



Manifestaciones clínicas del virus Zika

David Alejandro Cabrera-Gaytán,^a
Stephanie Anaid Galván-Hernández^a

Clinical features of Zika virus

Background: Zika virus was introduced to the country and threatens to spread, so the health personnel must be able to identify the disease and face an operational definition given case; in this review the clinical manifestations of probable cases of Zika of the last five years were described.

Methods: A search was performed in Google Scholar and PubMed with "Zika". He settled for a database and obtained simple frequencies and calculated the limits for proportions with an alpha of 0.05 through test Wilson.

Results: 109 probable cases of fever came together by Zika, the clinical manifestations was heterogeneous, with predominant involvement to musculoskeletal, dermatological and systemic level.

Conclusions: It is necessary to continue the documentation of the clinical manifestations of Zika virus, which will be achieved by strengthening epidemiological surveillance.

Introducción: el virus Zika se ha introducido al país y amenaza en propagarse, por lo que el personal de salud se enfrentará a la necesidad de identificar la enfermedad dada una definición operacional de caso; en esta revisión se describen las manifestaciones clínicas de casos probables de Zika de los últimos cinco años.

Métodos: se realizó una búsqueda en Google Académico y PubMed con la palabra "Zika". Se conformó una base de datos, se obtuvieron frecuencias simples y se calcularon los límites para proporciones con un alfa del 0.05 por medio de prueba de Wilson.

Resultados: se conjuntaron 109 casos probables de fiebre por Zika, las manifestaciones clínicas fueron heterogéneas, con predominio de afectación a nivel musculoesquelético, dermatológico y sistémico.

Conclusiones: es necesario continuar la documentación de las manifestaciones clínicas del virus Zika, que se logrará mediante el fortalecimiento de la vigilancia epidemiológica.

Keywords

Arboviruses
Arbovirus infections
Epidemiological surveillance
Exanthema

Palabras clave

Arbovirus
Infecciones por arbovirus
Vigilancia epidemiológica
Exantema

^aCoordinación de Vigilancia Epidemiológica, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Comunicación con: David Alejandro Cabrera-Gaytán
Teléfono: (55) 5536 8861
Correos electrónicos: david.cabrerag@imss.gob.mx,
dcpreventiva@gmail.com

En los últimos dos años se ha detectado la introducción del virus Zika al continente americano, y se encuentra latente la amenaza de su expansión a diversos territorios y países. Ante esto, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) emitió una alerta epidemiológica el 16 de octubre de 2015, donde recomendó a sus Estados Miembros establecer y mantener “la capacidad para detectar y confirmar casos de infección por virus Zika, así como preparar a los servicios de salud ante una eventual carga adicional en todos los niveles de atención sanitaria”.¹

En dicha alerta, se recomendaron definiciones operacionales de caso sospechoso y confirmado; la cual fue “paciente que presenta exantema o elevación de temperatura corporal axilar ($> 37.2^{\circ}\text{C}$) y uno o más de los siguientes síntomas (que no se explican por otras condiciones médicas): artralgias o mialgias, conjuntivitis no purulenta o hiperemia conjuntival y cefalea o malestar general”, mientras que para el caso confirmado será cuando un caso sospechoso presente

“pruebas de laboratorio positivas para la detección específica de virus Zika”.¹

Meses previos, dicha organización emitió una alerta epidemiológica, donde se destacó el brote en la Polinesia Francesa con 10 000 casos, de los cuales aproximadamente 70 fueron graves, con complicaciones neurológicas, tales como síndrome de Guillain-Barré (SGB) y meningoencefalitis, o autoinmunes como púrpura trombocitopénica y leucopenia.²

Ante esta situación, el Comité Nacional de Vigilancia Epidemiológica (CONAVE) de México, emitió un aviso epidemiológico sobre la situación del virus en las Américas, en el cual se dio a conocer la situación epidemiológica de ese momento, así como las definiciones operacionales de caso, basadas en fiebre y exantema.³

Recientemente, la Secretaría de Salud Federal en México dio a conocer la presencia del primer caso importado de virus Zika en el país en un paciente con antecedente de viaje a Colombia,⁴ dado que en ese país, en octubre de 2015, se identificaron los primeros casos.⁵

Cuadro I Frecuencia absoluta y relativa de las manifestaciones clínicas de los casos de Zika por autor y año de publicación ($n = 109$)

Manifestaciones clínicas	Total	%	IC95%	p
Exantema maculo-papular (6, 7, 8, 9, 10, 13, 14, 15, 18, 19, 20, 21, 22)	69	63.3	53.95, 71.75	0.0054750
Fiebre (6, 7, 8, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19, 21, 22)	48	44.0	35.08, 53.4	0.2131000
Cefalea (7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 19, 20)	44	40.4	31.64, 49.75	0.0442800
Mialgias (6, 7, 8, 9, 12, 14, 16, 18, 20, 21, 22)	44	40.4	31.64, 49.75	0.0442800
Artralgias (7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 19, 22)	36	33.0	24.91, 42.3	0.0003942
Conjuntivitis (7, 8, 9, 10, 15, 16, 19, 21, 22)	25	22.9	16.05, 31.67	0.0000001
Dolor retro-ocular (7, 8, 10, 19)	15	13.8	8.521, 21.47	0.0000001
Edema en miembros inferiores (7, 9, 12, 13, 14)	11	10.1	5.729, 17.17	0.0000001
Edema en miembros superiores (12, 14, 15)	8	7.3	3.766, 13.82	0.0000001
Astenia (8, 9, 12, 15)	5	4.6	1.975, 10.29	0.0000001
Vómito (7, 16)	4	3.7	1.436, 9.057	0.0000001
Linfadenopatía en cuello cervical y/o submandibular (14, 22)	4	3.7	1.436, 9.057	0.0000001
Úlceras orales (9, 19)	3	2.8	0.9404, 7.781	0.0000001
Naúseas (8, 16)	2	1.8	0.5047, 6.444	0.0000001
Hematoespermia (9, 12)	2	1.8	0.5047, 6.444	0.0000001
Malestar general (13, 20)	2	1.8	0.5047, 6.444	0.0000001
Odinofagia (16)	1	0.9	0.1621, 5.014	0.0000001
Lumbalgia (19)	1	0.9	0.1621, 5.014	0.0000001
Epigastralgia (16)	1	0.9	0.1621, 5.014	0.0000001
Diarrea (8)	1	0.9	0.1621, 5.014	0.0000001
Anorexia (16)	1	0.9	0.1621, 5.014	0.0000001
Tos seca (20)	1	0.9	0.1621, 5.014	0.0000001
Parálisis facial (21)	1	0.9	0.1621, 5.014	0.0000001
Parestesias en extremidades (21)	1	0.9	0.1621, 5.014	0.0000001
Debilidad muscular ascendente (21)	1	0.9	0.1621, 5.014	0.0000001
Arreflexia de miembros pélvicos (21)	1	0.9	0.1621, 5.014	0.0000001
Hipotensión ortostática (21)	1	0.9	0.1621, 5.014	0.0000001
Fotofobia (9)	1	0.9	0.1621, 5.014	0.0000001
Disuria (9)	1	0.9	0.1621, 5.014	0.0000001
Dolor perineal (9)	1	0.9	0.1621, 5.014	0.0000001
Prostatitis (9)	1	0.9	0.1621, 5.014	0.0000001

*Reporte de serie de casos, en dos embarazadas y con sus dos productos; un recién nacido no desarrolló cuadro clínico.

Cuadro II Principales hallazgos de laboratorio de los casos de zika por autor y año de publicación (*n* = 14)

Hallazgos de laboratorio (Autor)	Dupont ⁸ (n = 2)	Fonseca ¹⁹ (n = 1)	Foy ⁹ (n = 3)	Kwong ²⁰ (n = 1)	Kutsuna ¹⁰ (n = 2)	Musso ^{12,33} (n = 1)	Oehler ²¹ (n = 1)	Tappe ¹³ (n = 1)	Wæhre ²² (n = 1)	Zammarchi ¹⁵ (n = 1)	Total <i>n</i> (%)	IC 95 %	<i>p</i>
Plaquetopenia	2	1	1		2	1				1	8 (57.1)	32.59, 78.62	0.5930
Leucopenia				1	2				1		4 (28.6)	11.72, 54.65	0.1088
Leucocitosis	2		1								3 (21.4)	7.572, 47.59	0.0325
Hipertransamina-semia	1		1				1				3 (21.4)	7.572, 47.59	0.0325
LDH elevada								1			1 (7.1)	1.272, 31.47	0.0013
Fibrinógeno elevado									1		1 (7.1)	1.272, 31.47	0.0013

Dada la expansión territorial y las manifestaciones clínicas en pacientes graves, se realizó una búsqueda de estas a partir de lo publicado en la literatura científica de los últimos cinco años.

Métodos

Se realizó una revisión en Google Académico con el uso de la palabra clave “Zika” en los últimos cinco años, sin incluir “patentes” y “citas”, ordenado por fecha, revisado el 28 de octubre de 2015. De igual manera, se realizó la búsqueda en PubMed, con misma palabra clave y periodo, consultada el 23 de noviembre de 2015. Se seleccionaron las publicaciones relativas al cuadro clínico, tales como: reporte de caso, series de casos, estudio de brote y cartas al editor sobre estos últimos. Se excluyeron los abordajes de diagnóstico por laboratorio, vigilancia virológica, vigilancia viro-entomológica y de acciones de prevención y control vectorial. De Google Académico se identificaron 23 publicaciones, de las cuales 10 cumplieron los criterios de inclusión de la búsqueda,⁶⁻¹⁵ mientras para PubMed fueron siete documentos.¹⁶⁻²²

Posteriormente, se construyó una base de datos con las variables disponibles en dichas publicaciones en línea sobre las manifestaciones clínicas y resultados de los hallazgos de laboratorio clínico. Se realizó un análisis descriptivo de los casos. Se calcularon los límites para proporciones con un alfa del 0.05 por medio de prueba de Wilson en OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health.

Resultados

De la revisión de las publicaciones en línea, se conjuntaron 109 casos probables de fiebre por Zika, la

gama de manifestaciones clínicas fue heterogénea, con predominio de afectación a nivel musculoesquelético, dermatológico y sistémico (cuadro I). Asimismo, se identificó una publicación sobre las manifestaciones clínicas en el embarazo caracterizados por fiebre, exantema maculopapular, prurito generalizado y mialgias, así como en el neonato como hipoglucemia, exantema maculopapular e hipotrofia.

No en todos los casos se documentaron los resultados por laboratorio clínico; de 10 publicaciones se conjuntaron 14 casos con esta información, donde la plaquetopenia fue la predominante (cuadro II).

Al determinar el tiempo de duración de la enfermedad, en 10 publicaciones se consignó este dato, con una semana fueron cinco casos,^{6,9,15} más de una a dos semanas fueron en cuatro pacientes,^{10,13,20} y más de tres semanas cuatro casos.^{9,12,19,21} El rango de duración fue descrito por Duffy *et al.* de dos a 14 días,⁷ con un promedio de seis, y un caso refiere que hasta 40 días en un caso con manifestaciones neurológicas.²¹

Con respecto a la vía de transmisión, en su mayoría se reportó que es a través de un vector; sin embargo algunos plantearon otras vías.

Discusión

Al momento de la búsqueda y con los criterios predefinidos, la cantidad de publicaciones fue limitada, más hacia el cuadro clínico. Si bien la mayoría de las publicaciones incluidas son reportes de caso o serie de casos, en ellas se revela una limitación en la descripción detallada del cuadro clínico. Asimismo, la identificación del caso sospechoso o probable está en función de las definiciones operacionales en cada país o región, sin conocer el criterio de estas (no fue objeto de estudio). En su mayoría, la clave diagnóstica fue el

antecedente de viaje a zonas con circulación del vector y del virus, dado que eran casos importados. Los datos clínicos predominantes fueron el exantema maculopapular, el cual se describe que abarca tórax anterior y posterior, miembros superiores y cara, acompañado de febrícula a fiebre y afectaciones al sistema musculoesquelético. Al comparar la distribución porcentual de las manifestaciones clínicas de la experiencia de los primeros 297 casos en la Polinesia Francesa, lo predominante fue el exantema ($\approx 90\%$), seguido de astenia ($\approx 75\%$), fiebre ($\approx 72\%$) y artralgia ($\approx 65\%$).²³ Si bien, en la magnitud porcentual fue diferente a esta publicación (probablemente por la cantidad de casos estudiados y a la definición operacional basada en exantema maculopapular y/o fiebre $< 38.5^{\circ}\text{C}$), en orden de frecuencia fue muy similar. En ese sentido, en México durante la primera quincena de diciembre de 2015, el CONAVE publicó los Lineamientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica y Diagnóstico por Laboratorio de Infección por Virus Zika, donde la definición operacional de caso probable se basa en tres datos clínicos: fiebre, conjuntivitis no purulenta y exantema maculopapular, y que se acompañe de uno a más de los siguientes: mialgias, artralgias, cefalea o dolor retroocular, y que se identifique alguna asociación epidemiológica.²⁴ Lo anterior incluye dos de los datos clínicos más frecuentes encontrados en esta revisión, pero no así la conjuntivitis no purulenta.

Unos días antes de la emisión de dichos Lineamientos, la Secretaría de Salud dio a conocer el primer caso importado de Zika en el país con antecedente de viaje a Colombia,⁴ y nueve días después los dos primeros casos autóctonos, en la ciudad de Monterrey, Nuevo León, y en el municipio de Huixtla, Chiapas.²⁵ El dolor retroocular es característico de la fiebre por dengue, en esta revisión representó el 13.8 %, cifra similar a lo detectado entre los casos de la Polinesia Francesa;²³ y dado que el signo cardinal ha sido el exantema maculopapular y que los afectados cursan con febrícula, serían datos valiosos para el diagnóstico diferencial por clínica.

En esta revisión se identificaron manifestaciones clínicas poco frecuentes que, ante la amenazante expansión, aumentarán. Un ejemplo casi no estudiado por ser un hallazgo reciente sujeto a investigación clínica y epidemiológica, así como las implicaciones en salud pública, ha sido el aumento de los casos de microcefalia reportados por el Ministerio de Salud de Brasil en estados con circulación del virus Zika; aunque hasta el momento no ha sido posible asegurar la causa del aumento inusual. Sin embargo, es reveladora la presencia del genoma del virus Zika en muestras procedentes de dos embarazadas de Paraíba, cuyos fetos fueron confirmados con

microcefalia por exámenes de ultrasonido. El ARN viral se detectó en muestras de líquido amniótico mediante RT-PCR. Por tanto, los datos actuales no permitían la correlación causalmente de infección Zika con microcefalia.²⁶

De forma más reservada, se dio a conocer esta situación por la OPS el 17 de noviembre de 2015, con la recomendación de analizar la base de datos de nacidos vivos, específicamente en lo relacionado a malformaciones/trastornos neurológicos, con el objetivo de detectar algún incremento inusual.²⁷ Es así que en Brasil, de enero hasta el 19 de diciembre de 2015, se han identificado 2782 casos de microcefalia en 618 municipios; por lo que se ha vuelto una prioridad nacional el estudio de esta patología en donde circula el virus Zika.²⁸

Si bien no fue considerado en esta revisión, se destaca que el virus Zika está filogenéticamente y antigenéticamente relacionado con el virus *Spondweni*,^{29,30} por lo que podría tener tropismo neurológico, que clínicamente se ve reflejado en la aparición del SGB o en manifestaciones neurológicas, donde se reportó en un caso en el presente estudio,²¹ o varios casos descritos en la experiencia de la Polinesia Francesa.²³ Aunque a la fecha los mecanismos fisiopatológicos subyacentes de Zika relacionados con SGB se desconocen, y podrían ser de origen inmunológico como se describió con otros agentes infecciosos,³¹ o la hipótesis de una estimulación inmune a los arbovirus,³² por lo que la consideración de Musso *et al.* sobre el diagnóstico en saliva mediante ZIKV RT-PCR es una opción a considerar y evaluar.³³

Con respecto a la vía de transmisión, sugieren contagio vía sexual,^{9,12} por transfusión sanguínea,¹¹ perinatal¹⁶ y por lactancia.⁶ Aunque falta mayor consistencia y especificidad de la asociación, para posterior determinar más criterios causales de validez interna.³⁴

Es necesario continuar la documentación de la amplia gama de manifestaciones clínicas de forma general y en condiciones peculiares (embarazo, recién nacidos, coinfecciones con otros arbovirus, etc.), que se logrará mediante el fortalecimiento de la vigilancia epidemiológica en las regiones donde esté la circulación del virus y aprender de esta heterogeneidad para las adecuaciones en las de definiciones operacionales conforme se generé más evidencia de la historia natural de la enfermedad.

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

1. Organización Panamericana de la Salud. (a) Alerta epidemiológica. Infección por virus Zika. 16 de octubre de 2015.
2. Organización Panamericana de la Salud. (b) Alerta epidemiológica. Infección por virus Zika. 7 de mayo de 2015.
3. Comité Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Aviso epidemiológico. CONAVE/03/2015/VIRUS ZIKA. México, 21 de octubre de 2015.
4. Secretaría de Salud (b). Boletín de prensa. Enfermedad por Virus Zika. México, 17 de noviembre 2015.
5. Ministerio de Salud y Protección Social. Boletín de Prensa No. 274 de 2015, Colombia, 16 de octubre de 2015.
6. Besnard M, Lastère S, Teissier A, Cao-Lormeau VM, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. Euro Surveill. 2014;19(13):pii=20751.
7. Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, et al. Zika Virus Outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. N Engl J Med 2009;360: 2536-43.
8. Dupont-Rouzeir M, O'Connor O, Calvez E, Daurès M, John M, Grangeon JP, et al. Co-infection with Zika and Dengue Viruses in 2 Patients, New Caledonia, 2014. Emerg Infect Dis 2015; 21(2):381-382.
9. Foy BD, Kobylinski KC, Foy JLC, Blitvich BJ, Travassos da Rosa A, Haddow AD, et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. Emerg Infect Dis. 2011 May; [Epub ahead of print].
10. Kutsuna S, Kato Y, Takasaki T, Moi ML, Kotaki A, Uemura H, Matono T, Fujiya Y, Mawatari M, Takeshita N, Hayakawa K, Kanagawa S, Ohmagari N. Two cases of Zika fever imported from French Polynesia to Japan, December 2013 to January 2014.
11. 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;19 (14)
12. Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, et al. Potential Sexual Transmission of Zika Virus. Emerg Infect Dis 2015;21(2): 359-361.
13. Tappe D, Rissland J, Gabriel M, Emmerich P, Günther S, Held G, Smola S, Schmidt-Chanasit J. First case of laboratory-confirmed Zika virus infection imported into Europe, November 2013. Euro Surveill. 2014;19(4).
14. Zanluca C, Campos Andrade de Melo V, Pamplona Mosimann AL, Viana dos Santos GI, Nunes Duarte dos Santos C, et al. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2015;110(4): 569-572.
15. Zammarchi L, Tappe D, Fortuna C, Remoli ME, Günther S, Venturi G, Bartoloni A, Schmidt-Chanasit J. Zika virus infection in a traveller returning to Europe from Brazil, March 2015. Euro Surveill. 2015;20(23):pii=21153.
16. Alera MT, Hermann L, Tac-An IA, Klungthong C, Rutvisuttinunt W, Manasatiengkij W, et al. Zika Virus Infection, Philippines, 2012. Emerg Infect Dis 2015; 21(4):722-724.
17. Buathong R, Hermann L, Thaisomboonsuk B, Rutvisuttinunt W, Klungthong C, Chinnawirotisan P, et al. Detection of Zika Virus Infection in Thailand, 2012–2014. Am. J. Trop. Med. Hyg. 2015; 93(2): 380–383.
18. Campos GS, Bandeira AC, Sardi SI. Zika Virus Outbreak, Bahia, Brazil. Emerg Infect Dis 2015;21(10): 1885-1886.
19. Fonseca K, Meatherall B, Zarra D, Drexler M, MacDonald J, Pabbaraju C, et al. Case Report: First Case of Zika Virus Infection in a Returning Canadian Traveler. Am. J. Trop. Med. Hyg., 2014; 91(5), 2014: 1035–1038.
20. Kwong JC, Druce JD, Leder K. Case Report: Zika Virus Infection Acquired During Brief Travel to Indonesia. Am. J. Trop. Med. Hyg., 2013; 89(3): 516–517.
21. Oehler E, Watrin L, Larre P, Leparc-Goffart I, Lastère S, Valour F, Baudouin L, Mallet HP, Musso D, Ghawche F. Zika virus infection complicated by Guillain-Barré syndrome-case report, French Polynesia, December 2013. Euro Surveill. 2014;19(9):pii=20720.
22. Wæhre T, Maagard A, Tappe D, Cadar D, Schmidt-Chanasit J. Zika Virus Infection after travel to Tahiti, Dec 2013. Emerg Infect Dis 2014;20(8): 1412-1414.
23. Cire Antilles Guyane. Emergence des maladies infectieuses [Internet]. Fort-de-France: INVS; 2014.
24. Dirección General de Epidemiología. Lineamientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica y Diagnóstico por Laboratorio de Infección por Virus Zika. México. Diciembre, 2015.
25. Secretaría de Salud (b). Boletín de Prensa. Enfermedad por Virus Zika. 26 de noviembre 2015.
26. Ministerio de Salud de Brasil. Microcefalia. Ministério divulga boletim epidemiológico. Publicado: 17 nov 2015.
27. Organización Panamericana de la Salud. Alerta epidemiológica, incremento de microcefalia en el norte-noreste Brasil. Publicado el 17 de nov de 2015.
28. Ministerio de Salud de Brasil. (b) NOVO BOLETIM: 2.782 casos suspeitos de microcefalia estão em investigação em 618 municípios.
29. Baronti C, Piorkowski G, Charrel RN, Boubis L, Leparc-Goffart I, de Lamballerie X. 2014. Complete coding sequence of Zika virus from a French Polynesia outbreak in 2013. Genome Announc. 2(3):e00500-14.
30. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Velez Jo, Lambert AJ, Johnson AJ, et al. Genetic and Serologic Properties of Zika Virus Associated with an Epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. Emerg Infect Dis 14 (8):2008:1232-1239.
31. Hardy TA, Blum S, McCombe PA, Reddel SW. Guillain-Barré syndrome: modern theories of etiology. Curr Allergy Asthma Rep. 2011;11(3):197-204.
32. Millon P. Épidémiologie des syndrome de Guillain-Barré en Nouvelle-Calédonie entre 2011 et 2014: influence des arboviroses. Faculté de Médecine de Grenoble: Université Joseph Fourier; 2015. In: European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Zika virus infection outbreak, Brazil and the Pacific region 25 May 2015. Stockholm: ECDC; 2015.
33. Musso D, Roche C, Nhan TX, Robin E, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Detection of Zika virus in saliva. J Clin Virol. 2015 Jul;68:53-5.
34. Gálvez R, Rodríguez PR. Teoría de la causalidad en epidemiología. En Piedrola Gil G, Del Rey Calero J y cols. Medicina Preventiva y Salud Pública, 9 edición. España. Ediciones Científicas y Técnicas Masson-Salvat: 133.