

# Arbovirosis epidémicas en Colombia: Co-infección Dengue, Chikungunya Zika

**Jorge Luis Acosta Reyes**

Médico, MSc en Ciencias Clínicas

Estudiante Doctorado en Epidemiología y Salud Pública,  
Universidad Autónoma de Madrid

Profesor, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia

*El Roble Amarillo: símbolo de nuestro pasado  
terrenal y futuros ideales.*

# Contenido

- Aspectos generales arbovirus
- Enfermedad por el virus Chikungunya
- Enfermedad por el virus Zika
- Enfermedad por el virus Dengue
- Co-infección
- Conclusiones

# Arbovirus

- Arbovirus: **Ar**thropod-**bor**ne **vir**us
- Transmitidos principalmente por artrópodos hematófagos
- Más de 130 virus causan enfermedades en humanos
- Los de mayor importancia dentro de la salud pública:
  - Flaviviridae:
    - Flavivirus: Dengue, Zika, Fiebre amarilla, Virus del Nilo Occidental
  - Togaviridae:
    - Alfavirus: Chikungunya, Mayaro, O'nyong nyong
  - Bunyaviridae
  - Reoviridae

# Arbovirus

- La mayoría son asintomáticos (excepto Chikungunya: <15%)
- Períodos de incubación cortos (3-10 días)
- El rango de síntomas va entre enfermedad leve hasta compromiso neurológico (encefalitis severas)
  - Fiebre y síntomas generales: con artralgias e ictericia
  - Encefalitis y meningoencefalitis
  - Fiebre hemorrágicas

# Aspectos generales

- *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*
- Los mosquitos hembras son las infectantes, puede durar 7 a 10 días en este modo
- Pueden poner entre 500 y 1000 huevos
- Un solo mosquito puede contagiar a 300 personas

# Aspectos generales

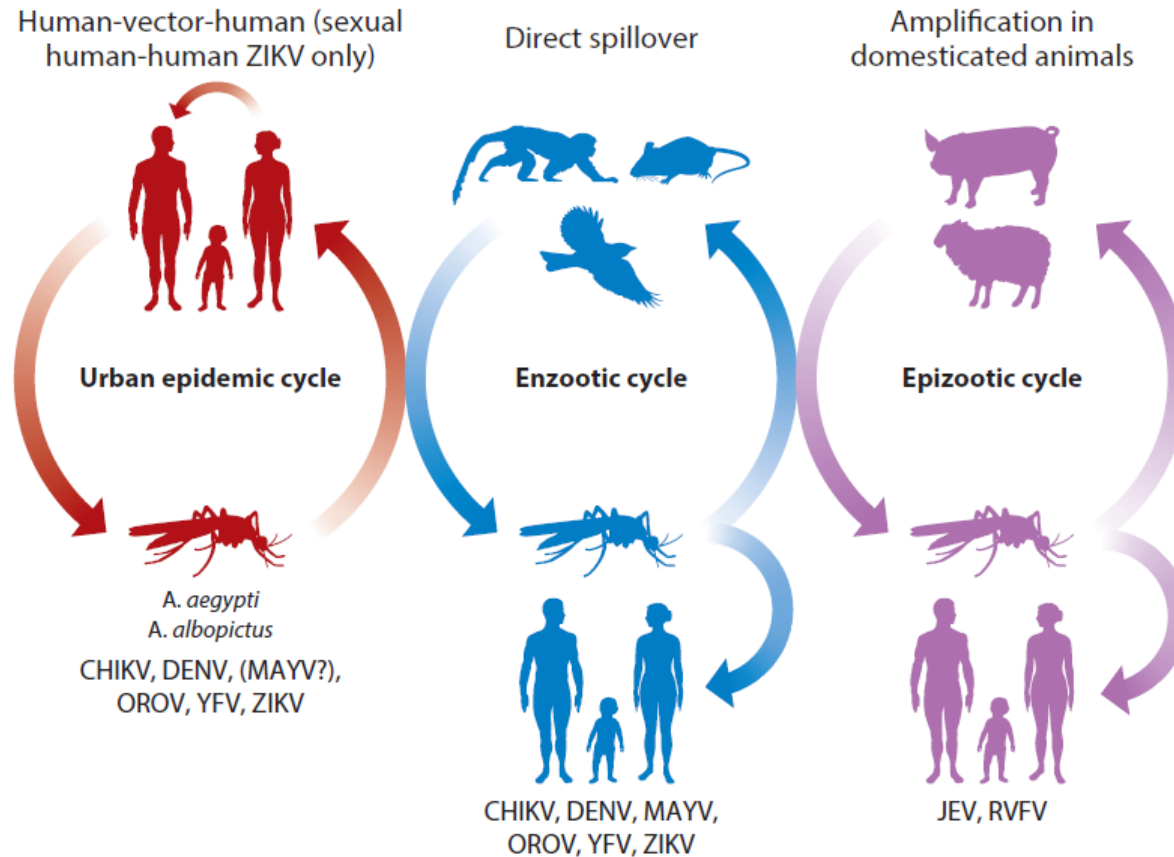
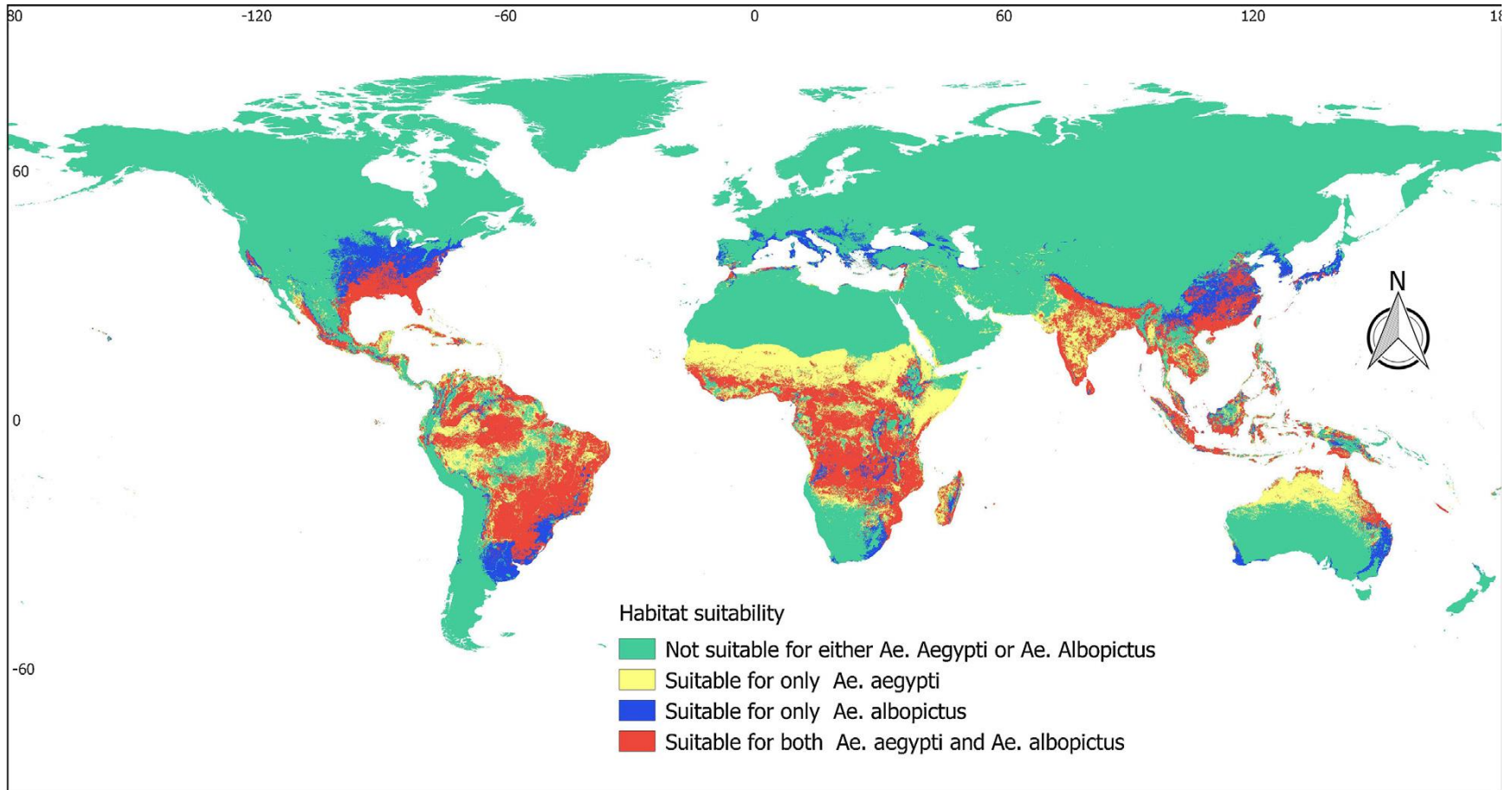


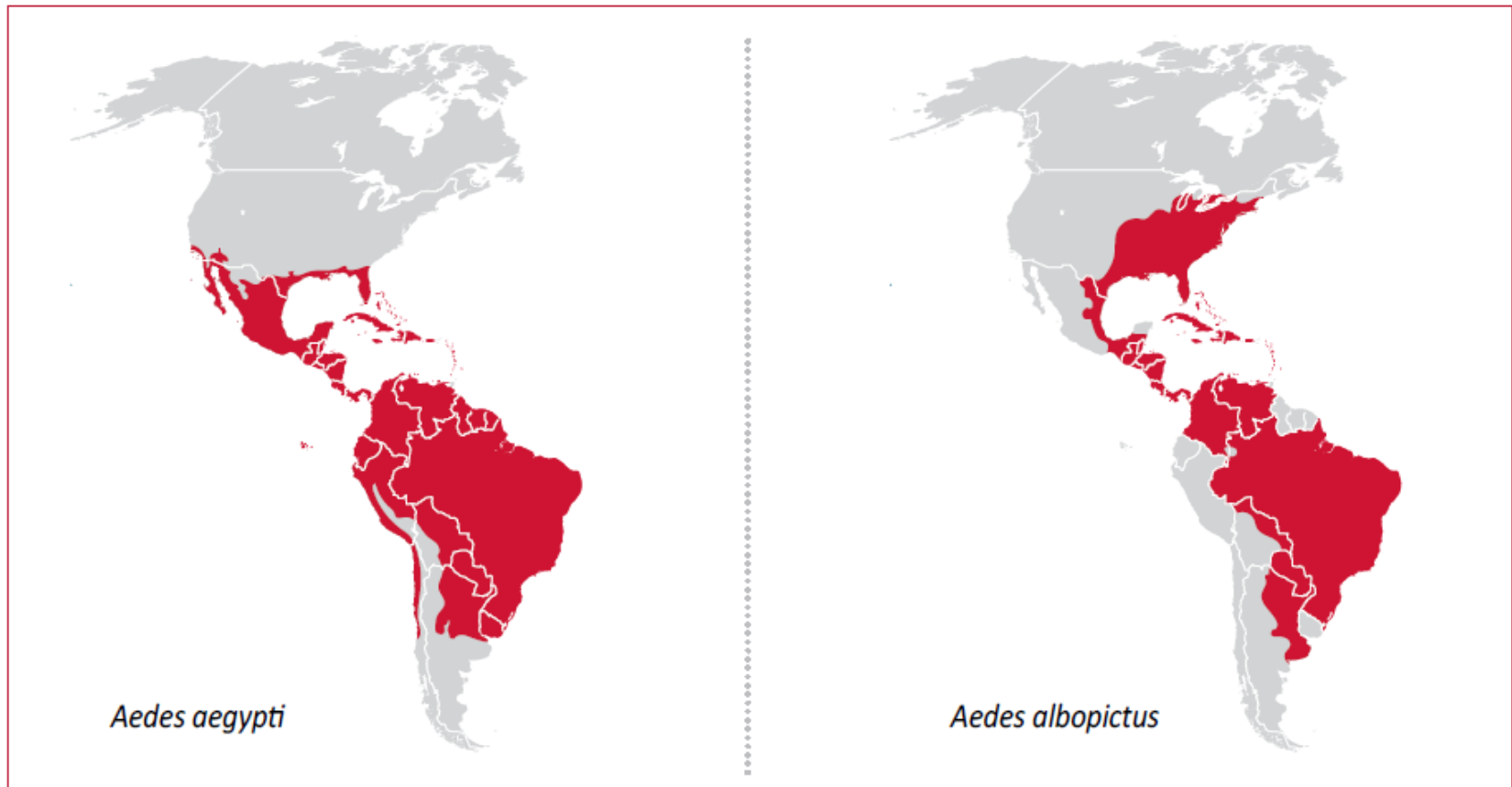
Figure 1

# Aspectos generales



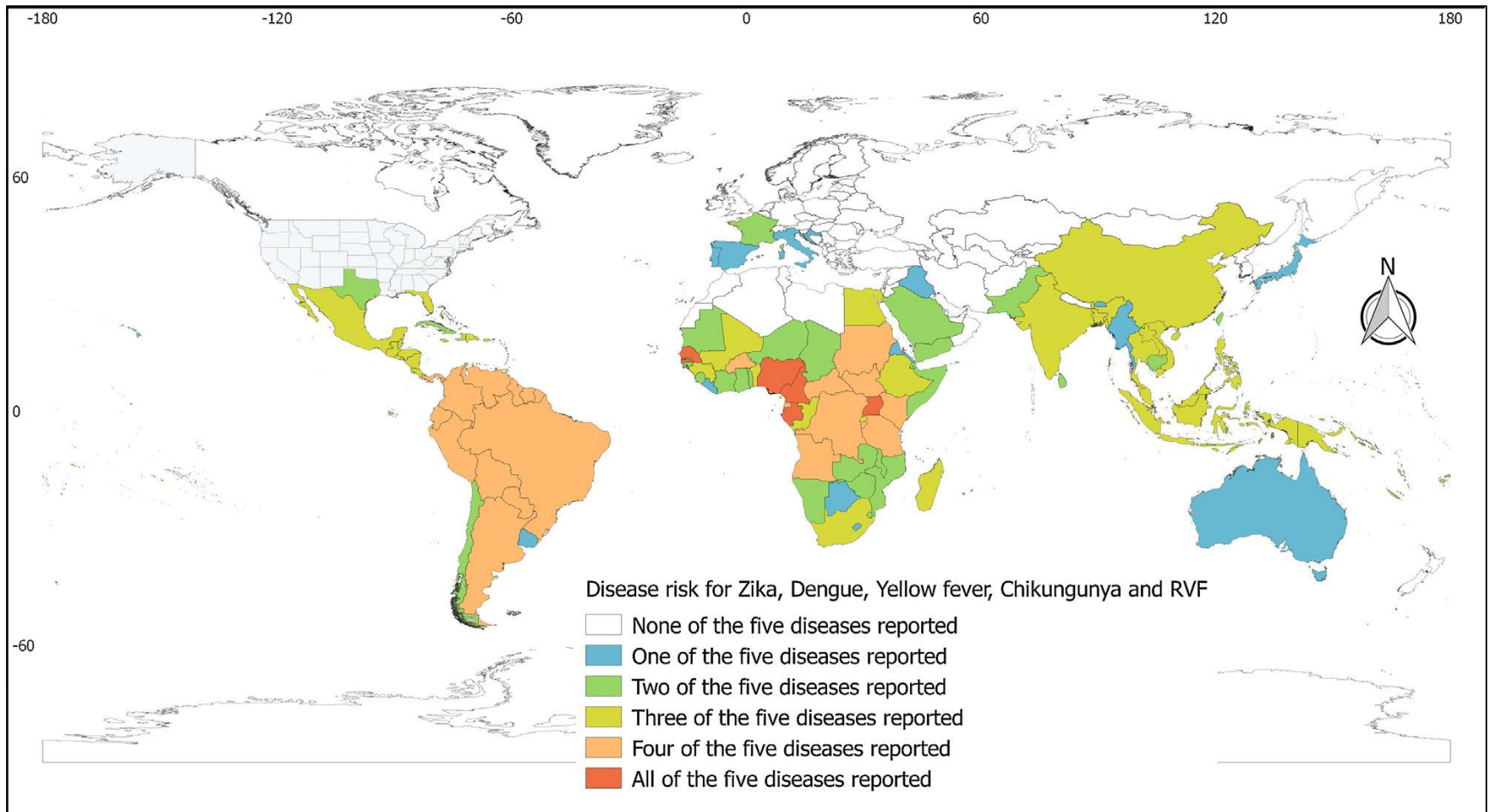
# Aspectos generales

**Figura 1.** Distribución geográfica del *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* en las Américas





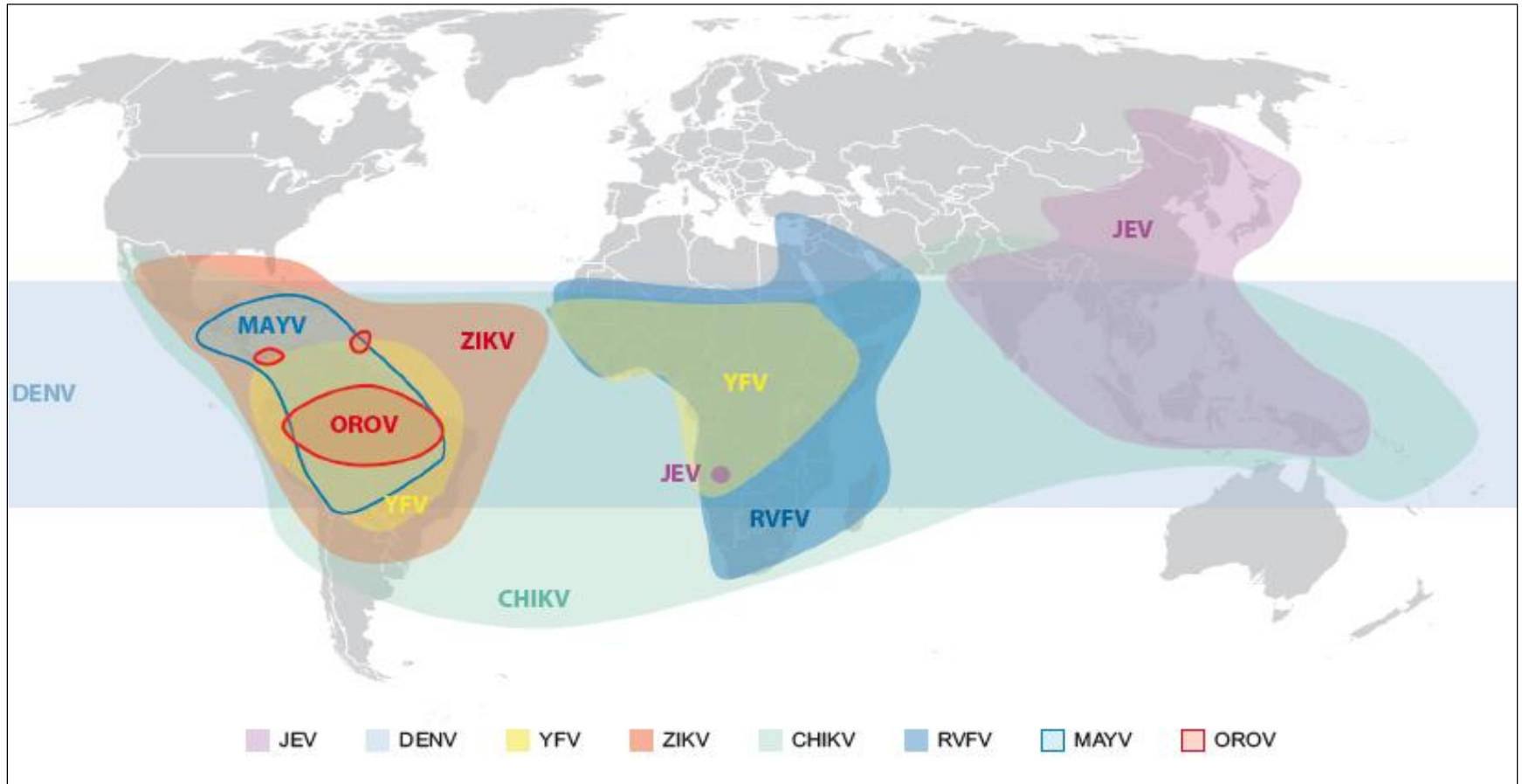
# Aspectos generales



# Aspectos generales

Figure 2

Map showing the reported distributions of emerging arboviruses discussed in this review. Abbreviations: CHIKV, *chikungunya virus*; DENV, *dengue virus*; JEV, *Japanese encephalitis virus*; MAYV, *Mayaro virus*; OROV, *Oropouche virus*; RVFV, *Rift Valley fever virus*; YFV, *yellow fever virus*; ZIKV, *Zika virus*.



# Factores asociados a arbovirus

- Crecimiento poblacional
- Urbanización no controlada ni planificada con inadecuado ordenamiento ambiental
- Aumento de la pobreza
- Movilidad poblacional (migración, turismo)
- Cambio Climático
- Deterioro de los programas de control del vector

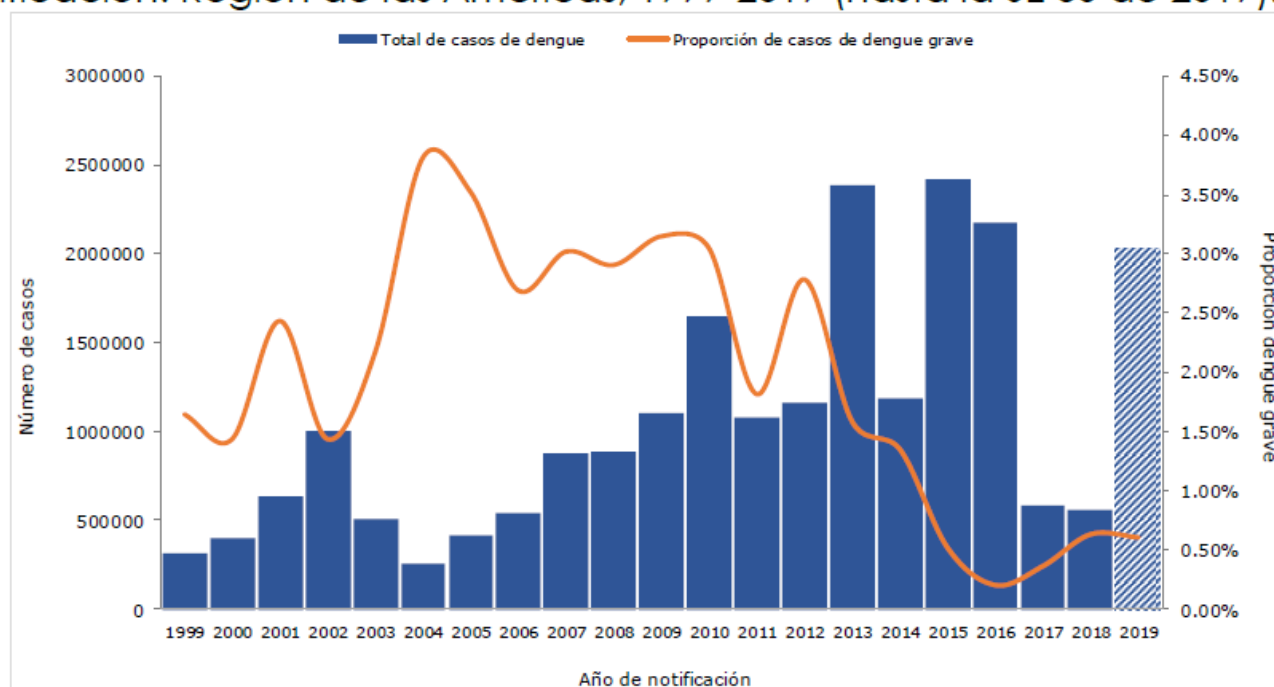
# Aspectos generales

- El control del mosquito es la medida más efectiva para prevenir las principales arbovirosis

# **ENFERMEDAD POR EL VIRUS DEL DENGUE**

# Epidemiología

**Figura 1.** Distribución de casos reportados de dengue y proporción de dengue grave por año de notificación. Región de las Américas, 1999-2019 (hasta la SE 30 de 2019).



**Fuente:** Datos ingresados a la Plataforma de Información de Salud para las Américas (PLISA, OPS/OMS) por los Ministerios e Institutos de Salud de los países y territorios de la Región.

# Epidemiología

- Cada año, se informan entre 50 y 100 millones de casos de infección por DENV y se identifican entre 250 000 y 550 000 casos fatales en más de 100 países

# Definición

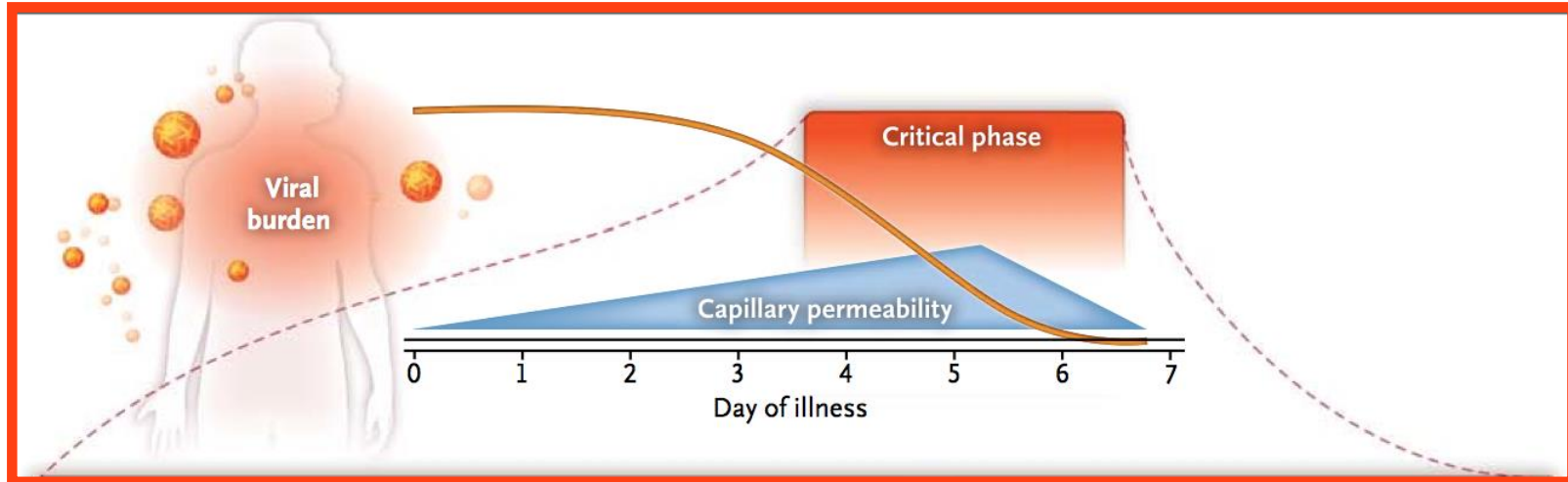
- Virus dengue es un virus RNA pertenece a la familia Flaviviridae, género Flavivirus
- Cuatro serotipos: DENV 1, 2, 3 y 4
- El dengue es una enfermedad infecciosa **sistémica y dinámica**



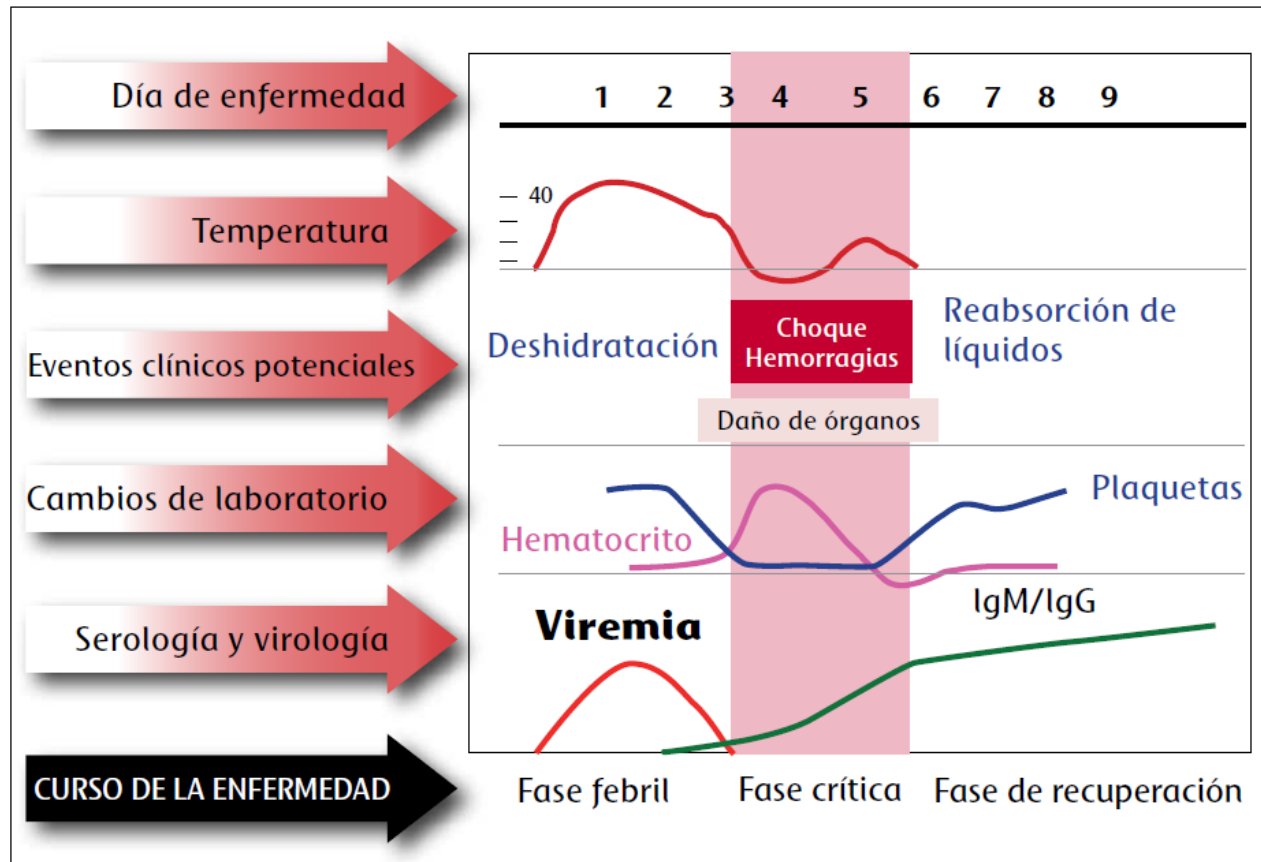
# Dengue

- La infección puede cursar de forma asintomática o manifestarse con un espectro clínico amplio, que incluye manifestaciones graves y no graves
- Después del período de incubación (de 4 a 10 días), la enfermedad comienza abruptamente y pasa por tres fases: febril, crítica y de recuperación

# Dengue: curso de la enfermedad



# Dengue: curso de la enfermedad



# Dengue: curso de la enfermedad

**Cuadro 1. Problemas clínicos en las fases febril, crítica y de recuperación del dengue**

<b>Fase</b>	<b>Problema clínico</b>
Febril	Deshidratación. La fiebre alta puede asociarse a trastornos neurológicos y convulsiones en niños.
Crítica	Choque por la extravasación de plasma; hemorragias graves, compromiso grave de órganos.
Recuperación	Hipervolemia (si el tratamiento intravenoso con líquidos ha sido excesivo o se ha extendido en esta fase).

# Clasificación según la gravedad

- El dengue es una sola enfermedad con presentaciones clínicas diferentes
- Algunas ocasiones con evolución y resultados impredecibles

# Clasificación según la gravedad

## DENGUE ± SEÑALES DE ALARMA



## DENGUE GRAVE

1. Extravasación del plasma
2. Hemorragia grave
3. Compromiso grave de órganos

### CRITERIOS PARA EL DENGUE CON SIGNOS DE ALARMA Y SIN ELLOS

Dengue probable  
vivir en áreas endémicas de  
dengue/viajar a ellas  
Fiebre y dos o más de los siguientes  
criterios:

- Náuseas, vómito
- Erupción cutánea
- Molestias y dolores
- Prueba de torniquete positiva
- Leucopenia
- Cualquier signo de alarma

Dengue confirmado por laboratorio  
(importante cuando no hay signos  
de extravasación de plasma)

Signos de alarma\*

- Dolor abdominal intenso o abdomen doloroso a la palpación
- Vómitos persistentes
- Acumulación clínica de líquidos
- Sangrado de mucosas
- Letargia, agitación
- Hepatomegalia >2 cm
- Laboratorio: aumento del hematocrito concurrente con rápida disminución del número de plaquetas

\*(requiere estricta observación e intervención médica)

### CRITERIOS PARA DENGUE GRAVE

Extravasación grave de plasma que conduce a:

- Choque (SCD)
- Acumulación de líquidos con insuficiencia respiratoria

Sangrado intenso  
según la evaluación del médico tratante

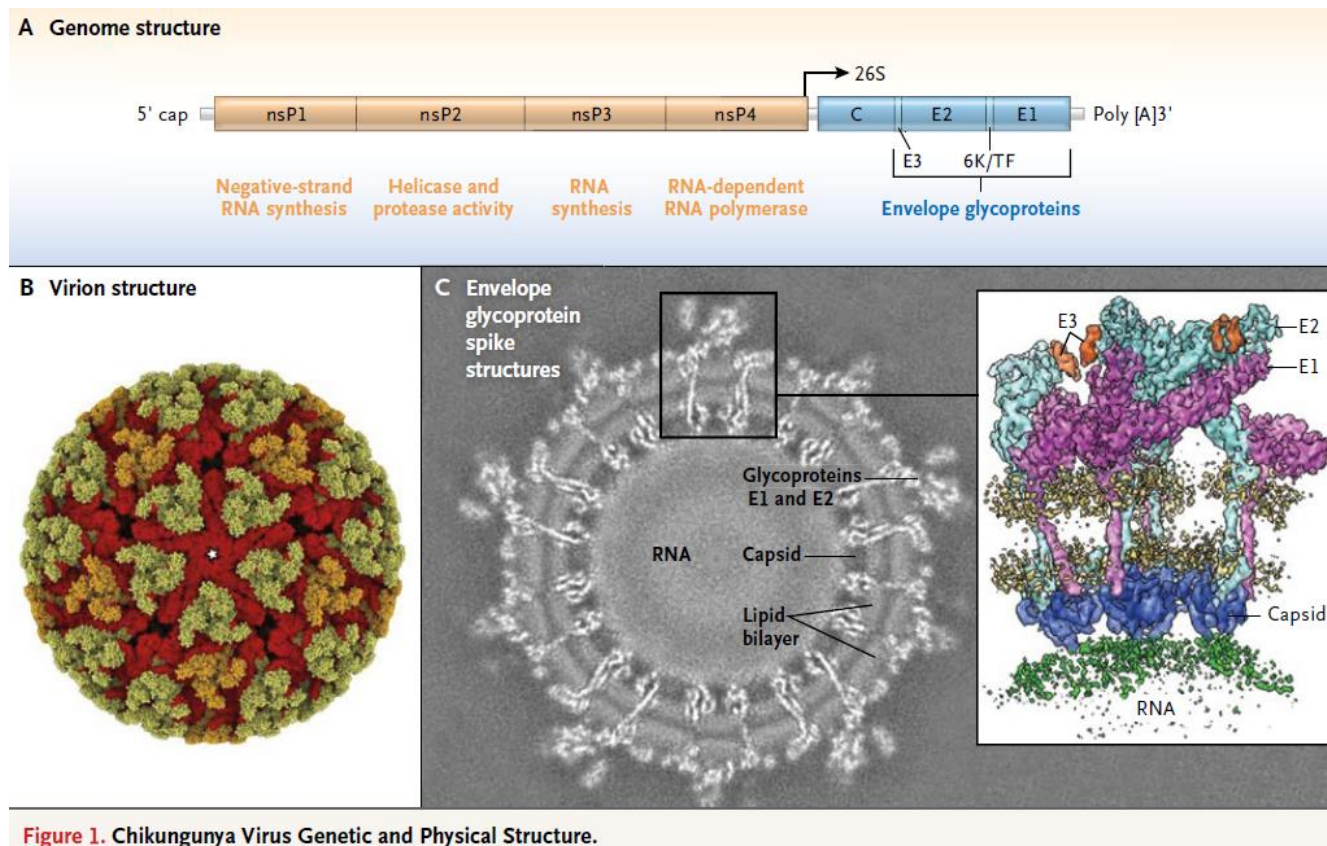
Compromiso orgánico grave

- Hígado: AST o ALT > 1000
- Sistema nervioso central: Alteración de la conciencia
- Corazón y otros órganos

# **ENFERMEDAD POR EL VIRUS DEL CHIKUNGUNYA**

# Enfermedad por el virus del Chikungunya

- Virus ARN, familia *Togaviridae*, género *Alfavirus*

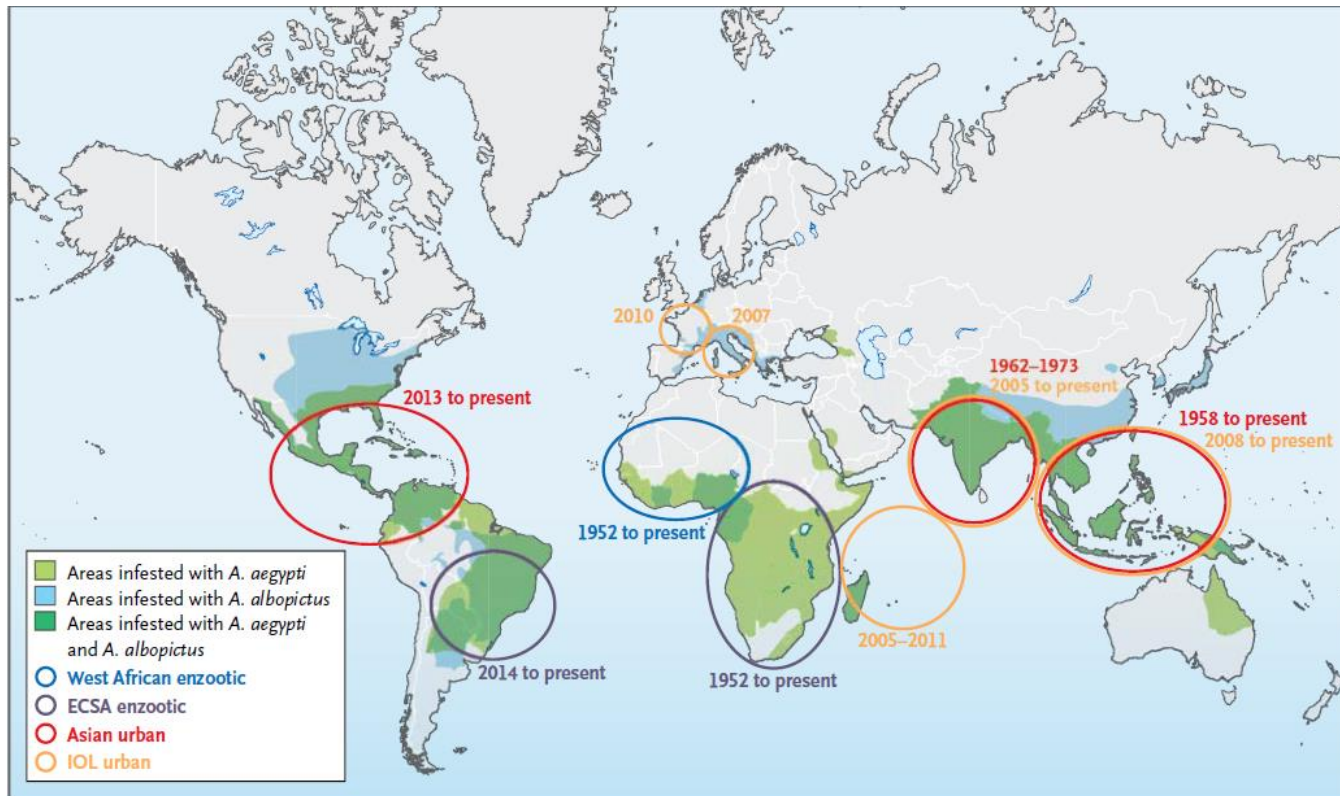




# Enfermedad por el virus del Chikungunya



- Década de 1950 en Tanzania
- Chikungunya: aquel que se encorva
- El primer reporte de un brote reconocido y confirmado por el virus del Chikungunya fue realizado por Marion C. Robinson en su artículo clásico “An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952-53”



**Figure 2. Origin, Spread, and Distribution of Chikungunya Virus and Its Vectors.**

The map shows the African origins of enzootic chikungunya virus strains and the patterns of emergence and spread of the Asian lineage and Indian Ocean lineage (IOL) of the virus during epidemics since the 1950s, based on phylogenetic studies.<sup>4,5</sup> The distributions of the peridomestic vectors, *Aedes aegypti* and *A. albopictus*, are also shown. ECSA denotes eastern, central, and southern African.

# Otras vías de transmisión

- Rara vez documentada:
  - In utero: abortos
  - Intraparto: madre virémica a recién nacido
  - Percutánea: pinchazo
- En teoría
  - Transfusión hemoderivados
  - Transplante
- No evidencia de transmisión por leche materna

# Epidemias

- Las epidemias de la enfermedad por el virus del Chikungunya son caracterizadas por episodios epidémicos explosivos (tasa de ataque >75%)

# Epidemias

- 1999-2000: la primera gran epidemia en la República Democrática de Congo, con un estimado de 50 000 personas afectadas
- 2004, en Kenia, responsable de la expansión y aparición de la enfermedad en el océano Índico, India y suroeste asiático en los años 2005-2006 (70 % de la población)

# Epidemias

- 2006 Islas Reunión afectó a 266 000 personas (35 % de la población total)
  - Primer reporte de muertes relacionadas con el VCHIK (254 fallecidos)
  - Primeros casos de la enfermedad en neonatos, y se estableció que la transmisión madre-hijo era transplacentaria, justo antes del parto, cuando la madre presentaba viremia positiva (38 casos)

# Epidemias

- 2006 y 2007 India estimado mayor a 1.300.000 casos reportados
- 2007 en el norte de Italia (la densidad del vector, *A. Albopictus*, en la época era particularmente alta, tasa de ataque 5,4 %)
- 2014 América Latina más de 1.500.000 afectados
  - Colombia: más de 489.000 infectados (2014-2018)

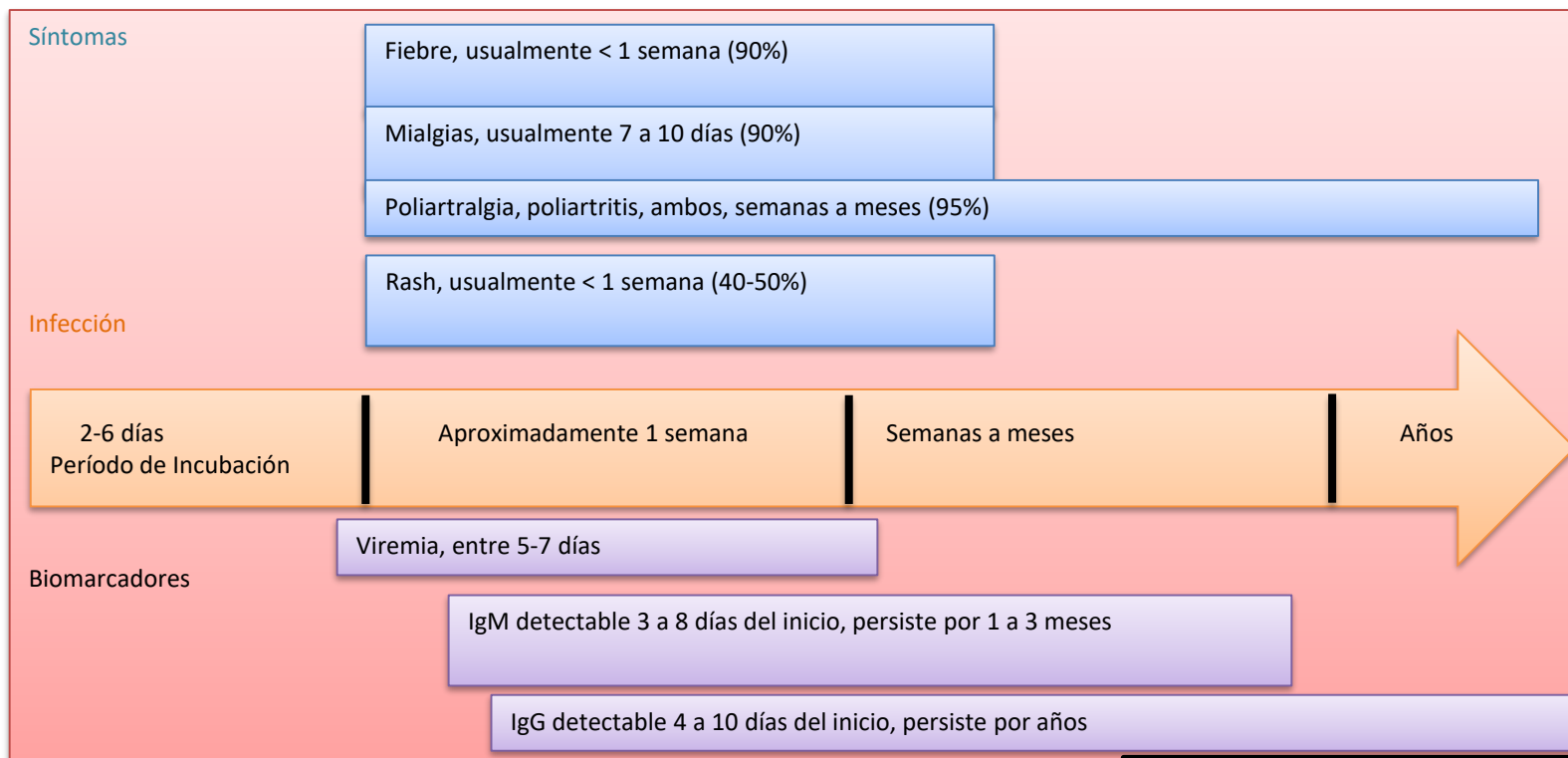
# Aspectos clínicos

- Individuos no infectados previamente por VCHIK en riesgo de adquirir la enfermedad
- Después de la infección se desarrolla inmunidad prolongada



# Aspectos clínicos

- Típicamente es una enfermedad aguda, febril (>39°C) y artralgias
- Período de incubación de 3 a 7 días (rango 1-12 días)



# Aspectos clínicos

- Manifestaciones típicas:
  - Fase aguda: 1 a 14 días
  - Fase subaguda: entre 15 y 90 días
  - Fase crónica: > 3 meses persistencia de los síntomas
- Manifestaciones atípicas: neurológicas, cardiovasculares, dermatológicas, oftalmológicas, hepática, renales, respiratorias o hematológicas.
- Casos de mortalidad

# Aspectos clínicos

- La incidencia de casos atípicos y graves, las hospitalizaciones y la mortalidad asociada al VCHIK aumentan con la **edad**
- Los pacientes con **enfermedades respiratorias y cardiacas subyacentes** también presentan con mayor frecuencia peor pronóstico
- La enfermedad complicada se ha observado en cerca del 50% de los recién nacidos y consistió principalmente en encefalopatía con discapacidades persistentes en los niños

# Mortalidad por VCHIK

- Colombia 72 casos de muerte por Chikungunya confirmadas
- Compromiso renal en 13 casos reportados
- **Co-infección DENV-CHIKV** en 7 casos

# **ENFERMEDAD POR EL VIRUS DEL ZIKA**

# Introducción

- Virus RNA
- Familia *Flaviviridae*, género *Flavivirus*
- El reservorio es desconocido
- Fue descrito por primera vez en la Selva Zika (Uganda) 1947
- Hasta el 80% permanecen asintomáticos (Epidemia en la Yap)

# Introducción

- Inicialmente era **“la más benigna de las arbovirosis recientes”**
  - Enfermedad autolimitada en niños y adultos
  - Erupción macular o maculopapular: 90-100%
  - La artritis y la artralgia: 65%
  - La conjuntivitis, los ganglios linfáticos agrandados y un síndrome similar a la gripe con dolor de cabeza y mialgia: 45-60%
  - La fiebre es leve e inconstante (28–65%)
  - El sangrado de la mucosa y los síntomas digestivos son poco frecuentes: <10%

# Presentación clínica

SIGNOS / SÍNTOMAS	DENGUE	CHIKUNGUNYA	ZIKA
Fiebre	++++	+++	++ ?
Mialgia/artralgia	+++	++++	++
Edema extremidades	0	+	++ ?
Exantema maculopapular	++	+++	+++
Dolor retrorbital	++	+	++
Hiperemia conjuntival	0	+	+++
Linfadenopatía	++	++	+
Hepatomegalia	+	++	0
Leucopenia/trombocitopenia	+++	+++ ?	0
Hemorragia	+	0	0

**Fuente:** Adaptado de Haltead, et al. A partir de la comunicación del Departamento del Servicio de Salud del Estado de Yap/Micronesia



# Introducción

- Sin embargo, aparecen 2 complicaciones importantes:
  - Síndrome de Guillain-Barré
  - Microcefalia en neonatos

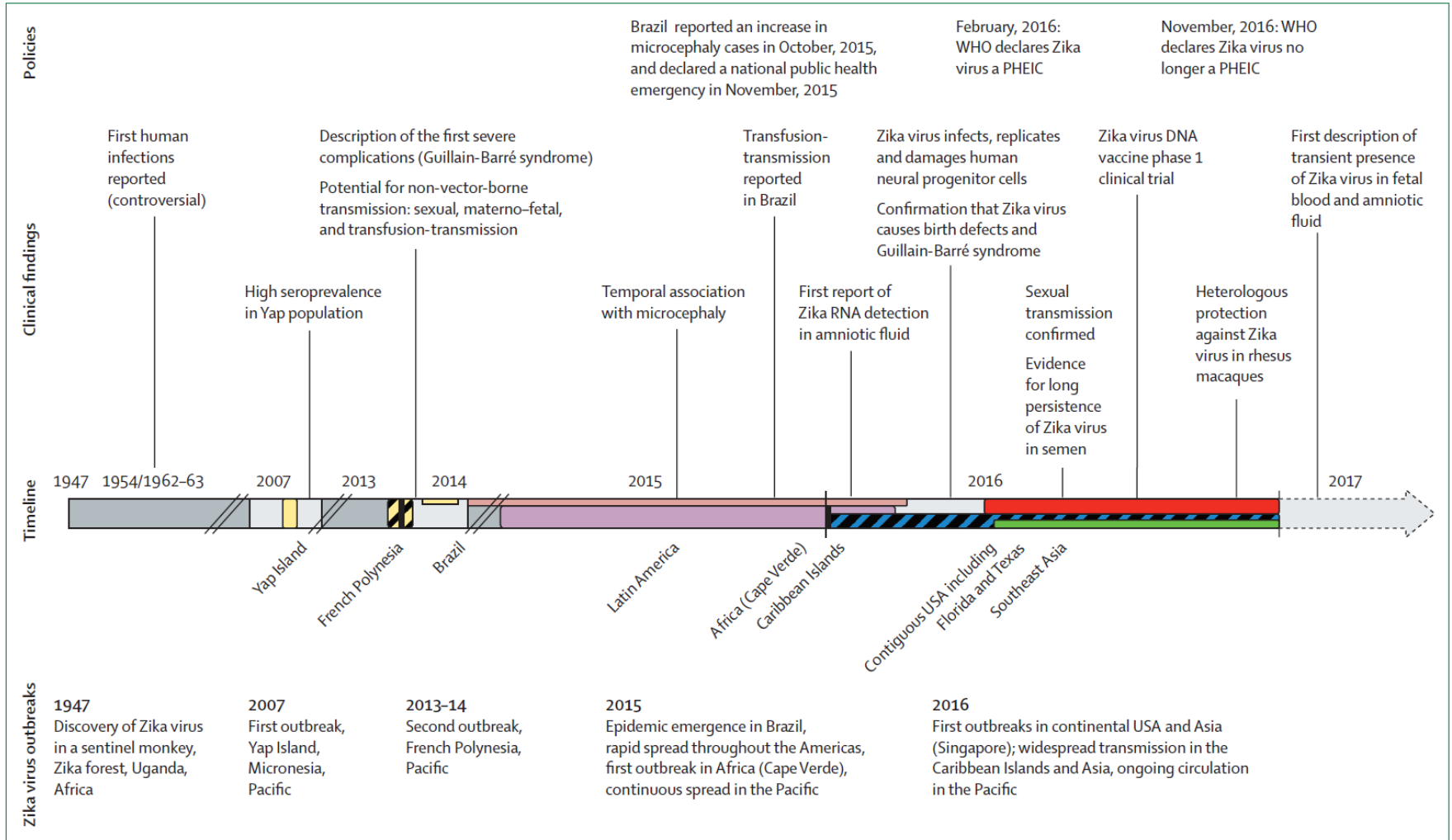


Figure 1: Timeline of Zika virus infection  
 PHEIC=public health emergency of immediate concern.

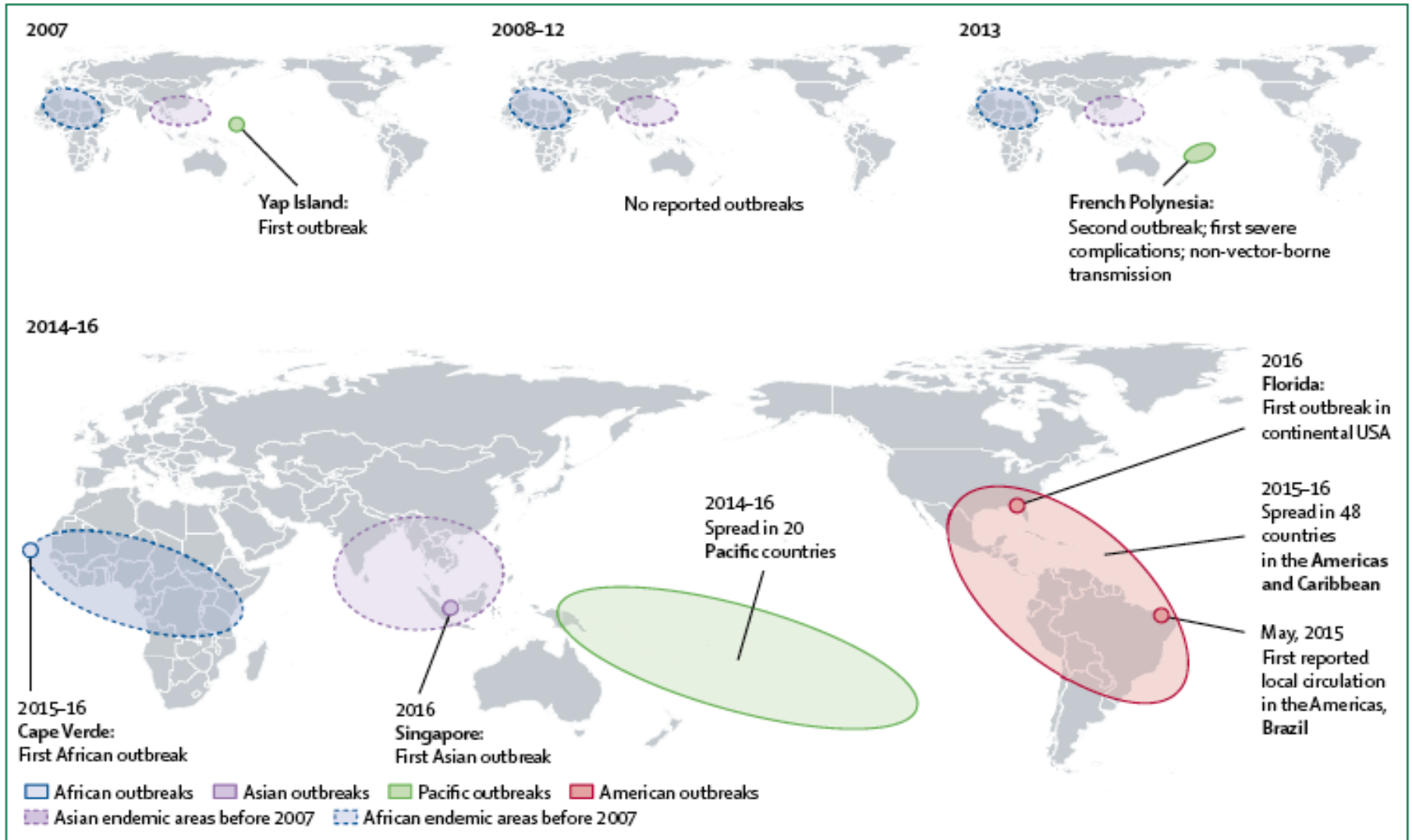


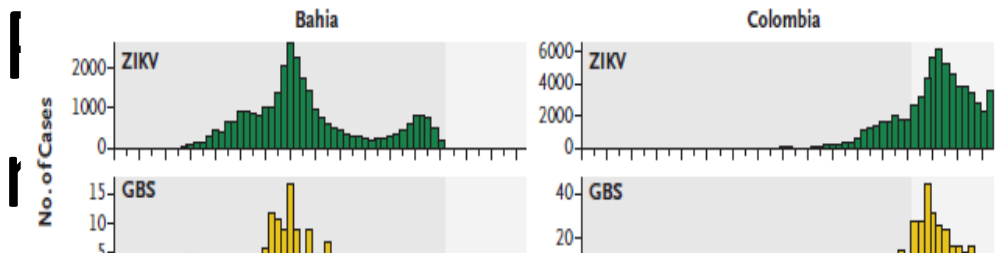
Figure 2: Zika virus outbreaks from 2007-16

# Presentación clínica- manifestaciones neurológicas

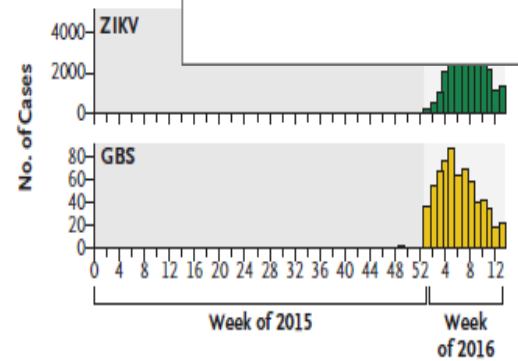
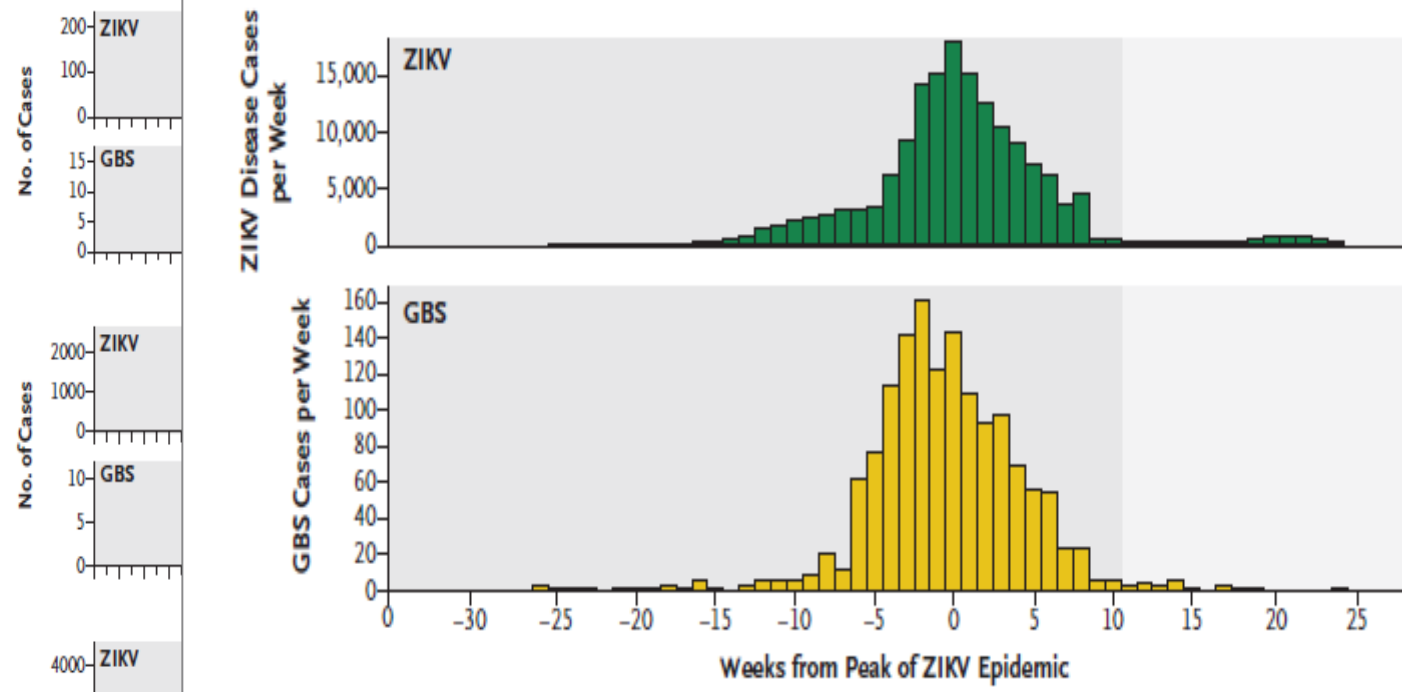
- **Síndrome de Guillain-Barré:** polirradiculoneuropatía inflamatoria aguda de carácter progresivo; producto de la inflamación de los nervios periféricos secundaria a factores autoinmunes

Colombia (a partir del 15 dic 2015)  
642 casos de síndromes neurológicos  
(SGB, polineuropatías ascendentes,  
otras)  
422 casos (65,7%) corresponde a SGB  
con antecedente de infección por virus  
Zika

ógicas



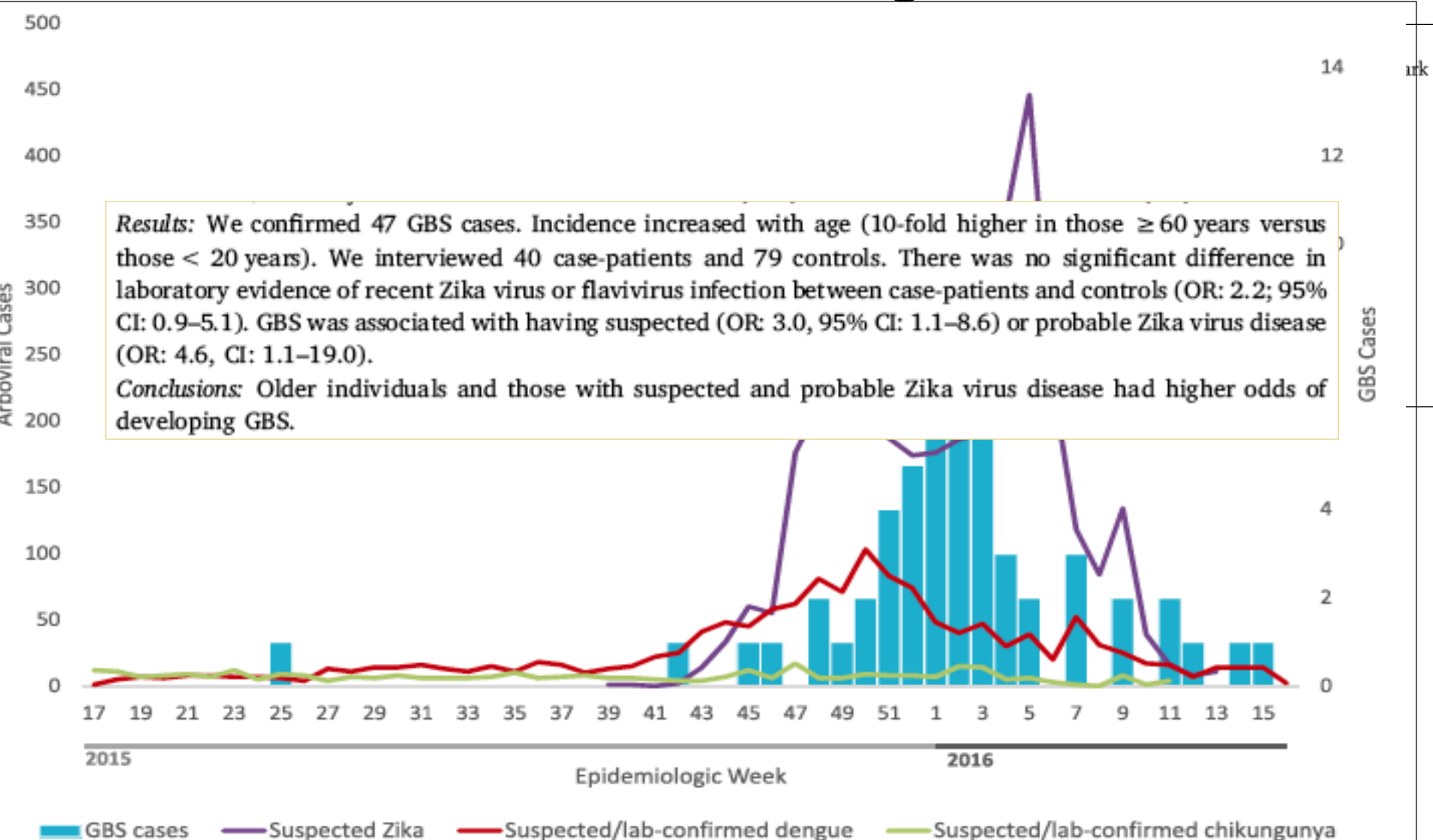
B Case Series of ZIKV Disease and GBS Aligned to the Week of Peak Incidence of ZIKV Disease



# Presentación clínica- manifestaciones neurológicas

- Reporte de Polinesia: OR=59,7 (10,4 –  $+\infty$ ) de asociación entre antecedente de ZIKV y aparición de SGB
- Reporte de Colombia: síndrome para-infeccioso
- El inicio del SGB fue después de un período corto de síntomas de infección por el ZIKV, 7 días (RIC 3-10)

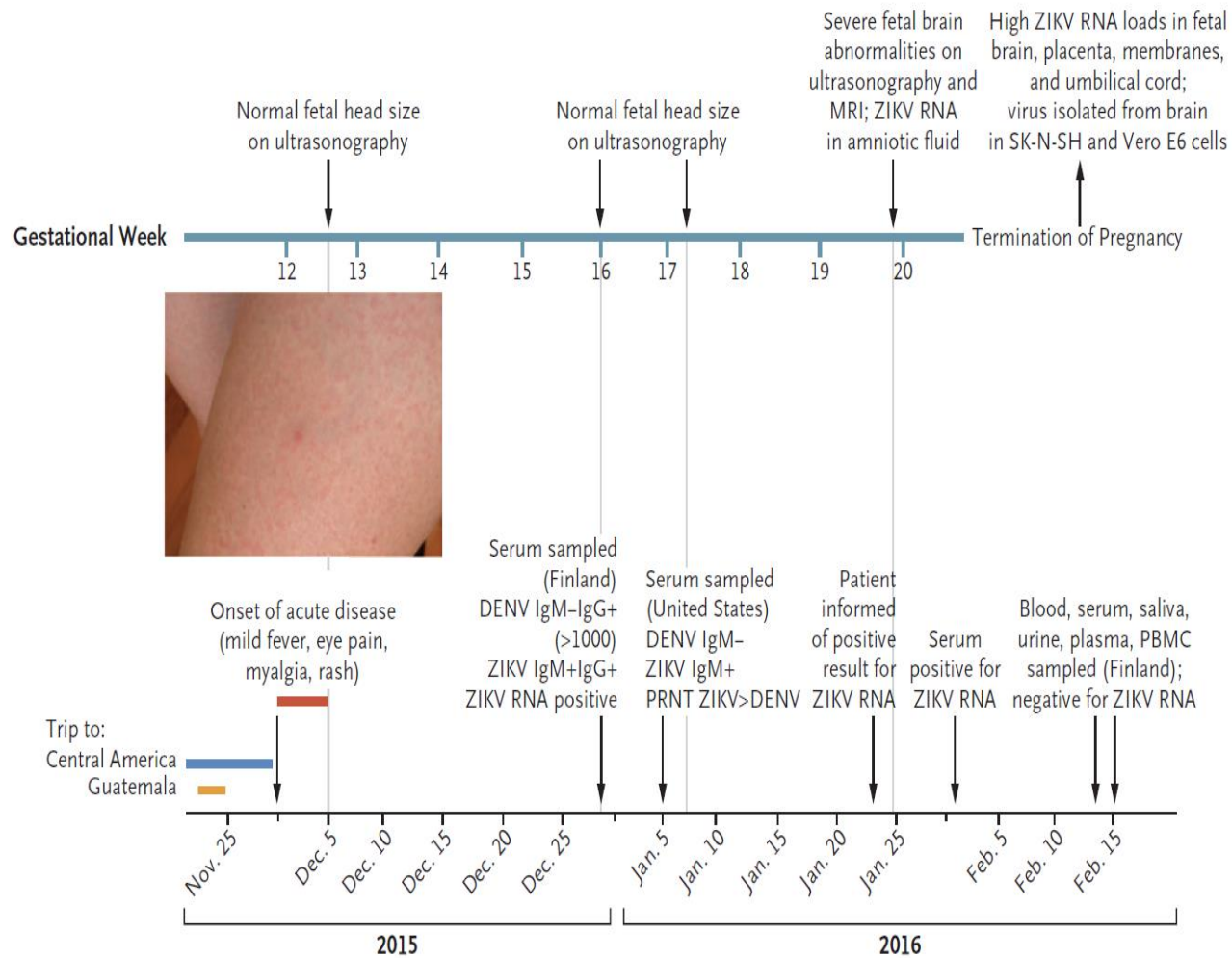
# Presentación clínica- manifestaciones neurológicas



# Presentación clínica-microcefalia

- Transmisión vertical del virus y el daño severo del tejido cerebral con presencia del virus en el mismo tejido de un feto (N Engl J Med. 2016;374(10):951-8)
- Persistencia del virus en en la madre hasta el fin del embarazo: posible replicación viral (N Engl J Med 2016;374(22):2142-51)
- Sonja A. Rasmussen y cols. N Engl J Med 2016;374(20):1981-87
  - Criterios de Shepard para buscar teratogenidad: cumple
  - Criterios de Bradford Hill para causalidad: cumple





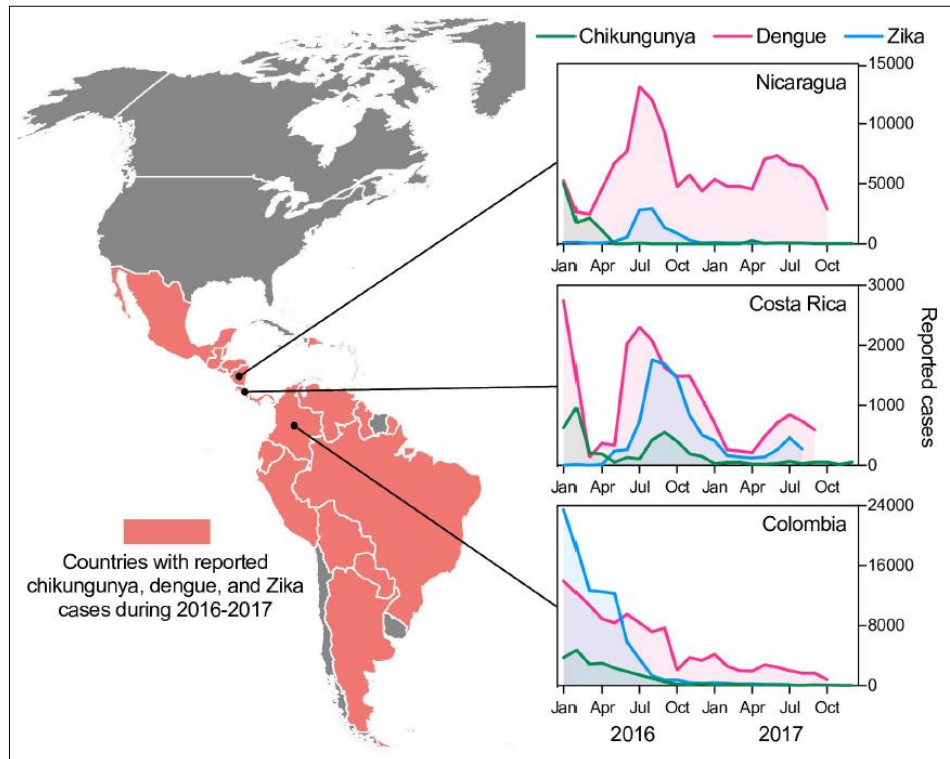
**Figure 1. Timeline of Symptoms and Radiographic and Laboratory Studies.**

This timeline highlights the symptoms of Zika virus (ZIKV) infection in the mother (bottom row) and the corresponding radiographic and laboratory findings in the fetus (top row). The inset photograph shows the mother's rash at the time of the onset of the acute illness. DENV denotes dengue virus, MRI magnetic resonance imaging, PBMC peripheral-blood mononuclear cells, and PRNT plaque-reduction neutralization test.

# **ARBOVIRUS: CO-INFECCIÓN Y CO- TRANSMISIÓN**

# Co-circulación

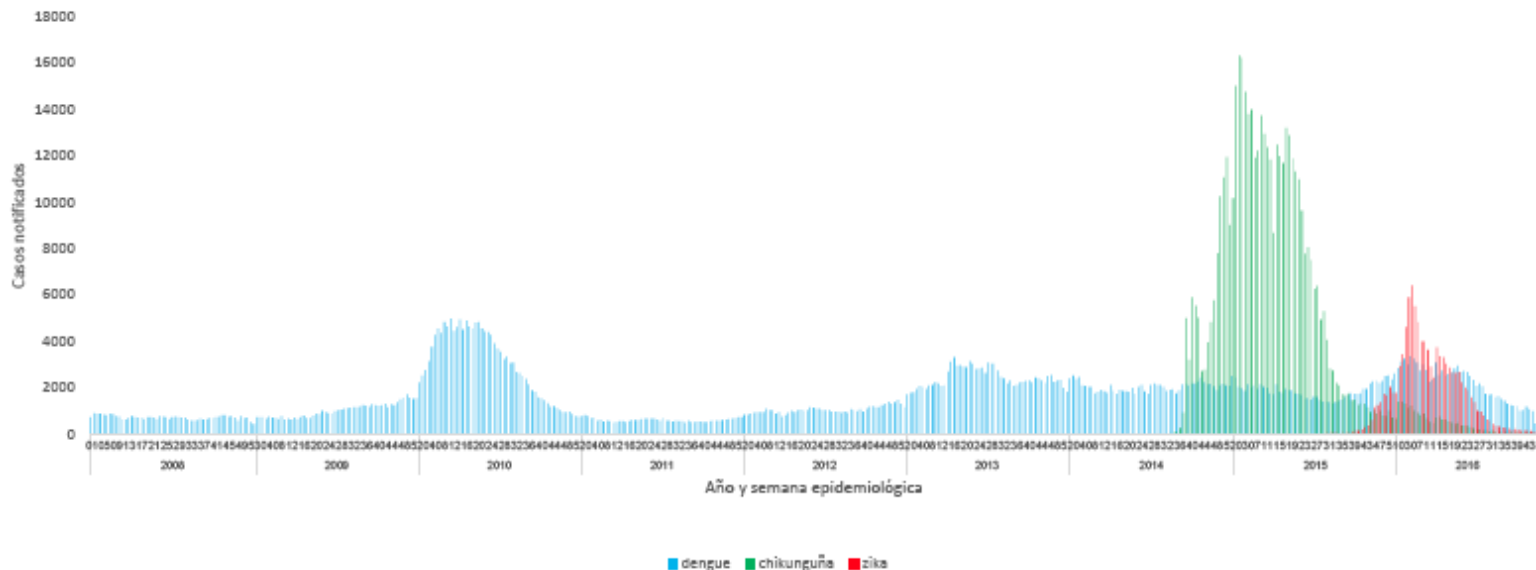
- Muchas regiones de América han reportado brotes simultáneos de DENV, CHIKV y ZIKAV



# Notificación Den, CHIK y ZIK

## Notificación de casos Dengue, Chikungunya y Zika, Colombia, 2008-2016\*

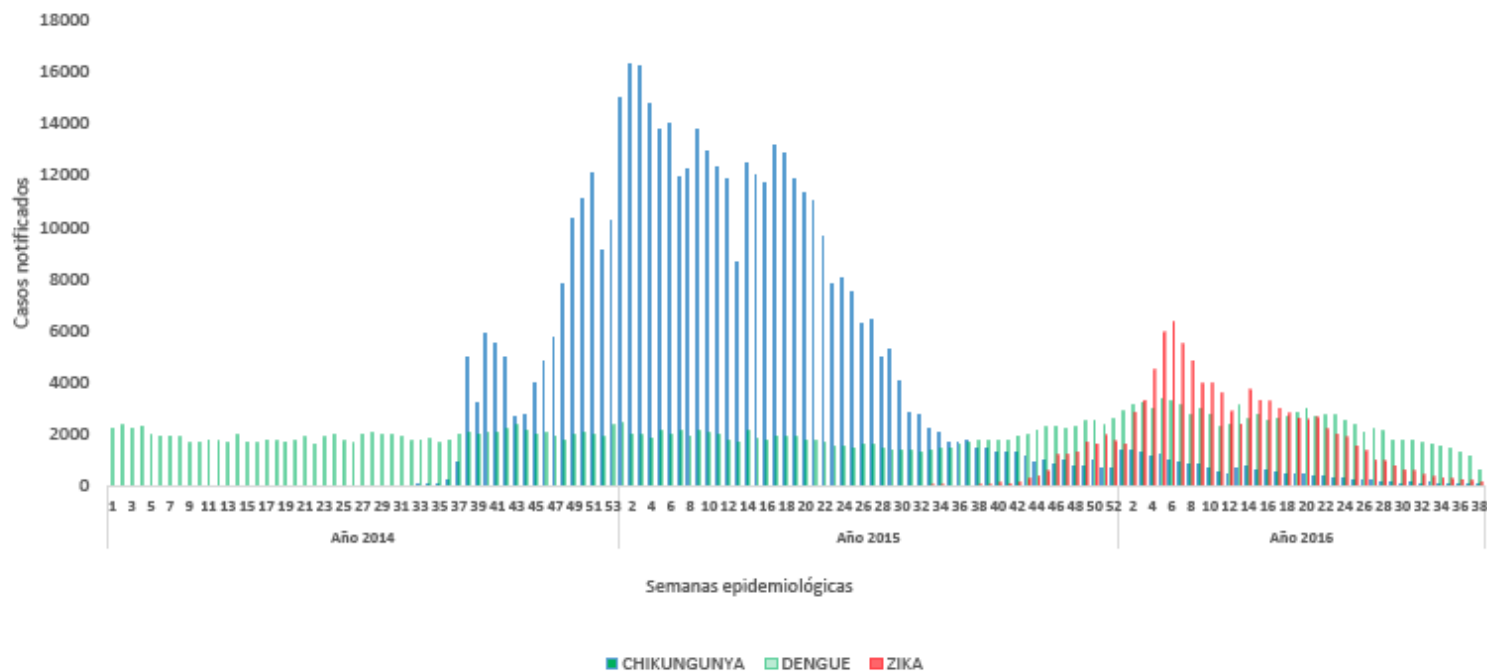
Notificación de casos dengue, chikunguña y zika, Colombia, 2008-2016



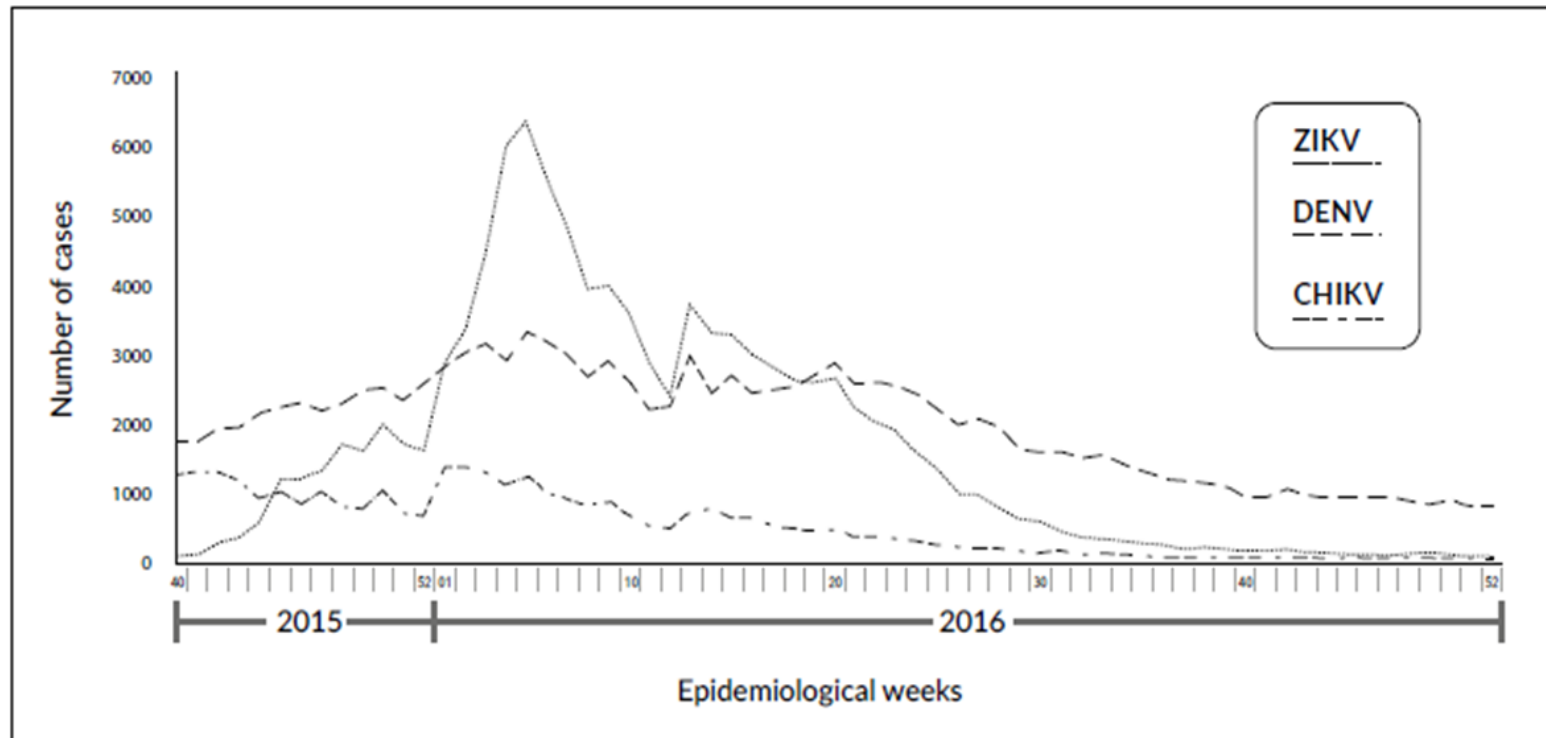
\* casos semana epidemiológica 01 a 45 de 2016

# Notificación Den, CHIK y ZIK

## Notificación de casos Dengue, Chikungunya y Zika, Colombia, 2014-2016 p



# Co-circulación



# Co-circulación/Co-infección

- Sumado a:
  - ZIKAV: microcefalia y SGB
  - DENV: enfermedad neurológica severa y enfermedad grave (hemorrágica)
  - CHIKV: enfermedad crónica y trastornos cognitivos
- Más:
  - Presentación clínica bastante similar

# Co-circulación/Co-infección

- Sumado a:
  - ZIKAV: microcefalia y SGB
  - DENV: enfermedad neurológica y enfermedad grave (hemorragia y síndrome de shock tóxico)
  - CHIKV: enfermedad aguda y trastornos cognitivos
- Más:
  - Presencia de coinfección bastante similar

**POTENCIALES EFECTOS DE LA  
COINFECCIÓN SON ALARMANTES**



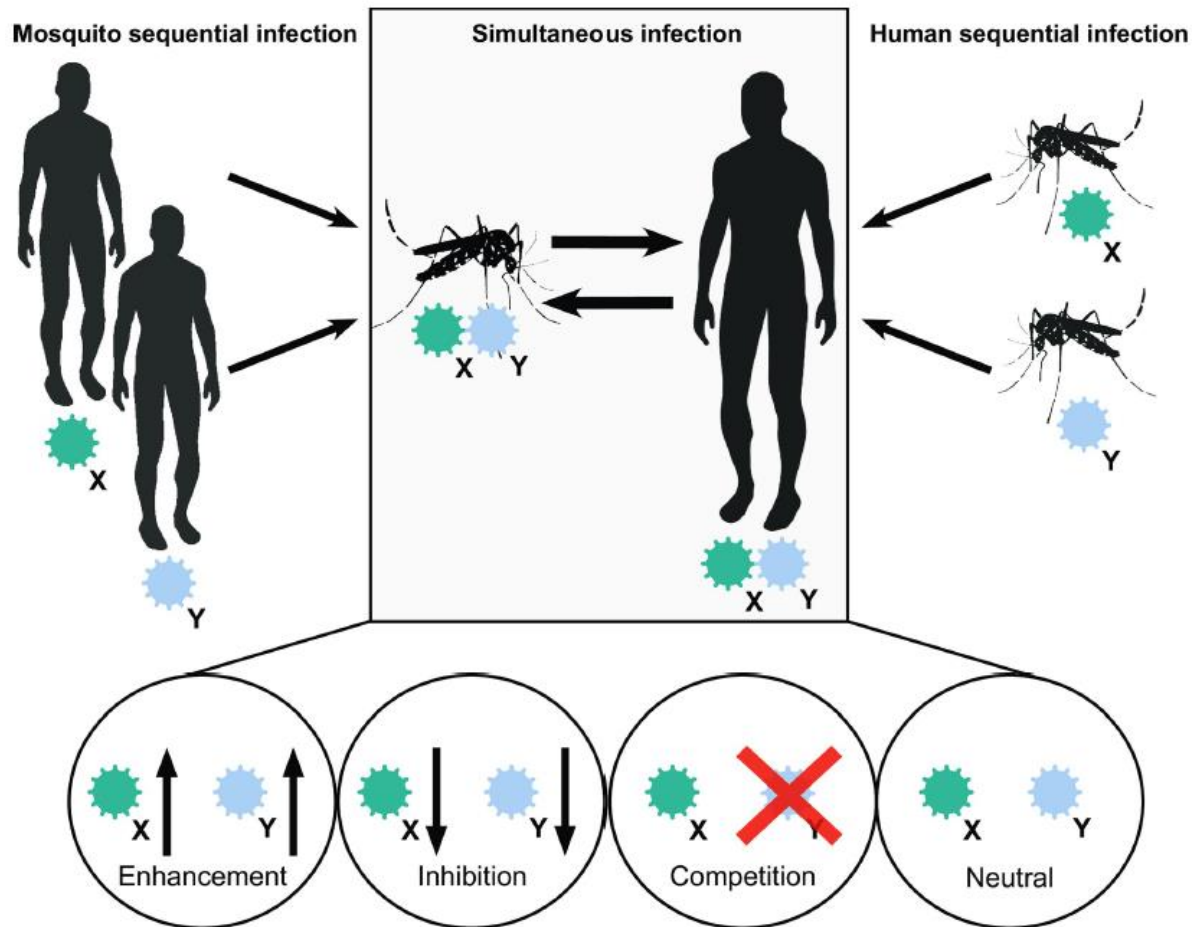
# Co-circulación/Co-infección

- Pregunta de importancia:
- ¿La infección con dos o más virus puede aumentar la gravedad de la enfermedad en comparación con las infecciones únicas?

# Co-circulación/Co-infección

- Interacciones de múltiples virus infecciosos son, **probablemente**, variables y complejas.
- Se podrían plantear 4 escenarios:
  - Incremento de la infección de los virus
  - Inhibición de los virus
  - Competencia entre los virus
  - Ningún efecto sobre el otro virus

# Co-infección



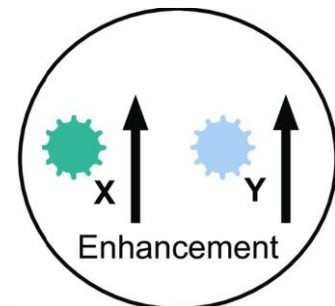
# Alteración de la presentación clínica



- DENV, CHIKV y ZIKAV
  - Infectan casi las mismas células
  - Causan síntomas de enfermedad similares
  - Interfieren con las respuestas inmunes a través de mecanismos similares

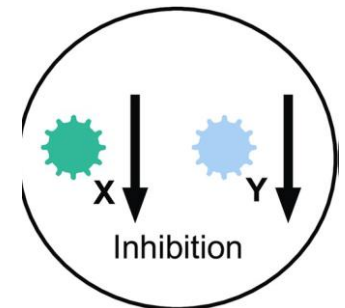
# Incremento de la infección de los virus

- Puede existir:
  - Aumento en la replicación de ambos virus (bloquean factores de la respuesta inmune antiviral contra la replicación) – DENV-CHIKV
  - Co-infección de la misma célula – DENV-ZIKAV
  - Exacerbación de la respuesta inmune



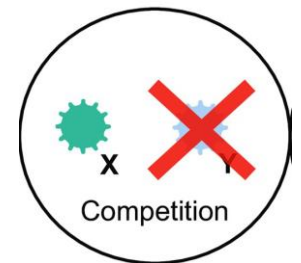
# Inhibición de los virus

- La infección con arbovirus múltiples desencadena un estado antiviral no patógeno robusto que reduce la viremia general y la gravedad de la enfermedad
- Difícil de identificar: casos leves o asintomáticos, poca búsqueda de atención
- Requiere búsqueda activa en “sanos” durante brotes



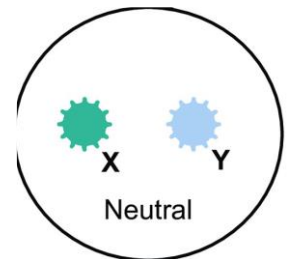
# Competencia entre los virus

- Resultaría en una presentación clínica similar del virus "ganador" (síntomas clínicos imitaban la infección con el virus que tenía un título de suero más alto )
- Los arbovirus a menudo se replican en los mismos tipos de células
- Seroconversión de solo uno de los virus infectantes



# Ningún efecto sobre el otro virus

- Es posible que los virus co-infectantes puedan replicarse dentro del huésped como si no hubiera otro virus presente
- No existe un impacto significativo en la replicación del virus o la presentación clínica





# Fatal cases with dengue and chikungunya virus co-infection



## RESEARCH ARTICLE

### Clinical and histopathological features of fatal cases with dengue and chikungunya virus co-infection in Colombia, 2014 to 2015

M Mercado <sup>1</sup>, J Acosta-Reyes <sup>2</sup>, E Parra <sup>3</sup>, L Pardo <sup>3</sup>, A Rico <sup>3</sup>, A Campo <sup>4</sup>, E Navarro <sup>2</sup>, D Viasus <sup>5</sup>

1. Division of Research in Public Health, National Institute of Health of Colombia, Bogota, Colombia
2. Faculty of Public Health, Division of Health Sciences, Universidad del Norte and Hospital Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia
3. Direction of Public Health Networks, Virology and Pathology Laboratories, National Institute of Health of Colombia, Bogotá, Colombia
4. Division of Surveillance in Public Health, National Institute of Health of Colombia, Bogota, Colombia
5. Faculty of Medicine, Division of Health Sciences, Universidad del Norte and Hospital Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia

# Fatal cases with dengue and chikungunya virus co-infection



- 58 muertes identificadas entre 2014-2015
- 7 muertes se identificó co-infección DENV-CHIKV
  - Todos adultos (4 mayores de 60 años)
  - DENV-2 en 6 casos, DENV-3 en 1 caso

# Dengue, chikungunya and zika virus coinfection



*Epidemiology and Infection*

[cambridge.org/hyg](https://cambridge.org/hyg)

## Original Paper

**Cite this article:** Mercado-Reyes M *et al* (2019). Dengue, chikungunya and zika virus coinfection: results of the national surveillance during the zika epidemic in Colombia. *Epidemiology and Infection* **147**, e77, 1–7. <https://doi.org/10.1017/S095026881800359X>

Received: 30 July 2018

Revised: 11 December 2018

Accepted: 15 December 2018

### Key words:

Coinfection; chikungunya; dengue; mortality; zika

## Dengue, chikungunya and zika virus coinfection: results of the national surveillance during the zika epidemic in Colombia

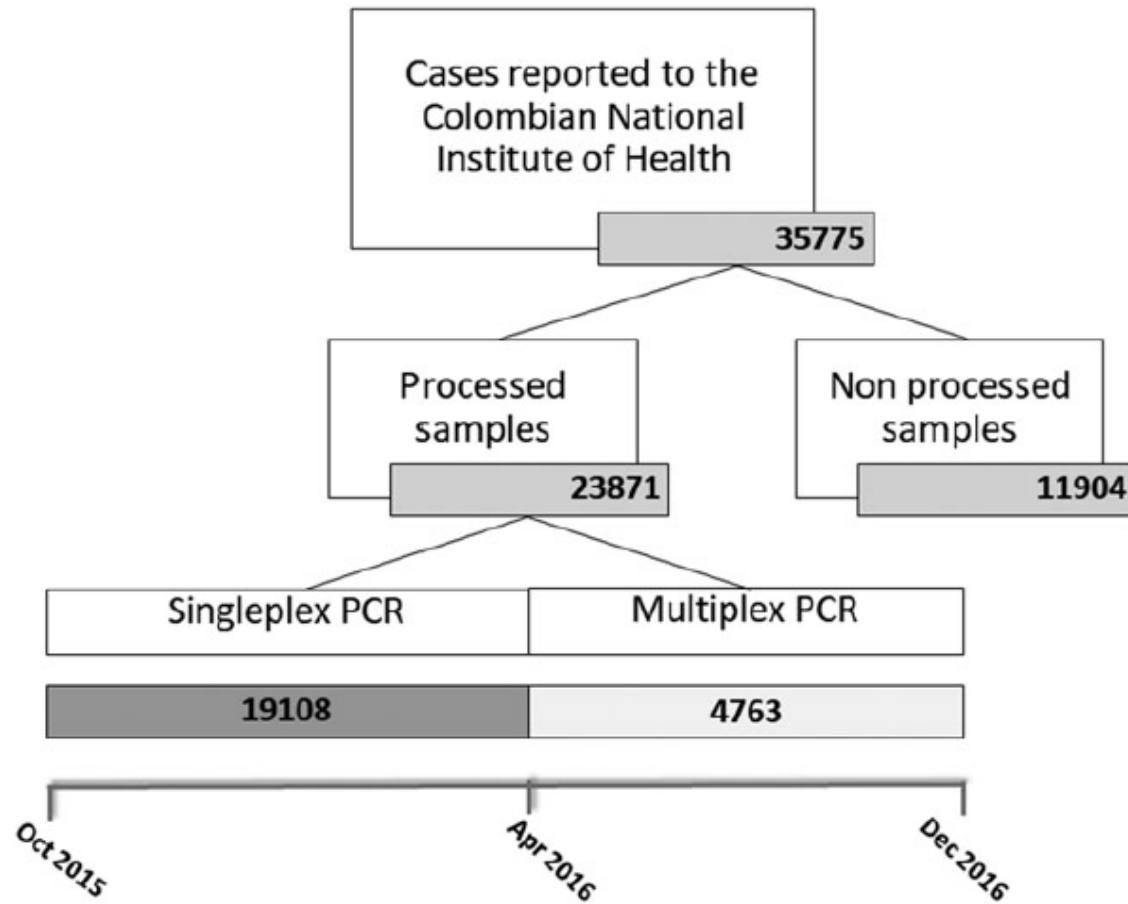
---

Marcela Mercado-Reyes<sup>1</sup>, Jorge Acosta-Reyes<sup>2</sup>, Edgar Navarro-Lechuga<sup>2</sup>, Sherill Corchuelo<sup>3</sup>, Angélica Rico<sup>3</sup>, Edgar Parra<sup>3</sup>, Natalia Tolosa<sup>4</sup>, Lissethe Pardo<sup>3</sup>, Maritza González<sup>4</sup>, Jorge Martín-Rodríguez-Hernández<sup>5</sup>, Luz Karime-Osorio<sup>3</sup>, Martha Ospina-Martínez<sup>6</sup>, Helena Rodríguez-Perea<sup>1</sup>, Gaspar Del Rio-Pertuz<sup>7</sup> and Diego Viasus<sup>7</sup>

---

<sup>1</sup>Department of Research in Public Health, National Institute of Health, Bogota D.C., Colombia; <sup>2</sup>Department of Public Health, Health Sciences Division, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia; <sup>3</sup>Department of Network in Public Health, National Institute of Health, Bogota D.C., Colombia; <sup>4</sup>Department of Public Health Surveillance, National Institute of Health, Bogota D.C., Colombia; <sup>5</sup>Institute of Public Health, Javeriana University, Bogotá D.C., Colombia; <sup>6</sup>General Director, National Institute of Health, Bogota D.C., Colombia and <sup>7</sup>Department of Medicine, Health Sciences Division, Universidad del Norte and Hospital Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia

# Dengue, chikungunya and zika virus coinfection



# Dengue, chikungunya and zika virus coinfection

- Se detectaron:
  - 439 (1.84%) para DENV (1.5/100 000 hab)
  - 257 (1.07%) para CHIKV (0.9/100 000 hab)
  - 10 118 (42.38%) para ZIKV (35.4/100 000 hab)

# Dengue, chikungunya and zika virus coinfection

- 34 casos fueron co-infecciones (0,14%)
  - CHIKV–ZIKV: 28 casos (82,3%)
  - DENV–CHIKV: 3 casos (8,8%)
  - DENV–ZIKV: 3 casos (8,8%)

# Dengue, chikungunya and zika virus coinfection

- 34 casos fueron co-infecciones (0,14%)
  - 28 años fue la mediana de la edad, RIC 21-39
  - 73,5% mujeres
  - 14 casos fueron en gestantes (41,2%)
  - Requirieron hospitalización 26 casos (76,5%)

# Dengue, chikungunya and zika virus coinfection

- 34 casos fueron co-infecciones (0,14%)
  - 7 casos fueron fatales (5 adultos y 2 fetales)
    - 2 casos co-infección DENV–CHIKV
    - 5 casos co-infección CHIKV–ZIKV
  - 3 casos desarrollaron síntomas neurológicos

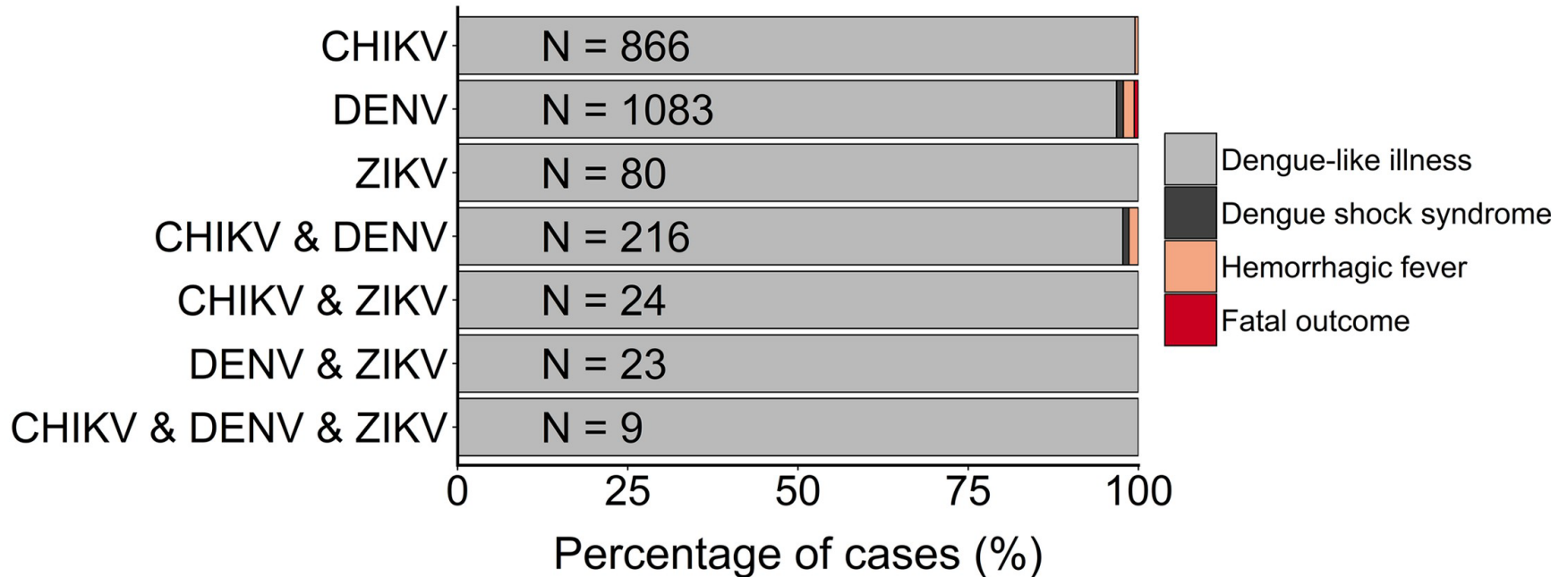


# **COMPARACIÓN INFECCIÓN ÚNICA VS CO-INFECCIÓN**

# Infección única vs co-infección

A

## Clinical outcome human co-infection



# Infección única vs co-infección

- Manifestaciones graves son infrecuentes
- Mayoría de casos similares a las infecciones únicas (enfermedades parecidas al dengue)

# Conclusiones

- Estamos lejos de saber exactamente cómo la co-infección por arbovirus afecta la enfermedad clínica
- Depende de:
  - Combinaciones exactas de virus
  - Infección simultánea por el mismo mosquito
  - Infección secuencial por múltiples mosquitos
  - Están involucrados anticuerpos o comorbilidades preexistentes.

# Conclusiones

- La evidencia actual sugiere que las manifestaciones graves de la enfermedad pueden ocurrir durante la co-infección, pero probablemente no sean más comunes que los en las infecciones por virus únicos
- La evidencia en Colombia apunta a incremento de la infección y de la severidad de la presentación clínica (requiere más investigación)

# Conclusiones

- Mejorar diagnóstico clínico
- Mejorar diagnóstico de laboratorio
- Vigilancia estricta de los pacientes

**GRACIAS**