

CARTA AL EDITOR

Bucaramanga, 3 de marzo de 2016

Señores
Comité Editorial
Revista *Biomédica*
Bogotá

Apreciados señores:

Hemos leído con interés el artículo publicado por Calvo, *et al.* (1), sobre el diagnóstico diferencial de dengue y chikungunya en población pediátrica. Ciertamente, preocupa el subdiagnóstico de muchas de estas infecciones endémicas y emergentes, más aún con la aparición en los últimos tres años de nuevos arbovirus con menor letalidad que el dengue, pero con eventuales secuelas, sobre todo neurológicas, como el chikungunya y el zika. En el estudio en cuestión, llama la atención que 50 % de los casos reportados correspondiera al periodo neonatal y que la mayoría fuera diagnosticada inicialmente como sepsis neonatal.

Se sabe del riesgo de esta población frente al dengue congénito y adquirido, y su expresión clínica, que varía desde los casos subclínicos hasta los fatales. Se estima que el dengue es responsable de 12.000 muertes anuales en el continente, principalmente en la población pediátrica. En las Américas se ha experimentado un aumento importante de casos en los últimos 30 años, especialmente en Colombia, Brasil, Venezuela y Paraguay, en donde se concentran 83 % de los casos anuales (2). Por otro lado, aunque la presencia de estos arbovirus se registra en regiones tropicales y subtropicales, ya se han detectado cambios en el vector debidos a factores climáticos, como se ha evidenciado y documentado plenamente en México, por ejemplo (3).

A la endemia de dengue se ha sumado la epidemia de chikungunya desde finales del 2013, cuya letalidad es menor que la del dengue, pero presenta complicaciones, especialmente en adultos mayores y en niños, entre quienes también se han registrado casos fatales, secuelas como la artritis grave e incapacitante (4) y el riesgo de compromiso neurológico en neonatos (5). La fiebre de chikungunya por transmisión perinatal o adquirida, tiene características similares a las del dengue en neonatos.

En algunas ocasiones, la infección por chikungunya puede afectar múltiples órganos y tener un desenlace fatal hasta en 37 % de los pacientes, según lo reportado en una serie de casos en Colombia (6).

En el estudio que nos ocupa (1), llama la atención que solo en uno de los casos se confirmó la infección concomitante de dengue y chikungunya mediante PCR en tiempo real. Consideramos que una PCR en tiempo real positiva para chikungunya y una IgM positiva para dengue no implican necesariamente la presencia de infección simultánea, pues se ha demostrado que la IgM puede ser positiva hasta tres meses después de la infección (probable infección reciente) (7), salvo en los pacientes con días de nacidos (cuatro pacientes de 4 a 16 días de nacidos en el estudio).

La infección concomitante puede presentarse, pero consideramos que debe determinarse con la mejor opción diagnóstica posible para detectar la aparición concurrente de los virus, es decir, la PCR en tiempo real (8,9). Esto cobra más importancia en el estudio de aquellos arbovirus con los que puede haber reacción cruzada, por ejemplo, entre el virus del dengue y el de zika, lo cual es de particular importancia en regiones con circulación simultánea de estos agentes patógenos (8,9).

Por ello, siempre debe descartarse la infección concomitante. Y, aunque el dengue no se reporta frecuentemente en el periodo neonatal, dadas las condiciones de riesgo comentadas debe ampliarse la vigilancia en este grupo etario.

El panorama no es mejor con la infección emergente de zika, la cual se ha relacionado con efectos neurológicos adversos en la población neonatal. El aumento de casos de microcefalia en Brasil asociado a la infección de zika durante el embarazo alertó sobre su posible actividad teratogénica. Este efecto no ha sido reportado en los casos de dengue o chikungunya (10) y, aunque parece haber un nexo epidemiológico entre microcefalia y zika, su patogenia no se ha aclarado totalmente y, hasta la fecha, no hay pruebas incontrovertibles sobre su implicación en esta condición. Está demostrada, en cambio, la presencia de ARN viral en muestras de líquido amniótico, lo cual genera el riesgo de infección fetal y de daño neurológico, incluida la microcefalia (11). Además del riesgo de malformaciones, el zika también implica un riesgo de infección perinatal, como sucede con el dengue (parto prematuro,

muerte fetal, bajo peso) y el chikungunya (encefalopatía) (12). El subdiagnóstico de estos dos virus en neonatos en nuestro país puede ser muy grave. Las inquietudes que han surgido en torno al zika suscitan preocupación sobre las eventuales consecuencias de la epidemia de chikungunya en este grupo poblacional. Según las publicaciones, hay mayor riesgo de compromiso neurológico en los niños, y se desconoce si las infecciones subclínicas o de poca gravedad tendrían alguna repercusión a largo plazo, por lo cual se requieren estudios a mayor escala y con seguimiento prospectivo complementario.

Atentamente,

Jorge L. Alvarado-Socorrás
Organización Latinoamericana para el Fomento de la Investigación en Salud (OLFIS),
Bucaramanga, Santander, Colombia; Unidad de Neonatología, Departamento de Pediatría, Fundación Cardiovascular de Colombia, Bucaramanga, Santander, Colombia

Fredi Alexander Diaz-Quijano
Organización Latinoamericana para el Fomento de la Investigación en Salud (OLFIS),
Bucaramanga, Santander, Colombia; Departamento de Epidemiología, Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil

Alfonso J. Rodríguez-Morales
Organización Latinoamericana para el Fomento de la Investigación en Salud (OLFIS),
Bucaramanga, Santander, Colombia; Grupo de Investigación Salud Pública e Infección, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Risaralda, Colombia

Referencias

1. Calvo EP, Coronel-Ruiz C, Velazco S, Velandia-Romero M, Castellanos JE. Diagnóstico diferencial de dengue y chikungunya en pacientes pediátricos. *Biomédica*. 2016;36 (Supl.2). <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i0.2982>
2. Zambrano B, San Martín JL. Epidemiology of dengue in Latin America. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2014;3:181-2. <http://dx.doi.org/10.1093/jpids/piu071>
3. Lozano-Fuentes S, Hayden MH, Welsh-Rodríguez C, Ochoa-Martínez C, Tapia-Santos B, Kobylinski KC, et al. The dengue virus mosquito vector *Aedes aegypti* at high elevation in México. *Am J Trop Med Hyg*. 2012;87:902-9. <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.2012.12-0244>
4. Alfaro-Tolosa P, Clouet-Huerta DE, Rodríguez-Morales AJ. Chikungunya, the emerging migratory rheumatism. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:510-2. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)70160-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)70160-X)
5. Gérardin P, Sampériz S, Ramful D, Boumahni B, Bintner M, Alessandri JL, et al. Neurocognitive outcome of children exposed to perinatal mother-to-child Chikungunya virus infection: The CHIMERE cohort study on Reunion Island. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e2996. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0002996>
6. Villamil-Gómez W, Alba-Silvera L, Menco-Ramos A, González-Vergara A, Molineros-Palacios T, Barrios-Corrales M, et al. Congenital Chikungunya virus infection in Sincelejo, Colombia: A case series. *J Trop Pediatr*. 2015;61:386-92. <http://dx.doi.org/10.1093/tropej/fmv051>
7. Nisalak A. Laboratory diagnosis of dengue virus infections. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2015;46 (Suppl.1):55-76.
8. Villamil-Gómez WE, González-Camargo O, Rodríguez-Ayubi J, Zapata-Serpa D, Rodríguez-Morales AJ. Dengue, chikungunya and Zika co-infection in a patient from Colombia. *J Infect Public Health*. 2016 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2015.12.002>
9. Villamil-Gómez WE, Rodríguez-Morales AJ. Reply: Dengue RT-PCR-Positive, Chikungunya IgM-Positive and Zika RT-PCR-Positive co-infection in a patient from Colombia. *J Infect Public Health*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2016.02.003>
10. Rodríguez-Morales AJ. Zika: The new arbovirus threat for Latin America. *J Infect Dev Ctries*. 2015;9:684-5. <http://dx.doi.org/10.3855/jidc.7230>
11. Oliveira Melo AS, Malingier G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Alves Sampaio S, Bispo de Filippis AM. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: Tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;47:6-7. <http://dx.doi.org/10.1002/uog.15831>
12. Besnard M, Lastere S, Teissier A, Cao-Lormeau VM, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill*. 2014;19:pii=20751. <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.13.20751>

Bogotá, 17 de marzo de 2016

Señores
Comité Editorial
Revista *Biomédica*
Bogotá

Respetados señores:

Hemos recibido los comentarios de Alvarado-Socorrás, et al., a nuestro artículo "Diagnóstico diferencial de dengue y chikungunya en pacientes pediátricos" publicado en el suplemento 1, volumen 36, de la revista *Biomédica*.

Agradecemos la lectura juiciosa del documento y compartimos su expresa preocupación por el subdiagnóstico de las arbovirosis que han venido afectando a la población colombiana en los últimos

años. Hemos revisado sus comentarios y frente a ello debemos aclarar que estamos de acuerdo con lo que los autores manifiestan: el mejor método para confirmar una infección o una infección concomitante es la detección molecular de los dos virus, prueba que hicimos en todas las muestras de los pacientes incluidos en el estudio (cuadro 2 del artículo). Además, en neonatos también es posible confirmar una infección aguda si la prueba de IgM es positiva (pacientes 371, 511 y 958-3 de nuestro estudio).

En los casos del niño de dos meses y en el de cuatro años, la definición de caso positivo para DENV es un poco más compleja pues, por ser habitantes de una zona endémica, podrían haberse infectado tiempo atrás y todavía tener títulos de IgM detectables (1). No obstante, dado que en los dos casos las pruebas de IgG fueron negativas, podía concluirse que se trataba de infecciones primarias y recientes. Si bien la prueba virológica para DENV fue negativa, la definición de estos dos casos como positivos para dengue con base en los resultados de las dos pruebas serológicas (IgM positiva e IgG negativa) era posible.

El resultado en la prueba serológica de referencia constituye la evidencia de la seroconversión o del aumento de los títulos de anticuerpos en muestras pareadas, pero esta condición es muy poco frecuente en nuestros servicios de salud. Por esta razón, el análisis de IgM en un 'monosero' es la variable operativa más frecuentemente usada

para confirmar casos, no solo en la vigilancia sino también en la investigación (2,3). Dadas las limitaciones para la interpretación de la IgM en dengue, esta es la herramienta más ampliamente utilizada, incluso para confirmar infecciones simultáneas de DENV y CHIKV (4).

Por último, reiteramos la urgencia de implementar un algoritmo de diagnóstico adecuado que permita la identificación del agente causante del síndrome febril para, así, fortalecer el manejo correcto del paciente y el control de la transmisión.

Atentamente,

Eliana Calvo T.

Referencias

1. **Castellanos JE, Coronel-Ruiz C.** El diagnóstico en dengue: un rompecabezas a resolver. *Rev Fac Med.* 2014;62:455-64. <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v62n4.45593>.
2. **Cordeiro MT, Silva AM, Brito CA, Nascimento EJ, Magalhaes MC, Guimaraes GF, et al.** Characterization of a dengue patient cohort in Recife, Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 2007;77:1128-34.
3. **Restrepo BN, Piedrahita LD, Agudelo IY, Marín K, Ramírez R.** Infección por dengue: una causa frecuente de síndrome febril en pacientes de Quibdó, Chocó, Colombia. *Biomédica.* 2015;35:131-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S0120-41572015000100016>.
4. **Taraphdar D, Sarkar A, Mukhopadhyay BB, Chatterjee S.** A comparative study of clinical features between monotypic and dual infection cases with Chikungunya virus and dengue virus in West Bengal, India. *Am J Trop Med Hyg.* 2012;86:720-3. <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.2012.11-0704>.