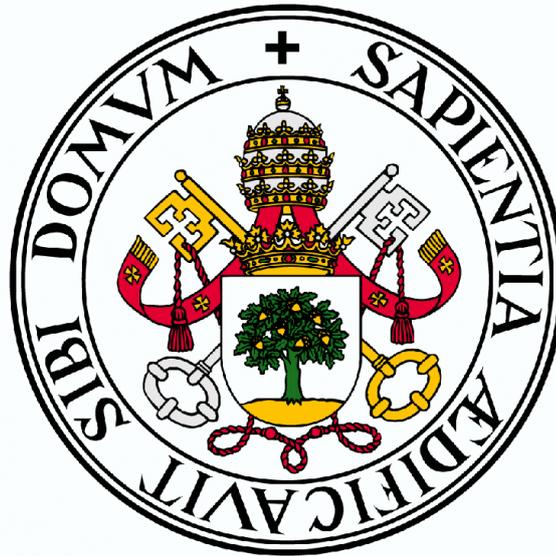


*Universidad de Valladolid*

*Curso 2016/2017*



# **ENFERMEDADES EMERGENTES: INFECCIONES POR ARBOVIRUS EN NUESTRO MEDIO**

PÉREZ ALONSO, CARLA

VIVEROS DIEZ, PATRICIA

*Tutor: BACHILLER LUQUE, PABLO*

# ÍNDICE

1.	RESUMEN .....	- 2 -
2.	ARBOVIRUS: DENGUE, ZIKA Y CHIKUNGUNYA .....	- 3 -
2.1.	INTRODUCCIÓN .....	- 3 -
2.2.	EPIDEMIOLOGÍA .....	- 4 -
2.3.	OTRAS FORMAS DE TRANSMISIÓN .....	- 5 -
2.4.	MANIFESTACIONES CLÍNICAS .....	- 6 -
2.5.	DIAGNÓSTICO .....	- 8 -
2.6.	TRATAMIENTO .....	- 9 -
2.7.	PREVENCIÓN .....	- 9 -
3.	OBJETIVOS .....	- 10 -
3.1.	HIPÓTESIS .....	- 10 -
3.2.	OBJETIVO PRINCIPAL .....	- 10 -
3.3.	OBJETIVOS SECUNDARIOS .....	- 11 -
4.	MATERIAL Y MÉTODOS .....	- 11 -
4.1.	REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA .....	- 11 -
4.2.	DISEÑO DEL ESTUDIO Y POBLACIÓN .....	- 11 -
4.3.	ASPECTOS ÉTICOS .....	- 12 -
4.4.	VARIABLES RECOGIDAS .....	- 12 -
4.5.	ESTUDIO DE VARIABLES Y RESULTADOS .....	- 12 -
5.	RESULTADOS .....	- 13 -
6.	DISCUSIÓN .....	- 15 -
7.	CONCLUSIONES .....	- 17 -
8.	AGRADECIMIENTOS .....	- 18 -
9.	BIBLIOGRAFÍA .....	- 19 -
10.	ANEXOS .....	- 21 -

## 1. RESUMEN

**Introducción:** Los virus Dengue, Zika y *Chikungunya* son Arbovirus transmitidos por los mosquitos *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* en regiones tropicales, aunque pueden transmitirse por otras vías. En la actualidad existe una pandemia por estos virus debido a la globalización y los viajes internacionales. La clínica se basa en fiebre, exantema y malestar general, aunque pueden tener síntomas típicos como las artralgias en el *Chikungunya*, la conjuntivitis en el Zika y las hemorragias en el Dengue. El diagnóstico se realiza mediante PCR y serología, neutralización si es necesario y el tratamiento es sintomático.

**Hipótesis:** Evaluar las características de los casos de estas infecciones en nuestro medio.

**Material y métodos:** Estudio observacional descriptivo de los pacientes que dieron positivo a pruebas de laboratorio para estos arbovirus en el Área de Salud Valladolid Oeste. Realizamos una revisión bibliográfica y analizamos los datos recogidos de nuestra muestra.

**Resultados:** Se incluyeron en el estudio 54 pacientes a los que se les solicitó pruebas de laboratorio frente a estos arbovirus. Resultaron positivos para alguna de ellas 23, de los cuales 8 eran hombres y 15 mujeres, 5 de ellas embarazadas. Cumplieron criterios diagnósticos de laboratorio para Zika 7 pacientes, para *Chikungunya* 4 y 3 para Dengue. Además 8 tuvieron resultados combinados de Zika y Dengue y 1 de *Chikungunya* y Dengue. Los síntomas que con mayor frecuencia presentaron fueron fiebre (12), exantema (7) y artralgias (7). Sólo 6 pacientes fueron seguidos posteriormente en consulta de enfermedades infecciosas.

**Conclusiones:** El Zika es el arbovirus más detectado en nuestra población por la preocupación que genera su asociación con malformaciones fetales. Es por esto que se diagnostican más mujeres, sobre todo embarazadas. En cuanto a la clínica de la muestra no corresponde exactamente con los síntomas típicos descritos en la literatura, dificultando el diagnóstico clínico. El manejo de estos pacientes es adecuado, aunque sería necesario un mayor seguimiento por el Servicio de Infecciosas y la notificación a los Servicios de Epidemiología.

## 2. ARBOVIRUS: DENGUE, ZIKA Y CHIKUNGUNYA

### 2.1. INTRODUCCIÓN

Arbovirus es la denominación que se asigna al conjunto de virus que se transmiten por medio de un vector artrópodo (*arthropod-borne viruses*). En este grupo se incluyen cuatro familias: *Bunyaviridae*, *Reoviridae*, *Flaviviridae* y *Togaviridae*.

Los virus **Dengue** y **Zika** son *Flavivirus*, pertenecientes a la familia *Flaviviridae*.

Son virus icosaédricos, con un diámetro de unos 50 nm, y constan de una envuelta lipídica densamente cubierta con proyecciones de superficie. En su interior hay una única cadena de RNA.

Se transmite a los seres humanos por la picadura del mosquito hembra *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*, conocido como mosquito tigre, aunque puede tener ciclos zoonóticos en primates no humanos. Estos mosquitos se infectan al alimentarse del huésped virémico.

El virus se replica en el intestino medio y las glándulas salivares del mosquito hembra, haciéndose infeccioso por el resto de su vida y pudiendo transmitir la enfermedad a múltiples personas.

En el caso del **Dengue** existen cuatro serotipos diferentes: DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4 que no presentan protección cruzada entre ellos, pero la infección por un segundo serotipo diferente aumenta el riesgo de desarrollar Dengue hemorrágico o el Síndrome de Shock por Dengue.

El virus **Chikungunya** es un *Alphavirus* perteneciente a la familia *Togaviridae* con genoma ARN monocatenario.

Se trasmite por mosquitos, sobre todo de la especie *Aedes*, pero también *Mansonia africana* y otros géneros.

Su reservorio son animales como los monos y babuinos; en Senegal es característico las especies de murciélagos *Scotophilis*. Sin embargo, durante los brotes su reservorio principal es el ser humano.

## 2.2. EPIDEMIOLOGÍA

Los virus del Dengue, Zika y *Chikungunya* se transmiten fundamentalmente mediante la picadura de los mosquitos *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*. Este último se encuentra establecido en el litoral mediterráneo español. **Fig 1.**

Los mosquitos se crían en aguas estancadas alrededor de las viviendas, normalmente no se encuentran en la selva. El clima húmedo alarga su periodo de vida existiendo mayor riesgo de transmisión en los trópicos especialmente en la estación lluviosa, aunque la frecuencia también está aumentando en climas templados.<sup>1</sup>

El periodo de incubación extrínseca se desarrolla desde que el mosquito se infecta al ingerir sangre hasta que transmite el virus a un nuevo huésped. Durante este periodo, el virus se tiene que replicar y alcanzar las glándulas salivares del mosquito, de esta forma, el mosquito lo transmitirá al alimentarse de la sangre de un nuevo huésped. Este periodo varía dependiendo del virus, el mosquito vector y las condiciones medioambientales, incluyendo la temperatura y la humedad. En general, cuanto más cálido es el clima, más corto es el periodo de incubación y más pronto puede transmitirse el virus.

La globalización y el cambio climático han contribuido a la expansión de su hábitat; la diseminación de estos virus se ha visto facilitada por la creciente movilidad de la población que vive dentro del área endémica y de manera internacional gracias al incremento del transporte aéreo.<sup>2</sup>

En el Caribe y América Latina se ha producido el incremento más espectacular de las infecciones por **Dengue**, apareciendo además las formas más graves de enfermedad. **Fig 2.**

La fiebre de *Chikungunya* es endémica de África subsahariana, India, Filipinas y el sureste de Asia. En 2005 se propagó a las islas Seychelles, Mauricio y Mayotte, con un genotipo mejor adaptado al mosquito *A. Albopictus*. Este genotipo se difundió después a la India. **Fig 3.**

La transmisión mejorada de estas nuevas cepas ha sido la responsable de los primeros brotes en Europa, donde se ha establecido la población del vector *A. Albopictus*.

El virus **Zika** se aisló por primera vez el virus en un mono Rhesus en el bosque Zika<sup>3,4</sup> en Uganda al que debe su nombre. En 1953 se confirmó la enfermedad en humanos en Nigeria. Una de las epidemias de virus Zika más relevantes se produjo en 2007 en la isla de Yap (Micronesia) donde más del 70% de la población mayor de tres años fue infectada<sup>5</sup>. Otro gran hito ocurrió en la polinesia Francesa entre 2013 y 2014, que afectó a dos tercios de la población resultando infectadas 32000 personas.<sup>6</sup> El 3% de las muestras de donaciones de sangre fueron positivas para virus Zika mediante PCR.<sup>7</sup>

Fue en África, sudeste asiático y las islas del Pacífico donde comenzó la difusión de este virus.<sup>8</sup> El 14 de febrero de 2015 aparece un brote de enfermedad exantemática en Bahía,<sup>9</sup> Brasil. En septiembre de ese mismo año se notificó un incremento de la incidencia de microcefalia en recién nacidos en las áreas que habían reportado casos de Zika. **Fig 4.**

En España el primer caso de microcefalia relacionada con Zika se produjo en mayo de 2016 en el feto de una madre que había viajado a América Latina. **Fig 5.**

### 2.3. OTRAS FORMAS DE TRANSMISIÓN

A pesar de que su principal forma de transmisión son los vectores mosquitos, se pueden transmitir por otras vías.

Es posible la transmisión vertical a recién nacidos:

- Si la madre tuvo **Dengue** alrededor de diez días antes del parto, produciendo Dengue neonatal.
- Si la madre estaba afectada por el virus **Chikungunya** en el momento del parto, como la que fue descrita en Reunión, donde la tasa de transmisión vertical fue del 48,7%<sup>10</sup>
- En el caso del **Zika** puede transmitirse también vía placentaria.

Otras formas de transmisión es por vía parenteral, a través de transfusiones hasta en un 37% de los casos en el Dengue.<sup>11</sup> En el Zika se ha descrito también la transmisión sexual, a través del semen, fluidos vaginales y trasplantes.

## 2.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las enfermedades causadas por arbovirus tienen una gran similitud clínica, sin embargo hay algunos síntomas y signos que nos pueden ayudar a diferenciarlas.

*Tabla 1. Diagnóstico clínico diferencial*

SÍNTOMAS	DENGUE	ZIKA	CHIKUNGUNYA
Asintomáticos	75%	80%	20%
Periodo de incubación	3 – 14 (4-7)	3 – 12	3 – 12 (2 -7)
Fiebre	Sí, muy elevada	Sí, Moderada – Baja	Sí
Artralgias	Sí	Sí	Sí, importantes. Frecuentes (migratorias)
Edemas	No	Sí	No
Exantema	Macular Maculopetequial	Maculopapuloso	Maculopapuloso pruriginoso
Dolor retroorbitario	Frecuente	Frecuente	Poco frecuente
Conjuntivitis	No	Muy frecuente	Poco frecuente
Leucopenia / Trombopenia	Muy frecuente	No	Muy frecuente
Hemorragias	Mucosas (clásico) Dengue hemorrágico	Mucosas	Mucosas
Adenopatías	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
Hepatomegalia	No	No	Poco frecuente

Además estos virus pueden producir otros síntomas como cuadros constitucionales, náuseas, vómitos, diarrea y cefalea.

En el caso del **Dengue** pueden existir otros dos cuadros clínicos diferentes del clásico de mayor gravedad como son el dengue hemorrágico y el síndrome de shock por dengue.

El *dengue hemorrágico* se define por cuatro criterios:

- Aumento de la permeabilidad vascular evidenciado por la hemoconcentración (aumento del 20% del hematocrito sobre el nivel basal), derrame pleural o ascitis
- Trombocitopenia (inferior 100.000 plaquetas/  $\mu$ L)
- Fiebre de dos a siete días de duración

- Tendencia hemorrágica (con test de torniquete positivo) o sangrado espontáneo.<sup>A1</sup>

El *Síndrome de Shock por Dengue* se produce en la reinfección por otro serotipo del virus. Los anticuerpos no neutralizantes están implicados en la aparición de una vasculopatía y un aumento de la permeabilidad vascular.

Se considera Síndrome de shock por dengue la aparición de shock junto con los criterios de dengue hemorrágico

El dengue clásico se resuelve de forma abrupta en 5-7 días, pero la astenia y la debilidad pueden durar semanas

Alrededor del 10% de los pacientes afectados por **Chikungunya** presentan síntomas articulares al año de la infección. Podemos encontrar crioglobulinemia en estos pacientes con síntomas persistentes<sup>12</sup>.

Además de las características clínicas vistas anteriormente que lo diferencian de otros Arbovirus, la infección por **Zika** durante el embarazo puede producir complicaciones en el feto.

Se ha relacionado el virus Zika con malformaciones congénitas del sistema nervioso central, microcefalia, retraso del crecimiento intrauterino, o pérdidas fetales<sup>13</sup>. También se ha observado una asociación temporal entre los brotes de Zika y un aumento de la incidencia del síndrome de Guillain-Barré en la Polinesia Francesa, Brasil, Venezuela y El Salvador. En un estudio de casos y controles en la Polinesia Francesa se ha visto una fuerte asociación (odds ratio, >34) entre el síndrome de Guillain-Barré y la infección previa por virus Zika,<sup>14</sup> los hallazgos electrofisiológicos son compatibles con neuropatía axonal motora aguda, meningoencefalitis,<sup>15</sup> y mielitis aguda.<sup>16</sup>

---

<sup>A1</sup> Test de torniquete: Se infla el manguito de presión en el brazo entre las presiones sistólica y diastólica durante cinco minutos, a continuación se explora la aparición de petequias en la piel. El test se considera positivo si aparecen diez o más petequias en un espacio aproximado de cinco centímetros.

## 2.5. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es en su mayoría clínico, ya que en países en vías de desarrollo el diagnóstico por técnicas de laboratorio no está disponible.

En el caso del Dengue podemos diagnosticarlo con suficiente certeza si el paciente presenta un recuento bajo de plaquetas, leucocitosis con neutrofilia, elevación de las transaminasas y presencia de petequias.<sup>17</sup>

Es importante recopilar los antecedentes de los viajes y de las enfermedades prevalentes en la comunidad.

Las pruebas de elección son la serología y la detección del RNA viral mediante la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR), la cual ha demostrado una alta sensibilidad en los primeros cinco días.<sup>18</sup>

Para el diagnóstico de **Dengue** la determinación de la proteína NS1 (*nonstructural protein 1*) ha resultado tener más éxito que la serología en estadios precoces.

La serología en el Dengue consiste en detectar los anticuerpos IgM que aparecen de 3 a 5 días tras la infección o los IgG de 9 a 10 días mediante ELISA.

La IgM anti-virus del **Chikungunya** detectada por ELISA, puede aislarse en el suero de la fase aguda los primeros 2 ó 4 días de la enfermedad debido a su viremia y hasta tres meses después. La IgG aparece dos semanas después del comienzo de los síntomas y puede persistir durante años.

Para el diagnóstico del **Zika**, se recomienda seguir las pautas marcadas por el algoritmo de la **Figura 6**.

El estado de vacunación por fiebre amarilla y encefalitis japonesa<sup>19</sup> e infecciones con otros *flavivirus* deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados de la serología, pues existe reactividad cruzada.

En caso de presencia de anticuerpos IgG positivos con anticuerpos IgM negativos, únicamente en embarazadas, se recomienda la realización de detección de anticuerpos neutralizantes. Además, para facilitar el diagnóstico de Zika en embarazadas, se enviará al Centro Nacional de Microbiología el resultado serológico obtenido para dengue y el antecedente de vacunación

frente a *flavivirus* (Fiebre amarilla, Encefalitis transmitida por garrapatas y/o Encefalitis Japonesa). No será necesaria la confirmación por neutralización en el resto de los casos a no ser que se considere de interés por razones de salud pública.<sup>20</sup>

## 2.6. TRATAMIENTO

El tratamiento de las infecciones por estos arbovirus es **sintomático** pues carecen de tratamiento antiviral específico.

Consiste fundamentalmente en reposo en función del estado general del paciente, ingesta abundante de líquidos para evitar la deshidratación por la fiebre y paracetamol como antitérmico y analgésico. No se recomienda el uso de aspirina ni AINES hasta haber descartado el diagnóstico de dengue, debido al riesgo hemorrágico. En el *Chikungunya* los AINES son el tratamiento de elección debido a las intensas artralgias. Si existe prurito se pueden emplear antihistamínicos.

En la reanimación inicial de los pacientes con Síndrome de shock por Dengue moderadamente grave está indicado el uso de soluciones cristaloides y coloidales. El plasma fresco congelado y los hemoderivados se emplean a demanda.

El pronóstico del dengue hemorrágico y del Síndrome de Shock por Dengue depende del diagnóstico precoz y de la implantación de medidas sintomáticas tempranas. A pesar del tratamiento agresivo, la tasa de mortalidad es elevada, en torno al 12%.

## 2.7. PREVENCIÓN

La prevención consiste en minimizar la exposición al mosquito (utilizando repelentes que contengan DEET, y ropa larga) .<sup>21</sup> Los pacientes infectados que reciben cuidados deberán ser tratados en áreas protegidas, libres de mosquitos y bajo mosquiteras para evitar la infección y diseminación del virus.

Entre finales de 2015 y principios de 2016 se aprobó en varios países el uso de la primera vacuna contra el Dengue —Dengvaxia (CYD-TDV), de la farmacéutica Sanofi Pasteur— en personas de 9 a 45 años residentes en zonas endémicas.

La OMS recomienda que los países consideren la posibilidad de introducir la vacuna CYD-TDV contra el dengue sólo en entornos geográficos en los que los datos epidemiológicos indiquen que hay una gran carga de enfermedad.

Hay en desarrollo otras vacunas tetravalentes con virus vivos atenuados en ensayos clínicos de fase III, y otras vacunas candidatas (basadas en subunidades, DNA o virus purificados inactivados) en fases menos avanzadas de su desarrollo clínico.

Aún no existe una vacuna reconocida para la prevención de las infecciones por el *Chikungunya* y el virus Zika pero se encuentra en investigación, al igual que los anticuerpos monoclonales para el tratamiento del virus *Chikungunya*.<sup>22</sup>

Debido a las otras formas de transmisión del virus Zika, se recomienda a los hombres y mujeres que regresan de zonas afectadas usar preservativo en sus relaciones sexuales, durante 8 semanas después del regreso en caso de no haber tenido síntomas compatibles. Sin embargo, si tienen diagnóstico confirmado, los hombres deberán continuar usándolo durante 6 meses.

A las mujeres embarazadas se les aconseja que pospongan sus viajes a zonas afectadas. También se evitan las donaciones de sangre durante 28 días tras regresar de la zona afecta y está contraindicado el trasplante.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. HIPÓTESIS**

Con motivo de la pandemia actual de las infecciones por arbovirus Dengue, Zika y *Chikungunya* nos disponemos a evaluar las características de los casos de estas infecciones en nuestro medio, en concreto el Área de Salud Valladolid Oeste y valorar las diferencias con la literatura.

#### **3.2. OBJETIVO PRINCIPAL**

Localización y descripción de los casos de infecciones por arbovirus Dengue, Zika y *Chikungunya* en el área de salud Valladolid Oeste.

### 3.3. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Realizar una comparativa de las características socioepidemiológicas de los casos recopilados de cada enfermedad.
- Describir la clínica que presentan nuestros casos comparándola con la descrita en la literatura.
- Valorar el diagnóstico realizado mediante las pruebas de laboratorio.
- Evaluar el tratamiento y seguimiento de estas enfermedades tras su diagnóstico, así como la recomendación de medidas preventivas.
- Mejorar nuestra experiencia en el manejo de datos clínicos confidenciales de pacientes
- Aumentar nuestros conocimientos sobre la búsqueda bibliográfica de artículos científicos.

## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

### 4.1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Previo a la recogida de datos se realizó una revisión bibliográfica en diversas bases de datos médicas como Uptodate, Pubmed, y libros de texto relativos a enfermedades infecciosas como son el Tratado de Medicina Interna de Cecil y el Tratado de Enfermedades Infecciosas de Mandell. Los artículos se seleccionaron por actualidad, índice de impacto y relevancia internacional. Realizamos una suscripción a Pubmed con sistema de aviso ante actualizaciones relacionadas.

### 4.2. DISEÑO DEL ESTUDIO Y POBLACIÓN

Se trata de un estudio retrospectivo de tipo observacional y descriptivo de una cohorte de pacientes sometidos a pruebas de laboratorio con sospecha de infecciones por Arbovirus - Zika, Dengue y *Chikungunya* – en el servicio de Microbiología del Hospital Universitario Rio Hortega de Valladolid.

Se seleccionaron los pacientes mediante un muestreo sistemático en un periodo de tiempo comprendido desde 2014 hasta 2017. Los datos se obtuvieron de la historia clínica hospitalaria tanto de los servicios de urgencias, ginecología e infecciosas.

### 4.3. ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y la Ley de protección de datos vigente en la actualidad.

Solicitamos la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del HURH previa a la recogida de datos sobre los pacientes del estudio, sólo haciendo uso de los de tipo estadístico y patológico y nunca de datos que pudiesen identificar a los pacientes.

Según la normativa vigente, el acceso a la información fue obtenida por nuestro tutor, Dr. Pablo Bachiller Luque. Las bases de datos fueron anonimizadas.

### 4.4. VARIABLES RECOGIDAS

- A. Datos sociodemográficos: edad, sexo.
- B. Antecedentes epidemiológicos: viajes previos, fechas.
- C. Determinaciones de laboratorio: leucocitos, plaquetas, hematocrito, hemoglobina, transaminasas, creatinina, serología y PCR.
- D. Variables clínicas: fiebre, artralgias, exantema, hepatoesplenomegalia, conjuntivitis, prurito, edemas, diarrea, dolor retroorbitario, fenómenos hemorrágicos, adenopatías, cefalea, mialgias, epigastralgia, embarazo y otras complicaciones.
- E. Variables de atención médica: Servicio solicitante, tratamiento, recomendaciones profilácticas, y seguimiento.

Los datos recogidos sobre estas variables se incluyeron en una base de datos realizada “*ad hoc*” con el programa Microsoft Access.

### 4.5. ESTUDIO DE VARIABLES Y RESULTADOS

Tras completar la base de datos anónima, realizamos un estudio descriptivo-comparativo de las variables recogidas en cada paciente.

Hicimos un recuento de las pérdidas del estudio y analizamos los sesgos que podía presentar.

Comparamos los datos:

- En función de los pacientes que dieron positivo a la serología de alguno de los virus, analizando la frecuencia de cada uno de ellos.
- Según el sexo y la edad de los pacientes.
- Según la zona endémica a la que viajaron como antecedente epidemiológico.
- Según el servicio solicitante de la prueba.
- Según la clínica y las complicaciones que presentaron, subdividiéndolo en función del diagnóstico, para una posterior comparación con la literatura de las enfermedades.
- Según los datos del laboratorio obtenidos en el sistemático sanguíneo y de orina que se solicitó junto con la serología.
- Según el tratamiento indicado y medidas profilácticas recomendadas.
- Según la derivación y seguimiento posterior por parte del servicio de Enfermedades Infecciosas del HURH de Valladolid.

## 5. RESULTADOS

Hemos localizado las historias clínicas de 54 pacientes, de los cuales se había solicitado alguna prueba microbiológica para los Arbovirus Zika, Dengue y *Chikungunya*, extraídos de un registro aportado por el servicio de Microbiología del HURH.

De todos estos pacientes 23 dieron positivo a alguna de las pruebas realizadas, 7 tenían criterios diagnósticos de laboratorio de Zika, 4 de *Chikungunya* y 3 de Dengue. Además 8 tuvieron resultados combinados de Zika y Dengue y 1 de *Chikungunya* y Dengue.

De estos 23 pacientes con resultados positivos 15 eran mujeres, 5 de ellas embarazadas y 8 eran hombres.

La media de edad de los pacientes fue de 36,6 años y la mayoría de los pacientes estaban próximos a la media salvo un niño de 7 años.

Mostraban antecedente epidemiológico de viaje a zona endémica de estos arbovirus 17 pacientes, en los 6 pacientes restantes no consta dicho antecedente.

Los países donde estos pacientes habían viajado en fechas próximas a la realización de las pruebas son: Colombia (4), Brasil (3), México (2), Cuba (2), Ecuador (1), Venezuela (1), Paraguay (1), Panamá (1), República Dominicana (1), Jamaica (1).

Los servicios solicitantes de las pruebas fueron Urgencias con 13 peticiones, MAP con 7, Medicina Interna con 1 y Obstetricia con 1. De un paciente no consta el servicio solicitante. **Fig 7.**

La clínica de estos pacientes está desglosada por criterios diagnósticos de laboratorio en la Tabla 2.

*Tabla 2. Clínica de los pacientes a estudio*

	DENGUE	ZIKA	CHIKUNGUNYA	ZIKA + DENGUE	
n=23	3	7	4	8	<b>TOTAL</b>
<b>Fiebre</b>	2	2	4	4	12
<b>Artralgias</b>	0	2	4	1	7
<b>Exantema</b>	1	1	2	3	7
<b>Mialgias</b>	0	0	2	3	5
<b>Cefalea</b>	1	0	1	3	5
<b>Diarrea</b>	0	1	1	2	4
<b>Epigastralgia</b>	1	2	0	1	4
<b>Conjuntivitis</b>	0	1	0	1	2
<b>Adenopatías</b>	0	0	2	0	2
<b>Dolor retroocular</b>	0	1	0	1	2
<b>Trombopenia</b>	1	0	1	0	2
<b>Edemas</b>	0	0	0	1	1
<b>Prurito</b>	0	0	0	1	1

Únicamente 2 pacientes presentaron complicaciones, en ambos casos se trataba de persistencia de artralgias en afectados por el virus *Chikungunya*.

En cuanto al tratamiento sólo consta en 13 pacientes, 8 de ellos fueron tratados con Paracetamol, en 2 casos se administró también sueroterapia intravenosa. Sin embargo, 3 de ellos fueron tratados con AINES, teniendo uno de ellos

criterios diagnósticos de laboratorio de Dengue. En un paciente con criterios de Zika y *Chikungunya* se pautaron antihistamínicos para paliar el prurito.

En cuanto a la indicación de medidas profilácticas, únicamente consta la recomendación del uso de preservativo a un paciente que dio positivo a pruebas de laboratorio de Zika y Dengue.

Por último sólo 6 de los pacientes que dieron positivo fueron derivados al Servicio de Enfermedades Infecciosas para su seguimiento.

## 6. DISCUSIÓN

En el análisis del estudio realizado, el virus que más se detectó en nuestros pacientes fue el Zika, correspondiendo 5 casos a mujeres embarazadas. Creemos que esto se puede deber a la creciente preocupación por la asociación de la infección por virus Zika y las malformaciones fetales, por lo que ha aumentado el número de peticiones de pruebas serológicas. Aunque el diagnóstico de laboratorio del Dengue aislado no ha sido frecuente, sí que lo ha sido en combinación con *Chikungunya* y sobre todo Zika. La mayor parte de los resultados serológicos para Dengue mostraban positividad para IgG, consideramos que puede tratarse de infecciones pasadas en pacientes que viajan con asiduidad a lugares endémicos, debido a la alta tasa de infecciones asintomáticas por Dengue. Es el *Chikungunya* el que menor tasa de detección tiene de los tres.

Hemos detectado que la mayoría de los pacientes eran mujeres, una gran parte de ellas embarazadas. Podría ser a consecuencia del aumento de las consultas de mujeres con deseo genésico o embarazadas con antecedente epidemiológico de riesgo, para descartar una infección que pudiera dañar al feto.

Asimismo, observamos que casi la totalidad de los pacientes era joven. Lo atribuimos a que estos viajan más a regiones exóticas con mayor riesgo de contagio. Los países donde estos pacientes tuvieron el contacto con los virus, fueron todos latinoamericanos, concuerda con la literatura que muestra el desarrollo en la actualidad de una epidemia de arbovirus en esta zona.

El servicio con mayor número de solicitudes de pruebas para arbovirus es Urgencias, ya que las personas infectadas tienen síntomas de alerta como la

fiebre o el exantema, acudiendo al hospital ante la preocupación. Es seguido por Atención Primaria, que solicitó las pruebas a la mayoría de las embarazadas.

Los síntomas más repetidos en la anamnesis de los pacientes son fiebre, artralgias y exantema concordando con la literatura. Sin embargo, síntomas gastrointestinales como la epigastralgia o la diarrea, que no son característicos de estas enfermedades, las hemos detectado en múltiples pacientes. Podrían deberse a una diarrea del viajero simultánea.

El dolor retroorbitario, típico de la infección por Dengue y Zika, ha sido solamente detectado en un caso. Sí que hemos encontrado varios pacientes con cefalea por lo que pensamos que podría deberse a una mala descripción o interpretación de los síntomas. Ocurre de forma similar como la conjuntivitis, también distintiva de Zika que apenas detectamos.

Las adenopatías son un síntoma frecuente en el Dengue y *Chikungunya*, pero la frecuencia observada en nuestro estudio no es muy alta, padeciéndolas exclusivamente dos pacientes.

Las complicaciones hemorrágicas del Dengue, no han sido recogidas en ninguno de los pacientes del estudio.

Como hallazgo relevante hemos encontrado artralgias persistentes en casi el 50% de los casos positivos para *Chikungunya*, siendo un resultado muy superior al descrito en la literatura.

La mayor parte de las pruebas realizadas han sido serológicas, y en algunos casos con confirmación por PCR o neutralización de la placa base (PNRT) tras positividad para Zika. Destacamos que los pacientes a los que se les solicita PNRT son en su totalidad mujeres embarazadas o con deseo gestacional.

En cuanto al tratamiento, hemos encontrado un caso, en el que se administraron AINEs a pesar de que no se había descartado aún infección por Dengue. Esto podría deberse a un desconocimiento del riesgo hemorrágico asociado a esta enfermedad.

Nuestro estudio no está libre de sesgos. Hemos tenido dificultad para recoger algunos datos, pues muchos informes eran manuscritos y no hemos tenido acceso a las historias clínicas de Atención Primaria.

## 7. CONCLUSIONES

De este trabajo podemos concluir:

- En el Área de Salud Valladolid Oeste se diagnostican más casos de Zika que de otros arbovirus.
- Las mujeres jóvenes son las que más se diagnostican, en su mayor parte embarazadas.
- En nuestros pacientes no habría sido posible el diagnóstico diferencial por la clínica de estas enfermedades, ya que los síntomas que presentan no son muy característicos de cada infección.
- Los síntomas que padecían nuestros pacientes no se corresponden exactamente con los descritos en la literatura.
- El diagnóstico clínico era complicado, por las coinfecciones, no sólo por otros arbovirus sino también por enfermedades como la Diarrea del Viajero.
- Otra de las complicaciones para el diagnóstico es la reactividad cruzada de estos virus, pudiendo sólo concluir que el paciente cumple criterios diagnósticos de laboratorio para un determinado virus.
- Las pruebas de laboratorio que se han solicitado han sido las adecuadas ya que se ha realizado la Neutralización en embarazadas con positividad serológica para Zika.
- No podemos asegurar que los pacientes que daban negativo a las pruebas ante estos tres virus no presenten una infección por otro arbovirus diferente, ya que están emergiendo nuevas epidemias como la del Mayaro.
- El tratamiento de los pacientes fue en su mayoría correcto, no así la información sobre medidas profilácticas que fue deficitaria en un gran número de casos.
- No hay seguimiento por parte de la consulta de enfermedades infecciosas en la mayoría de los casos ni tampoco se notificaron al Centro Nacional de Epidemiología (CNE), o al menos no se hizo constar.
- Puesto que existe una pandemia, resultaría beneficioso notificar los casos, así como su seguimiento por el Servicio de Infecciosas para incrementar nuestro conocimiento sobre estos Arbovirus.

- La recogida de datos presentó ciertas dificultades como no tener acceso a las historias clínicas de los pacientes diagnosticados en Atención Primaria.
- El acceso a las historias clínicas hospitalarias estuvo limitado por la Orden SSI/81/2017, del 19 de Enero de 2017, en la que se determinan pautas básicas destinadas a asegurar y proteger el derecho a la intimidad del paciente por los alumnos y residentes en Ciencias de la Salud.
- Ampliamos nuestros conocimientos sobre la búsqueda de información y el manejo de las fuentes bibliográficas así como a estructurar y desarrollar el formato de un artículo.

## **8. AGRADECIMIENTOS**

A Marta Domínguez-Gil González, profesional del Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Rio Hortega de Valladolid.

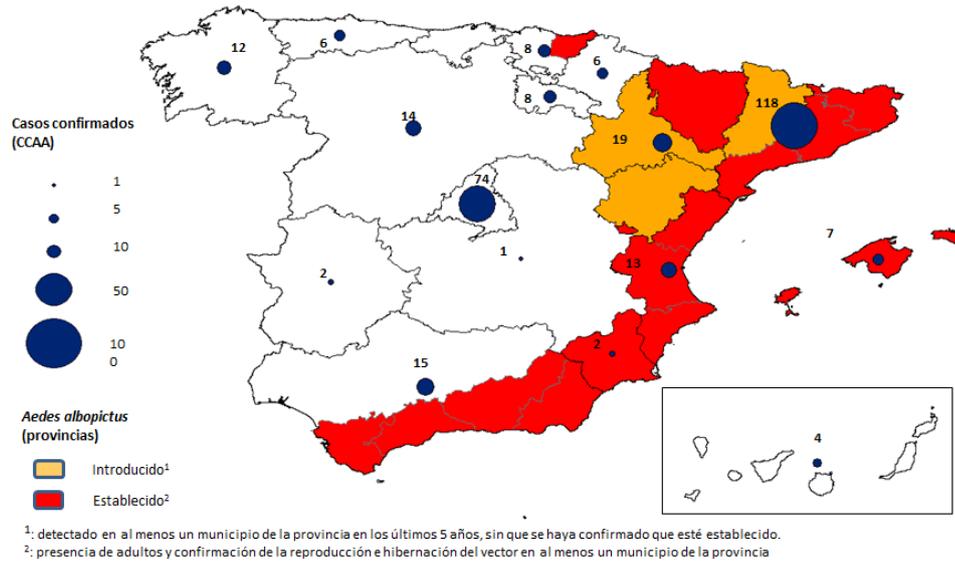
## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Naides SJ. Arbovirus causantes de síndromes febriles y exantemáticos. En: Cecil. Goldman L, Schafer A. Tratado de Medicina Interna. Vol 2. 25a ed. Madrid: Elsevier España; 2016. p. 2160-2161.
2. Thomas SJ, Endy TP, Rothman AL, Barrett AD. Flavivirus. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, Blasé MJ. Enfermedades infecciosas: Principios y práctica. Vol 1. 8a ed. Madrid: Elsevier España; 2015. p.1980.e1-2003.e6
3. Fauci AS, Morens DM. Zika Virus in the Americas—Yet another Arbovirus threat. *N Engl J Med.* 2016;374(7):601-604.
4. Chen LH, Hamer DH. Zika Virus: Rapid spread in the western hemisphere. *Ann Intern Med.* 2016;164(9):613-615
5. Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med.* 2009;360(24):2536-2543.
6. Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, Dub T, Guillemette-Arthur P, Eyrolle-Guignot D et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-2015: a retrospective study. *Lancet.* 2016;387(10033):2125-2132.
7. Musso D, Nhan T, Robin E, Roche C, Bierlaire D, Zisou K et al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Eurosurveillance.* 2014;19(14):20761
8. The history of Zika [Internet]. WHO. 2017 [citado 25 Mayo 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/history/en/>
9. Campos GS, Bandeira AC, Sardi SI. Zika virus outbreak, Bahia, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(10):1885-1886
10. Gérardin P, Barau G, Michault A, Bintner M, Randrianaivo H, Choker G et al. Multidisciplinary prospective study of mother-to-child Chikungunya virus infections on the island of La Réunion. *PLoS Med.* 2008;5(3):e60.
11. Sabino EC, Loureiro P, Lopes ME, Capuani L, McClure C, Chowdhury D et al. Transfusion-transmitted Dengue and associated clinical symptoms during the 2012 epidemic in Brazil. *J Infect Dis.* 2015;213(5):694-702
12. Oliver M, Grandadam M, Marimoutou C, Rogier C, Botelho-Nevers E, Tolou H et al. Persisting mixed cryoglobulinemia in Chikungunya infection. *PLoS Negl Trop Dis.* 2009;3(2):e374.
13. Brasil P, Pereira JP, Moreira E, Ribeiro RM, Damasceno L, Wakimono M et al. Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro. *N Engl J Med.* 2016;375(24):2321-2334.
14. Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, Lastere S, Roche C, Vanhomwegen J et al. Guillain-Barré syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet.* 2016;387(10024):1531-1539.

15. Carreaux G, Maquart M, Bedet A, Contou D, Brugieres P, Fourati S et al. Zika virus associated with meningoencephalitis. *N Engl J Med*. 2016;374(16):1595-1596.
16. Mécharles S, Herrmann C, Poullain P, Than TH, Deschamps N, Mathon G et al. Acute myelitis due to Zika virus infection. *Lancet*. 2016;387(10026):1481.
17. Potts JA, Rothman AL. Clinical and laboratory features that distinguish dengue from other febrile illnesses in endemic populations. *TMIH*. 2008;13(11):1328-1340.
18. Panning M, Grywna K, van Esbroeck M, Emmerich P, Drosten C. Chikungunya fever in travelers returning to Europe from the Indian Ocean Region, 2006. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(3):416-422.
19. Questions and answers for obstetrical healthcare providers: Pregnant women and Zika virus infection [Internet]. CDC. 2017 [citado 25 mayo 2017]  
Disponible en: <http://www.cdc.gov/zika/hc-providers/qa-pregnant-women.html>
20. Protocolo de vigilancia de la enfermedad por virus Zika [Internet]. Ricet. 2017 [citado 25 mayo 2017]  
Disponible en:  
[http://www.ricet.es/media/19932/protocolo\\_vigilancia\\_zika\\_11022016.pdf](http://www.ricet.es/media/19932/protocolo_vigilancia_zika_11022016.pdf)
21. Brunette G. CDC health information for international travel. Oxford: Oxford University Press; 2017.
22. Fric J, Bertin-Maghit S, Wang CI, Nardin A, Warter L. Use of human monoclonal antibodies to treat Chikungunya virus infection. *J Infect Dis*. 2012;207(2):319-322
23. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Evaluación Rápida del Riesgo de transmisión de la infección del virus Zika en España, 8ª actualización. 21 de marzo de 2017.  
Disponible en:  
[http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/DocsZika/ERR\\_Zika\\_8-actualizacion.pdf](http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/DocsZika/ERR_Zika_8-actualizacion.pdf)
24. Dengue map [Internet]. Healthmap.org. 2017 [citado 25 mayo 2017].  
Disponible en: <http://www.healthmap.org/dengue/es/>
25. Geographic Distribution | Chikungunya virus | CDC [Internet]. CDC. 2016 [citado 25 mayo 2017].  
Disponible en: <https://www.cdc.gov/chikungunya/geo/>
26. Current Zika transmission [Internet] ECDC. 2017 [citado 25 mayo 2017]  
Disponible en:  
[http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika\\_virus\\_infection/zika-outbreak/Pages/Zika-countries-with-transmission.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/zika-outbreak/Pages/Zika-countries-with-transmission.aspx)

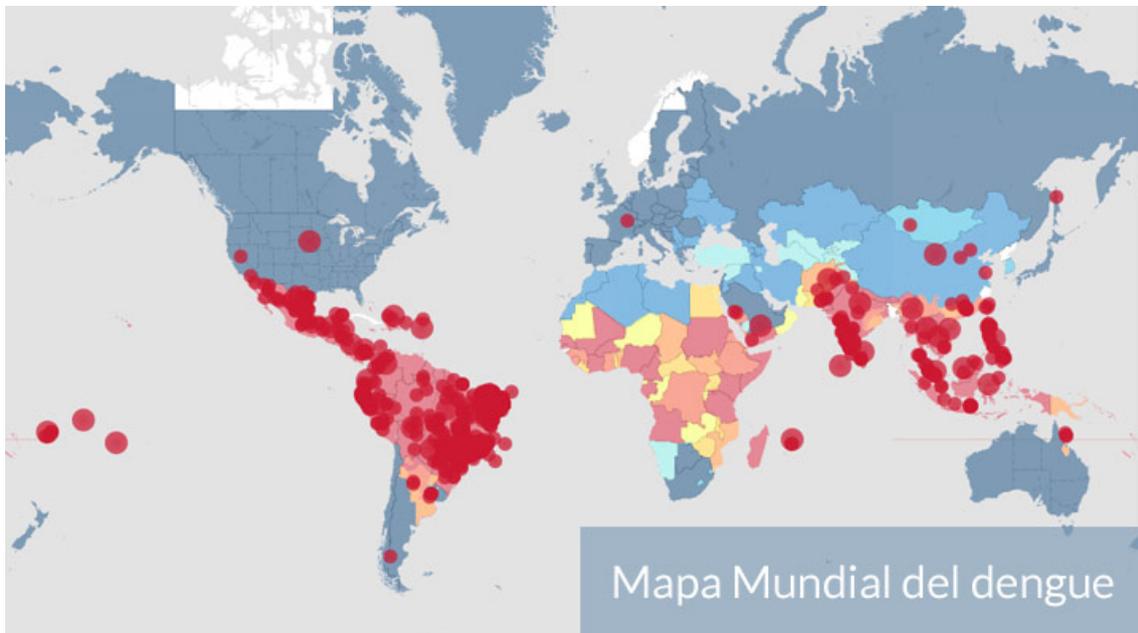
## 10. ANEXOS

**Figura 1.**



Casos confirmados de Zika en España con inicio de síntomas desde 2015 hasta el 6 de febrero de 2017 por CCAA y distribución geográfica del vector *Aedes albopictus* por provincias en las que se ha identificado en al menos en un municipio<sup>23</sup>.

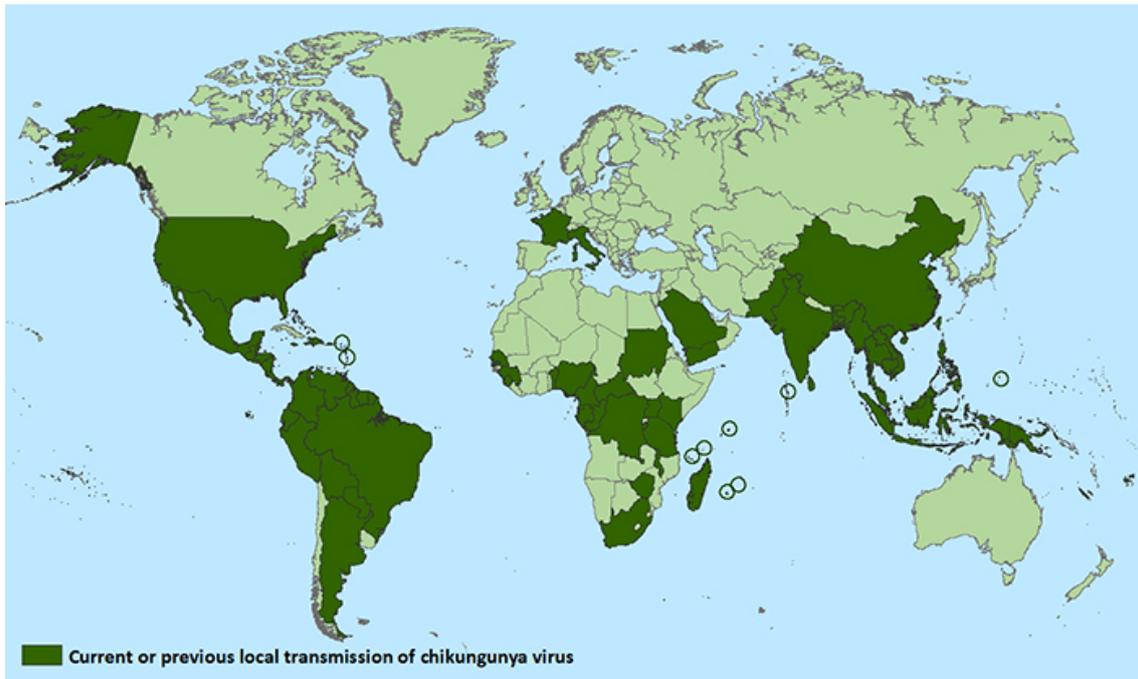
**Figura 2.**



Regiones de riesgo definidas en base al consenso de fuentes incluyendo: vigilancia nacional, reportes de investigación, cuestionarios y reportes formales e informales de la prensa.

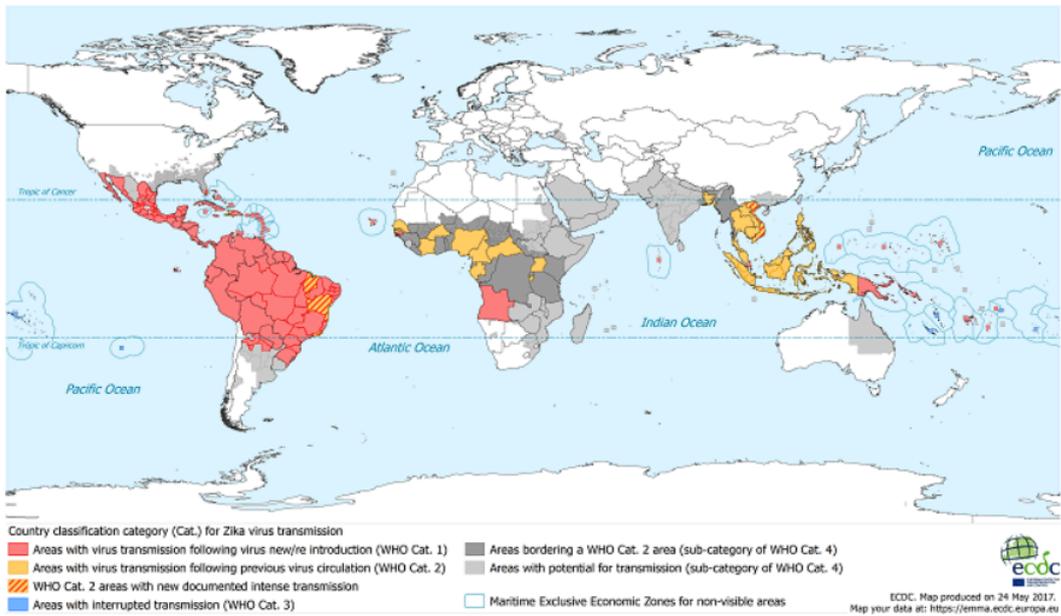
Los puntos rojos señalan informes recientes sobre casos locales o importados de Dengue recopilados de informes oficiales, periódicos y otras fuente en los últimos 3 meses, a fecha de 12 de Mayo de 2017.<sup>24</sup>

**Figura 3.**



*Regiones donde se han reportado casos de Chikungunya a fecha de 22 de Abril de 2016<sup>25</sup>*

**Figura 4.**



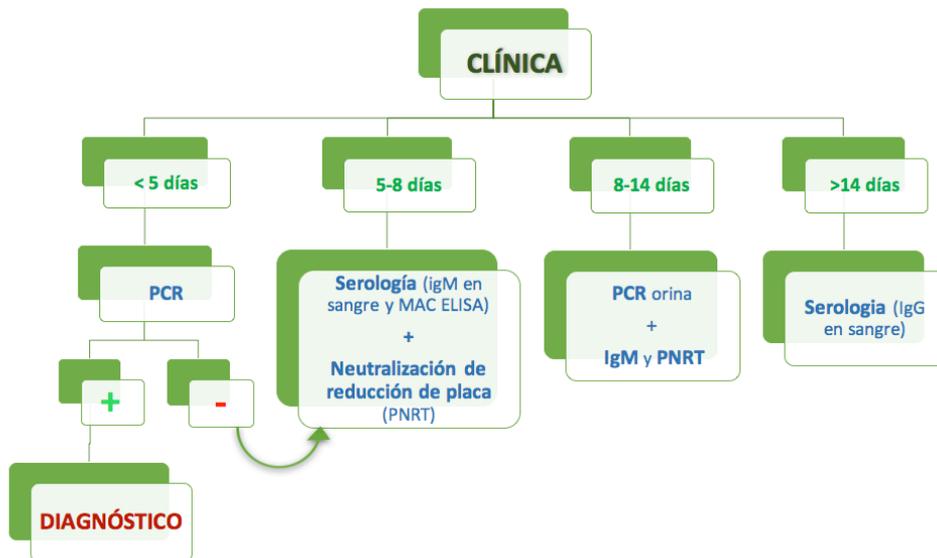
*Situación actual de transmisión del virus del Zika a nivel global a fecha de 24 de Mayo de 2017.<sup>26</sup>*

Figura 5.



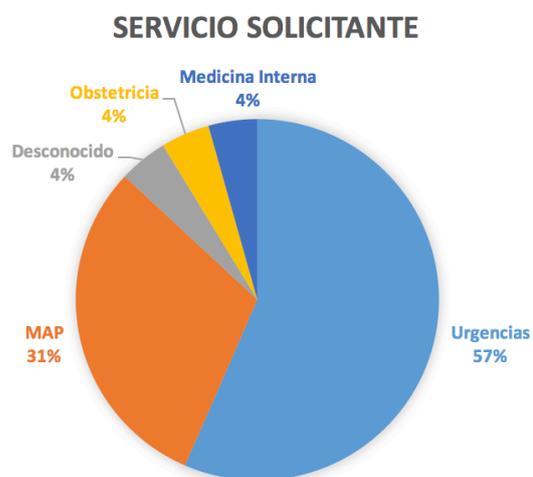
Artículo digital obtenido de la plataforma web del periódico El País

Figura 6.



Algoritmo diagnóstico de la enfermedad por el virus Zika.  
Algoritmo realizado por Carla Pérez Alonso y Patricia Viveros Díez.

**Figura 7.**



*Gráfico circular que representa las solicitudes de pruebas serológicas por servicios, incluyendo Urgencias y Atención Primaria.  
Gráfico realizado por Carla Pérez Alonso y Patricia Viveros Díez.*