

Lineamientos técnicos para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección por virus Zika

Antonio Barrera-Cruz,^a
Rita Delia Díaz-Ramos,^a
Ana Belem López-Morales,^a
Concepción Grajales-Muñiz,^b
Arturo Viniegra-Osorio,^a
Jaime Antonio Zaldivar-Cervera,^c
José de Jesús Arriaga-Dávila^d

Technical Guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of Zika virus infection

Infection Zika virus is an emerging disease in the Americas region, which is caused by Zika virus (ZIKV), an arbovirus of the flavivirus genus. The ZIKV is transmitted by the bite of *Aedes* mosquitoes, both in urban and jungle area. After the mosquito bite, the disease symptoms usually appear after an incubation period of three to twelve days. The infection may be asymptomatic or presented with fever and not purulent conjunctivitis, headache, myalgia, arthralgia, asthenia, maculopapular rash, edema in lower limbs and, less frequently, retro-orbital pain, anorexia, vomiting, diarrhea or pain abdominal. Symptoms last for 4-7 days and are self-limiting. Neurological and autoimmune complications are rare. Since 2014 it has been detected native circulation of Zika virus in the Americas.

So far, there is no specific antiviral treatment or effective vaccine, so it's giving priority symptomatic and supportive treatment for the acute phase and make an early diagnosis of atypical and severe forms.

La infección por el virus Zika (ZIKV) es una enfermedad emergente en la región de las Américas causada por el virus Zika, un arbovirus del género flavivirus. El ZIKV se transmite por la picadura de mosquitos del género *Aedes*, tanto en un ámbito urbano como selvático. Posterior a la picadura del mosquito, los síntomas de enfermedad aparecen generalmente después de un periodo de incubación de tres a doce días. La infección puede cursar de forma asintomática, o bien, presentarse con fiebre, conjuntivitis no purulenta, cefalea, mialgia, artralgia, astenia, exantema maculopapular, edema en miembros pélvicos y, menos frecuentemente, dolor retro-orbitario, anorexia, vómito, diarrea o dolor abdominal. Los síntomas duran de 4 a 7 días y son autolimitados. Las complicaciones neurológicas y autoinmunes son poco frecuentes.

Desde el año 2014 se ha detectado la circulación autóctona de virus Zika en las Américas. Hasta el momento, no existe un tratamiento antiviral específico o una vacuna eficaz, por lo que es prioritario otorgar tratamiento sintomático y de soporte para la fase aguda, así como realizar la identificación oportuna de las formas atípicas y graves.

Keywords

Arboviruses
Arbovirus infections
Virus diseases
Epidemiology
Communicable disease control

Palabras clave

Arbovirus
Infecciones por arbovirus
Virosis
Epidemiología
Control de enfermedades transmisibles

^aCoordinación Técnica de Excelencia Clínica

^bDivisión de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades Transmisibles, Coordinación de Vigilancia Epidemiológica

^cCoordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad

^dDirección de Prestaciones Médicas

Comunicación con: Antonio Barrera-Cruz

Teléfonos: (55) 5553 3589; 5726 1700, extensión 14044

Correo electrónico: antonio.barrera@imss.gob.mx

La infección por virus Zika (ZIKV) es una enfermedad emergente causada por el virus del mismo nombre y es similar al que causa el dengue, fiebre amarilla, la encefalitis japonesa, fiebre chikunguña, encefalitis de San Luis o Fiebre del Nilo Occidental. El ZIKV se transmite por la picadura de mosquitos del género *Aedes*, tanto en un ámbito urbano (*A. aegypti*), como selvático.¹

La especie *Aedes aegypti* está confinada a las zonas tropicales y subtropicales, mientras que la especie *Aedes albopictus* está presente en regiones templadas, e incluso templadas-frías. En los últimos decenios *Ae. albopictus* ha salido de Asia y se ha establecido en algunas zonas de África, Europa y las Américas.²

En comparación con el *Ae. aegypti* la especie *Ae. albopictus* prospera en una variedad más amplia de acumulaciones de agua que le sirven de criaderos, tales como cáscaras de coco, vainas de cacao, huecos de árboles, charcos en rocas, además de depósitos artificiales tales como neumáticos de vehículos o platos bajo macetas. Esta diversidad de hábitats explica la abundancia de *Ae. albopictus* en zonas rurales y periurbanas, así como en parques urbanos sombreados. La especie *Ae. aegypti* está más estrechamente asociado a las viviendas y tiene criaderos en espacios interiores, por ejemplo en floreros, recipientes de agua y tanques de agua en baños, además de los mismos hábitats exteriores artificiales que *Ae. albopictus*.^{1,2}

Contexto epidemiológico mundial del virus Zika

El virus se aisló por primera vez el 18 de abril de 1947 en los bosques de Zika, en Entebbe, Uganda, en un mono Rhesus cuando se realizaba un estudio acerca de la transmisión de la fiebre amarilla selvática. A principios de 1948, como resultado de la vigilancia entomoviroológica, el ZIKV también fue aislado a partir de mosquitos *Aedes africanus* capturados en el mismo bosque. Análisis serológicos confirmaron la infección en seres humanos en Uganda y Tanzania en 1952, pero fue en 1968 cuando se logró aislar el virus con muestras provenientes de personas en Nigeria. De 1951 a 1981 se informó de casos en Tanzania, Egipto, República Centroafricana, Sierra Leona, y Gabón, así como en países de Asia como India, Malasia, Filipinas, Tailandia, Vietnam e Indonesia. Posteriormente el virus fue identificado en Senegal y en Costa de Marfil. Cabe destacar, que análisis genéticos han demostrado que existen dos grandes linajes en el virus: el africano y el asiático.³⁻⁶

En 2007, tuvo lugar el primer brote importante de infección por ZIKV en la Isla de Yap (Micronesia), en el Océano Pacífico, en la que se notificaron 185

casos sospechosos, de los que 49 (26 %) se confirmaron, y 59 (32 %) se consideraron probables. El brote se prolongó durante 13 semanas (de abril a julio). Se identificaron en nueve de las diez comunidades de la isla. La tasa de ataque fue de 14.6 por 1000 habitantes y una seroprevalencia del 75 % de la población general (prevalencia sobreestimada, aunque muy alta sin duda, debido a la reacción cruzada entre los anticuerpos dirigidos contra otros arbovirus). El 61 % de los casos fueron pacientes de sexo femenino y la edad mediana fue de 36 años.^{7,8}

A finales de octubre de 2013, se inició un brote en la Polinesia Francesa, también en el Pacífico, en el que se identificaron 10 000 casos. De ese total, aproximadamente 70 fueron graves, con complicaciones neurológicas (síndrome de Guillain-Barré, meningoencefalitis) o autoinmunes (púrpura trombocitopénica, leucopenia) en un contexto de la circulación simultánea con virus del dengue. Los vectores relacionados fueron *Aedes aegypti* y *Aedes polynesiensis*. Se ha informado la detección del ZIKV en mosquitos, primates y humanos en 14 países a lo largo de tres continentes (África, Asia, Oceanía).^{9,10}

En 2014, se registraron casos en Nueva Caledonia (perteneciente a Nueva Zelanda) y en Islas Cook, ambas en la región de Oceanía. En los últimos siete años se han notificado casos en viajeros de forma esporádica (Tailandia, Camboya, Indonesia y Nueva Caledonia).¹¹⁻¹³

El día 7 de mayo de 2015, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) emite alerta epidemiológica a los estados miembros para que establezcan y mantengan la capacidad para detectar y confirmar casos de infección por virus Zika, tratar a los pacientes e implementar estrategias para reducir la presencia del vector.^{8,14}

La verdadera incidencia de la infección por ZIKV se desconoce, debido a las manifestaciones clínicas que son similares a una infección por el virus del dengue, y a la falta de pruebas de diagnóstico de laboratorio fiables y simples.

Situación epidemiológica en América

Dada la ocurrencia de brotes de infección por ZIKV en la Polinesia, desde noviembre de 2013, el Ministerio de salud de Chile monitorea el comportamiento del virus en las Islas del Pacífico Sur, lo que permitió que en febrero de 2014, las autoridades de salud pública de Chile confirmaran un caso de transmisión autóctona de infección por ZIKV en la Isla de Pascua (Chile).¹⁵⁻¹⁸

Desde febrero de 2015, las autoridades nacionales de Brasil han confirmado la circulación del ZIKV en 14 estados: Alagoas, Bahía, Ceará, Maranhão, Mato

Grosso, Pará, Paraíba, Paraná, Pernambuco, Piauí, Rio de Janeiro, Rio Grande do Norte, Roraima y São Paulo. Esta es la primera ocasión que se notificaron casos de infección por ZIKV en América Continental.¹⁹ Desde febrero de 2014 hasta el 17 de enero de 2016 son 18 los países y territorios que han confirmado circulación autóctona de ZIKV entre 2015 y 2016: Brasil, Barbados, Colombia, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Guyana, Guyana Francesa, Haití, Honduras, Martinica, México, Panamá, Paraguay, Puerto Rico, San Martín, Surinam y Venezuela. Entre noviembre de 2015 y enero de 2016, la transmisión local del virus se detectó en 14 nuevos países y territorios.¹⁶

Los últimos brotes de fiebre por ZIKV en las distintas regiones del mundo, demuestran la potencialidad de este arbovirus para propagarse por los territorios en los que existe el vector para este virus (*Aedes sp.*) (figura 1).²⁰

Situación en México y riesgo de transmisión

En México, de acuerdo con el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE/DGE/SS) hasta el 8 de enero del 2016 se han identificado tres casos importados de ZIKV (Nuevo León, Querétaro y Tamaulipas) y 15 casos autóctonos (10 en Chiapas, 1 en Jalisco y 4 en Nuevo León). El ZIKV es transmitido

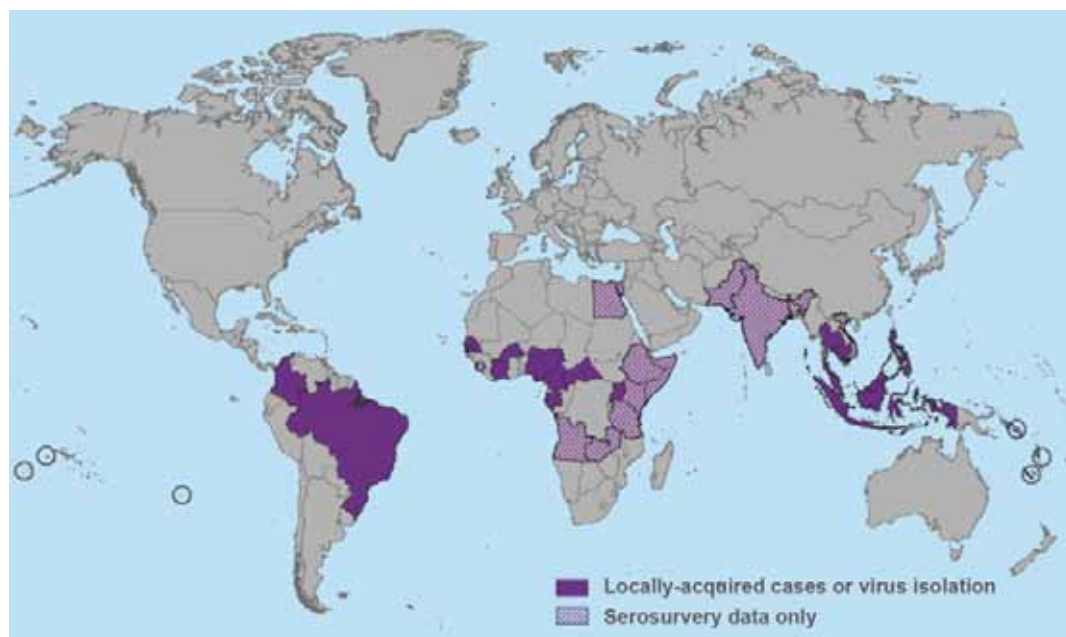
por los mosquitos *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*. La evidencia de la emergencia de casos por infección por ZIKV fuera de sus áreas originales con brotes en distintas regiones del mundo, demuestran la potencialidad de este arbovirus para propagarse por los territorios en los que existen vectores potenciales como ocurre en gran parte del territorio nacional donde se documenta la presencia de *Aedes aegypti*, por lo que es factible inferir el riesgo potencial del virus a extenderse a otros países de las Américas, incluyendo a México.^{20,21}

Dinámica de la transmisión

Vectores

El principal vector para el ZIKV es *Aedes aegypti*. No obstante, es preciso señalar que las especies *Aedes aegypti* y *Ae. Albopictus*, están ampliamente distribuidas en los trópicos y la *Ae. albopictus* también está presente en latitudes más templadas. Dada la amplia distribución de estos vectores en las Américas, toda la región es susceptible a la invasión y diseminación del virus.^{1,2} Estos mosquitos suelen picar durante todo el periodo diurno, aunque su actividad puede ser máxima al principio de la mañana y al final de la tarde. Ambas

Figura 1 Distribución geográfica de países con evidencia pasada o actual de la transmisión del virus Zika (a partir de octubre de 2015)



Fuentes: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, Division of Vector-Borne Diseases

especies pican al aire libre, pero la *Ae. aegypti* también puede hacerlo en ambientes interiores. Existen descripciones de transmisión vía sexual y perinatal del virus, así como también es posible la transmisión por transfusiones de sangre no cribada, la cual ha sido identificada en los donantes de sangre asintomáticos, durante un brote en curso.²²⁻²⁴

Características del virus

Es un arbovirus del género flavivirus (familia Flaviviridae), muy cercano filogenéticamente a virus como los del dengue, la fiebre chikunguña, la fiebre amarilla, la encefalitis japonesa, o el virus del Nilo Occidental.

El ZIKV se transmite por la picadura de mosquitos del género *Aedes* (*A. aegypti*), tanto en un ámbito urbano como selvático. La susceptibilidad al ZIKV es general. La inmunidad que confiere la infección parece protectora a largo plazo.²⁵

Reservorio

El reservorio de la enfermedad son presumiblemente los monos, manteniéndose la enfermedad en un ciclo selvático mono-mosquito. Los monos y los humanos probablemente son los principales reservorios del virus y la transmisión antroponótica (humano-vector-humano) se produce durante los brotes.

Periodo de incubación

Posterior a la picadura del mosquito, los síntomas de la enfermedad aparecen generalmente después de un periodo de incubación de 3 a 12 días. Los síntomas duran de 4 a 7 días y se autolimitan.

La infección puede cursar de forma asintomática, o presentarse con manifestaciones clínicas leves, moderadas e incluso, alteraciones neurológicas.

Objetivos

General

- Dar a conocer las medidas de prevención, detección y respuesta oportuna frente a brotes de ZIKV mediante la vigilancia, detección de casos, investigación y puesta en marcha de las acciones de salud pública pertinentes.

Específicos

- Identificar las distintas manifestaciones clínicas del ZIKV, su clasificación y frecuencia esperada,

de acuerdo con el comportamiento epidemiológico de la enfermedad.

- Establecer los criterios específicos y medios para el diagnóstico de la fiebre por ZIKV, el diagnóstico diferencial con otras enfermedades prevalentes y su tratamiento
- Orientar las decisiones del personal de salud para la referencia adecuada de los casos atípicos o graves al segundo y tercer nivel de atención.
- Establecer las recomendaciones específicas para la población afectada, a fin de que conozca su enfermedad y desarrolle las medidas de autocuidado.

Ámbito de aplicación

El presente lineamiento debe ser aplicado por todos los prestadores de servicios de salud del Instituto Mexicano del Seguro Social, en el primer, segundo y tercer nivel de atención.

Definición de la enfermedad

Es la enfermedad causada por el ZIKV, arbovirus del género *flavivirus* (familia *Flaviviridae*), muy cercano filogenéticamente a virus como el dengue, fiebre amarilla, la encefalitis japonesa, o el virus del Nilo Occidental. Enfermedad febril, zoonótica, emergente, causada por el ZIKV, de curso agudo, habitualmente benigno y autolimitado, con potencial riesgo de complicaciones neurológicas. Su sintomatología es inespecífica por lo cual puede confundirse con otros síndromes febriles.

Definiciones operacionales de caso

Para propósitos de la vigilancia epidemiológica, se han elaborado definiciones operacionales de caso, a efecto de unificar los criterios para la detección, notificación y clasificación de los casos de ZIKV. Las definiciones se caracterizan por tener elevada sensibilidad; es decir, permiten detectar la mayoría de los casos a través de los signos y síntomas más frecuentes de la enfermedad y de las pruebas de tamizaje.

La especificidad del diagnóstico está dada por los estudios de laboratorio, por lo que es fundamental contar con los resultados virológicos, serológicos y de gabinete correspondientes para el adecuado seguimiento del caso hasta su clasificación final.

Caso sospechoso de infección por virus Zika:

Toda persona con fiebre y exantema y dos o más de los siguientes signos y síntomas: conjuntivitis (no puru-

lenta), artralgias, mialgias, cefalea, dolor retroocular, vómito o manifestaciones neurológicas, con residencia o visita de áreas con transmisión de virus Zika durante las dos semanas anteriores al inicio de los síntomas, o que sea contacto de un caso confirmado o que se encuentre algún vínculo epidemiológico con áreas con transmisión.¹⁴

Caso confirmado de infección por virus Zika:

Todo caso sospechoso con resultado positivo a virus Zika mediante pruebas de laboratorio avaladas por el InDRE.

Durante una epidemia no es necesario someter a todos los pacientes a las pruebas confirmatorias enumeradas anteriormente. El vínculo epidemiológico puede ser suficiente. Cabe destacar que la transmisión autóctona significa que las poblaciones de mosquitos que residen en un área determinada están infectadas con el virus y comienzan a transmitirlo a las personas que están en esa misma área. En presencia de transmisión autóctona los enfermos no tienen antecedentes de viajes a áreas endémicas. Quienes han contraído la enfermedad en países donde circula el ZIKV se les considera casos “importados”, es decir, que fueron picados por mosquitos infectados durante sus viajes a lugares donde este virus está presente.¹⁴

Manifestaciones clínicas

La infección puede cursar de forma asintomática, o presentarse con una clínica moderada. Aproximadamente 1 de cada 5 personas infectadas con el ZIKV se vuelve sintomático. En los casos sintomáticos con enfermedad moderada los síntomas se establecen de forma aguda, e incluyen: fiebre, conjuntivitis no purulenta, cefalea, mialgia y artralgia, astenia, exantema maculopapular, edema en miembros inferiores y, menos frecuentemente, dolor retroorbital, anorexia, vómito, diarrea, o dolor abdominal. Los síntomas duran de 4 a 7 días, y son autolimitados. Las complicaciones neurológicas y autoinmunes son poco frecuentes.^{14,15} No obstante, hasta el momento se cuenta con evidencia ecológica de probable asociación entre el incremento de microcefalias, de síndromes neurológicos y autoinmunes con la infección previa por virus Zika. Por lo que la posible naturaleza causal de dicha asociación no puede descartarse con la evidencia disponible.

Incremento de microcefalias y otras anomalías congénitas

En octubre de 2015, el Centro Nacional de Enlace de Brasil notificó la detección de un incremento inusual

de recién nacidos con microcefalia en servicios de salud públicos y privados del estado de Pernambuco, en el noreste de Brasil. Hasta la semana epidemiológica 1 del 2016, se registraron 3530 casos de microcefalia, incluidos 46 fallecidos, en 20 estados y el Distrito Federal brasileños. Entre 2010 y 2014, a nivel nacional, se registraron en promedio anual 163 casos de microcefalia.¹⁶

Evidencia de transmisión vertical del virus Zika

El 13 de enero de 2016, el Ministerio de Salud de Brasil informó sobre la detección del genoma de virus Zika, a través de la técnica RT-PCR en 4 casos de malformación congénita del estado de Rio Grande do Norte. Los casos corresponden a dos abortos y a dos recién nacidos a término (37 y 42 semanas de gestación respectivamente) que fallecieron en las primeras 24 horas de vida. Las muestras de tejido de ambos recién nacidos resultaron además positivas para virus Zika a través de inmunohistoquímica. Esta evidencia se suma al hallazgo que fue informado en la Alerta Epidemiológica del 1 de diciembre de 2015 respecto a la detección de genoma de virus Zika, a través de la técnica RT-PCR, en fluido amniótico de dos embarazadas de Paraíba, cuyos fetos presentaban microcefalia de acuerdo al estudio de ultrasonido que se les había realizado.¹⁶

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico se establece, en primer lugar, con base en la clínica y la epidemiología de la enfermedad y se confirma por técnicas de laboratorio, con técnicas de detección de RNA viral (PCR) en enfermos agudos y por detección de IgG/IgM en pacientes con más de 5-6 días de evolución de la enfermedad, aunque son posibles las reacciones cruzadas con otros flavivirus.

En los primeros 5 días tras el establecimiento del cuadro clínico (fase aguda, período virémico) se puede lograr la detección del RNA viral a partir de suero y mediante técnicas moleculares (RT-PCR tiempo real). La detección por PCR para dengue como principal diagnóstico diferencial debería ser negativa. También podría utilizarse un ensayo genérico frente a flavivirus, seguido de secuenciación genética para establecer la etiología específica.

Las pruebas serológicas (ELISA o neutralización) específicos para detectar IgM o IgG frente a ZIKV pueden ser positivos a partir del día 5-6 tras el establecimiento del cuadro clínico. Es preciso evidenciar aumento del título de anticuerpos en muestras pareadas, con un intervalo de una a dos semanas. Se recomienda la confirmación de los resultados positivos con

el PRNT (prueba de neutralización mediante reducción en placa) evidenciando al menos un aumento de cuatro veces del título de anticuerpos neutralizantes frente a ZIKV. A veces puede haber reactividad cruzada con otros flavivirus, sobre todo con el dengue y, en menor proporción, con la fiebre amarilla o virus del Nilo Occidental. Esto puede hacer que se vea un aumento de cuatro veces o más del título de anticuerpos neutralizantes contra el dengue en un paciente con infección por ZIKV, sobre todo si tuvo previamente infección por dengue. Debido a esta reactividad cruzada entre flavivirus los resultados de la serología deben interpretarse con cuidado.^{15,18}

Pruebas:

- Detección de antígeno: en laboratorios especializados mediante PCR y aislamiento viral. Se procesa de muestras de suero de pacientes en fase aguda. De 1 a 5 días desde presentación de síntomas.
- Detección de anticuerpos: en laboratorios especializados para identificación de IgM. Se procesa de muestras de suero de pacientes en fase aguda, de 6 días en adelante desde la presentación de los síntomas.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial debe tener en cuenta las características epidemiológicas como lugar de residencia, historia de viajes y exposición. Particularmente, se debe incluir en el diagnóstico diferencial: dengue y fiebre chikunguña (CHIK), por lo que es necesario tener en cuenta la siguiente información: ambas enfermedades son transmitidas por el mismo vector, tienen

manifestaciones clínicas similares e incluso pueden ocurrir al mismo tiempo en un mismo paciente.^{26,27}

En comparación con el dengue, la infección por ZIKV ocasiona manifestaciones clínicas leves, el inicio de la fiebre es más agudo y su duración más corta. Por otra parte, el dengue puede tener una evolución más tórpida, ocasionando inclusive la muerte.

En la infección por virus Chikunguña (CHIKV), el dolor articular es más intenso y localizado en las articulaciones y tendones, y en algunos casos puede ser incapacitante. Rara vez se observan choque o hemorragia grave; el inicio es más agudo y la duración de la fiebre es mucho menor e incluso el exantema maculopapular es más frecuente que en el dengue (cuadro I).

Características del dengue y chikunguña

El dengue es una enfermedad febril, transmitida por el mosquito hembra hematófago del género *Aedes aegypti*, la enfermedad es de curso autolimitado, incapacitante y con riesgo de complicaciones letales, la cual se puede presentar de manera benigna conocida como fiebre por dengue (FD) y de manera grave conocida como fiebre hemorrágica por dengue (FHD).

Existen cuatro serotipos del dengue (DEN1, DEN2, DEN3, DEN4), la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que estos constituyen una amenaza para el 40 % de la población mundial que habita en 112 países tropicales y subtropicales. Se considera que en la actualidad existen 50 millones de casos en todo el mundo, de los que aproximadamente 400 000 son casos graves y 25 000 fallecen a causa de esta enfermedad.²⁸

Cabe destacar que el CHIKV puede causar enfermedad aguda, subaguda y crónica. La picadura del mosquito infectado produce en el hombre manifestaciones de la enfermedad en el 95 % de los casos. Los individuos con infección aguda por CHIKV pueden presentar manifestaciones clínicas o bien ser asintomáticos, pueden contribuir a la diseminación de la enfermedad si los vectores que transmiten el virus están presentes y activos en la misma zona.

Después de la infección por CHIKV, sucede un periodo silente de incubación de 2-4 días de duración (rango: 1-12 días). Tras este corto periodo, tiene lugar de forma abrupta el periodo agudo de la enfermedad, coincidiendo con la máxima viremia. Se manifiesta con fiebre alta (típicamente superior a 39 °C), seguida en pocas horas de mialgias, artralgias y artritis generalizadas, intensas e invalidantes, acompañadas de cefalea, lumbalgia y exantema maculopapular, predominante en el tórax.^{29,30}

El CHIKV puede afectar a mujeres y hombres de todas las edades. Sin embargo, se considera que la presentación clínica varía con la edad, siendo más

Cuadro 1 Diferencias clínicas y de laboratorio entre dengue, chikunguña y ZIKV¹⁰

Síntomas	Dengue	Chikunguña	Zika
Fiebre	++++	+++	+++
Mialgia/artralgia	+++	++++	++ ↓
Edema en extremidades	0	0	++ ↑
Rash maculopapular	++	++	+++ ↑
Dolor retroorbital	++	+	++
Conjuntivitis	0	+	+++ ↑
Linfadenopatías	++	++	+ ↓
Hepatomegalia	0	+++	0
Leucopenia/trombocitopenia	+++	+++	0
Hemorragia	+	0	0

Adaptado por Halstead, et al. y el departamento de Salud de Yap

frecuentes las complicaciones y las formas graves en niños menores de 1 año, en adultos mayores de 65 años con enfermedades crónicas (diabetes, hipertensión, etc.) y en mujeres embarazadas. Los hallazgos de laboratorio anormales pueden incluir ligera trombocitopenia ($> 100\,000/\text{mm}^3$), leucopenia y pruebas de función hepática elevadas. Entre las manifestaciones subagudas y crónicas, de CHIKV, destacan la poliartritis distal y la tenosinovitis hipertrófica subaguda en muñecas y tobillos. Estos síntomas son más comunes dos o tres meses después del inicio de la enfermedad.

La enfermedad crónica se caracteriza por la persistencia de síntomas por más de tres meses. Cabe destacar que la artritis en infección por CHIKV, es de patrón poliarticular simétrico y distal, afectando a manos, carpos y tobillos; menos frecuentemente, afecta codos, rodillas, hombros, caderas y articulaciones temporomandibulares.

Con relación al diagnóstico con CHIKV, se utilizan tres tipos principales de pruebas: 1. Serología, 2. Aislamiento viral y 3. Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR).³¹

Las muestras tomadas durante la primera semana del inicio de los síntomas deben analizarse por métodos serológicos (ELISA para la detección de inmunoglobulina M [IgM] y G [IgG]) y virológicos (RT-PCR y aislamiento). Las mayores concentraciones de IgM se registran entre 3 y 5 semanas después de la aparición de la enfermedad, y persisten unos 2 meses.

Las muestras generalmente son sangre o suero, pero en casos neurológicos con características meningoencefálicas también se puede obtener líquido cefalorraquídeo (LCR).

Las muestras recogidas durante la primera semana tras la aparición de los síntomas deben analizarse con métodos serológicos y virológicos (RT-PCR). El virus puede aislarse en la sangre en los primeros días de la infección. La elección de la prueba de laboratorio apropiada se basa en el origen de la muestra (humano o mosquitos recogidos en campo) y en el momento de recolección de la muestra con relación al comienzo de los síntomas (en el caso de muestras de origen humano).²⁹⁻³²

Tratamiento

El tratamiento de la infección por ZIKV es fundamentalmente sintomático. Hasta el momento, no existe un tratamiento farmacológico antiviral específico, por lo que se recomienda iniciar el tratamiento sintomático luego de excluir enfermedades tales como: dengue, chikunguña, sarampión e infecciones bacterianas.

El tratamiento consiste principalmente en aliviar los síntomas, entre ellos el dolor articular, con antiinflamatorios, analgésicos óptimos y líquidos. Se debe evitar el uso de ácido acetilsalicílico por riesgo de síndrome de Reye.¹⁵

Entre las principales recomendaciones de manejo se incluyen:

- Reposo en cama.
- Dieta normal para la edad, más líquidos abundantes:
 - Adultos: líquidos abundantes por vía oral (por lo menos cinco vasos -de 250 ml- o más al día, para un adulto promedio de 70 kg).
 - Niñas y niños: líquidos abundantes por vía oral (leche, jugos de frutas naturales, con precaución en diabéticos), suero oral (sales de rehidratación oral). Se debe tener precaución con el uso exclusivo de agua para la rehidratación, ya que puede causar desequilibrio hidroelectrolítico. Se debe escribir la cantidad prescrita en vasos (250 ml), onzas o en litros.
- Tratar la fiebre: indique paracetamol. Adultos 500-1000 mg hasta 4 gramos por día, cada 6 horas y en niños menores de 5 años 10-15 mg/kg/dosis cada 6 horas.
- Para tratar el dolor y la inflamación: si persiste dolor articular después del séptimo día de inicio de la enfermedad, indique antiinflamatorios no esteroideos (AINE), de acuerdo a edad y peso, entre ellos diclofenaco, ibuprofeno o naproxeno, posterior a descartar antecedentes de alergia.
- Para tratar la erupción y prurito: indique lociones a base de óxido de zinc y lociones refrescantes y humectantes con aloe vera, mentol y alcanfor, así como antihistamínicos de uso común, entre ellos difenhidramina o loratadina.
- Evaluar el estado de hidratación (diuresis, signo del pliegue cutáneo, enoftalmos u ojos hundidos, sequedad de mucosas) y recomiende suero oral en caso de ser necesario.
- Recomendar reposo.
- Informar al paciente sobre signos de alarma, cuidado en el hogar, prevención de la transmisión (uso de mosquiteros, repelentes y ropa adecuada).
- NO se aconseja el uso de aspirina debido al riesgo de sangrado en un número reducido de pacientes y el riesgo de desarrollar Síndrome de Reye en niños menores de 12 años de edad

Es preciso destacar que la mejor medida de prevención de la infección por el ZIKV es evitar la proliferación del vector que la transmite, siguiendo las mismas recomendaciones para dengue y chikunguña, que son las de evitar la acumulación de agua en llantas, cacerolas, piletas, floreros y charcos, entre otros.

Métodos de vigilancia

El principal objetivo de la vigilancia es detectar de manera oportuna casos de ZIKV. La detección temprana y la notificación oportuna permitirán una respuesta y caracterización adecuadas del brote y la identificación de las cepas virales circulantes.^{15,18}

En aquellos países sin casos autóctonos de infección por virus Zika se recomienda:

- Realizar pruebas para la detección de ZIKV en un porcentaje de los pacientes que presenten fiebre y artralgias, o fiebre y artritis de etiología desconocida (por ejemplo, en aquellos pacientes con pruebas negativas para malaria, dengue, chikunguña y enfermedades febriles exantemáticas). Se debe tener en cuenta la posible reactividad cruzada con el dengue en las pruebas serológicas, sobre todo si ha habido infección previa por dengue. La detección temprana permitirá la identificación de las cepas virales circulantes, la caracterización adecuada del brote y la implementación de una respuesta proporcionada.

En aquellos países con casos autóctonos de infección por virus Zika, se recomienda:

- Vigilar la diseminación geográfica del virus para detectar la introducción en nuevas áreas.
- Evaluar la gravedad clínica y el impacto en salud pública.
- Identificar factores de riesgo asociados a la infección por ZIKV cuando exista la capacidad.
- Identificar los linajes del ZIKV circulantes.

Estos esfuerzos proporcionarán la base para desarrollar y mantener medidas de control efectivas. Una vez documentada la introducción del virus, se deberá mantener la vigilancia continua para monitorizar los cambios epidemiológicos y entomológicos que puedan afectar a la transmisión del ZIKV. Todo cambio detectado mediante la vigilancia debe ser rápidamente comunicado a las autoridades nacionales de prevención y control para garantizar la adopción oportuna de las medidas pertinentes.

Prevención y control

Medidas de prevención general

Es importante reducir al mínimo el contacto del vector con los pacientes infectados con dengue, chikunguña o ZIKV. La aplicación de esta medida ayuda a prevenir la diseminación del virus y por ende, de la enfermedad.

Es necesario educar al paciente, a otros miembros del hogar y a la comunidad acerca del riesgo de transmisión y las medidas para disminuir la población de vectores y el contacto entre el vector y las personas.^{14,15}

Se reiteran a continuación las siguientes medidas para reducir al mínimo el contacto del vector con los pacientes:

- El paciente debe descansar en un sitio protegido con mosquiteros, ya sean impregnados con insecticida o no.
- El paciente, así como otros miembros del hogar, deberá usar ropa que cubra las extremidades.
- Los repelentes que contienen icaridina, también conocida como picaridina (Autan) o DEET [N, N-diethyl-m-toluamida] (OFF) se pueden aplicar a la piel expuesta o la ropa de vestir y deben usarse de conformidad estricta con las instrucciones de la etiqueta del producto.
- Emplear alambre-malla en puertas y ventanas.

Prevención en la vivienda

El uso de mallas en ventanas y puertas reduce la entrada de vectores a la vivienda, y los recipientes para almacenamiento de agua a prueba de mosquitos reducen los sitios de oviposición y de producción local. Dentro de una vivienda, el uso de mosquiteros tratados con insecticidas (TI) y cortinas TI también reduce el contacto vector-humano.

Se puede reducir la cantidad de mosquitos adultos en la vivienda utilizando rociadores en aerosol a base de piretroides comercialmente disponibles y otros productos diseñados para el hogar, tales como espirales para mosquitos y vaporizadores eléctricos. Los aerosoles en spray pueden aplicarse en toda la vivienda, pero se deben focalizar en las áreas donde descansan los mosquitos adultos (áreas oscuras y más frías) incluyendo dormitorios, armarios, cestos de ropa, etc. Al realizar las recomendaciones al público, se debe hacer énfasis en el uso apropiado de estos productos para reducir la exposición innecesaria a pesticidas.

Como protección durante los brotes se recomienda:

- Llevar ropa que reduzca al mínimo la exposición de la piel a los vectores.
- Aplicar repelentes a la piel o a la ropa, respetando estrictamente las instrucciones de uso del producto. Los repelentes deben contener DEET (N, N-diethyl-3-metilbenzamida) (OFF) o icaridina (2-(2-hidroxietil)-1-metilpropiléster de ácido 1-piperidinocarboxílico) también conocido como picaridina (Autan).

- Las personas que viajen a zonas de riesgo deben adoptar precauciones básicas, como el uso de repelentes, pantalones largos y camisas de manga larga, así como protectores en las ventanas que limiten la entrada del vector (tul o mosquitero).

Recomendaciones de la OMS/OPS

Derivado de la situación epidemiológica en América por este padecimiento, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) emitió la Alerta Epidemiológica por Infección por ZIKV, cuyas principales recomendaciones en materia de vigilancia epidemiológica incluyen:¹⁴⁻¹⁶

- Realizar la vigilancia epidemiológica de infección por ZIKV a partir de la vigilancia existente para el dengue y fiebre chikunguña.
- La vigilancia debe estar orientada a:
 - Detectar la introducción en un área del ZIKV.
 - Monitorear la dispersión de infección por ZIKV una vez introducida en una región.
 - Vigilar la aparición de complicaciones neurológicas y autoinmunes.
- En países sin transmisión de ZIKV:
 - Fortalecer la vigilancia basada en eventos a fin de detectar los primeros casos.
 - Identificar e investigar la aparición de conglomerados de enfermedad febril exantemática de causa desconocida (en la que se ha descartado infección por dengue, fiebre chikunguña, sarampión, rubéola y parvovirus B19).
- Realizar pruebas para la detección de ZIKV.

Se debe tener en cuenta la posible reactividad cruzada con infecciones por dengue virus al utilizar pruebas serológicas.

La vigilancia por el momento se basará exclusivamente en métodos moleculares (RT-PCR en tiempo real), lo que permitirá la detección temprana y promoverá la implementación de acciones de control que incluyan el manejo integrado de vectores, la identificación de cepas virales circulantes y la caracterización adecuada de los brotes.

Aislamiento de los pacientes

Para evitar la transmisión a otras personas debe evitarse el contacto del paciente infectado por el ZIKV con mosquitos del género *Aedes*, al menos durante la primera semana de la enfermedad (fase virémica). Se recomienda la utilización de mosquiteros que pueden, o no, ser impregnados con insecticida o permanecer en un lugar protegido con mallas. El personal de salud

que atienda a pacientes infectados por ZIKV debe protegerse de las picaduras utilizando repelentes, así como vistiendo manga y pantalón largos.

Vigilancia de las complicaciones neurológicas y autoinmunes

Se orienta a los países, en particular a aquellos en situaciones de posible circulación del ZIKV, que implementen o intensifiquen la vigilancia de síndromes neurológicos en todos los grupos de edad. Esta vigilancia puede establecerse bajo la modalidad de vigilancia sindrómica o bien vigilancia de casos, de base hospitalaria. De optarse por la vigilancia de casos habrá que definir que presentaciones clínicas serán sujetas a vigilancia. Se sugiere incluir el síndrome de Guillain-Barré, síndrome de Fisher, encefalitis, meningitis, y meningoencefalitis.

El síndrome de Guillain-Barre (SGB) en su forma típica es una polirradiculoneuropatía aguda que produce un déficit de desarrollo sensoriomotor inferior, bilateral y simétrico, asociado con arreflexia osteotendinosa generalizada. En muchos casos hay una historia previa de infección que causa la respuesta inmunológica en los nervios. Entre el 3.5 y el 12 % de los pacientes fallece a causa de complicaciones durante la fase aguda. Se estima que la incidencia anual del SGB oscila entre 0.4 y 4.0 casos por 100 000 habitantes por año. En Norteamérica y en Europa el SGB es más común en adultos y aumenta de manera constante con la edad. Varios estudios indican que los hombres tienden a ser más afectados que las mujeres.

El síndrome de Fisher (o Miller Fisher) se caracteriza por la alteración de los movimientos oculares, coordinación anormal y pérdida de los reflejos tendinosos. Mientras la triada clínica (ataxia, oftalmoplejía y arreflexia) es fácilmente reconocible, en algunos casos puede coexistir con el SGB por lo que algunos autores la consideran como una variante del SGB.

Vigilancia de anomalías congénitas

El objetivo de la vigilancia debe estar orientado a la detección de un incremento inusual de anomalías congénitas y cuando se detecte un brote, la vigilancia debe enfocarse en el seguimiento de la tendencia. Para los países sin sistema establecido de vigilancia de anomalías congénitas, se recomienda la implementación de un sistema de detección de casos en establecimientos de atención de salud u hospitales. Se sugiere empezar por incluir solo las microcefalias, y luego extender paulatinamente a otras anomalías congénitas, con base en la capacidad y los recursos del sistema de salud del país.

Como parte del establecimiento del protocolo de vigilancia, es fundamental que se incluya una clara y

operativa definición de caso, así como la frecuencia y flujo de transmisión de datos (por ejemplo, desde el nivel local al regional y luego al nacional, de forma semanal o mensual).

La microcefalia se define como una circunferencia craneana con 2 desviaciones estándar (DE) por debajo de la media para la edad y el sexo, o aproximadamente menor que el tercer percentil. Es importante señalar que no existen valores absolutos para definir la microcefalia, dado que varía según el sexo y la edad gestacional. Es importante asegurar los aspectos relacionados a la confidencialidad, la referencia y contra-referencia de casos cuando procede.

La vigilancia basada en eventos es una herramienta útil para la detección de condiciones o eventos inusuales. Por esta razón, se debe alentar a los profesionales de salud involucrados en las consultas de atención prenatal, así como en la atención del recién nacido a que notifiquen todo evento inusual. Se recomienda que los recién nacidos que cumplan los criterios de microcefalia sean evaluados por equipos médicos cualificados para conocer el alcance de la afectación neurológica, así como detectar otras anomalías posibles. Se realizarán los estudios complementarios (exámenes de laboratorio y radiológicos) según los protocolos de atención local que incluyan el diagnóstico de otras causas de microcefalia, especialmente aquellas que requieran tratamiento (por ejemplo sífilis congénita, citomegalovirus, o toxoplasmosis). Tras la evaluación clínica del recién nacido, se ha de desarrollar un plan de atención y seguimiento clínico de estos recién nacidos con microcefalia.¹⁶

Recomendaciones en México

Ante la dispersión del ZIKV en el mundo, incluyendo la ocurrencia de casos durante el presente año en Brasil y Colombia, y el riesgo de la introducción del virus a nuestro país dados los elevados movimientos poblacionales y la existencia de los vectores en amplias regiones del territorio nacional, es necesario mantener una adecuada vigilancia para la detección oportuna de casos que oriente las acciones de prevención y control.

Por lo tanto, se recomienda lo siguiente:

- Mantener actualizado al personal de salud sobre la situación epidemiológica de infección por ZIKV, así como de la importancia de la detección y notificación oportuna de los casos, las medidas de atención y las acciones de prevención y control.
- Ante la identificación de casos sospechosos de infección por ZIKV:
 - Verificar que el diagnóstico clínico-epidemiológico cumpla con la definición operacional de caso.

- Ministrar el tratamiento sintomático o de soporte.
- Notificar inmediatamente los casos a todos los niveles técnico-administrativos, dentro de las primeras 24 horas de su conocimiento por parte de los servicios de salud.
- Registrar la totalidad de los casos sospechosos y confirmados.
- Realizar adecuada y oportunamente los estudios epidemiológicos de caso.
- Tomar muestra de sangre dentro de los primeros cinco días de inicio del padecimiento para obtener suero y en todo momento mantener la muestra en estricta red fría.
- Ante ocurrencia de casos sospechosos, realizar búsqueda activa en las áreas de riesgo.
- Dar seguimiento al caso hasta su clasificación final dentro de las primeras dos semanas de su detección.

Los casos sospechosos de infección por ZIKV son los detonadores de las acciones de prevención y control.

- Ante la ocurrencia de brotes:
 - Notificar inmediatamente la ocurrencia de brotes.
 - Elaborar y enviar el formato de estudio de brote de las primeras 48 horas de su conocimiento y seguimiento permanente de su evolución hasta su resolución final.
- Fortalecer las acciones de promoción de la salud con énfasis en las medidas de control antivectorial, así como para el autocuidado personal de la salud.
- Evaluar conjuntamente con los responsables de los programas en los comités de vigilancia epidemiológica, las acciones de prevención y control que garanticen mantener bajas densidades vectoriales.
- Difundir esta información a todas las unidades de salud de los estados para orientar la detección y manejo adecuado de posibles casos, a los Comités Estatales y Jurisdiccionales para la Vigilancia Epidemiológica y a las delegaciones estatales o regionales de las instituciones del Sector Salud.
- Dar seguimiento a las recomendaciones de los avisos epidemiológicos a través de los Comités de Vigilancia Epidemiológica y las delegaciones estatales o regionales de las instituciones del Sistema Nacional de Salud.

Recomendaciones de la Dirección General de Epidemiología

Los viajeros que acuden a la República Federativa del Brasil y República de Colombia se encuentran en riesgo de contraer la infección por ZIKV. Si usted presenta fiebre, conjuntivitis, artralgia y/o mialgia o

edema de piernas y/o pies, durante su estancia o después de 12 días de su regreso a México:³³

- No se automedique y busque atención médica de inmediato.
- Tome abundantes líquidos y vida suero oral o electrolitos orales para prevenir la deshidratación.
- Comente con el personal médico que lo atienda el antecedente de viaje a estas regiones.

Durante su estancia en alguno de estos países se recomienda:³³

- Actualmente no existe una vacuna o medicamento para prevenir la infección por el ZIKV.
- Los viajeros pueden protegerse a sí mismos mediante la prevención de las picaduras de mosquitos llevando a cabo las siguientes recomendaciones:
 - Cubra la piel expuesta con el uso de camisas de manga larga, pantalones largos y sombreros.
 - Use un repelente de insectos.
 - Siempre siga las instrucciones del repelente y vuelva a aplicar según las instrucciones.
 - Si usted también está usando protección solar, aplique el protector solar primero y después aplique el repelente de insectos,
 - Evite aplicar repelente en las manos, los ojos y la boca.
 - Procure dormir en habitaciones cerradas con filtrado o aire acondicionado.
 - Use un mosquitero si el área donde usted está durmiendo se encuentra expuesta al exterior.
 - Tenga a la mano los teléfonos, dirección del consulado o embajada de los Estados Unidos Mexicanos más cercano, para contactarse en caso necesario.

Puntos clave

- A nivel mundial, las enfermedades virales transmitidas por vector están consideradas como las de mayor repercusión en Salud Pública. Actualmente la OMS cataloga a las arbovirosis como problema prioritario en salud y en 1998 fueron consideradas como la décima causa de muerte por enfermedades infecciosas en el mundo.
- La OPS/OMS recomiendan a sus Estados Miembros que establezcan y mantengan la capacidad para detectar y confirmar casos de infección por virus Zika, tratar a los pacientes, implementar una efectiva estrategia de comunicación con el público para reducir la presencia del mosquito transmisor de esta enfermedad, en especial en las áreas en las que está presente el vector.

- La infección por ZIKV es una enfermedad causada por el virus Zika (ZIKAV), un arbovirus del género *flavivirus* (familia *Flaviviridae*), muy cercano filogenéticamente a virus como el dengue, fiebre amarilla, la encefalitis japonesa, o el virus del Nilo Occidental. El ZIKV se transmite por la picadura de mosquitos del género *Aedes*, tanto en un ámbito urbano (*A. aegypti*), como selvático. En México, se ha identificado un caso importado con antecedente de viaje a Colombia. No se ha identificado transmisión local.
- Posterior a la picadura del mosquito, los síntomas de enfermedad aparecen generalmente después de un periodo de incubación de tres a doce días. La infección puede cursar de forma asintomática, o presentarse con manifestaciones clínicas leve a moderadas.
- En los casos sintomáticos, con enfermedad moderada los síntomas se establecen de forma aguda, e incluyen: fiebre, conjuntivitis no purulenta, cefalea, mialgia y artralgia, astenia, exantema maculopapular, edema en miembros inferiores, y, menos frecuentemente, dolor retroorbitario, anorexia, vómito, diarrea, o dolor abdominal. Los síntomas duran de 4 a 7 días, y son autolimitados. Las complicaciones neurológicas y autoinmunes son poco frecuentes.
- En los primeros 5 días tras el establecimiento del cuadro clínico (fase aguda, periodo virémico) se puede lograr la detección del RNA viral a partir de suero y mediante técnicas moleculares (RT-PCR tiempo real). La detección por PCR para dengue como principal diagnóstico diferencial debería ser negativa. También podría utilizarse un ensayo genérico frente a flavivirus, seguido de secuenciación genética para establecer la etiología específica.
- Ante un cuadro clínico sugestivo de la infección y en donde sea descartado dengue se deberían realizar pruebas para otros flavivirus, incluido el ZIKV.
- No existe un tratamiento antiviral específico para la infección por ZIKV. Se recomienda el tratamiento sintomático tras excluir enfermedades más graves tales como la malaria, el dengue o infecciones bacterianas.
- Mantener acciones de promoción de eliminación de criaderos potenciales dentro de los hogares, así como con actividades de nebulización terrestre y fumigación.
- Debido a que el mosquito *Aedes aegypti* es el transmisor de las enfermedades de dengue, chikunguña y virus de Zika, es necesario que la población tome conciencia de mantener limpio su hogar evitando conservar el agua en los recipientes en el exterior (macetas, botellas, envases que puedan acumular

agua) para evitar que se conviertan en criaderos de mosquitos.

- Se deben tapar tanques o depósitos de agua de uso doméstico para que no entre el mosquito; evitar acumular basura y tirarla en bolsas de plástico cerradas; destapar desagües que pueden dejar el agua estancada y utilizar mallas y mosquiteros en ventanas y puertas.
- Para las personas que se dirigen a zonas de circulación de dengue, chikunguña y zika: antes de viajar deben emplear repelentes, mosquiteros, insecticidas y ropa apropiada. Durante la estancia: medidas de protección ante picaduras, evitar lugares infestados de mosquitos y al regreso acudir a un centro de atención ante la presencia de los síntomas.
- La vigilancia de fiebre por virus Zika debe desarrollarse a partir de la vigilancia existente para el dengue y chikunguña, teniendo en cuenta las diferencias en la presentación clínica.

Conclusiones

En la actualidad, la infección por el ZIKV, es una enfermedad emergente para la región de las Américas, debido a que el riesgo de introducción del ZIKV en la región es elevado ante la importación por viajes, la presencia de vectores competentes (los mismos vectores del dengue) y la susceptibilidad de la población, por lo que es esencial implementar acciones de prevención eficaces, realizar la detección oportuna de casos y coordinar una respuesta apropiada y rápida,

con la participación activa de todas las partes interesadas, para otorgar una atención efectiva y segura, así como para minimizar el riesgo de importación y transmisión sostenida del ZIKV en la región.

Ante la expansión de la transmisión del virus Zika en la región de las Américas, la OPS/OMS recomiendan a sus Estados Miembros que establezcan y mantengan la capacidad para detectar, notificar y confirmar casos de infección por virus Zika, preparar a los servicios de salud ante una eventual carga adicional en todos los niveles de atención, e implementar una efectiva estrategia de comunicación pública para reducir la presencia del mosquito transmisor en especial en las áreas en las que está presente el vector.

Hasta el momento, no existe un tratamiento antiviral específico o una vacuna eficaz, por lo que es prioritario otorgar tratamiento sintomático y de soporte para la fase aguda, así como realizar la identificación oportuna de las formas atípicas y graves.

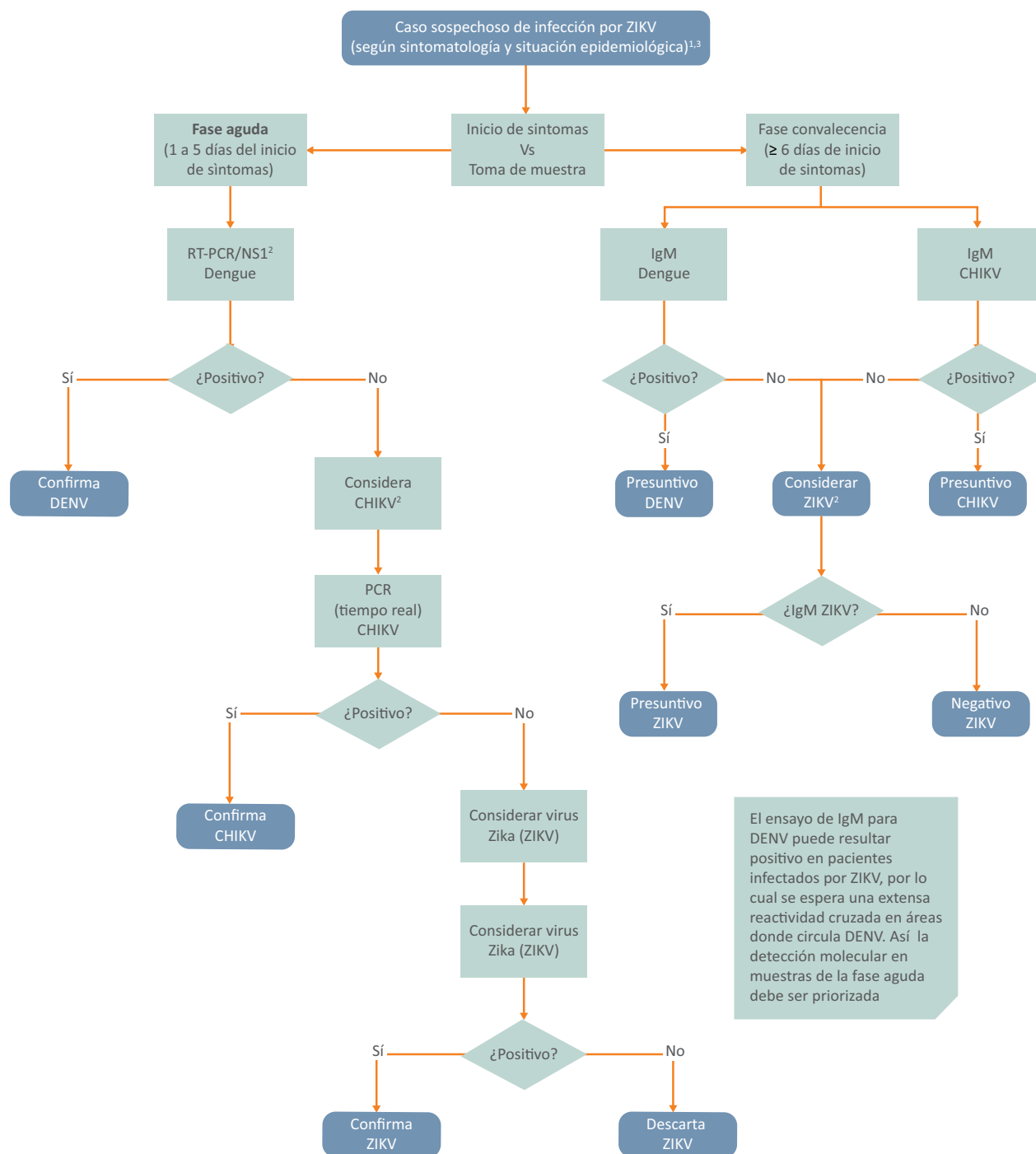
Es preciso señalar, que para la construcción de estos lineamientos, se tomó como fuente de información documentos elaborados por la OPS/OMS y los CDC (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, por sus siglas en inglés), así como las experiencias documentadas en la atención a los casos en otros países de la región, entre ellos Brasil, Colombia y Chile.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- Hayes EB: Zika virus outside Africa. *Emerging Infectious Diseases* 2009; 15:1347-1350.
- Morrison TE. Reemergence of Chikunguña Virus. *J Virol* 2014;88:11644-11647.
- Dick GW, Kitchen SF, Haddock AJ. Zika virus isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1952;46:509-520.
- Dick GW. Zika virus pathogenicity and physical properties. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1952;46: 521-534.
- Moore DL, Causey OR, Carey DE, Reddy S, Cooke AR, Akinkugbe FM, et al. Arthropod-borne viral infection of man in Nigeria, 1964-1970. *Ann Trop Med Parasitol.* 1975;69:49-64.
- Fagbami AH. Zika virus infections in Nigeria: virological and seroepidemiological investigations in Oyo State. *J Hyg (Lond).* 1979;83:213-219.
- Duffy MR, Chen TH, Hancock WT et al. Zika outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med* 2009; 360: 2536-2543.
- Pan American Health Organization. Epidemiological alert. Zika virus 7 May 2015. http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=3007+&Itemid=999999&lang=fr(accessed May 20, 2015).
- Cao-Lormeau VM, Roche C, Teissier A et al. Zika virus, French Polynesia, South Pacific, 2013. *Emerg Infect Dis* 2014; 20: 1084-1086.
- 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 (7): 302-307.
- Musso D, Nilles EJ, Cao-Lormeau VM. Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(10):595-596.
- Monitoring current threats: ECDC Communicable Disease Threats Report (CDTR), week 10/2014. Disponible en: http://ecdc.europa.eu/en/press/news/_layouts/forms/News_DispForm.aspx?List=8db7286c-fe2d-476c-9133-18ff4cb1b568&ID=966
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Rapid risk assessment: Zika virus infection outbreak, French Polynesia. 14 February 2014. Stockholm: ECDC; 2014. Disponible en: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Zika-virus-French-Polynesia-rapid-risk-assessment.pdf>

14. Situación epidemiológica de infección por Virus Zika en América. Aviso Epidemiológico. CONAVE/03/2015/ Virus Zika. 21 de octubre de 2015
15. www.paho.org/viruszika
16. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Actualización Epidemiológica: Síndrome neurológico, anomalías congénitas, e infección por virus Zika. 17 de enero, Washington, D.C. OPS/OMS. 2016
17. <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Confirmados-primeros-casos-de-virus-del-zika-en-Colombia.aspx>
18. Actualización Epidemiológica. Infección por virus Zika de OMS/OPS 16 de octubre de 2015. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=427&Itemid=41484&lang=es
19. Campos GS, Bandeira AC, Sardi SI. Zika Virus Outbreak, Bahia, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2015 Oct; 21 (10):1885-6. doi: 10.3201/eid2110.150847.
20. Roth A, Mercier A, Lepers C, Hoy D, Duituturaga S, Benyon E, Guillaumot L, Souares Y. Concurrent outbreaks of dengue, chikungunya and Zika virus infections - an unprecedented epidemic wave of mosquito-borne viruses in the Pacific 2012-2014. *Euro Surveill* 2014;19(41). pii: 20929.
21. Rodríguez-Morales AJ, Dupont-Rouzeyrol M, O'Connor O, Calvez E, Daurès M, John M, Grangeon JP, Gourinat AC. Zika: the new arbovirus threat for Latin America. *J Infect Dev Ctries* 2015;9(6): 684-685.
22. Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis* 2015;21(2):359-361.
23. Musso D, Nhan T, Robin E, Roche C, Bierlaire D, Zisou K, Shan Yan A, Cao-Lormeau VM, Brout J. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro Surveill* 2014 Apr 10;19(14). pii: 20761
24. 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 Apr 3;19(13). pii: 20751.
25. Faye O, Freire CC, Iamarino A, Faye O, de Oliveira JV, Diallo M, Zannoto PM, Sall AA. Molecular evolution of Zika virus during its emergence in the 20(th) century. *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8(1):e2636.
26. Musso D, Cao-Lormeau VM, Gubler DJ. Zika virus: following the path of dengue and chikungunya?. *Lancet* 2015 Jul 18;386(9990):243-244.
27. Dupont-Rouzeyrol M, O'Connor O, Calvez E, Daurès M, John M, Grangeon JP, Gourinat AC. Co-infection with Zika and dengue viruses in 2 patients, New Caledonia, 2014. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(2): 381-382.
28. Lineamientos para la vigilancia epidemiológica de dengue por laboratorio versión no. 01. INDRE, 2015.
29. Barrera-Cruz A, Díaz-Ramos RD, Viniegra-Osorio A, Grajales-Muñiz C, Dávila-Torres J. Technical guidelines for the prevention and treatment of chikungunya fever. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2015;53 (1):102-119.
30. OPS/OMS/CDC. Preparación y respuesta ante la eventual introducción del virus chikungunya en las Américas.
31. CDC. Información para médicos clínicos. http://www.cdc.gov/chikungunya/pdfs/CHIKV_Clinicians.pdf
32. Vigilancia de virus Zika (ZIKV) en las Américas: Recomendaciones provisionales para la detección y diagnóstico por laboratorio. 29 de junio de 2015 (Acceso 03 11 2015. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=427&Itemid=41484&lang=es
33. Aviso preventivo de viaje a Brasil y Colombia ante los casos de infección por virus Zika. Unidad de Inteligencia Epidemiológica y Sanitaria (UIES). 20 de octubre de 2015.

Anexo 1 Algoritmo para la detección de virus Zika (ZIKV)³²**Notas:**

1. Según el perfil epidemiológico del país y teniendo en cuenta las características clínicas de la infección, se debe considerar la inclusión de otros Arbovirus como parte del algoritmo diferencial para virus Zika.
2. Este algoritmo no es exhaustivo, y la infección por dengue debe ser descartada según las guías de manejo clínico y algoritmo de laboratorio específico.
3. Éstas recomendaciones son provisionales y están sujetas a modificaciones posteriores en función de los avances en el conocimiento sobre la enfermedad y el agente etiológico.