

Arbovirosis:

Dengue, Zika, Chikungunya



Post. Dr. Alejandro Noda
Post. Dr. Angel Leal
Prof. Adj. Dra. Victoria Frantchez



Arbovirus: *Arthropode Borne Virus*



Virus mantenidos en la naturaleza a través de la transmisión biológica entre hospedadores susceptibles y artrópodos



Agrupación ecológica, no taxonómica



Thomas SJ, et al. En: Mandell, et al. 2015, p1980-2003

<https://www.cdc.gov/ncezid/dvbd/>

Beckham JD, et al. Continuum (Minneapolis) 2015;21(6):1599-1611



Arbovirus: Familias y Géneros

Familia	Género
Togaviridae	Alfavirus: Encefalitis equinas del este, oeste y venezolana, Chikungunya , Mayaro, Sindbis, virus del río Ross, O'nyong-nyong
Flaviviridae	Flavivirus: Fiebre amarilla, Dengue , Zika , Virus Rocio, Encefalitis de San Luis, Japonesa y del valle de Murray, Virus del Nilo del oeste, Virus de las encefalitis transmitidas por garrapatas, Powassan
Bunyaviridae	Bunyavirus: Encefalitis la Crosse Orthobunyavirus: Bunyawera, Oropuche Phlebovirus: Virus Heartland, fiebre del valle del Rift, virus Toscana Nairovirus: Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo
Orthomyxoviridae	Thofotovirus: Virus de la enfermedad de Bourbon
Reoviridae	Coltivirus: Fiebre por garrapatas de Colorado
Rhabdoviridae	Vesiculovirus: Virus Chandispura



Síndromes por Arbovirus

SNC/Encefalitis

- Encefalitis equinas del este, oeste y venezolana; Encefalitis de San Luis, Japonesa, del valle de Murray; Virus Rocio; Virus de las encefalitis transmitidas por garrapatas; Virus Powassan; Chandispura; Fiebre por garrapatas del Colorado

Fiebres hemorrágicas

- **Dengue**, Fiebre amarilla, Fiebre del valle del Rift, Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, Bunyamwera

Osteoarticular/Artritis

- **Chikungunya**, Mayaro, Oropuche, Sindbis, O'nyong-nyong, Virus del rio Ross

Thomas SJ, et al. En: Mandell, et al. 2015, p1980-2003

<https://www.cdc.gov/ncezid/dvbd/>

Beckham JD, et al. Continuum (Minneapolis) 2015;21(6):1599-1611

Schaller A, et al. Rev Med Suisse 2016; 12(517):889-94



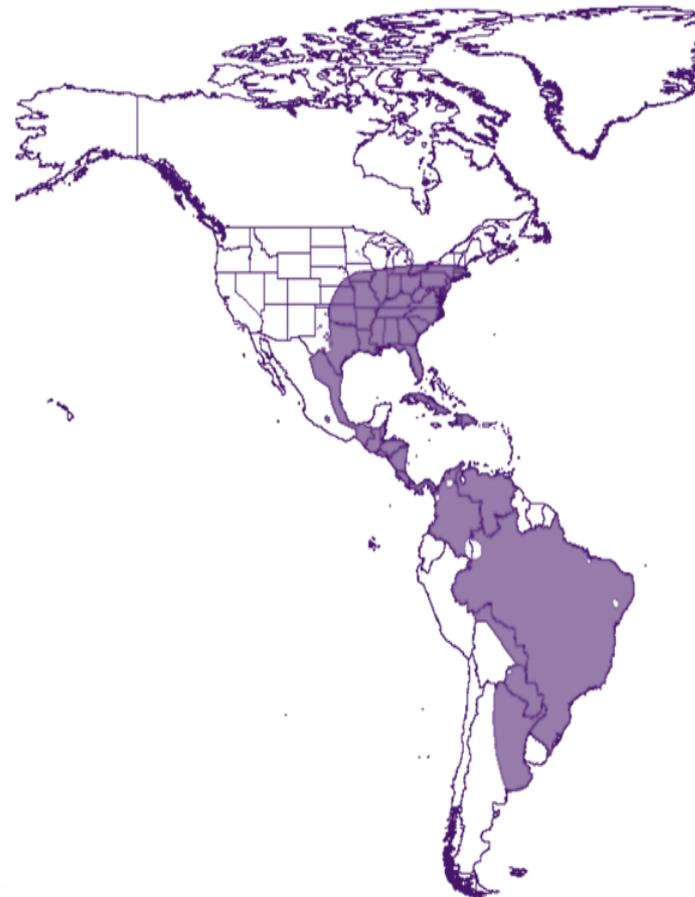
Agente transmisor de Dengue, Zika y Chikungunya

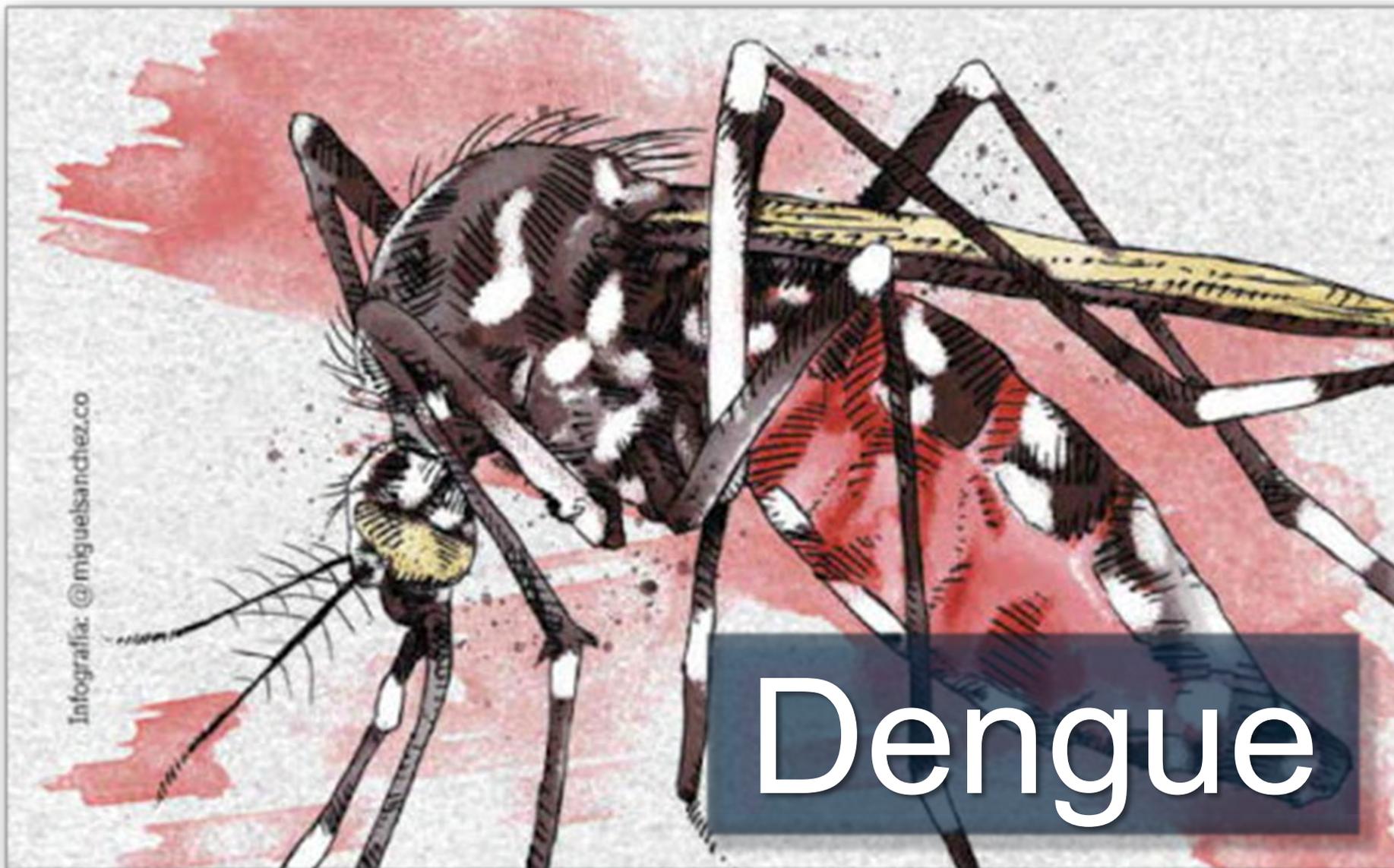
Mosquito *Aedes spp.*

Distribución del *Ae. aegypti*



Distribución del *Ae. albopictus*

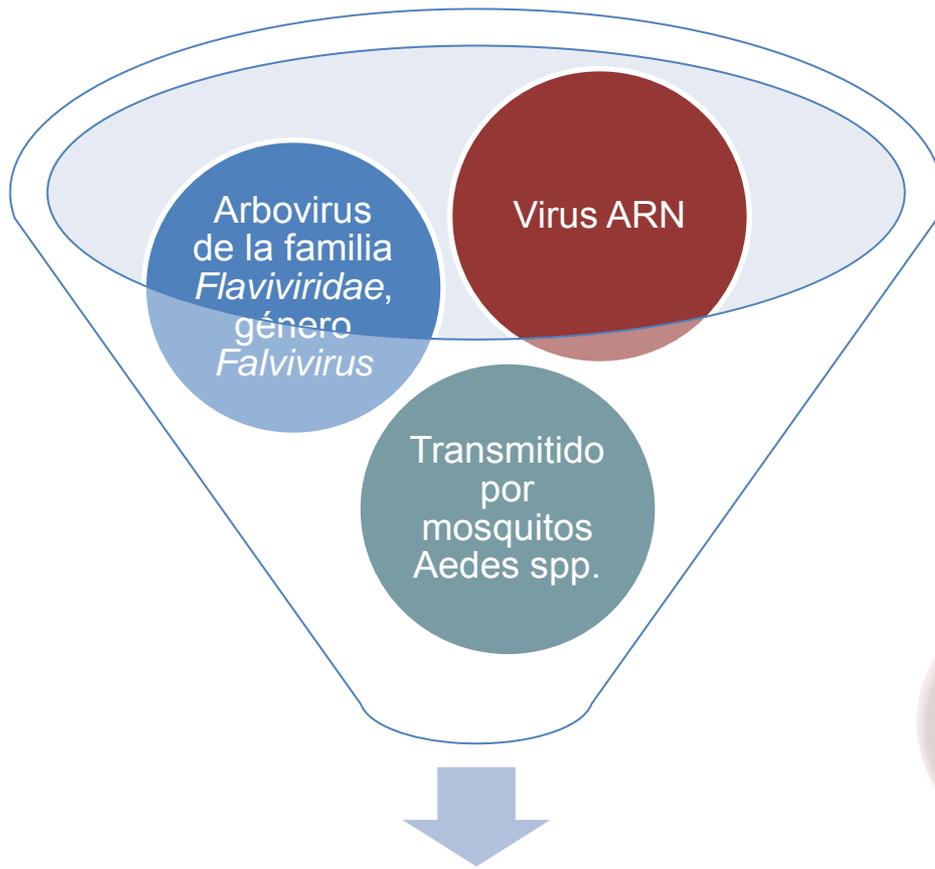




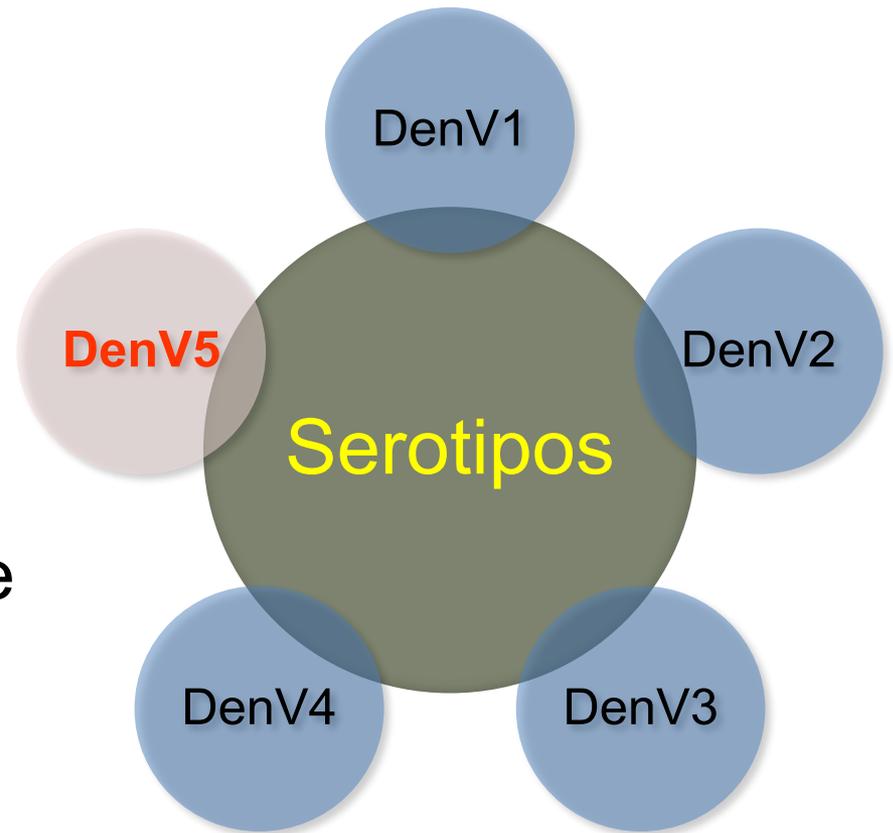
Infografía: @miguelsanchez.co

Dengue





Complejo por virus Dengue



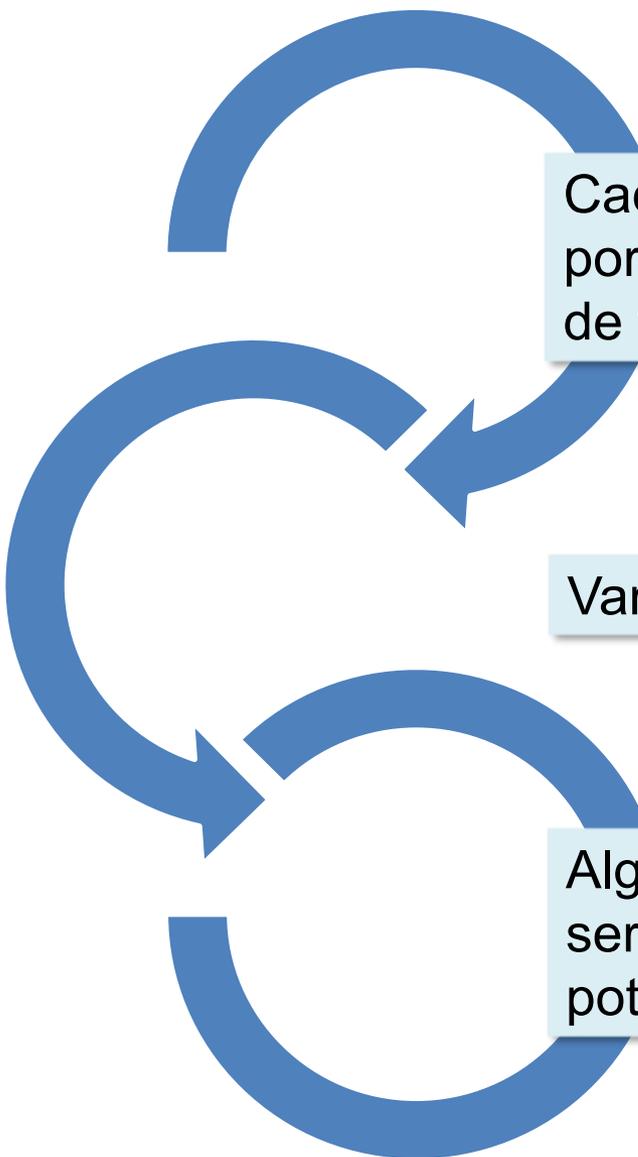
Thomas SJ, et al. En: Mandell, et al. 2015, p1980-2003

Leta S, et al. Int J Infect Dis 2018; 67:25.

Lok SM. Trends Microbiol 2016; 24:284.

Simmonds P, et al. J Gen Virol 2017; 98: 2-3





Cada serotipo proporciona inmunidad específica de por vida, e inmunidad cruzada por un corto periodo de tiempo (alrededor de 6 meses)

Variaciones genéticas dentro de un mismo serotipo

Algunas variantes genéticas dentro de cada serotipo tiene mayor virulencia y aumento del potencial epidémico

Lok SM. Trends Microbiol 2016; 24:284.

Srikiatkhachorn A, et al. PLoS One 2012; 7:e51335.

Rothman AL. Nat Rev Immunol 2011; 11:532.

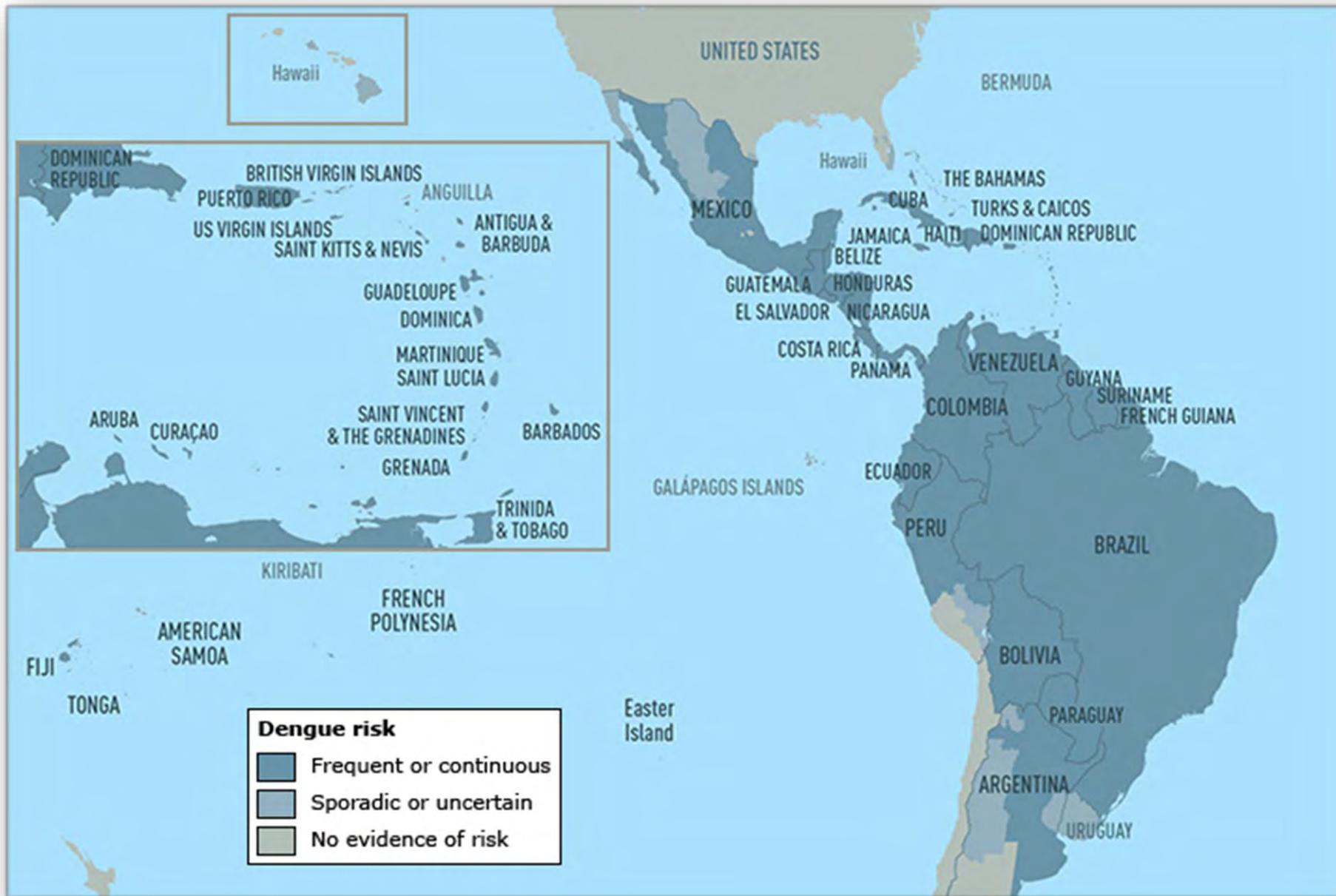
Salje H, et al. Nature 2018; 557:719



Dengue: Epidemiologia

- Procedente de Asia, primeras descripciones en siglo X en China.
- Llega a las Américas en el siglo XVII.
- Después de la Segunda Guerra Mundial, mayor distribución de la enfermedad.
- 390 millones de infectados anualmente, en 125 países, con 2.5 billones de personas en riesgo de infectarse.
- En 2019, en el continente americano, se reportaron 1297632 casos, de ellos 7144 como dengue severo.
- En 2019, el principal país en reportes fue Brasil, con 1127244 casos.





Dengue: Uruguay

- Desde 1998, 168 casos importados, principalmente provenientes de la región de las Américas.
- Casos importados en los últimos años: 2016 (42), 2017 (3); 2018 (13), 2019 (3); 2020 (2).
- En 2016, luego de 100 años en los que no hubo transmisión del virus en el país, se registraron al menos 23 casos autóctonos.

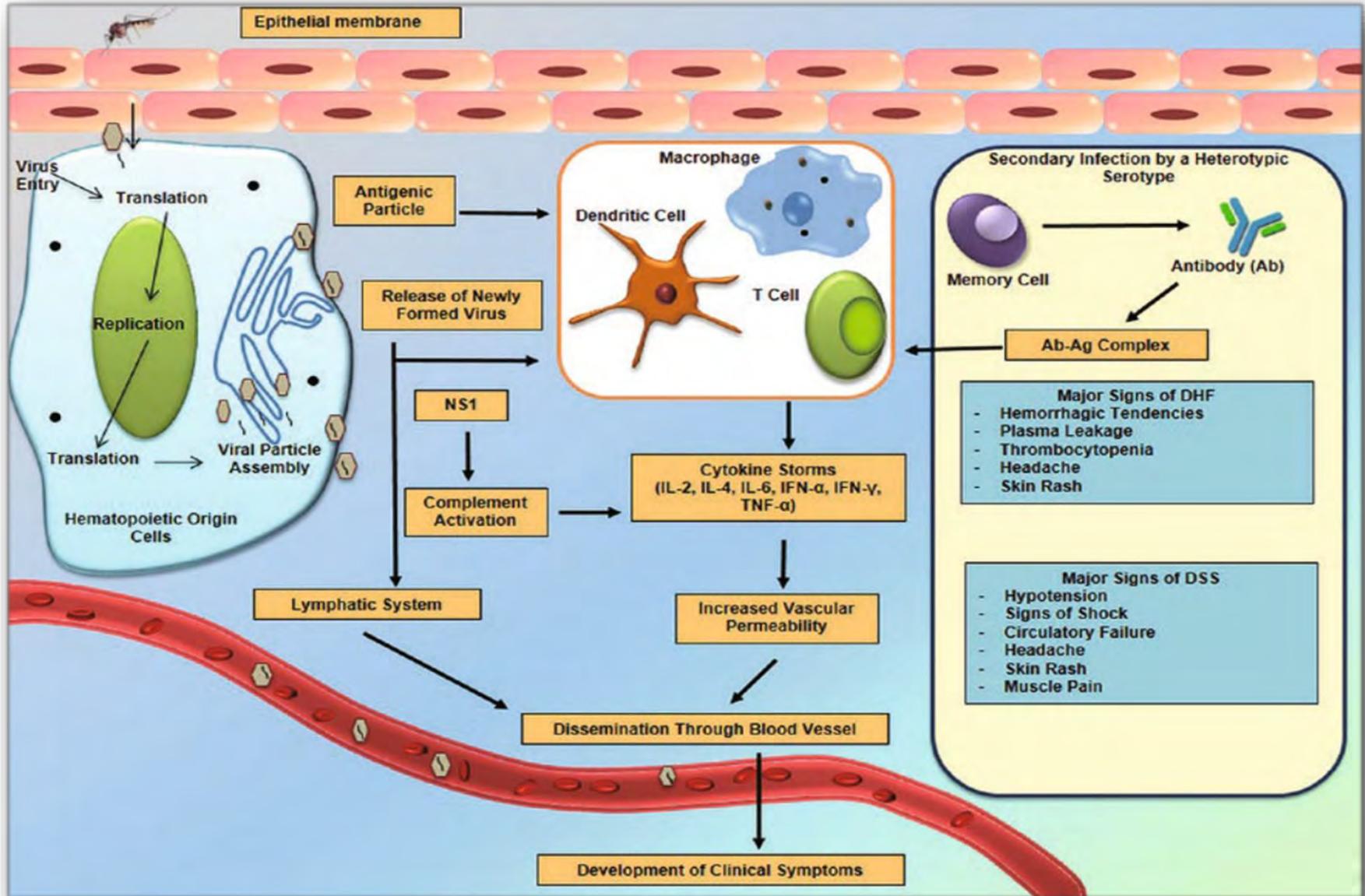
MINISTERIO DE SALUD, División Epidemiología, DEVISA,
Febrero 2019.

MINISTERIO DE SALUD, División Epidemiología, DEVISA,
Boletín Epidemiológico Temporada Estival 2019.

Frantchez V, et al. Rev Med Urug 2016; 32(1): 43-51
Informe Oral con DEVISA MSP 7/7/2020



Patogenia



Clasificación

OMS/1997

Dengue clásico
o Fiebre
dengue

Formas graves:
-Encefalitis
-Miocarditis
-Hepatitis
severa

Shock por
dengue

Clasificación **rígida**,
demasiado **dependiente** de
resultados de laboratorio

No incluye formas
graves de la
enfermedad



OPS/OMS
2009

Clasificación

Clasificación
binaria

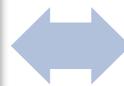
Objetivo



Eliminar las **limitaciones**
de la clasificación
anterior



Dengue



Dengue
severo

OPS/OMS. Dengue. Guías para la atención de enfermos en la
región de las Américas; 2Ed 2015.

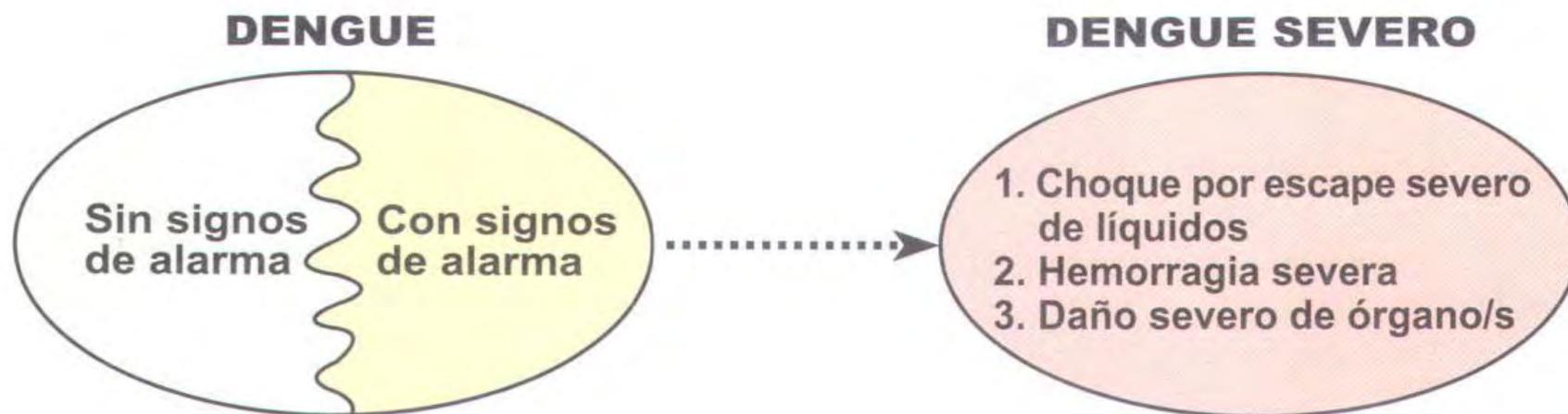
Cuypers L, et al. Viruses 2018;10(10):569

Ajlan BA, et al. PLOS Negl Trop Dis 2019;13(8):e0007144



Clínicamente

Clasificación OPS/OMS 2009



Sin signos de alarma

Persona que vive o ha viajado en los últimos 14 días a áreas con transmisión de dengue; presenta fiebre aguda (2 a 7 días de evolución) y 2 o más de las siguientes manifestaciones:

- Nauseas / vómitos
- Exantema
- Cefalea / dolor retroocular
- Mialgias / artralgias
- Petequias o test del torniquete (+)
- Leucopenia

Con signos de alarma

Todo caso sospechoso de dengue que presenta cerca de y más frecuentemente a la caída de la fiebre o en las horas siguientes uno o más de los siguientes signos o síntomas:

- Dolor abdominal intenso o a la palpación del abdomen
- Vómitos persistentes
- Acumulación de líquidos (ascitis, derrame pleural, derrame pericárdico)
- Sangrado de mucosas
- Letargo / irritabilidad
- Hipotensión postural (lipotimia)
- Hepatomegalia > 2cm
- Aumento progresivo del hematocrito

Dengue severo

1. Escape severo de plasma que lleva al:

- Choque (SCD)
- Acumulación de fluidos y distrés respiratorio

2. Sangrado severo

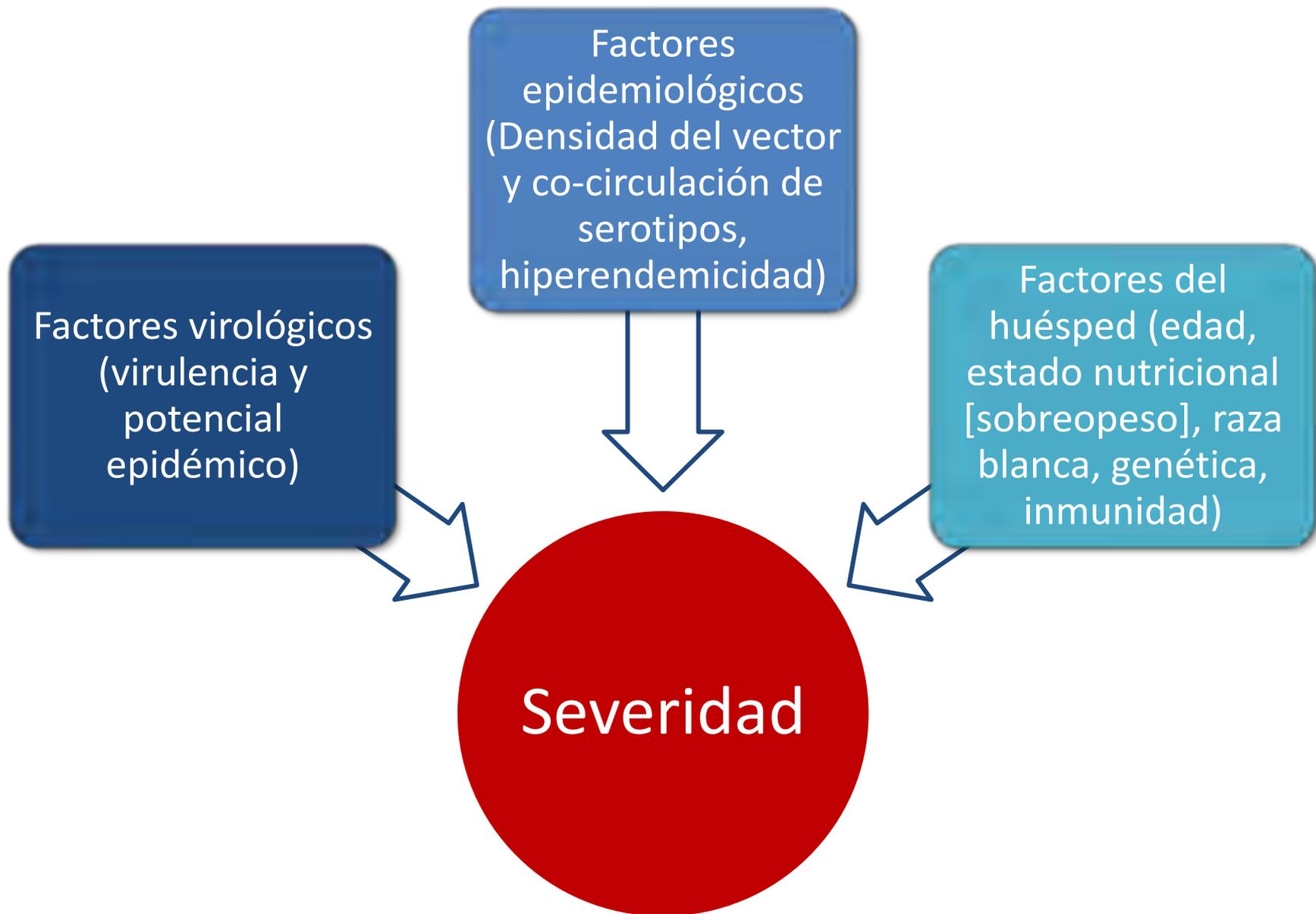
- Según evaluación del clínico

3. Daño severo de órgano/s

- *Hígado*: AST o ALT \geq 1000
- *SNC*: Alteración del sensorio
- *Corazón y otros órganos*

Requieren observación estricta e intervención médica inmediata





Zivna I, et al. J Immunol 2002; 168:5959.

Friberg H, et al. PLoS Negl Trop Dis 2018; 12:e0006975.

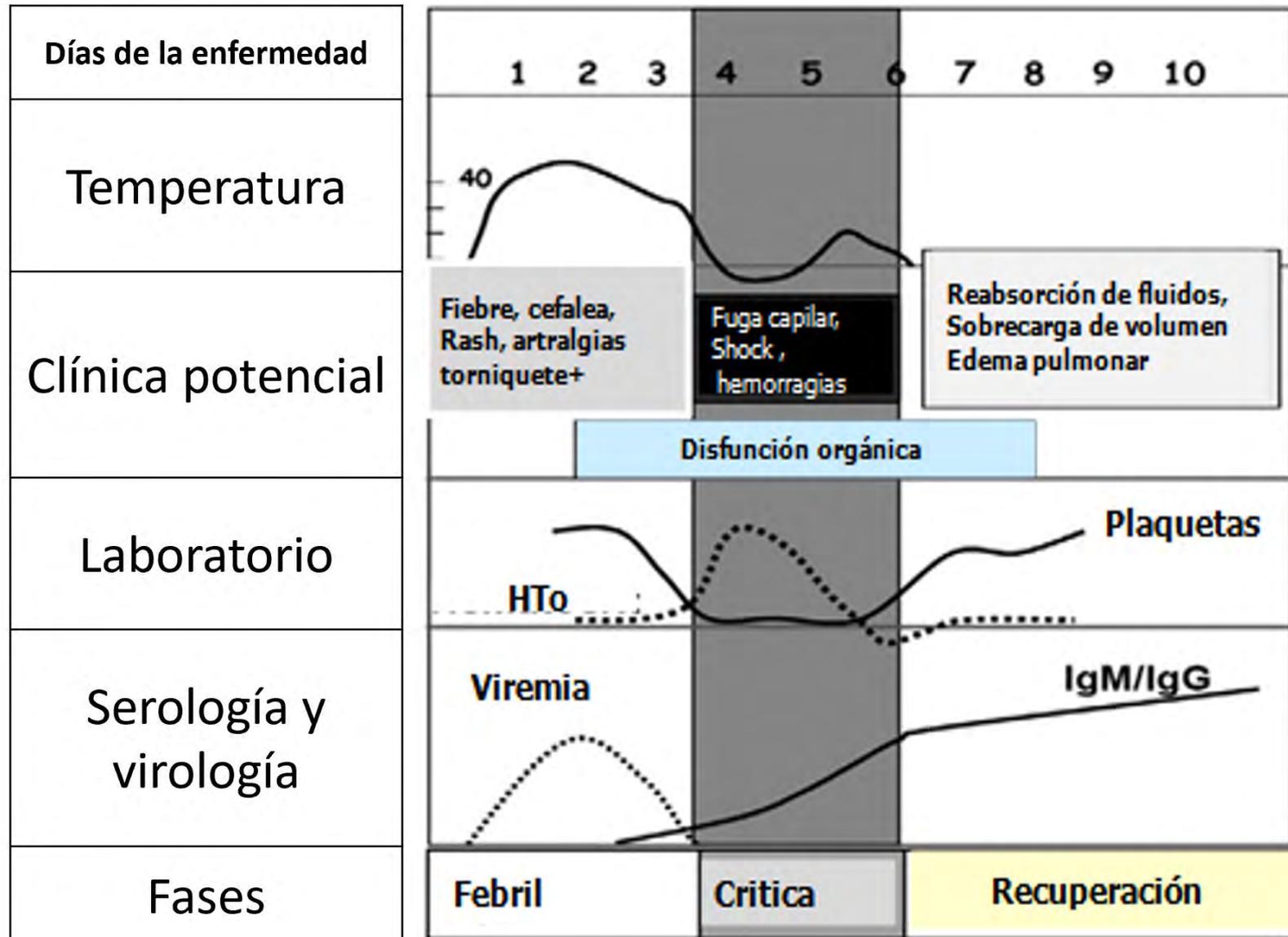
Puerta-Guardo H, et al. PLoS Pathog 2016; 12:e1005738.

Srikiatkachorn A, et al. Curr Top Microbiol Immunol 2010; 338:67.



Historia natural

Período de incubación corto: 4 - 7 días (7-14 días)
Espectro clínico amplio



“Islas blancas en un mar rojo”



Hemorragia conjuntival



Afectación de palmas



Diagnóstico de laboratorio

Accesibilidad

Cultivo
viral

Detección
de
genoma

Detección
de NS1

Serología
IgM

Serología
IgG

Confiabilidad

Peeling RW, et al. Nat Rev Microbiol 2010; 8:S30

Salles, et al. Parasites & Vectors; 11:264

Muller DA, et al. J Infect Dis 2017; 215(2):S89-S95

As-Ngamuang, et al. PLoS Negl Trop Dis 2018; 12(6):e0006573

Frantchez V, et al. Rev Med Urug 2016; 32(1): 43-51



Diagnóstico: Evaluación de severidad

¿Comorbilidades?

¿Qué fase del dengue?

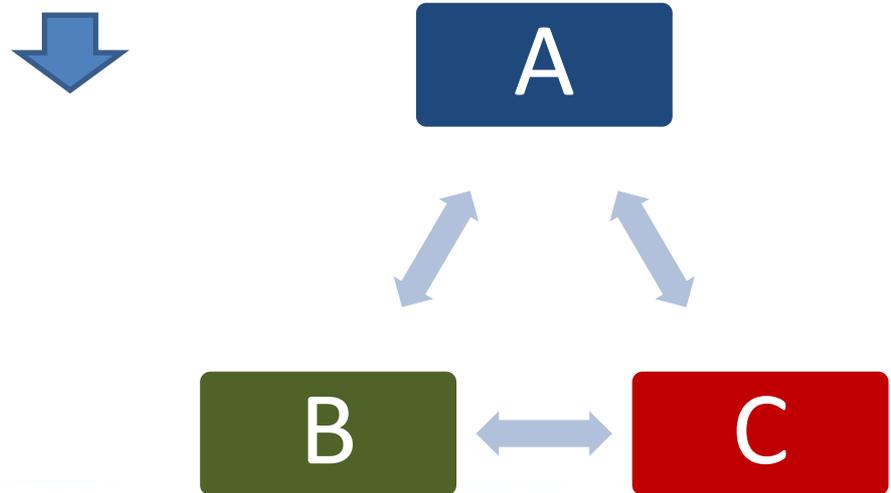
Es Dengue?

¿Existen signos de alarma?

¿Cuál es el estado de la hemodinamia e hidratación?

¿Tiene choque?

**Grupos
dinámicos**



Decisiones de manejo

Según los hallazgos clínicos y otras circunstancias el paciente puede

A

Sin signos de alarma y sin condiciones asociadas: Ser enviado al hogar

B1

Sin signos de alarma y con condiciones asociadas: Ser observado y tratado en las unidades de dengue primer nivel de atención

B2

Con signos de alarma: Ser observado y tratado en las unidades de dengue primer nivel de atención u hospitales de segundo nivel de atención

C

Dengue grave: Requiere tratamiento de urgencia

Criterios de mejoría clínica



- Desaparición progresiva de los signos de alarma.
- Signos vitales estables.
- Diuresis normal o aumentada.
- Disminución del hematocrito en paciente estable.
- Buena tolerancia oral.
- Recuperación del apetito.

Criterios de alta



- Ausencia de fiebre por 48 h
- Mejoría clínica manifiesta (bienestar general, apetito, hemodinamia, diuresis, no distress respiratorio)
- Normalización o mejoría de los exámenes de laboratorio:
 - tendencia al aumento de plaquetas (usualmente precedido por ↑ de leucocitos)
 - Hematocrito estable

En Uruguay: Enfermedad de declaración obligatoria Grupo A.

TARJETA DE SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON SOSPECHA DE DENGUE



FECHA DE INICIO DE SÍNTOMAS ____/____/____

NOTIFICACIÓN AL MSP: SÍ ____ NO ____

FECHA ____/____/____

CONTROL DE SIGNOS VITALES

	Día 1	Día 1	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7
PA (mmHg)							
Tax (°C)							

OBSERVACIONES:

RECOMENDACIONES

- Tomar mucho líquido (agua, jugos, té, mate, suero de rehidratación)
- Guardar reposo
- Descender fiebre y calmar dolor con PARACETAMOL (no superar las dosis recomendadas por el médico)
- NO USAR ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO

ATENCIÓN: en caso de presentar uno o más de los siguientes signos de alarma consulte a la brevedad:

- ⇒ Dolor muy intenso y sostenido en el abdomen
- ⇒ Sangrado por nariz, boca u otra hemorragia
- ⇒ Disminución del volumen de orina
- ⇒ Vómitos frecuentes o con sangre
- ⇒ Dificultad para respirar
- ⇒ Agitación o somnolencia intensas
- ⇒ Sudor frío
- ⇒ Puntos o manchas rojas en la piel
- ⇒ Mareos frente a cambios de posición

TARJETA DE SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON SOSPECHA DE DENGUE



NOMBRES _____

APELLIDOS _____

FECHA DE NACIMIENTO ____/____/____

DOMICILIO _____

INSTITUCIÓN _____

**ESTIMADO USUARIO:
PRESENTE ESTE CARNET EN CADA CONSULTA**

EXÁMENES PARACLÍNICOS

FECHA	HEMATO-CRITO(%)	PLAQUETAS (/MM ³)	LEUCOCITOS (/MM ³)	SEROLOGÍA



¿Por qué agravan los enfermos con dengue?

- Consulta tardía
- Vigilancia deficiente de los signos vitales
- No verificar la ingesta de líquidos y diuresis
- No reconocer los signos de alarma
- Inicio tardío de los líquidos por vía IV
- Búsqueda tardía de hemorragias graves
- Reconocimiento tardío del choque



Prevención

Áreas
endémicas

- Control del vector

Áreas
endémicas

- Vacunas
 - **CYD-TDV** (Dengvaxia): Europa 2018; FDA 2019
 - Indicada en niños mayores de 5 años y adolescentes, con evidencias de exposición previa a DENV
 - **TAK-003**: Aún en fase de estudios

Viajeros

- Protección contra el agente transmisor

Promptchara E, et al. Asian Pac J Allergy Immunol 2019
Thomas SJ, et al. Hum Vaccin Immunother 2019; 15:2295
Sáez-Llorens X, et al. Lancet Infect Dis 2018; 18:162
Biswal S, et al. N Engl J Med 2019; 381:2009





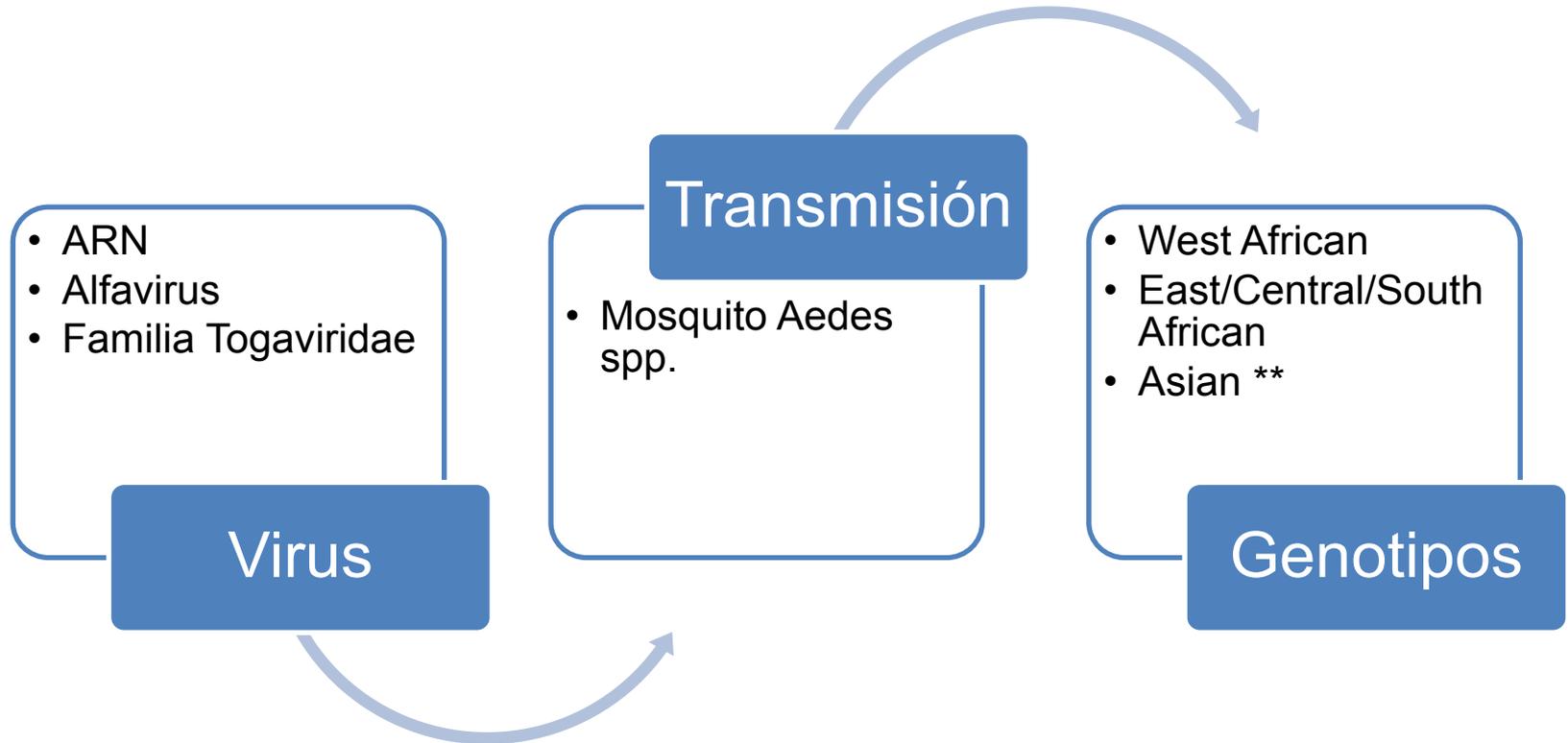
Chikungunya



Chikungunya: CHIKV



Deriva de palabra en Makonde, significa “aquel que se encorva”



**El virus circulante en el caribe es filogenéticamente asociado al genotipo asiático (Indonesia, China y Filipinas).

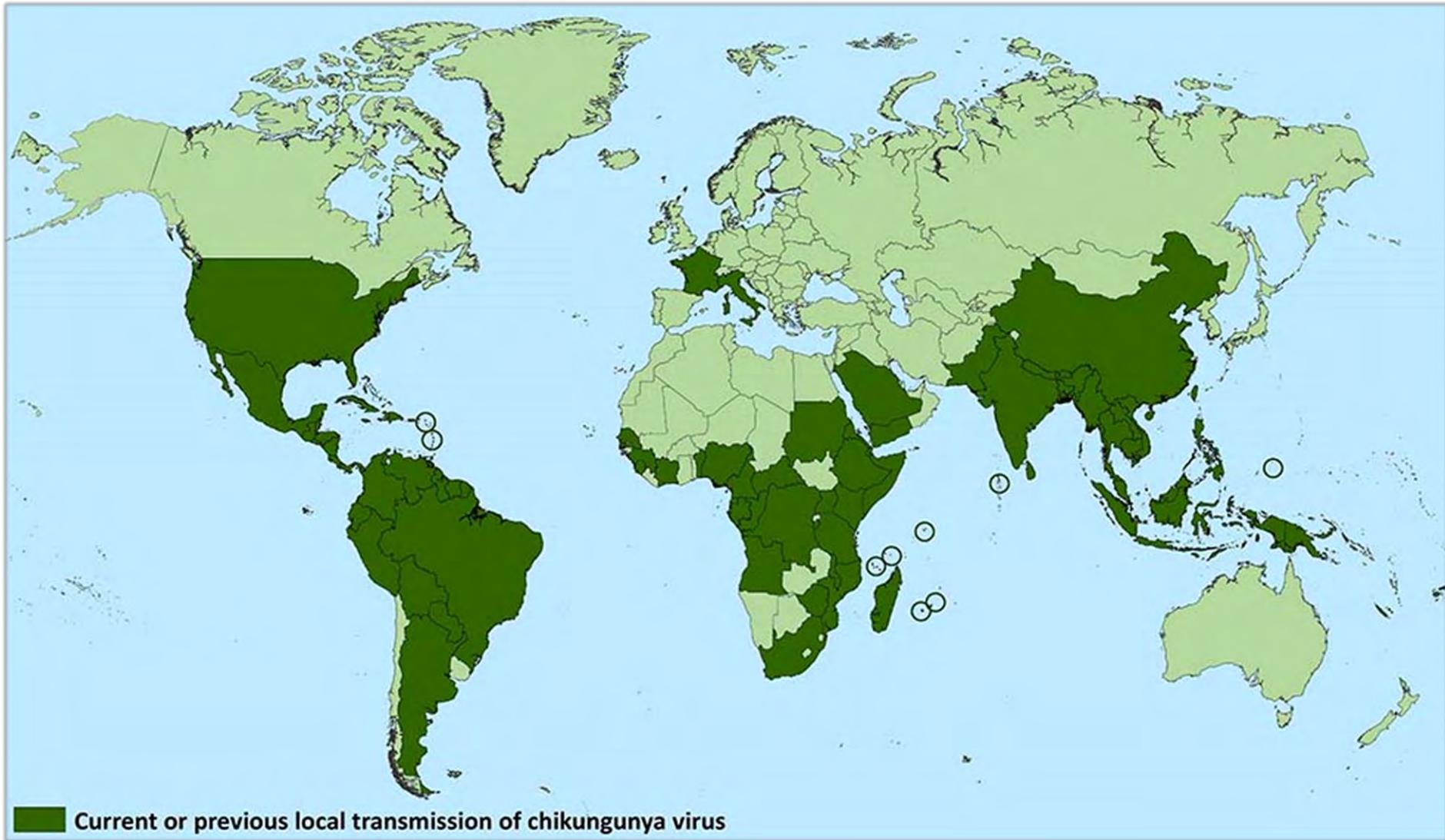


Chikungunya: Epidemiología

- Enfermedad reemergente, después de menos de un millón de casos reportados en 50 años, en las últimas dos décadas se han reportado alrededor de 10 millones.
- En Isla La Reunión afectó 34% de todos los habitantes presentando cuadros neurológicos, CV y materno fetal.
- Diciembre 2013: primeros casos autóctonos de CHIKV en América identificándose brotes en la isla francesa de San Martín.
- Tasa de ataque: 38 – 63%.

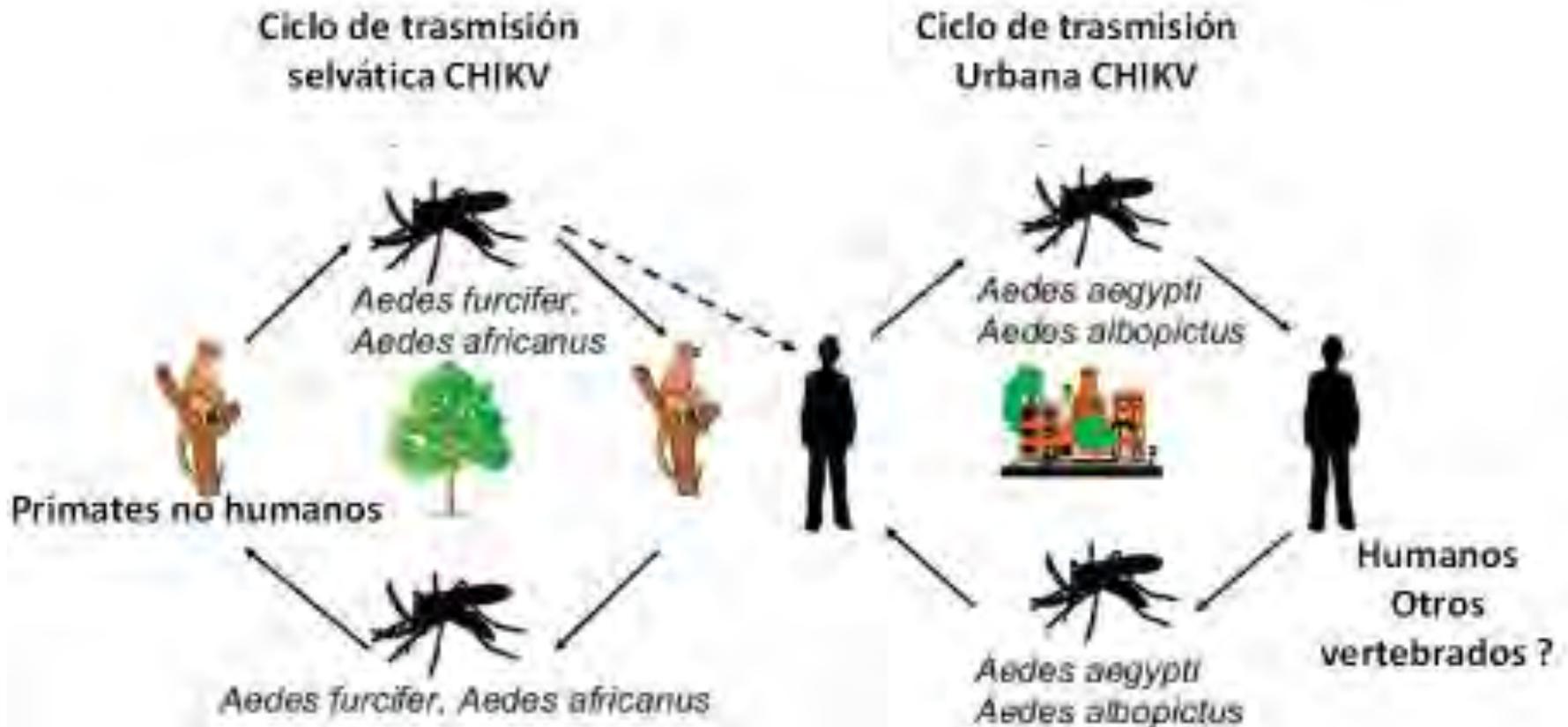


Chikungunya: Epidemiología

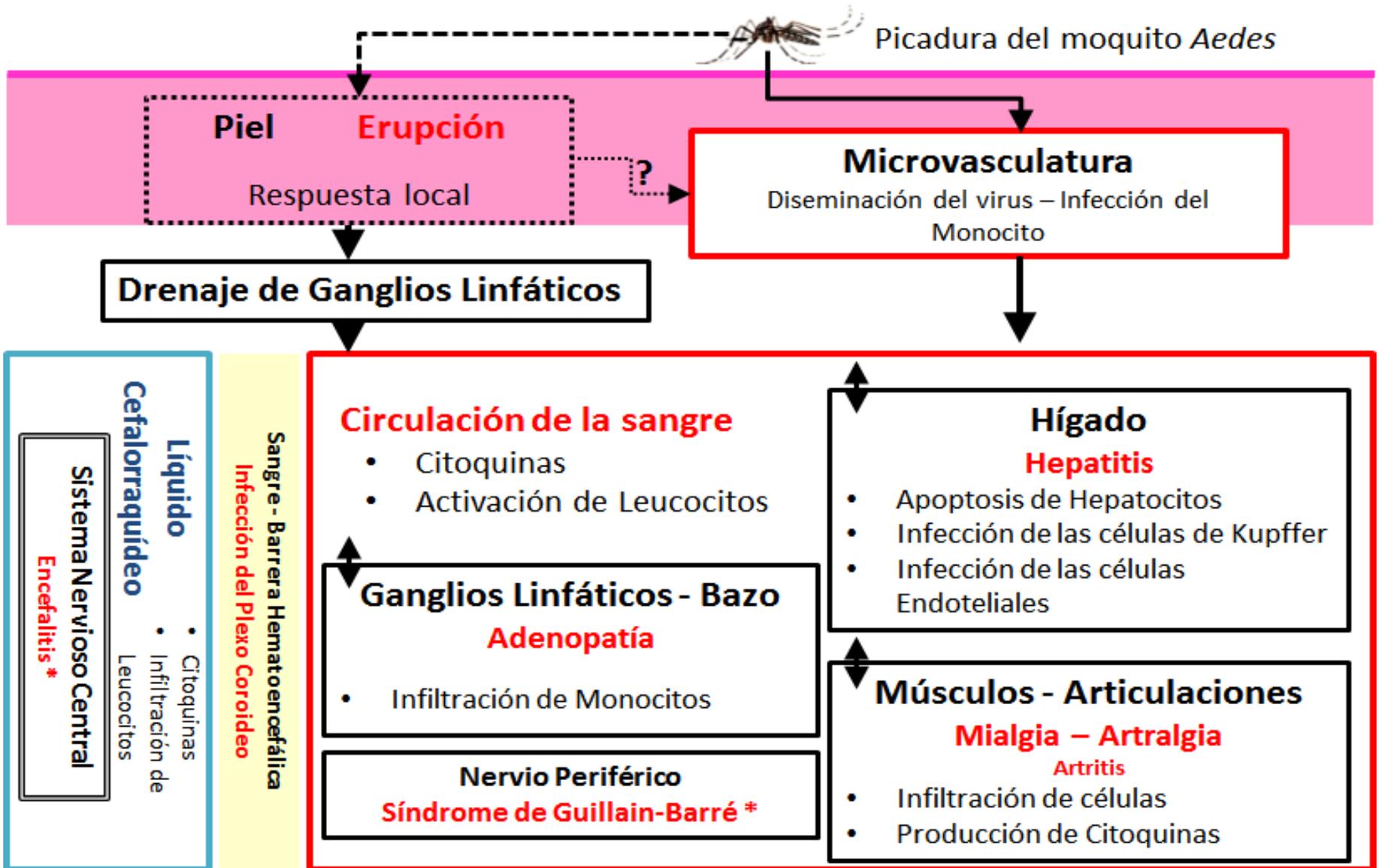


Chikungunya: Transmisión

- Transmisión vectorial, vertical, trasplante de órganos, accidente de laboratorio y transfusiones de sangre.
- En lugares donde hay epidemias se sugiere realizar encuestas en los donantes acerca de síntomas o residencia en sitios donde hay brotes.



Patogenia



Manifestaciones Clínicas

Periodo de incubación: 3 a 12 días

Fases: Aguda: < 10 días – Subaguda 10 días a 3 meses – Crónica: > 3 meses

Síntoma o signo	Frecuencia (%)
Fiebre	76 - 100
Poliartralgia	71 - 100
Cefalea	17 - 74
Mialgia	46 - 72
Dolor de espalda	34 - 50
Nausea	50 - 69
Vómitos	4 - 59
Rash	28 - 77
Poliartritis	12 - 32
Conjuntivitis	3 - 56

Manifestaciones atípicas por CHIKV

Hematológicas

Piel

Ojo

Otras: Renales, CV,
Respiratorias





Diagnóstico de laboratorio

- Las alteraciones de laboratorio más frecuentes: leucopenia, trombocitopenia, aumento de los niveles de AST y ALT en sangre e hipocalcemia.
- Linfopenia $<1,000/\text{mm}$ se correlaciona estrechamente con los pacientes virémicos.

Días desde el inicio de los síntomas	Viológicas	Serológicas
1-3	RT-PCR + Aislamiento +	IgM - **PRNT -
4-8	RT-PCR + Aislamiento +	IgM + PRNT -
>8	RT-PCR -	IgM + PRNT +

** Prueba de neutralización por reducción en placas.



Materno infantil

- Las embarazadas son afectadas con relativa frecuencia.
- La tasa de transmisión vertical fue de 47.8% siendo mayor a partir de la segunda mitad del embarazo.
- La cesárea no tiene efecto protector y la LM no es vía de transmisión.
- La enfermedad neonatal ocurre mediana de 4 días (rango 3-7). Los hallazgos clínicos mas frecuentes son fiebre y postración. Clásicamente trombocitopenia, linfopenia y elevación de las transaminasas.
- En neonatos, 50% infección severa con alta letalidad, encefalitis 50% con secuelas permanentes, manifestaciones de hemorragia grave, miocarditis, lesiones bullosas, fallo multiorgánico.



Tratamiento

Fase aguda

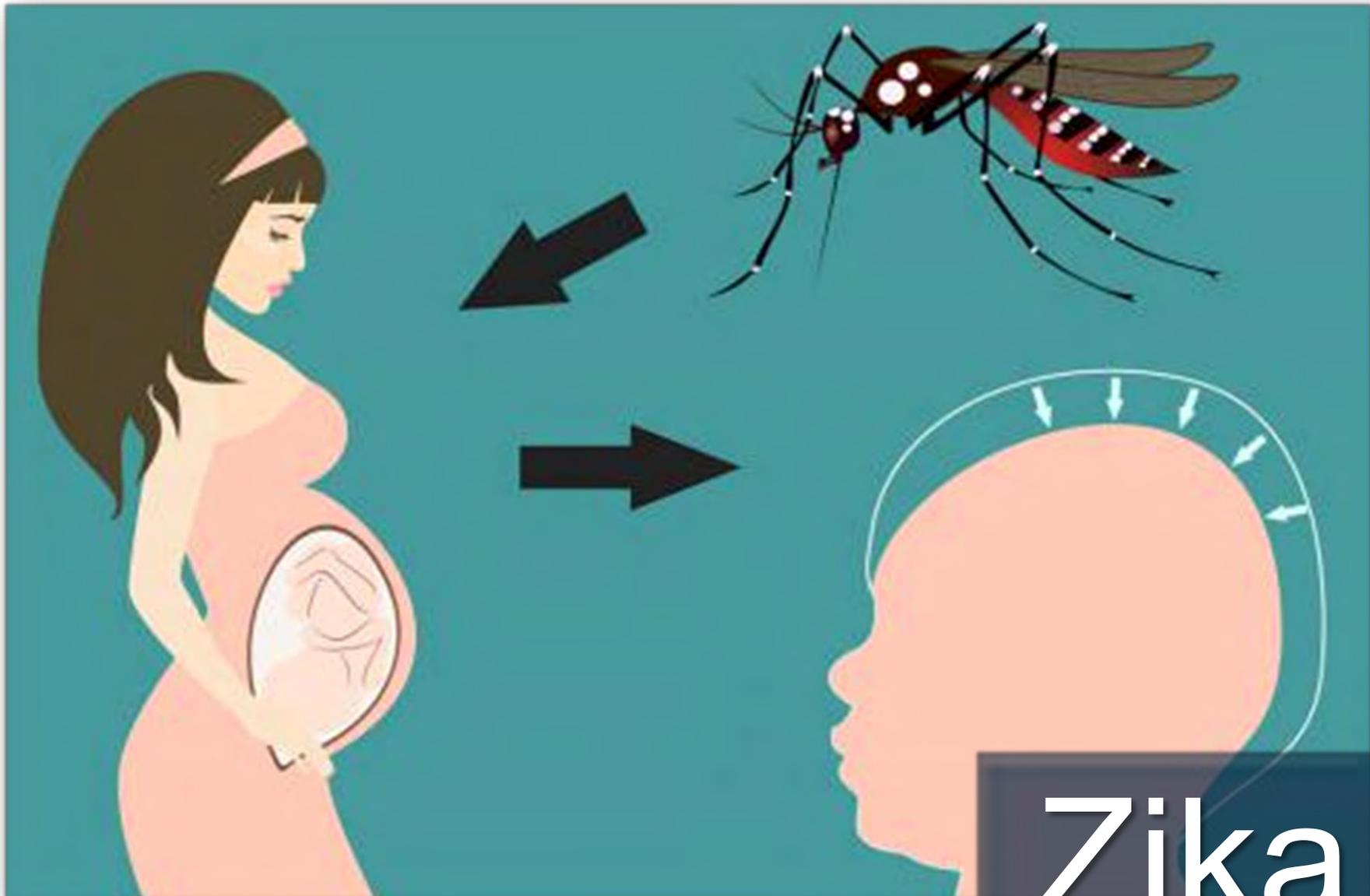
- Analgésicos
- Líquidos
- Reposo

Analgesia

- Paracetamol
- Opiáceos
- Evitar derivados de AAS

Fase post-aguda

- Analgesia: AINEs
- Corticoterapia
- FAME
- Rehabilitación



Zika

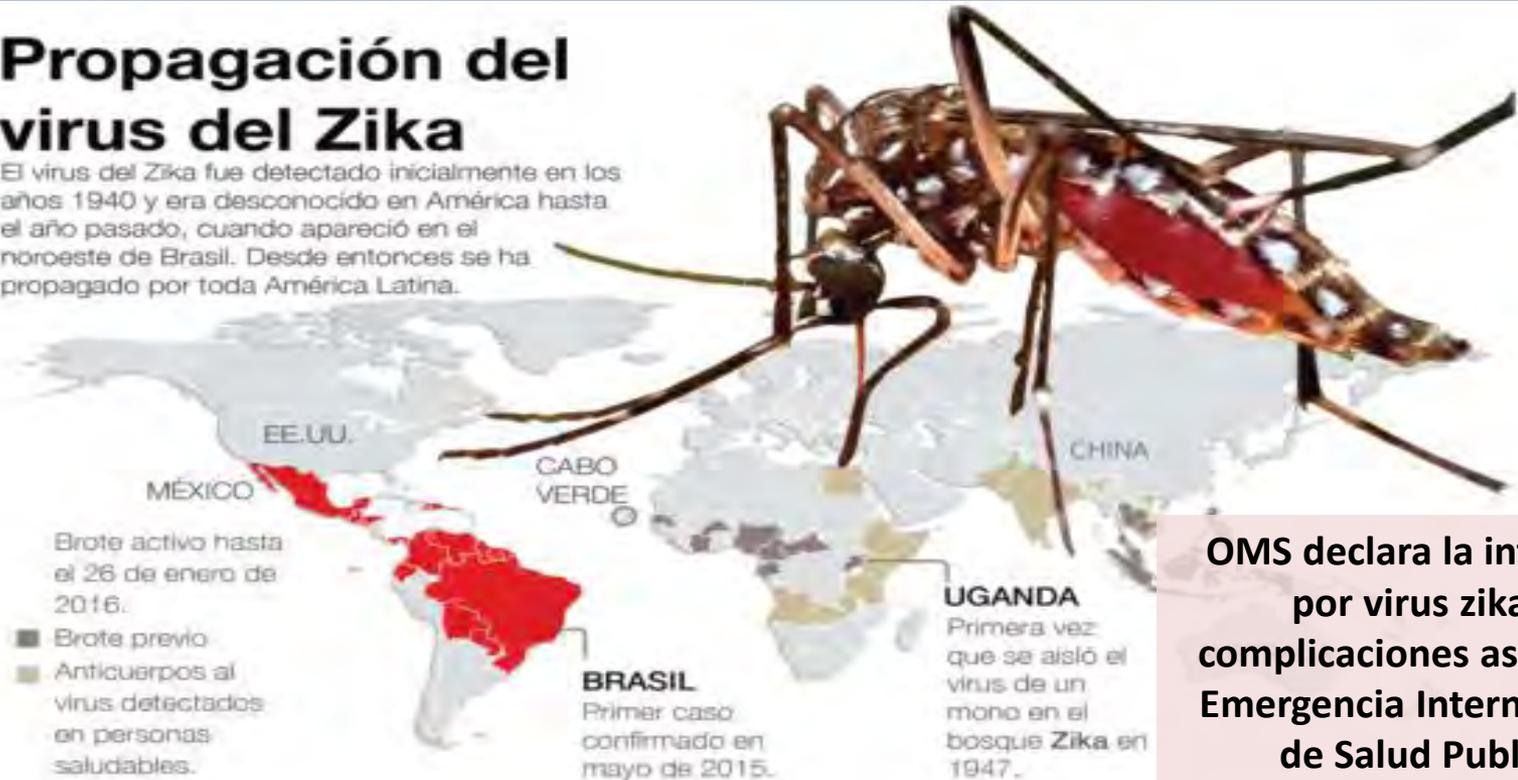


Zika

- Virus con ARN de cadena simple.
- Género: *flavivirus*, familia: *flaviviridae*.
- Se transmite, principalmente, a través de la picadura de un mosquito infectado de la especie *Aedes spp.*

Propagación del virus del Zika

El virus del Zika fue detectado inicialmente en los años 1940 y era desconocido en América hasta el año pasado, cuando apareció en el noroeste de Brasil. Desde entonces se ha propagado por toda América Latina.



OMS declara la infección por virus zika y complicaciones asociadas Emergencia Internacional de Salud Pública noviembre-febrero 2016



Zika: Epidemiología



Country or territory with current Zika outbreak¹

Country or territory that has ever reported Zika cases² (past or current)

Areas with low likelihood of Zika infection because of high elevation (above 6,500 feet/2,000 meters)

Country or territory with mosquito³ but no reported Zika cases²

Country or territory with no mosquitoes that spread Zika

¹ No areas are currently reporting Zika outbreaks

² Locally acquired, mosquito-borne Zika cases

³ *Aedes aegypti*



Incubación y viremia

- El período de incubación es de 3 a 14 días.
- La viremia dura de unos días a 1 semana.
- Algunas mujeres embarazadas pueden tener evidencia del virus en sangre por más tiempo.
- Permanece en el semen y en la orina por más tiempo que en la sangre.

Espectro clínico

Síntomas	%
Rash	90
Fiebre	65
Artralgias	65
Conjuntivitis	55
Mialgia	48
Cefalea y dolor retroocular	39-45
Edema	19%





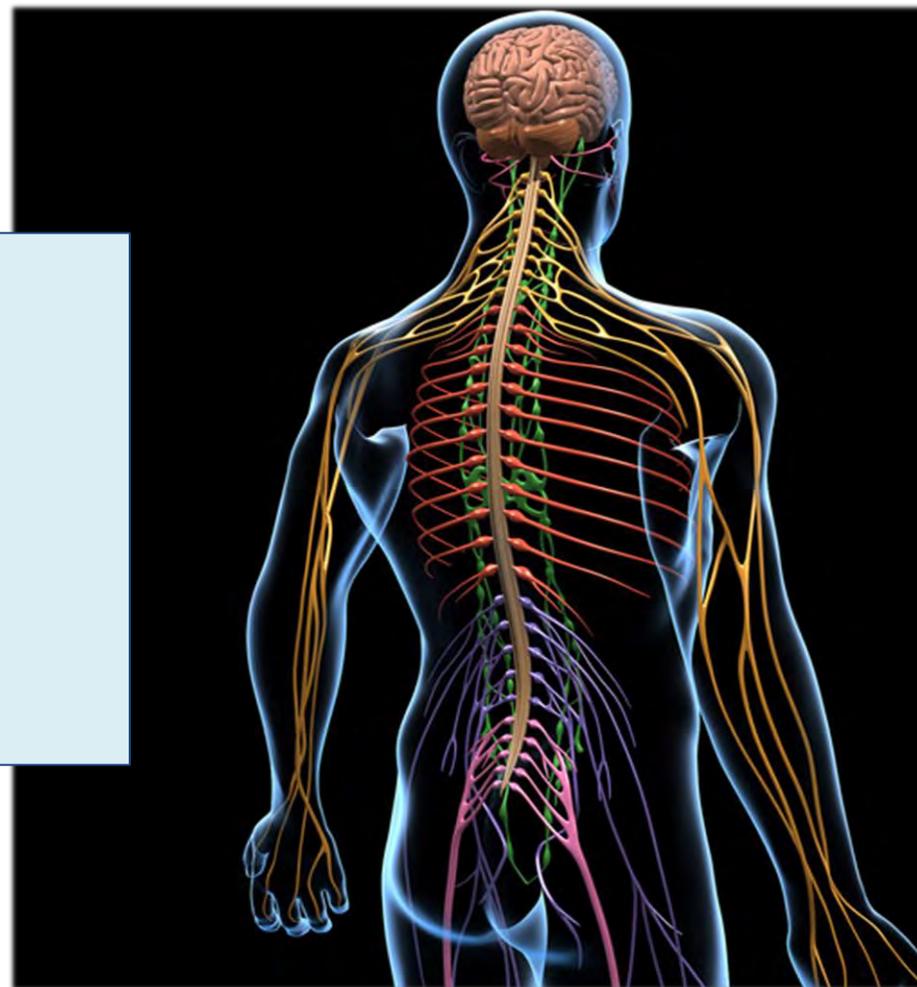
Manifestaciones neurológicas de posible asociación con el Zika, incluso presente en la fase aguda

Alteraciones del SNC:

- Encefalitis
- Mielitis
- Neuritis óptica
- ADEM

Alteraciones del SNP:

- Síndrome de Guillain-Barré
- Otras neuropatías

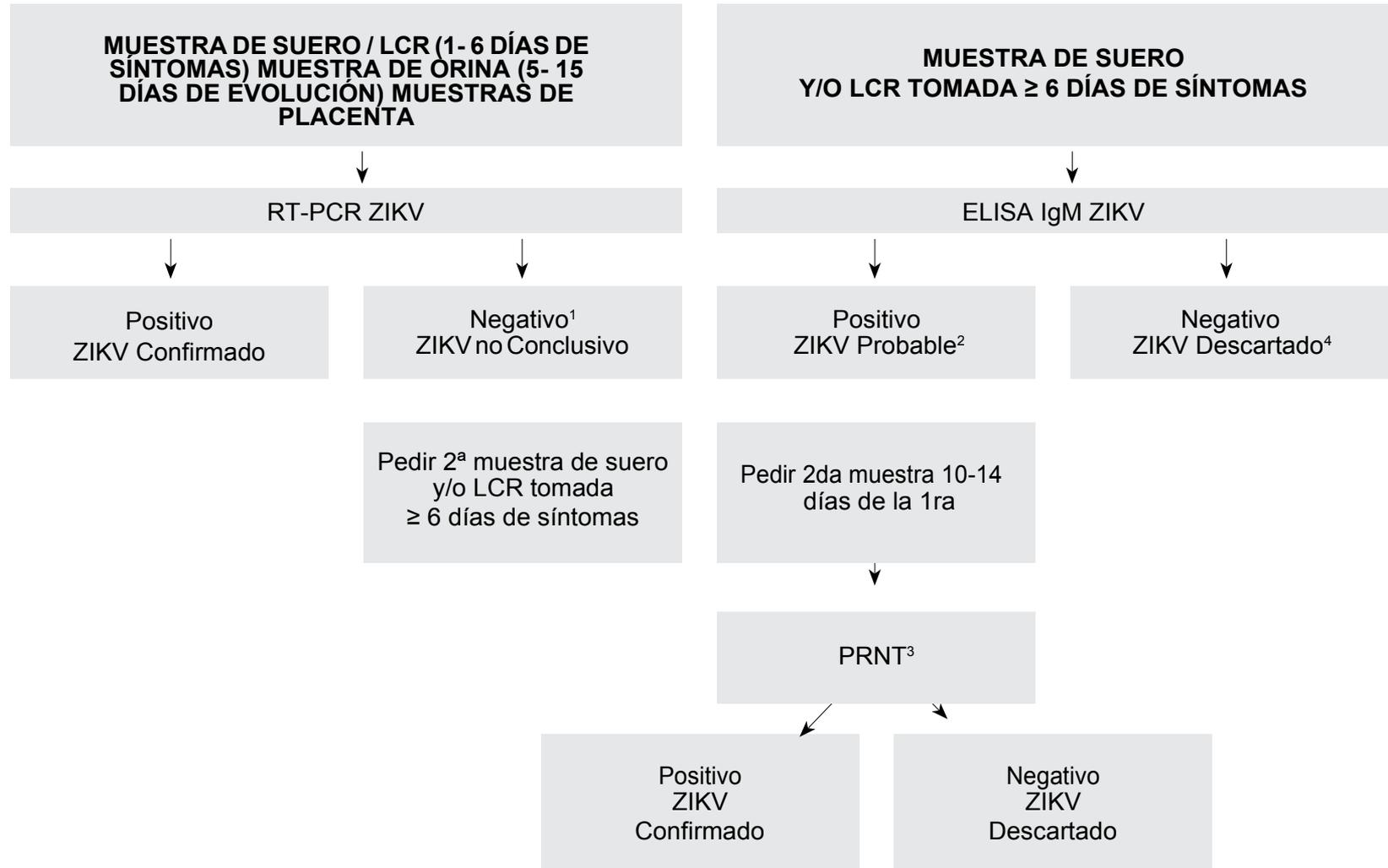


Síndrome del Zika congénito

- Microcefalia severa con colapso parcial del cráneo
- Disminución de la corteza cerebral con calcificaciones subcorticales
- Alteraciones oculares con moteado pigmentario focal de la retina y cicatrices maculares
- Artrogriposis
- Hipertonía muscular marcada



Diagnóstico de laboratorio



En el caso de las arbovirosis, lo más importante

Prevención





LAS PICADURAS DE MOSQUITO PUEDEN HACER QUE SE ENFERME

Los mosquitos propagan microbios



Los mosquitos pican de día y de noche.

Los mosquitos que propagan virus pican de día y de noche y viven adentro y afuera de las casas.



Use repelente de insectos. ¡Funciona!

Revise que el ingrediente activo sea DEET, picaridina, IR3535, aceite de eucalipto de limón, para-mentano-diol o 2-undecanona.



Use camisas de manga larga y pantalones largos.

Para obtener protección adicional, trate la ropa con permetrina.



Proteja su casa contra los mosquitos.

Use mallas en las puertas y ventanas. Si tiene aire acondicionado, úselo. Evite que los mosquitos pongan huevos en el agua o cerca del agua estancada.



U.S. Department of Health and Human Services
Centers for Disease Control and Prevention

Obtenga más información en www.cdc.gov/zika/es

CS296343-D



PREVENCIÓN DE PICADURAS DE MOSQUITO

PROTÉJASE CONTRA LAS PICADURAS DE MOSQUITO CUANDO VIAJE



Protéjase y proteja a su familia de las picaduras de mosquito. Vea cómo:

Use un repelente de insectos registrado en la Agencia de Protección Ambiental (EPA).

Ingrediente activo

Mientras más alto sea el porcentaje del ingrediente activo, más larga será la protección.

DEET

Picaridina (conocida como KBR 3023 o icaridina fuera de los EE. UU.)

IR3535

Aceite de eucalipto de limón (OLE)

Para-mentano-diol (PMD)

2-undecanona



Encuentre el repelente de insectos adecuado para usted con la **herramienta de búsqueda de la EPA***.



Resumen y diferenciación clínica

Características	Zika	Dengue	Chikungunya
Fiebre	++	+++	+++
Rash	+++	+	++
Conjuntivitis	++	-	-
Artralgias	++	+	+++
Mialgias	+	++	+
Cefalea	+	++	++
Hemorragia	-	++	-
Shock	-	+	-

Signos y síntomas	Dengue	Chikungunya	Zika
Motivo de consulta	Fiebre, mialgias	Dolor articular, fiebre	Exantema, prurito
Fiebre	Moderada Muy frecuente 5-7 días	Intensa Muy frecuente 3-5 días	Leve Muy poco frecuente 1-3 días
Exantema	5to-7mo día No característico	2do o 3er día No característico	Típicamente desde 1er día Maculo-papular Cefalo-caudal
Prurito	De leve a intenso	De leve a moderado	De moderado a intenso
Manif. neurológicas	Poco frecuente	Poco frecuente (en neonatos frecuente y grave)	Frecuente y grave
Cefalea	Intensa y frecuente	Leve a moderada	Leve a moderada
Dolor retrocular	Intenso y frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Poliartralgias	Ausente	Muy frecuente	Frecuente
Poliartritis	Ausente	Frecuente	Frecuente
Edema de manos y pies	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente
Evolución a cronicidad	No	Muy frecuente	No descrito
Mialgias	Muy frecuente e intensa	Frecuente, moderada a intensa	Poco frecuente





Cátedra de Enfermedades Infecciosas, 2020.

