

SALA DE SITUACIÓN

ELABORACIÓN DE CRITERIOS EPIDEMIOLÓGICOS PARA ESTRATIFICAR POR DEPARTAMENTO EL RIESGO POBLACIONAL DE DENGUE GRAVE

Development of Epidemiological Criteria to stratify by Department the Population Risk of Severe Dengue

Teresa Varela¹, Carlos Giovacchini², Patricia Angeleri³, María Morales⁴, Cintia Fabbri⁵, Victoria Luppó⁶.

¹ Especialista en Epidemiología. Dirección Nacional de Epidemiología y Análisis de la Situación de Salud (DNEyASS), Secretaría de Gobierno de Salud, Argentina.

² Magister en Salud Pública. (DNEyASS), Secretaría de Gobierno de Salud, Argentina.

³ Especialista en enfermedades infecciosas. (DNEyASS), Secretaría de Gobierno de Salud, Argentina.

⁴ Bioquímica especialista en Bioquímica Clínica, orientación Virología. División Virología e Inmunología. Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas "Dr. Julio I. Maiztegui" (INEVH), Argentina.

⁵ Doctora en Ciencias Biológicas. División Biotecnología y Bioinformática. (INEVH), Argentina.

⁶ Bioquímica. División Virología e Inmunología. (INEVH), Argentina.

RESUMEN: INTRODUCCIÓN: En Argentina desde 1998 ocurrieron brotes de dengue todos los años excepto 2001 y 2005 en diferentes áreas, en 15 jurisdicciones, con identificación de los 4 serotipos. El objetivo de este estudio fue identificar poblaciones con mayor riesgo de desarrollar formas graves de la enfermedad como insumo para la posible introducción de una estrategia de prevención. **MÉTODOS:** Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo de los casos de dengue confirmados autóctonos a partir de publicaciones oficiales, notificaciones al SNVS e información aportada por las áreas de epidemiología provinciales. Se elaboró una estratificación del riesgo de dengue grave por departamento para el período 1998-2018. **RESULTADOS:** Se elaboraron 5 criterios de estratificación de riesgo: registro de casos autóctonos en al menos 2 de los 5 cinco últimos años, registro de 2 o más serotipos causantes del 10% o más de los casos cada uno, incidencia acumulada mayor a 500 casos por 100 mil habitantes, incidencia acumulada mayor a 5 casos por mil menores de 15 años y registro de casos graves o fallecidos. Se obtuvieron 60 departamentos con 1 criterio, 19 con 2, 8 con 3, 4 con 4, 1 con 5 y 129 no cumplieron criterios. **DISCUSIÓN:** Solo 13 departamentos sumaron 3 criterios o más, resultado del predominio de DENV-1, la baja incidencia en menores de 15 años y el bajo número de casos graves y fatales. La estratificación del riesgo poblacional con criterios de registro sistemático se orienta a obtener una herramienta de evaluación de los escenarios de dengue que puedan presentarse en el futuro.

PALABRAS CLAVE: Dengue; Dengue Grave; Sistema de Vigilancia, Prevención y Control.

ABSTRACT: **INTRODUCTION:** In Argentina since 1998, dengue outbreaks occurred every year except 2001 and 2005 in different areas, in 15 jurisdictions, with identification of the 4 serotypes. The objective of this study was to identify populations at higher risk of developing severe forms of the disease as an input for the possible introduction of a prevention strategy. **METHODS:** A descriptive, retrospective study was conducted of confirmed indigenous dengue cases from official publications, SNVS notifications and information provided by the provincial epidemiological areas. A stratification of the risk of severe dengue at department level was developed for the period 1998-2018. **RESULTS:** Five criteria were defined for the stratification of risks: registry of autochthonous cases in at least 2 of the last 5 years, registration of 2 or more serotypes causing 10% or more of the cases each, cumulative incidence greater than 500 cases per 100 thousand inhabitants, cumulative incidence greater than 5 cases per thousand under 15 years old and registration of severe cases or deaths. We obtained 60 departments with 1 criterion, 19 with 2, 8 with 3, 4 with 4, 1 with 5 and 129 did not complete the criteria. **DISCUSSION:** Only 13 departments added 3 criteria or more, result of the predominance of DENV-1, the low incidence in children under 15 years and the low number of serious and fatal cases. The stratification of population risk with systematic registration criteria is aimed at obtaining a tool for assessing dengue scenarios that may occur in the future.

KEY WORDS: Dengue; Severe Dengue; Surveillance System, Prevention and Control.

INTRODUCCIÓN

Desde la reemergencia del dengue en Argentina en 1998 se registraron brotes todos los años, excepto en 2001 y 2005, en distintas jurisdicciones con vector, sumando un total de 15 jurisdicciones afectadas, con identificación de los cuatro serotipos del virus si se toma todo el período, con una distribución espacial y temporal heterogénea en el territorio afectado. Los brotes de mayor magnitud ocurrieron en 2009 y 2016, ambos por serotipo DENV-1.^{1,2}

El riesgo de formas graves de la enfermedad se asocia con factores del huésped -como una segunda infección, la presencia de comorbilidades, la edad (niños y adultos mayores), embarazo, entre otros -factores del agente asociados a la patogenicidad de las cepas virales, factores sociales, ambientales y epidemiológicos.^{3,5} En julio de 2016 la Organización Mundial de la Salud emitió el primer documento de posición sobre una vacuna contra el dengue, que había superado la fase III de investigación clínica en ese momento^{6,7}. En el mismo se afirmaba que los países debían considerar la introducción de esta vacuna "sólo en entornos geográficos (nacional o subnacional) donde los datos epidemiológicos indicaran una alta carga de enfermedad para alcanzar la máxima costo-eficacia con la vacunación y los efectos más positivos para la salud pública". Entre los criterios a adoptar se planteó una seroprevalencia (como medida de exposición previa a cualquiera de los serotipos del virus) superior al 70% en los grupos de edad a los que se vacune y una población objetivo para la vacunación a partir de los 9 años. Por otra parte, ante la falta de estudios de su uso como respuesta a brotes y considerando su esquema de tres dosis, no se esperaba un impacto significativo como estrategia de control en el desarrollo de brotes en curso.

A partir de estos requisitos, México (uno de los países que implementó un programa de vacunación con esa vacuna) definió una combinación de criterios epidemiológicos para identificar las áreas geográficas candidatas a la vacunación. Las mismas debían contar con una seroprevalencia igual o mayor al 60% junto con al menos tres de los siguientes criterios: incidencia acumulada superior a la media nacional en por lo menos uno de los últimos 5 años; notificación de casos confirmados de dengue durante al menos 20 semanas continuas del año previo; proporción anual de casos graves mayor o igual al 1% con relación al total de casos de fiebre con signos de alarma y casos graves notificados; defunciones por dengue en al menos uno de los últimos 5 años y co-circulación de al menos dos serotipos, y/o circulación de los serotipos 3 y/o 4.8

El Área de Vigilancia de la Salud de la Dirección Nacional de Epidemiología de la Secretaría de Gobierno de Salud elaboró en 2016 una estratificación del riesgo con el objetivo de identificar poblaciones con mayor riesgo de desarrollar formas graves de la enfermedad desagregada por departamento. Todo ello a fin de preparar y evaluar estrategias de prevención de formas grave de dengue y utilizar esta estratificación como instrumento para la planificación sanitaria y tomando las experiencias publicadas en la bibliografía y en los datos epidemiológicos de orden nacional. En este trabajo se describieron la metodología utilizada para efectuar la estratificación del riesgo poblacional para el desarrollo de formas graves de dengue y los resultados obtenidos para el período 1998-2018.

Es pertinente mencionar que este estudio forma parte de un protocolo más amplio de caracterización de la epidemiología de

dengue de Argentina que incluye la magnitud, temporalidad de los brotes de dengue, así como la gravedad y letalidad de los casos desagregados por departamento realizado en conjunto con los referentes de todas las jurisdicciones (provincias, Ciudad Autónoma de Buenos Aires y Nación).

MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo de los casos confirmados autóctonos de dengue. Se elaboró una estratificación de riesgo en base a la ocurrencia de casos y brotes, casos graves y fatales, serotipos circulantes y grupos de edad afectados.

Como fuentes de información se utilizaron: publicaciones oficiales del Ministerio de Salud de la Nación sobre casos de dengue desde 1998 hasta el primer semestre de 2009 inclusive¹; las notificaciones de dengue realizadas al Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS) desde el segundo semestre del 2009 al 2018, e información aportada por las áreas de Epidemiología provinciales.

Se consideró caso confirmado de dengue a aquel que contara con diagnóstico por laboratorio positivo por métodos moleculares o prueba de neutralización de anticuerpos específicos y, por otra parte, se consideró caso confirmado por nexos epidemiológico en áreas y períodos de brote a aquel que cumpla con la definición de caso de Síndrome Febril Agudo Inespecífico SFAI y/o contara con pruebas de tamizaje positivas para dengue. El SFAI comprende a todo paciente que presenta al momento de la consulta fiebre aguda de menos de siete días de duración, acompañada de mialgias, cefalea, sin afección de las vías aéreas superiores y sin etiología definida.

Asimismo, se consideró como casos autóctonos a aquellos que no hubieran viajado a países, provincias o localidades con circulación viral en los 15 días previos al inicio de los síntomas.

Para identificar los departamentos con características eco-epidemiológicas necesarias para el desarrollo de un brote se tomaron como referencia los departamentos con registro de casos en algún momento desde la reemergencia.

Se analizaron los casos por departamento en el período total 1998-2018 y en los últimos 5 años (2014-2018). Para el cálculo de la incidencia acumulada de dengue en el período referido se consideraron los casos totales y los casos correspondientes a menores de 15 años de dicho período así como la población total estimada y la población de menores de 15 años por departamento al 30 de junio de 2008.⁹ Para el período 2014 a 2018 se consideraron los casos totales y en menores de 15 de ese período y la población estimada total y menor de 15 años por departamento al 1 de julio de 2016.¹⁰

A partir de estos resultados, se elaboraron cinco indicadores con igual ponderación para definir los departamentos con mayor carga de esta enfermedad.

Los datos fueron analizados mediante estadística descriptiva en Excel 2010 y para la representación geográfica de los resultados se utilizó el software de código abierto (Quantum GIS) QGIS (versión 3.4.5 Madeira).

RESULTADOS

Desde la reemergencia del dengue en 1998 se registraron 72 951 casos de dengue confirmados autóctonos, con una incidencia acumulada de 245 casos cada 100 mil habitantes (considerando exclusivamente la población de los departamentos afectados en

el período 1998-2018). En los últimos 5 años de ese período se concentró el 51% de los casos confirmados autóctonos (37 025/72 951) con una incidencia de 108 casos cada 100 mil habitantes (tomando en cuenta exclusivamente la población de los departamentos afectados en el período de los últimos 5 años). En los menores de 15 años la incidencia fue de 1,2 casos cada 1000 menores de 15 años en todo el período y de 0,9 casos cada 1000 menores de 15 años en los últimos 5 años, sin embargo, el porcentaje de casos de menores de 15 años presentó un incremento en los últimos 5 años. Resultaron afectados un total de 221 departamentos de 15 jurisdicciones en todo el período, 189 de los cuales registraron casos en los últimos 5 años, entre estos departamentos se observó una amplia dispersión de la incidencia acumulada (ver Tabla 1).

El serotipo DENV-1 resultó predominante (95,3%), seguido del serotipo DENV-2 (3,6%), DENV-4 (0,8%) y por último DENV-3 (0,3%). En los últimos 5 años se registró circulación de DENV-1, DENV-4 y casos aislados de DENV-2.

De acuerdo con las características observadas, se elaboraron 5 criterios epidemiológicos con igual ponderación para estratificar el riesgo por departamento para la emergencia de formas graves de dengue (ver Tabla 2).

De los 92 departamentos que cumplieron alguno de estos criterios (42%), 60 presentaron solo 1 criterio, 19 sumaron 2 criterios, 8 presentaron 3 criterios, 4 sumaron 4 criterios, 1 sumó los 5 criterios. (Ver Mapa 1).

DISCUSIÓN

Los criterios epidemiológicos propuestos para estratificar el riesgo poblacional para la emergencia de formas graves de dengue intentan sintetizar la heterogeneidad observada del dengue en el territorio argentino en el período 1998-2018. Del análisis surge que de los 221 departamentos con registro de casos de dengue autóctonos solo 13 sumaron 3 criterios o más, los cuales correspondieron a 4 jurisdicciones (Chaco, Formosa, Misiones y Salta). Esto resulta del predominio de la circulación de DENV-1, la baja incidencia en

TABLA 1. Número de departamentos con casos de dengue, número de casos e incidencia acumulada en población general y en menores de 15 años. Períodos 1998-2018 y 2014-2018. Argentina.

	Período total (1998-2018)	Últimos 5 años (2014-2018)
Departamentos con casos	221	189
Población estimada en los departamentos con casos	29 797 263	34 188 133
Población estimada menor de 15 años en los departamentos con casos	7 556 010	8 103 950
Casos acumulados	72 951	37 025
Casos menores de 15 años	9 027	6 969
Porcentaje de casos menores de 15 años	12,4%	18,8%
Incidencia acumulada cada 100 mil habitantes	244,82	108,30
Mediana	29,96	16,87
Mínima	0,32	0,30
Máxima	11204,56	3229,37
Incidencia acumulada cada 1000 menores de 15	1,19	0,86
Mediana	0,37	0,31
Mínima	0,01	0,01
Máxima	25,96	26,20

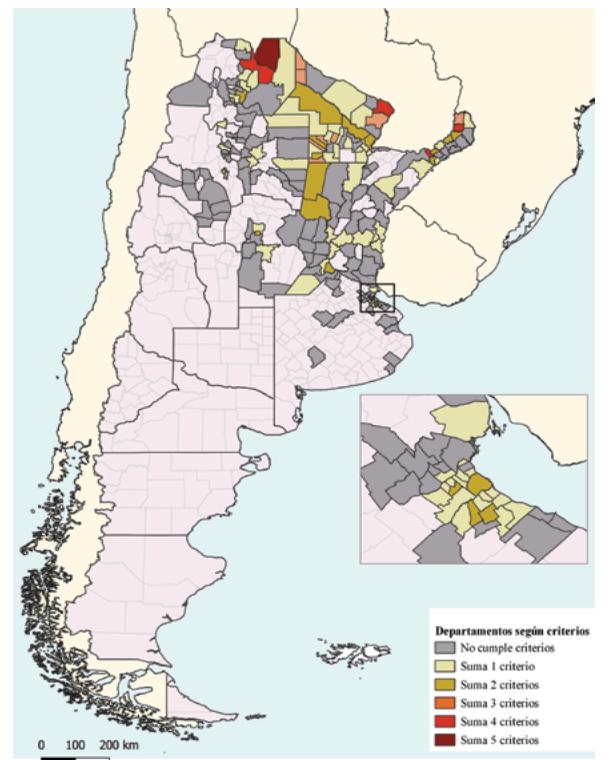
menores de 15 años, así como el bajo número de casos graves y fallecidos en la mayor parte de ellos.

En la actualidad las estrategias de prevención y control del dengue y otros arbovirus se encuentran en proceso de profunda revisión a nivel global dado el aumento constante de su incidencia, así como por la reemergencia y emergencia de otros arbovirus, el costo y efectividad de las medidas de control vectorial ¹¹, las nuevas tecnologías sanitarias, entre otros factores que complejizan las estrategias de abordaje. En ese marco la Oficina Regional para las Américas de la Organización Mundial de la Salud (OPS-OMS) instó a los Estados Miembros a "promover un enfoque integrado para la prevención y el control de las arbovirosis" determinando los aspectos

TABLA 2. Criterios epidemiológicos para estratificar el riesgo poblacional ante la emergencia de formas graves de dengue y cumplimiento por número departamentos y jurisdicciones.

	Nro. de departamentos	Nro. de jurisdicciones
Registro de casos en al menos dos de los 5 cinco últimos años	67	12
Registro de circulación de dos o más serotipos causantes del 10% o más de los casos cada uno	17	6
Incidencia acumulada mayor a 500 casos por 100 mil habitantes	36	8
Incidencia acumulada en población pediátrica mayor a 5 casos por 1000 menores de 15 años	13	5
Registro de casos graves o fallecidos autóctonos con diagnóstico de dengue	10	7

MAPA 1. Clasificación de departamentos según número de criterios epidemiológicos para la emergencia de formas graves de dengue.



críticos de la vigilancia epidemiológica, el trabajo del laboratorio y la atención de los pacientes ajustados al contexto actual.¹²

En este escenario complejo, la estratificación del riesgo poblacional para la emergencia de formas graves de dengue basado en criterios epidemiológicos de registro sistemático a través del SNVS apunta a disponer de una herramienta de evaluación dinámica de los escenarios con el objetivo de orientar la planificación de medidas de prevención y asistenciales adecuadas mediante un uso eficiente y efectivo de los recursos. Se han establecido criterios más específicos para el desarrollo de dengue grave como ser la secuencia específica de dos infecciones por virus dengue y otros flavivirus como Zika, el intervalo entre infecciones y, en relación al huésped humano, el origen étnico y los antecedentes genéticos.¹³ A esto se agrega en Argentina la posible interacción del virus de la Encefalitis de Saint Louis, de amplia distribución en zonas templadas y subtropicales, así como las áreas de vacunación contra fiebre amarilla.^{14,15} En este primer estudio se tomaron criterios considerando la casuística de dengue y diversidad de serotipos circulantes registrados en un mismo lugar en este período de tiempo, constituyendo una base

para incorporar en el futuro más variables bajo análisis.

Entre las limitaciones del estudio es preciso mencionar que la información desagregada por comunas en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires se encuentra disponible a partir de los últimos años de la serie por lo que en esta primera aproximación fue tomada como una unidad geográfica. Por otra parte, el registro sistemático de las formas graves de dengue se inició en 2009 y se optimizó con la reciente implementación del SNVS 2.0 a partir de abril de 2018. Por último, en contexto de brote la confirmación por laboratorio se realiza en una proporción de los casos por lo que el número de casos atribuido a cada serotipo de virus dengue resulta del número de casos confirmados por laboratorio más los casos confirmados por nexo de acuerdo con el serotipo identificado y su proporción sobre todos los casos subtipificados en cada brote.

AGRADECIMIENTOS: A los referentes de vigilancia epidemiológica clínica y por laboratorios de las 24 jurisdicciones y a los usuarios del SNVS de todo el país, por la contribución a la información analizada en este trabajo.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES: No los hubo durante la realización del estudio.

Cómo citar este artículo: Varela T, Giovacchini C, Angeleri P, Morales M, Fabbri C, Luppo V. Elaboración de criterios epidemiológicos para estratificar por departamento el riesgo poblacional de dengue grave. Rev Argent Salud Pública. 2019;10(39):38-41.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹ Ministerio de Salud de la Nación. Dirección de Epidemiología. Área de Análisis y Monitoreo de la Salud. Situación del dengue en Argentina. Primer semestre del 2009. Vol. 44. *Boletín Epidemiológico Periódico*. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. 2009. [Disponible en: http://www.msal.gov.ar/saladesituacion/boletines_epidemiologia/pdfs/boletin-epidemiologico_dengue.pdf] [Último acceso: 19/06/2019]

² Giovacchini C, Mariscal ME, Varela T. Epidemiología de las arbovirosis emergentes en las Américas con foco en la Argentina. *Actual en SIDA e Infectología*, 2016;24(93):73-89. [Disponible en: <https://infectologia.info/revista/93/epidemiologia-de-las-arbovirosis-emergentes-en-las-americas-con-foco-en-la-argentina/>] [Último acceso: 19/06/2019]

³ Martínez Torres E. Dengue. *Estud Avançados*. 2008;22(64):33-52. [Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-40142008000300004&lng=en&nrm=iso&tng=es] [Último acceso: 19/06/2019]

⁴ Organización Mundial de la Salud. *Dengue: Guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control*. 2009.

⁵ Organización Panamericana de la Salud/ Organización Mundial de la Salud. *Instrumento para el diagnóstico y la atención a pacientes con sospecha de arbovirosis*. 2016. [Disponible en: http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/31448/9789275319369_spa.pdf?sequence=5&isAllowed=y] [Último acceso: 19/06/2019]

⁶ Dengue Vaccine: WHO Position Paper – July 2016. *Wkly Epidemiol Rec*, 2016;91(30):349-64. [Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27476189>] [Último acceso: 19/06/2019]

⁷ Ministerio de Salud de la Nación. Programa de ETS-ANMAT. *Informe ultrarrápido de evaluación de tecnología sanitaria - Eficacia y seguridad de la vacuna tetravalente para dengue (DengvaxiaNR)*. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 2017. [Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/ets/ETS_DENGUE_agosto-EN2.pdf] [Último acceso: 19/06/2019]

⁸ Sociedad Mexicana de Salud Pública. *Vacuna contra el Dengue*. 2012. [Disponible en: https://www.805/Anexo_1_LINEAMIENTOS_DENGUE_2017.pdf] [Último acceso: 24/06/2019]

⁹ INDEC (Instituto Nacional de Estadística y Censos). *Estimaciones de población por departamento, edades y año calendario 2001-2025*. Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2001. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. [Disponible en: <https://www.indec.gov.ar/>] [Último acceso: 24/06/2019]

¹⁰ INDEC (Instituto Nacional de Estadística y Censos). *Estimaciones de población por sexo, departamento y año calendario 2010-2025*. 2015. [Disponible en: http://www.indec.gov.ar/ftp/cuadros/poblacion/proyeccion_departamentos_10_25.pdf] [Último acceso: 19/06/2019]

¹¹ Bowman LR, Donegan S, McCall PJ. Is Dengue Vector Control in Effectiveness or Evidence?: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(3):1-24.

¹² Organización Panamericana de la Salud. *Estrategia para la prevención y el control de las enfermedades arbovirales*. En: *55o Consejo Directivo - 68o Sesión del Comité Regional de la OMS para las Américas*. Washington DC. 2016.

¹³ Guzman MG, Alvarez M, Halstead SB. Secondary Infection as a Risk Factor for Dengue Hemorrhagic Fever/Dengue Shock Syndrome: An Historical Perspective and Role of Antibody-Dependent Enhancement of Infection. *Arch Virol*, 2013;158(7):1445-59. [Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00705-013-1645-3>] [Último acceso: 19/06/2019]

¹⁴ Ministerio de Salud de la Nación. *Brote de Encefalitis de San Luis en Pergamino*. 2015. [Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/alertas-2015/24-04-2015-alerta-casos-encefalitis-san-luis.pdf>] [Último acceso: 19/06/2019]

¹⁵ Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. *Calendario Nacional de Vacunación*. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 2018. [Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/ryc/graficos/0000001210cnt-2018-10_calendario-nacional-vacunacion.pdf] [Último acceso: 19/06/2019]



Esta obra está bajo una licencia de *Creative Commons* Atribución-No Comercial-Compartir Igual 4.0 Internacional. Reconocimiento – Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No comercial – esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Compartir igual – Si se realizan obras derivadas deben distribuirse bajo la misma licencia del original.