Artículo

CORRELACIÓN DE LA RESPUESTA DE *Aedes aegypti* (LINNAEUS, 1762) AL INSECTICIDA ORGANOFOSFORADO MALATHIÓN CON LA INCIDENCIA Y LA MORTALIDAD DE DENGUE EN CINCO ESTADOS DE VENEZUELA. 1995

Correlation in the response *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) vs. organophosphorous insecticide Malathion^(R) and the Incidence and Mortality in Dengue in five States of Venezuela. 1995.

José Luis Pérez M¹

RESUMEN

La presente investigación corresponde a un estudio ecológico o correlacional cuyo objetivo fue medir la asociación de los grados de resistencia en fase larvaria de *Ae. aegypti* vector principal del Dengue en Venezuela, al insecticida organofosforado malathión, con la incidencia y mortalidad por Dengue en cinco (5) estados de Venezuela. Los datos calculados sobre Concentración Letal (CL_{50}) y Factor de Resistencia (FR_{50}) se utilizaron como variables que se presume influyen en la incidencia y mortalidad por Dengue. La correlación de los parámetros de resistencia indicados y la enfermedad por dengue se realizó a través del método de regresión lineal simple; para medir la correlación individual de cada factor e índice de morbi - mortalidad, se usaron los coeficientes de correlación y determinación simple. Posteriormente, se incluyeron todos los Factores de Resistencia (FR_{50}) y se determinó la correlación múltiple con cada uno de los índices de morbi - mortalidad por dengue; los resultados demostraron que existen asociaciones entre las respuestas del vector al malathión en Venezuela. El factor de resistencia 50 (FR_{50}) se encontró asociado a fiebre dengue, dengue hemorrágico y mortalidad, el cual fue estadísticamente significativo con fiebre dengue y mortalidad más no para dengue hemorrágico. Al utilizar los modelos de regresión lineal y Poisson varía el aumento y la disminución de la incidencia y mortalidad por cada unidad de cambio en el factor de resistencia 50 (FR_{50}). La concentración letal 50 (CL_{50}) se encontró asociada con fiebre dengue, dengue hemorrágico y mortalidad y resultó estadísticamente significativo para fiebre dengue y mortalidad más no para dengue hemorrágico. Al utilizar los modelos de regresión lineal y poisson corregidos, varía el aumento y la disminución de la incidencia y la mortalidad, por cada unidad de cambio en la concentración letal 50 (CL_{50}). Estos resultados ofrecen una nueva modalidad referencial de análisis por medio de la cual se podrá predecir posibles aumentos en la incidencia de enfermedades metaxénicas, priorizando las acciones de control de vectores.

PALABRAS CLAVES: Dengue, Dengue Hemorrágico, Control de Vectores, Resistencia a Insecticidas, Mortalidad por Dengue.

ABSTRACT

The present research concerns an ecological or correlational study aimed to measure the association of degrees of resistance of the larval phase of *Aedes aegypti* (main vector of Dengue in Venezuela) in front of Malathion^(R) (an organophosphoroate insecticide) and Dengue incidence and mortality in five states of Venezuela. Data calculated on lethal concentration (CL_{50}) and resistance factor (FR_{50}) were used as variables presumably influential on Dengue incidence and mortality. Correlation of the indicated parameters of resistance and Dengue disease were performed through simple lineal regression method. To measure the individual correlation of each factor and index of morbi-mortality correlation coefficients and a simple determination was performed. Subsequently, every resistance factor was included (FR_{50}) and multiple correlation was determine on each morbidity and mortality dengue index. Results achieved demonstrated an association between the responses of the vector toward Malathion^(R) in Venezuela. Resistance factor 50 (FR_{50}), was found to be associated to dengue fever, hemorrhagic dengue and mortality, as being statistically significant for dengue fever and mortality while not for hemorrhagic dengue. When lineal regression and poisson tests were applied, there is a variation of values and the decrease of incidence and mortality for each unit of variation in resistance factor 50 (FR_{50}). Lethal concentration 50 (CL_{50}), appears to be associated with dengue fever, hemorrhagic dengue and mortality and appears statistically significant as for as dengue and mortality concerns while not the same for hemorrhagic dengue. When corrected lineal regression and Poisson models were used, increase and decrease of incidence and mortality show an apparent variation in relation with lethal concentrations 50 (CL_{50}). These results offer a new referential mode of analysis through which predict possible increases in incidence of methaxenic diseases, thus prioritizing vector control actions.

KEY WORD: Dengue; Hemorrhagic Dengue; Vector Control; Insecticide resistance; Dengue Mortality

¹Médico Cirujano. Dirección de Salud Ambiental, Ministerio de Salud. Maracay, Venezuela.
Correspondencia: joseluispm1@yahoo.com

INTRODUCCIÓN

El dengue es una enfermedad aguda caracterizada por fiebre, cefalea, mialgia, artralgia, anorexia y erupción, de comienzo repentino causada por un flavivirus y transmitida por un vector *Ae. aegypti*. Se distinguen dos formas de la enfermedad: el dengue clásico ó fiebre dengue y el dengue hemorrágico (1).

En muchos países del mundo la población ha sufrido dengue, en sus dos formas, cada año se reportan alrededor de 50 millones de casos de ambos tipos de dengue, con un aproximado de 500.000 hospitalizaciones y 20.000 defunciones. Alrededor del 95% de los casos de dengue se presenta en menores de 20 años y las tasas de ataque llegan a 64 por 1.000 habitantes (2). Además de sus altos costos, las epidemias de dengue tienen un efecto negativo importante en el desarrollo socioeconómico de los países afectados.

En las Américas la mayor densidad se ha encontrado en áreas urbanas y suburbanas, sin embargo se ha dado el caso de transmisión en *Ae* del subgénero *Stegomyia*, *Ae. albopictus* y el grupo del *Ae. scutellaris* generando casos de dengue con clínicas más acentuadas (1).

La primera epidemia de fiebre hemorrágica del dengue (FHD) en este hemisferio ocurrió en Cuba en 1981, en la misma década, brotes esporádicos de FHD fueron reportados en países como Brasil, Colombia, El Salvador y Puerto Rico (3).

En Venezuela, la primera mención de dengue se remonta al año de 1828, cuando una epidemia azotó a Caracas. Luego aparecen reportes muy esporádicos de la casuística de dengue en el país. A partir de la década de los años 50, la morbilidad reportada muestra grandes oscilaciones hasta llegar a finales de 1989, cuando ocurre una gran epidemia, después de la cual la enfermedad ha permanecido endémica hasta el presente. (4, 5)

Desde 1989 se han sucedido epidemias de dengue y dengue hemorrágico en Venezuela con un total acumulado de 37.586 casos en 1999 (6). Para el año 2005 hasta la semana epidemiológica N° 46, se han registrado 37.284 casos (7).

La vigilancia, concebida como un conjunto de acciones que confieren capacidad predictiva respecto a la ocurrencia de una epidemia de dengue, implica un alto grado de compromiso y la participación multidisciplinaria

para que no ocurra, o que sea lo menos grave posible. Este sistema debe incluir actividades de vigilancia clínica, serológica, virológica, entomológica y de viajeros; conjuntamente con la participación activa de los individuos y la acción organizada de las comunidades, deben constituir la base de todo programa de control y prevención del dengue, aún conscientes de las limitaciones socio - económicas que nuestra población padece y que hacen difícil cumplir con las normas de higiene y prevención (8). Las actividades de control del vector han sido gestadas en el concepto de control integrado, considerando las campañas de saneamiento y educación sanitaria como prioridad, a fin de lograr la participación autónoma de la comunidad en la eliminación de criaderos positivos y potenciales de *Ae. aegypti*. No obstante, el uso prolongado por más de 10 años de malathión, para interrumpir la transmisión, ha creado problemas de resistencia en este vector que ha desarrollado mecanismos de defensa y en consecuencia ha provocado que se establezca una barrera para su control.

Ha sido sustentado por diferentes autores que la evolución de la resistencia en una población de insectos vectores va a depender de la existencia de una potencialidad genética, la cual está determinada por factores, como la frecuencia de genes de resistencia, el carácter dominante de los genes de resistencia y la presión de selección. De igual forma, hay que tener en cuenta las influencias ecológicas, tales como el aislamiento geográfico y el potencial reproductor de la población de insectos (9).

La resistencia a una gran variedad de insecticidas, tales como organoclorados, organofosforados, carbamatos y piretroides, ha sido el principal obstáculo, que enfrentan los programas de control de insectos vectores que dependen del uso de productos químicos, como arma principal para el control de las enfermedades endémicas. En el caso de la especie *Ae. aegypti*, la misma ha sido el blanco de la utilización de una gran variedad de insecticidas a gran escala en varios países del mundo (9).

En efecto, la lucha antivectorial basada en el uso de insecticidas químicos, en la mayoría de los casos, ha constituido la herramienta más poderosa y de uso más extendido para controlar las enfermedades metaxénicas. Por ello, la aplicación sistemática e indiscriminada de estos plaguicidas ha ocasionado la aparición, propagación e incremento constante de la resistencia,

así como la destrucción de la fauna benéfica. En otro campo de investigación es bien sabido los innumerables reportes sobre la presencia de residuos tóxicos en productos alimenticios.

En este contexto se planteo un estudio ecológico o correlacional para determinar la asociación de los niveles de susceptibilidad o resistencia de las larvas de *Ae. aegypti* al malathion, con la incidencia y mortalidad de dengue en los Estados Aragua, Barinas, Lara, Miranda y Táchira de Venezuela.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para establecer la correlación entre los factores de resistencia y los indicadores de la enfermedad, se usó un modelo de regresión lineal simple, con el propósito de medir la correlación individual de cada factor con la incidencia de la morbilidad o la incidencia de la mortalidad por dengue; para ello se utilizaron los coeficientes de correlación y determinación simple. Se determinaron los intervalos de confianza para los coeficientes de correlación y determinación, estableciendo un nivel de confianza del 95% ($p = 0,05$); y mediante las pruebas Chi cuadrado y t de Student, se comprobó su significancia estadística.

Los datos de resistencia, fueron Concentración Letal (CL_{50}) y Factor de Resistencia (FR_{50}), que correspondían a los reportados por Molina de Fernández *et al*, 1995, utilizados como factores que se presume influyen en la incidencia y en la mortalidad por dengue, por lo que constituyen las variables predictoras o independientes. Por su parte la incidencia y mortalidad por dengue fueron las variables dependientes.

Se calculó la pendiente y el coeficiente Beta de cada factor de resistencia para la incidencia de morbi-mortalidad por dengue. Los intervalos de confianza al 95% de los coeficientes Beta y su significancia estadística se calcularon usando los paquetes de computación estadísticos GLIM4, y Epi Info V- 6.

Los intervalos de confianza se obtuvieron empleando los paquetes estadísticos antes mencionados al igual que el estimado del coeficiente β_1 con su correspondiente error estándar (ES) luego se calculó el estimador puntual del riesgo relativo (RR): exponencial (β_1), cuya formula es la siguiente:

$$\text{Estimador puntual: } \{\exp(\beta_1)-1\} * 100 = (RR-1) * 100$$

$$\text{Límite inferior: del RR al 95\%: } \{\exp(\beta_1-K * s.e.-1)\} * 100 = \{RR-1\} * 100$$

$$\text{Límite Superior: del RR al 95\%: } \{\exp(\beta_1+K * s.e.-1)\} * 100 = \{RR+1\} * 100$$

El modelo de regresión lineal simple, describe las tendencias de las tasas a diferentes factores de resistencia y concentración letal cuya fórmula es:

$$\text{Tasa} = \beta_0 + \beta_1 * FR_{50}$$

Donde: Tasa = {casos/población} * 100.000 hab.

El modelo de regresión de Poisson describe los cambios en la incidencia a diferentes factores de resistencia (FR_{50}) y concentración letal (CL_{50}) siendo su fórmula:

$$\text{Casos} = \text{Población} * \exp(\beta_0 + \beta_1) * FR_{50}$$

Este modelo se corrige cuando existen problemas de sobredispersión. Para su corrección se estima el coeficiente de dispersión utilizado en los modelos lineales generalizados a través de la siguiente expresión:

$$\phi = \text{deviance del modelo actual} / \text{grados de libertad}$$

Esta corrección afecta los errores estándar (s.e) de los coeficientes estimados por lo que la significancia puede ser afectada en ciertas situaciones.

Para la morbilidad y mortalidad por Dengue, los datos epidemiológicos fueron obtenidos de la Dirección de Epidemiología a nivel central. Esta información fue tabulada y analizada semanalmente, estableciéndose la condición de endemidad o de epidemidad para el seguimiento y análisis del comportamiento epidemiológico de los síndromes febriles y las virosis.

En cuanto a la susceptibilidad al insecticida malathion en cepas de *Ae. aegypti* en los cinco estados seleccionados, los datos sobre CL_{50} y FR_{50} fueron obtenidos de la publicación de Molina *et al*, (1995). titulada "Estudio de la susceptibilidad a insecticidas organofosforados y piretroides en cepas de *Ae. aegypti* de cinco estados de Venezuela" (10).

RESULTADOS

Para explicar la incidencia de dengue total a través del factor de resistencia (FR_{50}) (de *Aedes aegypti* a malathión), se aplicó:

- 1) En el modelo de Poisson el pseudo- R^2
 - 2) El modelo Lineal Tasa = $\beta_0 + \beta_1 * FR_{50}$ donde la tasa = {casos/población} * 100.000 hab.
 - 3) El modelo de Poisson. Casos = Población *exp ($\beta_0 + \beta_1 * FR_{50}$)
- Nota: Dengue total = Dengue clásico + Dengue Hemorrágico

Tabla 1

Aplicación de los Modelos de Regresión Lineal y Poisson para la incidencia de dengue total a través del factor de resistencia (FR_{50}) de *Aedes aegypti* a malathion, en cinco estados de Venezuela, año1995.

Características	Modelo Lineal (2)	Modelo de Poisson (3)	Modelo de Poisson Corregido (3)
Intercepto, β_0 (error estandar)	13.55 (0.8808)	-6.496 (0.01395)	-6.496 (0.02044)
Pendiente, β_1 (error estandar)	2.906 (0.1914)	0.1157 (0.003332)	0.1157 (0.004882)
Coefficiente de determinación ⁽¹⁾ R^2 x 100	98.67%	99.65%	99.65%
Evaluación $H_0: \beta_1 = 0$ error estandar y significancia estadística	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Deviance (grados de libertad)	3.8711 (3)	6.4400 (3)	3.0000 (3)

Para explicar la incidencia de dengue total a través de la concentración letal (CL_{50}) de *Aedes aegypti* a malati6n se aplic6:

- 1) En el modelo de Poisson el pseudo- R^2
- 2) El modelo Lineal Tasa = $\beta_0 + \beta_1 * CL_{50}$ donde la tasa = {casos/poblaci6n} * 200.000 hab.
- 3) El modelo de Poisson Casos = Poblaci6n *exp ($\beta_0 + \beta_1 * CL_{50}$) Nota: Dengue total = Dengue cl6sico + Dengue Hemorr6gico

Tabla 2

Aplicaci6n de los Modelos de Regresi6n Lineal y Poisson para la incidencia de dengue total a trav6s de la concentraci6n letal (CL_{50}) de *Aedes aegypti* a malathion, en cinco estados de Venezuela, a6o 1995.

Características	Modelo Lineal (2)	Modelo de Poisson (3)	Modelo de Poisson Corregido (3)
Intercepto, β_0 (error estandar)	13.55 (0.8808)	-6.496 (0.01395)	-6.496 (0.02044)
Pendiente, β_1 (error estandar)	0.5813 (0.03828)	0.02313 (0.0006664)	0.02313 (0.0009763)
Coefficiente de determinaci6n ⁽¹⁾ R^2 x 100	98.67%	99.65%	99.65%
Evaluaci6n $H_0: \beta_1 = 0$ error estandar y significancia estadística	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Deviance (grados de libertad)	3.8711 (3)	6.4400 (3)	3.0000 (3)

Para explicar la incidencia del dengue clásico a través del factor de resistencia de *Aedes aegypti* a malathión (CL_{50}) se aplicó;

- 1) En el modelo de Poisson, el pseudo- R^2
 - 2) El modelo Lineal Tasa = $\beta_0 + \beta_1 * FR_{50}$ donde la tasa = {casos/población} * 100.000 hab.
 - 3) El modelo de Poisson. Casos = Población *exp ($\beta_0 + \beta_1 * FR_{50}$)
- Nota: Dengue total = Dengue clásico + Dengue Hemorrágico

Tabla 3

Aplicación de los Modelos de Regresión Lineal y Poisson para explicar la incidencia de dengue clásico a través del factor de resistencia (FR_{50}) de *Aedes aegypti* a malathion, en cinco estados de Venezuela, año 1995.

Características	Modelo Lineal (2)	Modelo de Poisson (3)	Modelo de Poisson Corregido (3)
Intercepto, β_0 (error estandar)	9.842 (2.722)	-6.712 (0.01551)	-6.712 (0.1097)
Pendiente, β_1 (error estandar)	2.752 (0.5913)	0.1183 (0.003689)	0.1183 (0.02609)
Coefficiente de determinación ⁽¹⁾ $R^2 \times 100$	98.68%	99.64%	99.64%
Evaluación $H_0: \beta_1 = 0$ error estandar y significancia estadística	<0.0058	<0.0001	<0.0001
Deviance (grados de libertad)	36.959 (3)	150.11 (3)	3.0000 (3)

Para explicar la incidencia del dengue clásico a través de la concentración letal de *Aedes aegypti* a malathión (CL_{50}) se aplicó;

- 1) En el modelo de Poisson el pseudo- R^2
- 2) El modelo Lineal Tasa = $\beta_0 + \beta_1 * CL_{50}$ donde la tasa = {casos/población} * 200.000 hab.
- 3) El modelo de Poisson Casos = Población *exp ($\beta_0 + \beta_1 * CL_{50}$)

Tabla 4

Aplicación de los Modelos de Regresión Lineal y Poisson para explicar la incidencia de dengue clásico a través de la concentración letal (CL_{50}) de *Aedes aegypti* a malathion, en cinco estados de Venezuela, año 1995.

Características	Modelo Lineal (2)	Modelo de Poisson (3)	Modelo de Poisson Corregido (3)
Intercepto, β_0 (error estandar)	9.842 (2.722)	-6.712 (0.01551)	-6.712 (0.1097)
Pendiente, β_1 (error estandar)	0.5504 (0.1183)	0.02365 (0.0007377)	0.02365 (0.005219)
Coefficiente de determinación ⁽¹⁾ $R^2 \times 100$	98.68%	99.64%	99.64%
Evaluación $H_0: \beta_1 = 0$ error estandar y significancia estadística	<0.0058	<0.0001	<0.0001
Deviance (grados de libertad)	36.959 (3)	150.11 (3)	3.0000 (3)

Para explicar la incidencia del dengue hemorragico a través del factor de resistencia (FR_{50}) de *Ae. aegypti* al malathión se aplicó;

- 1) En el modelo de Poisson el pseudo- R^2
- 2) El modelo Lineal Tasa = $\beta_0 + \beta_1 * FR_{50}$ donde la tasa = { casos/población } * 1.000.000 hab.
- 3) El modelo de Poisson Casos = Población *exp ($\beta_0 + \beta_1 * FR_{50}$)

Tabla 5

Aplicación de los Modelos de Regresión Lineal y Poisson para explicar la incidencia de dengue hemorrágico a través del factor de resistencia(FR_{50}) de *Aedes aegypti* a malathion, en cinco estados de Venezuela, año 1995.

Características	Modelo Lineal (2)	Modelo de Poisson (3)	Modelo de Poisson Corregido (3)
Intercepto, β_0 (error estandar)	3.283 (1.579)	-8.234 (0.03342)	-8.234 (0.3723)
	0.1922 (0.3430)	0.1102 (0.008047)	0.1102 (0.08963)
Pendiente, β_1 (error estandar)	70.88%	99.27%	99.27%
Coefficiente de determinación ⁽¹⁾ $R^2 \times 100$	>0.10	<0.0001	>0.10
Evaluación Ho: $\beta_1 = 0$			
Error estandar y significancia estadística	12.435 (3)	372.23 (3)	3.0000 (3)
Deviance (grados de libertad)			

Para explicar la incidencia del dengue hemorragico a través de la concentración letal (CL_{50}) de *Ae. aegypti* al malathión se aplicó;

- 1) En el modelo de Poisson se utilizó el pseudo- R^2
- 2) El modelo Lineal Tasa = $\beta_0 + \beta_1 * CL_{50}$ donde la tasa = { casos/población } * 1.000.000 hab.
- 3) El modelo de Poisson Casos = Población *exp ($\beta_0 + \beta_1 * CL_{50}$)

Tabla 6

Aplicación de los Modelos de Regresión Lineal y Poisson para explicar la incidencia de dengue hemorrágico a través de la concentración letal (CL_{50}) de *Aedes aegypti* a malathion, en cinco estados de Venezuela, año 1995.

Características	Modelo Lineal (2)	Modelo de Poisson (3)	Modelo de Poisson Corregido (3)
Intercepto, β_0 (error estandar)	3283 (1.579)	-8.234 (0.03342)	-8.234 (0.3723)
Pendiente, β_1 (error estandar)	0.03844 (0.06860)	0.02203 (0.001609)	0.02203 (1.01793)
Coefficiente de determinación ⁽¹⁾ $R^2 \times 100$	70.88%	99.27%	99.27%
Evaluación Ho: $\beta_1 = 0$	>0.10	<0.0001	>0.10
Error estandar y significancia estadística			
Deviance (grados de libertad)	12.435 (3)	372.23 (3)	3.0000 (3)

Para explicar la mortalidad por dengue a través del factor de resistencia (FR_{50}) de *Ae. aegypti* al malathión, se aplicó;

- 1) En el modelo de Poisson se utilizó el pseudo- R^2
- 2) El modelo Lineal Tasa = $\beta_0 + \beta_1 * FR_{50}$ donde la tasa = { casos/población } * 1.000.000 hab.
- 3) El modelo de Poisson Casos = Población *exp ($\beta_0 + \beta_1 * FR_{50}$)

Tabla 7

Aplicación de los Modelos de Regresión Lineal y Poisson para explicar la mortalidad por dengue a través del factor de resistencia (FR_{50}) de *Aedes aegypti* a malathion, en cinco estados de Venezuela, año 1995.

Características	Modelo Lineal (2)	Modelo de Poisson (3)	Modelo de Poisson Corregido (3)
Intercepto, β_0 (error estandar)	4.744 (0.8643)	-11.72 (0.3570)	-11.72 (0.2116)
Pendiente, β_1 (error estandar)	-0.7123 (0.1878)	-0.6121 (0.2383)	-0.6121 (0.1412)
Coefficiente de determinación ⁽¹⁾ $R^2 \times 100$	81.48%	70.56%	70.56%
Evaluación $H_0: \beta_1 = 0$ error estandar y significancia estadística	<0.0119	<0.0004	<0.0001
Deviance (grados de libertad)	3.7268 (3)	1.0536 (3)	3.0000 (3)

Para explicar la mortalidad por dengue a través de la concentración letal (CL_{50}) de *Ae. aegypti* al malathión, se aplicó;

- 1) En el modelo de Poisson el pseudo- R^2
- 2) El modelo Lineal Tasa = $\beta_0 + \beta_1 * CL_{50}$ donde la tasa = { casos/población } * 1.000.000 hab.
- 3) El modelo de Poisson Casos = Población *exp ($\beta_0 + \beta_1 * CL_{50}$)

Tabla 8

Aplicación de los Modelos de Regresión Lineal y Poisson para explicar la mortalidad por dengue a través de la concentración letal (CL_{50}) de *Aedes aegypti* a malathion, en cinco estados de Venezuela, año 1995.

Características	Modelo Lineal (2)	Modelo de Poisson (3)	Modelo de Poisson Corregido (3)
Intercepto, β_0 (error estandar)	4.744 (0.8643)	-11.72 (0.3570)	-11.72 (0.2116)
Pendiente, β_1 (error estandar)	-0.1425 (0.03756)	-0.1224 (0.4765)	-0.1224 (0.02824)
Coefficiente de determinación ⁽¹⁾ $R^2 \times 100$	81.48%	70.56%	70.56%
Evaluación $H_0: \beta_1 = 0$ error estandar y significancia estadística	<0.0119	<0.0004	<0.0001
Deviance (grados de libertad)	3.7268 (3)	1.0536 (3)	3.0000 (3)

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos demuestran que existe una fuerte asociación y una significancia estadística entre la respuesta de *Ae. aegypti* al malathión con la incidencia y mortalidad por dengue en Venezuela estimando que la magnitud del factor de resistencia, con una concentración de 50 (FR_{50}), podría explicar un 98.7% de variabilidad de la incidencia de dengue total. (Tabla 1). Esta correlación fue estadísticamente significativa ($P < 0.0001$). El modelo lineal estima que por cada unidad de cambio en el factor de resistencia 50 (FR_{50}) la incidencia promedio aumenta tres casos de dengue total por cada 100.000 habitantes, mientras que el modelo de Poisson corregido estimó un 12% de aumento en la incidencia de dengue total por cada unidad de cambio en el factor de resistencia 50 (FR_{50}). La magnitud de la concentración letal 50 (CL_{50}) podría explicar un 98.7% por la variabilidad de la incidencia de dengue total. Esta correlación fue estadísticamente significativa ($P < 0.0001$). El modelo lineal estima que por cada unidad de cambio en la concentración letal 50 (CL_{50}) la incidencia promedio aumenta 0.58 (< 1) casos de dengue total por cada 100.000 habitantes, es decir, aproximadamente un caso por cada 200.000 habitantes. En el modelo de Poisson corregido se estimó un 2.3% de aumento en la incidencia de dengue total por cada unidad de cambio en la concentración letal 50 (Tabla 2).

La magnitud del factor de resistencia con una concentración de 50 (FR_{50}) podría explicar un 98.7% de variabilidad de la incidencia de dengue clásico. Esta correlación fue estadísticamente significativa ($P < 0.0058$). El modelo lineal estima que por cada unidad de cambio en el factor de resistencia 50 (FR_{50}) la incidencia promedio aumenta 2.75 casos de dengue clásico por cada 100.000 habitantes, mientras que con el modelo de Poisson corregido estimó un 12.6% de aumento en la incidencia de dengue clásico por cada unidad de cambio en el factor de resistencia 50 (FR_{50}), estimando que la concentración letal 50 (CL_{50}) podría explicar un 98.7% de variabilidad de la incidencia de dengue clásico (Tabla 3). Esta correlación fue estadísticamente significativa ($P < 0.0058$). El modelo lineal estima que por cada unidad de cambio en la concentración letal 50 (CL_{50}) la incidencia promedio aumenta 0.55 (< 1) casos de dengue clásico por cada 100.000 habitantes, es decir, aproximadamente un caso por cada 200.000 habitantes. En el modelo de Poisson corregido se estimó un 2.4% de aumento en la incidencia de dengue clásico por cada unidad de cambio la concentración letal 50 (Tabla 4).

El factor de resistencia con una concentración de 50 (FR_{50}) demostró una asociación con incidencia de

dengue hemorrágico, sin embargo, esta correlación no fue estadísticamente significativa ($P > 0.10$). A través del modelo de Poisson, se estimó un 11.7% de aumento en la incidencia de dengue hemorrágico por una unidad de cambio en el factor de resistencia 50 (Tabla 5).

La concentración letal 50 (CL_{50}) demostró una asociación con incidencia de dengue hemorrágico, sin embargo, esta correlación no fue estadísticamente significativa ($P > 0.10$). A través del modelo de Poisson, se estimó un 2.2% de aumento en la incidencia de dengue hemorrágico por una unidad de cambio en la concentración letal 50 (Tabla 6), estimando que la magnitud del factor de resistencia con una concentración de 50 (FR_{50}) podría explicar un 81.48% de variabilidad de la mortalidad por dengue. Esta correlación fue estadísticamente significativa ($P < 0.0119$). El modelo lineal estimó que por cada unidad de cambio en el factor de resistencia 50 (FR_{50}) la tasa de mortalidad por dengue disminuye 71.2 defunciones por un 1.000.000 por cada 100.000 habitantes, mientras que con el modelo de Poisson corregido se estimó un 45.6% de disminución en la tasa de mortalidad por dengue, por cada unidad de cambio en el factor de resistencia 50 (Tabla 7).

La magnitud de la concentración letal 50 (CL_{50}) podría explicar un 81.48% de la variabilidad de la mortalidad por dengue. Esta correlación fue estadísticamente significativa ($P < 0.0119$). El modelo lineal estima que por cada unidad de cambio en la concentración letal 50 (CL_{50}) tasa de mortalidad por dengue disminuye 14.3 defunciones por cada 1.000.000 habitantes, mientras que en el modelo de Poisson corregido se estimó un 11.5% de disminución en la tasa de mortalidad por dengue por cada unidad de cambio la concentración letal 50 (Tabla 8).

En síntesis el estudio realizado, resultó novedoso por cuanto no es común buscar asociación entre la respuesta de valores frente a insecticidas de poblaciones de insectos vectores y la incidencia de enfermedades metaxénicas.

Los datos utilizados sobre concentraciones letales 50 y valores del factor de resistencia 50 fueron considerados como factores que afectan la incidencia y mortalidad por dengue.

Los estadísticos de los modelos de Poisson y de regresión lineal simple resultaron de gran utilidad para aplicación de este estudio a través de los paquetes de computación estadísticos GLIM4 y EPI-info-v-6.

Aun cuando no existen antecedentes de este tipo

de asociaciones conviene destacar que la aplicabilidad de dicho método ha sido exitoso cuando se ha querido establecer asociación entre variables estadísticas bidimensionales, aleatorias y no aleatorias, respuesta y regresora.

La importancia de conocer los parámetros de resistencia de las poblaciones de *Aedes* nos permite predecir posibles aumentos en la incidencia de dengue y donde priorizar las acciones de control vectorial con diferentes insecticidas. Se hace necesario involucrar a las comunidades en las campañas de participación comunitaria y educación sanitaria que unidas con las actividades operativas del ente rector del saneamiento ambiental (Dirección de Salud Ambiental) tiene la responsabilidad de desarrollar el control integrado del vector permitiendo la interrupción de la transmisión y la disminución de la incidencia de la enfermedad.

CONCLUSIONES

Se demuestra la existencia de asociación, estadística significativa, al correlacionar la respuesta del *Ae. aegypti* al malathión con la incidencia y mortalidad por dengue en cinco (5) estados de Venezuela durante 1995.

El factor de resistencia (FR_{50}) se encontró asociado con la morbilidad por dengue (total, clásico, y hemorrágico), y con la mortalidad por dengue.

La concentración letal (CL_{50}) se encontró fuertemente asociada con la morbilidad por dengue (total, clásico y hemorrágico) y con la mortalidad por dengue; siendo estadísticamente significativo. Por tanto se recomienda sobre esta temática ampliar los estudios en todos los estados del país con alta incidencia de dengue sometidos a la presión de malathión y otros insecticidas, lo que permite asociar los parámetros de resistencia de las poblaciones de *Ae aegypti* para poder predecir posibles aumentos en la morbi-mortalidad por dengue y otras enfermedades transmitidas por vectores.

Este estudio deja una ventana abierta para posibles investigaciones con otros insecticidas usados en salud pública en Venezuela y otros vectores también sometidos a presión con otros grupos de insecticidas, para predecir las posibles asociaciones o correlaciones en los parámetros de resistencia de la población de los diferentes vectores con la incidencia de otras enfermedades metaxénicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- (1) Organización Panamericana de la Salud. (1997). Dengue y Dengue Hemorrágico en las Américas: Guía para su prevención y control. Washington DC. Primera impresión.
- (2) Mazzarri M., et al (1998). Situación del dengue y el Programa de Control de *Aedes aegypti* en Venezuela. Boletín de Dirección de Malariología, Vol. XXXVIII, N° 2, agosto-dic.: 137-143.
- (3) Pinheiro, F. P. (1989). Dengue in the Americas. 1988-1987. Epidemiological Bulletin of PAHO, 10: 1-8.
- (4) Coello C. D. & Mazzarri de L., M. (1990). El control de vectores durante el brote epidémico de dengue en Venezuela, Dirección General Sectorial de Malariología y Saneamiento Ambiental; Dirección de Endemias Rurales, Div. De Control de Vectores y Reservorios; Prog. De Control de *Aedes aegypti*.
- (5) Villalobos de Ch. I. (1991). Estudios del Síndrome de Shock por Dengue Hemorrágico en la primera epidemia, Hospital Central de Maracay. Boletín de Epidemiología. 25 - 30
- (6) Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Dirección General Sectorial de Epidemiología y Análisis Estratégico (2000). Alerta N° 52, Boletín Semanal.
- (7) Ministerio de Salud. Dirección General Sectorial de Epidemiología y Análisis Estratégico (2005). Alerta N° 46, Boletín Semanal.
- (8) Bisset, Rodríguez C. M, Hemingway J. Díaz P. C, Samall G. J, Ortíz E. (1990). Malathion and pyrethroid resistance in *Culex quinquefasciatus* from Cuba: efficacy of pirimiphos methyl in the presence of at least three resistance mechanisms. Med. Vet. Entomol. 1990; 5:223-8 – 245 - 250.
- (9) Organización Panamericana de la Salud. (1987). Dengue and dengue hemorrhagic fever in the: guidelines for prevention and control. Scientific Publication. N°. 548.
- (10) Molina de Fernández, D.; Bisset, J.; Rodríguez. M.; González, J.; Salas, O.; Barazarte, H.; Salcedo, A. (1995). Estudio de la susceptibilidad a insecticidas organofosforados y piretroides en cepas de *Aedes aegypti* (Linn). De cinco estados de Venezuela. Bol. Dir. Malariol. y San. Amb. Vol, N°. 4, agosto-dic.; 85-88.

Aprobado: Febrero 2006
Recibido: Abril 2006