

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA.
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS.
UNIDAD DE TESIS.

INFORME FINAL.

Asesora: Dra. Catalina Muñiz.

Revisor: Dr. Mario Pinto.

Raúl Enrique Batres Gracias.
Carné: 9310558.

Guatemala, Agosto del 2000.

**"TITULACION DE ANTICUERPOS IgG
ANTI-DENGUE EN MUJERES
EMBARAZADAS Y SUS
RECIEN NACIDOS."**

"ESTUDIO DESCRIPTIVO REALIZADO EN EL
DEPARTAMENTO DE MATERNIDAD DEL HOSPITAL
NACIONAL DE ESCUINTLA DURANTE LOS MESES DE
MAYO, JUNIO Y JULIO DEL 2000."

INDICE.

| | |
|---|----|
| I. Introducción | 1 |
| II. Definición del problema | 2 |
| III. Justificación | 4 |
| IV. Objetivos | 6 |
| V. Revisión de literatura | 7 |
| VI. Metodología | 21 |
| VII. Presentación, análisis y discusión de resultados | 31 |
| VIII. Conclusiones | 39 |
| IX. Recomendaciones | 40 |
| X. Resumen | 41 |
| XI. Bibliografía | 43 |
| XII. Anexos | 45 |

I. INTRODUCCION.

El dengue es una de las enfermedades tropicales causadas por arbovirus, que más afecta las costas guatemaltecas, esta enfermedad es endémica en la región en que se presenta, siendo el principal contribuyente a los altos índices de absentismo laboral y escolar de dichas regiones.

En Guatemala, principalmente en el departamento de Escuintla, cada año se reportan numerosos casos, siendo sus condiciones, óptimas para la supervivencia del virus, ya que cuenta con clima tropical, cercanía a las costas y vías de acceso terretres, aéreas y marítimas.

Concierne entonces al campo de la salud pública, el estudio de dicho fenómeno, identificando así, medidas de protección, cuidado y erradicación de la enfermedad, proponiendo métodos de vigilancia epidemiológica para contener brotes y epidemias.

El estudio que está a punto de leer, fué realizado en una población de madres embarazadas y sus recién nacidos residentes del área endémica, evaluando titulaciones sanguíneas de anticuerpos IgG anti-dengue, pretendiendo describir el riesgo que posee el recién nacido, al obtener anticuerpos maternos para dicha enfermedad y siendo residente de un área endémica.

Los resultados evidencian la relación directamente proporcional entre los anticuerpos maternos y los de sus recién nacidos, siendo de suma importancia el cuidado del neonato ya que este se encuentra en riesgo de padecer de fiebre hemorrágica del dengue, al ser infectado por un serotipo del virus, distinto al existente en su sistema inmune.

II. DEFINICION DEL PROBLEMA

El Dengue es una infección viral aguda y sistémica que representa para la población afectada un alto índice de morbilidad, teniendo efectos directos sobre los factores socio-económicos de los habitantes de una región endémica, debido a las tasas de absentismo laboral y escolar que la enfermedad representa.

La enfermedad afecta directamente a los pobladores de climas tropicales y sub-tropicales de nuestra nación, colocándolos cada vez más cerca en el riesgo de padecer la fiebre hemorrágica del dengue al circular diversos serotipos de la enfermedad.

Se transmite por un vector, el mosquito hembra *Aedes Aegypti*, hematófaga, que es una picadora diurna, y se cría en las cercanías de las viviendas de los guatemaltecos, en cualquier recipiente que contenga agua estancada y clima favorable.

Dentro del área guatemalteca, encontramos que Escuintla es uno de los principales departamentos afectados por esta enfermedad, ya que posee un clima tropical, cercanía con la costa y vías de acceso marítimas, terrestres y aéreas, que facilitan la transmisión de la enfermedad.

Es el departamento guatemalteco con el índice más alto de morbilidad por dengue, según los reportes anuales del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.

El dengue hemorrágico es una de las complicaciones más severas de la enfermedad, apareciendo como consecuencia a la reacción establecida por el sistema inmune, cuando hay una reinfección por algún serotipo distinto a los anticuerpos IgG anti-dengue existentes en el suero humano.

Este trabajo determinó y describió, por medio de pruebas serológicas (inhibición de la hemaglutinación), los anticuerpos IgG anti-dengue en una población de madres embarazadas y sus recién nacidos, residentes en un área endémica. (3, 4, 5, 6, 8, 10,12,15)

III. JUSTIFICACION.

Desde hace más de 200 años se han notificado casos con similitud a los cuadros clínicos del dengue, a lo largo de los climas tropicales y subtropicales de las Américas. Hasta 1960 todos los brotes de la enfermedad se reportaron con un intervalo de 10 años aproximadamente, ahora se ha notado que los períodos de tiempo entre uno y otro brote han disminuido.

De las enfermedades tropicales causadas por arbovirus, el dengue es quizá una de las más extendidas, en América se han reportado cuatro epidemias, la primera epidemia de dengue se documentó en las cuencas del Caribe y Venezuela durante 1963, la segunda durante 1969 afectando a Colombia y las islas del Caribe, la tercera en 1977 afectando a Jamaica, islas del Caribe, México, América Central y Venezuela, y la cuarta en 1981 afectando las Antillas Francesas, islas del Caribe y Belice; extendiéndose así la epidemia, Brasil 1982, Rio de Janeiro 1986, Bolivia 1987, Paraguay 1988, Ecuador 1988 y Perú 1990, en Guatemala se tiene conocimiento de su existencia desde 1972.

El dengue se ha convertido en una enfermedad endémica del territorio costero de clima tropical y sub-topical de Guatemala, el vector puede sobrevivir hasta una altitud de 1700 msnm.

Una de las complicaciones principales de la enfermedad es su presentación en forma de fiebre hemorrágica, la cual posee un índice de mortalidad elevado, se presenta al haber una respuesta inmune a la reinfección con algún serotipo distinto de la enfermedad, en donde la IgG anti-dengue juega un papel muy im-

portante en el riesgo de aparición de la misma; ésta patología representa un índice de mortalidad en áreas endémicas, siendo los más afectados, los infantes, en este caso, los recién nacidos.

El dengue hemorrágico tiene la característica de aparecer únicamente cuando ocurre una reinfección con un serotipo distinto a los anticuerpos IgG anti-dengue existentes en el organismo humano por una infección previa.

La inmunidad transplacentaria adquirida en un recién nacido por los anticuerpos IgG maternos (los únicos que atraviesan la barrera hemato-placentaria), podría representar un riesgo de padecer enfermedad hemorrágica del dengue, ante la posibilidad de ser reinfectado por algún serotipo distinto del que halla adquirido la madre en su momento; aumentando de esta forma los índices de mortalidad neonatal. (1, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 15)

IV. OBJETIVOS.

A. OBJETIVO GENERAL:

- Determinar las titulaciones de anticuerpos IgG anti-dengue en una población de madres embarazadas y sus recién nacidos, que consultan a la maternidad del Hospital Nacional de Escuintla.

B. OBJETIVO ESPECIFICO:

- Relacionar los resultados de titulación maternos con los de los recién nacidos.
- Identificar el serotipo del dengue presente en el suro.

V. REVISION DE LITERATURA.

A. DENGUE:

El dengue es una infección viral aguda y sistémica, también conocida como "la fiebre quebranta-huesos"; es transmitida de una persona a otra por medio de un vector, un mosquito hematófago del género *Aedes*, principalmente el *Aedes aegypti*.

Esta enfermedad se caracteriza por fiebre, generalmente bifásica y de comienzo súbito, cefalea intensa, dolor retroocular, dolor muscular y articular, linfadenopatía y exantema.

Se encuentra principalmente en los climas tropicales y subtropicales, se describen además cuatro tipos de presentación, que van de acuerdo al cuadro clínico, estos son: dengue clásico, fiebre hemorrágica del dengue o síndrome de choque por dengue (FHD/SCD), infección sub-clínica o asintomática y formas atípicas de la enfermedad. (1, 2, 4, 5, 6, 8)

B. ETIOLOGIA:

El virus del dengue, pertenece a la familia FLAVIRIDAE, es un virus ARN de tira única, se pueden distinguir cuatro serotipos, que se designan como: dengue 1, dengue 2, dengue 3, y dengue 4; los estudios moleculares sobre las secuencias de los nucleótidos de los genomas virales del dengue, permiten clasificarlo en diversos genotipos, su cadena consta de 10 genes.

Además posee antígenos cruzados en común con los virus de la fiebre amarilla, encefalitis de San Luis, Ithleus, encefalitis japonesa del tipo B y otros.

El virus del dengue pertenece al serogrupo B o flavivirus, de los Arbovirus, puede sobrevivir por varias semanas y por años a temperaturas menores de los cero grados, pudiendo soportar extremos como -70°C ; el virus se inactiva luego de permanecer a 50°C durante una hora y media, además puede resistir la exposición a la luz solar durante 30 minutos.

La infección del hombre por uno de los serotipos produce una inmunidad de por vida contra alguna reinfección por el mismo serotipo, pero solo habrá protección parcial y temporal para cualquiera de los otros serotipos.

Además se ha descrito que la enfermedad hemorrágica del dengue sucede al haber una reinfección por distinto serotipo de la enfermedad, y se manifiesta como una respuesta anamnésica rápida de IgG del sistema inmunitario. (1, 5, 6, 8, 9)

C. EPIDEMIOLOGIA:

Desde hace más de 200 años se han venido notificando casos con características similares a las del dengue en las Américas; casi todos los brotes de la enfermedad se han producido a intervalos de uno o más decenios, aunque posteriormente los períodos de tiempo se han acortado, desde 1960.

De las enfermedades tropicales, el dengue es la que más se ha extendido, desde Jamaica hasta la mayoría de las islas del Caribe, Sudamérica septentrional (Colombia, Venezuela, Brasil, Bolivia, Paraguay, Ecuador, Perú y Guayana), América Central (Belice, Guatemala, Honduras, El Salvador) y México; es conocida también como la "fiebre quebrantahuesos", "denguero", "fiebre Bouquet", "fiebre polka", "fiebre de los cinco días", y "fiebre Dandy".

DENGUE es una palabra de origen hispano antillano, que designa los brotes ocurridos desde 1827 en la cuenca del Caribe.

La enfermedad se transmite de un individuo a otro por medio de un vector, el mosquito hembra, hematófaga, del género *Aedes* (*aegypti*, *albopictus* y *scutellaris*); se le atribuye a Bancroft en 1906, quien describió por primera vez la transmisión de la enfermedad por el *Aedes aegypti* en las Américas.

En Hawaii, Sabin en 1944 aísla el virus del dengue en suero de sangre humana, el cual fue designado como dengue 1, en ese mismo año, descubre el serotipo 2 en Nueva Guinea; durante un brote de fiebre hemorrágica sucedido en Manila durante 1956, se describen los serotipos 3 y 4 del dengue.

La enfermedad es endémica en las regiones en las que se ha presentado, generalmente durante la estación lluviosa surgen los brotes o epidemias; la distribución de la enfermedad se encuentra directamente relacionada con el hábitat del mosquito, el cual radica en regiones tropicales y sub-tropicales, desde el sud-este Asiático, las islas del Caribe y el Pacífico hasta América Central y México.

La enfermedad en su forma clásica, representa elevados índices de morbilidad, pero muy bajos de mortalidad, teniendo como consecuencia un impacto socio-económico por el absentismo laboral y escolar, la forma hemorrágica de la enfermedad tiene una mayor tasa de mortalidad.

Así como en otros países, la enfermedad del dengue se ha vuelto endémica en las regiones cálidas de las costas Guatemlatecas; en los últimos años, se han reportado brotes de dengue a lo largo de toda la República, durante 1998 fueron reportados 4519 casos y durante 1999 fueron 3474 casos, el dengue hemorrágico es menos frecuente, reportándose únicamente 4 casos en los últimos años.

Los departamentos más afectados por esta enfermedad son: Escuintla, Santa Rosa, Zacapa, Izabal y Chiquimula.

Escuintla es el departamento que más casos de dengue clásico ha reportado, siendo para 1998 un total de 990 casos y para 1999 un total de 868 casos, afortunadamente, solo presentó un caso de enfermedad hemorrágica del dengue. (3, 5, 6, 8, 13)

D. VECTOR:

El dengue tiene la particularidad de ser transmitida por medio de un vector, el mosquito, originario probablemente del Africa, transportado a América por el tráfico marítimo, se le conoce como el mosquito de los puertos.

Este es un mosquito doméstico, que no se encuentra a más de 90 metros alrededor de una residencia, se reproduce exclu-

sivamente en recipientes con agua estancada, depositados cerca o en el interior de las viviendas humanas; el éxito del mosquito se debe a la protección, alimentación y vivienda que le proporciona el ser humano.

Su ciclo de vida comprende 4 fases que son: huevo, larva, pupo y adulto; los huevecillos se adhieren a las paredes de los recipientes de crianza, pueden soportar la sequía hasta por doce meses y resisten a temperaturas tan bajas como -3°C , el período larvario dura doce días, aunque en condiciones óptimas para el desarrollo puede reducirse a seis.

Solo las hembras son hematófagas, succionan sangre humana ya que la necesitan para el desarrollo de los huevecillos perpetuando así su especie, estas pican unicamente de día, el macho no esta capacitado para penetrar la piel, no necesita de ella; ambos se alimentan de néctares y líquidos dulces que obtienen de las frutas y las flores del hogar.

La taxonomía clasifica al mosquito como: phylum: ARTROPODA, clase: INXECTA (hexapoda), orden: DIPTERA, familia: CULICIDAE, sub-familia: CULICINAE, género: AEDES, sub-género: ESTEGONIA y especie AEGYPTI, existen en la actualidad 950 especies descritas.

Sobre el dorso negro de su tórax se encuentra una figura en forma de lira, plateada son dos líneas paralelas medias y dos líneas curvas más anchas, a cada lado; posee palpos blancos y patas anilladas, en los laterales del abdomen tiene manchas plateadas sobre las escamas negras.

Este mosquito se distribuye ampliamente en las regiones del trópico y sub-trópico, hasta los 40° de la línea ecuatorial;

Guatemala se ubica entre el 13°30' y 18°30' latitud norte y entre el 92°30' y 88°00' longitud; situación propicia para su subsistencia, aunque está limitada en el altiplano, el mosquito puede vivir hasta una altitud de 1700 msnm, es frecuente encontrarlo en la costa, tierra cálida a una temperatura ambiente entre los 25°C y 30°C. (5, 6, 8, 11, 13)

E. FACTORES DE RIESGO PARA LA APARICION DE DENGUE:

Los siguientes son diversos factores que pueden representar un riesgo en el apareamiento de dengue clásico para una persona residente en un área endémica.

- Antecedente de casos de dengue en la región.
- Presencia de criaderos del vector.
- Dispersión del vector.
- Escasa cobertura de agua potable por tubería en la región.
- Sitios urbanos y cercanos a viviendas, depósito de llantas, recipientes y materiales que puedan almacenar agua estancada.
- Crecimiento urbano y periurbano desproporcionado.
- Aumento demográfico (comercio).
- Vías accesibles de comunicación (aereas, terrestres y marítimas).
- Areas de convergencia de distintos grupos sociales.
- Climas tropicales y sub-tropicales.
- Cercanía a zonas endémicas.

- Población susceptible.
- Nivel socio-económico bajo.
- Nivel educativo deficiente.
- Mal hábito de higiene en el hogar.
- Almacenamiento de agua estancada en distintos tipos de recipientes en el hogar.
- Infraestructura de salud deficiente.
- En el caso de dengue hemorrágico, el factor de riesgo individual más importante es la existencia previa de anticuerpos IgG anti-dengue de cualquier serotipo en el torrente sanguíneo del paciente. (1, 3, 4, 5, 6, 8)

F. INMUNIDAD:

Cada molécula de IgG consiste en dos cadenas L y dos cadenas H, enlazadas por puentes de disulfuro; debido a que posee dos sitios idénticos de fijación de antígenos, se dice que es divalente. Existen cuatro clases de IgG (IgG-1, IgG-2, IgG-3 e IgG-4), de acuerdo a sus diferencias antigénicas en las cadenas H y con el número y ubicación de los puentes de disulfuro.

La IgG es el anticuerpo predominante en las respuestas secundarias y constituye una defensa importante contra bacterias y virus, además es el único anticuerpo que atraviesa la barrera placentaria, constituyendo así la inmunoglobulina más abundante en el recién nacido, al menos por los primeros seis meses de vida. (9, 10, 12)

G. CUADRO CLINICO (DENGUE CLASICO):

El dengue es una enfermedad incapacitante, de inicio súbito, con fiebre elevada, mialgias, artralgias y exantema.

El período de incubación comprende entre los 5 a 8 días, con un mínimo de 3 y un máximo de 14 días, además de síntomas prodrómicos generalizados; se puede dividir en cinco fases:

FASE I: fiebre elevada (39° a 40° C) bifásica, de comienzo brusco, escalofríos, dolor de espalda, mialgias, artralgias, cefalea frontal, dolor retro-ocular y erupción macular generalizada transitoria.

FASE II: (2 a 7 días) alteración del sentido del gusto, náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, adenopatía generalizada, hipertensión e hiperalgesia.

FASE III: (1 a 2 días) diaforesis, fotofobia, mareos, tos, epistaxis y disuria.

FASE IV: fiebre bifásica, elevación de la temperatura corporal nuevamente, rash morbiliforme generalizado (exantema) y descamación de la piel.

FASE V: convalecencia, astenia prolongada, depresión mental, bradicardia y extrasístoles ventriculares. (5, 6)

H. CLASIFICACION DE CASOS:

- **PROBABLES:** enfermedad febril aguda, asociada a dolor de cabeza, dolor retro-ocular, mialgias, artralgias, erupción, manifestaciones hemorrágicas, confirmación serológica y casos parecidos en la región.
- **CONFIRMADOS:** casos comprobados por pruebas de laboratorio, serológicas o inmunológicas.
- **NOTIFICABLES:** todos los casos probables y confirmados deberán notificarse como casos de dengue a las autoridades de salud locales y nacionales. (5, 6, 8)

I. ENFERMEDAD HEMORRAGICA DEL DENGUE:

Esta es una de las variantes en la enfermedad del dengue, se le conoce como enfermedad hemorrágica del dengue o síndrome de choque de dengue (FHD/SCD) que se caracteriza por signos de hemorragia o choque.

El primer brote de esta enfermedad se describió en las Filipinas durante 1953 y el segundo en Tailandia durante 1957, esta enfermedad se caracteriza por cuatro manifestaciones clínicas fundamentales, las cuales son: fiebre alta, fenómenos hemorrágicos, hepatomegalia e insuficiencia circulatoria.

Este síndrome es más frecuente luego de una segunda infección por un serotipo distinto del dengue, lo cual induce una respuesta anamnésica rápida de las IgG, obteniendo como resultado la formación de complejos inmunes que se fijan al complemento, estos complejos inmunes, se precipitan sobre los endotelios donde se multiplica el virus del dengue, provocando a su vez un aumento en la permeabilidad capilar.

Esta permeabilidad capilar aumentada permite la salida de eritrocitos y proteínas hacia la piel.

En el caso de dengue hemorrágico, el factor de riesgo individual más importante es la existencia previa de anticuerpos IgG anti-dengue de cualquier serotipo en el torrente sanguíneo del paciente.

La trombocitopenia con hemoconcentración simultánea es un hallazgo de laboratorio característico, el cambio fisiopatológico principal que determina las diferencias entre el dengue y la enfermedad hemorrágica del dengue, es la extravasación del plasma, puesta de manifiesto por el incremento del hematocrito y una hemoconcentración ascendente.

La enfermedad hemorrágica del dengue puede dividirse en: enfermedad hemorrágica sin choque y enfermedad hemorrágica con signos de choque, la cual es mucho más severa debido al colapso circulatorio.

Además podemos encontrar en las pruebas de laboratorio, hipoalbuminemia, viremia, elevación de las transaminasas, tiempo de protrombina prolongado y disminución de los factores de la coagulación (II, V, VI, IX y XII). (2, 5, 6, 8, 9, 10)

J. CLASIFICACION DE LA GRAVEDAD DEL DENGUE HEMORRAGICO:

La enfermedad hemorrágica del dengue se clasifica, de acuerdo a su severidad, en cuatro grados que son:

- **GRADO I:** Se presenta como fiebre acompañada de síntomas constitucionales no específicos, prueba del torniquete positiva, la cual constituye la manifestación hemorrágica de la enfermedad.
- **GRADO II:** Sangrado espontáneo, principalmente en piel y mucosas, trombocitopenia por pérdida de plasma al incrementarse la permeabilidad capilar, hemoconcentración recurrente.
- **GRADO III:** Signos de insuficiencia circulatoria, como pulso rápido y débil, estrechamiento de la presión arterial, hipotensión, piel fría y pegajosa.
- **GRADO IV:** Choque profundo, presión arterial y pulsos no detectables. (4, 5, 6, 8)

K. DIAGNOSTICO:

El diagnóstico de dengue clásico puede hacerse únicamente por la observación del cuadro clínico o con la ayuda del diagnóstico serológico; en cambio, en el diagnóstico de dengue hemorrágico se han establecido algunos criterios para evitar un sobrediagnóstico injustificado, y son:

1. DATOS CLINICOS:

- Fiebre: de comienzo agudo, entre 39° y 40° C, continúa, con un promedio de 5 días de duración, bifásica.
- Manifestaciones hemorrágicas: petequias, púrpura, equimosis, epistaxis, hemorragia gingival, hematemesis, melena, prueba del torniquete positiva (principalmente).
- Hepatomegalia: puede observarse en algunos casos.
- Choque: el cual se manifiesta por pulsos rápidos y débiles, con estrechamiento de la presión arterial, hipotensión, piel fría y húmeda, agitación.

2. DATOS DE LABORATORIO:

- Trombocitopenia: (100,000 mm³ o menos).
- Hemoconcentración: elevación del hematocrito por pérdida de plasma al aumentar la permeabilidad capilar, en un 20%.
- Aislamiento del virus del dengue a partir de muestras serológicas.
- Demostración del aumento (4 veces como mínimo) de los títulos de anticuerpos recíprocos IgG o IgM para dengue en muestras serológicas.

- Demostración del antígeno del virus del dengue en suero por medio de inmunofluorescencia, inmunohistoquímica o detección de ácido nucleico vírico.

L. TRATAMIENTO:

El tratamiento del dengue clásico es paleativo, con medidas de sostén y de alivio de síntomas, se utiliza principalmente Acetaminofén, no se recomienda el uso de salicilatos, ya que estos precipitan la presencia de acidosis y hemorragias.

En casos de enfermedad hemorrágica del dengue, debe de estabilizarse hemodinámicamente al paciente como medida de urgencia, requiriendo hospitalización inmediata, soluciones intravenosas y vigilancia estrecha.

Es de suma importancia vigilar los signos clínicos y de laboratorio que pueden indicar choque, además no se debe efectuar ningún procedimiento invasivo que no sea de suma importancia, evitando así los riesgos de nuevas hemorragias. (4, 5, 6, 8)

M. PREVENCIÓN Y CONTROL:

El método de prevención y control de la enfermedad del dengue, radica en la eliminación del vector, ya que esta es la forma más efectiva para lograrlo.

Dentro de las medidas específicas, se encuentra principalmente el saneamiento básico del hogar, enfatizando la eliminación de recipientes que puedan contener agua estancada (llantas, botes, masetas, toneles, etc.) así como el adecuado almacenamiento de agua en el hogar (cloración de la misma y mantener tapados los recipientes).

Además se han utilizado insecticidas, no tóxicos y residuales para la eliminación de los mosquitos adultos y las larvas, esta medida debe ser controlada y supervisada por las organizaciones estatales de salubridad, llevándolas así a su correcta realización. (5, 6, 8, 11, 15)

VI. METODOLOGIA.

A. TIPO DE ESTUDIO:

El siguiente es un estudio DESCRIPTIVO TRANSVERSAL, sobre una de las enfermedades que más afecta la región cálida de nuestro país, estando directamente relacionada con el absentismo laboral y escolar en las áreas endémicas.

B. SELECCIÓN DEL SUJETO DE ESTUDIO:

Todas las mujeres embarazadas, con trabajo de parto a término y sus recién nacidos, que sean residentes de la región y que consulten a la maternidad del Hospital Nacional de Escuintla durante los meses de mayo y junio del 2000.

C. TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Para dicho estudio se utilizó la siguiente fórmula:

$$n = \frac{Nc^2 \times \text{Var}}{Le^2 \times \frac{N-1}{N} + Nc^2 \times \frac{\text{Var}}{N}}$$

En donde:

- n** = Tamaño de la muestra para el estudio.
- Nc²** = Nivel de confianza deseada en la estimación, se desea un 95 % de probabilidad (= 0.5 que corresponde a un valor t = 1.96)
- Var** = Varianza del objeto a estudiar, para este estudio se utilizará $p \times q$, en donde $p = 1$ y $q = 1 - p$.
- Le²** = Límite de error con que se desea realizar la estimación, en este caso se utilizará un 10 % (0.1)
- N** = Número total de partos y cesáreas en promedio mensual en el Hospital Nacional de Escuintla.

Para el cálculo del tamaño de la muestra, se tienen datos del departamento de estadística del Hospital Nacional de Escuintla; reportando que en la maternidad de dicho hospital se atiende un promedio de 260 partos mensuales y 70 cesáreas; aplicando la formula descrita anteriormente, se obtiene como resultado que el tamaño de la muestra de 95 embarazos a término, estableciendo así un total de 190 muestras (95 madres y 95 recién nacidos) para titulación de anticuerpos anti-dengue.

D. CRITERIOS DE INCLUSION:

Previa autorización, se tomará en cuenta a toda paciente embarazada a término que consulte a la maternidad del Hospital Nacional de Escuintla, que sea residente del departamento del área endémica, con o sin antecedentes de haber padecido de dengue, sin importar la resolución del embarazo (parto normal o cesárea), y a los recién nacidos de ambos sexos.

E. CRITERIOS DE EXCLUSION:

Se excluirá del estudio a toda paciente que presente trabajo de parto prematuro, óbito fetal, aborto o embarazo de alto riesgo obstétrico, también se excluirá o toda paciente que no sea residente del área endémica o que no desee someterse al estudio.

F. VARIABLES:

| Nombre de la variable. | Definición conceptual. | Definición operacional. | Tipo de variable. | Unidad de medida. |
|------------------------|---|---|-------------------|---|
| Titulación anticuerpos | Procedimiento llamado inhibición de la hemaglutinación, en el cual se hacen diferentes mediciones (títulos), con los eritrocitos de las muestras. | Titulación de anticuerpos IgG anti-dengue en los sueros maternos y de los recién nacidos. | DEPENDIENTE. | Se tomará como titulación negativa si observa un punto de eritrocitos sedimentados en el fondo del pozo de las microplacas (relación 1:10). |
| Mujer embarazada | Estado fisiológico de la reproducción humana, en el que la mujer gestante da a luz al recién nacido. | Embarazo clínicamente a término, mayor de 38 semanas de gestación, sin ningún proceso patológico, y que estén en trabajo de parto activo. | NOMINAL | Evaluación clínica de la paciente. |
| Recién nacido | Producto del embarazo, ser humano que cumple su período de gestación dentro del vientre materno. | Recién nacido normal, al momento del parto (menor de 24 hr. de nacido) | NOMINAL | Evaluación clínica del recién nacido. |

G. INSTRUMENTO DE RECOLECCION Y MEDICION DE DATOS Y VARIABLES:

Para el presente estudio, se obtuvo sangre materna y neonatal (como se explica en la técnica y procedimiento), se almacenaron y transportaron las muestras en tubos de ensayo refrigerados, además se utilizó como instrumento de recolección de datos la boleta adjunta (ver anexo).

H. EJECUCION DE LA INVESTIGACION:

El presente estudio se llevó a cabo en las instalaciones del área de labor y partos, pertenecientes al departamento de maternidad del Hospital Nacional de Escuintla, al momento del parto se pidió la autorización de la madre para pertenecer al estudio, se recogió la muestra sanguínea (sangre venosa de la madre y sangre del cordón umbilical del recién nacido), se procedió entonces a llenar la boleta de recolección de datos (anexo), las muestras se almacenaron en contenedores refrigerados para ser transportadas al Laboratorio Multidisciplinario de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Al completar todas las muestras, se procedió a estandarizar el método de inhibición de la hemaglutinación, luego se corrieron las muestras por bloques de 10 muestras, siendo positivas las que presentaron una titulación mayor a 1:10, todas las muestras en las que se obtuvieron titulaciones positivas, se pasaron al microscopio de inmunofluorescencia para determinar

el tipo de dengue presente en el suero; al obtener los resultados de las titulaciones, se procedió a tabular los datos para elaborar el informe final.

I. PRESENTACION DE RESULTADOS:

Los resultados se tabularon agrupandolos como titulaciones positivas y negativas, tanto de madres como recién nacidos, fueron presentados en cuadros estadísticos y gráficas comparando así ambas titulaciones.

J. RECURSOS:

- **HUMANOS:** Se contó con la ayuda del personal médico y de enfermería del Hospital Nacional de Escuintla, además del personal del Laboratorio Multidisciplinario de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, pacientes evaluados (madres y recién nacidos).

- **ECONOMICOS:** Aportados por el estudiante.
 - Transporte: Q400.00
 - Ganso macho: Q200.00
 - Hospedaje y alimentación: Q1200.00
 - Papelería (hojas, folders, cartulinas, fotocopias): Q100.00
 - Laboratorio (jeringas, tubos, reactivos, sangre de ganso): Q950.00
 - Impresión de tesis: Q900.00
 - **TOTAL:** Q3,750.00

- **MATERIALES:** (equipo del Laboratorio multi-disciplinario)

- a) Espectrofotómetro.
- b) Centrífuga refrigerada.
- c) Equipo de microtubos: placas U, pipetas, microdilutores, calibradores, bases para dilusores.
- d) Cristalería: tubos de ensayo y frascos.
- e) Medidor de pH.
- f) Vibrador.
- g) Espejo lector.
- h) Jeringas descartables.
- i) Algodón.
- j) Refrigeradores.
- k) Hieleras para transportar muestras.

- **REACTIVOS:**

- a) Acido citrato dextrosa.
- b) Solución Alsever.
- c) Dextrosa gelatina veronal (DGV).
- d) Eritrocitos de ganso macho.
- e) Cloruro de sodio (1.5m).
- f) Fosfato de sodio dibásico (2.0m).
- g) Fosfato de sodio monobásico (2.0m).
- h) Diluyente ajustador.
- i) Acido bórico.
- j) Solución salina boratada (pH 9).
- k) Albúmina bovina (4.0 %).
- l) Albúmina bovina (0.4 %) en solución boratada.
- m) Kaolín (25 %)
- n) Antígenos.

K. TECNICA Y PROCEDIMIENTO DE LABORATORIO:

Previa autorización materna para ser incluida en el estudio, se llenó la boleta de recolección de datos (anexo) y se procedió a extraer 2 ml de sangre venosa de la madre y 2 ml de sangre del cordón umbilical, almacenándolos en tubos previamente numerados y rotulados correspondientes a la boleta.

En el laboratorio del Hospital Nacional de Escuintla, se centrifugaron dichos tubos y se congelaron las muestras a -20°C , transportándolos en hieleras.

En el Laboratorio multidisciplinario de la Universidad de San Carlos de Guatemala, se descongelaron las muestras, las cuales fueron sometidas al método de inhibición de la hemaglutinación.

Se prepararon los eritrocitos de ganso macho:

- Obteniendo 8.5 ml de sangre de la vena alar del ganso, en una jeringa que contiene 1.5 ml de solución Alsever.
- Luego se procedió a filtrar los eritrocitos a través de una gasa estéril.
- En un tubo de ensayo para centrífuga, se procedió a lavar 3 veces los eritrocitos con 3 volúmenes de dextrosa gelatinada Verona (DGV).

- Se compactaron los eritrocitos, centrifugándolos durante 10 minutos a 1500 rpm.
- Se preparó una solución de eritrocitos al 8 % en DGV.
- Se estandarizó la concentración de eritrocitos a 490 nm de adsorvancia en el espectrofotómetro.

Tratamiento del suero:

- A cada tubo de ensayo se le colocó: suero (0.1 ml), solución salina boratada pH 9 (0.4 ml), Kaolín 25 % (0.5 ml).
- La mezcla se agitó vigorosamente, a temperatura ambiental por 20 minutos.
- Luego se centrifugó a 2500 rpm. durante 30 minutos.
- Se virió entonces el sobrenadante a un tubo limpio y se agregaron 0.1 ml de eritrocitos compactos.
- Se dejaron los tubos en reposo por 20 minutos en un baño de hielo.
- Entonces se centrifugó en frío a 4° C y 1500 rpm. durante 10 minutos y se virió el sobrenadante en un tubo limpio.

Procedimiento:

- Primero se marcaron las microplacas con los números del suero y del antígeno.
- Se colocaron 0.05 ml de suero diluido al 1:10 en el primer pozo y en el control del suero (microplacas).
- Luego se agregaron 0.025 ml de albúmina bovina (0.4%) BABS, a los pozos restantes.
- Se diluyó con 0.025 ml a partir del suero 1:10 utilizando microdilutores.
- Se colocaron las placas en el vibrador y se agregaron 0.025 ml de antígeno, se incubó durante 24 horas a 4° C.
- Se retiraron las placas de la refrigeración dejándolas a temperatura ambiente.
- Entonces se agregaron los eritrocitos de ganso a las microplacas y se colocaron nuevamente en el vibrador.
- Se dejaron a temperatura ambiente y se procedió a observar la inhibición de la hemaglutinación, la cual se interpretó como negativa al observar un punto de eritrocitos sedimentados. (7, 14)

L. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

- 09/03: Aprobación del tema de tesis.
- 16/03: Aprobación por parte del Director General del Hospital Nacional de Escuintla, para la realización del trabajo de campo.
- 17/03 al 09/04: Elaboración, revisión y aprobación del protocolo por asesor y revisor del tema.
- 10/04: Presentación de Protocolo de Investigación a Unidad de Tesis, USAC.
- 19/05: Aprobación de protocolo por unidad de tesis.
- 20/05 al 28/06: Realización de trabajo de campo en Hospital Nacional de Escuintla.
- 29/06 al 31/07: Titulación de anticuerpos en Laboratorio Multidisciplinario USAC.
- 01/08 al 13/08: Elaboración, revisión y aprobación del informe final por asesor y revisor del tema.
- 14/08: Presentación del informe final a la unidad de tesis.
- 18/09: Aprobación de informe final por la unidad de tesis.

VII. PRESENTACION, ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS.

TITULACION DE ANTICUERPOS IgG ANTIDENGUE EN MUJERES EMBARAZADAS Y SUS RECIEN NACIDOS.

Estudio realizado en el Hospital Nacional de Escuintla, de Mayo
a Julio del 2000.

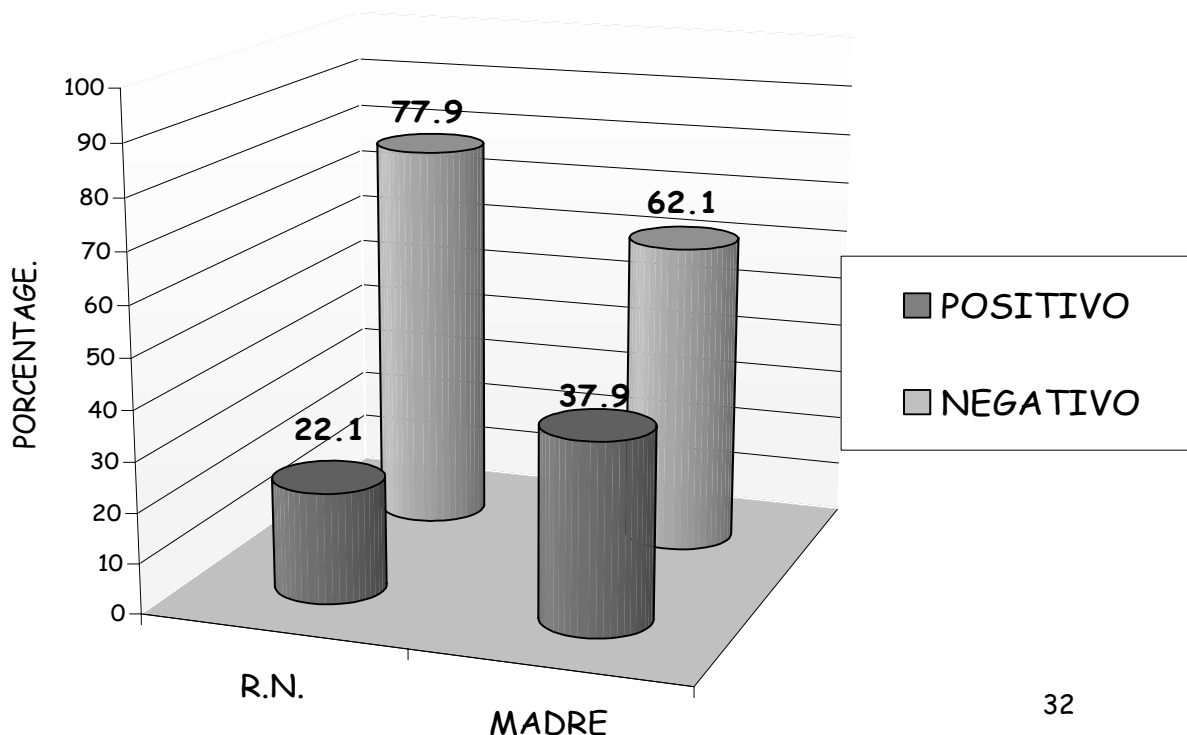
CUADRO No. 1

TITULACION EN SUEROS MATERNOS Y
DE LOS RECIEN NACIDOS.

| | T. POSITIVA | T. NEGATIVA | TOTAL |
|--------------|-----------------|------------------|------------|
| MADRE | 36 | 59 | 95 |
| R.N. | 21 | 74 | 95 |
| TOTAL | 57 (30%) | 133 (70%) | 190 |

Fuente: Laboratorio multidisciplinario, USAC.

GRAFICA No. 1



ANALISIS Y DISCUSION:

Existe una prevalencia elevada de titulaciones positivas para anticuerpos IgG anti-dengue en los sueros evaluados (30 %), siendo mayor en las madres (63 %) con respecto a sus recién nacidos (37 %), esto se debe que, la IgG es la única inmunoglobulina que atraviesa la barrera transplacentaria, permitiendo entonces al recién nacido poseer anticuerpos maternos durante los primeros 6 a 12 meses de vida; se encontraron 3 casos en donde la titulación de la madre fue negativa y la del recién nacido, positiva.

Al confirmar los casos por medio de inmunofluorescencia, se obtuvo que en 2 de los casos ambos (madre - hijo) son negativos, es implícito entonces un error técnico, pero el caso restante presenta una titulación positiva a dengue 2 en el recién nacido y continuó siendo negativa en la madre; la explicación a este hallazgo, radica en que a partir de la 38 semana de embarazo, la madre le pasa la IgG materna al recién nacido por transporte activo, siendo los tipos 1, 3 y 4 de la IgG los que más fácilmente atraviesan dicha barrera, mientras que el tipo 2 tiene mucha dificultad para atravesarla, existiendo así, la posibilidad de que el recién nacido tenga más anticuerpos IgG, que la madre el momento de nacer. (12)

Entre anticuerpos maternos y los de sus recién nacidos, existe una relación directamente proporcional, es evidente entonces la función de la barrera transplacentaria, como medio de protección para el neonato.

TITULACION DE ANTICUERPOS IgG ANTIDENGUE EN MUJERES EMBARAZADAS Y SUS RECIEN NACIDOS.

Estudio realizado en el Hospital Nacional de Escuintla, de Mayo
a Julio del 2000.

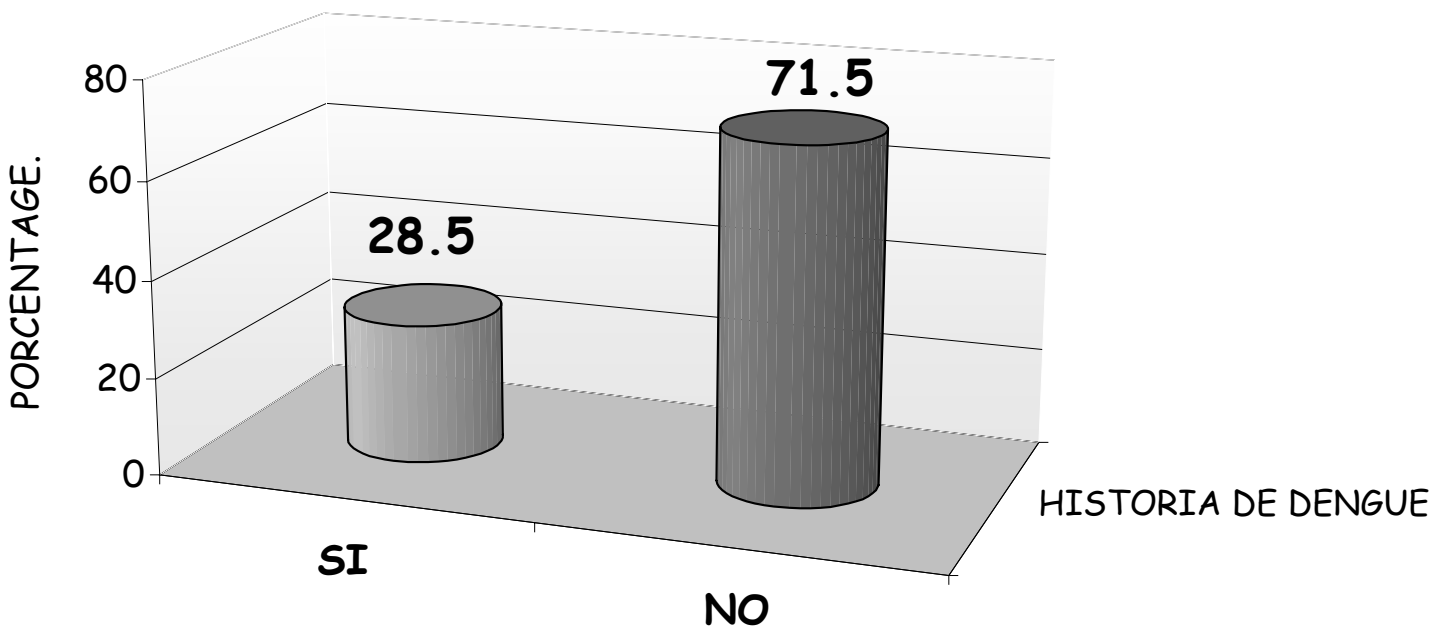
CUADRO No. 2

¿REFIERE LA MADRE HISTORIA DE DENGUE?

| | SI | NO | TOTAL |
|-------------------------|----|----|-------|
| DENGUE (Antecedente) | 27 | 68 | 95 |

Fuente: Boletas de recoleccion de datos.

GRAFICA No. 2



ANALISIS Y DISCUSION:

En este estudio el 71.5 % de las madres no refirió historia de dengue, algunas no se recordaban si habían padecido la enfermedad en alguna etapa de su vida, es así, que en los resultados obtenidos el 37.9 % de las madres fueron positivas, a pesar de no referir historia de dengue; caben aquí los casos de dengue sub-clínico, en los cuales se puede confundir con un resfriado común, la sintomatología no es específica, pero la madre adquiere anticuerpos para dengue, almacenandolos en su sistema inmune y transmitiendolos al recién nacido.

La importancia de este estudio, radica en que de todas las muestras procesadas, el 37.9 % de las madres y el 22.1 % de los recién nacidos, sin importar el antecedente de dengue materno, se encuentran en riesgo de contraer dengue hemorrágico, ya que poseen anticuerpos para uno de los cuatro serotipos del virus del dengue; quedando así la posibilidad de reinfección con uno de los serotipos distintos al encontrado en el suero de las muestras evaluadas.

TITULACION DE ANTICUERPOS IgG ANTIDENGUE EN MUJERES EMBARAZADAS Y SUS RECIEN NACIDOS.

Estudio realizado en el Hospital Nacional de Escuintla, de Mayo
a Julio del 2000.

CUADRO No. 3

RELACION ENTRE TITULACIONES MATERNAS
Y DE SUS RECIEN NACIDOS.

| No. Caso. | MADRE. | | RECIEN NACIDO. | |
|-----------|------------|----------|----------------|----------|
| | Titulación | Serotipo | Titulación | Serotipo |
| 1 | 1:160 | D 2 | *** | *** |
| 2 | 1:80 | D 2 | *** | *** |
| 3 | 1:320 | D 2 | 1:320 | D 2 |
| 4 | 1:80 | D 2 | *** | *** |
| 5 | 1:20 | D 2 | *** | *** |
| 6 | 1:320 | D 2 | 1:320 | D 2 |
| 7 | 1:320 | D 2 | 1:20 | D 2 |
| 8 | 1:320 | D 2 | *** | *** |
| 9 | 1:160 | D 2 | *** | *** |
| 10 | 1:320 | D 2 | *** | *** |
| 11 | 1:20 | D 1 | 1:20 | D 1 |
| 12 | 1:40 | D 2 | *** | *** |
| 13 | 1:320 | D 2 | 1:320 | D 2 |
| 14 | 1:160 | D 1 | 1:40 | D 1 |
| 15 | 1:160 | D 1 | 1:20 | D 1 |
| 16 | 1:160 | D 2 | *** | *** |
| 17 | 1:160 | D 2 | 1:40 | D 2 |

(***): Resultado Negativo.

| No. Caso. | MADRE. | | RECIEN NACIDO. | |
|-----------|------------|----------|----------------|----------|
| | Titulación | Serotipo | Titulación | Serotipo |
| 18 | 1:160 | D 1 | 1:320 | D 1 |
| 19 | 1:80 | D 1 | *** | *** |
| 20 | 1:80 | D 2 | *** | *** |
| 21 | 1:80 | D 2 | 1:40 | D 2 |
| 22 | 1:160 | D 2 | *** | *** |
| 23 | 1:320 | D 2 | *** | *** |
| 24 | 1:320 | D 2 | 1:320 | D 2 |
| 25 | 1:160 | D 2 | 1:80 | D 2 |
| 26 | 1:20 | D 2 | *** | *** |
| 27 | 1:160 | D 2 | 1:80 | D 2 |
| 28 | 1:20 | D 2 | *** | *** |
| 29 | *** | *** | 1:160 | *** |
| 30 | 1:320 | D 2 | *** | *** |
| 31 | 1:20 | D 2 | *** | *** |
| 32 | 1:320 | D 2 | 1:160 | D 2 |
| 33 | *** | *** | 1:160 | *** |
| 34 | 1:320 | D 2 | 1:160 | D 2 |
| 35 | 1:160 | D 2 | 1:320 | D 2 |
| 36 | 1:160 | D 2 | 1:160 | D 2 |
| 37 | 1:320 | D 2 | 1:320 | D 2 |
| 38 | 1:160 | D 2 | *** | *** |
| 39 | *** | *** | 1:320 | D 2 |

(***): Resultado negativo.

FUENTE: Boletas de recolección de datos.

ANALISIS Y DISCUSION:

Existe una relación directamente proporcional entre las titulaciones maternas y las de los recién nacidos, siendo mayor la de la madre en la mayoría de los casos, los casos 29 y 33 se defi-

nen como error técnico, aunque en el caso 39 se confirma la función de la barrera placentaria, en este caso se permitió el paso de anticuerpos maternos al recién nacido y en la madre no hubo detección, esto no determina que la madre sea negativa.

Al hacer la determinación de anticuerpos por inmunofluorescencia se encontró un total de 46 casos de dengue-2 y 9 casos de dengue-1 en los sueros evaluados.

El factor de riesgo individual más importante en la aparición de enfermedad hemorrágica del dengue es la existencia previa de anticuerpos IgG anti-dengue de cualquier serotipo en el torrente sanguíneo del paciente y la reinfección por un serotipo distinto al existente.

VIII. CONCLUSIONES.

1. En las 95 madres embarazadas con trabajo de parto a término, del Hospital Nacional de Escuintla, se encontró que solo el 28.5% referían historia de haber padecido dengue en algún período de su vida; aún así, se encontró un alto índice de positividad para el dengue en los sueros maternos.
2. El 37.9% de las madres presentan titulaciones positivas para anticuerpos IgG anti-dengue en los sueros evaluados; mientras que el 22.1% de los recién nacidos presentaron titulaciones positivas para la enfermedad.
3. Al identificar dos serotipos distintos de dengue en la misma región, se demuestra que el factor de riesgo individual más importante en la aparición de dengue hemorrágico, es la existencia previa de anticuerpos IgG anti-dengue de un serotipo específico en el torrente sanguíneo, de la madre o del recién nacido, colocándolos entonces, en el riesgo de padecer dengue hemorrágico al ser infectados con un serotipo distinto del existente en su sistema inmune.
4. Existe una relación directamente proporcional entre los anticuerpos de las madres y sus recién nacidos en la mayoría de los casos positivos.

IX. RECOMENDACIONES.

1. Informar al personal de salud, tanto hospitalario como comunitario sobre los resultados obtenidos en este estudio, destacando la importancia de la vigilancia epidemiológica en regiones endémicas.
2. Educar a las madres de la región de Escuintla sobre los riesgos de la aparición de casos de dengue en el seno familiar, destacando la importancia de su participación en la prevención de la enfermedad en el hogar, haciendo énfasis en la limpieza del mismo y en el correcto almacenamiento del agua, eliminando los recipientes que puedan contener agua estancada y que sean criaderos de vectores transmisores.
3. Capacitar al personal de salud y a las madres, sobre la detección temprana de casos de fiebre hemorrágica del dengue y la importancia de recibir atención médica oportuna.
4. Es necesario llevar a cabo campañas de educación a la población de las áreas endémicas para prevención y control de la enfermedad.
5. Tomar en cuenta los resultados de este estudio para mejorar e insistir en las políticas de vigilancia epidemiológica para el control de brotes y epidemias.

X. RESUMEN.

En el presente estudio se determinó la titulación para anticuerpos IgG anti-dengue en una población de mujeres embarazadas y sus recién nacidos, que asistieron a la maternidad del Hospital Nacional de Escuintla para la atención de su parto.

En el departamento de Escuintla se reportaron en los últimos dos años un total de 990 casos de dengue clásico para 1998 y 868 casos para 1999, colocandolo como el departamento con el más alto índice de morbilidad por dengue en el territorio guatemalteco.

Se tomó sangre materna y del cordón umbilical de los recién nacidos para procesar el suero por medio del método inhibición de la hemaglutinación, para la detección de anticuerpos IgG anti-dengue.

Se obtuvo como resultado que el 37.9 % de las madres evaluadas presentaron una titulación positiva para anticuerpos IgG anti-dengue, en cambio solo el 22.1 % de los recién nacidos tuvieron resultados positivos.

Se destaca entonces como factor de riesgo en la aparición de dengue hemorrágico, la seroprevalencia de anticuerpos en el torrente sanguíneo de uno de los cuatro serotipos del dengue y la reinfección por un serotipo distinto del mismo.

Se recomienda entonces la educación a la población residente del área endémica, para el mejoramiento de la higiene del hogar, la importancia que tiene la vigilancia de la misma y el énfasis que debe hacerse en el cuidado y atención médica primaria de los miembros de la familia, en este caso de los recién nacidos.

También considero importante destacar la utilidad y eficacia de la vigilancia epidemiológica para el control de brotes y epidemias.

XI. BIBLIOGRAFIA.

1. Benson, Abraham S. El control de las enfermedades transmisibles en el hombre. 15ª edición, Organización Panamericana de la Salud (OPS) 1992.
2. Berkow, Robert et, al. Manual Merk de informacion médica. Editorial Oceano, Merck Sharp & Dohme, 1997.
3. Brés P. Medidas de salud pública en emergencias causadas por epidemias. Organización Panamericana de la Salud (OPS) Ginebra 1987.
4. DENGUE: Manual de referencia para la aplicación de normas de atención. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS) por medio del SIAS, Diciembre 1997.
5. De Mata, Freddy. Ogata, Kazuki. Caracterización Epidemiológica del dengue en Guatemala. Centro de Investigaciones de las Ciencias de la Salud (CICS), Universidad de San Carlos de Guatemala (USAC), División de Malaria del Ministerio de Salud Publica y Asistencia Social (MSPAS), Mision Tecnica Japonesa y FINNIDA Organización de Cooperación de Finlandia. Guatemala 1994.
6. Fernandez, R. Vasquez, S. Serological diagnosis of dengue by ELISA inhibition method (EIM). Mem. Ints. Aswaldo Cruz, Río de Janeiro, Septiembre 1990.

7. Gratz, Norman G. The rise and spread of dengue, dengue hemorrhagic fever and its vectors: an historical review. Geneva 1996.
8. Jawetz, Ernest. Microbiología Médica. 15ª edición, Editorial El Manual Moderno S. A. de C. V. Mexico 1996.
9. Murray, P. Drew, W. Microbiología Médica. Editorial Mosby, Doyma Libros, España 1995.
10. Organización Mundial de la Salud (OMS), Dengue y dengue hemorrágico en las Américas, guías para prevención y control. Organización Mundial de la Salud (OMS) y Organización Panamericana de la Salud (OPS), Washington D.C. 1995.
11. Rozendal, Jan A. Vector Control. World Health Organization (WHO) Geneva, 1997.
12. Stites, Daniel P. Inmunología Básica y Clínica. 9ª edición, Editorial Manual Moderno, S. A. de C. V. Mexico 1997.
13. Tyagui, B. K. Emerging and Re-emerging vector borne diseases in the Thar desert, north western Rajasthan, India. Regional Health Forum, Asia 1997.

XII. ANEXOS.

A. INSTRUCTIVO PARA LLENAR LA BOLETA:

Se anotan los números de boleta en la casilla correspondiente, los cuales serán correlativos y en orden ascendente.

Se anota el nombre y la edad cumplida de la madre en la casilla correspondiente.

Se anota el número de registro de los tubos de ensayo que contienen el suero materno y del recién nacido respectivamente.

Se cuestiona a la madre con respecto a haber padecido de la enfermedad del dengue, se anota con una X en (Si) si hubo antecedente de dengue o en (No) si nunca ha padecido la enfermedad.

Al tener los resultados del laboratorio (inhibición de la hemaglutinación) se anotan en la boleta si fueron positivos o negativos y su titulación correspondiente (en los positivos).

