

DETERMINANTES DE LA TRANSMISIÓN DEL DENGUE EN DOS LOCALIDADES ENDÉMICAS MEXICANAS

Ruth Aralí Martínez Vega, Marisol Galeana Hernández,
Irma Yvonne Amaya Larios, Rogelio Danis Lozano, René
Santos Luna, Susana Román Pérez, Fredi Alexander Díaz
Quijano, José Ramos Castañeda.

Cali, Octubre de 2014

Justificación

- Es la enfermedad viral transmitida por vector más frecuente en el mundo.
- No hay disponible vacuna, ni medicamento específico contra el virus.
- Los esfuerzos del SS se han enfocado en el control del vector.
- Las medidas de control se han dirigido al peridomicilio de los casos de dengue confirmados pero se mantiene la transmisión (Control perifocal).
- Una revisión sobre la efectividad de la fumigación en espacio peridoméstico para disminuir la transmisión encontró que **no hay evidencia concluyente** (1/15 evaluó enfermedad).
- Las variables asociadas son diversas y algunas son locales.

¿Porqué es importante estudiar a los asintomáticos?

Proporción de infecciones asintomáticas	Referencia
Población alrededor de casos índices: 42%	Reyes M, et al. Nicaragua. Am J Trop Med Hyg. 2010;83:683-9.
Niños ≤15 años: 51.8%	Mammen MP. Thai villages. PLoS Med. 2008;5:e205.
7 a 20 años de edad: 86%	Méndez F, et al. Colombia. Am J Trop Med Hyg. 2006;74:678-83.
Población en Tailandia: 65% fueron asinto y oligosintomáticas.	Vanwambeke SO, et al. Multi-level analyses of spatial and temporal determinants for dengue infection. Int J Health Geogr. 2006;18;5:5.
Población alrededor de casos índices: 47%	Beckett CG, et al. Am J Trop Med Hyg. 2005;72:777-82.
Población general: 41%	Vasconcelos PF, et al. Fortaleza. Rev Saude Publica. 1998;32:447-54.
Escolares: Entre el 48.4% y el 64.8%	Endy TP, et al. Thailand. Am J Epidemiol. 2002;156:40-51.
Niños de escuelas: el 56% fueron Asinto/oligosintomáticas.	da Cunha RV, et al. Rio de Janeiro. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 1995;37:517-21.
Población general: 26.1%	Vasconcelos PF, et al. Brasil. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 1993;35:141-8.

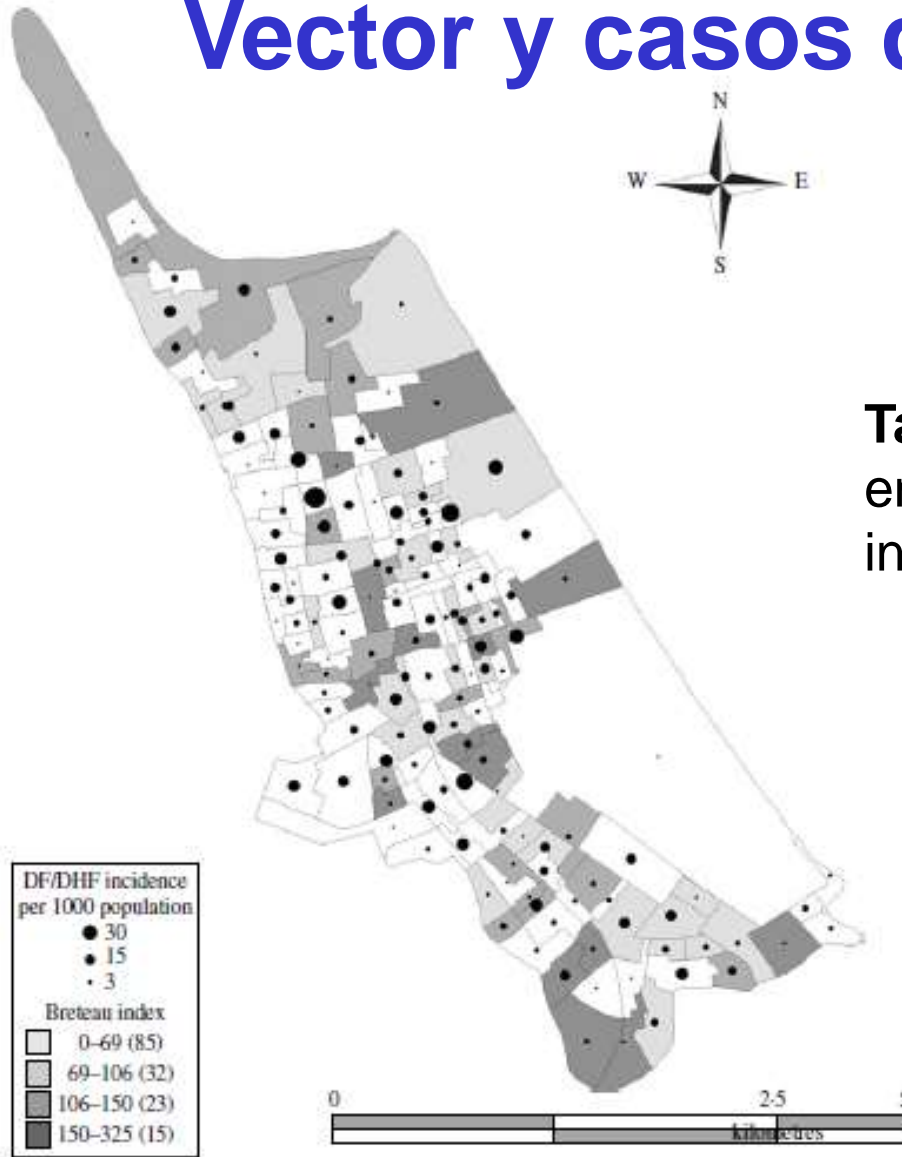
País	% Asintomáticos Virémicos	Referencia
Nicaragua	20	Reyes M, et al. Am J Trop Med Hyg. 2010;83:683-9.
Colombia	100	Méndez F, et al. Am J Trop Med Hyg. 2006;74:678-83.
Indonesia	25	Beckett CG, et al. Am J Trop Med Hyg. 2005;72:777-82.

Estudios donde se ha evaluado transmisión en el peridomicilio de casos de dengue

Cuatro estudios que evalúan infección alrededor de CI **pediátricos**.

Población	Seguimiento	Resultados	Referencia
Indonesia. 785 (>4 años en 10m de radio)	14 días PCR, IgM casera	24.5% de infecciones recientes. 4/7 clúster el serotipo fue el mismo.	Beckett CG, et al. Am J Trop Med Hyg. 2005;72:777-82.
Tailandia. 556 (6m y 15 años en 100m de radio)	15 días PCR, IgG/IgM casera	12 clúster positivos (con CI): Infec 12.4% . 12 negativos (sin CI): 0% .	Mammen MP, et al. PLoS Med. 2008;5:e205.
Tailandia. 805 y 794 (6m y 15 años en 100m de radio)	15 días PCR, IgG/IgM casera	16% en 50 clústeres positivos (CP). 1.1% en 53 clústeres negativos. En CP: Gradiente. 35.3% convivientes, 29.9% hasta 20m, 6.2% entre los 80 y 100 m	Yoon IK, et al. PLoS Negl Trop Dis. 2012;6:e1730.
Nicaragua. 495 (≥2 años en 50mt diámetro).	14 días IgM casera	18 clúster positivos: Infección del 2.4% . 4 clúster negativos: Infección del 2.5% . La secuencia viral de uno de los contactos fue divergente de la de su CI.	Reyes M, et al. Am J Trop Med Hyg. 2010;83:683-9.
Cambodia, Vietnam, Brasil y Guyana Francesa. 497 Convivientes de CI mayores de 24 mes.	15-21 días PCR, NS1 aislamiento, IgG/IgM casera	9.4% infecciones agudas en 1 visita, 74.4% Asx. 15% infecciones en etapa convaleciente. 1.2% infecciones sintomáticas en seguimiento. Al menos 25.6% de infección.	Dussart P, et al. PLoS Negl Trop Dis. 2012;6:e1482.

Vector y casos de dengue



Tailandia: Correlación negativa entre el índice de Breteau y la incidencia.

Índice de Breteau: # contenedores con larvas/100 casas.

Fig. 3. DF/DHF incidence/1000 population and the Breteau index in Songkhla municipality ($r = -0.17$, $P = 0.03$).

Objetivos específicos

1. Determinar la asociación existente entre la exposición a un caso clínico de dengue y la incidencia de infección reciente peridomiciliaria.
2. Estimar la asociación entre la infección reciente por DENV y variables de individuo, de vivienda y de densidad vectorial.
3. Establecer un modelo multivariado que explique la frecuencia de infección reciente por DENV.

Población de estudio

Diseño: Cohorte prospectiva.

Población de estudio:

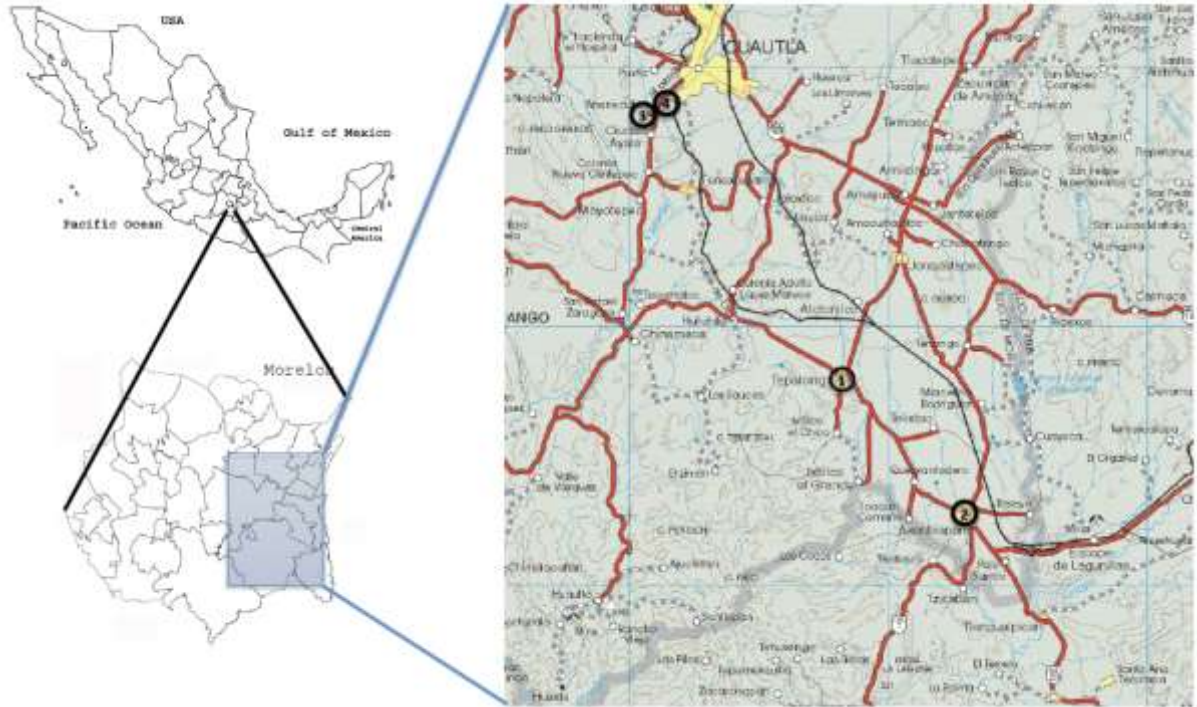
Residentes de las localidades de Axochiapan y Tepalcingo, Morelos, México.

Criterios de Inclusión:

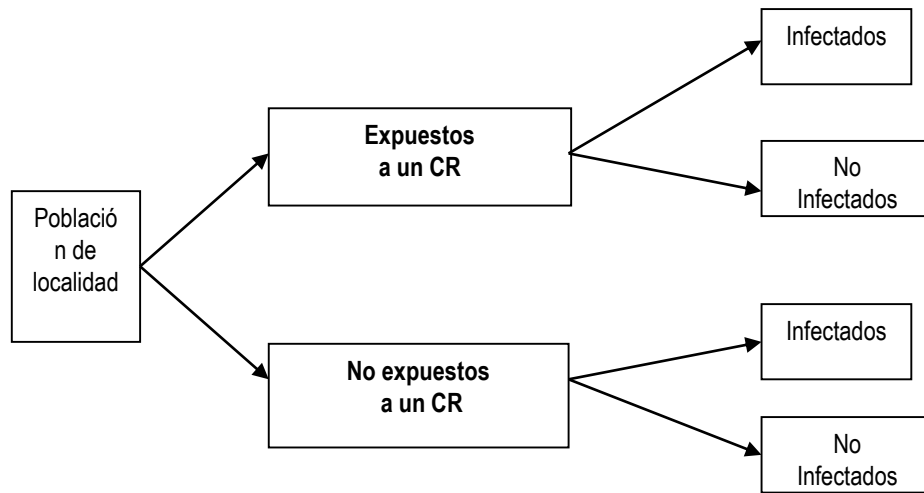
- Ser ≥ 5 años de edad.
- Firma del consentimiento informado y asentimiento.

Criterio de exclusión:

- Imposibilidad para el seguimiento.



Muestreo de sujetos expuestos y no expuestos por localidad



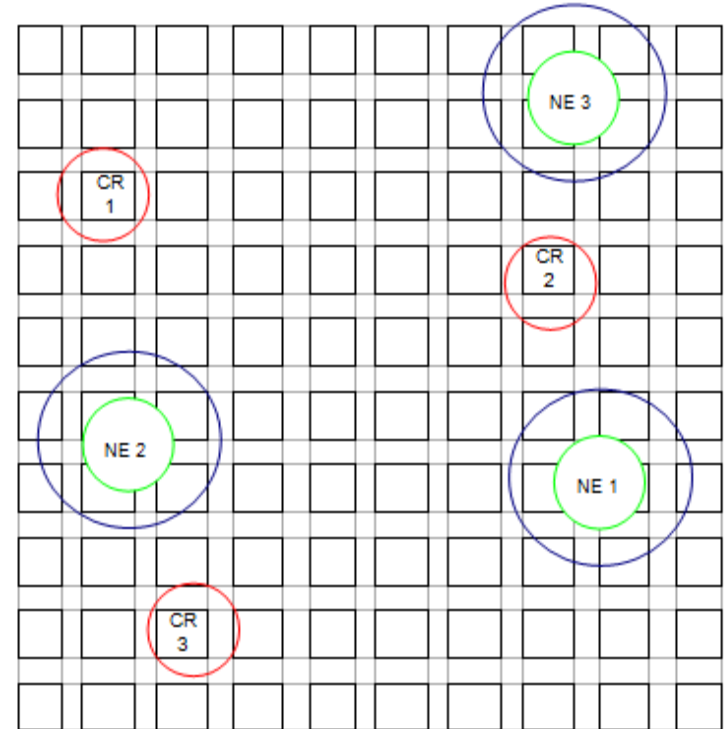
3-4 meses (vigilancia activa y pasiva de infección sintomática y asintomática)

Medición Basal:
Encuesta, muestra de suero e inspección de vivienda

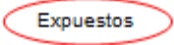
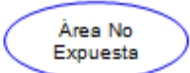
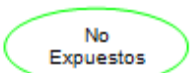
INFECCIÓN PRE-RECLUTAMIENTO

Medición Final:
Encuesta, muestra de suero e inspección de vivienda

INFECCIÓN POST-RECLUTAMIENTO



CR: Caso Reporte. NE: No expuestos.

-  **Expuestos** Sujetos que conviven con el caso reporte y los vecinos a 50m de radio a la redonda.
-  **Área No Expuesta** Áreas que no tienen un caso reporte a 100 metros a la redonda en los 2 meses anteriores al muestreo.
-  **No Expuestos** Sujetos que viven en el centro del área no expuesta (radio de 50m).

Análisis

- Con ayuda de fotografía satelitales se verificó la ubicación de las casas hecha con GPS.
- Se ubicaron en el mapa los casos de dengue reportados en la “Plataforma de Vigilancia Epidemiológica” que no habían sido georeferenciados y que no fueron incluidos.
- Buffers de 200m, 100m y 50m para verificar la agrupación de las casas y el estado de exposición (ArcGIS 10).
- **Se reclasificaron 5 grupos No expuestos.**

- Se describieron los CR.
- Se describieron los sujetos de la cohorte y se hizo un bivariado para comparar el grupo expuesto con el no expuesto, y luego por estado de infección.
- Se determinó la incidencia de infección en los expuesto y no expuestos, y la asociación con la exposición a CR.

- Las variables que en el análisis bivariado presentaron una $p < 0.20$ fueron al modelo multivariado.

Infección pre-reclutamiento:

1. Modelo individual: Cox, con tiempo fijo y errores robustos (RPa).
2. Modelo por casa: Poisson ajustado por la cantidad de sujetos participantes en la casa y errores ajustados por clúster de exposición (IRRa).

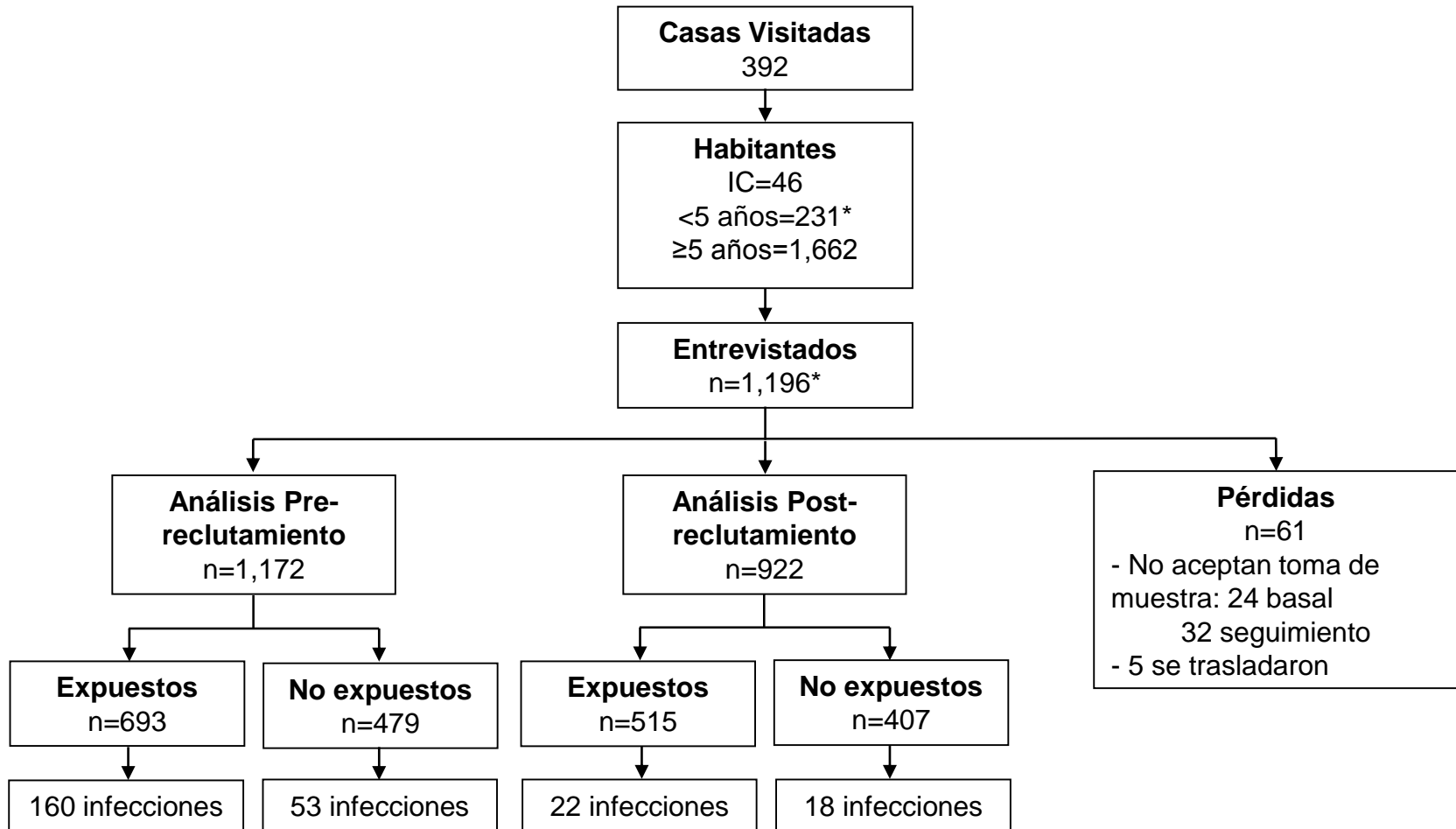
Infección post-reclutamiento:

1. Modelo individual: Modelaje con Cox, pero se reporta el modelo final de la binomial con errores ajustados por clúster de casa (RRa).
2. Modelo por casa: Modelo de regresión binomial con errores ajustados por clúster de exposición (RRa).

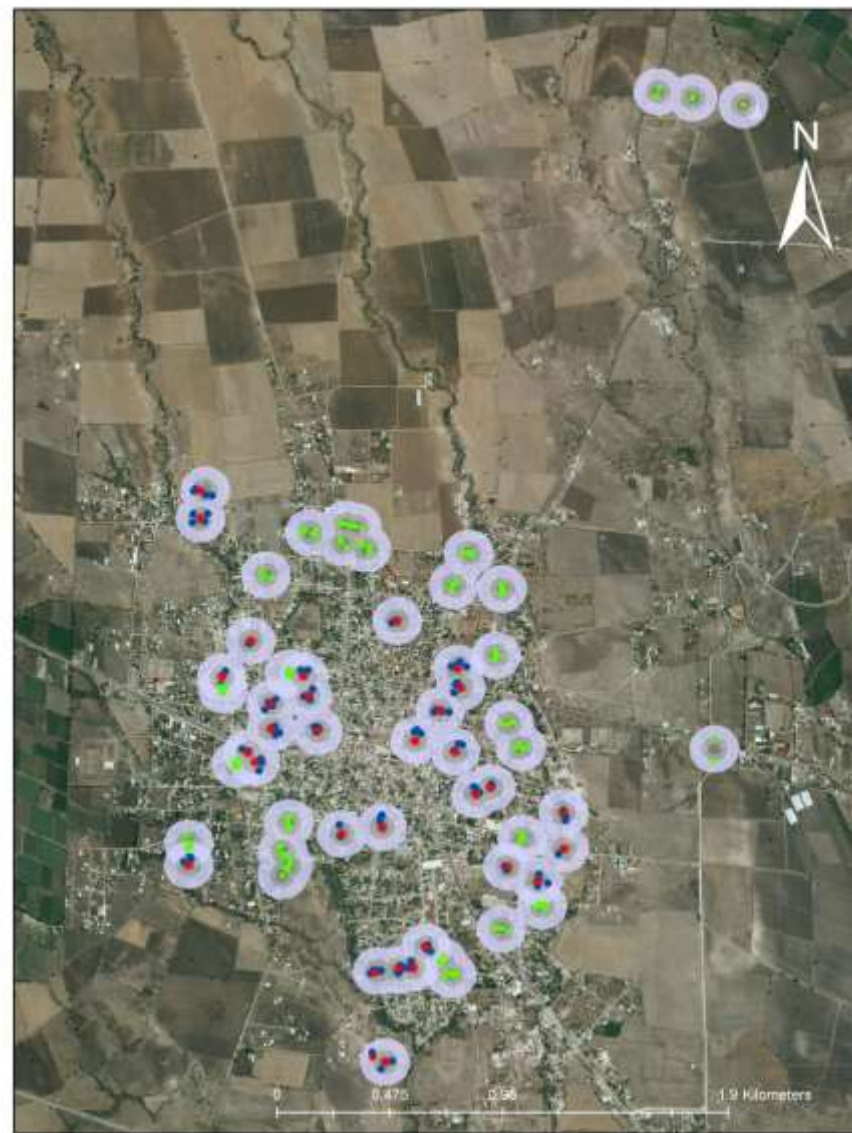
Resultados



Captación y seguimiento



GE y GNE en Tepalcingo y Axochiapan



Descripción de las viviendas de la cohorte

Característica	Total (n=392)	No expuestas (n=163)	Expuestas (n=229)	p
Localidad: Axochiapan n (%)	257 (65.6)	92 (56.4)	142 (68.9)	0.001
Total de convivientes Mediana (rango)	5 (1-21)	4 (1-15)	5 (1-21)	0.803
Menores de 5 años en la vivienda	165 (42.1)	76 (46.6)	89 (38.9)	0.125
Drenaje: Red pública	358 (91.3)	148 (90.8)	210 (91.7)	0.227
Fosa séptica	18 (4.6)	10 (6.1)	8 (3.5)	
Excusado: Descarga directa de agua	206 (52.6)	80 (49.1)	126 (55)	0.111
Descarga manual de agua		78 (47.9)	96 (41.9)	
Disponibilidad de agua entubada:				0.576
Agua de red pública dentro de vivienda	300 (76.5)	130 (79.8)	170 (74.2)	
Agua de pozo	72 (18.4)	28 (17.2)	44 (19.2)	
Material en pisos: Tierra	25 (6.4)	6 (3.7)	19 (8.3)	0.056
Cemento o firme	351 (89.5)	149 (91.4)	202 (88.2)	
Número de cuartos Median (rango)	4 (1-10)	4 (1-10)	4 (1-10)	0.906
Disponibilidad de televisor	372 (94.9)	155 (95.1)	217 (94.8)	0.883
Disponibilidad de refrigerador	338 (86.2)	137 (84.1)	201 (87.8)	0.292
Disponibilidad de lavadora	261 (66.6)	110 (67.5)	151 (65.9)	0.749
Disponibilidad de computadora	114 (29.1)	43 (26.4)	71 (31)	0.432
Índice socioeconómico	0.38 (-4.22-1.26)	0.38 (-4.22-1.01)	0.39 (-3.42-1.26)	0.316
Mosquiteros en ventanas				0.522
Ninguna	215 (54.9)	86 (52.8)	129 (56.3)	
En todas	93 (23.7)	38 (23.3)	55 (24)	
En algunas	83 (21.2)	38 (23.3)	45 (19.7)	
Mosquitero integro	116 (65.9)	53 (69.7)	63 (63)	0.203
Mosquitero en puertas de acceso a la casa	78 (19.9)	35 (21.5)	43 (18.8)	0.390
Mosquitero integro	61 (78.2)	25 (71.4)	36 (83.7)	0.379

Medidas contra el vector en el último mes e índices vectoriales

Característica	Total (n=392)	No expuestas (n=163)	Expuestas (n=229)	p
Hechas por los sujetos	198 (50.5)	83 (50.9)	115 (50.2)	0.697
Fumigación de casa	114 (29.1)	45 (27.6)	69 (30.1)	0.409
Eliminación de criadero	62 (15.8)	26 (16)	36 (15.7)	0.489
Otra medida (Peces, humo, raidolitos, abatización privada, repelente, pabellón)	81 (20.7)	34 (20.9)	47 (20.5)	0.489
Hechas por los SSM	277 (70.7)	89 (54.6)	188 (82.1)	<0.001
Larvicida	93 (33.6)	66 (74.2)	27 (14.4)	
Adulticida	95 (34.3)	14 (15.7)	81 (43.1)	<0.001
Larvicida y adulticida	89 (32.1)	9 (10.1)	80 (42.6)	
Hechas por el Municipio	239 (61)	96 (58.9)	143 (62.5)	0.283
Larvicida	8 (3.4)	3 (3.1)	5 (3.5)	
Adulticida	198 (82.9)	73 (76)	125 (87.4)	
Larvicida y adulticida	16 (6.7)	9 (9.4)	7 (4.9)	0.117
Descacharrización	13 (5.4)	9 (9.4)	4 (2.8)	
Promoción de la salud	1 (0.4)	0	1 (0.7)	
Otras combinaciones de acciones	3 (1.3)	2 (1.1)	1 (0.8)	
Viviendas Infestadas (larvas/pupas)	88 (22.5)	44 (27)	44 (19.2)	0.069
Índice de recipientes positivos Mediana (rango intercuartílico)	0 (0-0%)	0 (0-5.3%)	0 (0-0%)	0.111
Índice de casa	20 (0-40)	20 (0-40)	20 (0-33.3)	0.0001
Índice de Breteau	20 (0-50)	20 (20-60)	20 (0-40)	0.0001

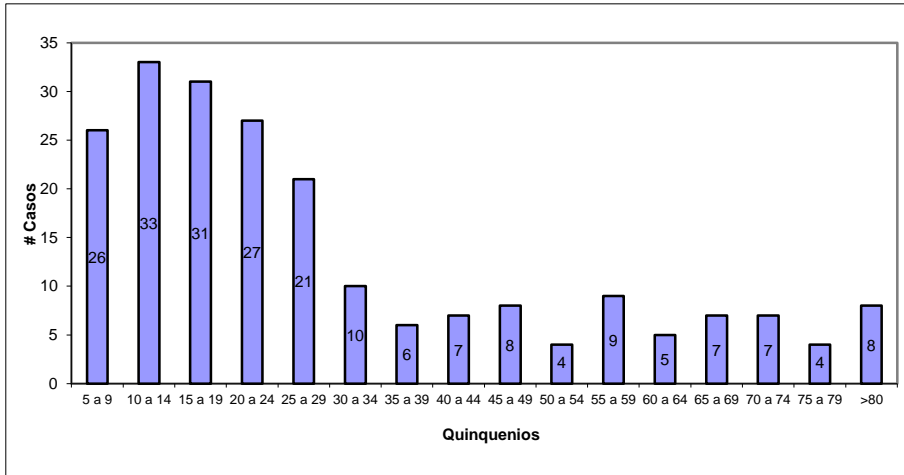
Descripción de los sujetos de la cohorte

Característica	Total (n=1,196)	No expuestos (n=484)	Expuestos (n=712)	p
Sexo Masculino n (%)	499 (41.7)	197 (40.7)	302 (42.4)	0.555
Edad Mediana (rango)	30 (3-86)	31 (5-85)	29 (3-86)	0.213
Estudia actualmente n (%)	337 (28.2)	124 (25.6)	213 (29.9)	0.105
Ocupación				
Estudiante	296 (24.8)	111 (22.9)	185 (26)	0.094
Estudia y trabaja	37 (3.1)	10 (2.1)	27 (3.8)	
Empleado	224 (18.7)	84 (17.4)	140 (19.7)	
Independiente	211 (17.6)	84 (17.4)	127 (17.8)	
Ama de casa	345 (28.9)	156 (32.2)	189 (26.5)	
Otra	83 (6.9)	39 (8.1)	44 (6.2)	
Nivel de estudio en >6 años	n =1152	n=472	n=680	
Analfabeta	123 (10.7)	62 (13.1)	61 (9)	0.084
Lee o escribe	309 (26.8)	122 (25.9)	187 (27.5)	
Primaria o Secundaria	550 (47.7)	227 (48.1)	323 (47.5)	
Preparatoria o más	170 (14.8)	61 (12.9)	109 (16)	
Derechohabiencia				
Seguro Popular	860 (71.9)	378 (78.1)	482 (67.7)	0.001
Sin seguridad	185 (15.5)	66 (13.6)	119 (16.7)	
IMSS	71 (5.9)	17 (3.5)	54 (7.6)	
ISSSTE	68 (5.7)	20 (4.1)	48 (6.7)	
Localidad Axochiapan	804 (67.2)	268 (55.4)	536 (75.3)	<0.001
Ha vivido toda su vida en Morelos	960 (80.3)	395 (81.6)	565 (79.4)	0.336
Fiebre en últimos 2 meses	201(16.8)	52 (10.7)	149 (20.9)	<0.001
Estado Nutricional				
Desnutrición	26 (2.4)	11 (2.4)	15 (2.3)	0.026
Normal	431 (39)	186 (41.3)	245 (37.4)	
Sobrepeso	336 (30.4)	114 (25.3)	222 (33.8)	
Obesidad	313 (28.3)	139 (30.9)	174 (26.5)	
Seroprevalencia (IgG Indirecta)	887/1162 (76.3)	362/479 (75.6)	525/683 (76.9)	0.858
Pérdidas	61 (5.1)	24 (5)	37 (5.2)	0.854
Días de seguimiento	n=922 118 (79-227)	n=407 117 (79-227)	n=515 119 (87 -148)	<0.001

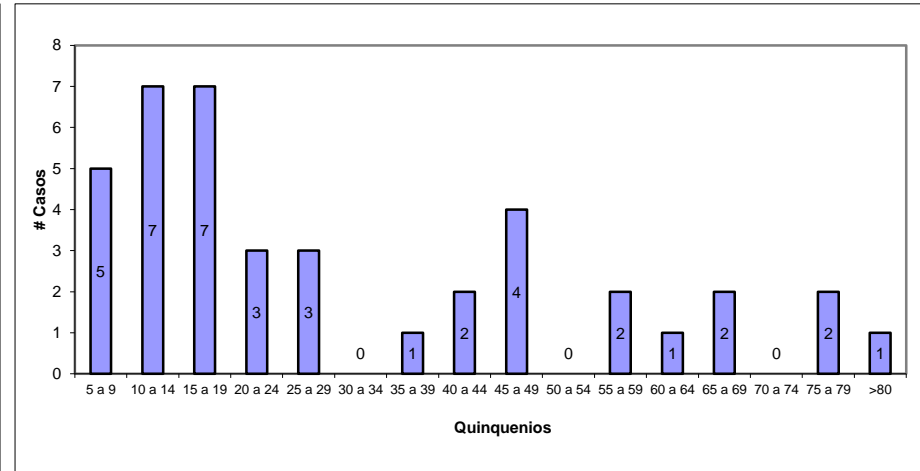
Características de las infecciones recientes por DENV en la cohorte

Característica	n (%)	Infecciones (n=253)
Asintomáticos		154 (60.9)
Fiebre en los últimos 2 meses antes de la evaluación basal o durante el seguimiento		99 (39.1)
Fueron al médico		66/99 (66.7)
Fueron a servicio privado		18/66 (27.3)
Reportados al sistema de vigilancia		21/66 (31.8)
Subnotificación		45/66 (68.2)
Subregistro + subnotificación		78/99 (78.8)

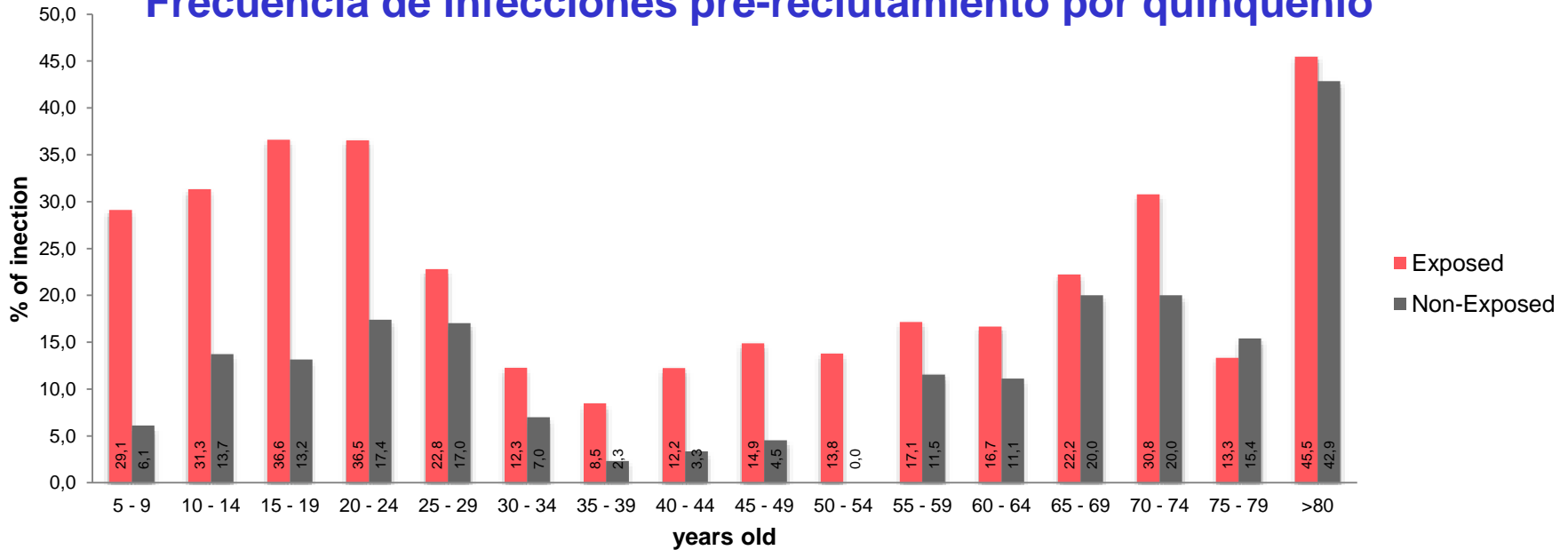
Infección Pre-reclutamiento (n=213/1172)



Infección Post-reclutamiento (n=40/922)



Frecuencia de infecciones pre-reclutamiento por quinquenio



Modelo multivariado para I. Pre-reclutamiento (n=213)

Variable	Individuo RPa (IC 95%)	Casa IRRa (IC 95%)
Exposición a CR		
No expuesto	1	1
Cohabita con CR	3.55 (2.54-4.97)	3.25 (2.17-4.86)
Vive 50mt a la redonda de CR	1.82 (1.33 – 2.49)	1.87 (1.26 - 2.77)
Edad		
≤29 años	2.94 (2.11 - 4.11)	
30-64 años	1	
≥65 años	2.68 (1.71 – 4.20)	
Ocupación		
Estudiantes	1	
Trabajadores no estudiantes	1.45 (1.06 – 2)	
Amas de casa y otros	1.33 (0.96 – 1.82)	
Derechohabiencia		
No tiene	1	
Seguro popular	0.71 (0.53 - 0.95)	
Otros seguro	1.01 (0.67 – 1.52)	
Axochiapan	1.65 (1.24 – 2.21)	1.57 (1.14 – 2.17)
Menores de 5 años	1.34 (1.05 – 1.72)	1.33 (1.02 – 1.72)
# de convivientes entre 13 y 29 años	0.88 (0.80 – 0.96)	
# de convivientes entre 30 y 64 años		0.83 (0.74 – 0.94)
Excusado		
Descarga directa de agua	1	1
Otros	1.38 (1.09 – 1.75)	1.30 (1.01 – 1.68)
Índice de casa (10 puntos %)	1.1 (1.04 – 1.16)	1.1 (1.02 – 1.18)

Yoon IK. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6:e1730.
Adams B. *PLoS One.* 2009;4(8):e6763.

Brunkard JM. *Emerg Infect Dis.* 2007;13:1477-83.
Koyadun S. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2012; 2012:907494.

Adams B. *PLoS One.* 2009;4(8):e6763.

Resumen. *ASTMH.* 2013
Koyadun S. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2012; 2012:907494.

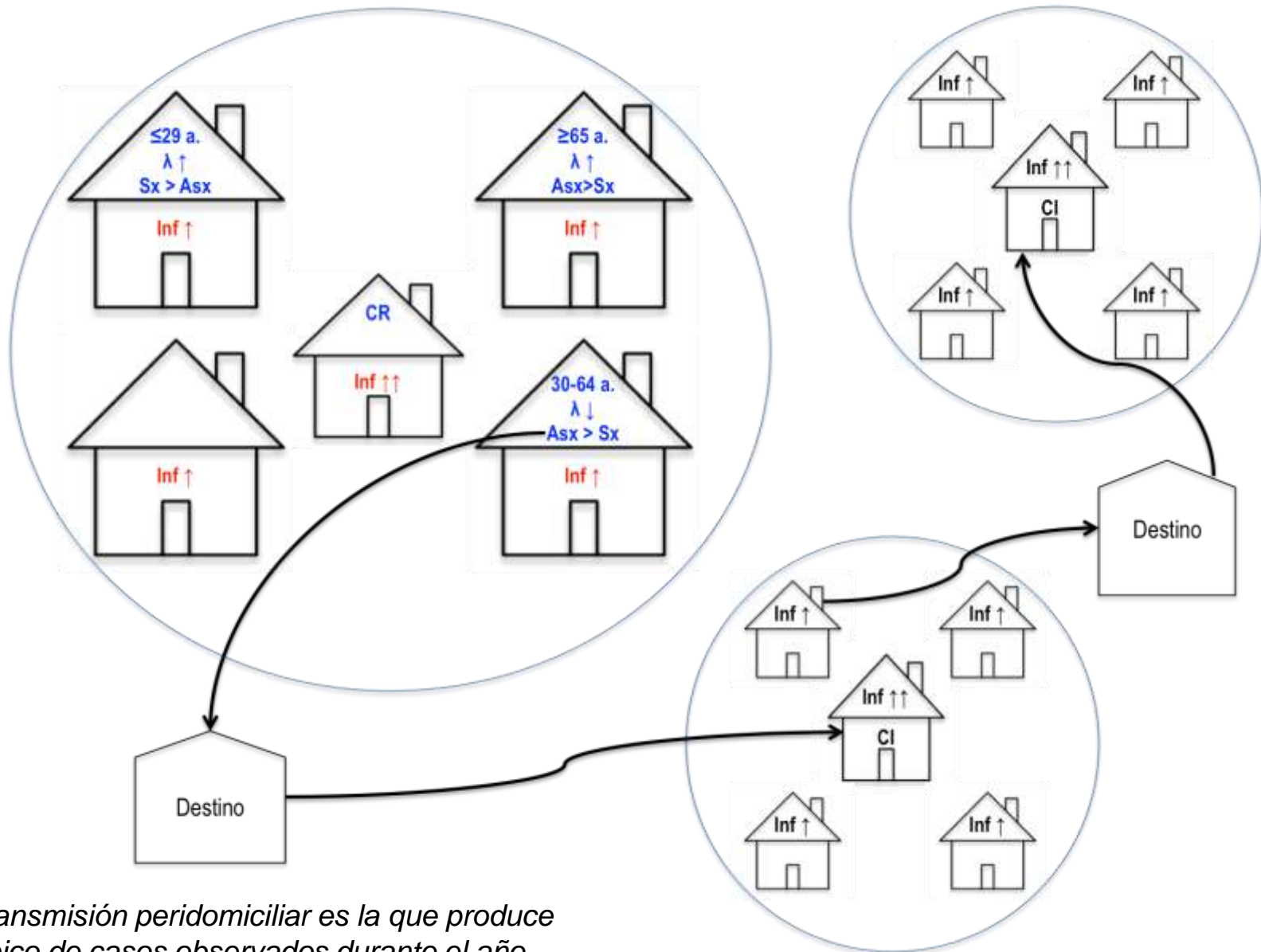
Schmidt WP. *PLoS Med.* 2011;8:e1001082.

Sanchez L. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:800-6.

Modelo multivariado para I. Post-reclutamiento (n=40)

Variable	Individuo RRa (IC 95%)	Casa RRa (IC 95%)
Edad		
≤29 años	2.46 (1.17 – 5.17)	
30-64 años	1	
≥65 años	3.05 (1.13 – 8.24)	
Fuera de la localidad en últimos 15 días basal	0.996 (0.994-0.999)	
Mes de captación		
Junio-Agosto	3.91 (2.13-7.16)	2.53 (1.33 – 4.83)
Septiembre-Noviembre	1	1
Total sujetos entre 5 y 29 años		1.15 (1.01 – 1.31)

Modelo propuesto de transmisión del dengue en las comunidades estudiadas.



La transmisión peridomiciliar es la que produce el pico de casos observados durante el año.

Conclusiones

- La transmisión del dengue es inicialmente peridomiciliar: La exposición a un caso de dengue en el peridomicilio incrementa el riesgo de presentar infecciones por DENV en los cohabitantes o vecinos, sólo en el primer mes.
- Se observó una disminución del riesgo con respecto a la distancia de la vivienda del CR. Apoya la hipótesis de que el mosquito infectado es primordialmente estático.
- Factores de riesgo: Edad, ocupación y tipo de seguridad.
- Determinantes: Composición familiar, excusado con descargada directa de agua, índice de casa, época del año.
- La alta frecuencia de asintomáticos, subregistro y subnotificación de casos dificulta la aplicación oportuna de medidas perifocales contra el vector.

Agradecimientos

Financiadores:

- Instituto Científico Pfizer: premio en la categoría epidemiológica, 2010.
- CONACyT convocatoria FOSIS 2010.

Colaboradores del proyecto:

- Dr. Edward C. Holmes (Pennsylvania State University. USA).
- Dr. Nikos Vasilakis (University of Texas Medical Branch. USA).
- Dr. Jorge A. Argáez Sosa (Universidad de Yucatán)
- Dr. Miguel Nakamura (CIMAT)
- M en C. Mariana González (SSM)
- M en C. Patricia Mora (SSM)
- Dr. Pablo Kuri (SS).
- Dra. María Alba Loroño (UAY)
- Dr. Miguel Sánchez Alemán (INSP)

Colaboradores en el trabajo de campo y laboratorio:

- Tomás Nieto
- M en C. Jorge Falcón
- M en C. Karla Sepúlveda
- M en C. Andreu Comas
- M en C. Gloria Ruiz.
- B.Sc. Cecilia Noecker
- Biol. Gerardo Sifuentes
- M en C. Herbey Padilla

Sujetos participantes en el proyecto

Personal de los Centros de Salud de Axochiapan y Tepalcingo, y del Hospital General de Axochiapan

