

Retos en la vigilancia de los arbovirus

Francisco Javier Díaz

Profesor, Dpto. de Microbiología

Grupo Inmunovirología

Facultad de Medicina, UdeA

Plan de esta charla

- Emergencia de los arbovirus en Colombia
- Origen y dispersión de los arbovirus
- Rasgos distintivos y diagnóstico diferencial
- Situación actual en Colombia y Medellín
- Perspectivas de control

SALUD 16 OCT 2015 - 10:26 PM

Primeros casos de virus del zika en Colombia

Cuando los colombianos apenas comenzaban a descansar del asedio del virus chikungunya, el Ministerio de Salud y Protección Social confirmó la llegada al país de un virus similar.

Zika has been sexually transmitted in Texas, CDC confirms

By Sandee LaMotte
Updated 2024 GMT (0424 HKT) February 4, 2016



- Top stories
- Why Americans...
- Ex-priest arrested...

SALUD 2 ABR 2016 - 11:47 AM

Colombia registra a marzo 61.393 casos de zika

Desde causa

falia por diferentes

debate ético

eres afectadas p

Prevén hasta 300 casos de microcefalia por el virus zika

Ministerio de Salud ya confirmó dos casos. En el país hay reportadas 65.000 personas con el virus.

VIRUS ZIKA

Colombia espera más de 600.000 casos por la epidemia del virus del zika

El Ministerio de Salud hace una previsión según los datos de Brasil y la crisis del chikungunya

Brasil invertirá 1,9 millones de dólares para desarrollar una vacuna contra el zika

SALUD 23 MAR 2016 - 12:03 PM

Casos de Guillain Barré en Colombia han aumentado un 60%: Minsalud

Aunque el pico epidémico del virus del zika ya se dio por superado, el Gobierno recomienda a los viajeros no bajar la guardia en esta Semana Santa.

NOTICIAS

La epidemia de Chikungunya amenaza Centroamérica

Actualidad

Detalle del Programa Sígalos en: @lafm

Política | Internacional | Justicia | Economía | Orden Público | Deportes | Tecnología | Entretenimiento

MinSalud: virus de chikungunya llegará a Colombia como una epidemia expansiva

El virus del chikunguña llegó a Colombia: ¿qué es y cómo combatirlo?



(Bolívar) se confirmaron los cuatro casos del país. Se cree que más.

HISTÓRICO

Minsalud confirma 1.000 casos del virus Chikungunya en

Semana

NACIÓN | OPINIÓN | ECONOMÍA | VIDA MODERNA | GENTE | CULTURA | MUNDO | TECNOLOGÍA

NACIÓN | 2015/01/03 22:00

Habrà chikungunya para rato

La epidemia de este virus es un hecho en Colombia: los 74.740 casos actuales podrían convertirse en 800.000 a mediados de 2015.



Salud

Gobierno dice que se superó la epidemia del chikungunya

Por el virus se han contagiado 439.000 colombianos en 712 municipios.

23 de Agosto de 2010

EL ESPECTADOR

Miércoles 23 De Agosto

Noticias ▾ Opinión Economía Deportes ▾ Entretenimiento ▾ Vivir ▾ Mujer Tecnología Blogs Col

SALUD

Epidemia de dengue: van 110.036 casos

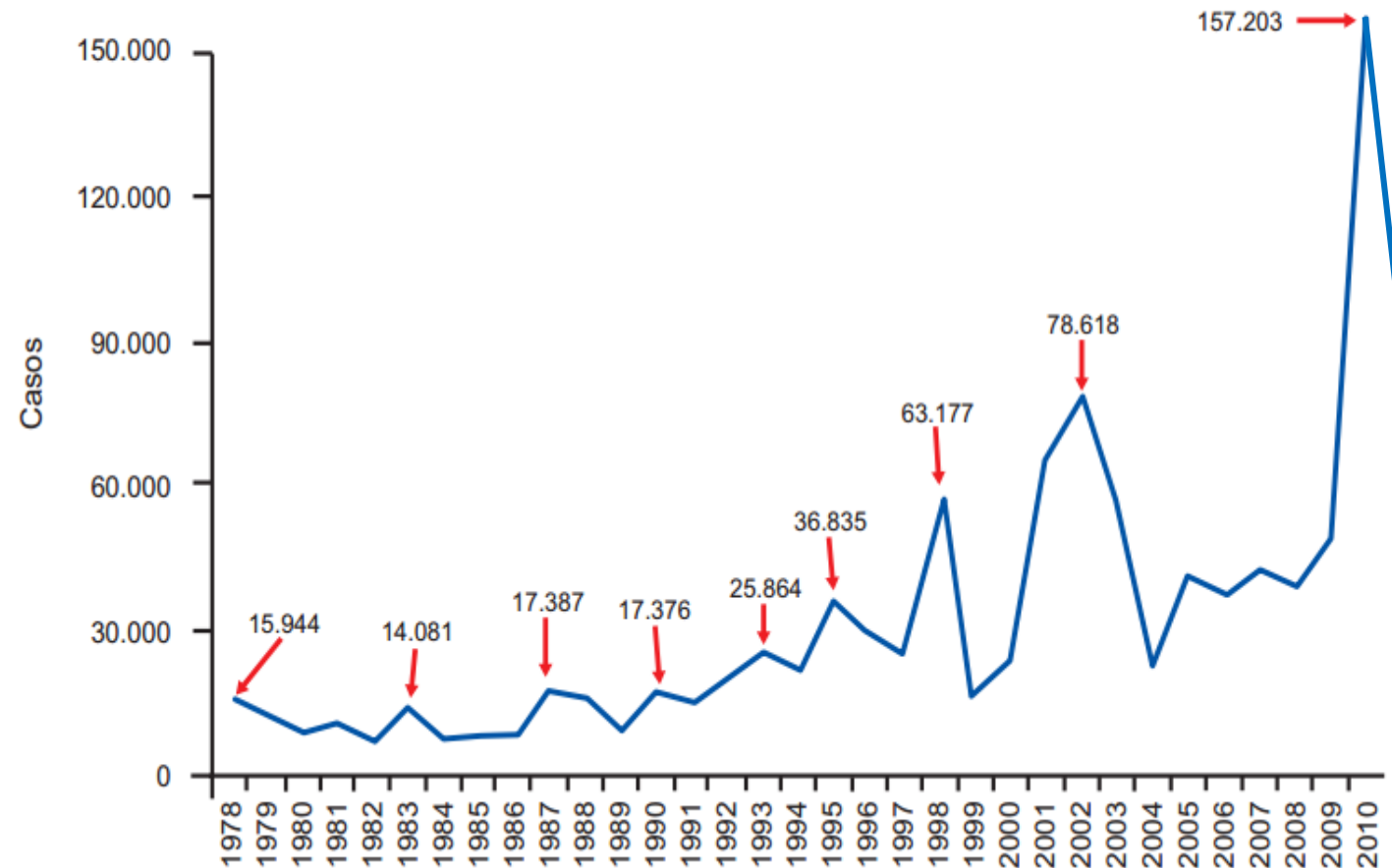
Por: Pablo Correa

En los años 90 se presentaban cada año 30.000 reportes en promedio. Durante la última década ese índice se elevó a 50.000. Valle, Santander, Norte de Santander, Meta y Tolima enfrentan la peor parte.

Epidemia de dengue, Colombia 2010

- 157.203 casos
- 9.777 dengue grave
- 217 muertes
- Letalidad de 2,2 %
- Cuatro serotipos presentes
- Predominio DENV-1 y -2

Epidemias de dengue, Colombia, 1978-2010



EL TIEMPO, 23 de Enero de 2004

FIEBRE AMARILLA YA ES EPIDEMIA

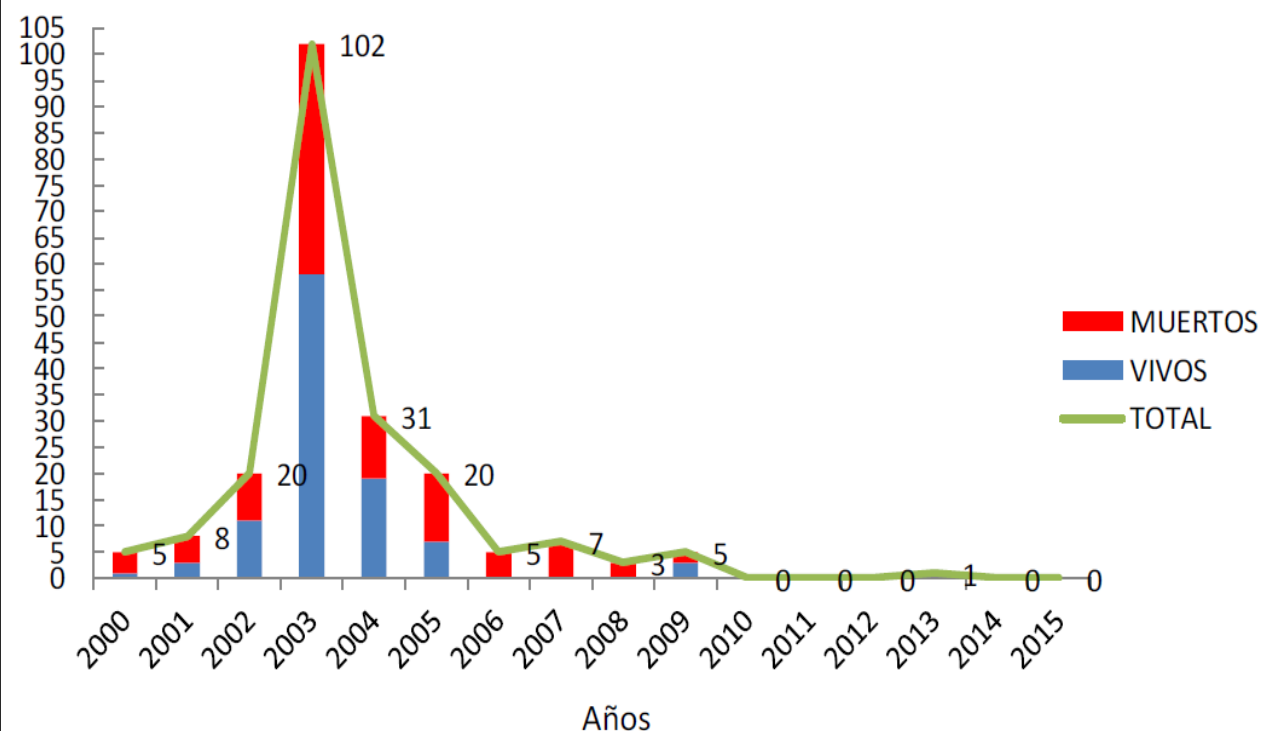
Luego de confirmar la muerte de otra persona por fiebre amarilla, el ministro de Protección Social, Diego Palacio, declaró ayer que ante el rápido aumento de una epidemia de esta enfermedad.

Por: NULLVALUE

© 23 de enero de 2004

Luego de confirmar la muerte de otra persona por fiebre amarilla, esta vez en Manizales, el ministro de la Protección Social, Diego Palacio, declaró ayer que ante el rápido aumento de casos se puede hablar técnicamente de una epidemia de esta enfermedad.

Grafica N° 3
Casos confirmados de fiebre amarilla, Colombia, 2000 - 2015



¿Como empezó todo?

Hace más de 10.000 años....

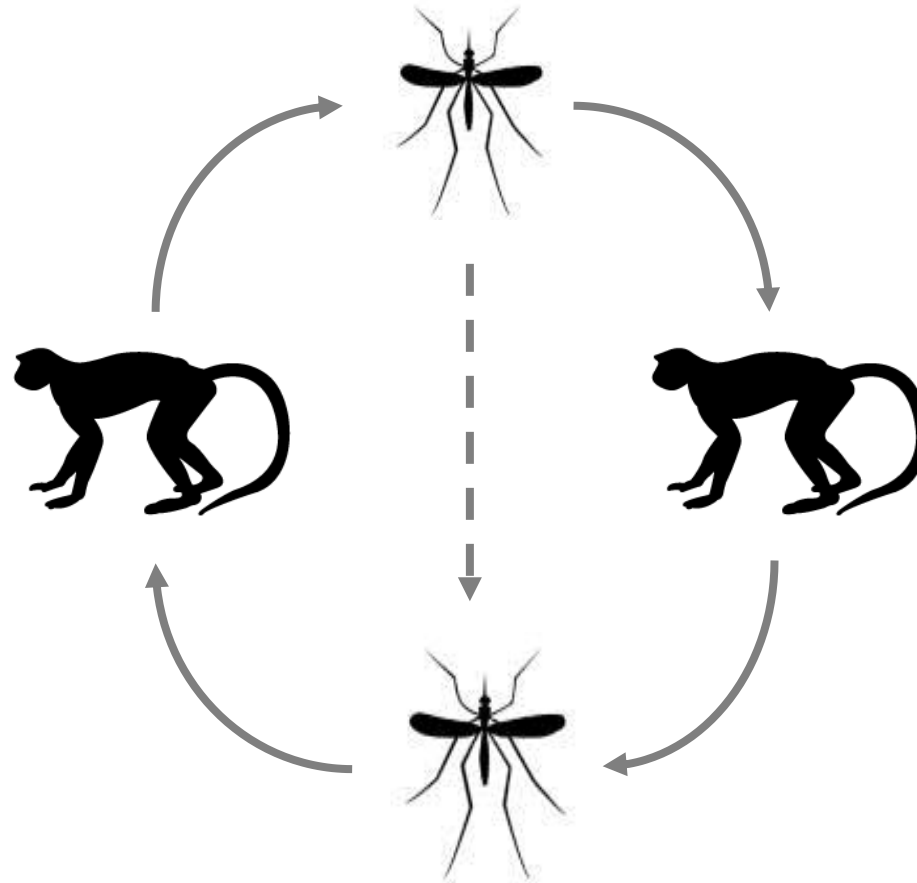
Ciclos selváticos de fiebre amarilla, chikungunya y Zika



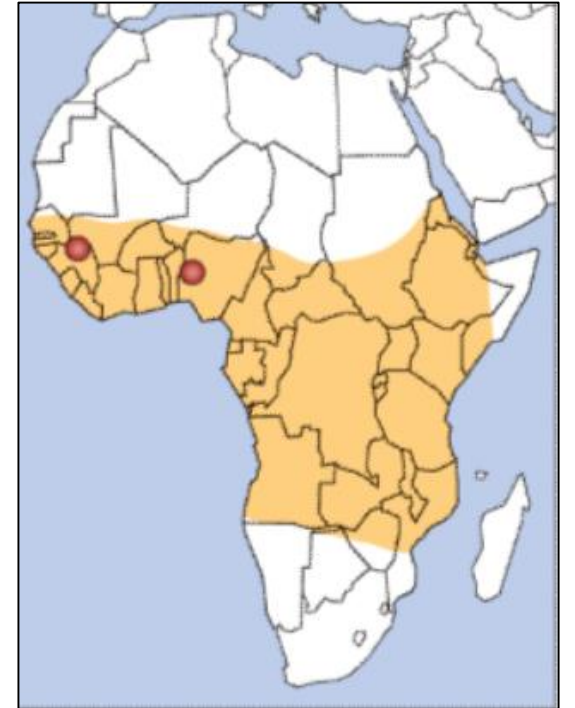
*Chlorocebus
sabaebus*



Papio papio



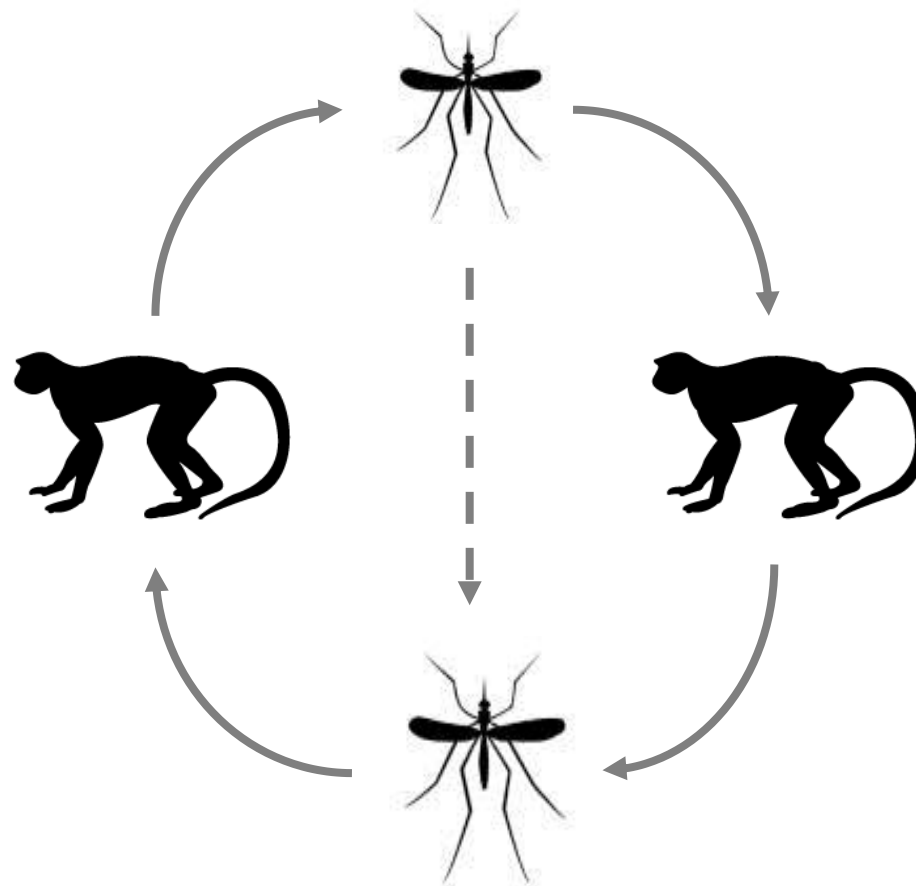
*Aedes africanus, Ae. furcifer
Ae. luteocephalus, Ae. taylori*



Ciclo selvático del dengue (SE Asia)



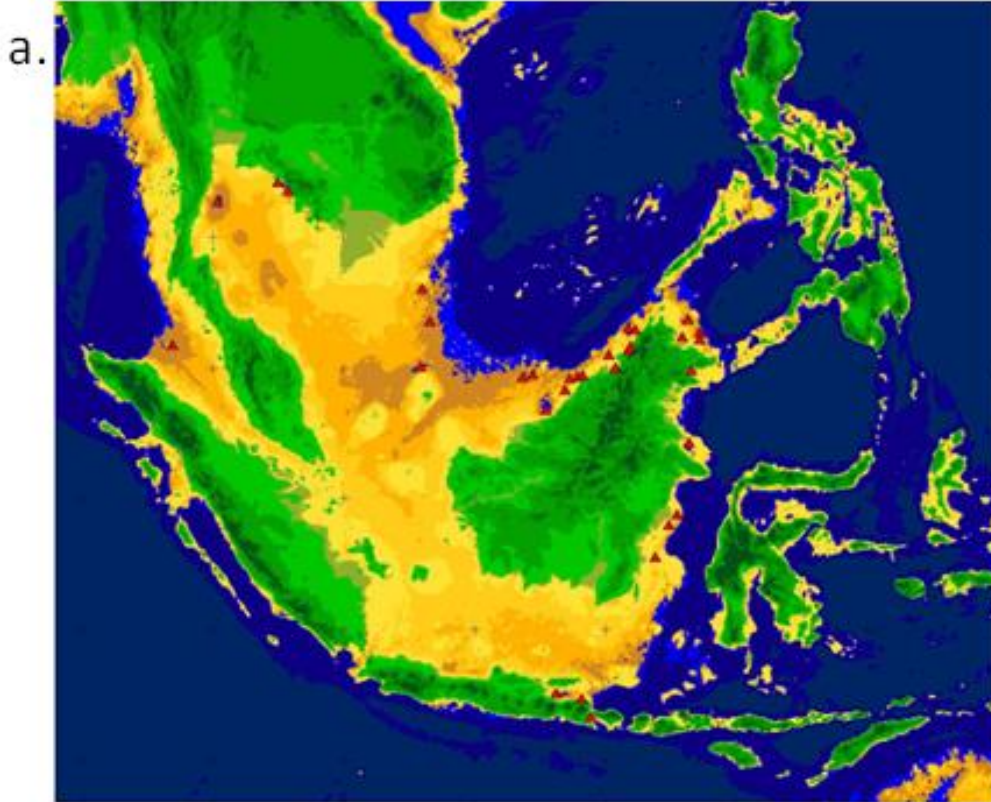
Macaca spp



Aedes niveus s.l.
Aedes albopictus

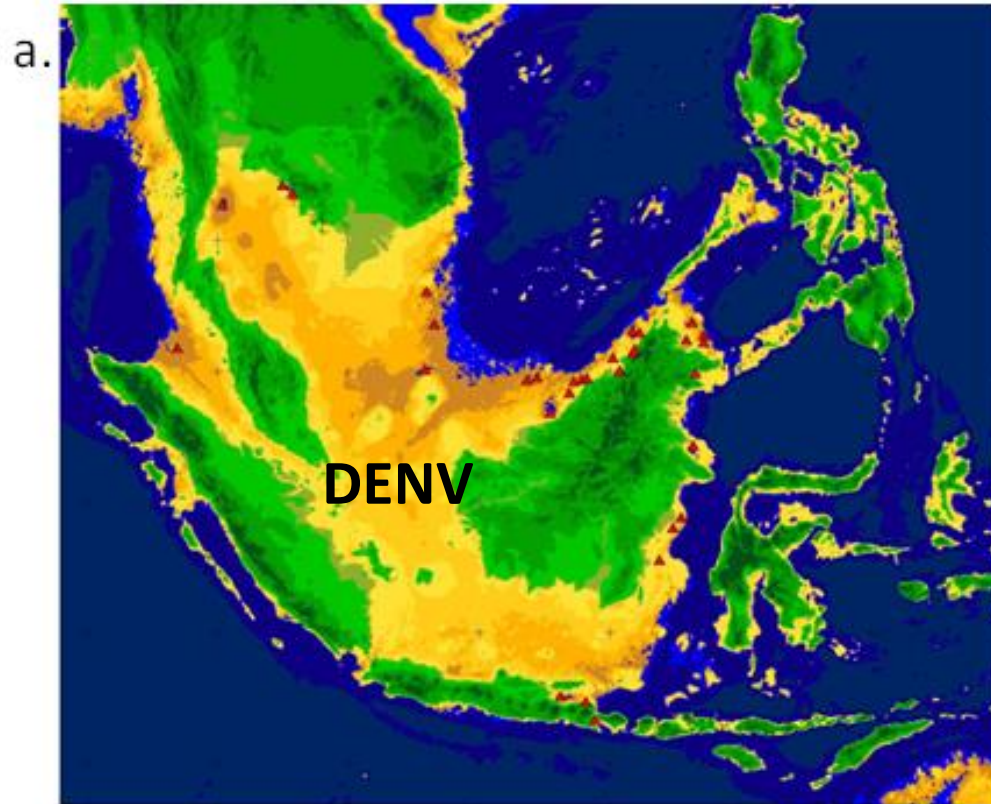


Distribución y diversificación del virus del dengue (DENV)

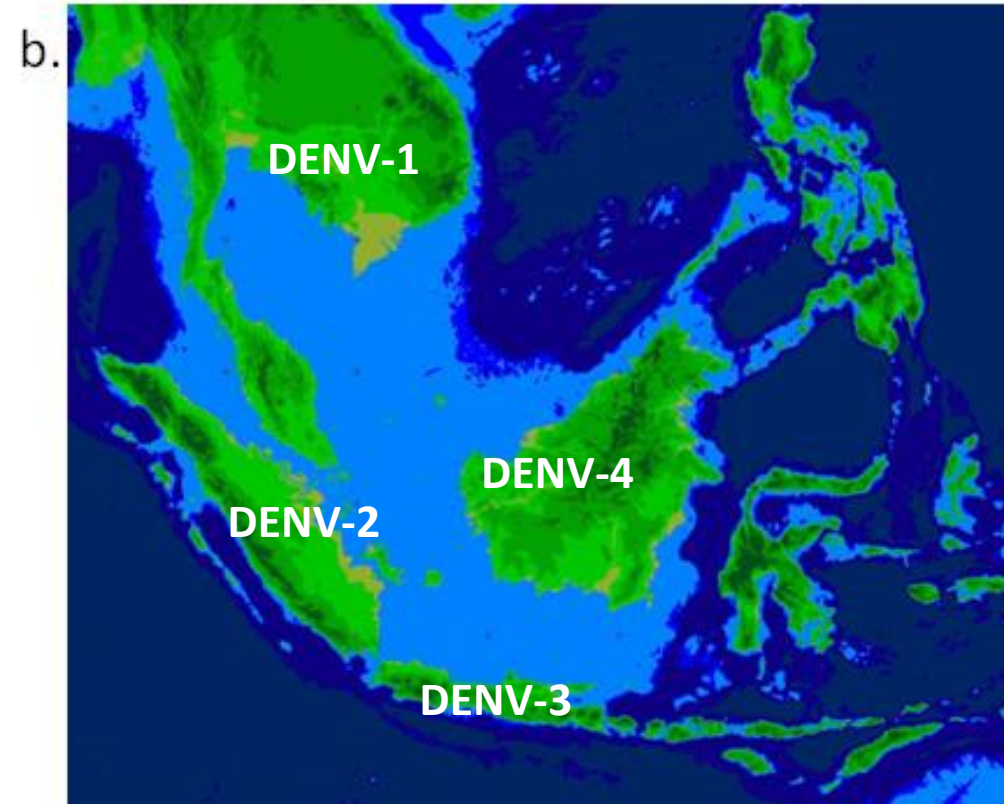


SE Asiático > 10.000 A.C.

Distribución y diversificación del virus del dengue (DENV)



SE Asiático > 10.000 A.C.



SE Asiático < 10.000 A.C.

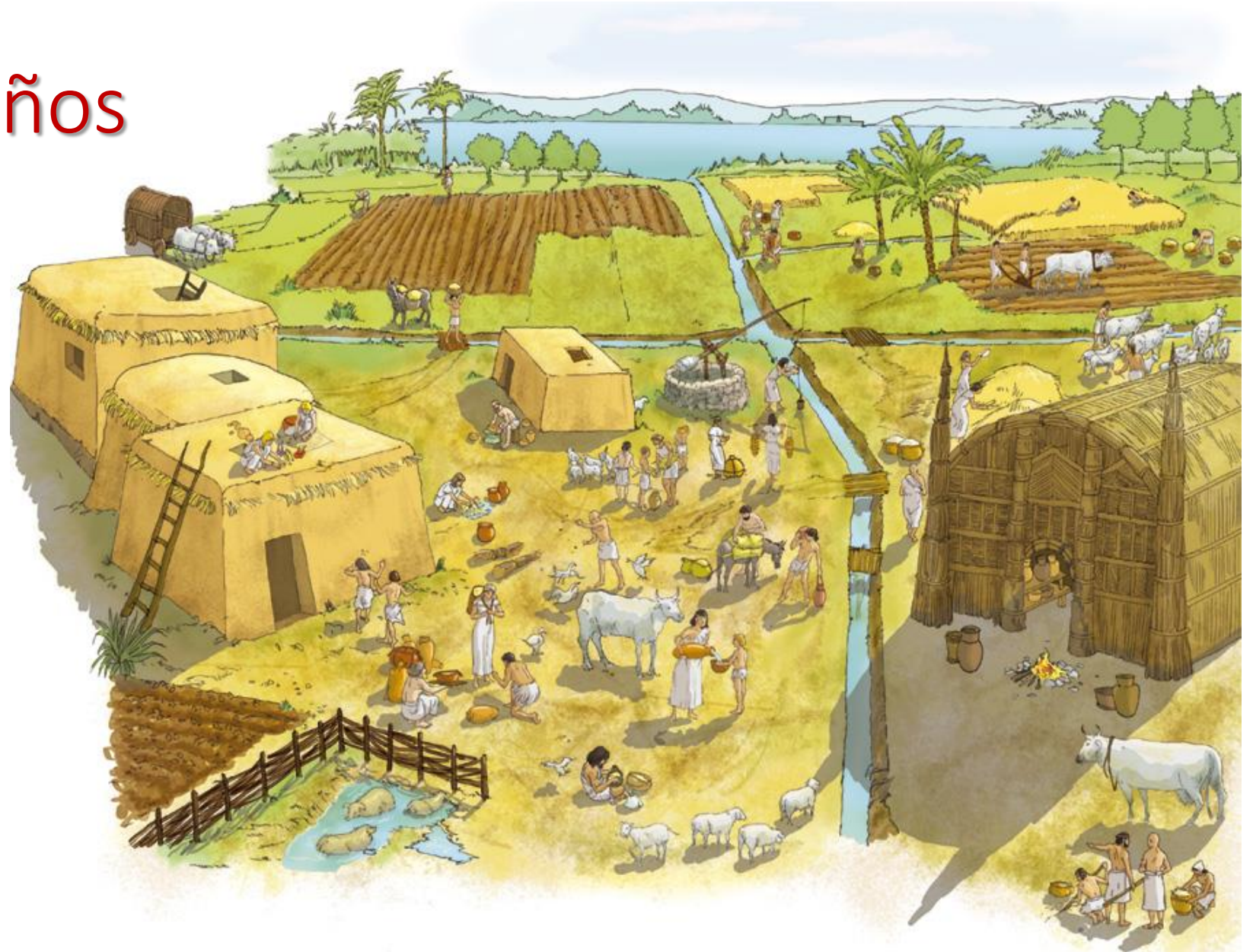
Vida en las comunidades primitivas

- Pequeños grupos
- Nómadas
- Cazadores y recolectores
- Sin viviendas permanentes
- Sin cultivos
- No almacenaban agua



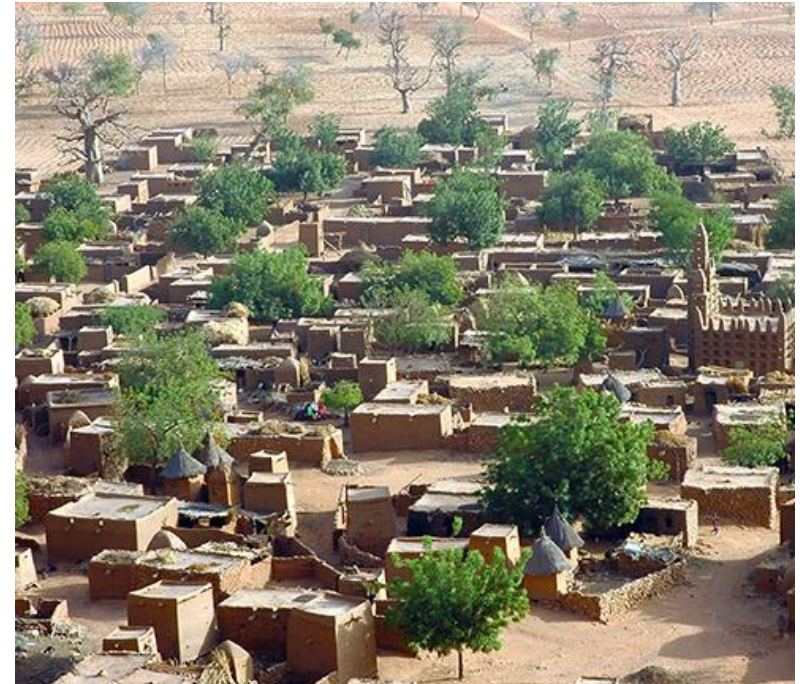
Hace ~ 10.000 años

- Agricultores y pastores
- Asentamientos permanentes en casas
- Población creciente
- Campos de cultivo
- Sistemas de irrigación
- Almacenamiento de agua en recipientes



Aedes aegypti aegypti

- Mosquito de coloración parda
- Vive en ciudades y aldeas de zonas tropicales
- Permanece dentro o cerca de las casas
- Utiliza criaderos artificiales
- Prefiere picar humanos
- Múltiples picaduras por ciclo
- Transmite virus de la fiebre amarilla, dengue, chikungunya y zika





Aedes aegypti formosus

- Mosquito (Diptera: *culicidae*)
- De color negro
- Vive en los bosques de África
- Utiliza criaderos en árboles
- Prefiere picar animales silvestres
- Refractario a los arbovirus



Del *Ae. aegypti formosus* al *Ae. aegypti aegypti*

- Cambio en color
- Cambio en el tipo de criadero
- Cambio en la preferencia de hospedero a picar
- Desarrollo de su capacidad como vector

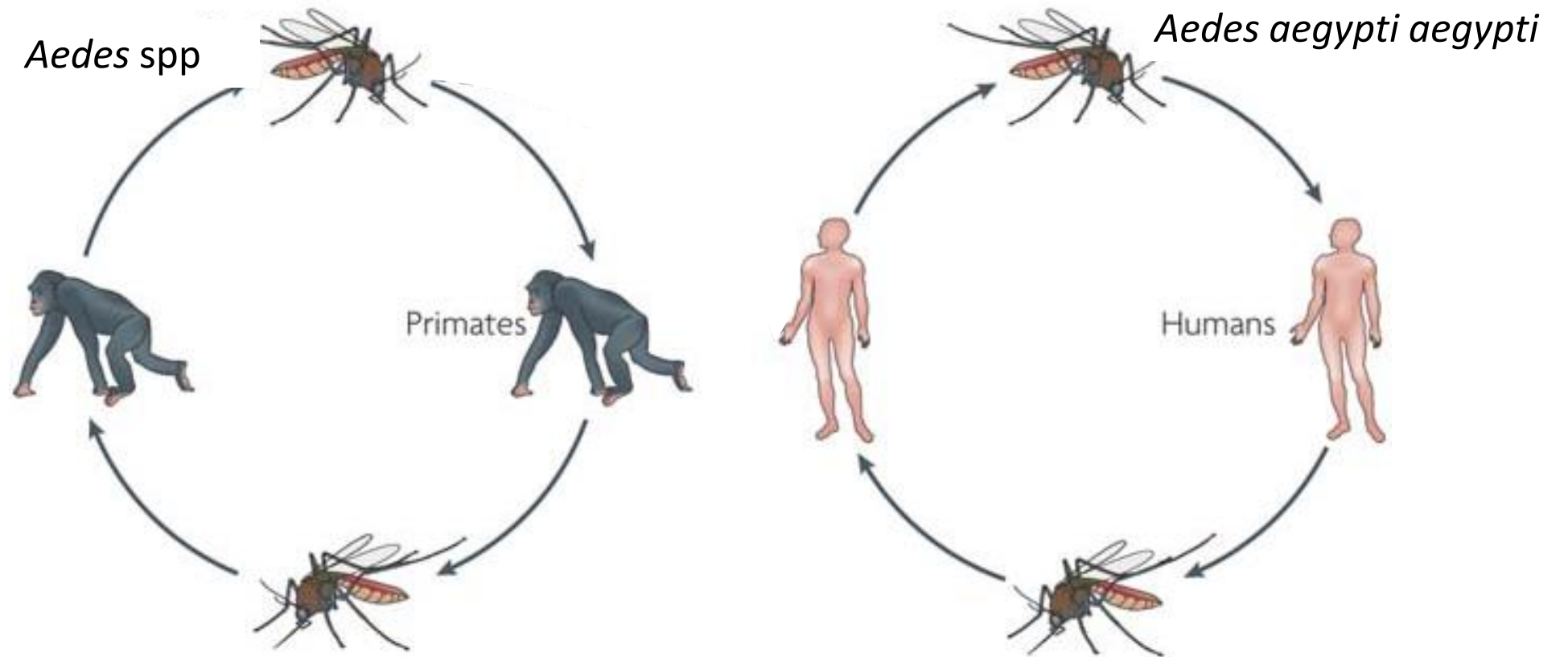


nature International weekly journal of science

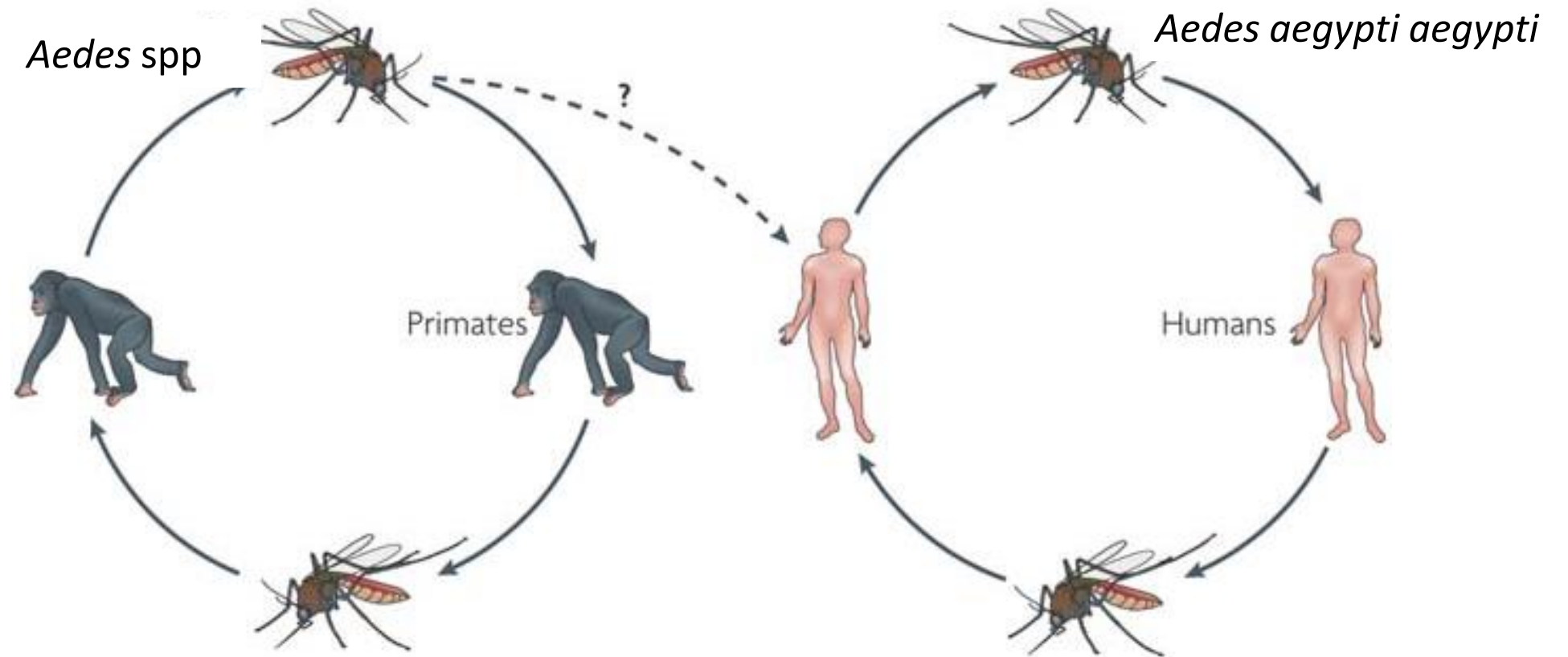
Evolution of mosquito preference for humans linked to an odorant receptor

Carolyn S. McBride^{1,2†}, Felix Baier^{1†}, Aman B. Omondi^{3†}, Sarabeth A. Spitzer^{1†}, Joel Lutomiah⁴, Rosemary Sang⁴, Rickard Ignell³ & Leslie B. Vosshall^{1,2}

Aparición de los ciclos urbanos (FA, DENV, ZIKV, CHIKV)

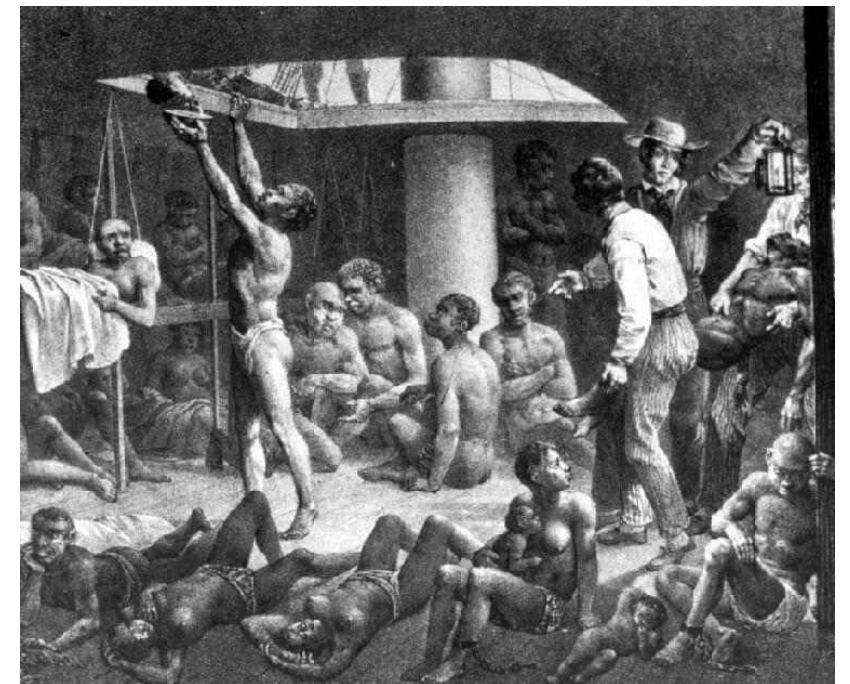
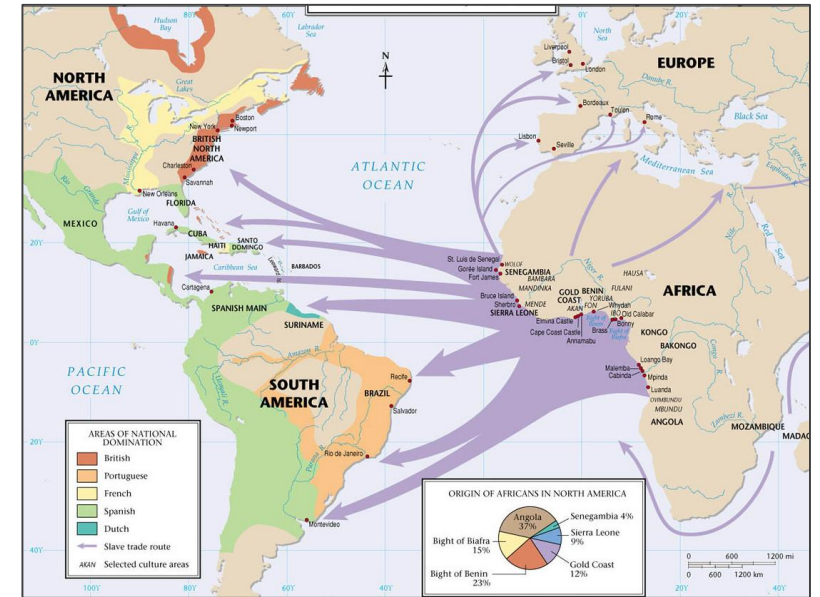


Aparición de los ciclos urbanos (FA, DENV, ZIKV, CHIKV)

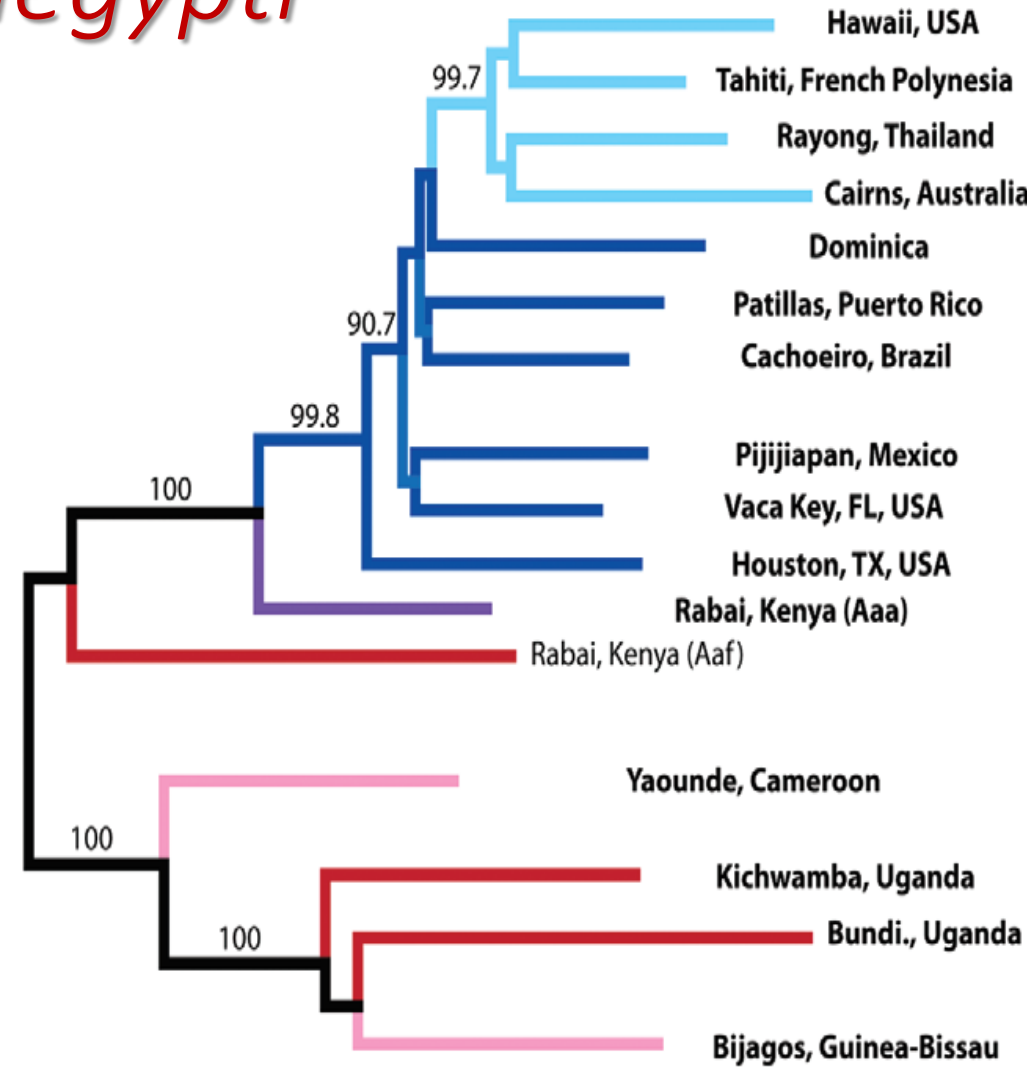


Tráfico de esclavos y migración de *Ae. aegypti*

- Siglos XVI – XIX
- De África occidental y central
- Al Caribe, Brasil, EEUU
- 2-3 meses de travesía
- Mosquitos pudieron venir en toneles
- Algunos infectados con fiebre amarilla y dengue

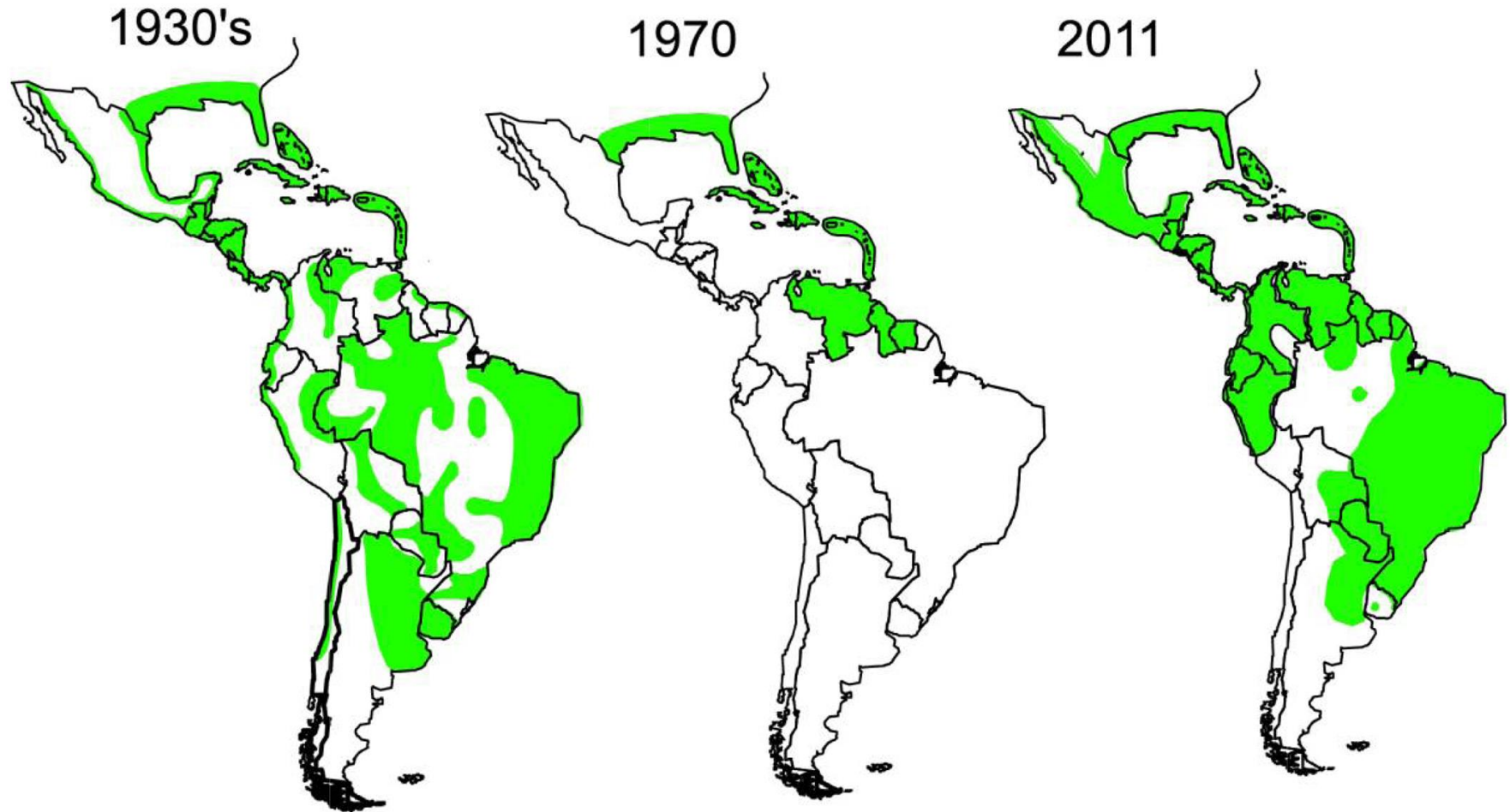


Diseminación de *Ae. aegypti aegypti*



Powell & Tabachnik *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2013

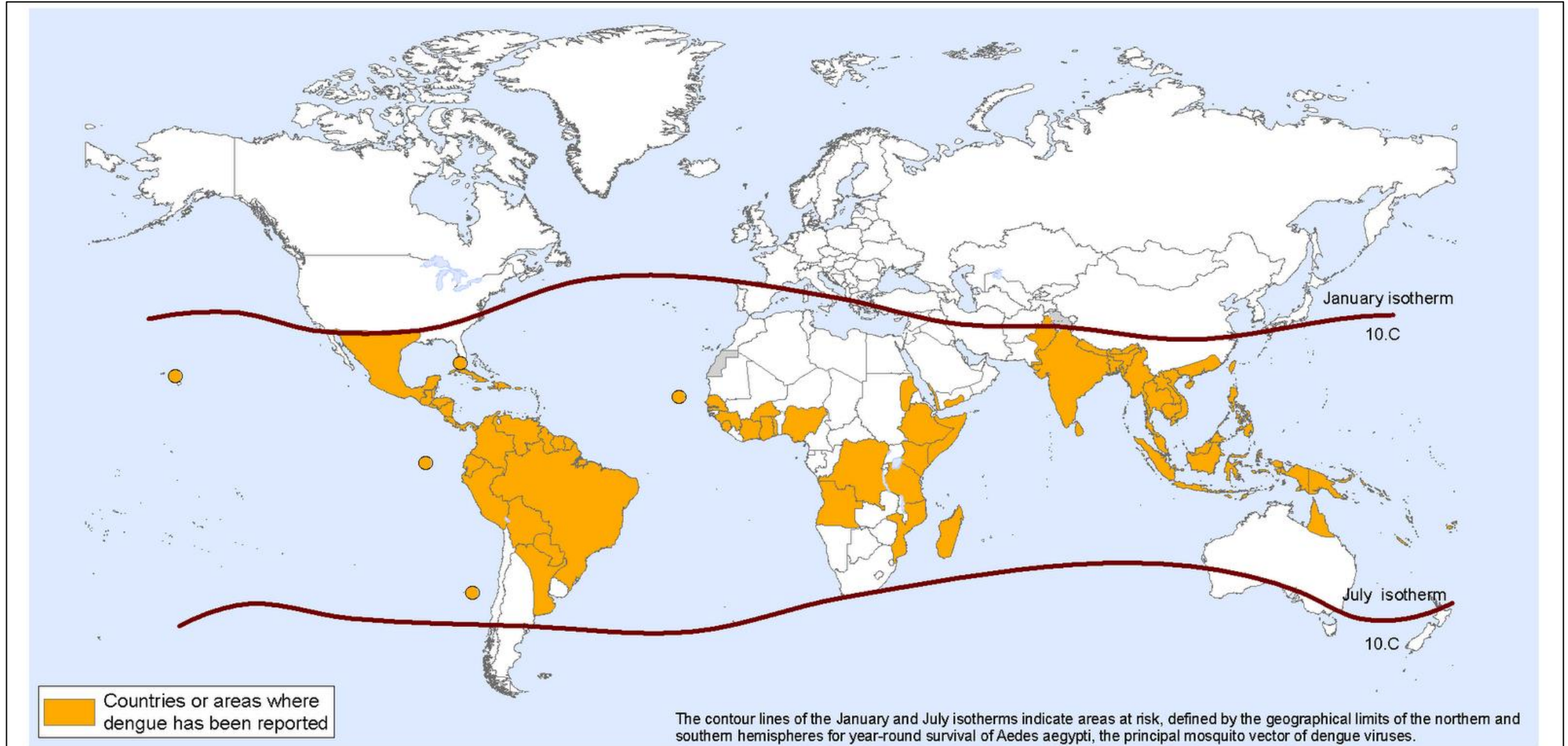
Diseminación, “erradicación” y resurgimiento en Las Américas



Nuevos criaderos para *Ae. aegypti*



Distribución actual de *Ae. aegypti*

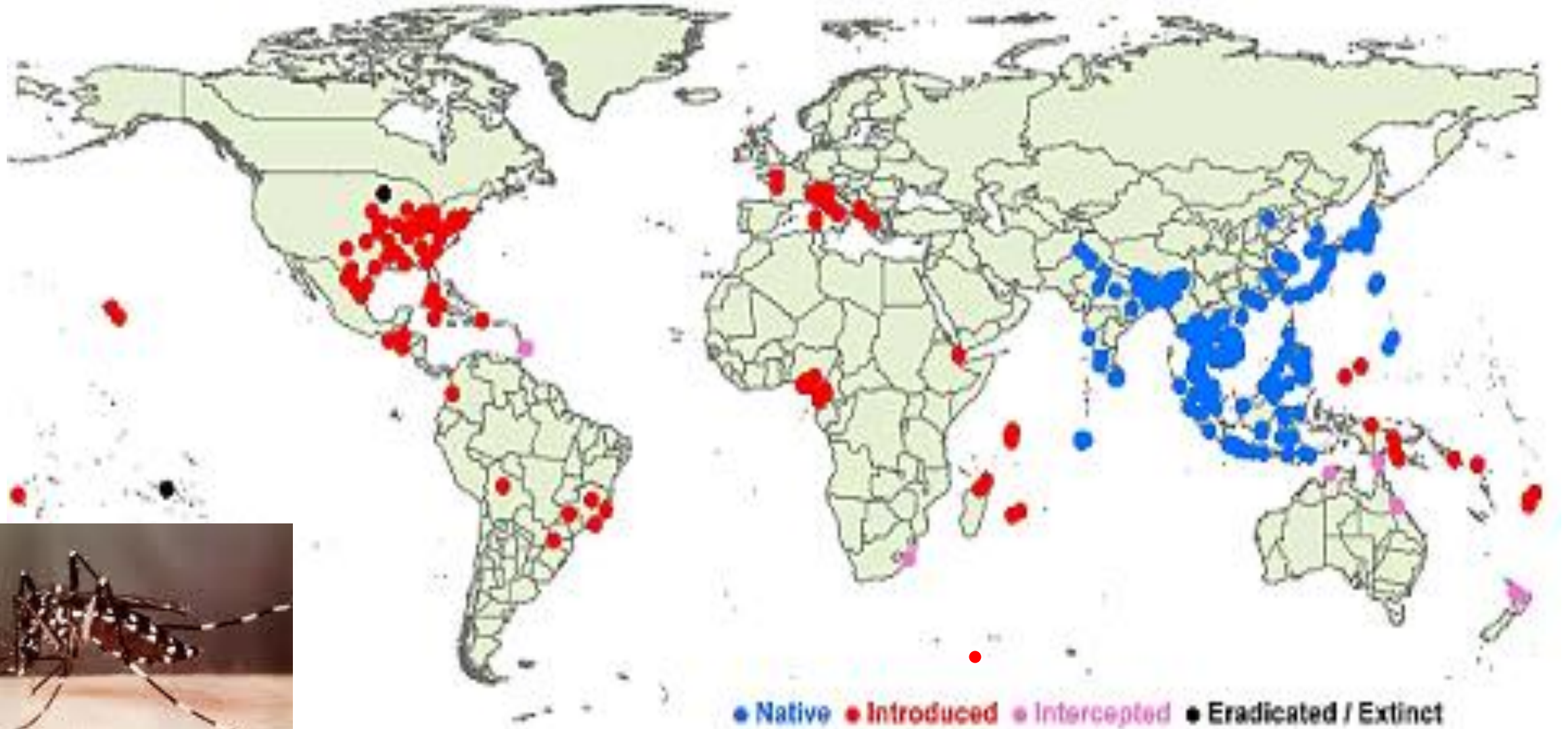


Aedes albopictus: características

- Regiones tropicales y templadas
- Se alimenta de múltiples especies
- Ovipostura tanto en depósitos artificiales y naturales
- Permanece afuera pero puede entrar a las casas
- Áltamente susceptible a DENV, FA, CHIKV, ZIKV

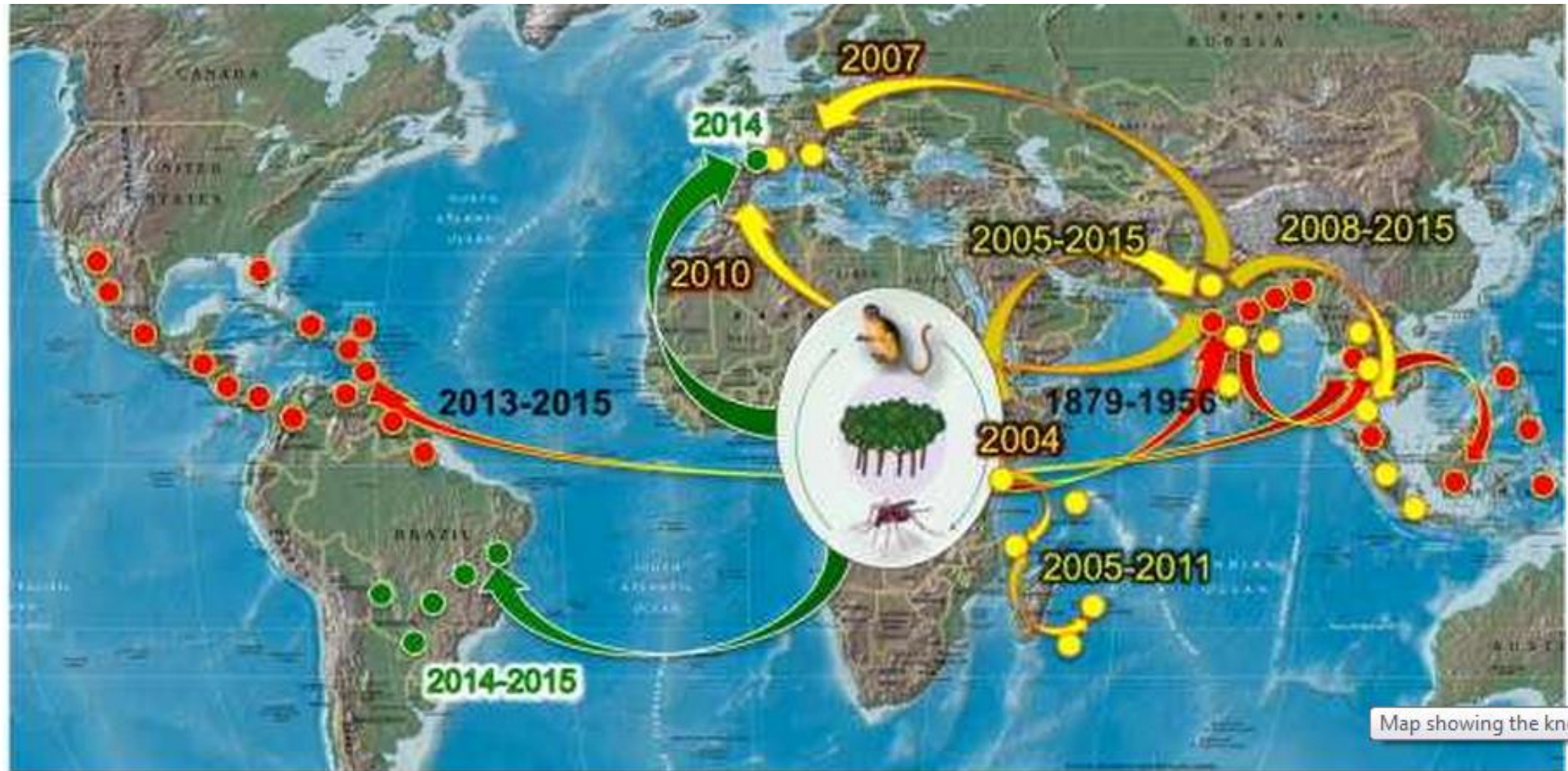


Diseminación de *Aedes albopictus*



Ae. albopictus

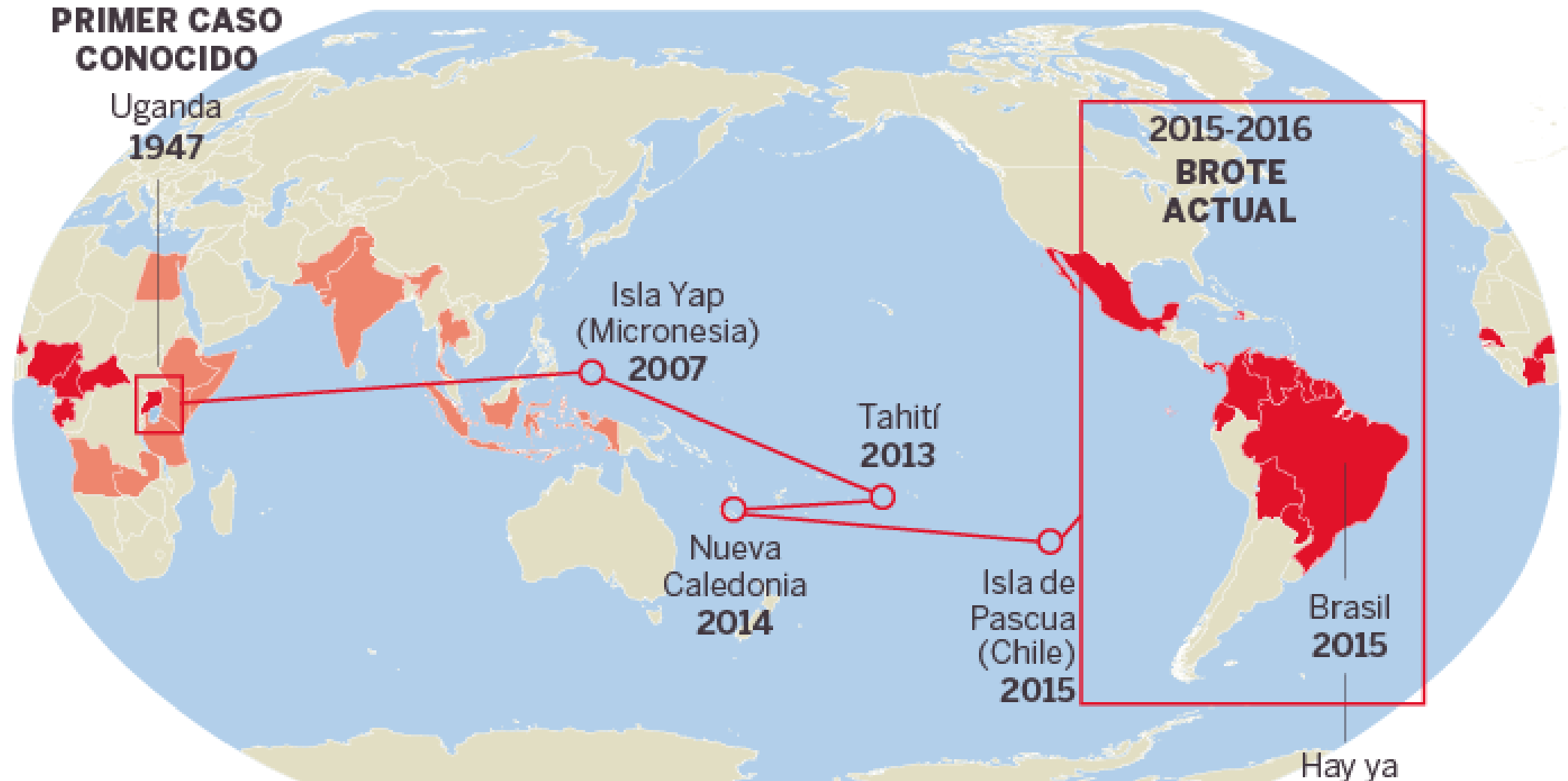
Rutas de dispersión del virus chikungunya (CHIKV)



ECSA lineage, Asian lineage, Indian Ocean Lineage

Rutas de dispersión del virus del Zika (ZIKV)

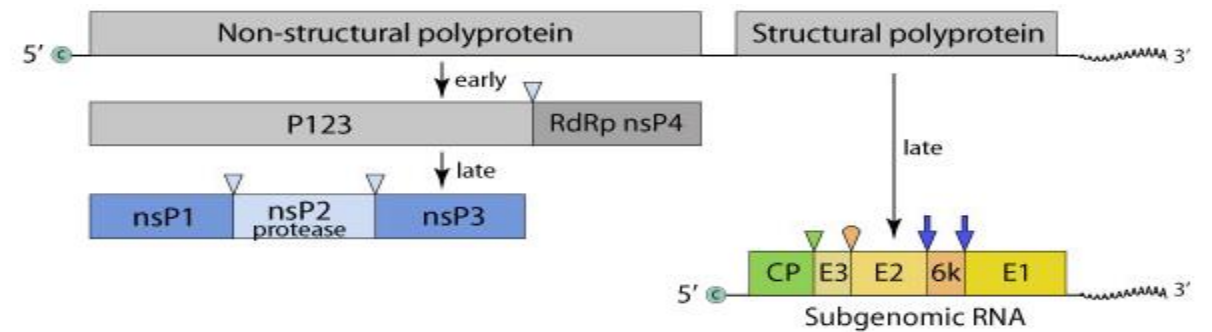
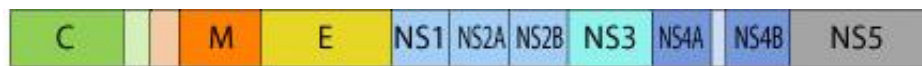
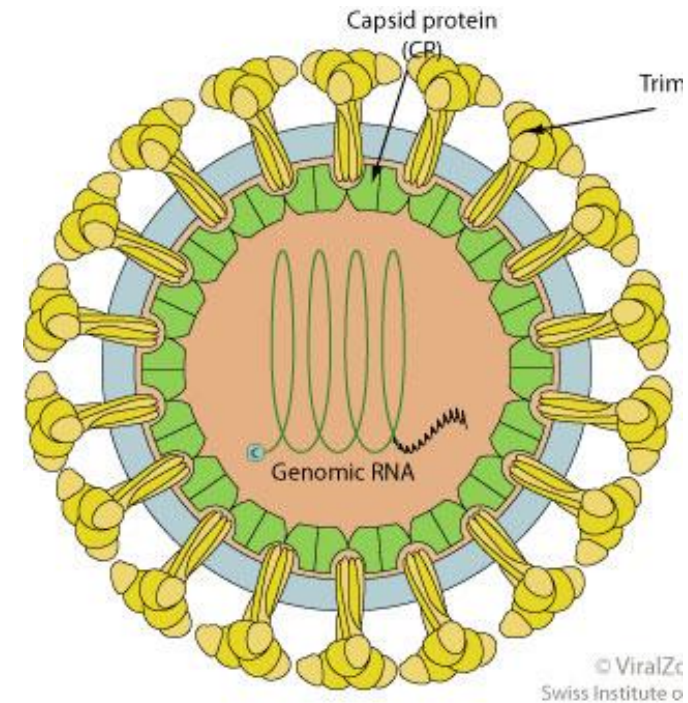
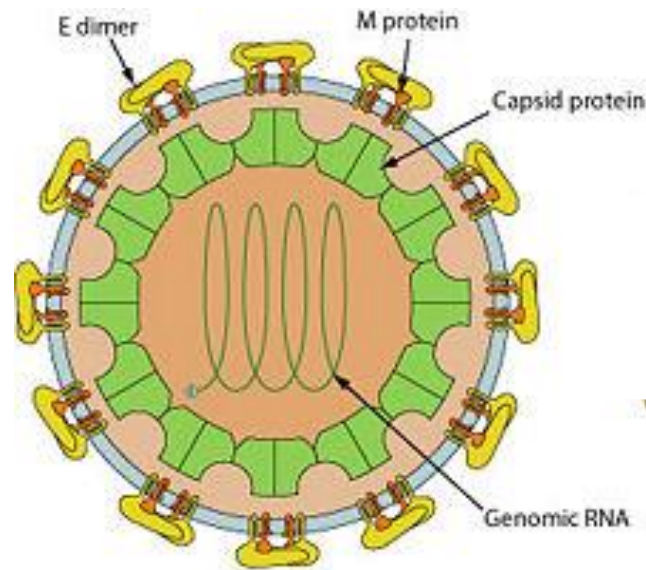
■ Países con casos confirmados (virus en sangre) ■ Países con población con anticuerpos del virus



¿Cuáles son los rasgos comunes de estas enfermedades?

¿Y cómo diferenciarlas?

Flavivirus (ZIKV, DENV, FA) vs. Alfavirus (CHIKV)

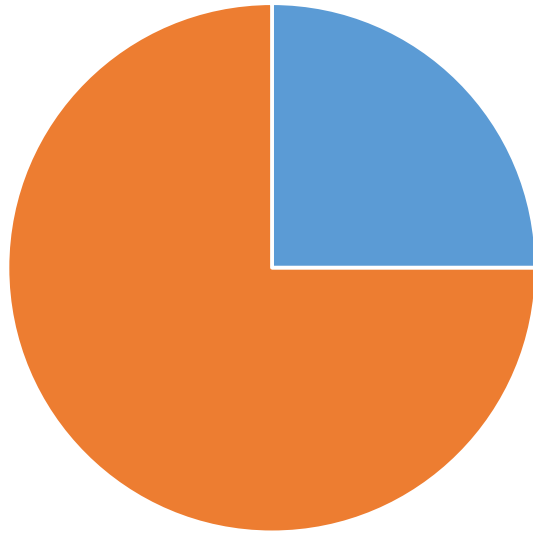


Modos de transmisión

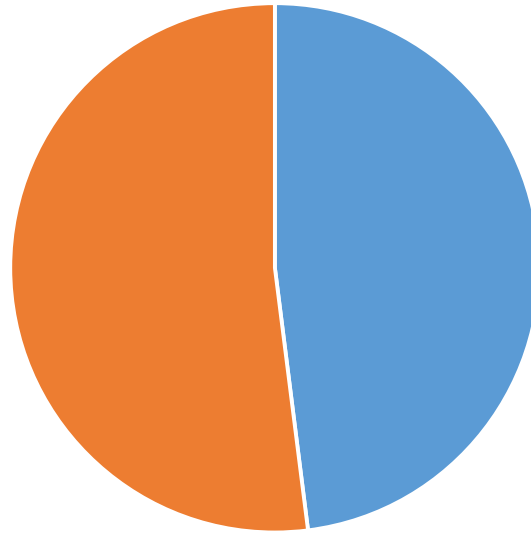
- Picadura de mosquito
- Transfusional
- Perinatal
- Sexual (ZIKA)
- Transplacentaria (ZIKA)

% de infección sintomática

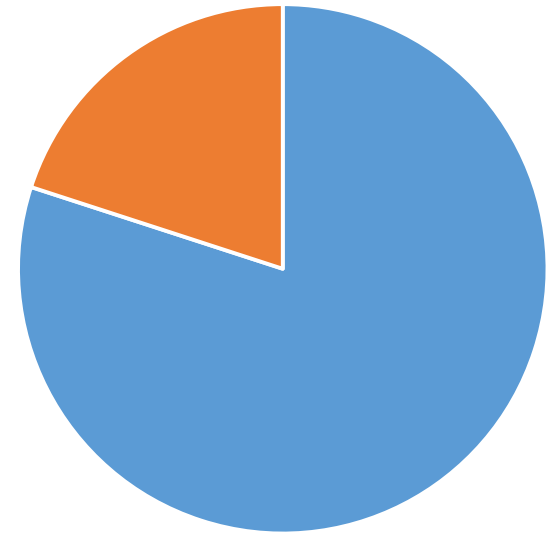
Chikungunya



Dengue



Zika



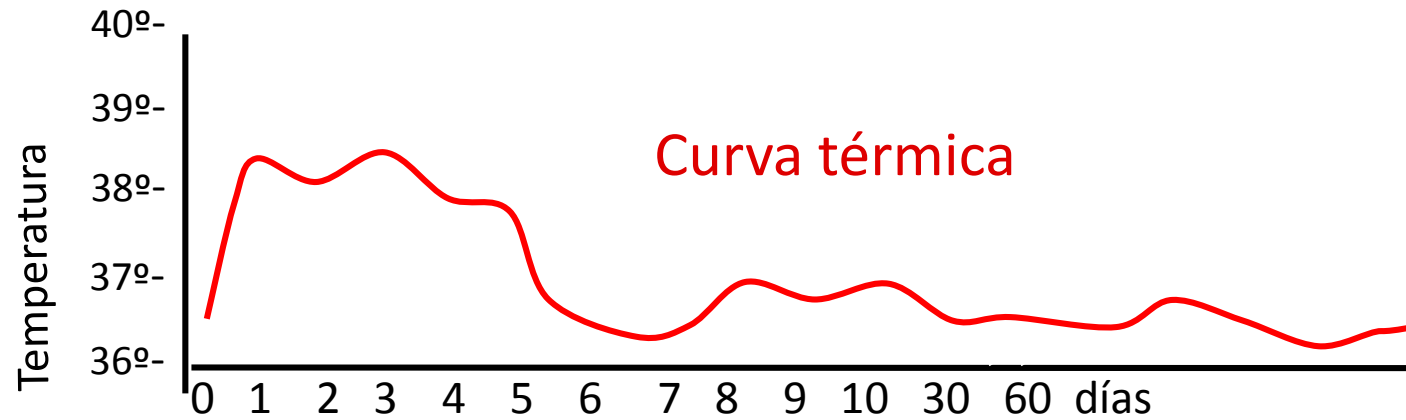
Sintomática



Asintomática



Zika-dengue-chikungunya: curso clínico



Fase febril
Cefalea
Mialgias
Artralgias
Exantema
Náuseas
Conjuntivitis (ZIKA)

**Fase de
recuperación**
Exantema
Adinamia
Artritis (CHIK)
Bradycardia (DENGUE)

Diferencias clínicas entre dengue, Zika y chikungunya

| SIGNOS Y SÍNTOMAS | DENGUE | CHIKUNGUNYA | ZIKA |
|------------------------------|--------|-------------|------|
| Fiebre | ++ | +++ | + |
| Artralgias | + | +++ | ++ |
| Mialgias | +++ | + | ++ |
| Dolor retro-ocular | +++ | + | + |
| Conjuntivitis | +/- | + | +++ |
| Edema de extremidades | + | + | ++ |
| Exantema / prurito | + | ++ | +++ |
| Hepatomegalia | + | + | - |
| Manifestaciones hemorrágicas | ++ | +/- | - |

Exantemas:



Chikungunya

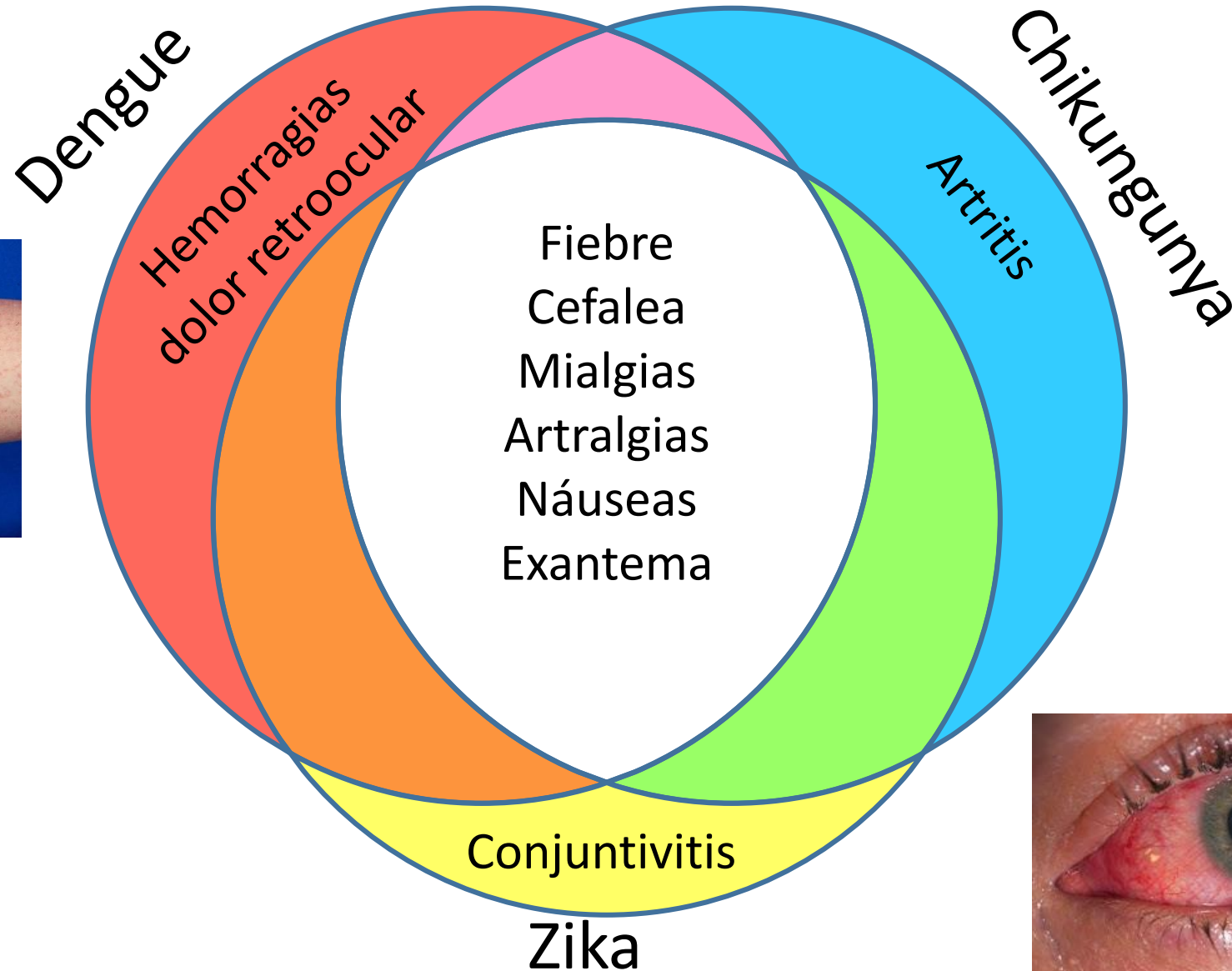


Dengue

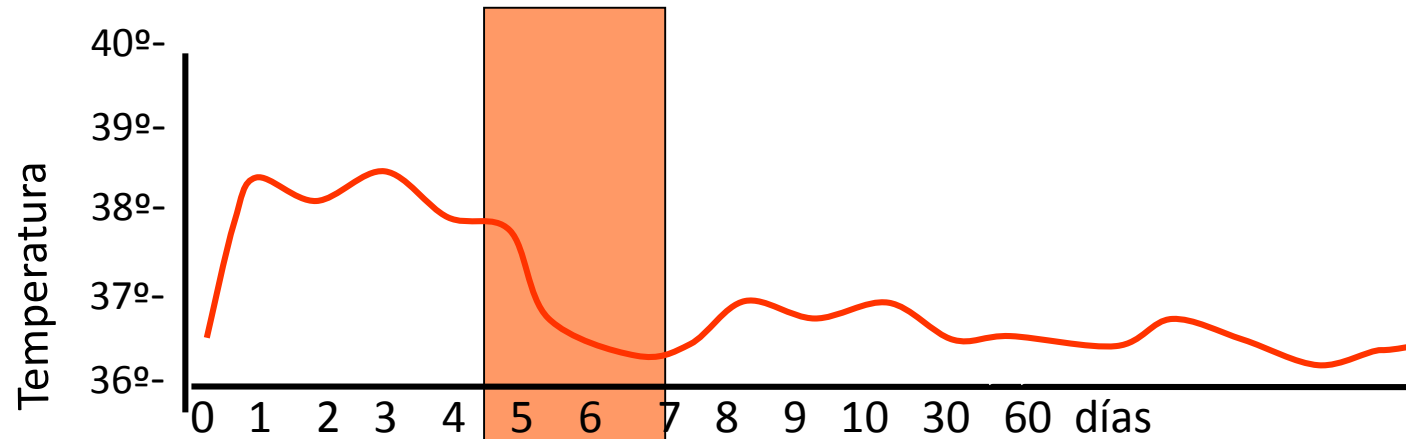


Zika

Diagnóstico diferencial: signos y síntomas



Dengue grave: curso clínico



Fase febril

Mialgias, artralgias
Dolor ocular
Cefalea
Eritema
Náuseas, vómito

Fase crítica

Signos de alarma
Hemorragias
Extravasación
Choque
Compromiso visceral

Fase de recuperación

Febrícula
Exantema
Astenia, adinamia
Depresión
Bradycardia

Predictores del dengue grave

Síntomas de alarma

- Dolor abdominal
- Vómito persistente
- Somnolencia o irritabilidad
- Hipotensión postural
- Bajo gasto urinario
- Hemorragias

Hallazgos de laboratorio


- Hemoconcentración
- Trombocitopenia
- Hipoalbuminemia
- Aumento de enzimas hepáticas
- Aumento de la relación AST/ALT

Valor diagnóstico de la relación AST²/ALT para predecir dengue grave

Md Sani et al. *BMC Infectious Diseases* (2017) 17:505
DOI 10.1186/s12879-017-2601-8

BMC Infectious Diseases

RESEARCH ARTICLE Open Access

Evaluation of creatine kinase and liver enzymes in identification of severe dengue 

Saiful Saifan Md Sani^{1*}, Winn Hui Han¹, Mohamad Adam Ruziana^{2*}, Hui Jen Dinn¹, Kiah Looi Ng¹ and Mo...

Abstr
Backg
eviden
repres
hemat
bioma
Meth
Lump
and s
based
were.

| Corte | VPP % | VPN % | Razón de verosimilitud + |
|---------|-------|-------|--------------------------|
| > 100 | 9,3 | 99,3 | 1,6 |
| > 400 | 33,3 | 97,2 | 7,8 |
| > 650 | 50,0 | 96,3 | 15,6 |
| > 1.200 | 77,8 | 96,8 | 54,6 |

Dolor articular y artritis en chikungunya



- Poliarticular, simétrica
- Predomina en mano, muñeca, pies y tobillo
- Progresa a verdadera artritis
- Puede acompañarse de tenosinovitis, rigidez, debilidad, depresión
- Pueden persistir por meses o años
 - 3 meses: 80%
 - 1 año: 50%
 - 3 años: 10%

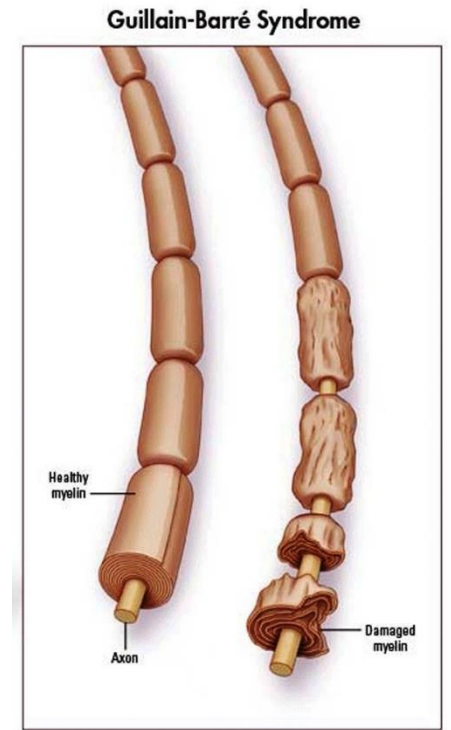
Otras complicaciones en chikungunya

- Pigmentación residual
- Rigidez y pseudoparálisis
- Alopecia

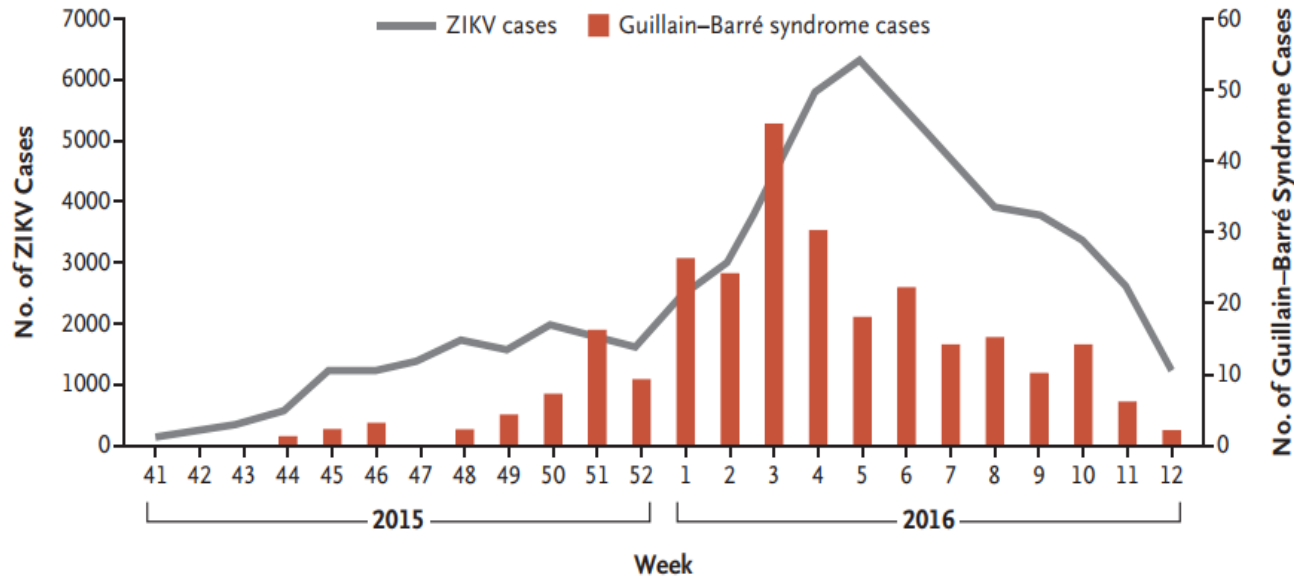


Zika y síndrome de Guillain-Barré

- Parálisis ascendente
- Reversible
- Potencialmente fatal
- Por desmielinización autoinmune
- Posinfecciosa
- Asociada a Zika desde 2013 (Polinesia Francesa)



Guillain-Barré en Colombia, 2016



| 2016 | Número de casos |
|-----------|-----------------|
| Colombia | 677 |
| Antioquia | 50 |
| Medellín | 44 |

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 OCTOBER 20, 2016 VOL. 375 NO. 16

Guillain-Barré Syndrome Associated with Zika Virus Infection in Colombia

Beatriz Parra, Ph.D., Jairo Lizarazo, M.D., Jorge A. Jiménez-Arango, M.D., Andrés F. Zea-Vera, M.D., Ph.D., Guillermo González-Manrique, M.D., José Vargas, M.D., Jorge A. Angarita, M.D., Gonzalo Zuñiga, M.D., Reydmir Lopez-Gonzalez, M.D., Cindy L. Beltran, M.D., Karen H. Rizcala, M.D., Maria T. Morales, M.D., Oscar Pacheco, M.D., Martha L. Ospina, M.D., Anupama Kumar, M.B., B.S., David R. Cornblath, M.D., Laura S. Muñoz, M.D., Lyda Osorio, M.D., Ph.D., Paula Barreras, M.D., and Carlos A. Pardo, M.D.

ABSTRACT

BACKGROUND
Zika virus (ZIKV) infection has been linked to the Guillain-Barré syndrome. From November 2015 through March 2016, clusters of cases of the Guillain-Barré syndrome were observed during the outbreak of ZIKV infection in Colombia. We characterized the clinical features of cases of Guillain-Barré syndrome in the context of this ZIKV infection outbreak and investigated their relationship with ZIKV infection.

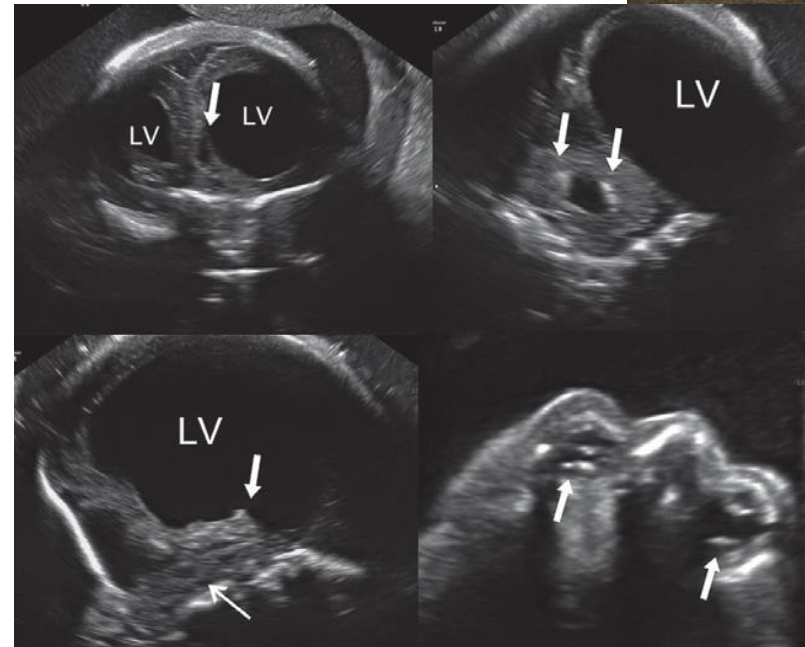
METHODS
A total of 68 patients with the Guillain-Barré syndrome at six Colombian hospitals were evaluated clinically, and virologic studies were completed for 42 of the patients. We performed reverse-transcriptase-polymerase-chain-reaction (RT-PCR) assays for ZIKV in blood, cerebrospinal fluid, and urine, as well as antinflavivirus antibody assays.

RESULTS
A total of 66 patients (97%) had symptoms compatible with ZIKV infection before the onset of the Guillain-Barré syndrome. The median period between the onset of symp-

From the Department of Microbiology (B.P., A.F.Z.-V.), the Department of Internal Medicine, Hospital Universitario del Valle (A.F.Z.-V., G.Z.), and Escuela de Salud Pública (L.O.), Universidad del Valle, Cali, Hospital Universitario Erasmo Meoz, Universidad de Pamplona, Cucuta (J.L.), Universidad de Antioquia, Clínica Leon XIII, Neuroclínica, Medellín (J.A.J.-A., R.L.-G.), Universidad Surcolombiana, Hospital Universitario de Neiva (G.G.-M., C.L.B.), and Clínica Medilaser (J.A.A.), Neiva, Clínica La Misericordia Internacional, Barranquilla (J.V., K.H.R., M.T.M.), and Instituto Nacional de Salud, Bogotá (O.P., M.L.O.) — all in Colombia; and the Departments of Neurology (A.K., D.R.C., L.S.M., P.B., C.A.P.) and Pathology (C.A.P.), Johns Hopkins University School of Med-

Malformaciones neurológicas (Síndrome congénito asociado a Zika)

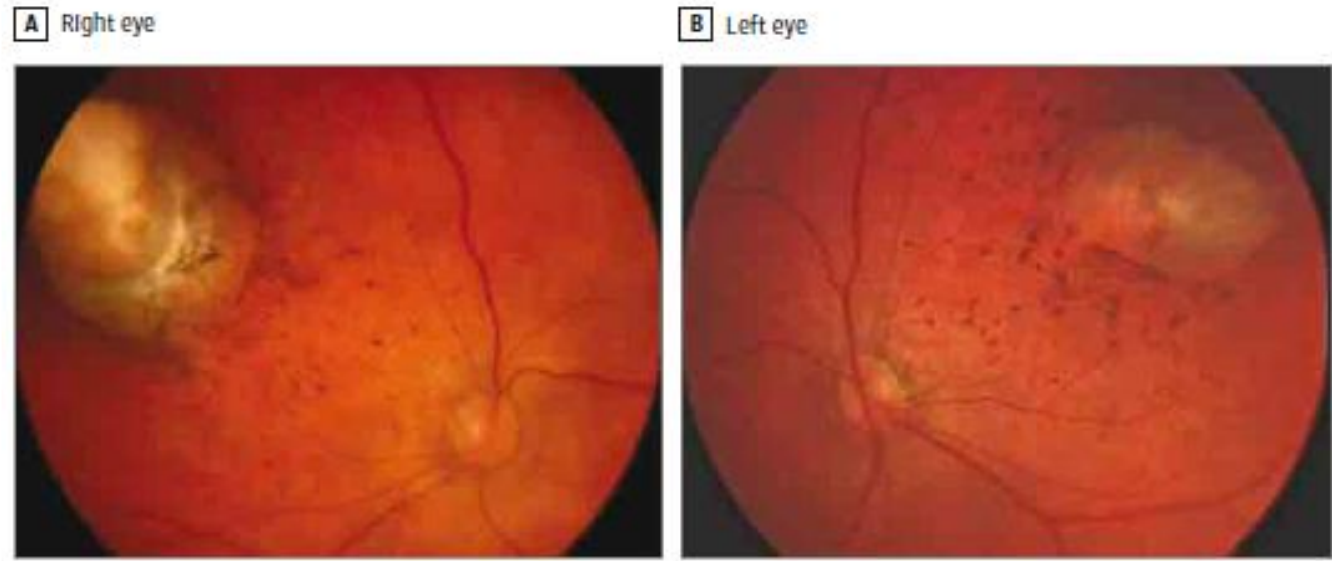
- Microcefalia
- Calcificaciones
- Ventriculomegalia
- Atrofia cerebral
- Alteraciones oculares
- Artrogrifosis



Malformaciones oculares en recién nacidos con Zika

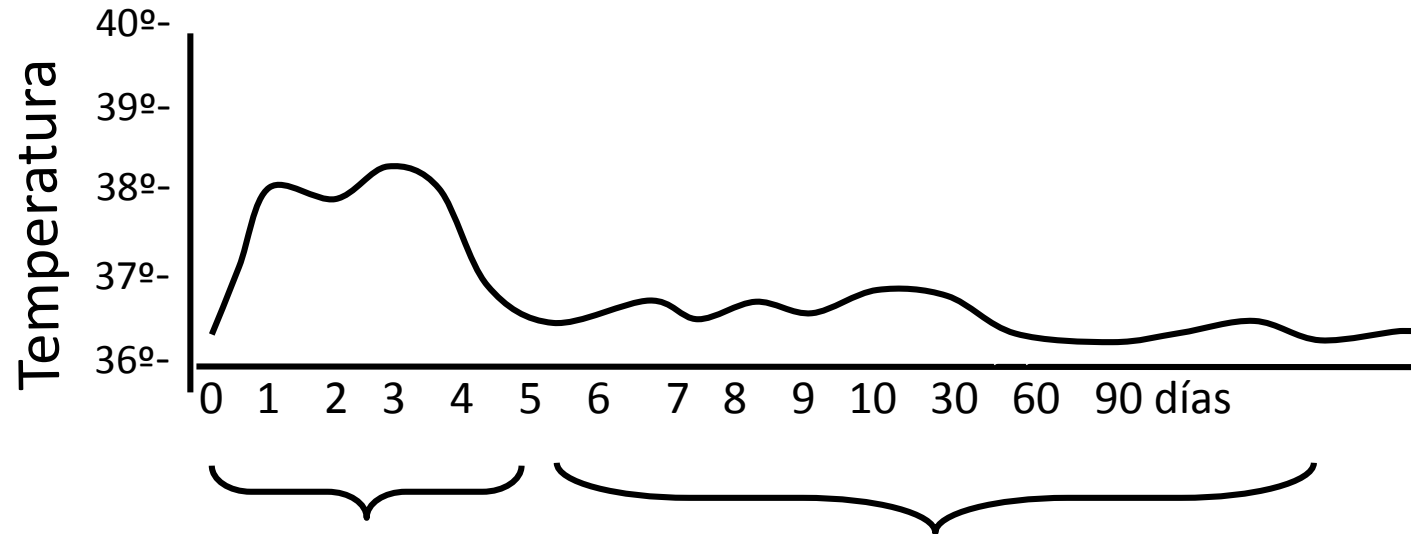
- Coriorretinitis
- Atrofia
- Pigmentación

Figure 2. Fundus Photographs of a 1-Month-Old Boy



The right (A) and left (B) eyes have paramacular superotemporal round chorioretinal atrophy surrounded by a hyperpigmented halo and hyperpigmented mottling.

ZIKV-DENV-CHIKV: Diagnóstico por laboratorio



Viremia/antigenemia

Aislamiento viral

Detección de genoma
(RT-PCR)

Detección de Ag. NS1
(dengue)

Respuesta de anticuerpos

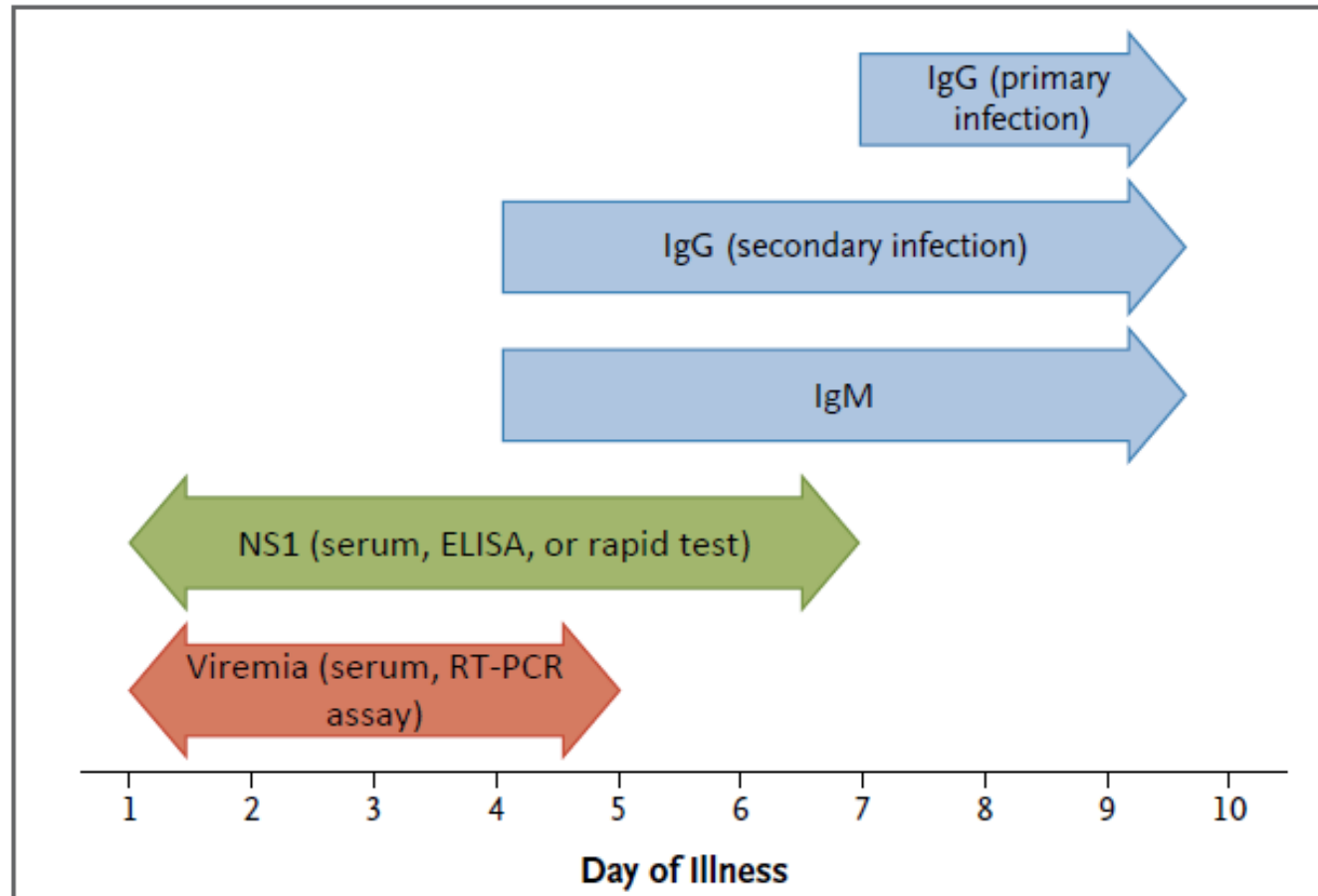
Detección de IgM/IgG

(Elisa o inmunocromatografía)

Neutralización (2nd muestra)

Evolución de los marcadores diagnósticos en dengue

En CHIKV
Solo IgM y
PCR

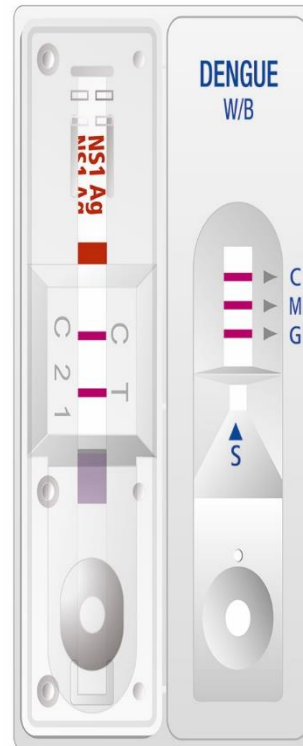
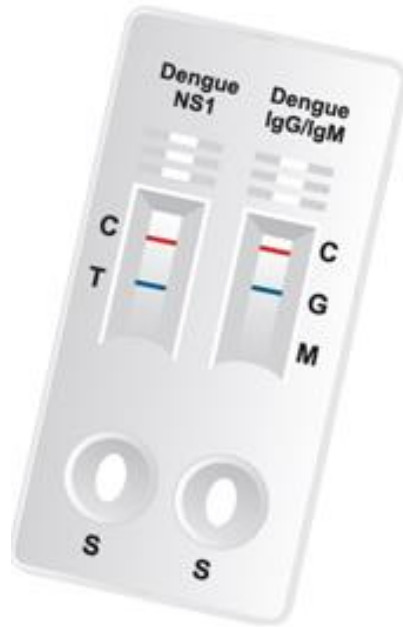


En ZIKA
Solo PCR

Detección del ZIKV por RT-PCR o aislamiento

- Sangre
- Saliva
- Orina
- Semen
- Líquido amniótico
- Placenta
- Tejido cerebral (feto/neonato)

Pruebas rápidas para antígeno y anticuerpos en dengue

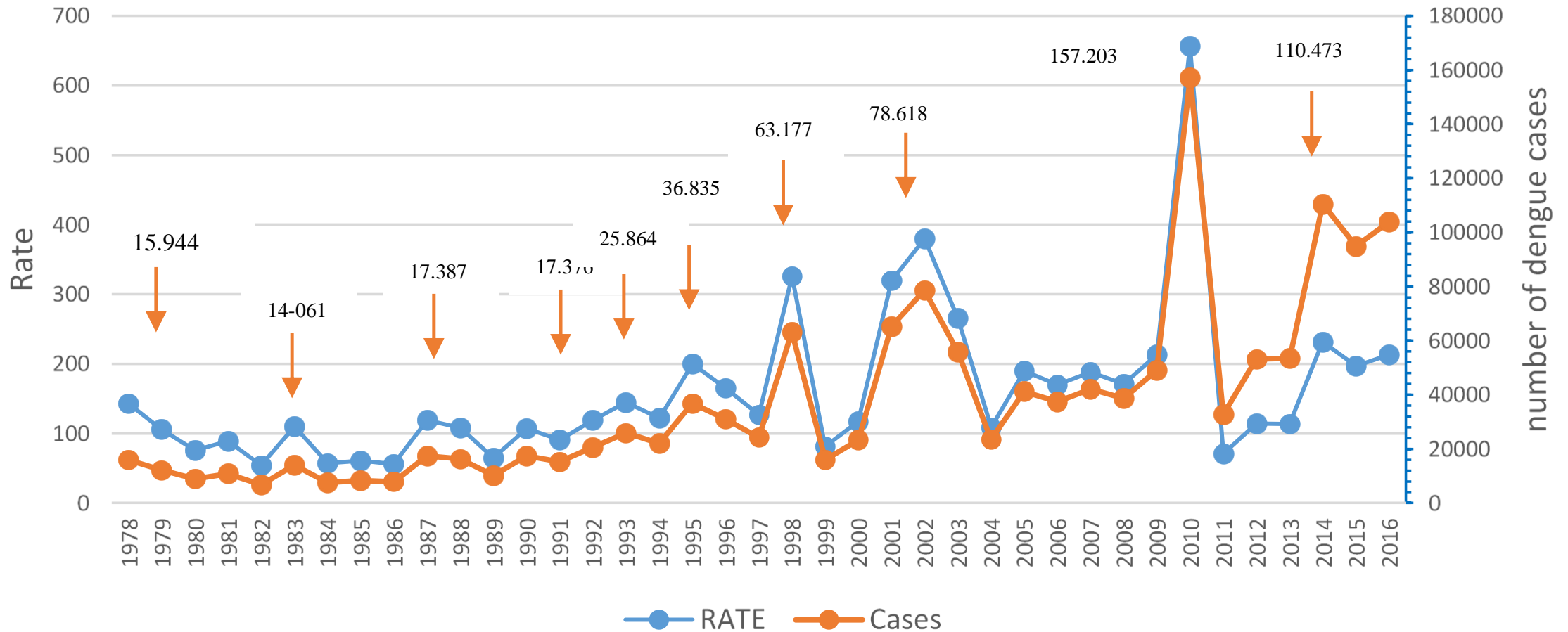


Desempeño (Resumen)

- Baja sensibilidad
- Alta especificidad
- Alto valor predictivo positivo
- Bajo valor predictivo negativo

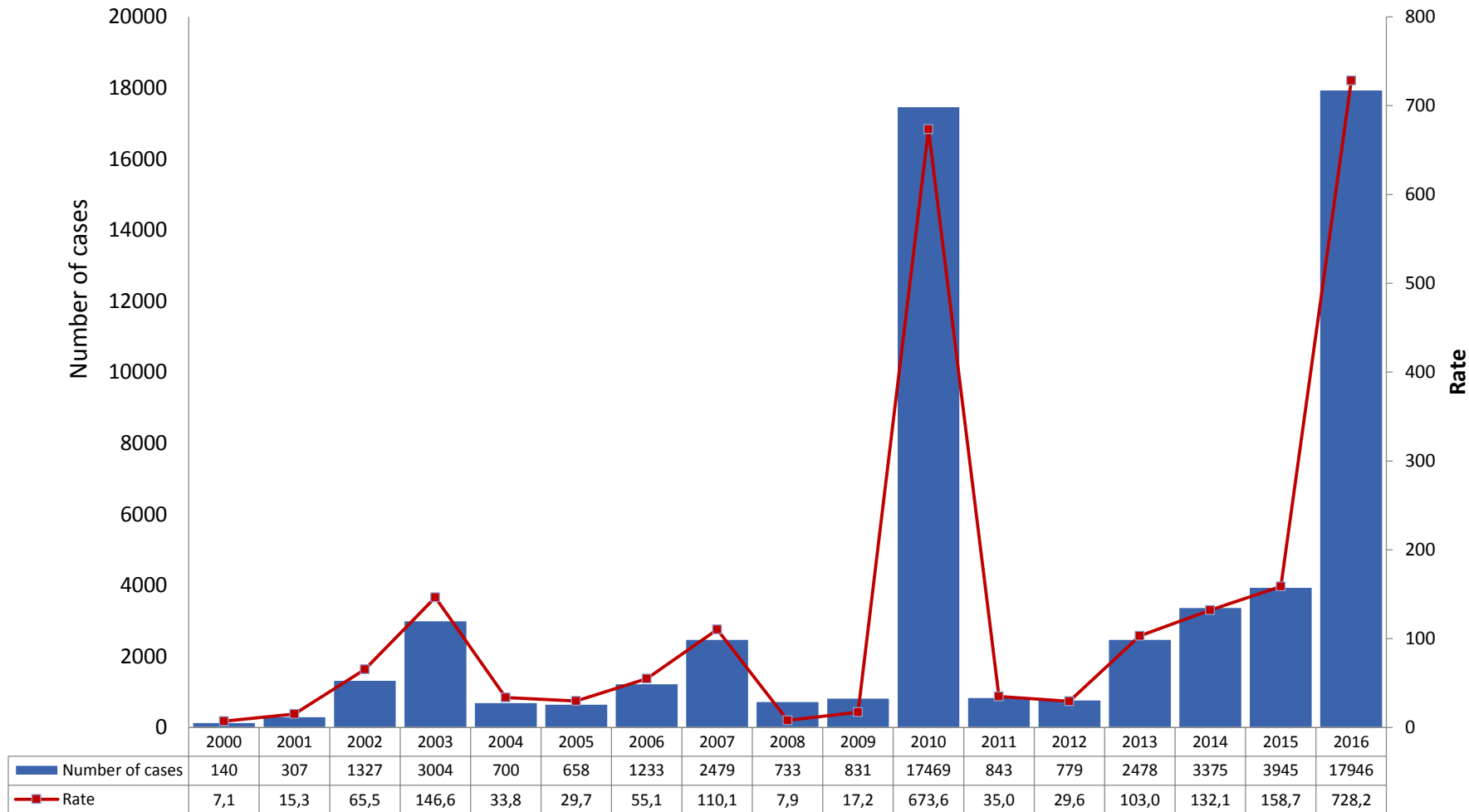
¿Cual es la situación actual en
Colombia y en Medellín?

Casos de dengue y tasas de incidencia, Colombia 1978 - 2016



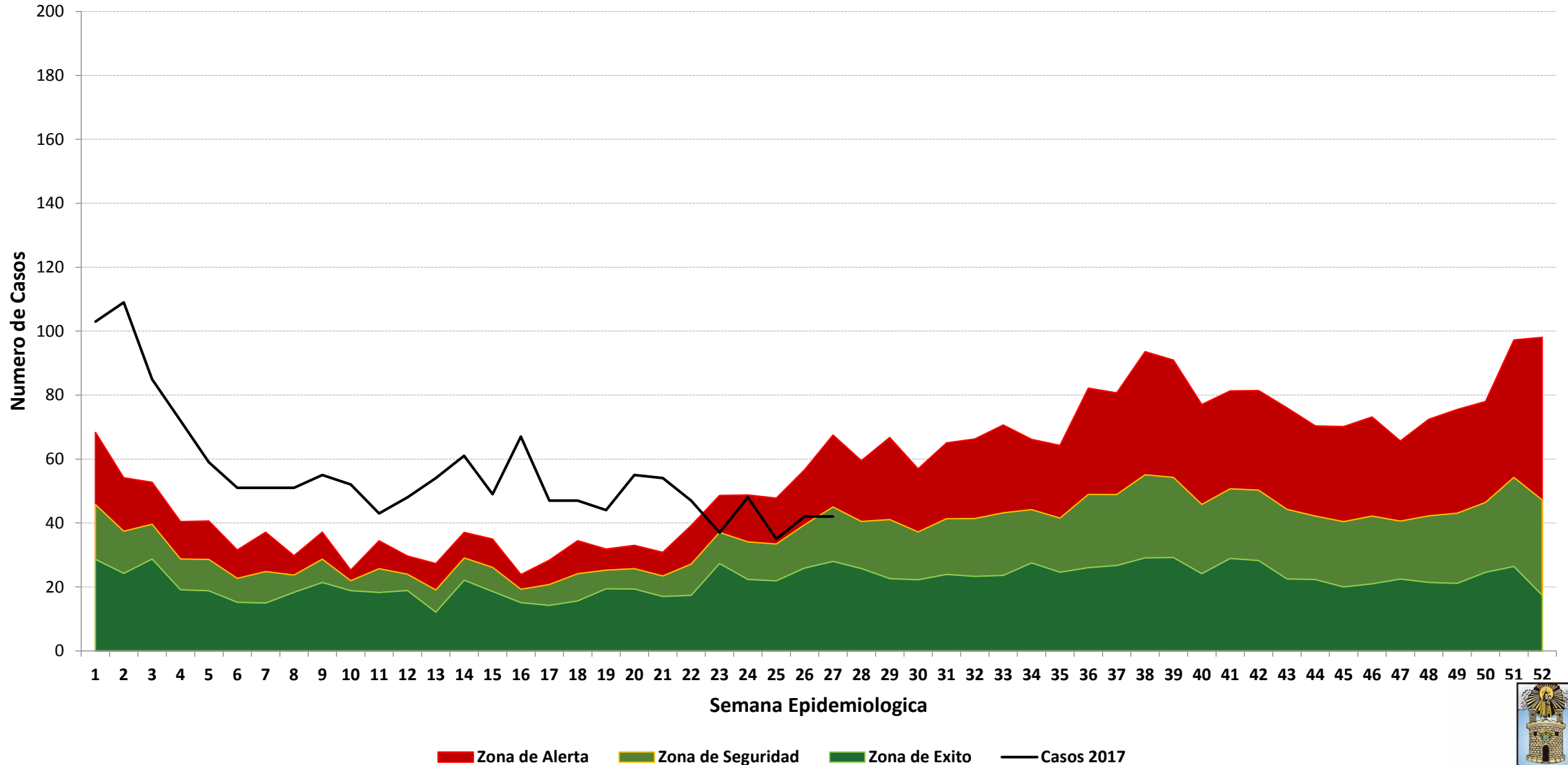
Source: Sivigila, National Institute of Health, and Ministry of Health of Colombia.

Dengue cases and incidence rates in Medellín. 2000 a 2016.

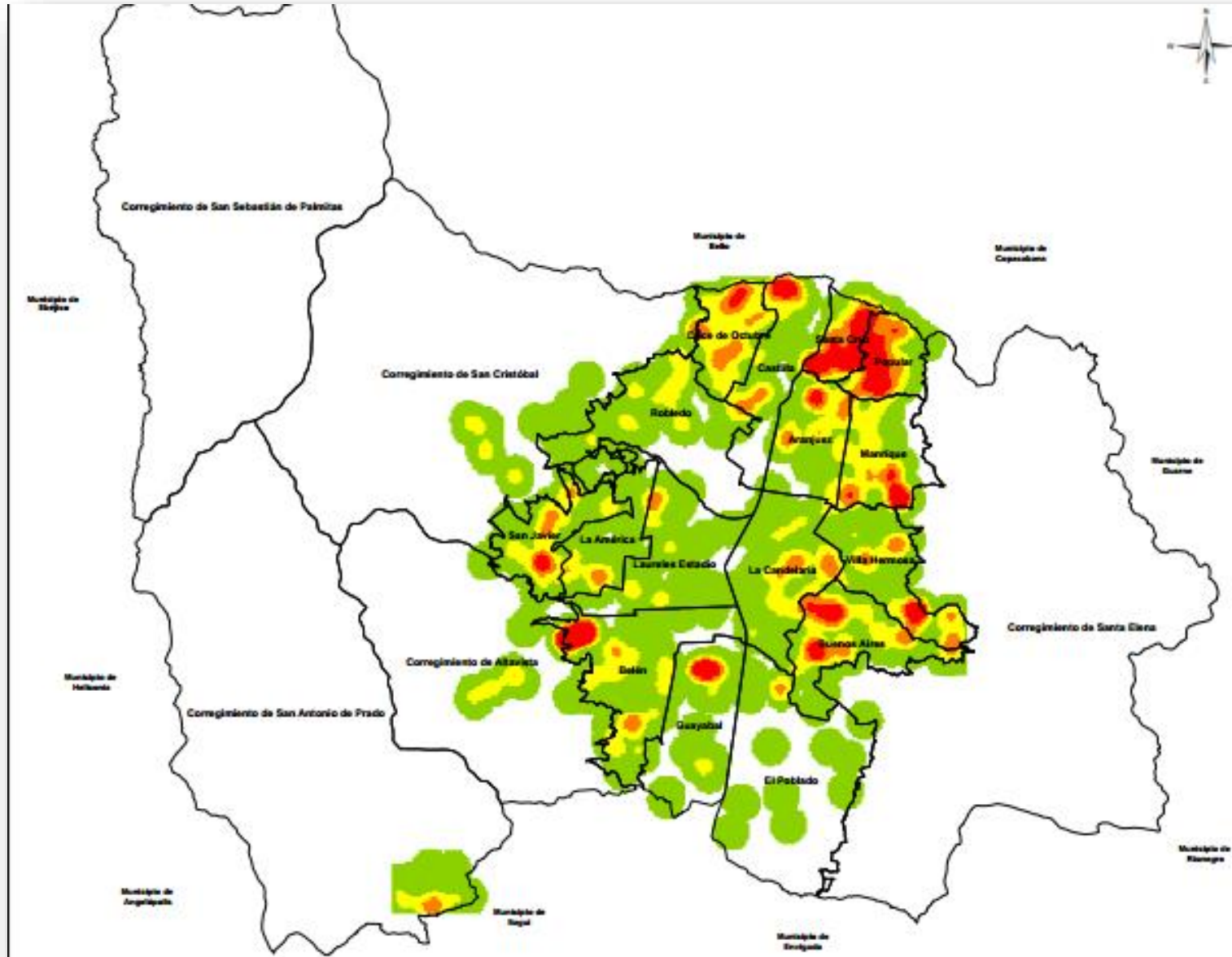


Source: Epidemic Period Bulletin. Secretariat of Health of Medellín.

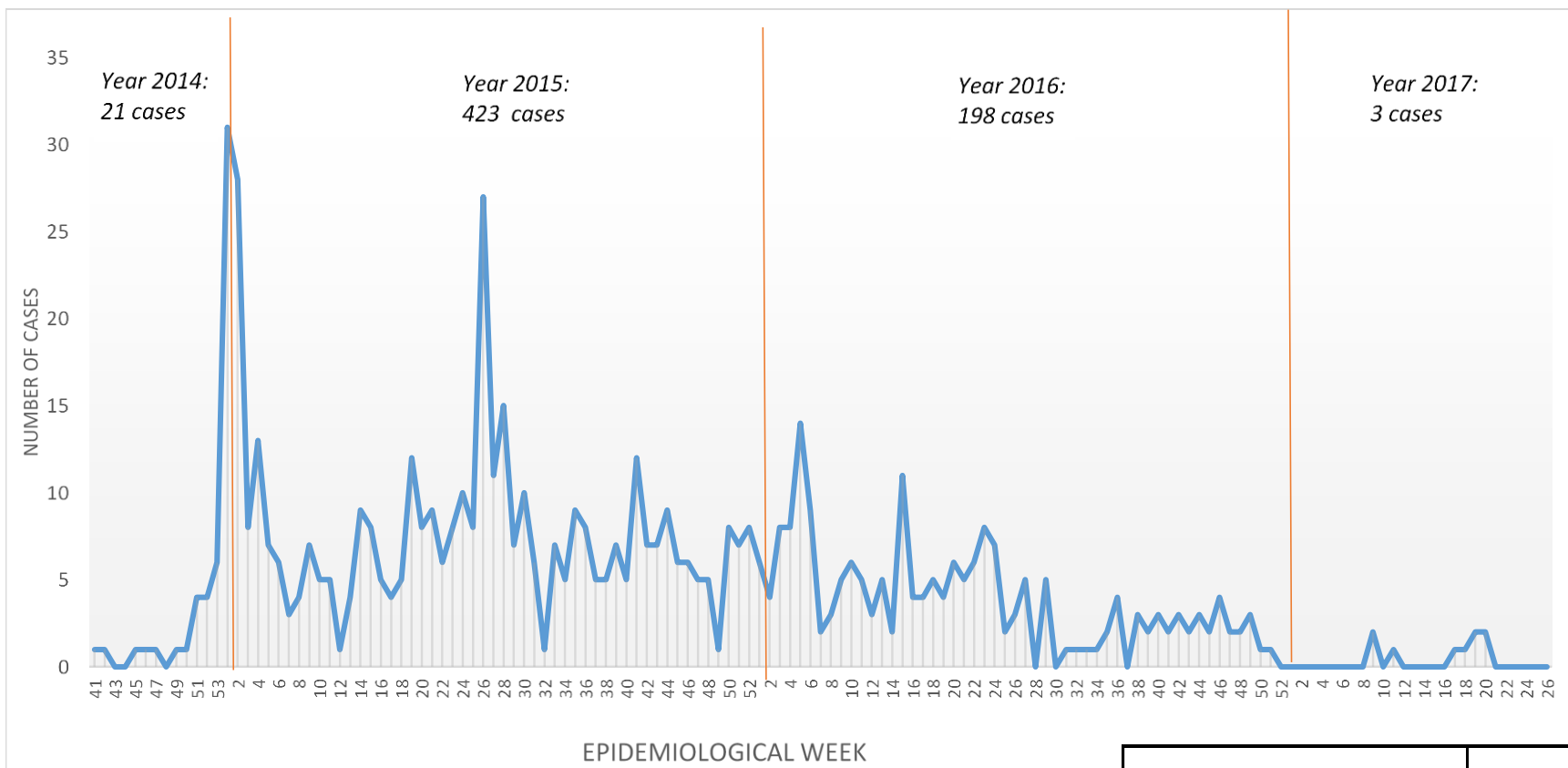
Canal endémico, dengue, Medellín 2017



Densidad de casos de Dengue, Medellín 2016



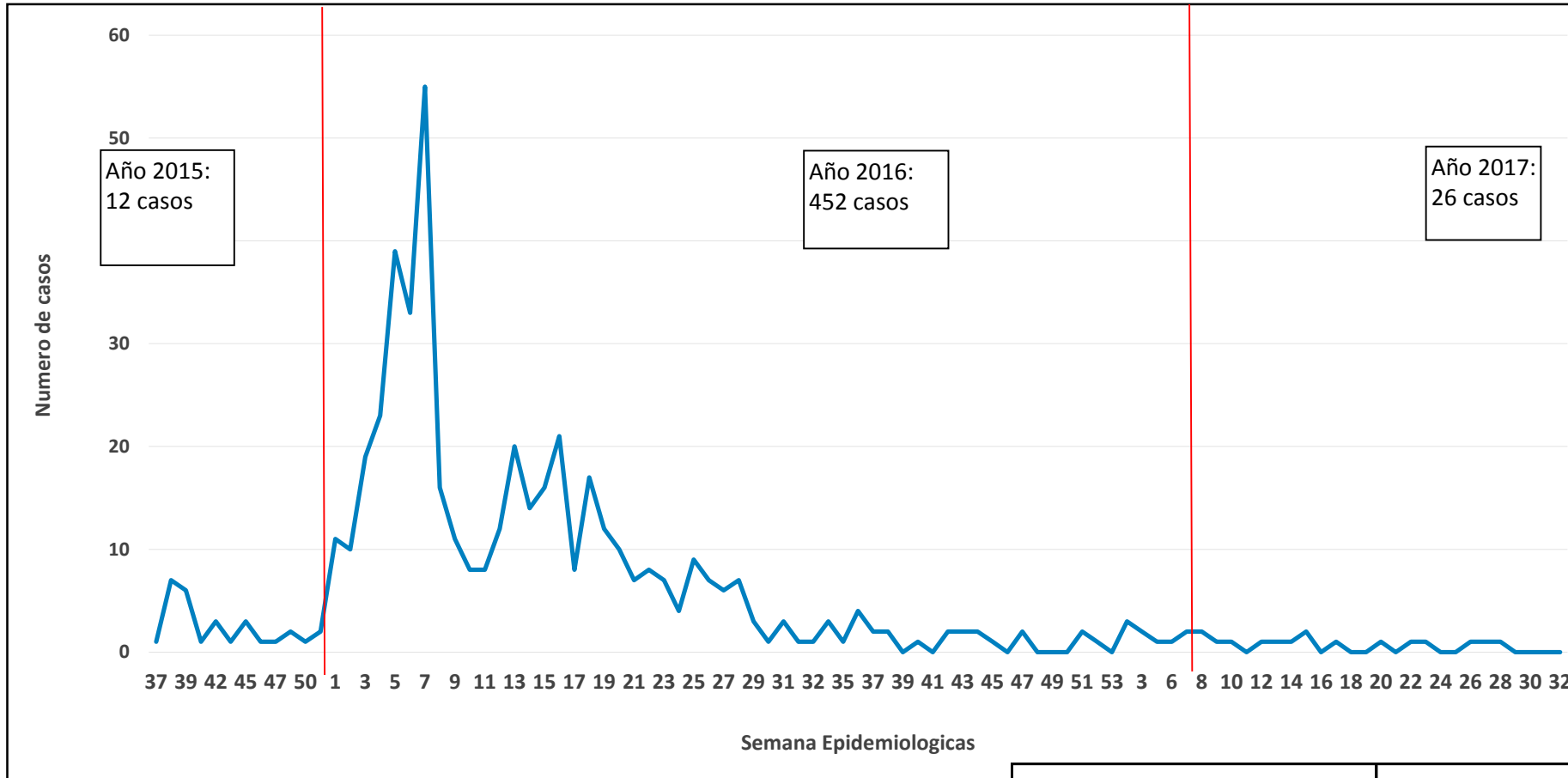
Casos de chikungunya, Medellín, 2015 - 2017



| CHIKUNGUNYA | Casos confirmados por Clinica | Casos confirmados por laboratorio | Casos sospechosos | Total |
|---------------------|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------|-------|
| Colombia | 763 | 6 | 28 | 797 |
| Antioquia | 46 | 1 | 2 | 49 |
| Medellín autóctonos | 14 | 0 | 0 | 14 |



Casos de Zika, Medellín, 2015 - 2017



| ZIKA | Casos sospechosos por Clinica | Casos confirmados por laboratorio | Total |
|----------------------------|--------------------------------------|--|--------------|
| Colombia | 1.425 | 3 | 1.502 |
| Antioquia | 34 | 0 | 42 |
| Medellín autóctonos | 26 | 0 | 26 |



¿Cómo controlar estas
enfermedades?

Métodos tradicionales

- Insecticidas y larvicidas
- Eliminación de criaderos
- Protección personal



www.Vecto.rs · 18176



Nuevas estrategias de control

Vacunas

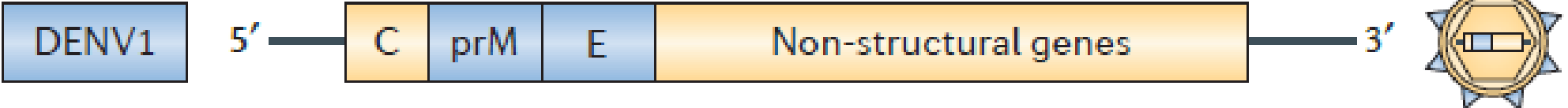
- CYD-TDV “Denvaxia” (Sanofi)
- DENVax (CDC-Takeda)
- LATV Δ 30 (NIH)
- Otras

Mosquitos modificados

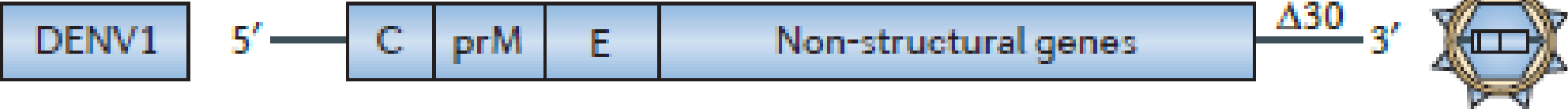
- Manipulados genéticamente (OX513A)
- Infectados con *Wolbachia* (*wMel*)
- Trampas vectoriales
- Cebos azucarados

Diferentes diseños de vacunas

a CYD-TDV (Sanofi Pasteur)



b LATV Δ30 (NIH)



c DENVax (Takeda)



DENV2

YFV

Evaluaciones de la vacuna Denvaxia (CYD-DTV Sanofi)

Resultados combinados en Asia y Américas

- Eficacia Global ➤ 59,2%
- DENV-1 ➤ 54,7%
- DENV-2 ➤ 43,0%
- DENV-3 ➤ 71,6%
- DENV-4 ➤ 76,9%
- Para formas graves ➤ 79,1%
- En mayores de 9 años ➤ 65,6%
- En seropositivos ➤ 78,2%

The **NEW ENGLAND**
JOURNAL *of* **MEDICINE**

ESTABLISHED IN 1812 JANUARY 8, 2015 VOL. 372 NO. 2

Efficacy of a Tetravalent Dengue Vaccine in Children in Latin America

Luis Villar, M.D., Gustavo Horacio Dayan, M.D., José Luis Arredondo-García, M.D., Doris Maribel Rivera, M.D., Rivaldo Cunha, M.D., Carmen Deseda, M.D., Humberto Reynales, M.D., Maria Selma Costa, M.D., Javier Osvaldo Morales-Ramírez, M.D., Gabriel Carrasquilla, M.D., Luis Carlos Rey, M.D., Reynaldo Dietze, M.D., Kleber Luz, M.D., Enrique Rivas, M.D., Maria Consuelo Miranda Montoya, M.D., Margarita Cortés Supelano, M.D., Betzana Zambrano, M.D., Edith Langevin, M.Sc., Mark Boaz, Ph.D., Nadia Torniepoorth, M.D., Melanie Saville, M.B., B.S., and Fernando Noriega, M.D., for the CYD15 Study Group*

ABSTRACT

BACKGROUND
In light of the increasing rate of dengue infections throughout the world despite vector-control measures, several dengue vaccine candidates are in development.

METHODS
In a phase 3 efficacy trial of a tetravalent dengue vaccine in five Latin American countries where dengue is endemic, we randomly assigned healthy children between the ages of 9 and 16 years in a 2:1 ratio to receive three injections of recombinant, live, attenuated, tetravalent dengue vaccine (CYD-TLV) or placebo at months 0, 6, and 12 under blinded conditions. The children were then followed for 25 months. The primary outcome was vaccine efficacy against symptomatic, virologically confirmed dengue (VCD), regardless of disease severity or serotype, occurring more than 28 days after the third injection.

RESULTS
A total of 20,869 healthy children received either vaccine or placebo. At baseline, 79.4% of an immunogenicity subgroup of 1944 children had seropositive status for one or more dengue serotypes. In the per-protocol population, there were 176 VCD

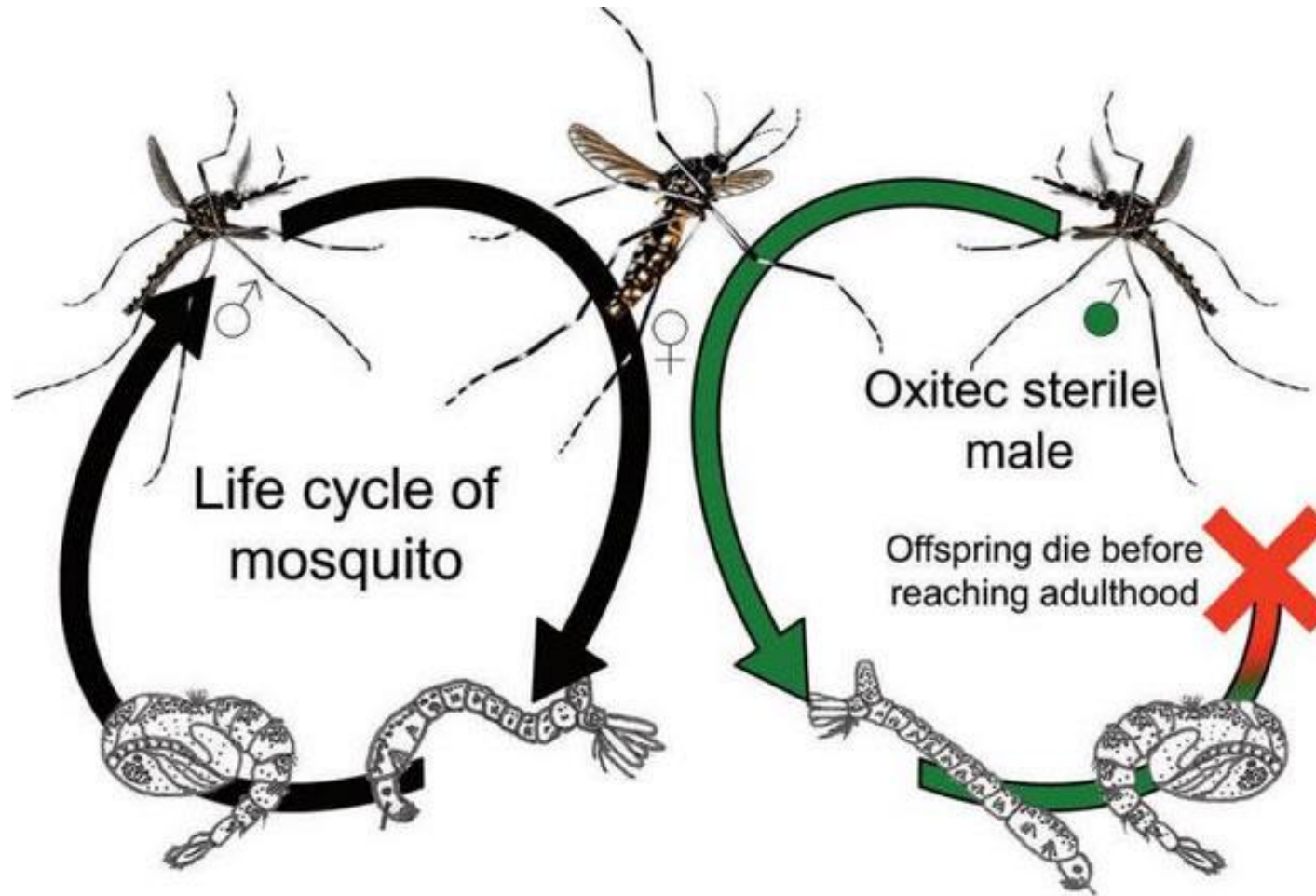
The authors' affiliations are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. Dayan at Sanofi Pasteur, Discovery Dr., Swiftwater, PA, 18370, or at gustavo.dayan@sanofipasteur.com.

*A complete list of investigators in the CYD15 Study Group is provided in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

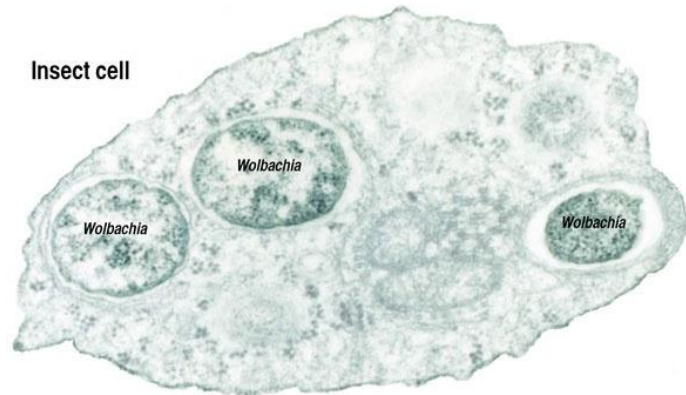
This article was published on November 3, 2014, at NEJM.org.

N Engl J Med 2015;372:113-23.
DOI: 10.1056/NEJMoa1411037
Copyright © 2014 Massachusetts Medical Society.

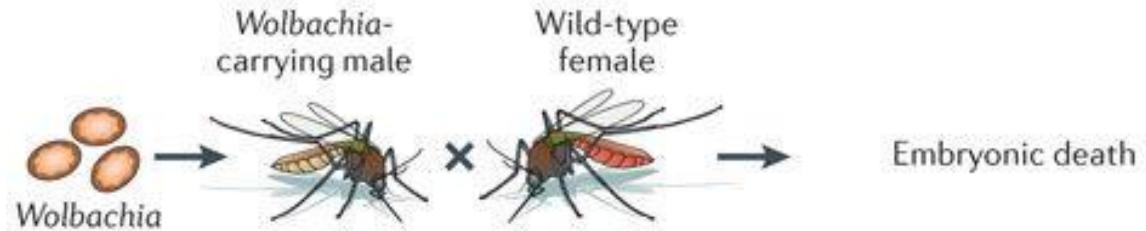
Mosquitos modificados genéticamente OX513a (Oxitec)



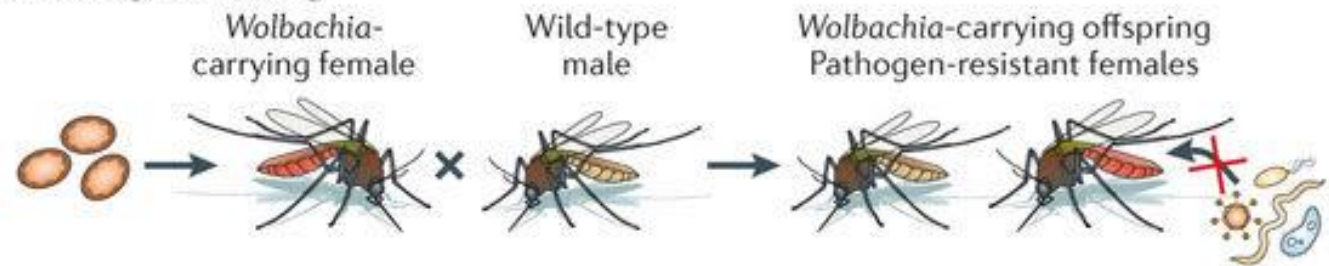
Ae. aegypti infectado con *Wolbachia*



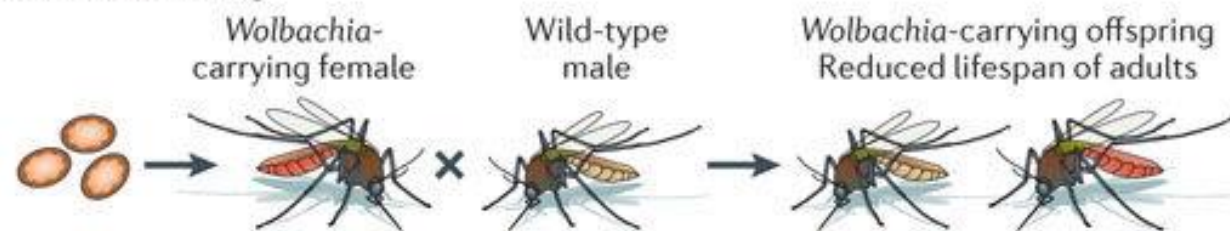
a Cytoplasmic incompatibility



b Pathogen blocking



c Life shortening



¿Serán eficaces estas estrategias?

Algunos interrogantes

- Regresarán o desaparecerán Zika y chikungunya?
- Habrá ciclo selvático como en la fiebre amarilla?
- Cuál será el papel de *Ae. albopictus* en esos virus?
- Que pasará en los hijos de madres con Zika sin microcefalia ?
- Cuál es el riesgo de transmisión sexual de ZIKV?

Agradecimientos

- Rita Almanza, Carlos Montes (Secretaría de Salud de Medellín)
- Dr. Guillermo Rúa (Grupo Entomología Médica, UdeA)
- Dr. Luis Villar, Margarita Gélvez (Red AEDES)
- Marta C. Ospina (Laboratorio Dptal. de Salud Pública)



Y a ustedes por su atención!