigilancia activa de casos de dengue durante los períodos interepidémicos a fin de detectar tempranamente los incrementos en la incidencia de la enfermedad (Feldman, 2004; Gubler, 2002; WHO, 1997b). La meta de esta estrategia es predecir las epidemias para evitar, o disminuir, los efectos que ellas producen una vez que se establecen. La otra, y tal vez la mejor, alternativa de prevención del dengue es la inmunización preventiva de las poblaciones a riesgo. En este sentido, ya se están realizando los estudios experimentales para lograr la aprobación cuatro vacunas contra el dengue; dichos estudios se encuentran en fase I y II (WHO, 2006). Sin embargo, ninguna de las vacunas experimentales se encuentra en la fase III de desarrollo. Esto significa que la implementación masiva de alguna(s) de estas vacuna(s), además de no ser inmediata, necesitará de poblaciones bien estudiadas con respecto a las tasas de incidencia de la infección por DENV, los serotipos circulantes y los grupos de edad más afectados (WHO, 2008).

En Venezuela, las estimaciones de la incidencia del dengue son basadas exclusivamente en los casos sospechosos reportados al sistema nacional de vigilancia epidemiológica (Querales, 2002). Este sistema nacional de vigilancia epidemiológica es del tipo pasivo, el cual detecta generalmente los incrementos de casos de dengue en momentos en que estos se encuentran en claro ascenso. Además de su ineficacia para prevenir las epidemias, el sistema de

vigilancia pasivo es de poca sensibilidad para detectar los casos de dengue en los períodos interepidémicos, lo cual resulta en subestimaciones de las tasas de incidencia de la enfermedad. Con los sistemas de vigilancia epidemiológica conocidos resulta imposible obtener información acerca de las infecciones asintomáticas por DENV y su posible contribución a la transmisión viral. Este tipo de información epidemiológica probablemente puede ser obtenida a través de investigaciones sero-epidemiológicas en poblaciones susceptibles aparentemente sanas (Endy *et al.*, 2002; Kuno, 1997; Porter *et al.*, 2005).

En el presente estudio se determinaron las tasas de incidencia de infecciones sintomáticas y asintomáticas por DENV en una cohorte de 2663 personas ≥ 5 años de edad, residentes de cuatro barrios de Maracay, Venezuela. Así mismo, se relacionaron las cifras de incidencia con algunas variables demográficas y ambientales.

MATERIALES Y MÉTODOS

Sitio del Estudio

El estudio fue realizado en cuatro barrios de la ciudad de Maracay, Estado Aragua, Venezuela. Maracay esta situada 100 Km al oeste de la ciudad de Caracas y a 450 mt sobre el nivel del mar. Tiene una temperatura máxima promedio de 33,4°C, así como una pluviosidad media anual de 2,12 cm en los meses de sequía (diciembre - abril) y de 12,91 cm en los meses de lluvia (mayo-noviembre). Su población es de aproximadamente 678 000 habitantes (CONAPLAN, 2001). Para el estudio se seleccionaron los cuatro barrios (La Cooperativa, Piñonal, 23 de Enero y Caña de Azúcar) que tuvieron el mayor número de casos confirmados de dengue en el año 2004 (LARDIDEV, datos no publicados).

Diseño del Estudio

Se trató de un estudio longitudinal de un año de duración, donde aceptaron participar 2663 personas residentes en 839 viviendas de los cuatro barrios objetos del estudio. Para la selección de las viviendas de cada barrio, primeramente se enumeraron las manzanas (cuadrados o bloques residenciales) de cada uno de ellos, luego se seleccionaron cuatro o cinco manzanas al azar utilizando la tabla de números aleatorios, para finalmente incorporar las viviendas de

cada manzana cuyos residentes aceptaron participar de forma voluntaria. Para detectar casos sintomáticos de dengue, se realizaron visitas domiciliarias tres veces por semana. Durante las visitas se preguntó y verificó la presencia de personas con fiebre (temperatura oral cuantificada $\geq 38^{\circ}\text{C}$) de 24-72 h de evolución. Seguidamente, un médico del estudio evaluó clínicamente a los pacientes febriles para determinar si tenían además otro(s) signo(s)/síntoma(s) compatible(s) con dengue, y para descartar cualquier foco de infección bacteriana. A estos casos se les tomó una muestra de sangre para detectar ARN de DENV y anticuerpos IgM anti-dengue. Para la detección de los casos asintomáticos se obtuvieron muestras de sangre en el momento de su ingreso al estudio y cada seis meses para determinar la presencia anticuerpos IgM anti-dengue.

Técnicas de Laboratorio

Para la confirmación de las infecciones por DENV en los casos febriles se utilizó la técnica RT-PCR descrita por Lanciotti (1992). Para la extracción del ARN viral de las muestras de sueros se empleó el Mini Kit QIAamp Viral RNA (QIAGEN, Maryland, USA) siguiendo las instrucciones del fabricante. La detección de anticuerpos IgM anti-dengue se realizó mediante la técnica MAC-ELISA descrita por Kuno (1987).

Análisis estadístico y epidemiológico

Para establecer la tasa de incidencia se consideró el tiempo en días que aportó cada participante en el estudio. Ese tiempo en días fue variable dependiendo de las personas que fallecieron, de los que se mudaron a otra residencia fuera del área de estudio y de aquellos que manifestaron no querer participar más en el estudio. La tasa de incidencia se expresó en número de casos por cada 100.000 pacientes-día (p/d), específicamente para calcular la incidencia de casos sintomáticos de dengue fueron considerados solamente aquellos casos de dengue confirmados por RT-PCR y pacientes con IgM anti-dengue positivos mediante la prueba de ELISA. Los casos, cuyo resultado de RT-PCR fue negativo, no fueron tomados en cuenta. Para establecer la significancia estadística de las comparaciones y asociaciones propuestas en este estudio, se utilizó un nivel de confianza del 95 % para la prueba χ^2 y para los intervalos de confianza (IC) de las medidas de asociación Riesgo Relativo

(RR) con densidades de incidencias. Los cálculos de estas pruebas se realizaron con el programa EpiInfo de estas pruebas se realizaron con el programa EpiInfo de estas pruebas se realizaron con el programa EpiInfo, versión 6.04 (Dean *et al.*, 1996).

Aspectos Éticos

La incorporación de las personas al estudio, así como el trato y los procedimientos médicos aplicados a las mismas durante el presente estudio, se ajustaron a los lineamientos de la Declaración de Helsinki de 1975, revisada en 1983, y a los requerimientos del Comité de Bioética del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la Universidad de Carabobo (CBIIB-UC), y del Comité de Revisión Institucional del Instituto de Investigación de Enfermedades Tropicales de la Marina de Estados Unidos, de Lima, Perú (en inglés, Naval Medical Research Center Detachment Institutional Review Board [NMRCID IRB]). Así mismo, se obtuvo la aprobación de la Corporación de Salud del Estado Aragua (CORPOSALUD-ARAGUA). A cada miembro de las viviendas seleccionadas que reunía los criterios de inclusión en el estudio, se le invitó a participar voluntariamente suministrándosele un documento de consentimiento previa información. Una vez constatado que entendió la información contenida en dicho consentimiento, se le solicitó que lo completara y firmara como prueba de su aceptación voluntaria. Finalmente, una vez firmado dicho documento, se le entregó una copia al participante, o al representante en los casos de individuos menores de 18 años.

RESULTADOS

La Tabla I muestra el total de personas que residen en los cuatro barrios investigados, las características demográficas de los sujetos de la cohorte seleccionada, y los individuos encontrados con signos/síntomas compatibles con dengue. Durante un año de seguimiento (octubre 2006-septiembre 2007), se encontró que 147 personas habían padecido fiebre y al menos otra manifestación clínica de dengue. Cuarenta y tres de ellos (1,6%), fueron confirmados como infectados por DENV mediante RT-PCR. Siete pacientes febriles (0,3%) que resultaron negativos a RT-PCR tenían anticuerpos IgM contra DENV (Resultados no mostrados).

La tasa de incidencia de las infecciones sintomáticas fue de 5,7 por 100.000 p/d (Fig. 1). Las mayores tasas de incidencia de estas infecciones sintomáticas se detectaron en los barrios Caña de

Tabla I. Población de cuatro barrios de Maracay, Venezuela, y características demográficas de las personas constituyentes de la cohorte seleccionada para determinar la incidencia de infecciones asintomáticas y sintomáticas por DENV: 2006 - 2007.

	Localidad				Total
	La Cooperativa	Piñonal	23 de Enero	Caña de Azúcar	
Población	36 413	48 082	15 324	62 025	161 844
Total de la Cohorte	517	539	576	1 032	2 663
Cohorte con muestreo semestral*	501	500	502	1 006	2 509
Total < 15 años	136	110	106	213	565
Total ≥ 15 años	381	429	469	819	2 098
<15 años: razón F/M†	1,30	0,75	0,68	0,95	0,92
≥15 años: razón F/M	2,18	1,75	2,78	2,38	2,24
Casos sospechosos de dengue‡	28	21	33	65	147

*Participantes que aceptaron dar muestras de sangre para medir IgM anti-dengue cada seis meses.

†Femenino/Masculino

‡Pacientes que tenían fiebre y al menos otro signo/síntoma de dengue

Fig. 1. Distribución, por grupos de edad, de las tasas de incidencia (casos por 100 000 p/d) de infecciones sintomáticas por DENV en cuatro barrios de Maracay, Venezuela: 2006-2007.

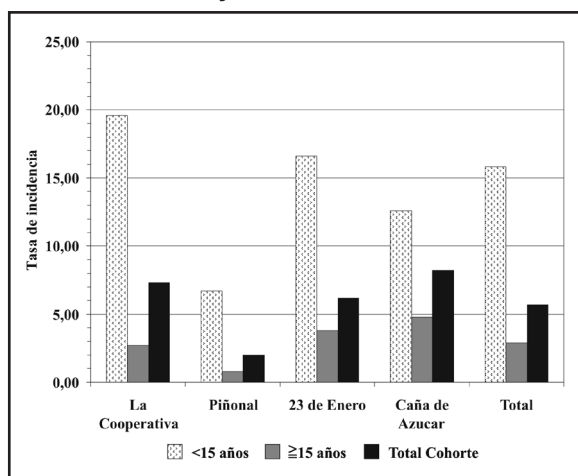
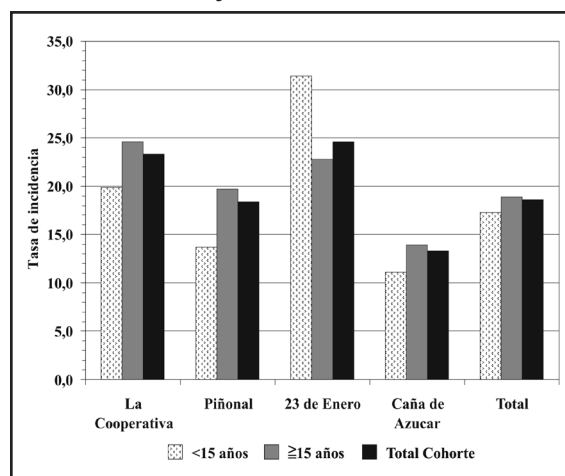


Fig. 2. Distribución, por grupos de edad, de las tasas de incidencia (casos por 100 000 p/d) de infecciones asintomáticas por DENV en cuatro barrios de Maracay, Venezuela: 2006-2007.



Azúcar y La Cooperativa (8,2 y 7,3 por 100 000 p/d, respectivamente). Según la edad, las tasas de incidencias fueron de 15,8 por 100.000 p/d en individuos <15 años de edad y de 2,9 por 100 000 p/d en individuos ≥15 años (RR = 5,48; IC: 2,97 - 10,10). La mayor diferencia entre las tasas de incidencia de ambos grupos de edad se observó en el barrio La Cooperativa (19,6 y 2,7 por 100 000 p/d, respectivamente; RR = 17,04, IC: 7,07 - 27,01).

La tasa de incidencia de las infecciones asintomáticas fue de 18,6 por 100.000 p/d, y la

mayor tasa de incidencia se encontró en el barrio La Cooperativa (23,3 por 100.000 p/d) (Fig. 2). Según la edad, las tasas de incidencia de las infecciones asintomáticas en las personas <15 años de edad fueron muy similares a las encontradas en aquellas ≥15 años (17,3 y 18,9 por 100 000 p/d, respectivamente; RR= 0,92, IC: 0,60 - 1,39).

Se detectó la circulación de los cuatro serotipos del DENV en los barrios La Cooperativa, Caña de Azúcar y 23 de Enero y de dos serotipos (DENV-1 y -3) en el barrio Piñonal (Fig. 3). Según

Fig. 3. Distribución porcentual, por barrios, de los serotipos de DENV detectados en los casos confirmados en Maracay, Venezuela: 2006-2007.

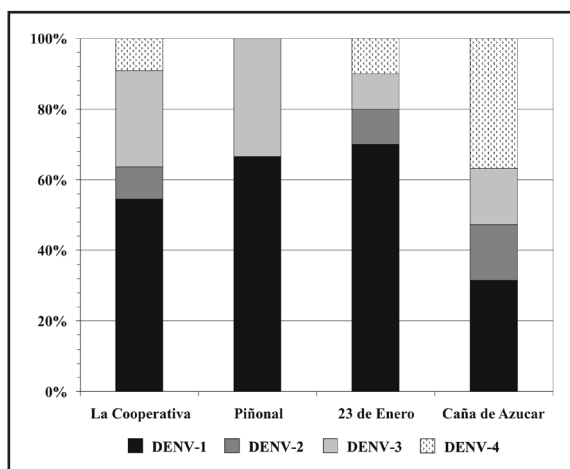


Fig. 4. Distribución porcentual, por grupos de edad, de los serotipos de DENV detectados en los casos confirmados de Maracay, Venezuela: 2006-2007.

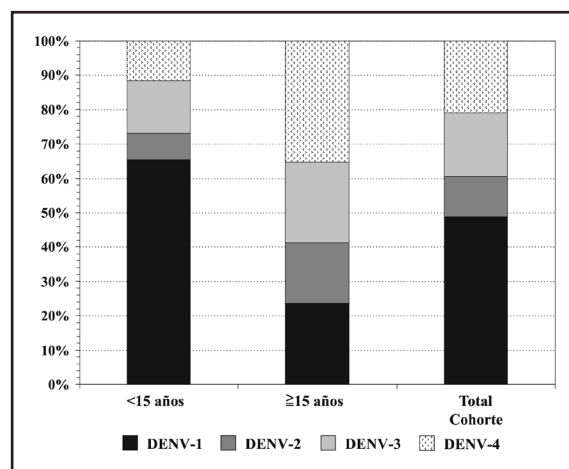
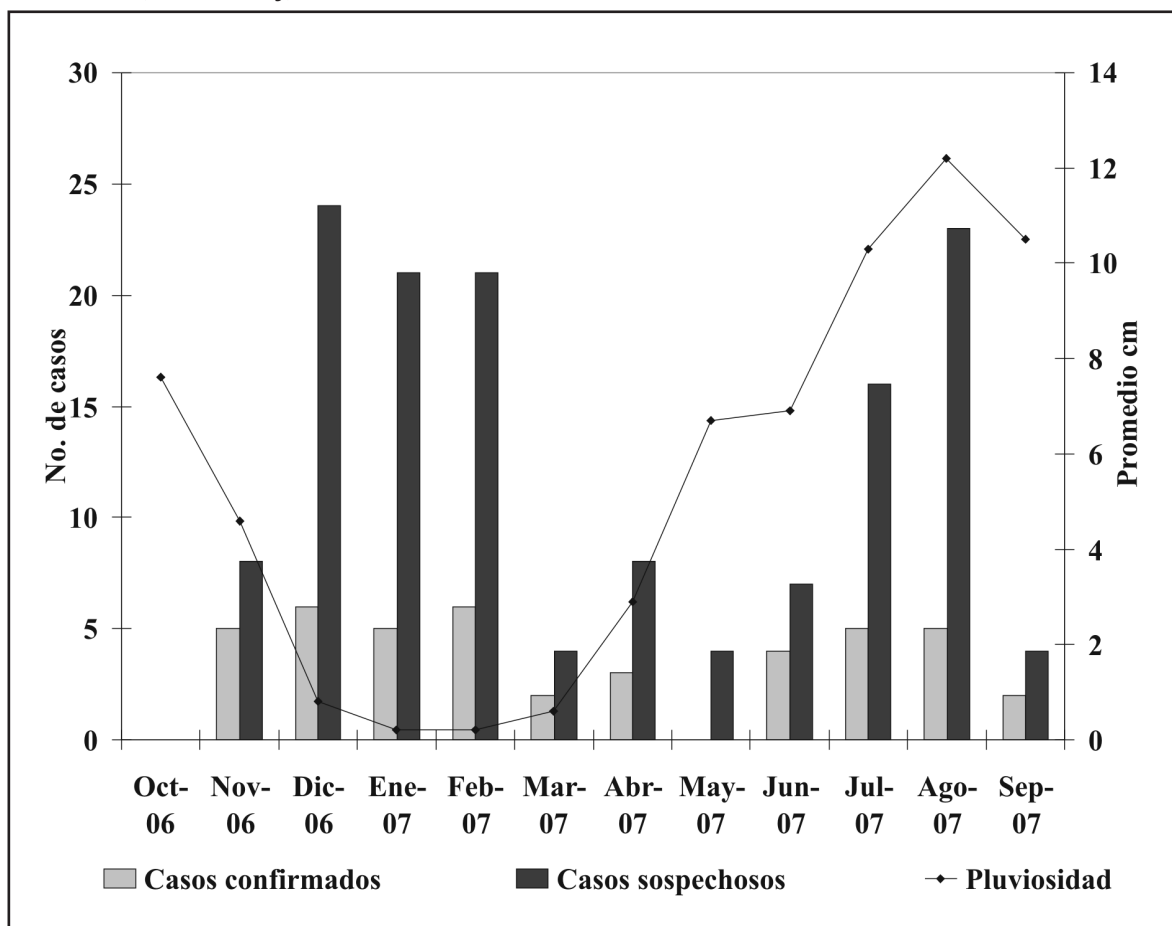


Fig. 5. Distribución cronológica de los casos sospechosos y confirmados de dengue y la pluviosidad en centímetros, en Maracay, Venezuela: 2006-2007.



la edad de los casos confirmados como dengue, los serotipos detectados con mayor frecuencia fueron DENV-1 en las personas <15 años de edad y DENV-4 en las personas ≥15 años (Fig. 4). Esta tendencia se observó en los tres barrios en los cuales circularon tales serotipos.

La distribución mensual de las frecuencias de casos sospechosos y confirmados de dengue fue bimodal y similar tanto en los meses de sequía (diciembre-abril), como en los de lluvia (mayo-noviembre) (Fig. 5). Hubo, sin embargo, un descenso considerable del número de casos al final del período de sequía, para luego aumentar coincidiendo con el inicio de las lluvias (los casos sospechosos), o dos meses después del inicio de las mismas (los casos confirmados).

DISCUSIÓN

Las búsquedas activas de casos de dengue utilizadas conjuntamente con encuestas serológicas en personas asintomáticas, es una herramienta de investigación ideal para determinar la incidencia real de casos de dengue. Si además dicha investigación se realiza en una cohorte representativa de una población susceptible a contraer la infección por DENV, las cifras de incidencia obtenidas permitirán una planificación más precisa de la fase III de los estudios de vacunación contra este virus (Endy *et al.*, 2002; WHO, 2008).

En el presente estudio se encontraron tasas de incidencia de 5,7 y 18,9 por 100 000 p/d para las infecciones sintomáticas y asintomáticas, respectivamente. La rigurosidad con que se realizó la vigilancia activa de los casos febriles, respalda, en cierta medida, la precisión de la tasa de incidencia obtenida para las infecciones sintomáticas. Sin embargo, la tasa de incidencia real de las infecciones asintomáticas posiblemente sea mayor a la encontrada en nuestro estudio, debido a que las mismas están basadas en las seroconversiones de IgM anti-dengue ocurridas en un período de seis meses. Seis meses es un tiempo suficientemente largo como para que los niveles de IgM en los casos detectados en los primeros 3 o 4 meses disminuyeran a valores indetectables (Vorndam y Kuno, 1997). La presencia de falsos IgM positivos podría presentarse debido a reacciones cruzadas con otros Flavivirus, entre los cuales destacan el virus de la Fiebre del Oeste del Nilo, el virus de la Encefalitis Japonesa, y especialmente en Venezuela el virus de la

Fiebre Amarilla. En ausencia, por los momentos, de casos confirmados para las dos primeras enfermedades, Fiebre Amarilla y su vacuna podrían ser fuente de reacciones cruzadas en poblaciones expuestas al virus de la Fiebre Amarilla y a Dengue. A pesar de ello, es posible inferir que los casos de reacciones cruzadas son más factibles mediante detección de IgG anti-dengue y mucho menos frecuentes con la técnica de determinación de IgM anti-dengue (Koraka *et al.*, 2002; Vázquez *et al.*, 2003).

Como era de esperarse en una población con menos años de exposición al DENV, la incidencia de infecciones sintomáticas encontrada en el presente estudio en los individuos menores de 15 años de edad fue mayor que la obtenida en los sujetos ≥15 años. Estos resultados son similares a los reportados en otros estudios de incidencia y seroprevalencia, realizados en la zona amazónica de Perú (Hayes *et al.*, 1996), en Nicaragua (Balmaseda *et al.*, 2006) los cuales coinciden en afirmar que la incidencia es menor a medida que aumenta la edad. Similares resultados han sido encontrados en Vietnam, Asia por Thai *et al.*, 2005 y Phuong *et al.*, 2006. Contrariamente a lo encontrado para las infecciones sintomáticas, las incidencias de las infecciones asintomáticas en ambos grupos de edad fueron bastante similares. La tasas de incidencia para las infecciones sintomáticas y asintomáticas de las personas <15 años fueron menores a las reportadas por Endy *et al.* (2002) en niños de edad escolar en Tailandia. Respecto a los sujetos ≥15 años, las tasas de incidencia observadas en éste estudio fueron similares a las publicadas por Porter en Bandung, Indonesia (Porter *et al.*, 2005).

En el presente estudio se detectó la circulación de los cuatro serotipos de DENV en tres de las localidades investigadas. Esto sugiere que el riesgo de infectarse por cualquiera de los serotipos de DENV, es semejante para los habitantes de estas localidades hiperendémicas de Maracay. Tal como lo argumenta Kuno (1997), es posible que la inmunidad adquirida en las poblaciones que residen en áreas donde ocurren epidemias anuales, con múltiples serotipos circulantes, no sea suficiente como para lograr reducir la transmisión viral.

Además de demostrarse la circulación persistente de los cuatro serotipos del DENV, en

el presente estudio destaca la mayor detección de infecciones por DENV-1 en los individuos <15 años de edad, y por DENV-4 en los sujetos ≥ 15 años. Contrariamente a lo encontrado en este estudio, otras investigaciones revelaron incidencias de infecciones por DENV-1 similares tanto en personas <15 años de edad, como en sujetos ≥ 15 años (Vaughn *et al.*, 2000). En Venezuela y de forma específica en Aragua la población adulta ha estado particularmente expuesta a DENV-1 desde la década de los setenta, siendo el serotipo predominante hasta el año 2001 cuando se presentó la epidemia de DENV-3 y la frecuencia de DENV-1 disminuyó considerablemente para reaparecer en Noviembre de 2003. Este patrón ha determinado que la población infantil haya estado menos expuesta en el pasado y justifica su mayor incidencia en los últimos años y durante la realización de este estudio (Camacho *et al.*, 2009).

Las variaciones en las tasas de incidencia anuales de los casos de dengue están relacionadas con los cambios climáticos estacionales y los brotes epidémicos cíclicos (Chadee *et al.*, 2005; Kuno, 1997; Nagao *et al.*, 2003; WHO, 1997), Contrariamente a lo reportado, en nuestro estudio se encontraron frecuencias similares de casos sospechosos y confirmados de dengue en las dos estaciones climáticas (seca y lluviosa). Aunque no se dispone de índices del vector en el estado Aragua durante la época de sequía, reportes oficiales en el estado vecino de Carabobo reportan su presencia en estos meses del año. Llama la atención que esto ocurre justamente durante la peor y más prolongada epidemia de dengue que se haya registrado en el estado Aragua y Venezuela desde la re-introducción del DENV-3 en el año 2000 (LARDIDEV, datos no publicados).

En conclusión, para este estudio la edad fue probablemente el factor que más contribuyó a la incidencia del dengue en los cuatro barrios investigados. Seguramente, las infecciones asintomáticas contribuyeron a incrementar la transmisión viral en el área de estudio. Las visitas domiciliarias para detectar casos de dengue combinadas con las encuestas serológicas semestrales en personas asintomáticas, probaron ser herramientas útiles para estimar la incidencia real de las infecciones por DENV, en Maracay, Venezuela

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Corporación de Salud del estado Aragua (CORPOSALUD-ARAGUA) por el apoyo prestado a esta investigación tanto en las visitas realizadas a las viviendas de los participantes como en la realización de las pruebas serológicas. También agradecemos el apoyo brindado por el personal directivo y de atención médica en el Hospital Central de Maracay y el Hospital José Carabaño Tosta del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales. De igual manera, agradecemos a las enfermeras y enfermeros que participaron en el estudio por su constancia en las visitas domiciliarias para garantizar un mínimo de tres visitas por cada individuo participante. Finalmente nuestro agradecimiento a las comunidades de Piñonal, la Cooperativa, 23 de Enero y Caña de Azúcar por apoyar la realización de este estudio.

FINANCIAMIENTO

Esta investigación fue financiada por el Instituto de Investigación de Enfermedades Tropicales de la Marina de Estados Unidos, de Lima, Perú (en inglés, Naval Medical Research Center Detachment), Unidad de Trabajo B032 6000.RAD1.S.B302, protocolo NMRC.D.2005.0007.

EXONERACIÓN DE RESPONSABILIDADES

Los puntos de vista expresados en este artículo son aquellos de los autores y no necesariamente reflejan la política oficial o la posición del Departamento de la Marina, el Departamento de defensa, o el Gobierno de los Estados Unidos.

DECLARACIÓN DE DERECHOS DE AUTORÍA

Tadeusz J. Kochel es militar en servicio (o empleado) del Gobierno de los Estados Unidos. Este trabajo fue preparado como parte de sus deberes oficiales. El Título 17 U.S.C. § 105 establece que “la protección de Derechos de Autoría por este título no es procedente para ningún trabajo del Gobierno de los Estados Unidos”. El título 17 U.S.C. § 101 define como trabajo del Gobierno de los Estados Unidos cualquier trabajo realizado por militares en servicio o empleados del Gobierno de los Estados Unidos como parte de los deberes oficiales de esas personas.

Incidence of symptomatic and asymptomatic dengue virus infections in Maracay, Venezuela: 2006 – 2007

SUMMARY

The incidence rates of symptomatic and asymptomatic dengue virus (DENV) infections in four “barrios” of Maracay, Venezuela, during one-year (October 2006-September 2007) were estimated. A prospective study consisting of house visits three-times a week to detect dengue cases, and semiannual serological surveys to determine probable asymptomatic dengue virus (DENV) infections was conducted. The study subjects belonged to a cohort of 2,663 people ≥ 5 year-old. Confirmatory diagnosis of DENV infections was carried out by reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR). Serological surveys were performed by anti-dengue IgM-capture immunoassay (MAC-ELISA). The results showed that the incidence rates for symptomatic and asymptomatic infections were determined to be 5.7 and 18.6 per 100,000 persons/day (p/d), respectively. The incidence rate of symptomatic infections was significantly higher in persons < 15 year-old than that found in subjects ≥ 15 years (15.8 versus 2.9 per 100,000 p/d). On the other hand, the incidence rates of asymptomatic infections in both age groups were similar (17.3 and 18.9 per 100,000 p/d, respectively). All four DENV serotypes were detected in three of the four “barrios” studied. Finally, age and hyperendemicity were probably the contributing factors to the incidence of dengue in the four “barrios” investigated. Surely, the asymptomatic infections contributed to increase the viral transmission in the study area.

Key Words: Dengue, active surveillance, incidence, IgM.

REFERENCIAS

- Balmaseda A., Hammond S., Tellez Y., Imhoff L., Rodríguez Y., Saborío S. *et al.* (2006). High seroprevalence of antibodies against dengue virus in a prospective study of schoolchildren in Managua, Nicaragua. *Trop. Med. Int. Health.* **11**: 935-942.
- Barrera R., Delgado N., Jiménez M. & Villalobos I. (2000). Estratificación de una ciudad hiperendémica en dengue hemorrágico. *Pan. Am. J. Public Health.* **8**: 225-233.
- Barrera R., Delgado N., Jiménez M. & Valero S. (2002). Eco-epidemiological factors associated with hyperendemic dengue haemorrhagic fever in Maracay city, Venezuela. *Pan. Am. J. Public Health.* **26**: 84-95.
- Camacho D. E., Ferrer E., Rodríguez-Henríquez F., Sierra G., Bosch I., Schmidt D. *et al.* (2009). Genotipificación de virus dengue tipo 1 circulantes en el estado Aragua durante el período 1997 – 2007. *Salus.* **12 (Supl 1)**: 73-87.
- Chadee D. D., Willimas F. L. R. & Kitron U. D. (2005). Impact of vector control on a dengue fever outbreak in Trinidad, West Indies, in 1998. *Trop. Med. Int. Health.* **10**: 748-754.
- Dean A. G., Dean J. A., Coulombier D., Brendel K. A., Smith D. C., Burton A. H. *et al.* (1996). Epi Info: a word processing, database, and statistics program for public health on IBM compatible microcomputers. 6. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention. Documento en línea: <http://www.cdc.gov/EpiInfo/downloads.htm> (Consultado: 2009, Septiembre 07).
- Endy T., Chunsuttiwat S., Nisalak A., Libraty D., Green S., Rothman A. *et al.* (2002). Epidemiology of inapparent and symptomatic acute dengue virus infection: A prospective study of primary school children in Kamphaeng Phet, Thailand. *Am. J. Epidemiol.* **156**: 40-51.
- Endy T. P., Nisalak A., Chunsuttiwat S., Libraty D. H., Green S., Rothman A. L. *et al.* (2002). Spatial and temporal circulation of dengue virus serotypes: a prospective study of primary school children in Kamphaeng Phet, Thailand. *Am. J. Epidemiol.* **156**: 52-59.
- Feldman K. (2004). Endemic dengue: surveillance strategy challenges. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **37**: 413-415.
- CONAPLAN (Consejo Araguëño de Planificación y Presupuesto) (2001). Anuario 2001. Gobernación del Estado Aragua. 8ª Edición, Maracay, Venezuela.
- Gubler D. J. & Clark G. G. (1995) Dengue/Dengue Hemorrhagic Fever: The emergence of a global health problem. *Emerg. Infect. Dis.* **1**: 55-57.

- Gubler D. (2002). How effectively is epidemiological surveillance used for dengue programme planning and epidemic response? *Dengue Bull.* **26**: 96-106.
- Guzmán M. G., Kourí G. & Bravo J. R. (1999) La Emergencia de la fiebre hemorrágica en las Américas. Reemergencia del dengue. *Rev. Cubana Med. Trop.* **51**: 5-13.
- Halstead S. (2000) Successes and failures in dengue control - Global Experience. *Dengue Bull.* **24**: 60-70.
- Hayes C., Phillips I., Callahan J., Griebenow W., Hyams K., Wu S. *et al.* (1996). The epidemiology of dengue virus infection among urban, jungle, and rural populations in the Amazon region of Peru. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **55**: 459-463.
- Koraka P., Zeller H., Niedrig M., Osterhaus A. & Groen J. (2002). Reactivity of serum samples from patients with a flavivirus infection measured by immunofluorescence assay and ELISA. *Microbes Infect.* **4**: 1209-1215.
- Kuno G., Gómez I. & Gubler D. J. (1987). Detecting artificial anti-dengue IgM immune complexes using an enzyme-linked immunosorbent assay. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **36**: 153-159.
- Kuno G. (1997). Factor influencing the transmission of dengue viruses. pp. 61-80 En: *Dengue and dengue hemorrhagic fever*. Eds. Gubler DJ & Kuno G. Wallingford UK: CAB International.
- Lanciotti R. S., Calisher C. H., Gubler D. J., Chang G. J. & Vorndam A. V. (1992). Rapid detection and typing of dengue viruses from clinical samples by using reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *J. Clin. Microbiol.* **30**: 545-551.
- Nagao Y., Thavara U., Chitnumsup P., Apiwat-Tawatsin A., Chansang C. & Campbell-Lendrum D. (2003). Climatic and social risk factors for Aedes infestation in rural Thailand. *Trop. Med. Int. Health.* **8**: 650- 659.
- PAHO (1990). Dengue hemorrhagic fever in Venezuela. *Epidemiol. Bull.* **11**: 7-9.
- PAHO (1997). *Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever in the Americas: guidelines for prevention and control*. Scientific publication N° 548. Washington, USA.
- Phuong H., de Vries P., Nga T., Giao P., Hung le Q., Binh T. *et al.* (2006). Dengue as a cause of acute undifferentiated fever in Vietnam. *BMC Infect. Dis.* **6**: 123.
- Porter K. R., Beckett C. G., Kosasih H., Tan R., Alisjahbana B., Rudiman P. I. *et al.* (2005). Epidemiology of dengue and dengue hemorrhagic fever in a cohort of adults living in Bandung, West Java, Indonesia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **72**: 60-66.
- Querales J. (2002). Dengue: causas, características clínicas y prevención. Caracas. **110**: 328-332
- Thai K., Binh T., Giao P., Phuong H., Hung le Q., Van Nam N. *et al.* (2005). Seroprevalence of dengue antibodies, annual incidence and risk factors among children in southern Vietnam. *Trop. Med. Int. Health.* **10**: 379-386.
- Vázquez S., Valdés O., Pupo M., Delgado I., Alvarez M., Pelegrino J. *et al.* (2003). MAC-ELISA and ELISA inhibition methods for detection of antibodies after yellow fever vaccination. *J. Virol. Meth.* **10**: 179-184.
- Vaughn D. W., Green S., Kalayanarooj S., Innis B. L., Nimmannitya S., Suntayakorn S. *et al.* (2000). Dengue viremia titer, antibody response pattern, and virus serotype correlate with disease severity. *J. Infect. Dis.* **181**: 2-9.
- Vorndam V & Kuno G. (1997). Laboratory diagnosis of dengue virus infections. pp. 313-334. En: *Dengue and dengue hemorrhagic fever*. Eds. Gubler DJ & Kuno, G. CAB International Wallingford, UK.
- WHO (1997a). *Dengue Hemorrhagic Fever: diagnosis, treatment, prevention and control*. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
- WHO (1997b). *Technical Meeting. Management of Dengue Epidemic*. Documento en línea: <http://www.searo.who.int/en/Section10/Section332/Section519.htm>. (Consultado: 2009, Septiembre 07).

WHO (2006). *Meeting of the WHO Task Force on Clinical Trials of Dengue Vaccines*. Documento en línea: www.who.int/vaccines-documents/ (Consultado: 2009, Septiembre 07).

WHO (2008). *Guidelines for the Clinical Evaluation of Dengue Vaccines in Endemic Areas*. World Health Organization . Documento en línea: www.who.int/vaccines-documents/. (Consultado: 2009, Septiembre 07).

WHO (2002). *DengueNet*. World Health Organization. Documento en línea: <http://www.who.int/csr/disease/dengue/denguenet/en/index.html/>. (Consultado: 2009, Septiembre 07).

Recibido el 12/09/2009
Aceptado el 13/03/2010