

Aspectos Clínicos y Epidemiológicos de la Infección por Virus Zika: Implicaciones de la Actual Epidemia en Colombia y América Latina

Clinical and Epidemiological Features of Zika Virus Infection:
Implications in the Current Epidemics in Colombia and Latin America

Alfonso J. Rodríguez-Morales^{*†‡}, Wilmer F. Acevedo^{*}, Wilmer E. Villamil-Gómez^{†§},
Juan Pablo Escalera-Antezana^{†||}

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

El Virus Zika (ZIKV) es un arbovirus del género de los Flavivirus en la familia Flaviviridae. A este grupo pertenecen otros de importancia clínica como son el virus del dengue (DENV), virus de la fiebre amarilla (YFV) y el virus del Nilo occidental (WNV). El ZIKV fue identificado por primera vez en monos Rhesus del bosque Zika, en Uganda, del cual recibió su nombre (1947) y posteriormente fue aislado en seres humanos en Nigeria (1954). La presentación clásica de la enfermedad consiste en síndrome febril leve, poliartralgias leves a moderadas, rash maculopapular, con o sin mialgias, y con o sin cefalea. Se ha asociado al desarrollo de alteraciones neurológicas y posiblemente malformaciones congénitas en la gestación. Los mosquitos *Aedes aegypti* son el vector principal pero otras especies y géneros podrían estar involucrados. El ZIKV fue una enfermedad desatendida por su limitado número de casos y bajo impacto clínico en comparación con otros arbovirus. Para 2016, la Organización Mundial de la Salud declaró al ZIKV como una emergencia de salud pública de importancia internacional. Su transmisión autóctona ha sido reportada en muchos países.

PALABRAS CLAVE

Zika, Arbovirus, Dengue, Chikungunya, *Aedes*, Colombia, América Latina.

ABSTRACT

Zika virus (ZIKV) is an arbovirus belonging to the genus Flavivirus in the family Flaviviridae. This group includes other clinically important viruses such as dengue virus (DENV), yellow fever virus (YFV) and West Nile virus (WNV). The ZIKV was first isolated in the Zika forest, Uganda, in rhesus monkeys (1947); and in humans in Nigeria (1954). The classic presentation of the disease is mild febrile syndrome, mild polyarthralgia, maculopapular rash, with or without myalgia, and with or without headache. It has been associated with the development of neurological disorders and possibly congenital malformations in pregnancy. *Aedes aegypti* mosquito is the main vector but other species and genres would be involved. The ZIKV was a disease unattended by its limited number of cases and under clinical impact

compared to other arboviruses. By 2016, the World Health Organization declared the ZIKV as a public health emergency of international concern. Autochthonous transmission has been reported in many countries and territories and is expected to continue to expand into new areas, demonstrating the fragility of health systems and deficit control for these vectors. This review describes the state of the art of ZIKV, and its main general aspects.

KEY WORDS

Zika, Arbovirus, Dengue, Chikungunya, *Aedes*, Colombia, Latin America.

INTRODUCCIÓN

La infección por virus Zika es una arbovirosis causada por un virus de la familia Flaviviridae (género Flavivirus)

^{*} Grupo de Investigación Salud Pública e Infección, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Risaralda, Colombia. [†] Comité de Zoonosis y Fiebres Hemorrágicas, Asociación Colombiana de Infectología – Red Colombiana de Colaboración en Zika (RECOLZIKA). [‡] Grupo de Investigación Enfermedades Infecciosas y Control de Infecciones, Hospital Universitario de Sinelgio, Sinelgio, Sucre, Colombia y SUE Caribe, Programa del Doctorado de Medicina Tropical, Universidad del Atlántico, Barranquilla, Colombia. [§] Tongji Hospital - Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, China. ^{||} Contacto: arodriguezm@utp.edu.co Recepción: 4-29-2016. Aceptación: 5-04-2016.

(arbovirus grupo B) que lleva dicho nombre por el bosque en el cual fue identificado inicialmente.^{1,2} Ello en la península de Entebe (al norte del lago Victoria, frontera con Tanzania), cerca de la carretera que va a la ciudad capital de Kampala, Uganda, en abril del año 1947, cuando fue encontrado en monos *rhesus*, que estaban siendo empleados como centinelas en la vigilancia de epizootias de fiebre amarilla en dicho país.^{1,3}

Su aislamiento fue hecho por segunda vez a nivel entomológico de un lote de mosquitos *Aedes africanus*, nueve meses después, en enero del año 1948, en el mismo bosque de Zika.^{1,3,4} Cuatro años más tarde (1952), fue identificado por primera vez en estudios serológicos en humanos llevados a cabo en Uganda y Nigeria. En dichos sujetos no se encontraron manifestaciones clínicas de la enfermedad.^{1,3}

Posteriormente (1954), se identificaron tres casos en los cuales se observó enfermedad en humanos, en Nigeria.⁵ En dicha época el diagnóstico de estos casos se realizó por pruebas inmunológicas como la fijación complemento y hemaglutinación, combinada con inoculación a roedores albinos suizos que servían como modelo animal de neuroinfección.^{1,3,5} El daño neurológico, en astroglia con destrucción de las células piriformes del cuerno de Ammon fue reportado casi dos décadas más tarde en otros estudios en modelos murinos.⁶ En un voluntario se experimentó con la inoculación del virus para evaluar sus efectos clínicos en 1956, encontrándose que el paciente no presentó síntomas sino hasta el día 3 posterior a la misma, cuando inició con una leve cefalea en la región frontal y que se irradió a la región occipital para posteriormente volverse generalizada. Tuvo aumento de la temperatura, 37,4°C (99,3°F), además malestar, que duraron 2 días. Al quinto día su temperatura alcanzó 38,1°C (100,5°F), con incremento en la severidad de la cefalea y el malestar, así como adicionándose náuseas y vértigo. Al séptimo día los síntomas habían desaparecido.⁷

En relación al vector, en estudios posteriores (desde 1956) se siguió identificando en una gran cantidad de *Ae. africanus* (>1300) el virus Zika.⁸ A pesar de ello, los principales vectores investigados en dos de los once brotes epidémicos en la década pasada son *Ae. albopictus* incriminado como vector primario en Gabón y *Ae. hensili* en el brote de la Isla Yap.⁹⁻¹¹ *Aedes aegypti* se ha implicado en la transmisión de la epidemia actual en las Américas.⁹ Sin embargo, otros posibles vectores, incluso de otros géneros, podría estar involucrados

(*Aedes*, *Mansonia*, *Anopheles* y quizá *Culex*).¹²⁻¹⁶

No obstante, evidencias recientes han indicado, por estudios de evolución molecular, que su origen en Uganda estuvo alrededor del año 1920, más probablemente entre 1892 y 1943.¹⁶

Es de notar, que en la misma familia Flaviviridae se encuentran también el virus del dengue (con sus cuatro serotipos) y el de la fiebre amarilla (género Flavivirus). A pesar de compartir mecanismos de transmisión y vectores (especies del género *Aedes*), el virus chikungunya pertenece a otro género Alfavirus (arbovirus grupo A), en la familia Togaviridae.^{2,16,17}

El virus Zika está envuelto en una cápside icosaédrica y su genoma es ARN monocatenario positivo no segmentado. Posee un único marco de lectura abierto (ORF por sus siglas en inglés) que codifica las proteínas estructurales C, M y E y las proteínas no estructurales encargadas de la replicación y el ensamble. Se han identificado variaciones en las cadenas virales en CS1 y CS2 relacionadas a la ciclación y replicación del genoma, que podría influir en la interacción con el huésped y patogenicidad del virus.¹⁸ Existen dos linajes de virus del Zika, el linaje africano y el linaje asiático.¹⁹⁻²² Los estudios realizados hasta el momento claramente muestran que en Latino América, a partir de muestras de Brasil, Surinam, Chile y Colombia, circula el linaje asiático.¹⁹⁻²²

Sobre su llegada a Brasil, punto a partir del cual se genera la actual epidemia que afecta a Colombia y América Latina, se han especulado varias teorías, que incluyen su introducción desde África durante la Copa Mundial de Fútbol FIFA 2014 así como también, la que finalmente ha sido aceptada como más probable, proveniente de la Polinesia Francesa como consecuencia de viajeros que llegaron de dicha zona, para otro evento deportivo, el campeonato de canotaje Va'a World Sprint, que se celebró también en 2014 en Río de Janeiro. En adición, también se postuló la hipótesis de que la Jornada Mundial de la Juventud y la visita del Papa Francisco en 2013, habrían traído consigo peregrinos portadores del virus.^{23,24}

Muy rápidamente el virus empezó a circular en Brasil, inicialmente en los estados de Sao Paulo, Bahía y Río Grande do Norte (mayo 2015).²⁵ Para junio 2015 se había extendido además a Río de Janeiro, Alagoas, Maranhao, Pará y Roraima. Durante ese mes se publicó un caso de un viajero italiano que había estado 12 días en Bahía (Salvador), a finales de marzo 2015 y regresó a Florencia donde fue atendido en la Unidad de

Enfermedades Infecciosas y Tropicales del Hospital Azienda, por presentar 4 días de rash o exantema ligeramente pruriginoso y confluyente, difuso, en cara, tronco, brazos y piernas, acompañado de fiebre (de hasta 38°C), conjuntivitis, debilidad generalizada y edema doloroso de ambas manos y pies.²⁶ Ello además genera la gran preocupación de posible transmisión autóctona de Zika en algunos países de Europa, incluido Italia,²⁷ que en el pasado han tenido dicha situación para el caso de chikungunya (Francia y España también).²⁸⁻³²

En octubre de 2015, el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia confirmó la presencia del virus de Zika en el territorio nacional, el cual fue introducido al país por un turista que arribó a Cartagena de Indias, departamento de Bolívar. En dicho momento se confirmaron nueve casos después de que el Instituto Nacional de Salud hiciera 98 pruebas en dicho departamento (13 en Cartagena y 85 en Turbaco).

La actual epidemia en América Latina está evidenciando las fragilidades de los sistemas de salud y el déficit en el control para estos vectores, como se venía observando para dengue y chikungunya.³³⁻³⁸

Epidemiología en las Américas y en Colombia

Un número limitado de casos de infección con el ZIKV fueron reportados en seres humanos en el África

subsahariana y el sudeste de Asia hasta el año 2007, cuando ocurrió un brote en la Isla Yap, Micronesia. Durante los años 2013 a 2014, se presentó una epidemia en la Polinesia Francesa, antes de extenderse a través del pacífico hacia Nueva Caledonia y las Islas Cook.¹⁷

Luego de su llegada a Brasil y posteriormente a Colombia, Surinam, Centro América y el Caribe, la enfermedad experimentó una rápida expansión mostrando su capacidad endémica en los países tropicales.^{17,34,39} Un aspecto importante a considerar, es que los casos en esta región son el origen de casos importados a Europa y Norte América, que se están ya reportando.^{26,40}

En la epidemiología, factores como el cambio climático^{25,41-44} parecen estar propiciando la transmisión, especialmente en Brasil,⁴³ pero también en países de Europa existe riesgo de transmisión autóctona como ha pasado con chikungunya y dengue.^{28,45-48}

Hasta el 28 de abril de 2016 se han reportado en las Américas, de acuerdo a cifras de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), un total de 264.058 casos (256.076 sospechosos y 7.982 confirmados por laboratorio).⁴⁹ De dicho total, 35,0% son de Brasil (92.421), 27,3% de Colombia (71.952), 11,9% de Venezuela (31.576), 7,4% de la isla de Martinica (19.412), 6,9% de Honduras (18.419), 4,3% de El Salvador (11.327), 1,5% de Surinam (4.043), entre 35 territorios de la región (Tabla 1).

Tabla 1. Número de casos de Zika acumulados por países de mayor tasa de incidencia acumulada calculada, región de las Américas, 2015-2016 (al 28 de abril de 2016), de acuerdo a la OPS.⁴⁹

Países	Casos			Población (2016)*	Tasa de Incidencia Acumulada
	Sospechosos	Confirmados	Total		
Surinam	3.516	527	4.043	548.000	737,77
Honduras	18.417	2	18.419	8.190.000	224,90
El Salvador	11.281	46	11.327	6.146.000	184,30
Colombia	68.660	3.292	71.952	48.654.000	147,89
Venezuela	31.224	352	31.576	31.519.000	100,18
Brasil	91.387	1.034	92.421	209.568.000	44,10
Haití	1.777	5	1.782	10.848.000	16,43
República Dominicana	1.674	73	1.747	10.649.000	16,41
Guatemala	915	261	1.176	16.673.000	7,05
Panamá	0	220	220	3.990.000	5,51
México	0	252	252	128.632.000	0,20

*Datos proyectados por Banco Mundial (<http://databank.worldbank.org/data/>)

Al calcular las tasas de incidencia, la más de ellas se observa en Surinam, con 737,77 casos/100.000 habitantes; seguida por Honduras, 224,9 casos/100.000 habitantes; El Salvador con 184,3 casos/100.000 habitantes; Colombia con 147,89 casos/100.000 habitantes; Venezuela con 100,18 casos/100.000 habitantes; y Brasil con 44,1 casos/100.000 habitantes, entre otros países (Tabla 1).

En Colombia, el Zika se ha extendido por todas las zonas urbanas y rurales que se encuentran por debajo de los 2.200 msnm (prácticamente decir que solo Bogotá, Manizales, Tunja y Pasto está fuera de riesgo), donde las especies circulantes *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*, principalmente, están presentes. Según el boletín de la semana epidemiológica número 16 (17 al 23 de abril de 2016) del Instituto Nacional de Salud (INS), se han reportado 75.187 casos en total, que pertenecen a la mayoría de las entidades territoriales de Colombia, de los cuales 3.752 casos fueron confirmados por laboratorio y 71.435 se consideran casos sospechosos por clínica (65.963 proceden de 385 municipios donde se han confirmado casos por laboratorio). La mayoría de los reportes son de los departamentos de Valle del Cauca, Norte de Santander, Huila, Tolima, Cundinamarca y Santander. En las gestantes, un total de 11.306 casos fueron reportados hasta la fecha, de los cuales 2.008 han sido confirmados por laboratorio.

Patogénesis

El virus de Zika infecta las células dendríticas cerca del sitio de la inoculación y luego se disemina a los ganglios linfáticos y el torrente sanguíneo, quizá en forma parecida a como ocurre en chikungunya.^{9,34,39,50-54} La replicación viral se produce en el citoplasma celular. Se han encontrado antígenos del virus en los núcleos de células infectadas. El 35% de las infecciones de Zika son asintomáticas, y el 65% producen signos. Sin embargo, estas cifras tendrán que ser mejor definidas a raíz de las investigaciones actuales sobre la enfermedad.^{9,39,50-55}

Cuando un mosquito no infectado del género *Aedes* pica a un paciente infectado, ingiere una comida de sangre que contiene virus Zika. Como en el caso de otros virus del género Flavivirus, Zika probablemente se replica en el epitelio del intestino medio y posteriormente, en las células de la glándula salival. Después de un período de incubación extrínseca de 5 a 10 días, el virus se puede encontrar en la saliva del mosquito que entonces puede ser infectante para

seres humanos susceptibles no infectados.^{9,39,50-55}

Por otra parte, el virus probablemente se puede transmitir verticalmente, en forma transovárica, como se ha observado en otros flavivirus.^{9,39,50-55} Cuando el mosquito tiene en su saliva Zika y este es inoculado en la piel humana, el virus puede infectar a los queratinocitos epidérmicos, fibroblastos de la piel en la capa subcutánea y las células de Langerhans.^{9,39,50-55} Los queratinocitos y fibroblastos contienen AXL, TYRO3 y TIMING-1, que puede servir como factores de unión o receptores para Zika. Las células de Langerhans contienen DC-SIGN, que puede también servir como un receptor para la entrada del virus. La infección primaria por virus de Zika en fibroblastos de la piel se asocia con la regulación positiva en la expresión de TLR3-ARNm y una mejor transcripción de RIG-I y MDA5, que son factores conocidos en las respuestas inmunes innatas a la infección por virus ARN. Esto es seguido por un aumento de la expresión de interferón alfa y beta, y sus vías de activación inmune. Ambos tipos de interferones I y II pueden suprimir la carga viral de células infectadas. Por otra parte, Zika es capaz de aumentar su replicación por la inducción de la autofagia en células huésped.^{9,39,50-55}

Por lo tanto, los inhibidores de la autofagia pueden disminuir la carga viral de células infectadas. Después de la replicación en estas células en el tejido local y los ganglios linfáticos regionales el virus alcanza el torrente sanguíneo. El virus entonces se puede difundir a partir de los vasos linfáticos para llegar a otros órganos y tejidos, incluyendo el sistema nervioso central, músculos esqueléticos, miocardio, y en forma transplacentaria al feto, entre otros posibles tejidos. Además con la posible persistencia en el tiempo del virus.^{9,39,50-55} La infección por Zika en ratones lactantes se ha demostrado altamente neurotrópico desde hace mucho tiempo. Los cerebros de los ratones lactantes infectados han mostrado degeneración neuronal, infiltración celular y compromiso en el cerebro asociado a la replicación del virus. También está presente en neuronas con influencia de la hormona liberadora de gonadotropina, que a su vez puede afectar a la supervivencia neuronal y la migración. Al parecer el virus puede persistir hasta 159 días después de la inoculación intracerebral en macacos rhesus.^{9,39,50-55} El neurotropismo y la persistencia de Zika puede por lo tanto parcialmente explicar lo que se está empezando a observar de la microcefalia y las complicaciones neurológicas predominantemente

y anomalías fetales en esta sospecha de entidad que podría denominarse síndrome de infección congénita por virus Zika.^{56,57}

Aspectos clínicos

La infección por virus Zika plantea un particular reto para el personal de salud y en particular para el médico que debe enfrentarse al diagnóstico de los síndromes febriles y exantemáticos,^{52,58} que tienden a solaparse entre múltiples enfermedades infecciosas y tropicales que tienen su patrón de ocurrencia en diferentes zonas geográficas de los países afectados.^{25,36} En el caso de Colombia, y en general de América Latina, particularmente con el diagnóstico diferencial de dengue y chikungunya, entre otras condiciones como malaria,^{34,59} leptospirosis,^{60,61} sarampión, entre otras, y donde además tenemos la posible ocurrencia de coinfecciones.^{62,63}

El cuadro clínico, entonces, es complejo para el médico en los servicios de urgencias. El Zika, como el dengue y el chikungunya, tienen un período de incubación similar, de 3-12 días,^{39,64} pero generalmente parece durar menos de 5 días, luego de lo cual, en aquellos pacientes que presentan síntomas (25-75%), de acuerdo a la definición de caso clínico van a presentar exantema (habitualmente pruriginoso, en extremidades y tronco generalmente), con elevación de la temperatura corporal axilar mayor de 37,2°C y uno o más de los siguientes síntomas que no se explican por otras condiciones médicas: conjuntivitis no purulenta o hiperemia conjuntival, prurito, artralgias, mialgias, cefalea o malestar general. Sin embargo, los

pacientes pueden presentarse con condiciones de base o comorbilidades, que podrían potencialmente ser un riesgo para una evolución diferente a la leve a moderada,⁶⁵ y de hecho son considerados si las tienen, un grupo de riesgo, en adición a aquellos que sin tenerlas se encuentran en alguno de los siguientes grupos poblacionales: neonatos, lactantes, mujeres embarazadas y ancianos (de 65 años y más).⁶⁶

Es importante mencionar el patrón de dichos hallazgos clínicos y sus principales características en la infección por Zika (Tabla 2).

Fiebre. Con relación a ésta, tiene por característica ser más bien febrícula.^{67,68} En el caso de las embarazadas, es incluso no percibida por las pacientes y éstas pueden manifestar que no han tenido fiebre en su historia natural.^{25,36,69} Ello es porque la temperatura se incrementa muy discretamente (37,2-37,6°C). Tiene patrón continuo y puede durar de 24 a 72 horas. Por ello, y especialmente en mujeres embarazadas,⁷⁰ su ausencia no descarta que el paciente no tenga Zika. En este contexto, es entonces recomendable que a todo paciente se le cuantifique la temperatura, en especial, tanto a nivel oral como axilar, por 5 minutos.

Rash o exantema. Es un exantema maculopapular, rojo y blanco, acompañado de prurito y que puede empezar en miembros superiores e inferiores y que posteriormente se disemina, hacia tórax y abdomen y se generaliza.^{25,36,69,71} El rash puede empezar también en cara y generalizarse a todo el cuerpo.⁷² En cuanto a su duración, puede ir de 24 a 48 horas. En el caso especialmente de las mujeres embarazadas puede ser la única manifestación clínica.^{70,73} Al examen

Tabla 2. Comparación de síntomas entre DEN, CHIK y Zika. Modificado de los y Rodríguez-Morales.^{17,25}

Síntomas	Dengue	Chikungunya	Zika
Fiebre	++++	+++	+++
Mialgia/artralgia	+++	++++	++
Edema de extremidades	0	0	++
Rash maculopapular	++	++	+++
Dolor retro-orbital	++	+	++
Conjuntivitis	0	+	+++
Linfadenopatías	++	++	+
Hepatomegalia	0	+++	0
Leucopenia/trombocitopenia	+++	+++	0

físico puede observarse el signo de Pastia (o signo de Thompson), que se caracteriza porque a la digitopresión el lugar se torna blanco y posteriormente recupera su color. En algunos pacientes el prurito es muy intenso y amerita tratamiento inmediato.

Conjuntivitis. La conjuntivitis es similar a otras de etiología viral, es decir, no purulenta acompañada de prurito, con hiperemia conjuntival que puede ser leve, moderada o severa, con inyección conjuntival y puede presentarse edema bipalpebral.^{10,63,74,75} Es importante mencionar que los pacientes podrían presentar hiperemia leve de la conjuntiva y esta no se comportaría como una verdadera conjuntivitis, por lo cual debe evaluarse cuidadosamente. Su duración suele ser de 24 a 72 horas. Aun cuando no se ha reportado en población adulta, en neonatos y lactantes se han descrito diferentes alteraciones en el fondo de ojo que incluyen hipoplasia del disco óptico, atrofia coriorretinal, alteraciones de la pigmentación macular, cicatrices coriorretinales perimaculares, atrofia macular, entre otras.^{76,78}

Artralgia. El virus Zika está incluido entre los llamados virus artritogénicos o capaces de producir artralgia.¹⁰ Sin embargo, este síntoma es muy leve, no es incapacitante (como puede serlo en chikungunya),^{33,35,37,79-83} pudiendo ser monoarticular. En chikungunya es poliarticular llegando a imposibilitar al paciente para coger los objetos.³⁵ Muchos pacientes con Zika pueden no presentar artralgia. En algunos casos este hallazgo se acompaña de edema de miembros inferiores, especialmente en mujeres embarazadas.^{70,73,84-86} La artralgia suele durar menos de 48 horas, pero puede durar hasta 10 días, mejorar y luego reactivarse el dolor. En cuanto a su localización, afectan generalmente articulaciones de las manos y pies. Se puede presentar mialgia leve, especialmente en miembros inferiores.⁶⁸

Cefalea. Suele ser generalizada. A diferencia de lo que ocurre en el dengue, no se presenta dolor retro-ocular. Sin embargo, como es de esperar, en pacientes con coinfección con dengue, puede observarse.⁶³

Parálisis faciales. Unos de los síntomas muy importantes que puede presentar el paciente, es el adormecimiento de la cara, con embotamiento de la lengua.⁸⁷ Cuando se le pide al paciente que mire la luz sin mover la cabeza, es incapaz de arrugar la frente. Cuando se le pide al paciente que cierre los ojos este también es incapaz de hacerlo. Pueden llegar a ser incapaces de mostrar los dientes. En algunos

puede haber desviación de la comisura labial al lado contralateral. Estos hallazgos hacen pensar en general de parálisis facial. Por lo general acompaña al paciente que presenta una debilidad de las piernas. Antes de presentarse esta debilidad, el paciente manifiesta adormecimiento de las manos y luego debilidad de las piernas. Por lo general ocurre al cuarto día de la historia natural de la enfermedad. Al valorar los reflejos osteotendinosos, pueden estar ausentes y de igual forma el reflejo patelar, de manera bilateral.

Linfadenopatías. Las linfadenopatías se puede presentar a nivel retro auricular y de la cadena cervical posterior.^{68,71} Este hallazgo es infrecuente en chikungunya.²⁵ Es de notar que estos pacientes no suelen presentar leucopenia ni trombocitopenia.²⁵ Recientemente se ha reportado un caso con éste último hallazgo y hemorragias subcutáneas.⁸⁸

En general, una recomendación de interés para el clínico es establecer los diagnósticos diferenciales en el paciente febril basados en la epidemiología de lugar donde estuvo el paciente, pero también desde punto de vista sindromático: exantemático, hemorrágico, respiratorio, icterico, adenopático (con o sin hepato o esplenomegalia) e inespecífico (Tabla 3).^{58,68}

Transmisión del virus

EL ZIKV se transmite a los humanos principalmente por picadura de mosquitos infectados del género *Aedes*: *Aedes aegypti* en regiones tropicales y *Aedes albopictus* en regiones tropicales y subtropicales.⁵² No obstante, es probable que el virus pueda ser transmitido por otras especies del mismo género o de géneros diferentes como *Anopheles*, *Mansonia* y *Culex*.^{51-53,55,89-102} El virus se ha detectado en sangre, saliva, líquido cefalorraquídeo, orina, semen, líquido amniótico y leche materna.^{51,53,55,89-102} Sobre este punto, pese a ello, no se ha evidenciado aún en transmisión y la recomendación (a febrero 2016), es lactar.⁸⁹ Sin embargo, se han reportado casos de contagio por esta vía ocasionados por otros arbovirus como el DENV.¹⁰³

La transmisión materno-fetal es resultado de la infección intrauterina e infección intraparto.^{51,73,89,96,102,104}

El virus ZIKV también puede adquirirse por medio de transmisión sexual,^{100,101} transfusiones sanguíneas y trasplantes de órganos o tejidos.⁵²

Diagnóstico clínico y de laboratorio

Aunado a la sospecha clínica de la enfermedad


basado en lo anterior, en los llamados grupos de riesgo, previamente definidos, a nivel nacional se debe realizar diagnóstico de laboratorio, el cual se lleva a cabo a través de técnicas de biología molecular como la reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (RT-PCR).^{25,36,66} Ello se basa en la historia natural de la enfermedad, donde en aquellos pacientes que presentan síntomas, al cabo de 4-5 días (hasta 12 días) posterior a la picadura del mosquito o exposición (período de incubación),^{39,64} el ARN del virus se va a poder detectar en sangre (viremia). La viremia se mantiene considerablemente durante los primeros 4 días y empieza a caer hasta el día 7°, luego de cual no hay ya viremia. Este período de tiempo es fundamental para la toma de la muestra que pretenda hacer diagnóstico

con RT-PCR.^{39,64}

En adición a los grupos de riesgo, en Colombia, se adicionan como grupos en los cuales se debe hacer diagnóstico de laboratorio: población general procedente del extranjero o de municipios sin transmisión confirmada de Zika (zonas a una altitud menor a 2.200 msnm), siempre que tenga cumplimiento de la definición clínica, previamente mencionada.

Infelizmente, a febrero 2016, no existen disponibles en Colombia y muchos otros países⁶⁸ pruebas serológicas que permitan identificar la presencia de anticuerpos específicos, como la IgM, que al parecer empieza a aparecer del 4° al 7° de la infección hasta aproximadamente 2-3 semanas, y la IgG, que al parecer aumentaría en títulos después de 2 semanas.

Tabla 3. Comparación de hallazgos de mayor frecuencia con otras enfermedades infecciosas, por aproximación sindrómica y considerando su epidemiología. Modificado a partir de Cortés et al.⁵⁸

Epidemiología	Infección	Síndrome					
		Exantema	Hemorragia	Respiratorio	Ictericia	Adenopatías	Inespecífico
Predominio urbano 	Dengue	+	+	-	-	-	+
	Chikungunya	+	-	-	-	-	+
	Sarampión	+	-	-	-	-	-
	Rubeola	+	-	-	-	-	-
	Sífilis	+	-	-	-	-	-
	VIH	+	-	-	-	-	-
	Zika	+	-	-	-	+	+
	Virus Epstein-Barr	-	-	-	+	+	-
	Influenza	-	-	+	-	-	-
	Virus Sincitial Respiratorio	-	-	+	-	-	-
	Metapneumovirus	-	-	+	-	-	-
	Hepatitis A y B	-	-	-	+	-	-
	CMV	-	-	-	+	+	-
	Toxoplasma	-	-	-	-	+	-
	Leptospirosis	+	+	+	+	-	-
	Hepatitis E	-	-	-	+	-	-
	Rickettsiosis	+	+	+	-	-	-
	Fiebre tifoidea y paratifoidea	-	-	+	+	+	+
	Hantavirus	-	-	+	-	-	-
	Fiebre amarilla	-	+	-	+	-	-
Predominio rural	Malaria	-	+	-	+	+	+

Complicaciones frecuentes

La tasa de letalidad por la enfermedad esperada es baja y la presentación de formas clínicas graves es poco común, si bien posible en pacientes con factores de riesgo (aún por definirse) o comorbilidades.¹⁰⁵ La infección por ZIKV se ha asociado con las complicaciones en forma inespecífica aún.

Malformaciones congénitas

Durante los últimos meses, la infección por virus Zika a nivel congénito se ha vinculado con una serie de malformaciones congénitas, que incluyen principalmente a la microcefalia. Esta relación posee una sospecha fuerte aún no probada científicamente, ya que su etiología es de origen multifactorial. Se define la microcefalia como el perímetro cefálico (PC) < de 2 DE (desviaciones estándar) por debajo de la media de acuerdo a la edad, género y datos poblacionales. Se define la microcefalia severa como el PC < de 3 DE por debajo de la media de acuerdo a la edad, género y datos poblacionales.^{51,96,102,104,106} No todos los embarazos expuestos al ZIKV tendrán esta afectación. Pero en todo caso, es crítico realizar una buena medición del PC con el fin de garantizar que no se tenga microcefalia. Adicionalmente, se han reportado pérdidas fetales, alteraciones a nivel oftalmológico, calcificaciones intracraneales, ventriculomegalia y defectos de la médula espinal en el feto.^{51,96,102,104,107} La medición del perímetro cefálico es un método rápido y no invasivo para determinar si el tamaño de la cabeza del bebé es demasiado grande (macrocefalia) o demasiado pequeña (microcefalia). Cuando se compara con las curvas de crecimiento normativas, las mediciones de serie de PC son extremadamente significativas en el monitoreo de la salud infantil. La herramienta más barata y rápida disponible para evaluar el desarrollo del sistema nervioso central e identificar los recién nacidos con riesgo de presentar trastornos del neurodesarrollo.¹⁰⁸ Otras alteraciones incluyen hydrops fetalis, hidrocefalia, agenesia y disgenesia del cuerpo calloso y del vermis cerebelar, entre otras que incluso abarcan hasta la médula espinal.¹⁰⁴

Es importante además considerar que en el diagnóstico diferencial existen múltiples factores asociados a microcefalia, infecciosos y no infecciosos. Entre los infecciosos por ejemplo el TORCH: sífilis, toxoplasmosis, rubeola, citomegalovirus, virus

herpes 1 y 2, así como también debe descartarse VIH, hepatitis B, malaria, dengue y chikungunya.^{34,37,51} Entre las no infecciosas, los factores genéticos y metabólicos deben ser objeto de evaluación.^{37,51}

Síndrome de guillain-barré (SGB)

Ocurre por una respuesta autoinmunitaria que conlleva a procesos inflamatorios en los nervios y produce debilidad o parálisis muscular. Generalmente al cuarto día de iniciado la enfermedad, y es un Guillain Barre atípico, que puede manifestarse con unas parestesias en las extremidades. Es una patología que puede ser inducida posterior a la infección especialmente por ciertos virus y bacterias, entre otros microorganismos. En lugares donde se han incrementado los reportes de infección por ZIKV, se ha observado un aumento proporcional en la incidencia de esta patología.^{87,109} Estudios muy recientes han establecido vínculos muy fuertes en un estudio de casos y controles donde la ocurrencia previa de infección por virus Zika (demostrada serológicamente) se asoció con el SGB en una magnitud de un *odds ratio* (OR) de 59,7 (IC95% 10,4 – ∞).^{110,111}

Los casos de síndrome de Guillain-Barré asociados a infección por Zika corresponden con el fenotipo de neuropatía axonal motora aguda (AMAN), en el cual se ha postulado que es debido a anticuerpos anti-glicolípidos. Sin embargo, no se ha encontrado el patrón esperado de anticuerpos, ni tampoco aún evidencia de mimetismo molecular entre el virus Zika antígenos y los anticuerpos anti-glicolípidos que podría inducir una respuesta autoinmune. Por lo tanto, se postulan métodos diferentes de la patogénesis. Es evidente que necesitamos una mejor comprensión de la patogénesis de esta enfermedad y se requieren urgentemente estudios al respecto en el contexto de la actual epidemia.^{87,110,111}

Otras complicaciones

Se reportó un desenlace fatal en una paciente diagnosticada con enfermedad de células falciformes, quien presentó infección por ZIKV en el departamento del Atlántico, Colombia.¹⁰⁵ Por esta razón, se propone que la infección por el virus Zika tenga peor pronóstico cuando hay patologías de base.¹⁰⁵ Posterior a ello, existe un reporte adicional de

cuatro muertes donde los pacientes tenían patologías de base (leucemias, diabetes e hipertensión arterial) y fallecieron con infección por ZIKV confirmada también por RT-PCR.¹¹² Las coinfecciones se han observado entre DENV y CHIKV y es posible que también ocurra con ZIKV. Adicionalmente, se ha reportado en un caso clínico de coinfección entre estos tres arbovirus en un mismo paciente. Debido a las características clínicas similares entre estos agentes y a la falta de aplicación de pruebas diagnósticas, los casos de coinfecciones son difícilmente identificados.^{52,53,63}

Consideraciones adicionales sobre los efectos en el embarazo

Las posibles vías de transmisión perinatal son: a) transplacentaria, b) durante el parto, y c) posiblemente durante la lactancia (aunque este mecanismo aún está por investigarse en detalle pues no hay evidencia contundente). Los sueros de las madres que eran RT-PCR positivos dentro de los dos días posteriores al parto y los de sus recién nacidos dentro de los cuatro días posteriores al nacimiento fueron positivos en un estudio de la Polinesia Francesa. La observación que la madre había mostrado una erupción dos días antes del parto en dicho estudio se confirmó por RT-PCR para ZIKV dos días después del parto sugiriendo que ella era virémica antes y durante el parto. Como no hay datos firmes sobre el tiempo necesaria para que ZIKV pueda ser detectable por RT-PCR en suero después de la exposición, la observación de que ZIKV era detectable ya en tres y cuatro días después del parto en los recién nacidos no proporciona pruebas de la transmisión transplacentaria en dicho estudio.^{89,103}

La detección del ARN del ZIKV por PCR en la leche materna del mismo estudio plantea la interrogante de la posible transmisión mediante la lactancia materna. El hecho de que replicativamente el ZIKV no se encontró en la leche materna sugiere a esta ruta como poco probable. El hallazgo de que en el suero de los recién nacido la RT-PCR fue positiva el día de inicio de la lactancia materna sugiere como poco probable esta vía de infección. La carga viral de ZIKV se reportó en dos muestras de leche materna ($2,9 \times 10^4$ y 205×10^4 copias / ml) las cuales fueron superiores a la carga de ARN de DENV, donde se informó en un caso sospechoso de DENV transmisión de la leche materna ($> 0,01 \times 10^4$ y $> 0,1 \times 10^4$ copias / ml) en Nueva Caledonia

en 2012. Basado en ello se puede resumir que el virus está en leche pero ello no implica necesariamente transmisión.^{89,103}

Perspectivas

Como se ha planteado previamente, y de hecho la OPS está actualmente indagando en una encuesta a investigadores, sobre Zika una clara necesidad es la de conocimiento, de información de investigación.⁵³ Se debe fomentar la investigación a todo nivel, desde los aspectos básicos, virológicos, entomológicos, moleculares, epidemiológicos, sociales, hasta lo más detallado en cuanto a su clínica, diagnóstico y abordaje terapéutico, entre otras cosas. En lo inmediato, deben seguirse los lineamientos nacionales en tal sentido, pero también tener presente que los tres arbovirus están circulando simultáneamente en el territorio colombiano, y que el trabajo conjunto es para dengue, chikungunya y Zika en muchos aspectos, donde el mejorar el control vectorial es clave para estas enfermedades.³⁸

Entre otras cosas, en los departamentos afectados deben hacer no solamente la debida vigilancia, sino también analizar en profundidad el comportamiento epidemiológico, con herramientas como los sistemas de información geográfica (SIG) para estudiar su distribución espacial en detalle, como se está realizando en Norte de Santander, Santander, Tolima y La Guajira, entre otros.¹¹³⁻¹¹⁵

Otro punto a tener en cuenta es que el diagnóstico diferencial no solamente debe hacerse con dengue y chikungunya, sino también con otras entidades infecciosas como leptospirosis, malaria, rickettsiosis, estreptococosis del grupo A, rubeola, sarampión, parvovirus. Ello, puede fortalecerse con un buen interrogatorio, que incluya entre otras cosas preguntar sobre visitas a áreas endémicas.¹¹⁶

CONCLUSIONES

En resumen, la infección por virus Zika, plantea un gran reto epidemiológico, clínico, diagnóstico y terapéutico en Colombia y en América Latina. Es una enfermedad de considerable transmisibilidad por vía vectorial, pero además teniendo otras vías de contagio. Donde además aún no se conocen todos los mecanismos patogénicos, y es de especial importancia

que solo el diagnóstico molecular es de confianza, no así el inmunológico. Por ende, esta enfermedad requiere mayor investigación de todo tipo para poder lograr un control apropiado de la misma. Siempre teniendo en cuenta las complicaciones que puedan tener los pacientes, por ejemplo, neonatos con microcefalia, la mujer embarazada y en los adultos el síndrome de Guillain-Barré, para brindarles una atención integrada, tendiente a disminuir el impacto de esta enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Dick GW, Kitchen SF, Haddow AJ.** Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1952;46:509-20.
- Sanchez-Duque JA, Orozco-Hernandez JP, Rodriguez-Morales AJ.** Rheumatic Manifestations in Patients with Chikungunya Infection: Comment on the Article by Arroyo-Avila and Vila. *P R Health Sci J.* 2015;34:231-2.
- Dick GW.** Zika virus. II. Pathogenicity and physical properties. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1952;46:521-34.
- Boorman JP, Porterfield JS.** A simple technique for infection of mosquitoes with viruses; transmission of Zika virus. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1956;50:238-42.
- Macnamara FN.** Zika virus: a report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1954;48:139-45.
- Bell TM, Field EJ, Narang HK.** Zika virus infection of the central nervous system of mice. *Arch Gesamte Virusforsch.* 1971;35:183-93.
- Bearcroft WG.** Zika virus infection experimentally induced in a human volunteer. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1956;50:442-8.
- Weinbren MP, Williams MC.** Zika virus: further isolations in the Zika area, and some studies on the strains isolated. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1958;52:263-8.
- Christofferson RC.** Zika Virus Emergence and Expansion: Lessons Learned from Dengue and Chikungunya May Not Provide All the Answers. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2016.
- Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, et al.** Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *New Engl J Med.* 2009;360:2536-43.
- Grard G, Caron M, Mombo IM, Nkoghe D, Ondo SM, Jiolle D, et al.** Zika virus in Gabon (Central Africa)-2007: a new threat from *Aedes albopictus*? *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8:e2681.
- Diagne CT, Diallo D, Faye O, Ba Y, Faye O, Gaye Y, et al.** Potential of selected Senegalese *Aedes* spp. mosquitoes (Diptera: Culicidae) to transmit Zika virus. *BMC Infect. Dis.* 2015;15:492.
- Diallo D, Sall AA, Diagne CT, Faye O, Faye O, Ba Y, et al.** Zika virus emergence in mosquitoes in southeastern Senegal, 2011. *PLoS one* 2014;9:e109442.
- Faye O, Faye O, Diallo D, Diallo M, Weidmann M, Sall AA.** Quantitative real-time PCR detection of Zika virus and evaluation with field-caught mosquitoes. *J Virol.* 2013;10:311.
- Faye O, Faye O, Dupressoir A, Weidmann M, Ndiaye M, Alpha Sall A.** One-step RT-PCR for detection of Zika virus. *J Clin Virol.* 2008;43:96-101.
- Faye O, Freire CC, Iamarino A, Faye O, Oliveira JV, Diallo M, et al.** Molecular evolution of Zika virus during its emergence in the 20(th) century. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8:e2636.
- Ioos S, Mallet HP, Leparac Goffart I, Gauthier V, Cardoso T, Herida M.** Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med Mal Infect.* 2014;44:302-7.
- Gatherer D, Kohl A.** Zika virus: a previously slow pandemic spreads rapidly through the Americas. *J Gen Virol.* 2016;97:269-73.
- Calvet G, Aguiar RS, Melo AS, Sampaio SA, Filippis I, Fabri A, et al.** Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *Lancet Infect Dis.* 2016; doi: 10.1016/S1473-3099(16)00095-5.
- Enfissi A, Codrington J, Roosblad J, Kazanji M, Rousset D.** Zika virus genome from the Americas. *Lancet.* 2016;387:227-8.
- Tognarelli J, Ulloa S, Villagra E, Melo MM, Koopmans MP, Reusken CB.** A report on the outbreak of Zika virus on Easter Island, South Pacific, 2014. *Arch Virol.* 2016;161:665-8.
- Erwin C, Margaret P-G, Pedro JB, Jorge EO, Matthew TA.** Detection of Autochthonous Zika Virus Transmission in Sincelejo, Colombia. *Emerg Infect Dis.* 2016;22.
- Salvador FS, Fujita DM.** Entry routes for Zika virus in Brazil after 2014 world cup: New possibilities. *Travel Med Infect Dis.* 2016;14:49-51.
- Musso D.** Zika Virus Transmission from French Polynesia to Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2015;21:1887.
- Quintero-Herrera LL, Ramirez-Jaramillo V, Bernal-Gutierrez S, Luna SG, Arellanos DS, Mendoza TN, et al.** Potential impact of cli-

- matic variability on the epidemiology of dengue in Risaralda, Colombia, 2010-2011. *J infect public health*. 2015;8:291-7.
26. **Zammarchi L, Tappe D, Fortuna C, Remoli ME, Günther S, Venturi G, et al.** Zika virus infection in a traveller returning to Europe from Brazil. *Euro Surveill*. 2015;20.
27. **Seyler T, Rizzo C, Finarelli AC, Mattivi A, Po C, Macini P, et al.** Autochthonous chikungunya virus transmission may have occurred in Bologna, Italy, during the summer 2007 outbreak. *Euro Surveill*. 2008;13.
28. **Roiz D, Bousses P, Simard F, Paupy C, Fontenille D.** Autochthonous Chikungunya Transmission and Extreme Climate Events in Southern France. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9:e0003854.
29. **Outbreak news.** Chikungunya, Spain. *Wkly Epidemiol Rec*. 2015;90:409.
30. **Richi Alberti P, Steiner M, Illera Martin O, Alcocer Amores P, Cobo Ibanez T, Munoz Fernandez S.** Imported chikungunya fever in Madrid. *Reumatologia Clin*. doi: 10.1016/j.reuma.2015.08.001
31. **Tomasello D, Schlagenhauf P.** Chikungunya and dengue autochthonous cases in Europe, 2007-2012. *Travel Med Infect Dis*. 2013;11:274-84.
32. **Valerio L, Roure S, Rivas GF, Ballesteros AL, Ruiz J, Moreno N. et al.** Arboviral infections diagnosed in a European area colonized by *Aedes albopictus* (2009-2013, Catalonia, Spain). *Travel Med Infect Dis*. 2015;13:415-21.
33. **Alfaro-Tolosa P, Clouet-Huerta DE, Rodriguez-Morales AJ.** Chikungunya, the emerging migratory rheumatism. *Lancet Infect Dis* 2015;15:510-2.
34. **Rodriguez-Morales AJ.** Zika: the new arbovirus threat for Latin America. *J Infect Dev Ctries*. 2015;9:684-5.
35. **Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Villamil-Gomez W, Paniz-Mondolfi AE.** How many patients with post-chikungunya chronic inflammatory rheumatism can we expect in the new endemic areas of Latin America? *Reumathol Int*. 2015;35:2091-4.
36. **Rodriguez-Morales AJ, Paniz-Mondolfi AE.** Venezuela: far from the path to dengue and chikungunya control. *J Clin Virol*. 2015;66:60-1.
37. **Rodriguez-Morales AJ, Villamil-Gomez W, Merlano-Espinosa M, Simone-Kleber L.** Post-chikungunya chronic arthralgia: a first retrospective follow-up study of 39 cases in Colombia. *Clin Reumatol* 2015; 35:831-2
38. **Castellanos JE.** Zika, evidencia de la derrota en la batalla contra *Aedes aegypti*. *Biomedica*. 2016;36:5-9.
39. **Basarab M, Bowman C, Aarons EJ, Cropley I.** Zika virus. *BMJ*. 2016;352:i1049.
40. **Cao-Lormeau VM, Musso D.** Emerging arboviruses in the Pacific. *Lancet*. 2014;384:1571-2.
41. **Herrera-Martinez AD, Rodriguez-Morales AJ.** Potential influence of climate variability on dengue incidence registered in a western pediatric Hospital of Venezuela. *Trop Biomed*. 2010;27:280-6.
42. **Mattar S, Morales V, Cassab A, Rodriguez-Morales AJ.** Effect of climate variables on dengue incidence in a tropical Caribbean municipality of Colombia, Cerete, 2003-2008. *Int J Infect Dis*. 2013;17:e358-9.
43. **Paz S, Semenza JC.** El Nino and climate change-contributing factors in the dispersal of Zika virus in the Americas? *Lancet*. 2016;387:745.
44. **Zambrano LI, Sevilla C, Reyes-Garcia SZ, Sierra M, Kafati R, Rodriguez-Morales AJ, et al.** Potential impacts of climate variability on dengue hemorrhagic fever in Honduras, 2010. *Trop Biomed*. 2012;29:499-507.
45. **Fischer D, Thomas SM, Suk JE, Sudre B, Hess A, Tjaden NB, et al.** Climate change effects on Chikungunya transmission in Europe: geospatial analysis of vector's climatic suitability and virus' temperature requirements. *Int J Health Geogr*. 2013;12:51.
46. **Bouzid M, Colon-Gonzalez FJ, Lung T, Lake IR, Hunter PR.** Climate change and the emergence of vector-borne diseases in Europe: case study of dengue fever. *BMC Public Health*. 2014;14:781.
47. **Campbell LP, Luther C, Moo-Llanes D, Ramsey JM, Danis-Lozano R, Peterson AT.** Climate change influences on global distributions of dengue and chikungunya virus vectors. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2015; 370. doi: 10.1098/rstb.2014.0135.
48. **Lindgren E.** [Return of malaria, outbreaks of dengue fever. Possible health effects of climate changes in Europe, according to the WHO]. *Lakartidningen*. 2000;97:1840, 3-4.
49. **Cumulative cases - Zika - February 25, 2016.** PAHO, 2016. (Accessed Feb 29, 2016), available online at: <http://goo.gl/ycPihp>
50. **Chan JF, Choi GK, Yip CC, Cheng VC, Yuen KY.** Zika fever and congenital Zika syndrome: An unexpected emerging arboviral disease? *J Infect*. 2016.
51. **Rodriguez-Morales AJ.** Zika and microcephaly in Latin America: an emerging threat for pregnant travelers? *Travel Med Infect Dis*. 2016;14:5 - 6.
52. **Rodriguez-Morales A, Bandeira A, Franco-Paredes C.** The expanding spectrum of modes of

- transmission of Zika virus: a global concern. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2016;15:13.
53. **Rodriguez-Morales A, Villamil-Gomez W.** The challenge of Zika in Colombia and Latin America: an international health emergency. *Infectio.* 2016;20:59-61.
54. **Hamel R, Dejarnac O, Wichit S, Ekchariyawat P, Neyret A, Luplertlop N, et al.** Biology of Zika Virus Infection in Human Skin Cells. *J Virol.* 2015;89:8880-96.
55. **Rodriguez-Morales A.** Zika: the new arbovirus threat for Latin America. *J Infect Dev Ctries.* 2015;9:684-5.
56. **Brasil P, Pereira JP, Jr., Raja Gabaglia C, Damasceno L, Wakimoto M, Nogueira RM, et al.** Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2016.
57. **Villamil-Gómez WE, Mendoza-Guete A, Villalobos E, González-Arismendy E, Uribe-García AM, Castellanos JE. et al.** Diagnosis, Management and Follow-up of Pregnant Women with Zika virus infection: A preliminary report of the ZIKERNCOL cohort study on Sincelejo, Colombia. *Travel Med Infect Dis.* 2016; 155-158
58. **Cortés JA, Romero-Moreno LF, Aguirre-León CA, Pinzón-Lozano L, Cuervo SI.** Enfoque clínico del síndrome febril agudo en Colombia. *Infectio.* 2016.
59. **Morales DAM, Franco EM, Aristizabal VDS, Alba JEM, Morales AJR.** Severe and benign *Plasmodium vivax* malaria in Embera (Amerindian) children and adolescents from an endemic municipality in Western Colombia. *J infect Public Health.* 2016; 9:172-80.
60. **Garcia-Ramirez LM, Giraldo-Pulgarin JY, Agudelo-Marin N, Holguin-Rivera YA, Gómez-Sierra S, Ortiz-Revelo PV, et al.** Geographical and occupational aspects of leptospirosis in the coffee-triangle region of Colombia, 2007-2011. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov.* 2015;10:42-50.
61. **Ramirez-Ramirez MM, Leon-Castaneda OM, Rodriguez-Morales AJ.** Leptospirosis in an urban setting: cases diagnosed at a private medical center of Western Colombia, 2008-2012. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov.* 2015;10:59-63.
62. **Villamil-Gomez WE, Silvera LA, Henao-Palencia S, Contreras-Arrieta J, Cáceres JF, Ortiz-Martínez Y, et al.** Coinfection of *Trypanosoma cruzi* and *Mycobacterium tuberculosis* in a patient from Colombia. *J Infect Public Health.* 2016;9:113-5.
63. **Villamil-Gomez WE, Gonzalez-Camargo O, Rodriguez-Ayubi J, Zapata-Serpa D, Rodriguez-Morales AJ.** Dengue, chikungunya and Zika co-infection in a patient from Colombia. *J Infect Public Health.* 2016.
64. **Pinto Junior VL, Luz K, Parreira R, Ferrinho P.** [Zika Virus: A Review to Clinicians]. *Med Port.* 2015;28:760-5.
65. **Arzuza-Ortega L, Polo A, Pérez-Tatis G, López-García H, Parra E, Pardo-Herrera LC, et al.** Fatal Sickle Cell Disease and Zika Virus Infection in Girl from Colombia. *Emerg Infect Dis.* 2016.
66. **Instituto Nacional de Salud.** Vigilancia de la fiebre por virus Zika (ZIKV) en su fase II epidémica y fortalecimiento de la prevención de la fiebre por virus Zika en grupos de riesgo. Bogotá: Ministerio de Salud; 2015.
67. **Zammarchi L, Stella G, Mantella A, Bartolozzi D, Tappe D, Günther S. et al.** Zika virus infections imported to Italy: clinical, immunological and virological findings, and public health implications. *J Clin Virol.* 2015;63:32-5.
68. **Marano G, Pupella S, Vaglio S, Liumbruno GM, Grazzini G.** Zika virus and the never-ending story of emerging pathogens and transfusion medicine. *Blodd Transf.* 2016; 14:95-100.
69. **Bedoya-Arias JE, Murillo-Garcia DR, Bolanos-Munoz E, Hurtado-Hurtado N, Ramírez-Jaramillo V, Granados-Álvarez S. et al.** Healthcare students and workers' knowledge about epidemiology and symptoms of chikungunya fever in two cities of Colombia. *J Infect Dev Ctries.* 2015;9:330-2.
70. **Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, Dafne D.G. Horovitz DDG, Cavalcanti DP, Pessoa A. et al.** Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly - Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65:59-62.
71. **Zanluca C, de Melo VC, Mosimann AL, Dos Santos GI, Dos Santos CN, Luz K.** First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2015;110:569-72.
72. **Barbaud A.** [What's new in clinical dermatology?]. *Ann Dermatol Venereol.* 2014;141 Suppl 4:S597-609.
73. **Villamil-Gómez WE, Mendoza-Guete A, Villalobos E, González-Arismendy E, Uribe-García AM, Castellanos JE. et al.** Diagnosis, Management and Follow-up of Pregnant Women with Zika virus infection: A preliminary report of the ZIKERNCOL cohort study on Sincelejo, Colombia. *Travel Med Infect Dis.* 2016.
74. **Shinohara K, Kutsuna S, Takasaki T, Moi ML,**

- Ikeda M, Kotaki A, et al.** Zika fever imported from Thailand to Japan, and diagnosed by PCR in the urines. *J of travel medicine*. 2016;23.
- 75. Summers DJ, Acosta RW, Acosta AM.** Zika Virus in an American Recreational Traveler. *J Travel Med* 2015;22:338-40.
- 76. Ventura CV, Maia M, Ventura BV, Linden VV, Araújo EB, Ramos RC, et al.** Ophthalmological findings in infants with microcephaly and presumable intra-uterus Zika virus infection. *Arq Bras Oftalmol*. 2016;79:1-3.
- 77. de Paula Freitas B, de Oliveira Dias JR, Prazeres J, Almeida Sacramento G, Icksang Ko A, Maia M, et al.** Ocular Findings in Infants With Microcephaly Associated With Presumed Zika Virus Congenital Infection in Salvador, Brazil. *JAMA Ophthalmol*. 2016; doi: 10.1001/jamaophthalmol.2016.0267
- 78. Ventura CV, Maia M, Bravo-Filho V, Gois AL, Belfort R Jr.** Zika virus in Brazil and macular atrophy in a child with microcephaly. *Lancet*. 2016;387:228.
- 79. Cardona-Ospina JA, Diaz-Quintero FA, Rodriguez-Morales AJ.** Burden of chikungunya in Latin American countries: estimates of disability-adjusted life-years (DALY) lost in the 2014 epidemic. *Int J Infect Dis*. 2015;38:60-1.
- 80. Cardona-Ospina JA, Rodriguez-Morales AJ, Villamil-Gomez WE.** The burden of Chikungunya in one coastal department of Colombia (Sucre): Estimates of the disability adjusted life years (DALY) lost in the 2014 epidemic. *J Infect Public Health*. 2015;8:644-6.
- 81. Cardona-Ospina JA, Vera-Polania F, Rodriguez-Morales AJ.** Chikungunya or not, differential diagnosis and the importance of laboratory confirmation for clinical and epidemiological research: comment on the article by Rosario et al. *Clin Rheumatol* 2016; 35:829-830
- 82. Cardona-Ospina JA, Villamil-Gomez WE, Jimenez-Canizales CE, Castaneda-Hernandez DM, Rodriguez-Morales AJ.** Estimating the burden of disease and the economic cost attributable to chikungunya, Colombia, 2014. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2015;109:793-802.
- 83. Rodriguez-Morales AJ, Calvache-Benavides CE, Giraldo-Gomez J, Hurtado-Hurtado N, Yepes-Echeverri MC, García-Loaiza J, et al.** Post-chikungunya chronic arthralgia: Results from a retrospective follow-up study of 131 cases in Tolima, Colombia. *Travel Med Infect Dis*. 2016;14:58-9.
- 84. Burke RM, Pandya P, Nastouli E, Gothard P.** Zika virus infection during pregnancy: what, where, and why? *Br J Gen Pract*. 2016;66:122-3.
- 85. McCarthy M.** CDC updates Zika virus guidance to protect pregnant women. *BMJ*. 2016;352:i786.
- 86. Meaney-Delman D, Rasmussen SA, Staples JE, Oduyebo T; Ellington SR, Petersen EE, et al.** Zika Virus and Pregnancy: What Obstetric Health Care Providers Need to Know. *Obstet Gynecol*. 2016; 127:642-8.
- 87. Oehler E, Watrin L, Larre P, Leparc-Goffart I, Lastère S, Valour F, et al.** Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome--case report, French Polynesia, December 2013. *Euro Surveill*. 2014;19.
- 88. Karimi O, Goorhuis A, Schinkel J, Codrington J, Vreden SGS, Vermaat JS, et al.** Thrombocytopenia and subcutaneous bleedings in a patient with Zika virus infection. *Lancet*. 387:939-40.
- 89. Besnard M, Lastere S, Teissier A, Cao-Lormeau V, Musso D.** Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill*. 2014;19:20751.
- 90. Campos G, Bandeira A, Sardi S.** Zika virus outbreak, Bahia, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2015;21:1885 - 6.
- 91. Dick G.** Zika virus. II. Pathogenicity and physical properties. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1952;46:521 - 34.
- 92. Dick G, Kitchen S, Haddow A.** Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1952;46:509 - 20.
- 93. Foy BD, Kobylinski KC, Chilson Foy JL, Blitvich BJ, Travassos da Rosa A, Haddow AD, et al.** Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis*. 2011;17:880 - 2.
- 94. Gourinat A, O'Connor O, Calvez E, Goarant C, Dupont-Rouzeyrol M.** Detection of Zika virus in urine. *Emerg Infect Dis*. 2015;21:84 - 6.
- 95. Hennessey M, Fischer M, Staples J.** Zika Virus spreads to new areas--region of the Americas, May 2015-January 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65:55 - 8.
- 96. Heymann D, Hodgson A, Sall A, Freedman DO, Staples JE, Althabe F, et al.** Zika virus and microcephaly: why is this situation a PHEIC? *Lancet*. 2016;387:719 - 21.
- 97. Leung G, Baird R, Druce J, Anstey N.** Zika virus infection in Australia following a monkey bite in Indonesia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2015;46:460 - 4.
- 98. Marano G, Pupella S, Vaglio S, Liumbruno G, Grazzini G.** Zika virus and the never-ending story of emerging pathogens and transfusion medicine. *Blood transfus*. 2016; 14:95-100.
- 99. Musso D, Roche C, Nhan T, Robin E, Teissier**

- A, Cao-Lormeau V.** Detection of Zika virus in saliva. *J Clin Virol.* 2015;68:53 - 5.
- 100. Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau V.** Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis.* 2015;21:359 - 61.
- 101. Patino-Barbosa A, Medina I, Gil-Restrepo A, Rodriguez-Morales A.** Zika: another sexually transmitted infection? *Sex Transm Infect.* 2015;91:359.
- 102. Schuler-Faccini L, Ribeiro E, Feitosa I, Horovitz DDG, Cavalcanti DP, Pessoa A, et al.** Possible association between Zika virus infection and microcephaly--Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:59 - 62.
- 103. Barthel A, Gourinat AC, Cazorla C, Joubert C, Dupont-Rouzeyrol M, Descloux E.** Breast milk as a possible route of vertical transmission of dengue virus? *Clin Infect Dis.* 2013;57:415-7.
- 104. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popović M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J, et al.** Zika Virus Associate with Microcephaly. *New Engl J Med.* 2016; 374:951-8.
- 105. Arzuza-Ortega L, Polo A, Pérez-Tatis G, López-García H, Parra E, Pardo-Herrera LC. et al.** Fatal Sickle Cell Disease and Zika Virus Infection in Girl from Colombia. *Emerg Infect Dis.* 2016; 22:925-7.
- 106. Garcia-Alix A, Saenz-de Pipaon M, Martinez M, Salas-Hernandez S, Quero J.** [Ability of neonatal head circumference to predict long-term neurodevelopmental outcome]. *Rev Neurol.* 2004;39:548-54.
- 107. Sarno M, Sacramento GA, Khouri R, do Rosário MS, C Federico, Archanjo G. et al.** Zika Virus Infection and Stillbirths: A Case of Hydrops Fetalis, Hydranencephaly and Fetal Demise. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10:e0004517.
- 108. Holden KR.** Heads you win, tails you lose: measuring head circumference. *Dev Med Child Neurol.* 2014;56:705.
- 109. Villamil-Gomez W, Silvera LA, Paez-Castellanos J, Rodriguez-Morales AJ.** Guillain-Barre syndrome after Chikungunya infection: A case in Colombia. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016;34:140-1.
- 110. Cao-Lormeau V-M, Blake A, Mons S, Lastère S, PharmD, Roche C, et al.** Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet.* 2016 9;387:1531-9.
- 111. Smith DW, Mackenzie J.** Zika virus and Guillain-Barré syndrome: another viral cause to add to the list. *Lancet.* 2016;387:1486-8.
- 112. Sarmiento-Ospina A, Vásquez-Serna H, Jimenez-Canizales CE, Villamil-Gómez WE, Rodriguez-Morales AJ.** Zika virus associated deaths in Colombia. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16:523-524.
- 113. Rodriguez-Morales AJ, Haque U, Ball JD, García-Loaiza CJ, Galindo-Marquez ML, Sabogal-Roman JA, et al.** Spatial distribution of Zika virus infection in northeastern Colombia. *Bull World Health Organ* 2016 E-pub 29 Apr. doi: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.16.176529>
- 114. Rodriguez-Morales AJ, Galindo-Marquez ML, García-Loaiza CJ, Sabogal-Roman JA, Marin-Loaiza S, Ayala AF, et al.** Mapping Zika virus infection using geographical information systems in Tolima, Colombia, 2015-2016 [version 1; referees: 2 approved] *F1000Research* 2016, 5:568
- 115. Rodríguez Morales AJ, García-Loaiza CJ, Galindo-Marquez ML, Sabogal-Roman JA, Marin-Loaiza S, Lozada-Riascos CO, et al.** Zika infection GIS-based mapping suggest high transmission activity in the border area of La Guajira, Colombia, a northeastern coast Caribbean department, 2015-2016: implications for public health, migration and travel. *Travel Med Infect Dis.* 2016; S1477-8939: 30010-2.
- 116. Mendez-Rios JD, López-Vergès S, Suarez JA, Moreno B, Vergès de López, Méndez Estripeaut, et al.** Zika en Panamá y Latinoamérica: Aspectos clínicos y moleculares de una problemática emergente. *R Méd de Panamá.* 2015; 35:11-20.