

# Brote epidémico de denguevirus 2, genotipo Jamaica, en Bolivia\*

Alberto Gianella, M.D.,<sup>(1)</sup> Marianne Pirard, M.D., M.P.H.,<sup>(1,2)</sup> Anaí Holzman, Lic. en Farm.,<sup>(1)</sup>  
Marleen Boelaert, M.D.,<sup>(3)</sup> Frank Fernández-Ortiz, M.D., M.P.H.,<sup>(4)</sup> Carlos Peredo, Lic. en Biol.,<sup>(1)</sup>  
José Luis Pelegrino, Lic. en Biol.,<sup>(5)</sup> Patrick Van der Stuyft, M.D., M.P.H., Ph.D.<sup>(3)</sup>

Gianella A, Pirard M, Holzman A,  
Boelaert M, Fernández-Ortiz F, Peredo C,  
Pelegrino JL, Van der Stuyft P.  
Brote epidémico de denguevirus 2, genotipo  
Jamaica, en Bolivia.  
Salud Publica Mex 1998;40:469-473.

Gianella A, Pirard M, Holzman A,  
Boelaert M, Fernández-Ortiz F, Peredo C,  
Pelegrino JL, Van der Stuyft P.  
Epidemic outbreak of Dengue virus 2/subgroup  
Jamaica in Bolivia  
Salud Publica Mex 1998;40:469-473.

## Resumen

**Objetivo.** Confirmar la presencia de brote de dengue en la ciudad de Santa Cruz, Bolivia, así como identificar el denguevirus causal, estimar la tasa de ataque y determinar la proporción de infecciones sintomáticas. **Material y métodos.** En marzo de 1997 se realizó una encuesta seroepidemiológica con muestreo aleatorio en un distrito céntrico de la ciudad. Se obtuvo información sobre episodios de enfermedad aguda, antecedentes de cuadro febril reciente y muestras de sangre venosa. Se determinó la presencia de IgM antidengue con el método MAC ELISA y se procedió a la tipificación del virus con tecnología de reacción en cadena de la polimerasa. **Resultados.** Se detectaron anticuerpos IgM en 6.5% de los adultos (IC95% 3.4-9.6) y 5.1% de los niños (IC 95% 2.0-8.2). El virus circulante fue identificado como dengue serotipo 2, genotipo Jamaica. Menos de la mitad de los niños infectados tuvieron una infección sintomática, contra casi 90% de los adultos. **Conclusiones.** La tasa de ataque estimada es compatible con una epidemia de dengue en Santa Cruz. La introducción del serotipo 2 - Jamaica en el país aumenta el riesgo de dengue hemorrágico.

Palabras clave: dengue; Bolivia

## Abstract

**Objective.** To confirm an epidemic outbreak of Dengue virus in the city of Santa Cruz, Bolivia, and to determine the serotype of the virus, to estimate the rate of attack and the proportion of symptomatic infections. **Material and methods.** In March 1997, a seroepidemiological survey was conducted with random sampling in a central district of the city of Santa Cruz, Bolivia. Information on recent acute illness and febrile episodes was gathered, and venous blood samples were obtained. Levels of antidengue IgM were determined by MAC Elisa and the virus was typed with RT-PCR. **Results.** IgM antibodies were detected in 6.5% of adults (CI 95% 3.4-9.6) and 5.1% of children (CI 95% 2.0-8.2). Circulating virus was identified as Dengue serotype 2, subgroup Jamaica. Less than half of the infected children experienced a symptomatic infection compared to almost 90% of adults. **Conclusions.** The estimated attack rates are compatible with a Dengue epidemic outbreak in Santa Cruz. The introduction of the serotype 2/ subgroup Jamaica virus into the country increases the risk of hemorrhagic Dengue.

Key words: dengue; Bolivia

\* La encuesta hecha para este estudio fue financiada por la Agencia General de Cooperación para el Desarrollo (Bélgica).

- (1) Centro Nacional de Enfermedades Tropicales, Santa Cruz, Bolivia.
- (2) Acción Internacional por la Salud, Santa Cruz, Bolivia.
- (3) Instituto de Medicina Tropical, Amberes, Bélgica.
- (4) Dirección Departamental de Salud, Santa Cruz, Bolivia.
- (5) Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí, La Habana, Cuba.

Fecha de recibido: 30 de marzo de 1998 • Fecha de aprobado: 26 de agosto de 1998  
Solicitud de sobretiros: Patrick Van der Stuyft. Instituto de Medicina Tropical, Unidad de Epidemiología, Departamento de Salud Pública,  
Nationalestraat 155, B-2000 Antwerpen, Belgium. Correo electrónico: pvds@itg.be

**D**urante los años ochenta, la magnitud del problema del dengue en el continente americano aumentó considerablemente, lo cual se ha debido tanto a una marcada propagación geográfica como a la aparición de brotes de dengue hemorrágico y del síndrome del choque del dengue (DH/SCD).<sup>1,2</sup> Gubler<sup>3</sup> hizo notar la similitud en la secuencia de los eventos en el Sudeste de Asia y en el continente americano: un aumento de la distribución y la densidad del vector, seguido por un incremento de la transmisión y la frecuencia de las epidemias de dengue; luego, la circulación de múltiples serotipos y la aparición de casos esporádicos de DH, y finalmente, la aparición de epidemias de DH/SCD. El Cono Sur no escapó a esa tendencia: Brasil, Perú y Paraguay, tres de los países vecinos de Bolivia, notificaron casos esporádicos o epidemias de dengue entre los años ochenta y noventa;<sup>1</sup> Brasil también notificó casos de DH.<sup>1</sup> Chile, por otro lado, no notificó ningún caso de dengue,<sup>1</sup> presumiblemente debido a la ausencia del vector *Aedes aegypti*.<sup>3</sup> Si bien en Argentina el vector está presente, ese país notificó exclusivamente casos importados que no han sido confirmados.<sup>4</sup>

Entre 1987 y 1988 el departamento de Santa Cruz, Bolivia, sufrió una epidemia de dengue clásico causada por el serotipo 1. La Organización Panamericana de Salud<sup>1</sup> menciona un total de 6 843 casos pero, según Gubler,<sup>2</sup> la epidemia afectó a más o menos 20 000 personas. Cabe aclarar que en esa ocasión no se notificaron casos hemorrágicos y que, después de la epidemia, no se reportaron más casos de dengue clásico. A fines de 1994 hubo, sin embargo, un aumento de cuadros febriles sospechosos de dengue, diagnóstico que nunca se pudo confirmar. En respuesta a ello se organizó un sistema de vigilancia y se fortaleció la capacidad de diagnóstico del laboratorio para dengue en el Centro Nacional de Enfermedades Tropicales (Cenetrop). A pesar de que había un subregistro, se logró demostrar la existencia de casos de dengue en la ciudad de Santa Cruz y en varias localidades del departamento a partir del mes marzo de 1996.<sup>5</sup> Entre diciembre de 1996 y febrero de 1997, el sistema de vigilancia documentó, además, un aumento del número de casos. Para obtener una estimación confiable de la naturaleza y de la magnitud del problema, en marzo de 1997 se organizó una encuesta seroepidemiológica con el objetivo específico de estimar la tasa de ataque de la infección en los dos a tres meses anteriores, tipificar el virus y determinar la proporción de infecciones sintomáticas. Con los resultados obtenidos se esperaba sensibilizar (y alertar, si fuera necesario) a las autoridades, al personal de salud y a la comunidad, para que tomaran las medidas adecuadas.

## Material y métodos

### Población de estudio

La ciudad de Santa Cruz cuenta con un plan de urbanización concéntrica con anillos y radiales que delimitan unidades vecinales (UV). Aprovechando los contactos establecidos entre el Cenetrop y el personal del centro de salud Santa Rosita, centro centinela del sistema de vigilancia, se eligió para el estudio la UV 30, que corresponde con la zona de atracción del mismo centro y está ubicada entre el segundo y el tercer anillo, a 2 km de la plaza central de la ciudad. El barrio está completamente pavimentado y cuenta con servicios de agua y luz. Tiene una población estimada de 10 000 habitantes, la mayoría de clase media baja. Se consideraron dos estratos poblacionales: niños de 5 a 7 años cumplidos, o sea nacidos después de la epidemia de 1987-1988, y adultos (definidos como personas de 15 años o más).

### Muestreo y recolección de datos

La encuesta se llevó a cabo entre el 8 y el 14 de marzo de 1997. Se realizó un muestreo aleatorio sistemático en los hogares. En función de la precisión deseada (2%) y del número de elegibles esperado por hogar, se seleccionó uno de cada cinco hogares para el caso de los niños y uno de cada 10 para el de los adultos. En los hogares seleccionados se incluyeron a todos los niños elegibles y se escogió aleatoriamente a un adulto. En caso de ausencia o rechazo de participación, se reemplazó el hogar seleccionado con el hogar vecino.

Con base en un cuestionario, se entrevistó al adulto responsable del niño elegible y/o al adulto elegible. Además de los datos demográficos, se recolectó información sobre episodios de enfermedad aguda y fiebre desde el 1 de enero 1997. La participación y la subsecuente toma de muestra de 5 ml de sangre venosa fueron voluntarias, a partir de un consentimiento con conocimiento de causa. Posterior a la encuesta se retroalimentaron los resultados tanto individualmente, con la participación del centro de salud, como colectivamente, durante una reunión vecinal.

### Análisis de laboratorio

Las muestras de sangre venosa fueron conservadas en hielo durante menos de cuatro horas, centrifugadas, almacenadas a -70 °C y luego procesadas en la Unidad de Virología del Cenetrop. Se determinó la presencia de anticuerpos IgM contra el virus del dengue emplean-

do el método MAC ELISA (*antibody-capture enzyme linked immunosorbent assay*).<sup>6</sup> Se definió que un resultado positivo era equivalente a una densidad óptica (DO) mayor al nivel de corte, la cual fue calculada para cada placa. El nivel de corte fue dos veces la media de la DO de los controles negativos.

En muestras de personas que notificaron una enfermedad aguda en los seis días anteriores a la encuesta se procedió a la tipificación del virus utilizando la tecnología de reacción en cadena de la polimerasa (RCP), según el método *Single-Tube*.<sup>7</sup>

### Análisis de los datos

Los datos fueron procesados con el software EPI INFO 6.04. Se estimó la tasa de ataque de infección con el virus de dengue en los dos a tres meses anteriores, con un intervalo de confianza (IC) de 95%. Asimismo se estimó la frecuencia de episodios febriles y episodios sintomáticos entre el 1 de enero de 1997 y la fecha de la entrevista, así como la asociación entre infección y morbilidad. Para esta última asociación, se determinó la presencia de infección cuando la prueba de una persona resultaba IgM MAC ELISA positiva; la morbilidad se definió con base en aquellas personas que declararon haber estado enfermas entre los seis días y los dos meses previos a la toma de la muestra. La significancia de la asociación se examinó con la prueba de  $\chi^2$ .

## Resultados

Siete por ciento de las familias seleccionadas rechazaron participar. En los hogares participantes se incluyó a 220 niños y 266 adultos elegibles, de los cuales se obtuvieron 197 (89.5 %) y 248 (93.2 %) muestras de sangre, respectivamente.

Los resultados serológicos, en función de la presencia de enfermedad aguda o de fiebre, se presentan en el cuadro I. La tasa de prevalencia de IgM fue de 6.5 (IC95% 3.4-9.6) en adultos y de 5.1 (IC95% 2.0-8.2) en niños. De los niños infectados, la mitad (5/10) fueron sintomáticos, mientras que de los adultos infectados, 87% (14/16) refirieron haber presentado síntomas después del 1 de enero de 1997. La fiebre estuvo presente en todos los niños sintomáticos infectados y en 92.8% (13/14) de los adultos infectados y que presentaron síntomas. Las diferencias observadas en la prevalencia de IgM, en función de enfermedades agudas y de episodios con fiebre, fueron significativas en adultos (ambos,  $p < 0.001$ ), pero no en niños ( $p=0.27$  y  $p=0.10$ , respectivamente).

En las 64 muestras de personas con antecedentes de una enfermedad aguda en los seis días anteriores, se

logró identificar el virus de dengue *serotipo 2* en una sola muestra perteneciente a un adulto femenino que sufrió un cuadro febril. La muestra serológica correspondiente dio un resultado IgM negativo.

## Discusión

Esta encuesta revela que más de 5% de la población de la UV30 de Santa Cruz, Bolivia, se infectó por el virus del dengue entre el 1 de diciembre de 1996 y el 8 de marzo de 1997, ya que se estima que la prueba MAC ELISA detecta anticuerpos IgM, de 5-6 días a 60-90 días después de la infección.<sup>1,6</sup> Además, la identificación del virus en 1.6% (1/64) de las muestras de personas con esa enfermedad aguda en la última semana es compatible con esa tasa de ataque de 5% en la población (enfermos y no enfermos), en un periodo de dos a tres meses antes de la encuesta seroepidemiológica. El virus aislado por RCP en esta muestra fue clasificado como dengue serotipo 2 (DEN-2), lo que corrobora la identificación, a fines de 1996, de un virus DEN-2 genotipo Jamaica en una muestra colectada por el sistema de vigilancia del Cenetrop.\*

La ciudad de Santa Cruz, en Bolivia, manifiestamente era víctima de una epidemia de DEN-2, con un incremento muy importante en el número de casos detectados, después de nueve años sin notificación de actividad del virus. La tasa de ataque observada en este barrio de Santa Cruz era, sin embargo, relativamente baja. Encuestas seroepidemiológicas con metodología similar han documentado en Yanes, Puerto Rico, una tasa de 15% en 1991,<sup>8</sup> y en 1986 se detectó una infección en Nova Iguaçu y Niterói, Brasil,<sup>9</sup> en 16 y 4% de los encuestados, respectivamente.

Si bien se considera que en zonas endémicas la baja edad es un factor de riesgo del dengue,<sup>1,3</sup> en Santa Cruz no se observó una diferencia significativa en la tasa de ataque entre niños y adultos ( $\chi^2$ ,  $p=0.47$ ). Lo anterior es compatible con la introducción reciente de un nuevo serotipo del virus. La relación entre infecciones de dengue comprobadas por IgM y enfermedades recientes notificadas por los entrevistados permite evaluar el porcentaje de infecciones sintomáticas, el cual, entre los infectados de todos los grupos de edad, llegó a 46% en Puerto Rico<sup>8</sup> y 71.3% en Brasil.<sup>9</sup> Estas cifras son parecidas a lo observado en Santa Cruz, donde 74% del total de infectados fue sintomático (43% de los niños y 87% de los adultos). Sin embargo, la relación entre síntomas e infección resultó significativa en adultos pero

\* Vorndam V., CDC-Puerto Rico, comunicación personal.

Cuadro I  
**RESPUESTA SÉRICA ANTE ENFERMEDAD AGUDA O FIEBRE ENTRE LOS SEIS DÍAS Y LOS DOS MESES PREVIOS  
 A LA TOMA DE LA MUESTRA. SANTA CRUZ, BOLIVIA, MARZO DE 1997**

IgM	Niños					Adultos				
	Enfermedad aguda		Fiebre		Total	Enfermedad aguda		Fiebre		Total
	Sí	No	Sí	No		Sí	No	Sí	No	
Positivos, n (%)	5 (7.5)	5 (3.8)	5 (9.3)	5 (3.5)	10 (5.1)	14 (16.1)	2 (1.2)	13 (18.8)	3 (1.7)	16 (6.5)
Negativos, n (%)	62 (92.5)	125 (96.1)	49 (90.7)	138 (96.5)	187 (94.9)	73 (83.9)	159 (98.8)	56 (81.2)	176 (98.3)	232 (93.5)
Total, n (%)	67 (100)	130 (100)	54 (100)	143 (100)	197 (100)	87 (100)	161 (100)	69 (100)	179 (100)	248 (100)

no en niños, lo que podría explicarse por la mayor incidencia de enfermedades agudas por otras causas en este último grupo de edad.

La selección de la muestra se reduce a un sector de la ciudad de condiciones socioeconómicas medias, y los resultados no se pueden extrapolar cuantitativamente a toda el área urbana; sin embargo, éstos son preocupantes para toda la ciudad de Santa Cruz (961 402 habitantes) por las razones siguientes: por un lado, se comprueba que el vector *Aedes aegypti* está presente y de manera relativamente homogénea en todos los distritos urbanos con índices de infestación promedio de entre 19.6 y 24.5.\* Por otro lado, los barrios más periféricos de la UV30 corresponden a un nivel socioeconómico más bajo, y no se espera una situación mejor en esta zona. Los barrios de nivel más alto no están exentos de riesgo, porque los criaderos de *Aedes* se dan preferentemente en colectores de agua limpia, que se encuentran con frecuencia en los jardines y patios de esa zona. Además, los casos notificados y confirmados por medio del sistema de vigilancia de laboratorio se distribuyen de manera homogénea en toda la ciudad.<sup>5</sup>

La epidemia de dengue serotipo 1 en 1987-1988 y la circulación del serotipo 2 en 1996 y 1997 dejan a Santa Cruz como zona de riesgo para DH/SCD. Efectivamente, la infección secuencial por dos serotipos se encuentra entre las hipótesis más aceptadas para explicar la aparición de casos de DH/SCD.<sup>10</sup> Además, con excepción de México,<sup>3</sup> el virus del genotipo Jamaica fue aislado en todos los países que notificaron casos confirmados de DH/SCD, a pesar de que su mayor virulencia no está confirmada.<sup>11</sup> Por último, dos fallecidos sos-

pechosos de DH fueron reportados en un hospital de Santa Cruz en 1997, después de la encuesta.

Esta investigación seroepidemiológica contribuyó a alertar a las autoridades sanitarias de Santa Cruz. Como resultado se intensificaron los esfuerzos de control del vector a partir de la destrucción de los criaderos; además, se dio un impulso decisivo al mejoramiento del sistema de vigilancia del dengue existente y se incitó a preparar a los médicos para el manejo adecuado de casos de dengue y de DH/SCD.

#### Agradecimientos

Se agradece al personal del Cenetrop y del Centro de Salud Santa Rosita por su colaboración en la realización del estudio. Se agradece a Eva Harris la información técnica acerca del *Single Tube-PCR*, así como la donación de reactivos.

#### Referencias

1. Organización Panamericana de la Salud. Dengue y dengue hemorrágico en las Américas: guías para su prevención y control. Washington, D.C.: OPS (Publicación Científica, núm. 548), 1995.
2. Gubler DJ. Dengue/dengue hemorrágico fever in the Americas: Prospects for the year 2000. En: Halstead SB, Gómez-Dantés H, ed. Dengue: A worldwide problem, a common strategy. Proceedings of the International Conference on Dengue and *Aedes aegypti* Community-based Control. Mexico D.F.: Ministry of Health/Mexico Rockefeller Foundation, 1992:19-27.
3. Gubler DJ, Trent DW. Emergence of epidemic dengue/dengue hemorrágico fever as a public health problem in the Americas. *Infect Agents Dis* 1994;2:383-393.
4. World Health Organization. Dengue and dengue hemorrágico fever. Ginebra:WHO (Fact Sheet, núm. 117), 1996.
5. Gianella A, Holzman A, Peredo C, Pirard M, Lora J, Pelegrino JL, et al. Dengue en Santa Cruz de la Sierra, Bolivia, 1996-1997. *Bol Cientif Cenetrop* 1997;16:6-10.

\* Dirección Departamental de Salud. Unidad de Control de Vectores. Resumen por distrito de la encuesta entomológica larvaria. Santa Cruz, Bolivia, marzo de 1997. Documento no publicado.

6. Kuno G, Gómez I, Gubler DJ. An ELISA procedure for the diagnosis of dengue infections. *J Virol Meth* 1991;33:101-113.
7. Harris E, Roberts TG, Smith L, Selle J, Kramer LD, Valle S *et al.* Typing of dengue viruses in clinical specimens and mosquitoes by single-tube multiplex reverse transcriptase PCR. *J Clin Microbiol* 1998; 36:2634-2639.
8. Rodríguez-Figueroa L, Rigau-Pérez JG, Suárez EL, Reiter P. Risk factors for dengue infection during an outbreak in Yanes, Puerto Rico in 1991. *Am J Trop Med Hyg* 1995;52:496-502.
9. Dietz VJ, Gubler DJ, Rigau-Pérez JG *et al.* Epidemic dengue 1 in Brazil, 1986: Evaluation of a clinically based dengue surveillance system. *Am J Epidemiol* 1990;131:693-701.
10. Thein S, Aung MM, Shwe TN, Aye M, Zaw A, Aye K *et al.* Risk factors in dengue shock syndrome. *Am J Trop Med Hyg* 1997;56:566-572.
11. Monath TP. Dengue: The risk to developed and developing countries. En: Roizman B, ed. *Infectious diseases in an age of change*. Washington, D.C.: National Academy Press, 1995;43-58.