

Presencia de anticuerpos IgG maternos anti dengue en un grupo de recién nacidos en Colima, México

Presence of maternal anti-dengue IgG antibodies in a group of newborns in Colima, México

Francisco Espinoza- Gómez*, Juan Fidel Osuna Ramos†, Oscar Alberto Newton- Sánchez*, Iván Delgado Enciso*, Miriam De La Cruz Ruiz*, Válery Melnikov*

Resumen

Las epidemias por dengue siguen siendo un problema prioritario de salud pública, sobre todo en los países tropicales. Particularmente la presencia del dengue hemorrágico o las formas graves de la enfermedad representan el mayor costo social y económico para las poblaciones afectadas. Este costo se multiplica cuando se trata de poblaciones de menor edad, como sucede en los países del sudeste asiático en donde las tasas de dengue grave son las más elevadas. Una posible explicación de este fenómeno radica en que una elevada proporción de madres sensibilizadas contra el dengue transfieren Inmunoglobulinas G (IgG) al feto, los cuales brindan una protección parcial contra el serotipo específico al que fueron expuestos, aunque esta inmunidad pasiva facilita que una infección secundaria sea más grave debido al fenómeno de captación de virus facilitada por anticuerpos. Con el fin de explorar la frecuencia con que se transfieren anticuerpos IgG anti dengue en una localidad hiperendémica como es Manzanillo, Colima, se analizó el suero de 66 recién nacidos (RN) y

de 144 madres, con una frecuencia de 24.4% y 18.4% respectivamente. La transferencia de anticuerpos IgG materno infantil fue mucho menor que la encontrada en Asia, lo que podría explicar porqué en México los RN y niños pequeños no son los más afectados por formas graves del dengue.

Palabras clave: dengue, anticuerpos IgG maternos, recién nacidos.

Abstract

Dengue epidemics remain as a priority public health problem especially in tropical countries. Mainly the presence of dengue hemorrhagic fever or other severe forms of the disease represent the greatest social and economic burdens to affected populations. These costs are even greater when dealing with younger populations, as occurs in Southeast Asian countries where rates of severe dengue are highest amongst newborns and little infants. One possible explanation for this phenomenon

* Facultad de Medicina, Universidad de Colima.

Correspondencia: Dr. Francisco Espinoza Gómez, Facultad de Medicina de la Universidad de Colima, Avenida Universidad 333, colonia las Víboras, Colima, Col. C.P. 28040; e mail: fespin@ucol.mx.

† Estudiante de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Sinaloa.

is that a high proportion of mothers sensitized against dengue transfers the immunoglobulin (IgG) antibodies to their products, which provide partial protection against the specific serotype that were exposed, but, on the other hand, this partial immunization induces a mechanism named antibody enhanced captation of the virus, which provoke the severe forms of dengue in the presence of secondary infection. In order to explore the frequency of transfer of anti-dengue IgG antibodies to newborns in a hyperendemic area such as Manzanillo, Colima, we analyzed the serum of 66 newborns and from 144 mothers, finding a frequency of 24.4% and 18.4% respectively, confirming the transfer of maternal IgG antibodies to child, although in a much smaller proportion than that found in Asia, which could explain why in Mexico, newborns and young children are not the most affected by the severe forms of dengue.

Key words: dengue, maternal IgG antibodies, newborns.

Introducción

El dengue es uno de los principales retos en materia de salud pública en los países tropicales. Año con año se repiten brotes epidémicos cada vez más extensos y la aparición de las formas graves del dengue, ya sea la tradicional fiebre hemorrágica o bien, el dengue grave, de acuerdo a la nueva clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).¹ En México, hasta la semana 33 del año 2010 se habían reportado 10,314 casos de dengue clásico y 2,755 de fiebre por dengue hemorrágico.²

Aunque no se conoce con precisión la fisiopatología del dengue hemorrágico, una hipótesis ampliamente aceptada es que existe un fenómeno llamado captación facilitada de virus mediada por anticuerpos.³ Esto es que una persona con inmunoglobulinas IgG

contra un serotipo determinado del dengue, desarrolla inmunidad permanente contra ese serotipo, pero no contra los demás serotipos, de tal manera que cuando se expone a un serotipo distinto al que originalmente se sensibilizó, estos anticuerpos actúan de manera paradójica facilitando la fagocitosis por células mononucleares, sitio primario de la replicación viral en el hombre, y la activación de cininas inflamatorias por parte de los macrófagos infectados, lo que deriva en una cascada de eventos que provocan escape de líquidos, salida de plaquetas y reacción inflamatoria sistémica, todo lo cual se traduce clínicamente en las formas graves del dengue, que van desde tendencia a los sangrados, hasta encefalitis, hepatitis o choque por dengue.⁴

En comunidades endémicas para la transmisión del dengue, muchas madres que han sido sensibilizadas por el virus, transfieren anticuerpos IgG al feto, con lo que les confieren cierta inmunidad parcial, al menos contra el serotipo al que pertenece la inmunoglobulina heredada; sin embargo, condiciona un riesgo de desarrollar las formas graves si el recién nacido se infecta con otro serotipo. En algunas comunidades del sudeste asiático donde la prevalencia de anticuerpos contra dengue alcanza niveles de hasta 95%, prácticamente todos los recién nacidos están bajo esta situación de riesgo y ello explicaría la elevada tasa de formas graves de dengue en niños pequeños.⁵

En cambio, en México la frecuencia de dengue grave en menores de 2 años es relativamente baja, posiblemente debido a que la transferencia de anticuerpos contra dengue de la madre al feto no sea tan elevada.

Con el fin de estimar la frecuencia con que se presenta esta transferencia de anticuerpos IgG anti dengue hacia recién nacidos en

una zona altamente endémica para el dengue en nuestro país, como es el estado de Colima, se realizó una encuesta en 66 recién nacidos a quienes se les determinó la presencia de anticuerpos IgG, así como de IgM y antígeno viral NS1 con el fin de corroborar la presencia de dengue agudo neonatal, en muestras de sangre de cordón umbilical.

Materiales y métodos

Se trata de un estudio transversal de seroprevención a través de un muestreo por aleatorización simple, realizado en el Hospital General de la ciudad de Manzanillo, Colima durante los meses de junio y julio de 2010. En el cual se obtuvieron 66 muestras de cordón umbilical en recién nacidos. La sangre obtenida se centrifugó a 3500 rpm durante 5 minutos y el suero se analizó de manera inmediata mediante Inmunocromatografía rápida que permite la identificación de anticuerpos de tipo IgM e IgG.

El juego de reactivos utilizado permite además la detección de antígeno viral NS1 específico para dengue. Las muestras fueron procesadas siguiendo las especificaciones de 2 pruebas rápidas distintas (Dengue Duo Casette: PanBio, Melbourne Australia ® y One Step Dengue NS1 Ag and IgG/IgM test, labs SD- Bioline, Korea ®).

En estas pruebas rápidas se coloca una pequeña cantidad de suero (entre 200 y 500 μ l) en el pozo de prueba y se agrega un diluyente que permite la difusión del mismo a través de una tira impregnada con los antígenos blanco, previamente depositados en forma de bandas. Mediante una reacción con oro coloidal, los anticuerpos presentes en el suero se adhieren al antígeno generando una tinción violeta en las bandas de prueba,

mientras que una banda con antígenos blanco se utiliza como control que valida la prueba. La sensibilidad de estas pruebas para la detección de IgG es de 60%, mientras que su especificidad es de 100%.⁶

El análisis estadístico implicó la estimación de tasas con sus respectivos intervalos de confianza a 95%, así como una prueba de ji-cuadrada para homogeneidad. Para ello se utilizó el programa EPIDAT 3.2 de la Organización Panamericana de la Salud.⁷

Resultados

De las 66 muestras recolectadas, 18 resultaron positivas a IgG con el método Dengue Duo Casette y 20 con el producto SD Bioline. Para fines de confiabilidad, se consideraron positivos a IgG solamente aquellos casos con ambas pruebas positivas, que en total fueron 16: Valor promedio = 24.24% con un IC a 95% de 13.62 a 34.85%. Solamente un suero fue reactivo a IgM y ningún suero a NS1. Ninguno de los RN ni de sus madres tuvo cuadro clínico sugestivo de dengue.

Con el fin de comparar la posible prevalencia de anticuerpos anti dengue en las madres, se tomó como referencia un grupo de mujeres en edad fértil (entre 17 y 45 años), residentes del municipio de Manzanillo y que fueron muestreadas aleatoriamente en un estudio realizado un año antes. En este trabajo se obtuvieron 114 muestras, las cuales fueron procesadas y analizadas de manera similar a la arriba descrita y con los mismos reactivos. De las 114 mujeres, 21 resultaron positivas a IgG: prevalencia puntual de 18.42% (IC: 11.12 a 25.64%). No se encontró evidencia estadística de que las muestras de los RN y las mujeres en edad fértil fueran heterogéneas ($\chi^2 = 1.44$, $p = 0.22$), como se muestra en la Figura 1.

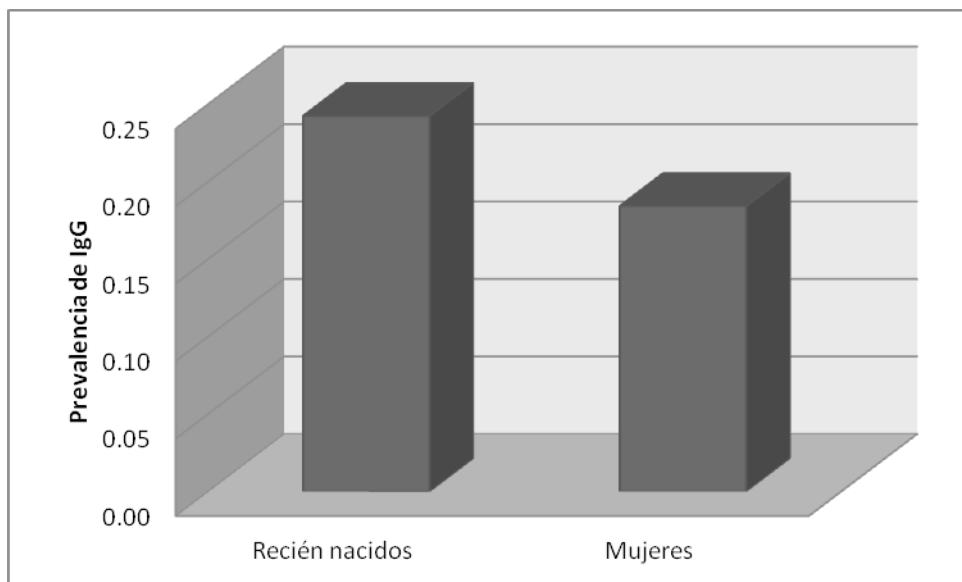


Figura 1. Comparación entre tasas de IgG anti dengue de 66 recién nacidos de este estudio y datos de 144 mujeres en edad fértil del año 2009. Prueba de homogeneidad: $\chi^2 = 1.44$, $p = 0.22$.

Discusión

La prevalencia de anticuerpos IgG en los recién nacidos de 24.4% resulta claramente más baja que la encontrada en los países asiáticos⁵. Esto indica una elevada tasa de transferencia materna de IgG hacia los fetos, no se encontró evidencia estadística de heterogeneidad entre la seropositividad a IgG anti dengue de los RN y las mujeres en edad fértil.

Las grandes diferencias al comparar estos datos con los de los países asiáticos bien podría explicar porqué en nuestro país no es frecuente la aparición de casos graves de dengue en recién nacidos y lactantes menores. La relativamente baja frecuencia de anticuerpos en las madres podría deberse a que en México la aparición del dengue sea un fenómeno mucho más reciente que en el sudeste asiático y cabe esperar que en los próximos años esta cifra se incremente, aún con la aplicación de medidas preventivas actuales. O bien, cabe suponer que en Latinoamérica las medidas de control han

sido históricamente más eficientes y ello ha provocado tasas relativamente bajas de prevalencia de anticuerpos contra el dengue.

Esto también podría explicar porqué en México y en general en América Latina, los grupos de edad más afectados son los jóvenes, quienes presentan la mayor tasa de exposición a la picadura del vector y presentan baja inmunidad de grupo, en contraste con los países asiáticos en donde el grupo más vulnerable para las formas graves de dengue es el de niños pequeños.⁸

Estos hallazgos, lejos de tranquilizar, obligan a tener una mayor aplicación en la toma de medidas preventivas contra el dengue, antes de que haya tasas mayores de mujeres en edad fértil que transfieran anticuerpos a los recién nacidos y que éstos queden expuestos a las formas graves de la enfermedad.

Conclusión

Se encontró una frecuencias del 18.42% (11.12 a 25.64%) de anticuerpos maternos IgG anti dengue en recién nacidos.

Referencias

1. WHO. Strengthening implementation of the global strategy for dengue fever/dengue hemorrhagic fever, prevention and control. WHO/CDS/(DEN)/1C/2000.1. Geneva 18-20 October 1999.
2. Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica. (2010). Información preliminar, semana 33. Disponible en: <http://www.dgepi.salud.gob.mx/boletin/2010/sem33/pdf/cua7.1.pdf>
3. Halstead SB. Epidemiology of dengue and dengue hemorrhagic fever. In Gubler DJ, Kuno G, eds. *Dengue and dengue hemorrhagic fever*. Wallingford, UK: CAB International, 1997:1-22.
4. Rigau PJG, Clark GG, Gubler DJ, Reiter P, Sanders EJ, Edwards J, Vorndam AV. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Lancet* 1998; 352 (9132): 971-977.
5. Pengsa K, Limkittikul K, Yoksan S, Wisetsing P, Sabchareon A. Dengue antibody in Thai children from maternally transferred antibody to acquired infection. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30(10):897-900.
6. Groen G, Koraka P, Velzing J, Copra C, Osterhaus ADM. Evaluation of six Immunoassays for detection of dengue virus-specific Immunoglobulin M and G antibodies. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000; 7: 867-871
7. Xunta de Galicia y Organización Panamericana de la Salud. Programa para análisis epidemiológico de datos tabulados, EPIDAT versión 3.1. OPS-OMS, Washington DC, USA; 2002.
8. Ithuriz RE, Gubler DJ, del Castillo JB. Dengue and dengue hemorrhagic fever in Latin America and the Caribbean. *Infect Dis Clin North Am* 2000; 14(1):121-40.