

## ARTÍCULOS ORIGINALES

## DIAGNÓSTICO POR LABORATORIO DEL DENGUE EN PANAMÁ. 1988-2004

Lieda, Gloria Saavedra, T.M.<sup>\*</sup>, Dra. Evelia Quiroz R. T.M., PhD<sup>\*\*</sup>

## RESUMEN

El Virus Dengue en todas sus formas (FD, FDH, SSD) es un importante problema de salud pública. Es considerada como la más común enfermedad viral de humanos transmitida por artrópodos. Actualmente, representa una enfermedad emergente en nuestras regiones tropicales y subtropicales y se ha convertido en endémica para muchos países latinoamericanos durante los últimos 25 años. El objetivo de este estudio es describir la historia del virus dengue en Panamá, las técnicas de laboratorio utilizadas para su diagnóstico y el impacto de la enfermedad durante el período 1988-2004. Este estudio retrospectivo y descriptivo revisa además, el total de casos de dengue clásico y hemorrágico desde la implementación del sistema de vigilancia del dengue por laboratorio en Panamá y los serotipos aislados durante este período. Los datos estadísticos fueron obtenidos del Laboratorio de Virología Clínica del Instituto Conmemorativo Gorgas y los Departamentos de Control de Vectores y Vigilancia Epidemiológica del Ministerio de Salud de Panamá. *Rev. Hosp Niño Panamá 2007; 23:24-30.*

## INTRODUCCIÓN

El dengue representa un problema de salud pública de alto impacto socio-económico tanto en Panamá como en países de América y de Asia. Luego de la eliminación del *Aedes aegypti* en Panamá en 1958, la enfermedad reemerge en 1993 geográficamente limitada con la circulación del serotipo 2.

Este brote fue detectado por la vigilancia por laboratorio establecida desde 1988, tres años después de la reinfestación por el *A. aegypti*. Desde entonces el virus dengue y el *A. aegypti* han estado endémicos en el país.

Se ha demostrado la actividad de los cuatro serotipos de dengue, con mayor predominio de los serotipos 1 y 2 sobre los otros dos.

Sin embargo, es importante resaltar el papel que tuvo la posición geográfica de Panamá como país de tránsito y su sistema de vigilancia por laboratorio que le permitió detectar oportunamente el serotipo 3 del dengue, durante su reemergencia en 1994, después de 16 años de ausencia en las Américas.

Los primeros casos de dengue hemorrágico ocurrieron en 1995 y estuvieron asociados al virus dengue serotipo 1.

Hasta el año 2004 se reportaron 16.337 casos de la enfermedad, 24 de ellos clasificados como dengue hemorrágico.

En la vigilancia del dengue por laboratorio se ha utilizado la metodología tradicional, de la cual haremos una revisión.

<sup>\*</sup>Tecnóloga Médica. Laboratorio de Virología Clínica - ICGES.

<sup>\*\*</sup> Profesora de Virología, Facultad de Medicina, U.P. gloriae7@yahoo.es

## DIAGNÓSTICO POR LABORATORIO

El diagnóstico de dengue se realiza en el Laboratorio de Virología del Instituto Conmemorativo Gorgas a partir de muestras de pacientes sospechosos, en fase aguda y/o convaleciente que cumplen con la definición de dengue establecida por la Organización Mundial de la Salud.

Estas definiciones son:

**Dengue clásico:** fiebre de elevación brusca o historia de fiebre reciente de 7 ó menos días, y 2 ó más de los siguientes síntomas: cefalea, dolor retroorbital, dolor muscular o articular, exantema.

**Dengue hemorrágico:** fiebre o antecedentes cercanos de fiebre aguda, manifestaciones hemorrágicas, trombocitopenia, extravasación de plasma y la confirmación de la infección por laboratorio.

El diagnóstico del dengue por laboratorio que se ha utilizado en el país comprende:

### 1. Aislamiento e identificación del virus:

La prueba de referencia para la tipificación del virus dengue requiere del aislamiento del virus en cultivo de células o mosquitos seguido por técnicas de inmunofluorescencia.

En pacientes en fase aguda el diagnóstico de laboratorio se realiza inoculando la muestra de suero diluida 1:3 en monocapas de células VERO o células de mosquito para intentar aislar el virus. Las células se observan diariamente de 10 a 14 días con el objeto de detectar la presencia de sincitios y células gigantes multinucleadas que sugieren la presencia del virus en las células infectadas. Posteriormente se fijan las células y se realizan las pruebas de inmunofluorescencia indirecta utilizando un anticuerpo policlonal de ratón para detectar las muestras positivas.

Para identificar el virus en la muestra positiva se utilizan anticuerpos monoclonales específicos por inmunofluorescencia indirecta.

### 2. Estudios Serológicos:

Los estudios serológicos se realizan en sueros pareados o en muestras en fase convaleciente.

Se determina la presencia de anticuerpos IgM anti-dengue mediante un ELISA de captura en muestras de suero colectadas a partir del octavo día de inicio de síntomas.

Para la determinación de anticuerpos IgG anti-dengue se utilizan muestras de suero preferentemente pareadas, lo que nos permite detectar infección reciente cuando se observa un incremento de 4 veces ó más en el título de anticuerpos.

### 3. Diagnóstico Molecular:

El diagnóstico molecular realizado en la Unidad de Biología Molecular del Instituto permite la detección del genoma del virus mediante la aplicación de RT-PCR en muestras de suero o tejido de pacientes de casos sospechosos.

El cuadro 1 presenta un resumen de la metodología utilizada en Panamá.

### Características de la Infección por Dengue en Panamá:

Algunos autores señalan actividad del dengue en Panamá en 1699.<sup>7</sup> La construcción del Canal a principios del siglo XX permitió controlar la infestación del *A. aegypti* causante de dengue y de la fiebre amarilla.

Durante la primera mitad de este siglo cuatro epidemias fueron reportadas afectando al Golfo de Texas, algunas islas del Caribe incluyendo a Cuba, Puerto Rico, Bermuda, México,

Venezuela y también Panamá<sup>8</sup>, la última en el período 1941-1946.

CUADRO I  
DIAGNÓSTICO DE DENGUE

DIAGNÓSTICO	MÉTODO DE DETECCIÓN
Aislamiento del virus	Cultivo en mosquitos, células de mosquitos, Células VERO
Identificación de serotipos	Inmunofluorescencia directa e indirecta con anticuerpos monoclonales y policlonales
Detección en suero de anticuerpos IgM	Ensayo inmunoenzimático (MAC-ELISA)
Detección en suero de anticuerpos IgG	Inhibición de la hemaglutinación/ Ensayo inmunoenzimático (ELISA)
Detección del RNA e identificación de serotipos	Reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR)

Los estudios serológicos realizados por el INCAP y por el Middle American Research Unit (MARU) demostraron con información clínica y epidemiológica una prevalencia relativamente alta de anticuerpos contra el serotipo dos del virus dengue en personas que nacieron antes de 1942 sugiriendo que dicho brote afectó a toda la América Central.<sup>17</sup> Esta epidemia fue constatada en Panamá y se le considera como la última epidemia de dengue confirmada en Centroamérica.<sup>9, 12, 15, 17</sup>

En la década de los cincuenta y sesenta la Organización Panamericana de la Salud realizó una campaña continental para la erradicación del *A. aegypti* en los países de Centro y Sur América.<sup>16</sup>

Con esta campaña la mayoría de los países lograron erradicar al vector, también transmisor del virus dengue, y en 1959 se certificó la erradicación del mosquito *A. aegypti* en Panamá.

El programa de erradicación del *A. aegypti* fue descontinuado en algunos países de Centroamérica en los inicios de los setenta, observándose la reinfestación del vector y un incremento en el movimiento de los virus dengue, lo que resultó en un aumento paulatino de casos y epidemias de fiebre por dengue en la región.

En Panamá, por ejemplo hubo varios intentos de reinfestación que fueron controlados hasta que en 1985 se pierde dicho control.

Frente a la situación del dengue en la región y con las dificultades para erradicar el mosquito vector, Panamá estableció desde 1988 un programa de vigilancia de dengue<sup>17, 15</sup> que mantiene una red integrada de laboratorios a través de un sistema de notificación obligatoria de la enfermedad. Este sistema comprende la búsqueda activa de casos a través del envío de muestras al laboratorio para aislamiento y serología, y un sistema de vigilancia pasivo a través de la vigilancia de cuadros febriles. La vigilancia incluye la toma de muestra de sangre en dos casos sospechosos de las instalaciones de salud, particularmente cuando hay un aumento en el número de febriles. Se incluyen también en la vigilancia dos casos semanales, cuando hay aumento en el número de febriles. La vigilancia establecida en Panamá en 1988 permitió documentar casos importados de Centro y Sur América hasta 1992.

Hasta ese año Panamá había sido el único país de la región sin epidemias de dengue a pesar de estar infestado por el *A. aegypti* desde 1985.

En 1993 ocurre la primera transmisión autóctona de dengue en el país causada por el serotipo dos del virus luego de cincuenta años de ausencia de la enfermedad.<sup>15</sup>

Se trató de un brote muy limitado geográficamente en el distrito especial de San Miguelito afectando sólo a 15 personas.

Una encuesta sero-epidemiológica demostró que 5.8% de la población encuestada tenía anticuerpos IgG contra el virus dengue.<sup>15</sup>

En 1994 se demostró la introducción de un nuevo serotipo de dengue en Panamá, el serotipo 1 que fue el serotipo predominante ese año; también se reportaron aislamientos esporádicos de los otros serotipos.<sup>14</sup>

Ese año Panamá detectó la reemergencia del serotipo 3 que había estado ausente de las Américas desde 1977.<sup>12</sup> El serotipo 3 aislado en Panamá por Virología del Instituto Conmemorativo Gorgas fue compatible con el genotipo Srilanka/India que había estado asociado a epidemias de dengue hemorrágico de 1989 a 1992.<sup>12</sup> Este serotipo se diseminó a otros países de América Central y México causando numerosas epidemias de dengue, no así en Panamá.<sup>5</sup>

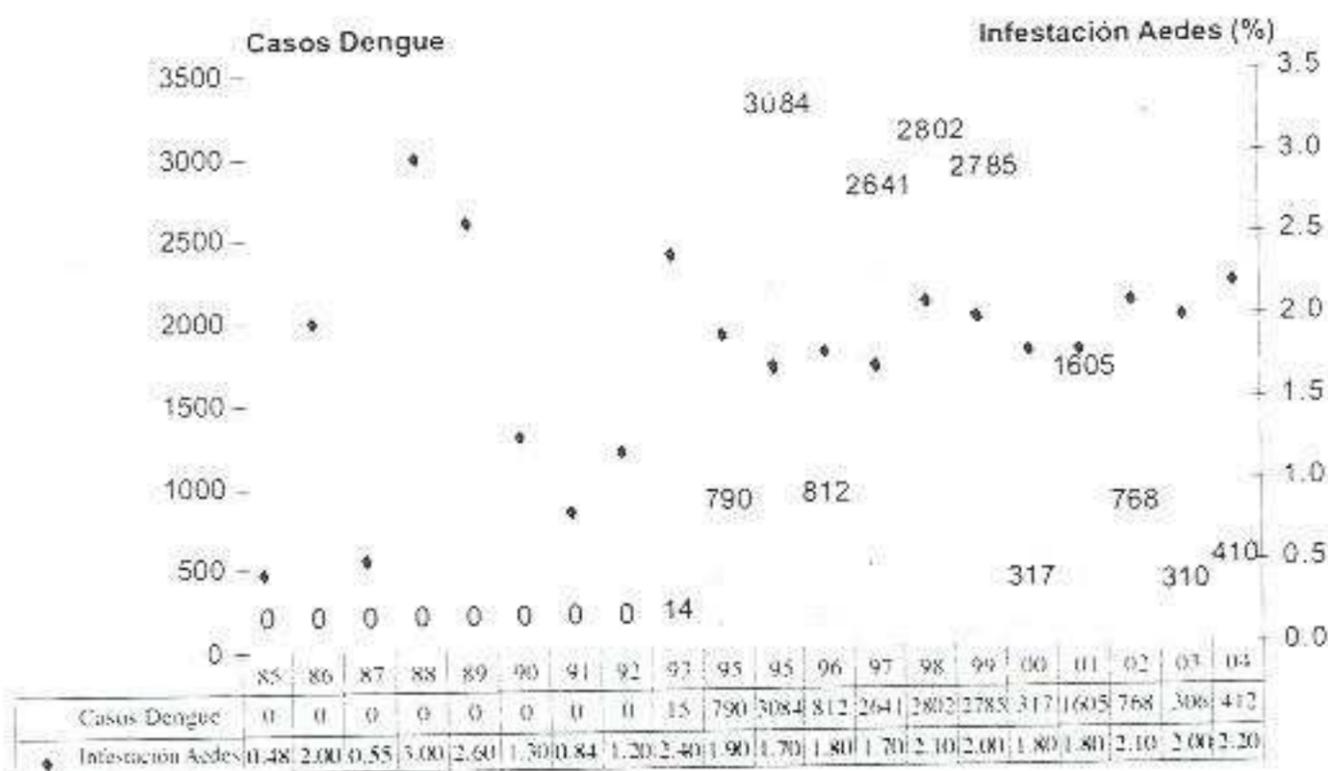
En 1995 se presenta otro brote epidémico en la República con 3,083 casos de dengue, se presentan los primeros casos y la primera defunción por dengue hemorrágico; la tasa de letalidad fue de 6.7%.<sup>14</sup> Ese año se cuadruplicó el número de países afectados por dengue.

Desde 1993 hasta el 2004 se notificaron en la República de Panamá 16,337 casos de dengue, 24 de ellos como dengue hemorrágico (0.15%).

Hasta el 2004 se mantuvo una baja incidencia y una baja letalidad por Dengue en Panamá, aunque todas las regiones de salud han sido afectadas. Los casos documentados habían afectado principalmente a los adultos del sexo femenino, y las provincias de Panamá Oeste, Panamá Metro, Los Santos, Herrera, San Miguelito y Chiriquí resultaron las regiones con mayores tasas de incidencia acumulada por dengue clásico.

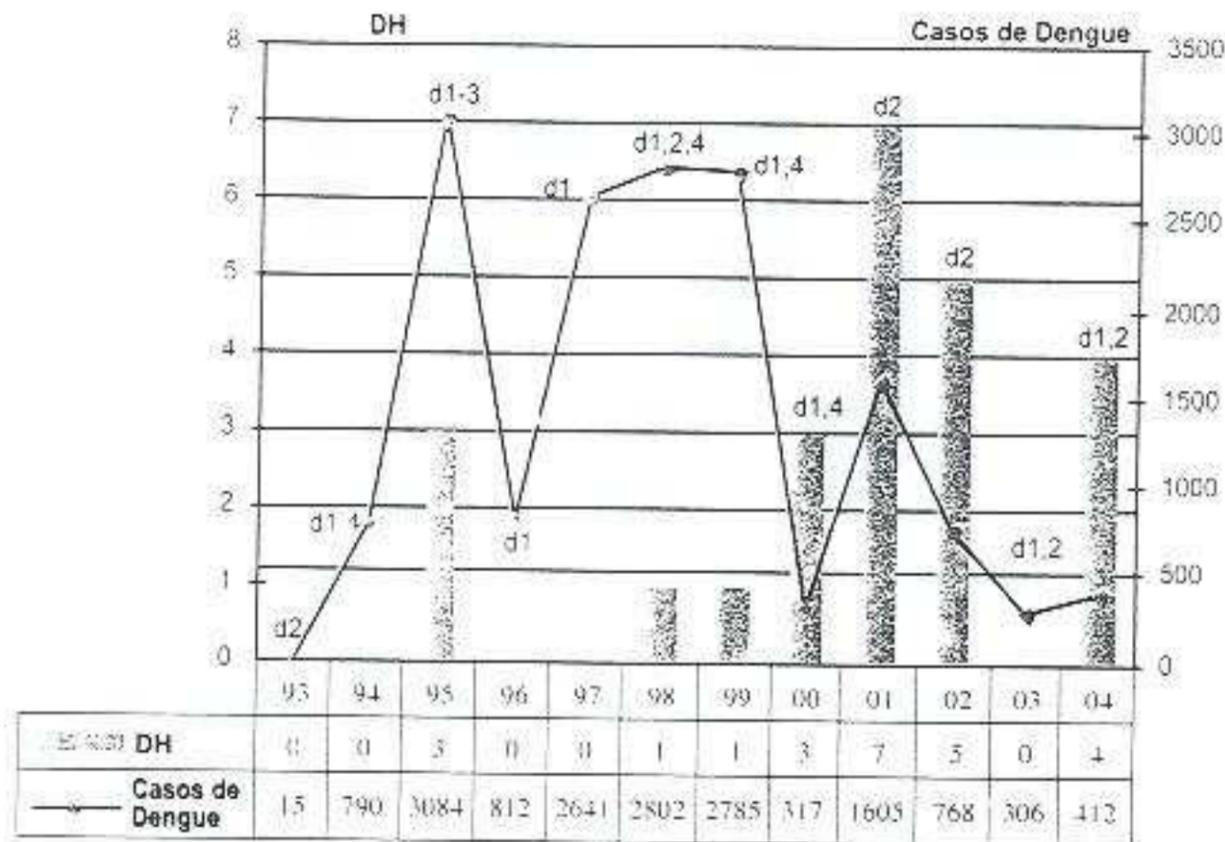
Los gráficos 1 y 2 presentan los serotipos de dengue circulantes, el porcentaje de infestación del Aedes y los casos de dengue y dengue hemorrágico que se han demostrado en Panamá hasta el año 2004.

**GRÁFICO 1**  
**CASOS DE DENGUE E INFESTACIÓN POR AEDES AEGYPTI**  
**PANAMA, 1993-2004**



1. Fuente: Dpto. de Control de Vectores, Dpto. de Vigilancia Epidemiológica (MINSAs).

**GRÁFICO 2**  
**CASOS DE DENGUE SEGÚN SEROTIPOS,**  
**PANAMA, 1993-2004**



2. Fuente: Dpto. de Vigilancia Epidemiológica (MINSAs). Laboratorio de Virología -ICGES

**CONCLUSIÓN**

Panamá, pese a ser un país de tránsito y de haber reportado y confirmado los 4 serotipos del virus, ha realizado esfuerzos para mantener niveles relativamente bajos de infestación del mosquito que se han traducido en una baja incidencia de la enfermedad en el período 1988-2004.

Esos esfuerzos de control del vector no se han observado en los países de Centroamérica y del Sur cercanos a Panamá.

**AGRADECIMIENTOS**

Sr. Julio Cisneros, Lic. Ilka Guerra, Sr. Audiberto Quiñónez. Virología Clínica-ICGES, Dpto. de Vigilancia Epidemiológica del MINSAs. Dpto. de Control de Vectores del MINSAs.

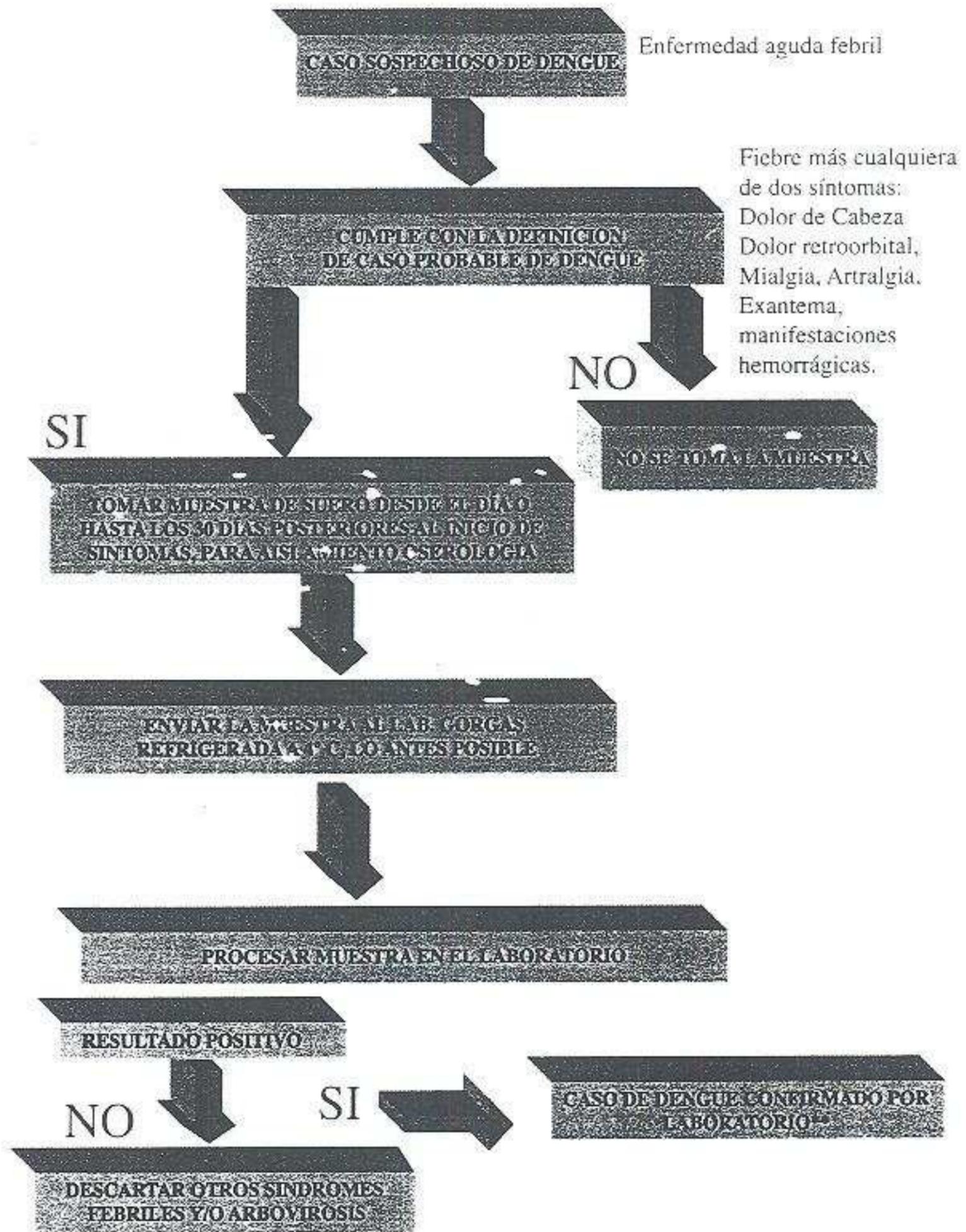
**ABSTRACT**

Dengue virus in all its forms (DF, DHF, DSS) is an important public health problem.

It is considered the most common vector-borne viral disease of humans. Currently, represents an emerging disease throughout tropical and subtropical regions becoming endemic to many Latin American countries over the last 25 years. The objective of this study is to describe the history of Dengue Virus in Panama, the laboratory techniques currently used to diagnosed it and the impact of this disease during the period 1988-2004. Moreover, this descriptive and retrospective study analyze the total of classic and hemorrhagic dengue cases since the implementation of the laboratory surveillance system in Panama and the dengue virus serotypes isolated during this period. Statistic data's were obtained from the Clinical Virology Laboratory of Gorgas Memorial Institute, the Vector Control and Epidemiologic Surveillance Department of the Panama Health Ministry.

CUADRO 2

ALGORITMO PARA LA TOMA DE MUESTRA Y PROCESAMIENTO SEROLÓGICO DE DENGUE



\*\*\* Los casos con una sintomatología similar al confirmado se notifican como nexos epidemiológicos.

## REFERENCIAS

1. Archivos Venezolanos de Medicina Tropical. 1998; Reintroducción del Dengue 3 en las Américas. 1994-1996.
2. Bayard, V. Cien Años de Vigilancia de Dengue - Fiebre Amarilla en Panamá: Lecciones Desaprendidas. II International Congress of Dengue and Yellow Fever. May 31th-June 3rd, 2004, Havana, Cuba.
3. Datos estadísticos. Dpto. de Control de Vectores del MINSA.
4. Datos estadísticos. Fuente: Dpto. de Vigilancia Epidemiológica del MINSA, Sección de Estadísticas.
5. Epidemiological Bulletin PAHO. Re-emergence of Dengue in the Americas. Vol. 18 N°2, July 1997.
6. Galindo P. El Laboratorio Conmemorativo Gorgas y la Fiebre Amarilla Selvática en Panamá (1949-1979). Revista Médica de Panamá. Sept. 1979 Vol N°4 Pág. 161, 163
7. Gubler D. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. Clinical Microbiology Reviews. 1998. p. 480-496
8. Guzman M., Kourí P. Advances in Dengue Diagnosis. Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology 1996. Vol. 3 N°6. p 621-627
9. Guzmán, M. et al. Predicción del serotipo del virus del dengue mediante respuesta de anticuerpos IgM. Revista Cubana de Medicina Tropical 2002; Vol.54, N° 2. p.113-117
10. Guzmán, M.; Vásquez S. Apuntes sobre el Diagnóstico de Laboratorio del Virus Dengue. Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí. Rev. Cubana Medicina Tropical 2002;54(3):180-88
11. Morbidity and Mortality Weekly Report, CDC. Dengue in the Americas, 1985, 1986. 35(47): 732-3.
12. Morbidity and Mortality Weekly Report, CDC. Internacional Notes Dengue Type 3 Infection-Nicaragua and Panama, October-November 1994. January 20, 1995/ 44(02): 21-24.
13. OPS. Boletín Epidemiológico. 2000. Vol. 21. N° 4. Dengue en Centroamérica. Las Epidemias del 2000.
14. Quiroz E., et al., Reemergencia del Dengue en Panamá, Revista Médica de Panamá 1996; 21
15. Quiroz, E.; Ortega, M. et al. Dengue en Panamá, 1993. Revista Cubana de Medicina Tropical 1997; 49(2): 86-93
16. Rodríguez, R. Estrategias para el control del dengue y del *Aedes aegypti* en las Américas. Rev. Cubana Medicina Tropical. 2002; 54(3):189-201.
17. Reeves, W., et al. Dengue en Centroamérica. Revista Médica de Panamá. Sept. 1979 Vol N°4 p 228-229.
18. Vásquez, M.; A Fábrega A., et al. Guía para el Diagnóstico, Manejo y Tratamiento del Paciente con Dengue Hemorrágico. MINSA. Panamá 1995.