



# ARBOVIROSIS

## Emergentes y reemergentes en el Uruguay

Res. Dra. Luciana Noble

Res. Dr. Ivan Silchenko

Asist. Dr. Steven Tapia Villacís



# Agenda

- Introducción a las arbovirosis
- Situación epidemiológica en Uruguay
- El vector
- Arbovirosis:
  - Dengue
  - Chikungunya
- Abordaje diagnóstico
- Prevención
- Conclusiones

# Evaluación inicial

**¿Cuál es la característica clave en cuanto a la respuesta inmune derivada por anticuerpos frente a DENV?**

- a. La protección es transitoria en cada infección, especialmente frente al serotipo de la primoinfección.
- b. La reinfección frente al mismo serotipo de Dengue ocurre con frecuencia en zonas endémicas.
- c. Los anticuerpos neutralizantes protegen frente a todos los serotipos de dengue y otros arbovirus.
- d. La seropositividad se asocia a mayor riesgo de enfermedad grave por serotipos diferentes al de la primoinfección.

**¿Cuál de los siguientes constituye un criterio de severidad de Dengue?**

- a. Test del torniquete positivo
- b. Mialgias generalizadas con limitación funcional
- c. Transaminitis con valores de ALT >1000
- d. Disminución del hematocrito con hiperplaquetosis.

**¿Cómo se transmite el virus de chikungunya en zonas no endémicas?**

- a. Por picadura de mosquitos infectados a hospederos susceptibles
- b. Por contacto directo con fluidos corporales (semen, fluido vaginal) de personas infectadas
- c. Por consumo de agua contaminada con larvas de Aedes spp.
- d. Por transfusiones sanguíneas de donantes seropositivos.

**¿Cuánto dura el período de incubación intrínseca del virus de chikungunya después de la picadura del mosquito infectado?**

- a. Entre 3 y 7 días después de la picadura
- b. Entre 1 y 3 días después de la picadura
- c. Entre 2 y 4 semanas después de la picadura
- d. No se presentan síntomas.

# Generalidades

- **Arbovirosis:** conjunto de enfermedades virales transmitidas por artrópodos.
- **Arbovirus:** (Arthropod-borne virus) agentes virales transmitidos por vectores, > 100 que causan enfermedades humanas. Se asocian a 2 síndromes clínicos: síndrome de encefalitis y/o síndrome febril hemorrágico.
- Tienen gran potencial epidémico
  - **Transmitidas por mosquitos:**
    - *Aedes spp:* Dengue, Zika, Chikungunya, Fiebre Amarilla, Fiebre Mayaro
    - *Culex spp.:* Encefalitis de San Luis, Nilo occidental.
    - *Ochlerotatus spp.:* Encefalitis Equina del Este
  - **Transmitidas por garrapatas:** Encefalitis transmitida por garrapatas
  - **Transmitidas por moscas:** Virus de Toscana
- **Incidencia en aumento:** extensión del hábitat a regiones templadas: adaptación viral, cambio climático, globalización.

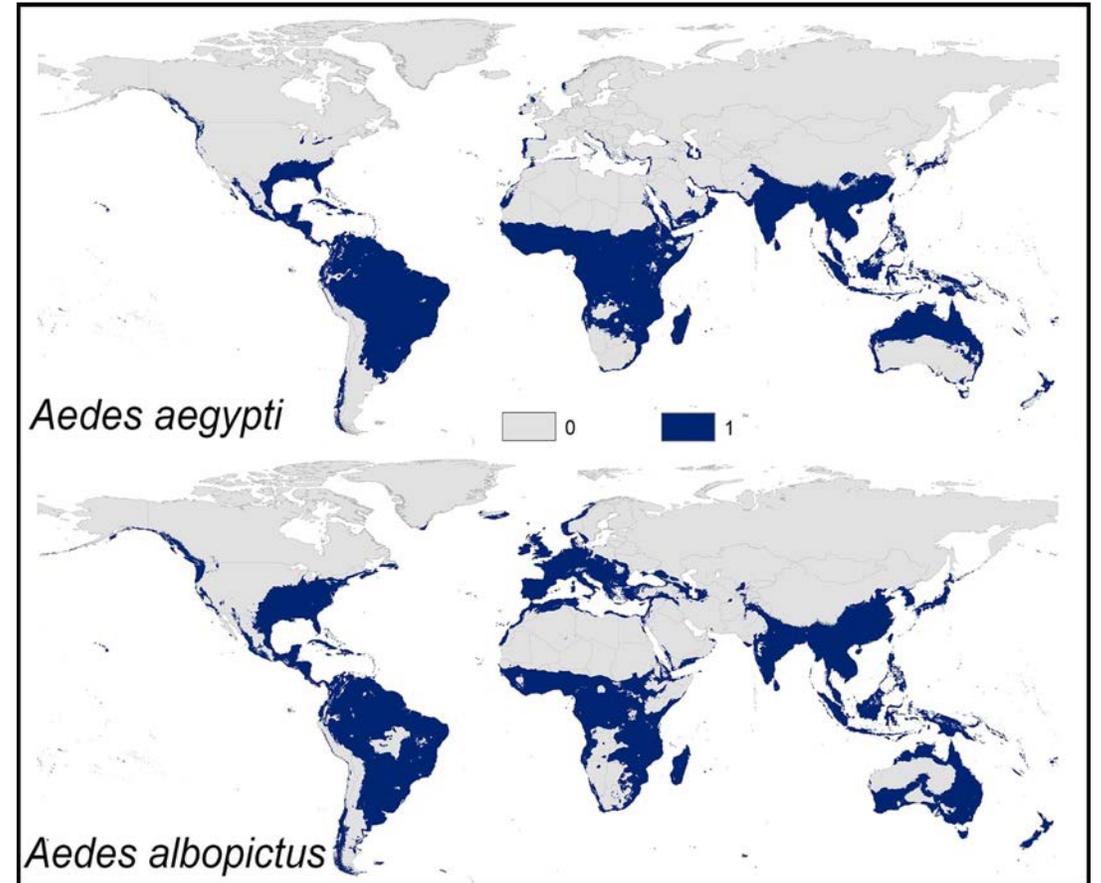
# Situación epidemiológica en Uruguay

- **Vector:** se certificó su erradicación en el año 1958, identificándose la reintroducción en 1997.
- Dengue: reemergencia en 2016 con 19 casos autóctonos, después de 100 años sin casos autóctonos. En 2020 se detectaron 3 casos autóctonos.
- No se habían reportado casos autóctonos de Chikungunya hasta el año 2023.



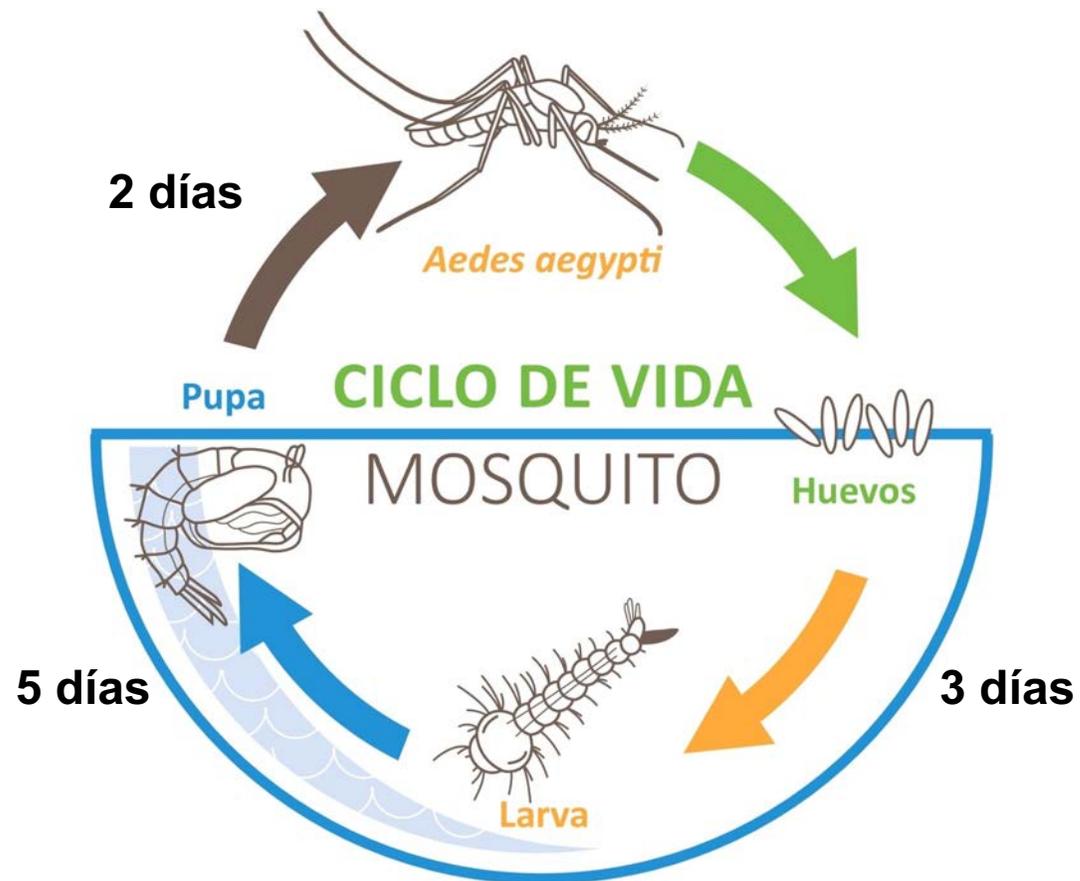
# Vector

- Mosquitos del género *Aedes spp.*
- Transmiten Dengue, Zika y Chikungunya.
  - ***Aedes aegypti***: es principalmente endofílico (interiores), antropofílico (afinidad por el ser humano), su hábito de picadura es diurno.
  - ***Aedes albopictus***: originalmente una especie de mosquito zoófilo (que prefiere sangre animal no humana), peridomiciliario, patrón de picadura bimodal (diurno y crepuscular).
- **Hembras**: hematofagas.
- **Machos**: nectarívoros
- Vuelo corto (50 metros) durante toda su vida.
- Capacidad para adaptarse a entornos urbanos.
- Pican durante el día, desde el **amanecer hasta el crepúsculo**, incluso después del anochecer si hay luz artificial.



Kamal M, Kenawy MA, Rady MH, Khaled AS, Samy AM (2018) Mapping the global potential distributions of two arboviral vectors *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus* under changing climate. PLoS ONE 13(12): e0210122. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210122>

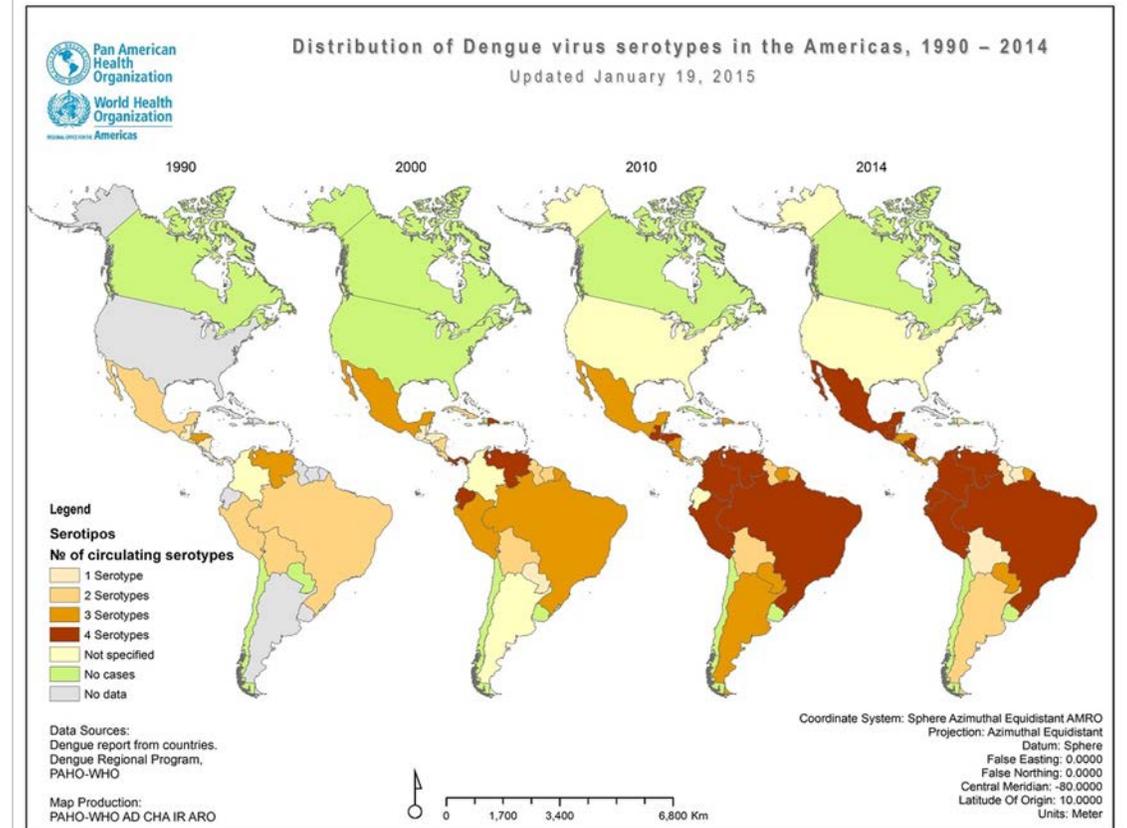
## Ciclo de vida del vector



Ciclo de vida mosquito *aedes aegypti* (sin fecha) Unidad Control de Vectores de Puerto Rico. Disponible en: <https://prvectorcontrol.org/aprende-protegete/ciclo-de-vida-mosquito/>

# Dengue

- Agente: DENV Virus ARN perteneciente a la familia *Flaviviridae* género *Flavivirus*.
- Se han identificado 5 Serotipos: DEN-1, DEN-2, DEN-3, DEN-4. y DEN 5.
- Se estima que hay 390 millones de infecciones por dengue en todo el mundo.
- 3.6 mil millones de personas viven en áreas donde existe el riesgo de infección autóctona por el virus del dengue.
- Tasa de ataque del dengue puede llegar hasta 90%, letalidad de hasta 5 %
- Aprox. 2 millones de casos graves y 21.000 muertes por año.
- La infección por un serotipo confiere inmunidad permanente contra el mismo y de forma transitoria frente al resto de los serotipos.
- Afecta exclusivamente al ser humano.



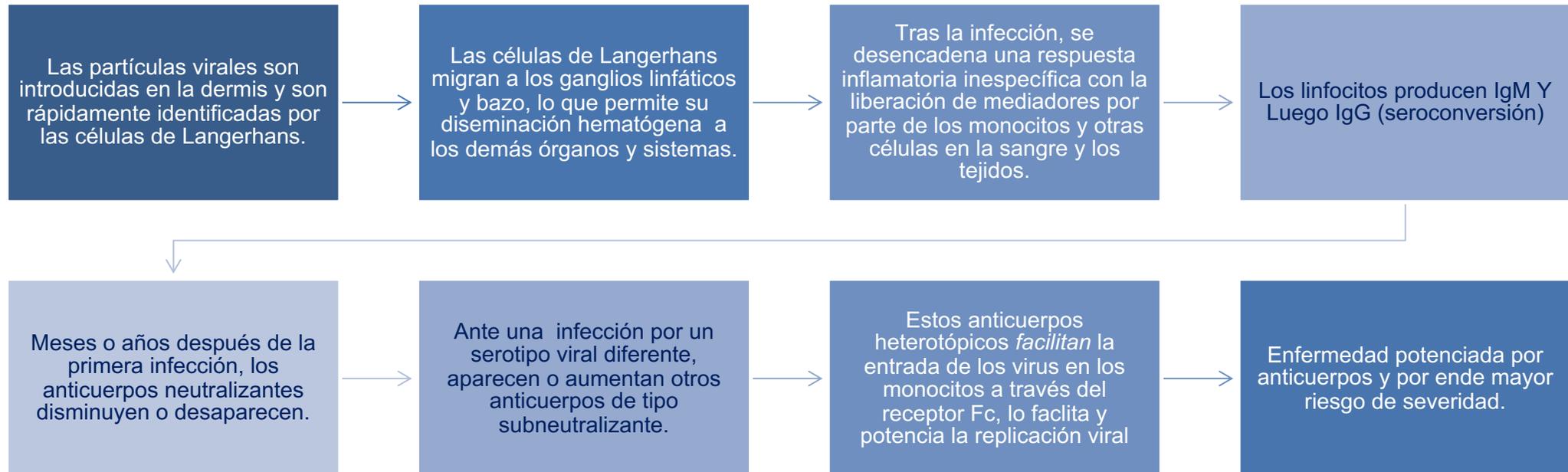
# Dengue

## Transmisión :

- Vectorial
- Se ha descrito Transmisión vertical

## Reservorio:

- Ser humano



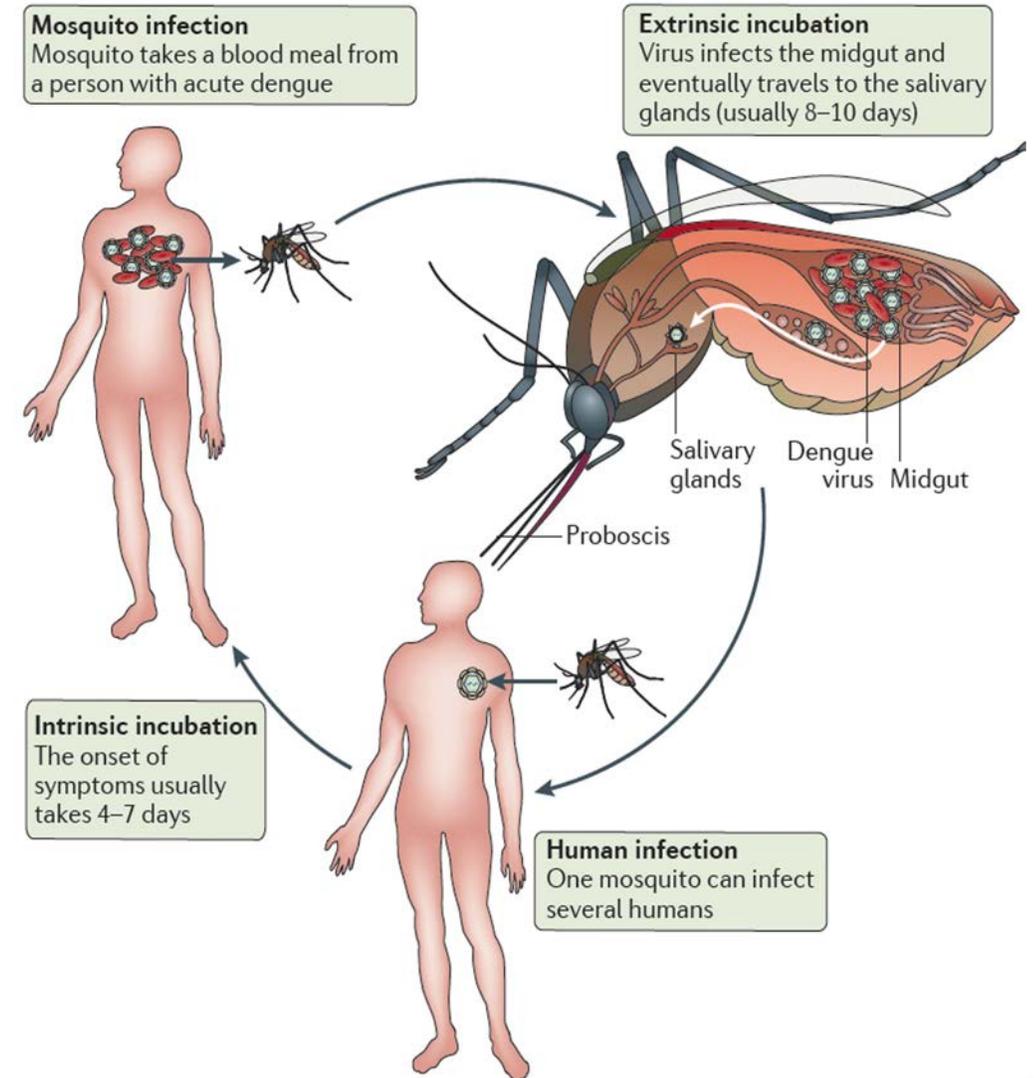
# Dengue

## Incubación extrínseca:

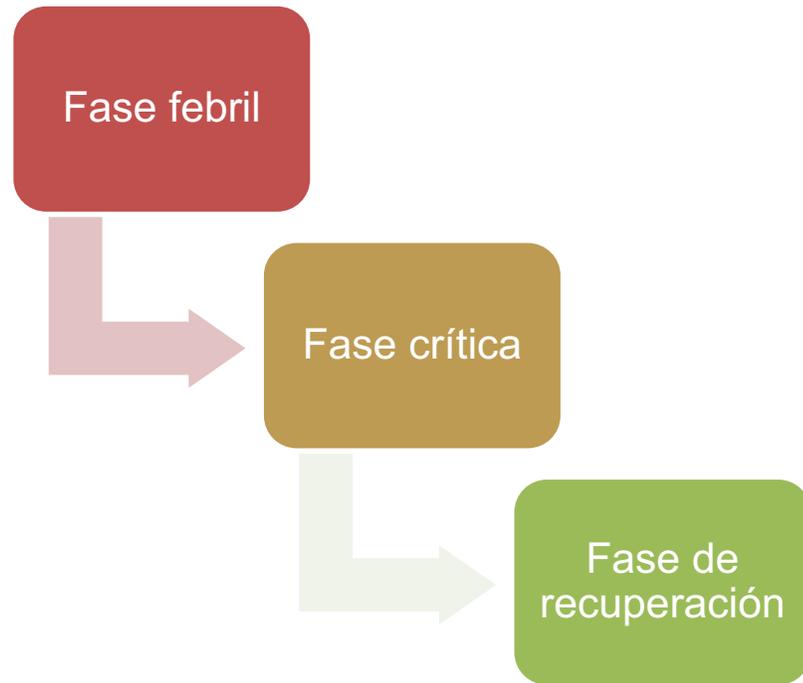
- Durante la **fase aguda febril** y virémica de la enfermedad, la **hembra del mosquito se infecta al alimentarse de sangre**. Durante el período de incubación extrínseca, el virus primero infecta las células del intestino medio y luego se disemina para replicarse en varios tejidos del mosquito, infectando finalmente las glándulas salivales entre **5 y 12 días después** (generalmente 8-10 días).
- Este proceso está influenciado por la **temperatura ambiental, la cepa viral y la competencia del mosquito**. **Una vez que las glándulas salivales están infectadas**, el mosquito se vuelve infectante y puede transmitir el virus.

## Incubación intrínseca:

- Una vez infectada, una persona tarda en promedio de **4 a 7 días** en presentar síntomas (viremia) lo que permite transmitir el virus a un nuevo mosquito.
- Tanto las personas **sintomáticas** como las **asintomáticas** pueden transmitir el virus del dengue a los mosquitos.



# Evolución clínica del Dengue



Días de enfermedad

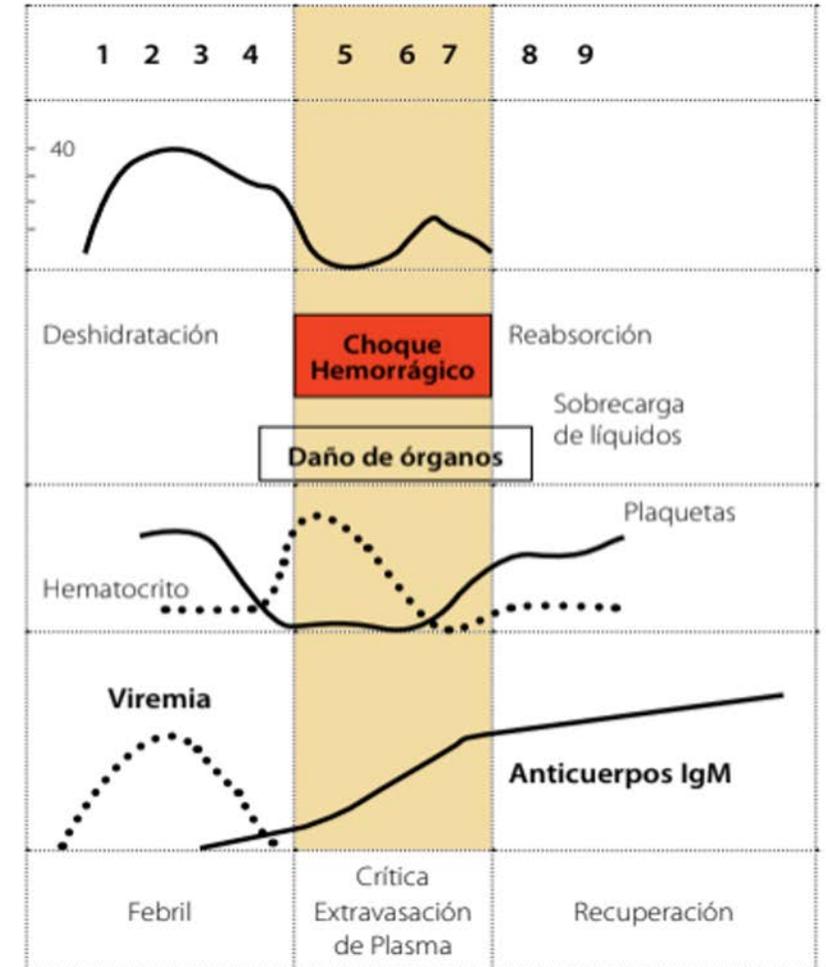
Temperatura

Manifestaciones clínicas potenciales  
(el choque y la falla orgánica se presentan en un pequeño porcentaje de pacientes pero, de presentarse, lo hacen en este período)

Laboratorio clínico

Serología y Virología

Etapas de la enfermedad



## Febril

- Se asocia a la viremia,
- Alta posibilidad de transmisión de la enfermedad
- Se pueden manifestar las siguientes manifestaciones:
  - Manifestaciones hemorrágicas leves:
    - Epistaxis (sangrado nasal)
    - Gingivorragias (sangrado de encías)
    - Petequias (manchas rojas en la piel)
    - Púrpuras o equimosis (hematomas)
    - Extravasación plasmática sin compromiso hemodinámico.
    - Sangrados ginecológicos anormal
    - Menorragia (sangrado menstrual abundante)
    - Metrorragia (sangrado uterino anormal)

## Crítica

- Se produce la defervescencia febril y hasta 48 horas después
- Período que se presenta mayor frecuencia de presentar complicaciones relacionada a la extravasación plasmática.

## Recuperación

- Estabilización hemodinámica.
- Puede aparecer un exantema confluyente, lesiones eritematosas confluyentes con pequeñas islas de piel no afectada que, a menudo, es pruriginosa, descrita como “islas blancas en un mar rojo”) durante la fase de convalecencia

Las manifestaciones clínicas pueden variar dependiendo de factores del huésped (edad, comorbilidades) primera infección o reinfección.

Sin signos de alarma

Persona que vive o ha viajado en los últimos 14 días a zonas con transmisión del dengue

Que presenta fiebre habitualmente de 2 a 7 días de evolución y 2 o más de las siguientes manifestaciones:

náuseas/vómitos

Exantema

Cefalea/dolor retroorbitario;

Mialgia/artralgia

Petequias o prueba del torniquete positiva

Leucopenia

Los signos de alarma son:

1. Dolor abdominal intenso y sostenido.
2. Vómitos persistentes.
3. Derrame seroso (en peritoneo, pleura o pericardio) detectado por clínica, por laboratorio (hipoalbuminemia) o por imágenes (ecografía de abdomen o Rx de tórax).
4. Sangrado de mucosas.
5. Cambio en el estado mental del paciente: somnolencia o irritabilidad.
6. Hepatomegalia (> 2 cm). (la hepatomegalia brusca se observa sobre todo en niños)
7. Si está disponible: incremento brusco del hematocrito concomitante con rápida disminución del recuento de plaquetas.

Con signos de alarma



Guzman MG, Gubler DJ, Izquierdo A, Martinez E, Halstead SB. Dengue infection. Nat Rev Dis Primers [Internet]. 2016;2:16055  
Diagnóstico de Dengue. GUIA PARA EL EQUIPO DE SALUD - 2015 - 4ta. Edición [Internet]. Org.ar. [citado 2 de junio de 2023].

# TRATAMIENTO

No existe tratamiento específico contra el Dengue .

El clínico debería hacerse las siguientes preguntas previo a iniciar un tratamiento con el dengue.

- ¿Es un caso sospechoso de dengue?
- ¿En qué fase se encuentra el paciente (febril/crítica/recuperación)?
- ¿Tiene signos de alarma?
- ¿Cuál es el estado de hidratación y hemodinámico del paciente? ¿Está en shock?
- ¿El paciente tiene comorbilidades?
- ¿Requiere hospitalización?

## Grupo A:

- Dengue sin signos de alarma ni comorbilidades. \*

## Grupo B:

- Dengue sin signos de alarma con comorbilidades o riesgo social.

## Grupo C:

- Dengue con signos de alarma.

## Grupo D:

- Dengue grave

**GRUPO A :**  
**Pacientes con dengue sin signos de alarma y sin comorbilidades**

Este grupo puede ser tratado en domicilio pero se debe indicar al paciente y familiares que consulten si aparecen los signos de alarma. Tratamiento de Reposo con abundante ingesta hídrica

A nivel hospitalario debe iniciarse con Solución Salina , Se puede utilizar Paracetamol .

Están contraindicados otros AINES y la via Intramuscular

**GRUPO B**  
**:Pacientes con dengue sin signos de alarma y con comorbilidades o riesgo social**

El tratamiento de este grupo de pacientes será hospitalario. Si el paciente tolera la vía oral, las indicaciones son las mismas que para el grupo anterior. De ser necesario se iniciara tratamiento endovenoso con reposicion hidrica y vigilancia de posible co-morbilidades

**GRUPO C:**  
**Pacientes con dengue con signos de alarma:**

El tratamiento en estos casos debe ser siempre hospitalario ya que los signos de alarma son indicadores indirectos de la existencia de extravasación de líquidos.

Reposicion con 10ml/kg i/v en la primera hora de suero fisiológico (solución salina isotónica al 0,9%).

**Grupo D: Manejo del Paciente con Dengue Grave**

Utilizar solución salina isotónica al 0.9% o Ringer Lactato (no Dextrosa), a 20 ml/kg en 15-30 minutos.

Si el paciente mejora, se puede seguir con solución salina isotónica al 0.9% o Ringer Lactato a 10 ml/kg por 1 hora.

Plantear el Tratamiento con Albúmina como expansor plasmático y de ser necesario considerar el uso de drogas vasoactivas

Si el paciente no mejora, se debe continuar con expansores plasmáticos y se debe considerar el uso de drogas vasoactivas.

Si el paciente no mejora y el Hto. baja, se debe pensar en la presencia de sangrado y se debe indicar la transfusión de glóbulos rojos.

# Chikungunya

- “Aquel que se encorva”: termino en makonde que describe a las personas que padecen artralgia aguda en contexto de Chikungunya.
- **CHIKV**: Virus ARN, género Alfavirus, familia Togaviridae
  - Se aisló por primera vez en epidemia en Tanzania en 1952–1953.
- Potencial pandémico, prioritario para el desarrollo de vacunas.
- 1.300 millones de personas están en riesgo de fiebre chikungunya a nivel mundial
  - Tasa de ataque oscila entre 38%–63%
- 1 serotipo (CHIKV) con 4 linajes:
  - **África Occidental (WA)**
  - **Este/Centro/Sur de África (ECSA)**: 2 clados ECSA1 y ECSA2
  - **Asiático**
  - **Océano Índico**: mutación E1 A226V (aumento de 40 veces en la transmisión por *Ae. albopictus* sin afectar la aptitud viral)
- Desde 2014 el linaje ECSA se informó en el noreste de Brasil, cepa más prevalente.

# Chikungunya

## Transmisión:

- Vectorial.
- Es posible la transmisión materno-fetal en mujeres embarazadas (en escenario de alta endemia o epidemia difícil distinguir de la infección en el período post natal)

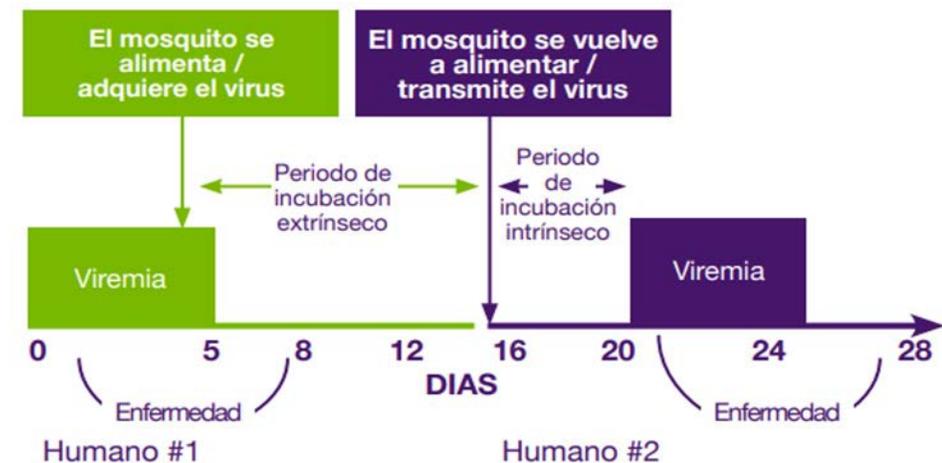
## Reservorio:

- Ser humano durante epidemias, periodos interepidémicos reservorios potenciales: primates no humanos, roedores, aves y algunos mamíferos pequeños

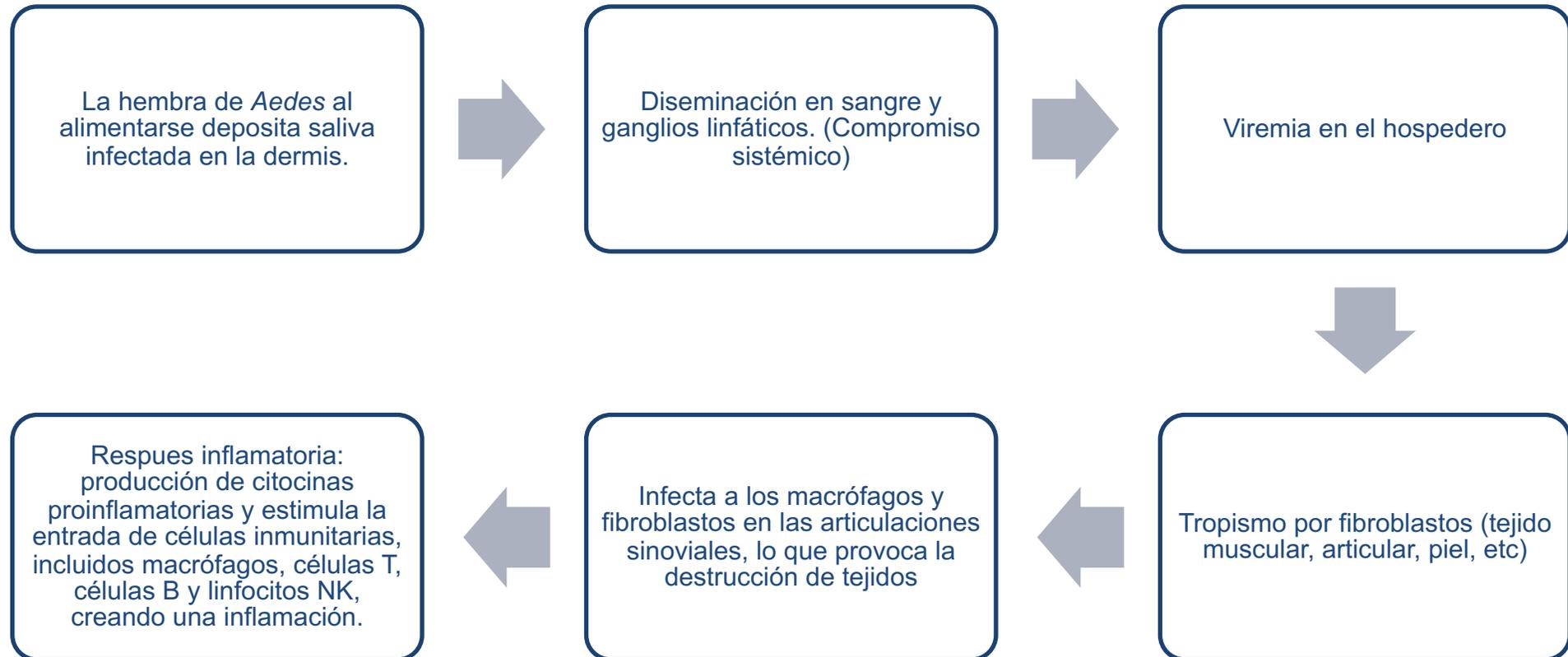
## Periodo de incubación:

- Los mosquitos adquieren el virus a partir de un huésped virémico.
- Periodo promedio de incubación extrínseca es de 10 días.
- En los humanos picados por un mosquito infectado, los síntomas aparecen después de un período de incubación intrínseca de tres a siete días (rango: 1–12 días)

Figura 1. Periodos de incubación extrínseco e intrínseco del virus chikungunya.



# CHIKUNGUNYA



# Manifestaciones clínicas

- Mayormente autolimitada.
- 3 fases clínicas: aguda, subaguda y crónica.
- El 3% y el 28% de las personas con anticuerpos para el CHIKV tienen infecciones asintomáticas

Enfermedad aguda: inicio súbito de fiebre alta, típicamente superior a 39°C y dolor articular severo. Otros: cefalea, dolor de espalda difuso, mialgias, náuseas, vómitos, poliartritis, rash y conjuntivitis. Dura de 3 a 10 días.

## Manifestaciones atípicas:

Mayor frecuencia en edades extremas y en personas con comorbilidades.

meningoencefalitis y la dermatosis vesiculobulosa se observan con más frecuencia en niños y lactantes. Los neonatos que sufren enfermedad neurológica pueden desarrollar discapacidades a largo plazo.

Se considera que las muertes relacionadas con infección por CHIKV son raras.

Factores de mala evolución: insuficiencia cardiaca preexistente, insuficiencia renal, y la presencia de fiebre, dolor abdominal, disnea, apatía o citopenia al ingreso hospitalario.

**Tabla 2. Manifestaciones atípicas de la infección por CHIKV.**

Sistema	Manifestaciones clínicas
Neurológico	Meningoencefalitis, encefalopatía, convulsiones, síndrome de Guillain-Barré, síndrome cerebeloso, paresia, parálisis, neuropatía
Ocular	Neuritis óptica, iridociclitis, epiescleritis, retinitis, uveitis
Cardiovascular	Miocarditis, pericarditis, insuficiencia cardíaca, arritmias, inestabilidad hemodinámica
Dermatológico	Hiperpigmentación fotosensible, úlceras intertriginosas similares a úlceras aftosas, dermatosis vesiculobulosas
Renal	Nefritis, insuficiencia renal aguda
Otros	Discrasias sangrantes, neumonía, insuficiencia respiratoria, hepatitis, pancreatitis, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), hipoadrenalismo

Síntoma o signo	Rango de Frecuencia (% de pacientes sintomáticos)
Fiebre	76–100
Poliartralgias	71–100
Cefalea	17–74
Mialgias	46–72
Dolor de espalda	34–50
Náuseas	50–69
Vómitos	4–59
Rash	28–77
Poliartritis	12–32
Conjuntivitis	3–56

Adaptado de Rajapakse et al. <sup>20</sup>

## Enfermedad subaguda: reaparición de síntomas > 10 días.

- Poliartritis distal, exacerbación del dolor en articulaciones y huesos previamente lesionados, y tenosinovitis hipertrófica subaguda en muñecas y tobillos.
- Algunos pacientes también pueden desarrollar trastornos vasculares periféricos transitorios, tales como el síndrome de Raynaud.
- Además de los síntomas físicos, la mayoría de los pacientes sufrirá síntomas depresivos, fatiga general y debilidad.

## Crónica: persistencia de síntomas > 3 meses.

- Entre el 12 a 18% de los enfermos. Asociado al linaje circulante, ECSA mayor porcentaje.
- Artralgia inflamatoria en las mismas articulaciones que se vieron afectadas durante la etapa aguda.
- Artritis periférica incapacitante: tendencia a persistir durante meses.



# Tratamiento

## Fase aguda:

- Reposo
- Manejo de la fiebre: medidas físicas, antitérmicos (paracetamol)
- Hidratación oral
- Antipruriginosos

## Fase subaguda o crónica:

- 30-50% presentarán artralgias crónicas
- Se desaconseja el uso de ácido acetilsalicílico (riesgo de complicación hemorrágica y síndrome de Reye).
- En caso de refractaria se sugiere consulta con especialista para utilización de fármacos modificadores de la enfermedad como el metrotexate.
- Fisioterapia y rehabilitación en todas las fases.

## Fase aguda

- Primera línea: Paracetamol
- Segunda línea: Opioides débiles
- Tercera línea : AINES (NO UTILIZAR EN FASE AGUDA O HASTA DESCARTAR DENGUE)

## Fase crónica

- Paracetamol
- Opioides débiles
- Corticoesteroides: prednisona dosis 0,2-0,3 mg/kg/día como máximo 30 mg/día por 7 a 10 días, con reducción progresiva de 5 mg/semana hasta suspender.
- Antineuríticos: en caso de dolor neuropático.

## Diferencias con dengue:

- En la CHIK rara vez se observan shock o hemorragia severa; el inicio es más agudo y la fiebre es de menor duración.
- En la CHIK el rash maculopapular es más frecuente que en el dengue.
- Si bien en ambas enfermedades los pacientes pueden padecer dolor corporal difuso, el dolor es mucho más intenso y localizado en las articulaciones y tendones en la CHIK que en el dengue.

Tabla 4. Comparación entre las características clínicas y de laboratorio de las infecciones por virus chikungunya y dengue.<sup>a</sup>

Características clínicas y de laboratorio	Infección por virus chikungunya	Infección por virus del dengue
Fiebre (>39°C o 102°F)	+++	++
Mialgias	+	++
Artralgias	+++	+/-
Cefalea	++	++ <sup>b</sup>
Rash	++	+
Discracias sangrantes	+/-	++
Shock	-	+
Leucopenia	++	+++
Neutropenia	+	+++
Linfopenia	+++	++
Hematocrito elevado	-	++
Trombocitopenia	+	+++

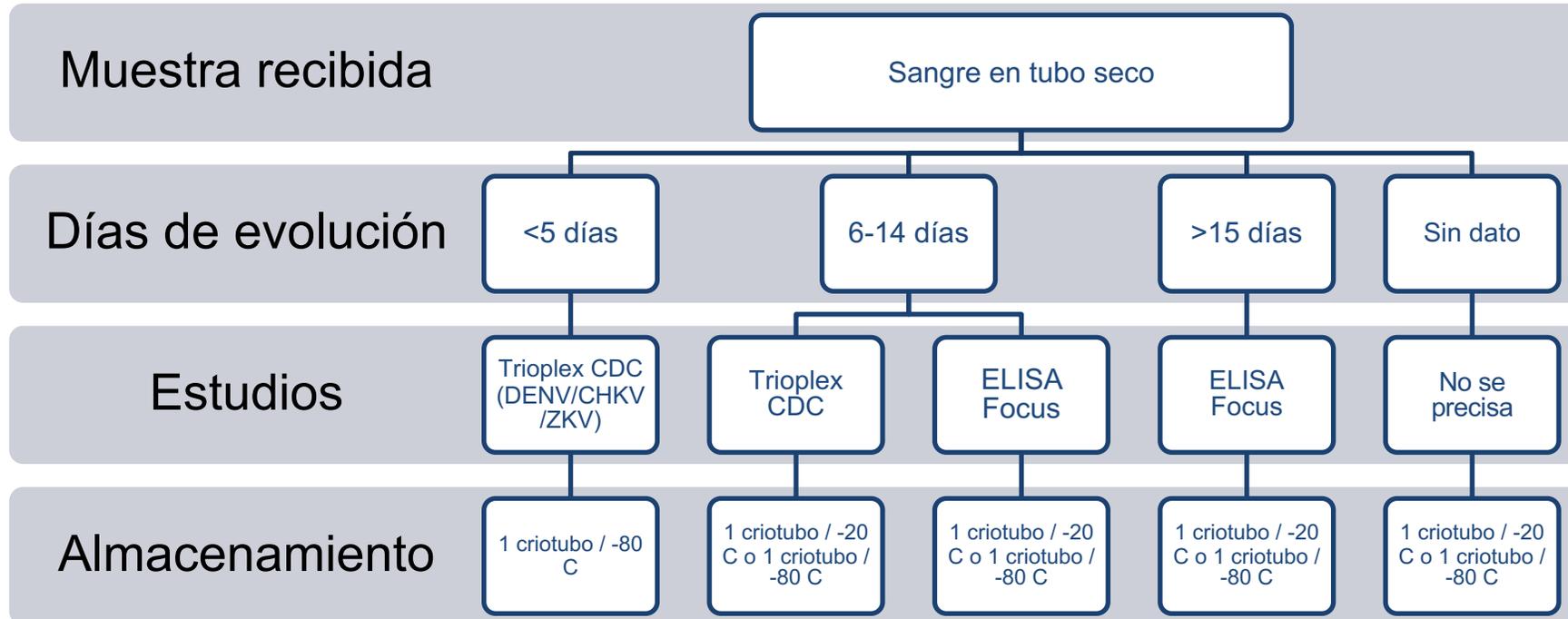
<sup>a</sup> Frecuencia media de los síntomas a partir de estudios donde las dos enfermedades se compararon directamente entre pacientes que solicitaron atención sanitaria; +++ = 70-100% de los pacientes; ++ = 40-69%; + = 10-39%; +/- = <10%; - = 0% <sup>32, 33</sup>

<sup>b</sup> Generalmente retro-orbital

Tabla modificada a partir de Staples et al.<sup>34</sup>

# ABORDAJE DIAGNÓSTICO:

- Enfermedades de notificación obligatoria del grupo A.
- Actualmente en Uruguay se envían las muestras al Departamento de Laboratorio de Salud Pública, donde se aplica el siguiente algoritmo diagnóstico.
- Imprescindible contar con dato de inicio de los síntomas.



## Tipos de Muestras:

- Sangre (tubo seco)
- Orina
- LCR

# PREVENCIÓN:

Aislamiento de los sospechosos y los confirmados mientras dure la fase virémica aprox 7 días.

- Se recomienda:
  - **Repelente:** DEET. Si también usa filtro solar, aplíquese el filtro solar primero y después el repelente de insectos.
  - Ropa que cubra brazos y piernas
  - Colocar mosquiteros en puertas y ventanas.
  - Proteger cunas y cochecitos de bebés con telas mosquiteras.
  - Usar repelentes ambientales como tabletas termoevaporables y espirales
- **Control vectorial:**
  - Descacharrización: se debe tapar, poner bajo techo, dar vuelta, perforar, rellenar con arena y/o descartar todos los cacharros y recipientes en donde puede estancarse agua para evitar la reproducción del *Aedes aegypti*.
  - Proyectos: Técnica del insecto estéril



# VACUNAS contra el DENGUE

## Dengvaxia:

- Vacuna de virus vivo atenuado
- DENV1 a 4
- Aprobada para uso en personas de 9 a 16 años de edad que ya hayan tenido una infección por virus del dengue, confirmada por laboratorio, y que vivan en un área donde el dengue es endémico.

## QDENGGA

- Virus vivo atenuado
- DENV1 a 4
- Se basa en genes de las proteínas de superficie específicas de cada serotipo, insertados en el esqueleto del dengue tipo 2.
- Aprobada para personas mayores de 4 años

Vacuna	Fecha de aprobación	Eficacia	Dosis	Esquema	Edades a administrar	Contraindicaciones
Dengvaxia	Diciembre 2015	66%	3 dosis	0, 6 y 12 meses	9 a 45 años	Embarazo, inmunosupresión
TAK-003 QDENGGA	26 de abril de 2023	83,6%	2 dosis	0, 3 meses	4-16 años	Embarazo, inmunosupresión

GRADE analysis: CYD-TDV dengue vaccine [Internet]. Cdc.gov. 2022 [citado 2 de junio de 2023]. Disponible en:

<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/CYD-TDV-dengue-vaccine.html>

La ANMAT aprobó el uso de la vacuna del laboratorio Takeda contra el dengue [Internet]. Argentina.gob.ar. 2023 [citado 2 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/la-anmat-aprobo-el-uso-de-la-vacuna-del-laboratorio-takeda-contra-el-dengue>

# Vacunas contra CHIK

Vaccine	Type	Chikungunya virus lineage	Chikungunya virus strain	Advantages	Limitations	Status	Refs.
VLA1553	Live-attenuated virus	East Central South African	La Réunion Island, 2006	Rapid immune response (<14 days); single dose	Transient arthralgia and fever; cannot use in pregnancy or immunocompromised; durability >1 year unknown	Phase III study, complete; FDA license application started August 2022	Wressnigg et al. <sup>201</sup> , Roques et al. <sup>202</sup>
PXVX0317	Virus-like particle plus adjuvant	West African	Senegal, 1983	Rapid immune response (<14 days); durable immune response (2 years); thermostable; single dose; platform safe in pregnancy and immunocompromised	Requires an adjuvant	Phase III study, ongoing	Chang et al. <sup>204</sup> , Goo et al. <sup>205</sup> , Bennett et al. <sup>206</sup>
V184	Measles vector	East Central South African	La Réunion Island, 2006	Platform based on the highly safe, effective and durable measles vaccine; also boosts measles immunity	May require 2 doses; durability >224 days unknown; cannot use in pregnancy or immunocompromised	Phase III study, not started	Reisinger et al. <sup>209</sup> , Ramsauer et al. <sup>210</sup>
BBV87	Inactivated virus plus adjuvant	East Central South African	India, 2006	Thermostable; platform safe in pregnancy and immunocompromised	Phase I data not published yet; requires 2 doses; requires an adjuvant	Phase II/III study, ongoing	CEPI press release <sup>220</sup>

Actualmente No existe vacuna aprobada para la prevención del chikungunya pero hay varias en desarrollo en Fase III

# CONCLUSIONES:

- Los arbovirus tienen potencial epidémico, como enfermedades emergentes y re-emergentes resulta primordial el conocimiento de su cadena de transmisión, manifestaciones clínicas y diagnóstico.
- Son enfermedades virales con compromiso sistémico, sus manifestaciones son variables y se basan en la respuesta inflamatoria según el tejido afectado.
- Importante contar con la fecha de inicio de los síntomas para el correcto diagnóstico laboratorial.
- El control de la enfermedad depende del control vectorial, a través del control de su reproducción, reservorios y potenciales fuentes de infección.
- Existen vacunas aprobadas contra el DENV en el mundo y en desarrollo contra CHIKV, sin embargo, su uso no es aplicable como contención de brotes en zonas no endémicas.



## Cátedra de Enfermedades Infecciosas, 2023.