

# ANÁLISIS DE LA PREVALENCIA DE DENGUE, ZIKA Y CHIKUNGUNYA EN DONANTES PROVENIENTES DE LA RED NACIONAL DE BANCOS DE SANGRE DE LA CRUZ ROJA COLOMBIANA

---

**Brian Alejandro Cáceres Munar**

Asesor interno

Mauricio Humberto Rodríguez Panduro, Esp.

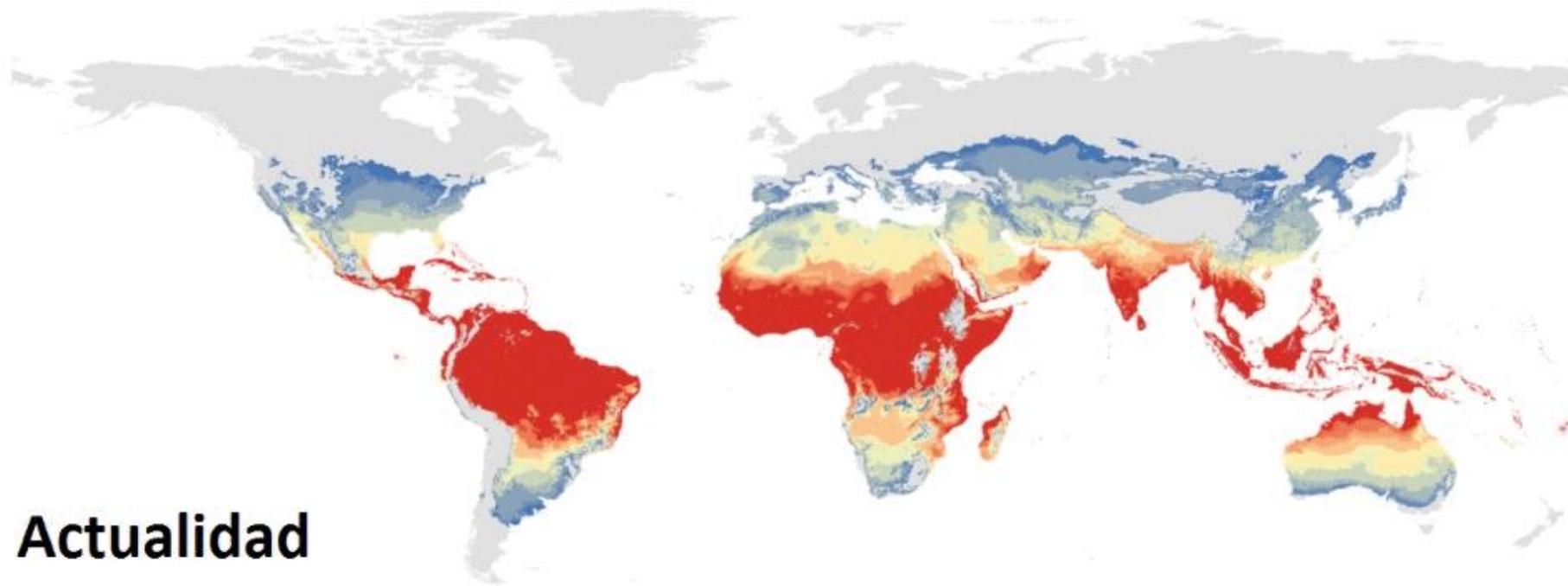
Asesor externo

Félix Giovanni Delgado Tiria, PhD.



# Importancia a Nivel Global de los Arbovirus

proyección del avance del mosquito 'Aedes aegypti' en el escenario más radical de calentamiento global



DENV

390 millones de casos al año

ZIKV

580.000 casos

CHIKV

3 millones de casos

Las infecciones arbovirales causadas por virus dengue (DENV), Zika (ZIKV) y Chikungunya (CHIKV) han constituido un problema de salud pública a lo largo de la historia.

# Epidemiología de DENV en Colombia

127.553 casos de DENV



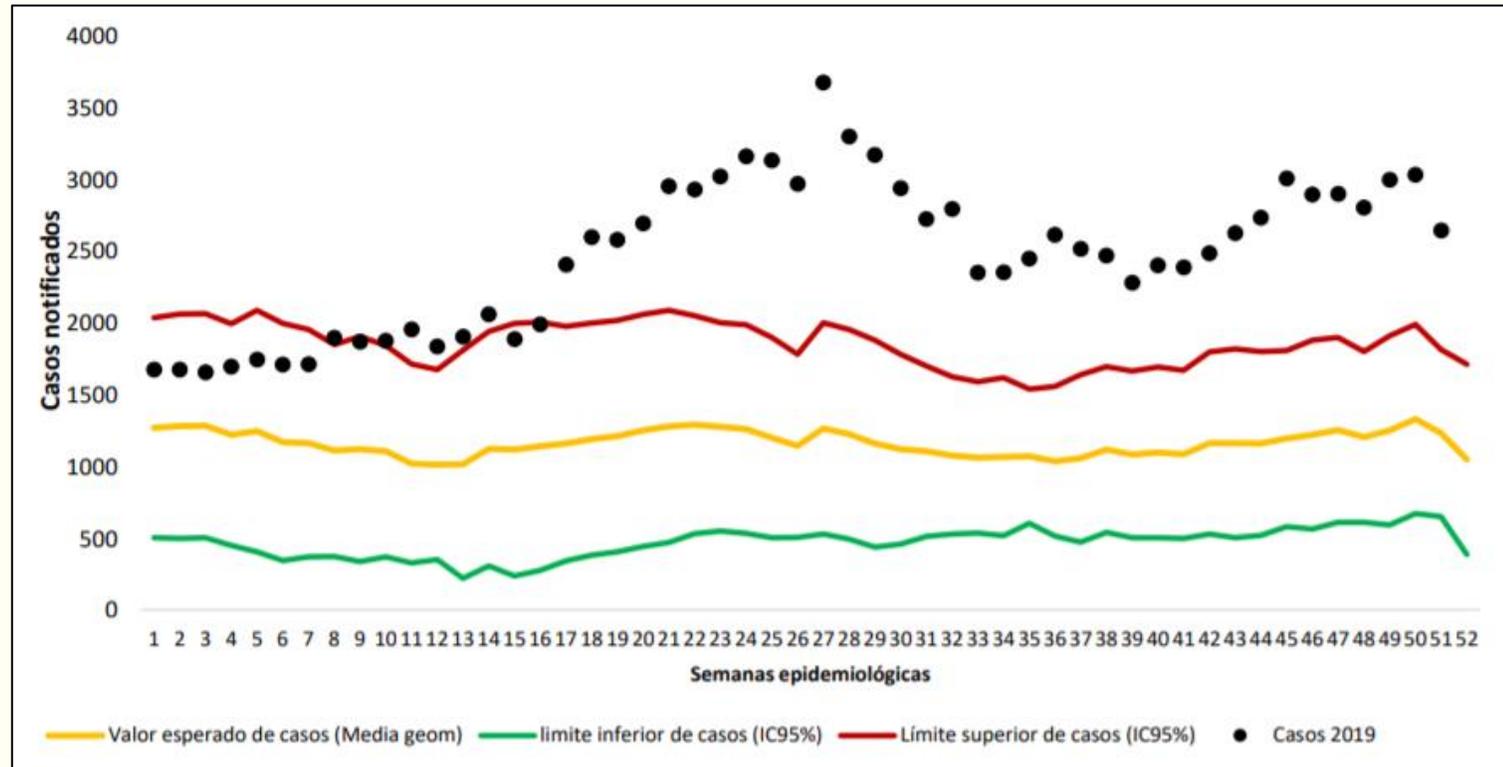
64.716 casos de DENV  
con signos de alarma



1.406 casos de DENV  
grave

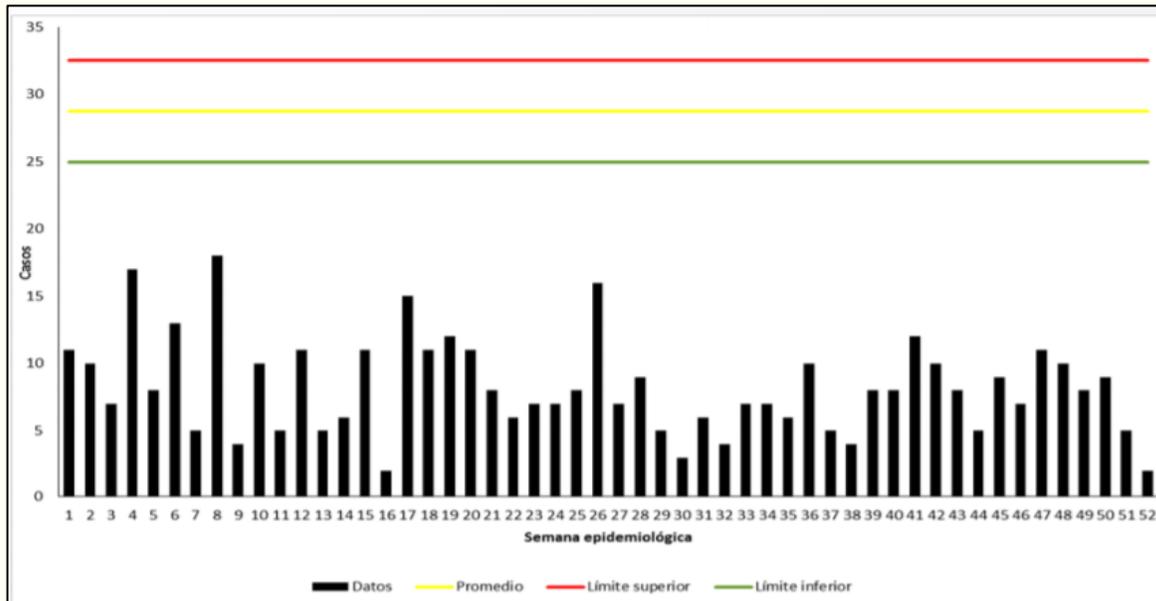
Incremento del 284% de casos  
respecto al 2018

## Epidemiología de DENV en Colombia en 2019



# Epidemiología de ZIKV Y CHIKV en Colombia

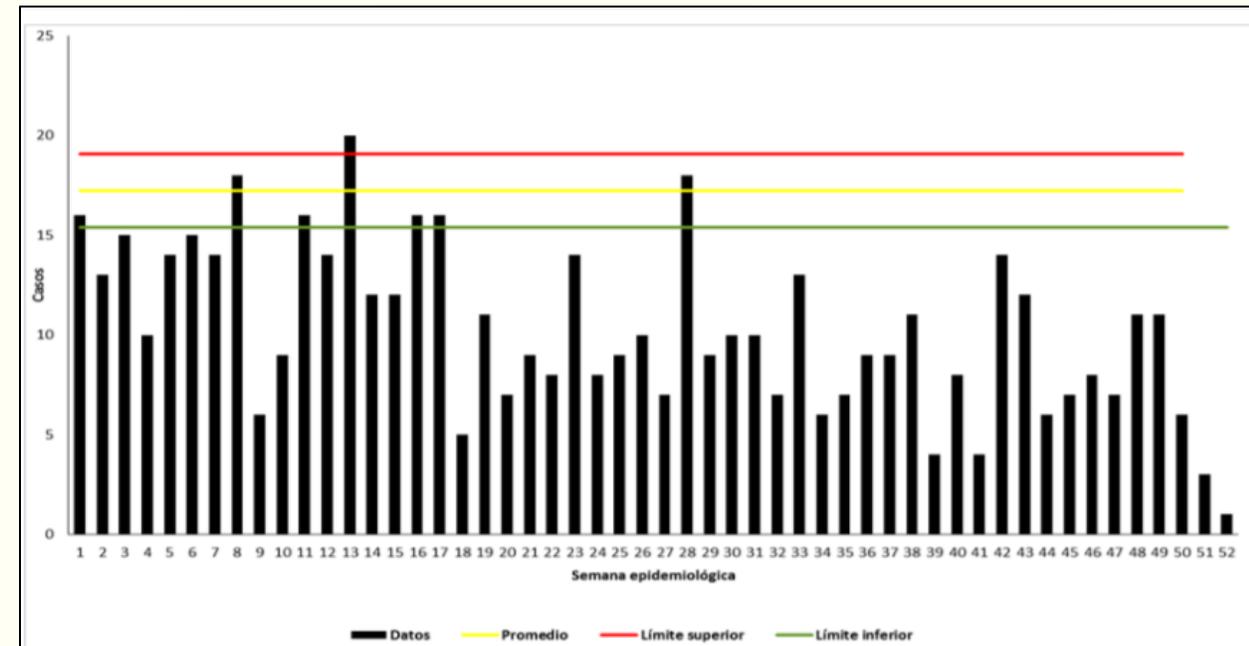
## Epidemiología de ZIKV en Colombia en 2019



423 casos de ZIKV

87 Diagnosticados por laboratorio

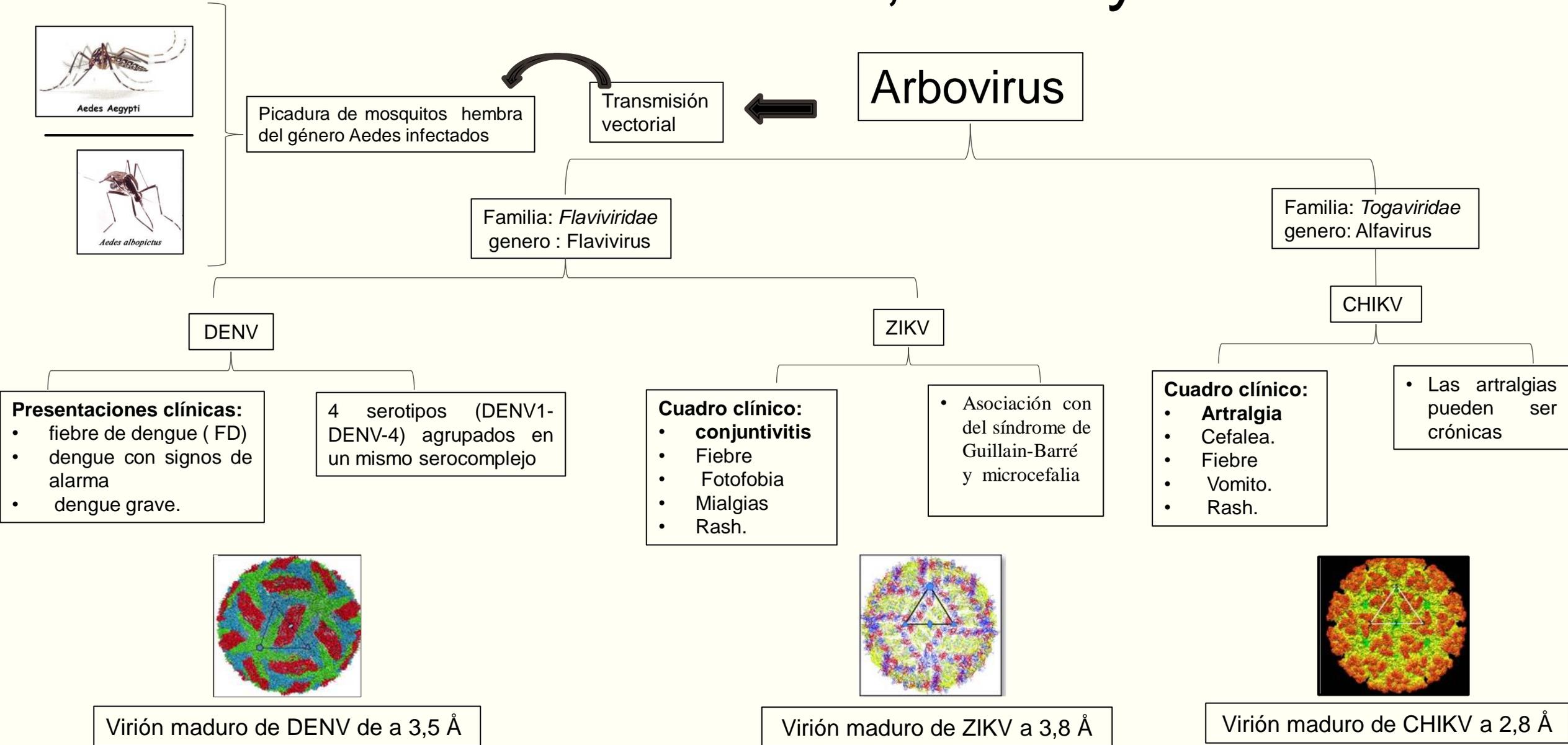
## Epidemiología de CHIKV en Colombia en 2019



535 casos de CHIKV

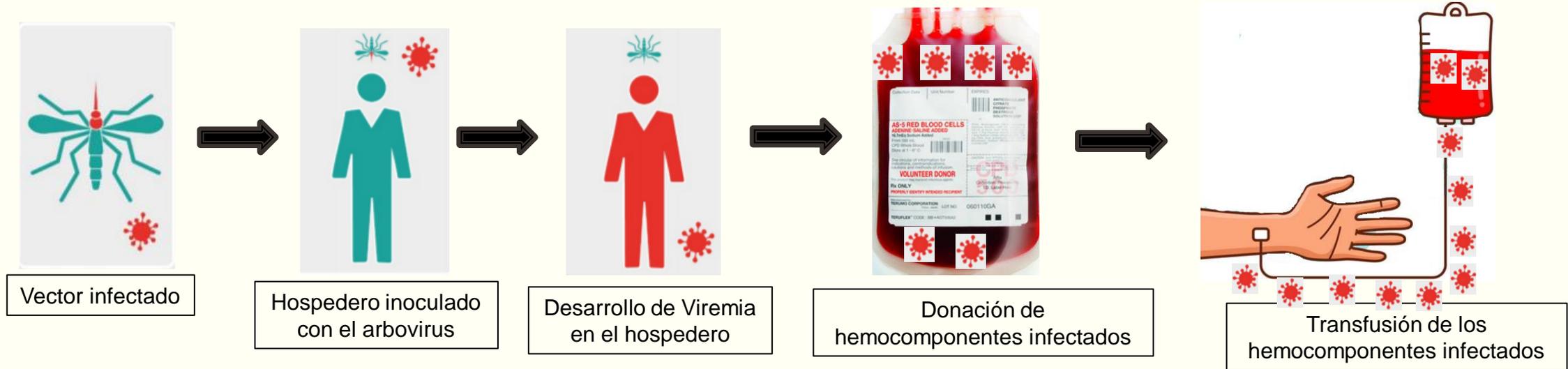
48 casos confirmados por laboratorio

# Generalidades DENV, ZIKV y CHIKV



# Virus DENV, ZIKV y CHIKV como virus transmitidos por transfusión (VTT)

Las arbovirosis desarrollan viremia en el hospedero



## Razones para considerar a DENV, ZIKV y CHIKV como VTT

1. la infección por alguno de estos tres virus se puede cursar de manera asintomática.

Porcentaje de infecciones asintomáticas

DENV → 50 %

ZIKV → 76 %

CHIKV → 28 %

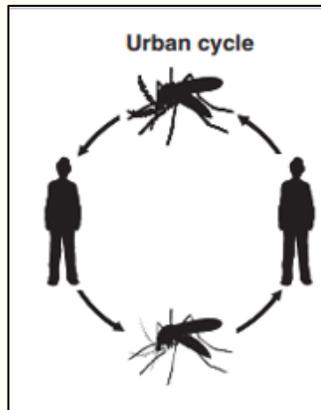
En el país no se realizan pruebas para tamizaje de arbovirus en hemocomponentes

# Virus DENV, ZIKV y CHIKV como virus transmitidos por transfusión (VTT)

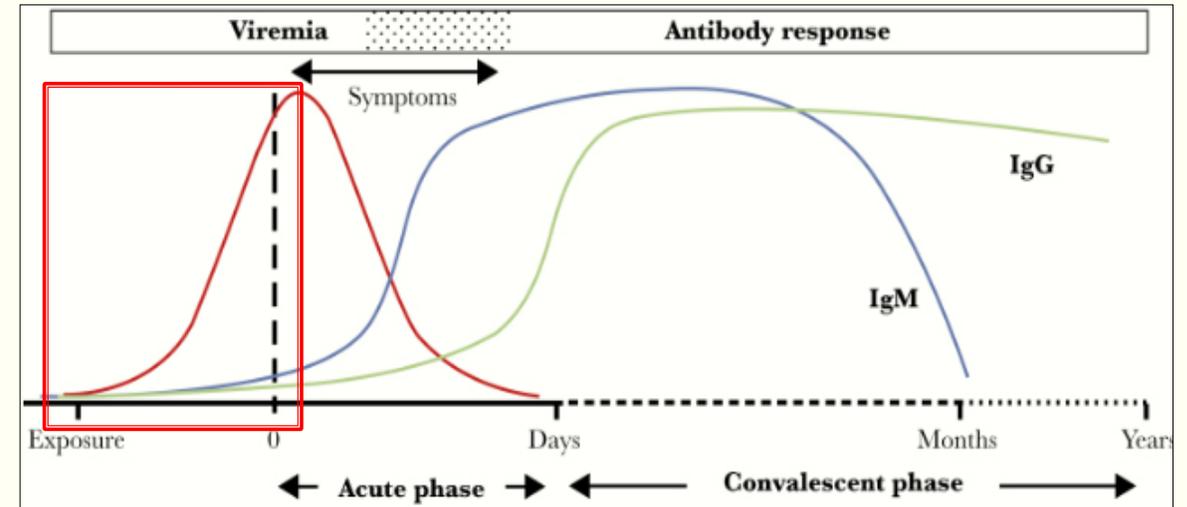
## Razones para considerar a DENV, ZIKV y CHIKV como VTT

- la cinética de una infección por Arbovirus
- Individuos asintomáticos o sintomáticos pueden desarrollar viremias de hasta  $10^6$  copias virales/mL (elevada carga viral)
- En áreas endémicas el vector y el hospedero están en constante interacción, por lo cual, la picadura del mosquito se puede presentar en cualquier momento

ciclo de transmisión urbano de los arbovirus



## Representación de la cinética clásica de una arbovirosis



La viremia, representada por líneas rojas puede ascender desde el momento de la exposición al virus a altas concentraciones virales **sin que aún se puedan evidenciar síntomas**

# Pregunta Problema

---

- ¿Cuál es la prevalencia de virus dengue, Zika y chikungunya en donantes de sangre en Colombia?

# Objetivos

---

## **Objetivo general:**

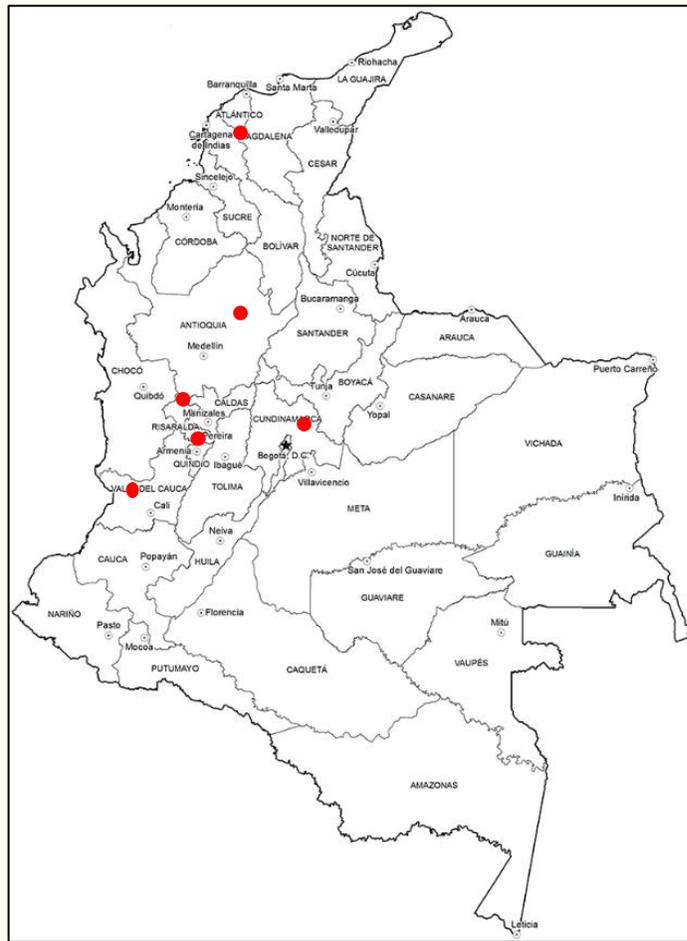
- Estimar la prevalencia de la infección por virus dengue, Zika y/o chikungunya en donantes de sangre en Colombia

## **Objetivos específicos:**

- Comparar la prevalencia de la infección por virus dengue, Zika y chikungunya en donantes de sangre según provengan de zonas endémicas o no endémicas para estos virus.
- Identificar la prevalencia de infecciones sencillas o coinfecciones con virus dengue, Zika y/o chikungunya en donantes de sangre en Colombia.

# Metodología

474 muestras de Donantes de sangre ( DS) que asistieron a los bancos de sangre que pertenecen a la red de la Cruz Roja Colombiana



Estudio: observacional, analítico de corte transversal

El proyecto fue aprobado por el comité de ética de la universidad el bosque

137 Cali

128 Manizales

87 Bogotá

79 Medellín

26 Armenia

20 Cartagena

muestras almacenadas entre  $-20^{\circ}\text{C}$  y  $-30^{\circ}\text{C}$  en cada banco de sangre hasta por máximo 1 semana



Detección del virus mediante RT-PCR semi anidada de un solo paso.



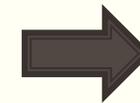
Encuesta para donantes positivos a alguno de los virus.



Para el análisis estadístico (chi cuadrado y prueba z ) Se utilizó el paquete estadístico IBM SPSS v25.



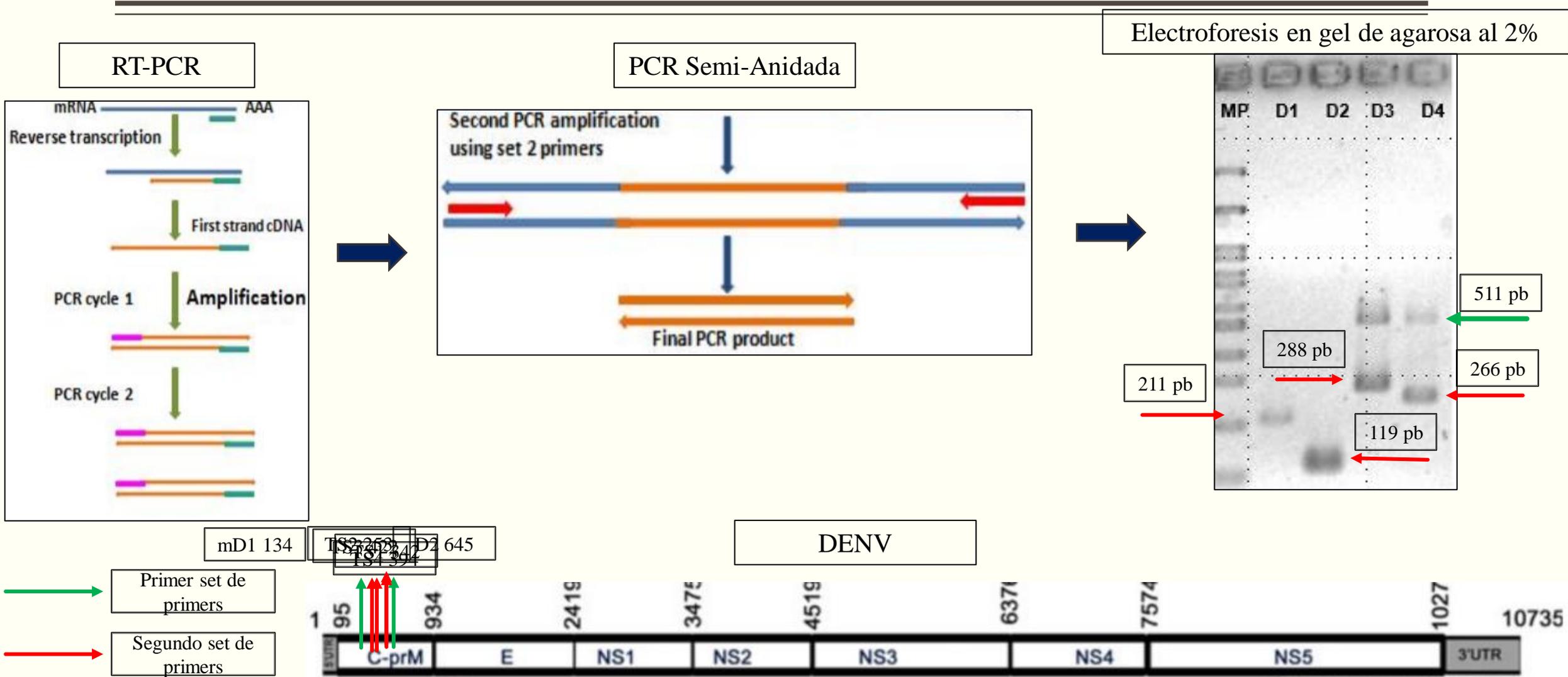
Extracción de ARN usando el Kit RTP DNA/ RNA Virus Mini Kit (Stratec).



Al llegar al instituto de virología las muestras se conservaron a  $-80^{\circ}\text{C}$

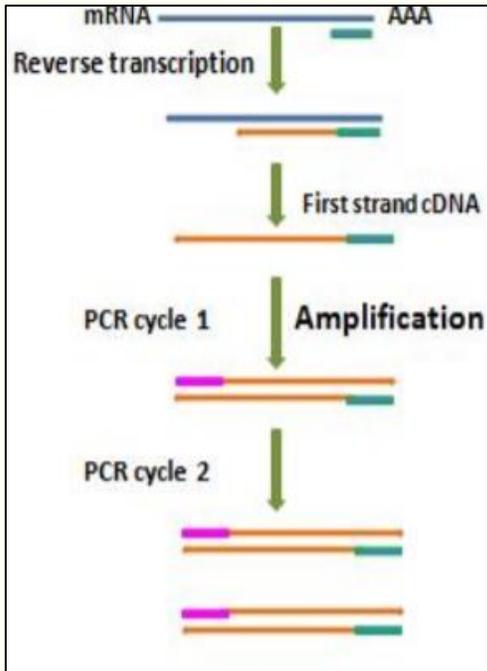
**SPSS**  
AN IBM COMPANY

# RT-PCR Semi-Anidada

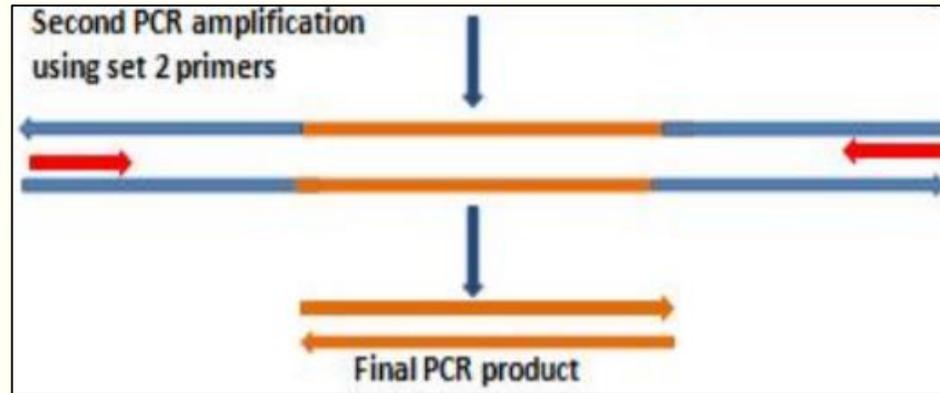


# RT-PCR Semi-Anidada

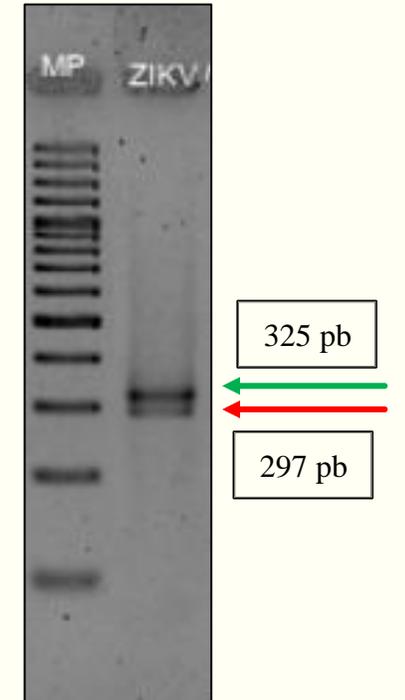
RT-PCR



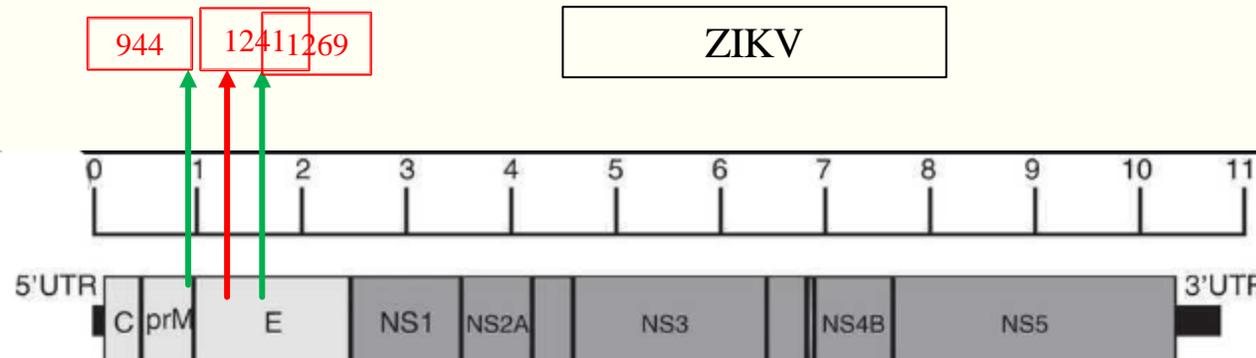
PCR Semi-Anidada



Electroforesis en gel de agarosa al 2%



ZIKV

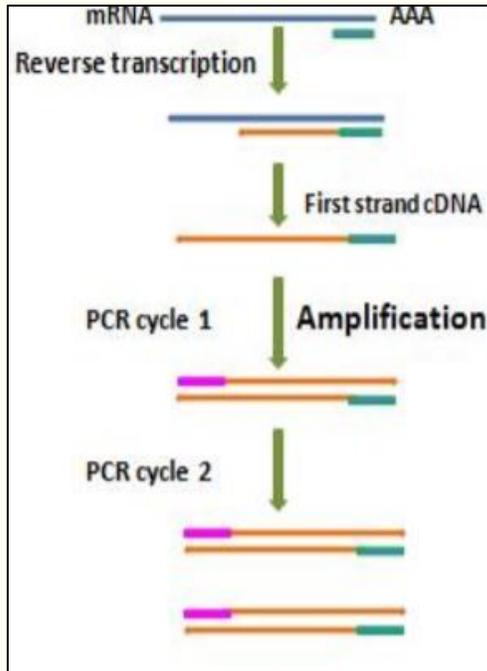


Primer set de primers

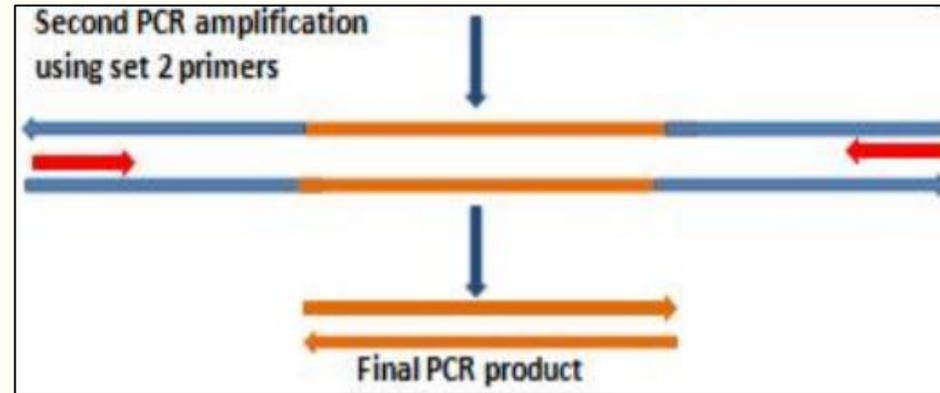
Segundo set de primers

# RT-PCR Semi-Anidada

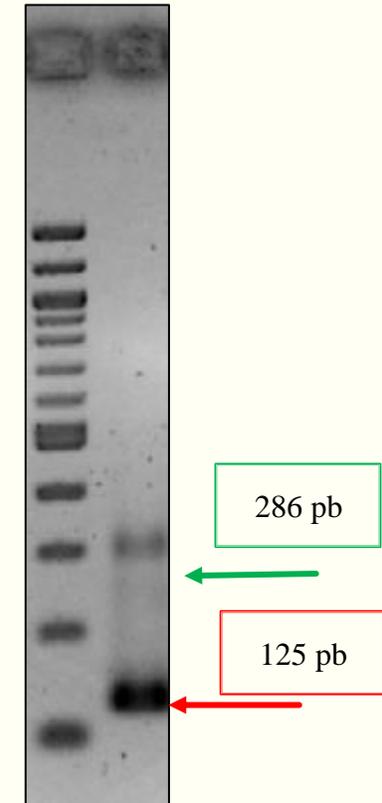
RT-PCR



PCR Semi-Anidada

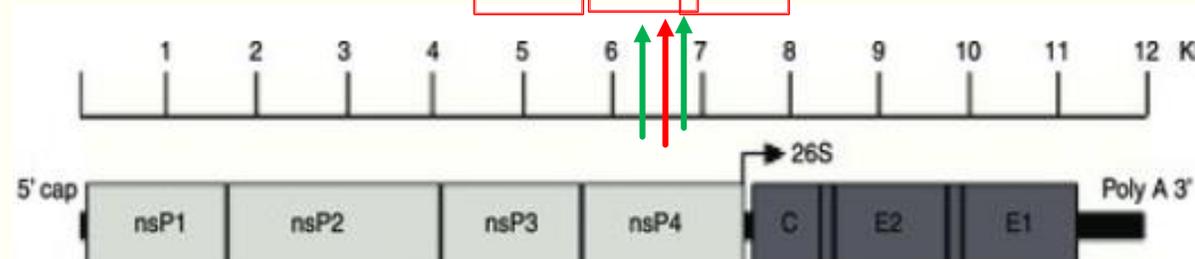


Electroforesis en gel de agarosa al 2%



CHIKV

6844 6919 7130



Primer set de primers

Segundo set de primers

# Prevalencia de DENV ZIKV y CHIKV en DS

## Número de muestras Analizadas y Positivas para algún arbovirus por ciudad

- 474 muestras de donantes de sangre (DS) recolectadas entre las SE 48 de 2019 (24-30 noviembre) y 7 de 2020 (9-15 de febrero)
- 113 muestras positivas para al menos 1 de los arbovirus estudiados
- Prevalencia total del **25%**

Ciudad	Muestras Analizadas	Muestras Positivas
Amrenia	26	13
Bogotá	86	11
Cali	125	35
Cartagena	17	13
Manizae	127	29
Medellín	77	12
Total	458	113

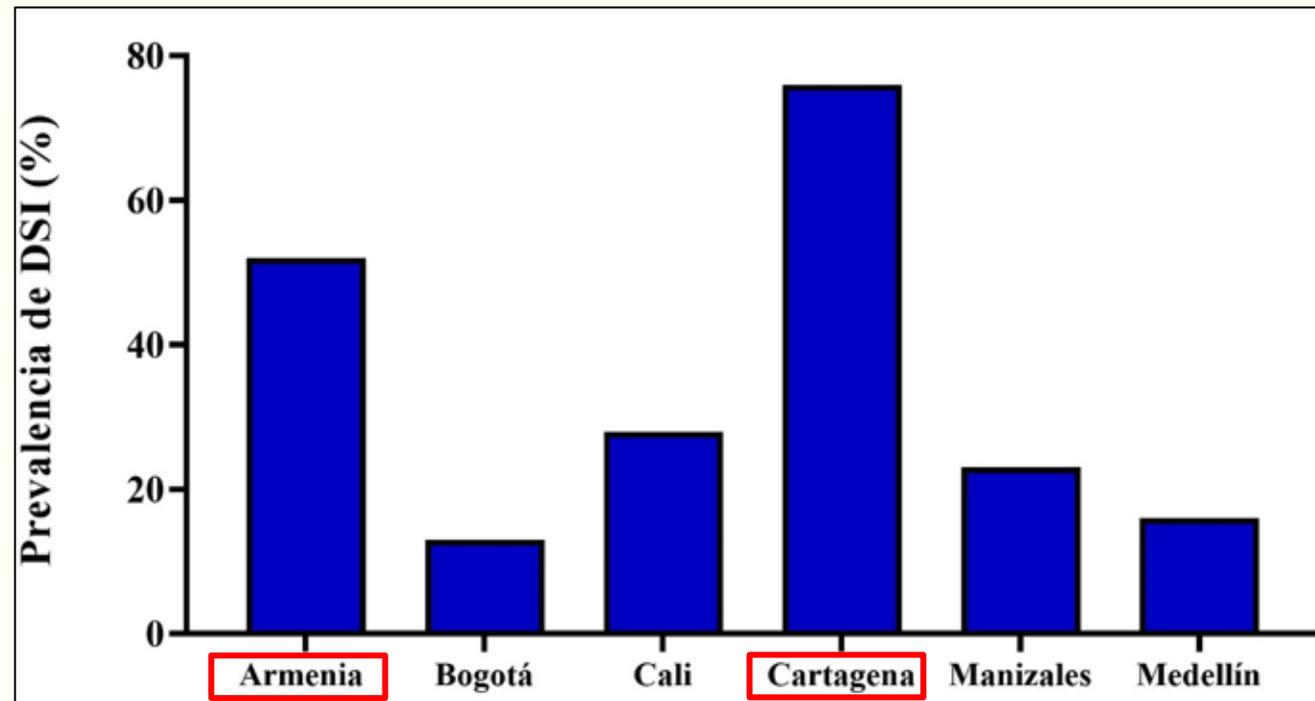
# Prevalencia de DSI por cada ciudad

## Prevalencias en Cada ciudad

- 76% en Cartagena.
- 50% en Armenia.
- 28% Cali.
- 23% Manizales.
- 16% Medellín.
- 13% Bogotá.

Cartagena y Armenia son las ciudades analizadas en donde más se encuentran DSI.

## Prevalencia de donantes de sangre infectados (DSI) por ciudad



La prevalencia se calculó dividiendo el número de DSI por ciudad sobre el total de muestras recolectadas en cada una de ellas

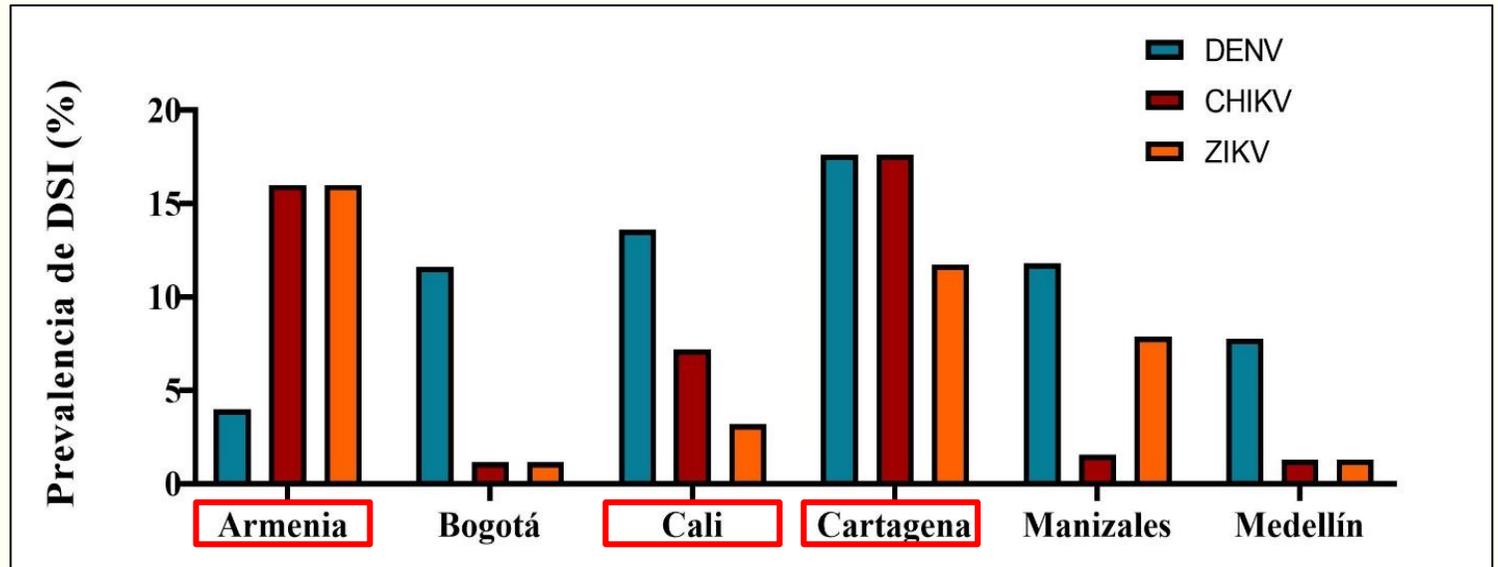
# Prevalencia de DSI para DENV, ZIKV y CHIKV en cada una de las seis ciudades

## Monoinfecciones de DENV CHIKV y ZIKV en DSI para cada ciudad respectivamente

- Cartagena: 17.6% , 17.6% y 11.7%
- Armenia : 4 % y 15.3% y 15.3%
- Cali: 13.6% 7.2% 3.2%
- Manizales: 11.8% , 1.5% y 7.8%
- Bogotá: 10.4% , 1.6% y 1.6%
- Medellín: 7.9%, 1.2% y 1.2%

En todas las ciudades del estudio, ya sean endémicas o no endémicas, se detectaron DSI con DENV, ZIKV y CHIKV.

Prevalencia de monoinfecciones con DENV, ZIKV o CHIKV en las seis ciudades del estudio



La prevalencia se calculó teniendo en cuenta el número de muestras de DSI que fueron positivas para DENV, ZIKV o CHIKV dividido entre el número de muestras analizadas por ciudad

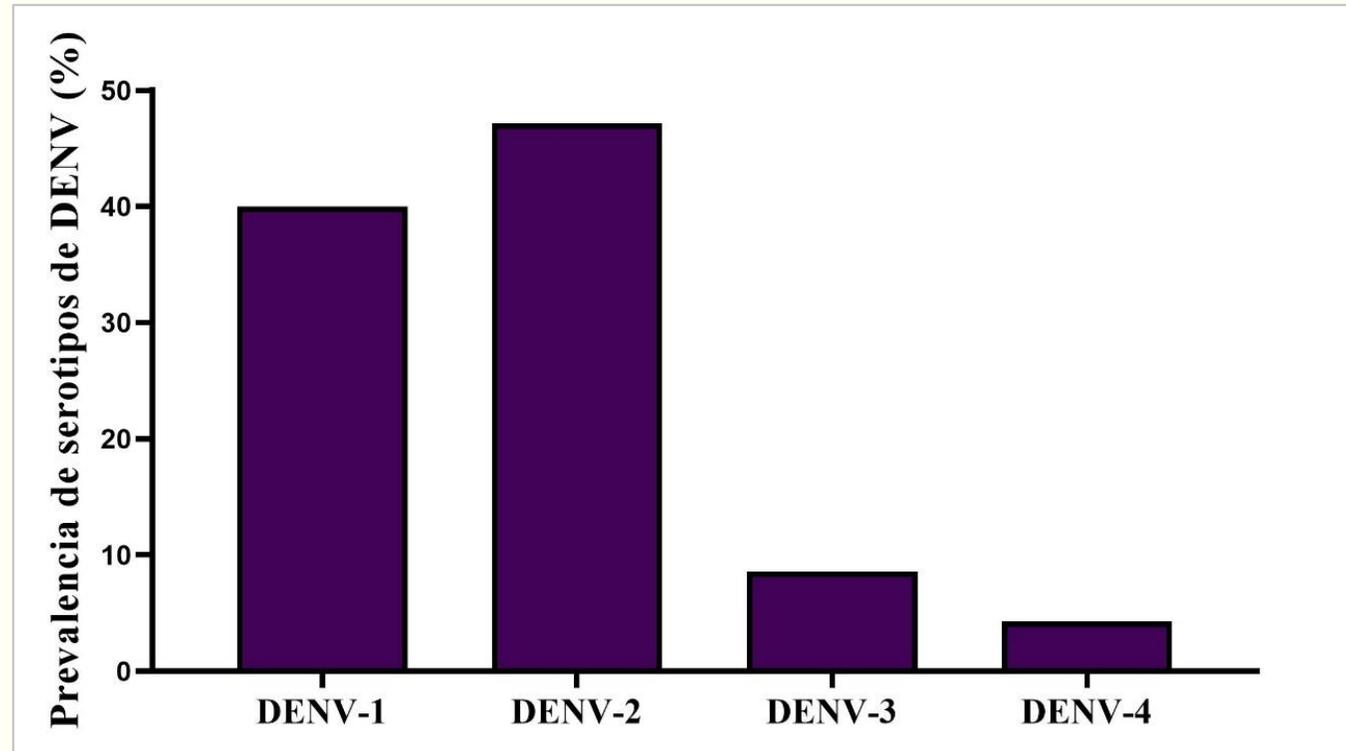
# Circulación de serotipos de DENV en DSI

## Prevalencia de serotipos de DENV

- DENV-2 : 47.1%
- DENV-1: 40%
- DENV-3: 8.5%
- DENV-4: 4.2%

Los cuatro serotipos de DENV se encuentran circulando actualmente en el país, siendo los serotipos dos y uno los más prevalentes.

Prevalencia de los cuatro serotipos de DENV (DENV-1-DENV-4) en DSI con DENV de todas las ciudades



El cálculo se realizó dividiendo el número de DSI con cada serotipo de DENV entre el número total de DSI con DENV

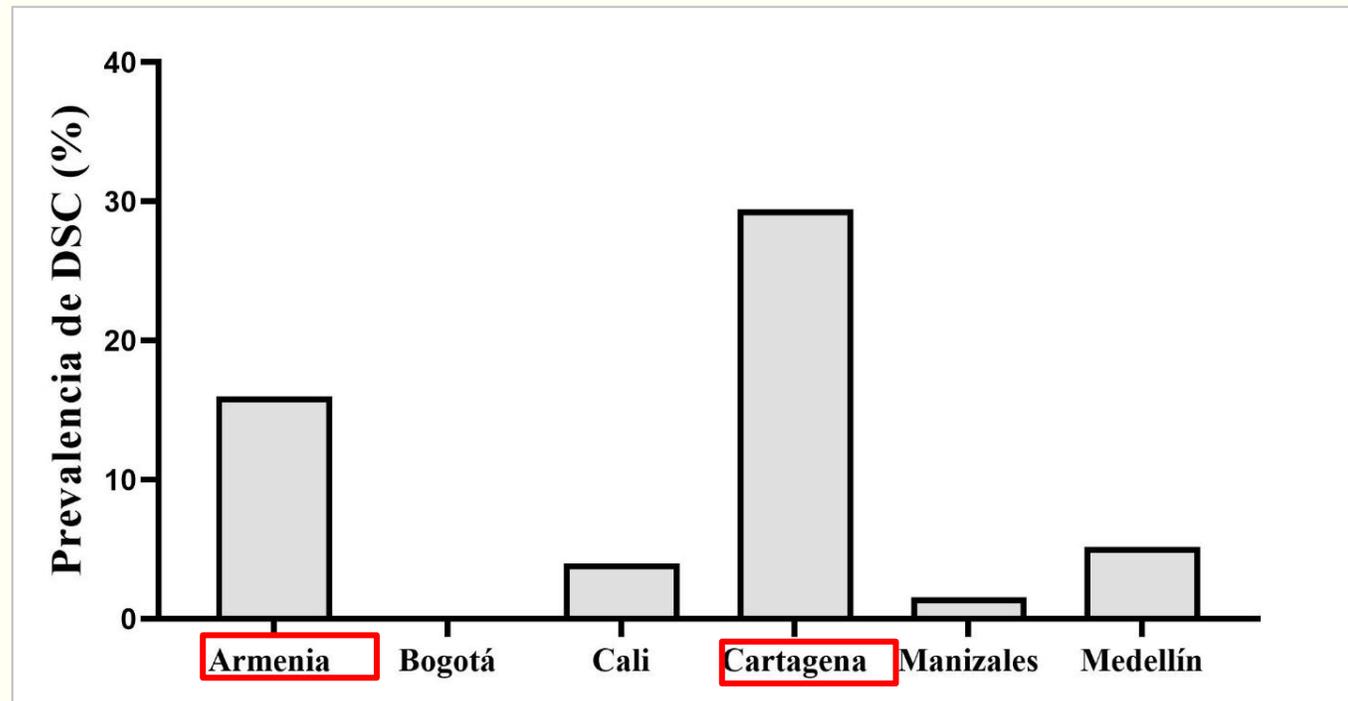
# Coinfecciones entre virus DENV, ZIKV y/o CHIKV

## Prevalencia de DSC en las 5 ciudades

- Del total de 113 DSI que se encontraron en el estudio, 20 (17.7%) fueron DSC.
- 29.4% en Cartagena
- 15.3% en Armenia
- 5.1% en Medellín
- 4% en Cali
- 1.5% en Manizales

En las seis ciudades del estudio circula más de un arbovirus generando coinfecciones que, como en Cartagena, pueden llegar a representar un alto porcentaje del total de infecciones detectadas.

## Prevalencia de DSC en las seis ciudades del estudio



La prevalencia se calculó teniendo en cuenta el número de muestras de DSC que fueron positivas para DENV, ZIKV y/o CHIKV dividido en el total de muestras analizadas por ciudad

# Coinfecciones entre virus DENV, ZIKV y/o CHIKV

## Donantes de Sangre Coinfectados (DSC)

- Coinfecciones dobles : 14 DSC
- Coinfecciones triples: 5 DSC
- Cuádruple infección: 1DSC

Listado de los virus coinfectantes encontrados en cada ciudad

Virus coinfectantes	CIUDAD				
	Armenia	Cali	Cartagena	Manizales	Medellín
DENV-1/ CHIKV	1	-	-	1	1
DENV-2/ ZIKV	1	1	-	-	-
DENV-1/ DENV-2	-	1	-	-	-
DENV-1/ ZIKV	-	2	-	1	-
DENV-2/ CHIKV	-	-	1	-	-
ZIKV/ CHIKV	-	-	1	-	3
DENV-2/ ZIKV/ CHIKV	1	-	-	-	-
DENV-1/ DENV-3/ CHIKV	-	1	-	-	-
DENV-3/ ZIKV/ CHIKV	-	-	2	-	-
DENV-1/ ZIKV/ CHIKV	1	-	-	-	-
DENV-1/ DENV-2/ ZIKV/ CHIKV	-	-	1	-	-

# Encuesta realizada a DSI con alguno de los arbovirus

## Clasificación de infecciones

Sintomáticos

Asintomáticos

Subclínicos

58 (51.3%) de 113 DSI respondieron la encuesta posdonación (DSIE)

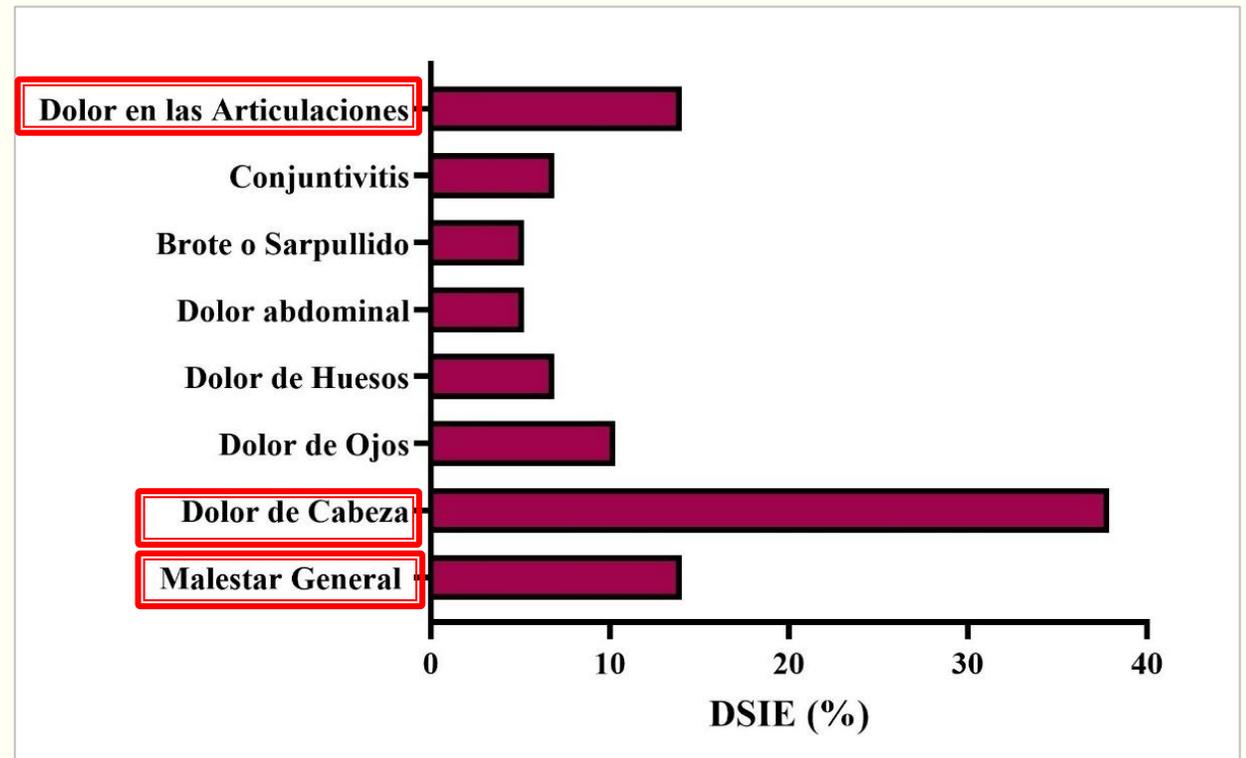
## Resultados encuesta a DSIE

- El 58.6% (34 DSIE) manifestaron haber presentado uno o más de los síntomas incluidos en la encuesta
- El 13.79% de los DSIE fueron sintomáticos, 44.8% DSIE fueron subclínicos y el 41.3% fueron asintomáticos
- 22 (38%) DSIE presentaron dolor de cabeza
- 8 (14%) DSIE presentaron malestar general y dolor en las articulaciones.



8 de los 34 DSIE (23%) manifestaron haber presentado fiebre

## Porcentaje de DSIE que presentaron cada uno de los síntomas incluidos en la encuesta



Los 24 (41.37%) DSIE que no presentaron alguno de los síntomas mencionados no se representan en la gráfica.

# Comparación de la Prevalencia de DENV, ZIKV Y CHIKV en DS provenientes de áreas endémicas y no endémicas

Chi cuadrado

frecuencia de infección de DSI con cualquier arbovirus: **29.7%** en áreas endémicas vs **16.3%** en áreas no endémicas



## Diferencias significativas

DENV-1: 2.9% en zona no endémica versus 8.9%

CHIKV: 1.9% en zona no endémica versus 12.2%

Existe una diferencia en la frecuencia de DSI entre áreas endémicas y no endémicas dada por las frecuencias de DSI con cualquier arbovirus, con DENV-1 y CHIKV

Ciudad endémica	Ciudad no endémica
Armenia Cali Cartagena Medellín	Bogotá Manizales

# Comparación de la Prevalencia de DENV, ZIKV Y CHIKV en DS provenientes de áreas endémicas y no endémicas

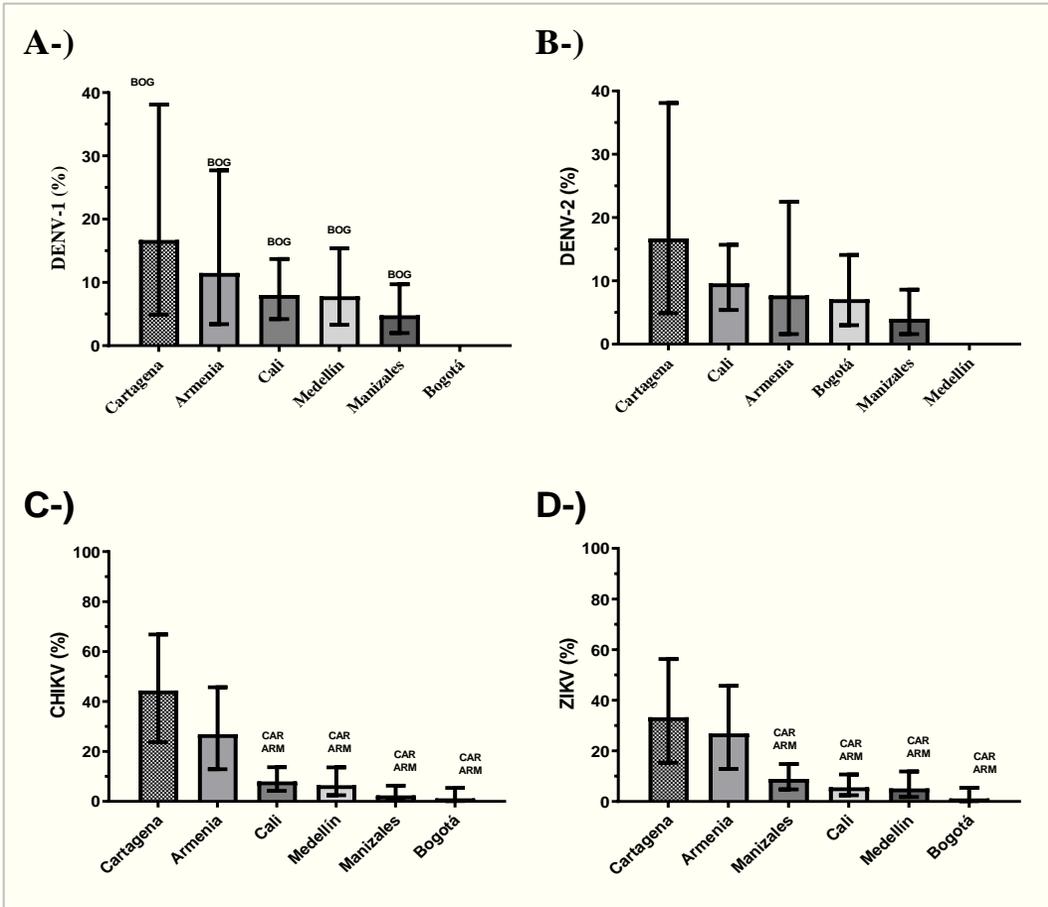
prueba z

Comparación de la frecuencia de DSI con DENV-1, DENV-2, ZIKV Y CHIKV en las seis ciudades del estudio.

En la prevalencia de infección con **DENV-1** existían diferencias entre Bogotá y el resto de las cinco ciudades

**DENV-2** no se encontraron diferencias en ninguna de las seis ciudades

**ZIKV y CHIKV** se encontraron diferencias entre Manizales, Cali, Medellín y Bogotá con respecto Armenia y Cartagena.



# DISCUSIÓN

## Altas Prevalencias de arbovirus en donantes ya reportadas

Ashshi AM. Virol J 2017



Prevalencia de 5.5% de DENV

Slavov SN, et al. Transfusion. 2017



Prevalencia de 2.7% de ZIKV

## Alta Prevalencia de arbovirus en el presente estudio

Estudios Retrospectivos para el estudio de prevalencia en arbovirus

Linnen JM, et al. Transfusion. 2008

Stramer SL, et al. Transfusion. 2012

Williamson PC, et al. Transfusion. 2017

Slavov SN, et al. Hematol Transfus Cell Ther. 2018

Instituto Nacional de Salud. Epidemia de dengue en 2019.



127.553 casos de DENV en Colombia

Región Caribe :50.000 casos de DENV

Ginocchio CC, et al. J. Clin. Microbiol. 2000



El ARN almacenado en soluciones acuosas, incluso a  $-70^{\circ}\text{C}$  es propenso a la degradación

# DISCUSIÓN

## Circulación de serotipos de DENV en Colombia

Castro R, et al. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2016.



Detección de los 4 serotipos de DENV en Colombia e identificación de DENV-2 como mas prevalente en mosquitos

## Coinfecciones entre DENV, ZIKV y/o CHIKV

Rückert C et al. Nature Communications. 2017



*Ae aegypti* pueden infectarse con DENV, ZIKV y CHIKV y transmitir estos virus simultáneamente

Carrillo MY, et al. BMC Infect Dis. 2018



Coinfecciones arbovirales entre DENV, ZIKV y CHIKV en la frontera colombo-venezolana

## DENV-2 y su interacción con el vector

Tsujimoto H. Plos one. 2017



Infecciones por DENV-2 en mosquitos *Ae. albopictus* modulan la expresión de genes sensibles en la inmunidad contra el DENV

Kraemer MUG, et al. Elife. 2015



Circulación de mosquitos *Ae. Albopictus* en Colombia

## Arbovirosis en zonas no endémicas

Toledo CA, et al. Parasites and Vectors. 2019



Estas arbovirosis en zonas no endémicas relacionadas con los viajes

## Infecciones subclínicas

Reyes M, et al. Am J Trop Med Hyg. 2010



42% infecciones subclínicas

## Infecciones asintomáticas

Slavov SN, et al. PLoS One. 2019



50% infecciones asintomáticas

# Conclusiones

---

- Se identificó una alta prevalencia de arbovirus en DS
- Cartagena y Armenia son las ciudades con prevalencia más alta de DSI
- Se detectaron Arbovirus como DENV, ZIKV y CHIKV en ciudades tanto endémicas como no endémicas.
- Se encontraron coinfecciones entre los tres virus inclusive en áreas no endémicas
- La mayoría de DSIE fueron asintomáticos y subclínicos
- Existe una diferencia en la circulación de arbovirus entre zonas endémicas y no endémicas y esta diferencia está dada por DENV-1, CHIKV y DSI con al menos 1 arbovirus
- Se evidencia la necesidad de modificar los protocolos en bancos de sangre en lo que respecta a el tamizaje de estos arbovirus en donantes de sangre

# Agradecimientos

---

- Al instituto de Virología de la Universidad el Bosque, en especial al Dr felix Delgado, el Dr Jaime Castellanos, la Dra Myriam Velandia y la Dra Eliana Calvo. Por acogerme y guiarme en mi proceso de formación como futuro investigador de este país
- A la universidad Colegio Mayor De Cundinamarca y sus profesores por guiarme en estos 5 años de formación profesional
- A el profesor Mauricio Humberto Rodriguez por su apoyo incondicional no solo en la elaboración de este proyecto sino en mi carrera profesional

