

Zuluaga Gómez, Mateo*
 Jaramillo Jaramillo, Laura Isabel**
 Ruiz Mejía, Camilo**

El virus del Zika en América: comportamiento epidemiológico y clínico

Zika virus in America: clinical and epidemiological behavior

Fecha de aceptación: febrero 2018

Resumen

El Zika es un arbovirus que pertenece a la familia *Flaviviridae*, el cual se conoce desde 1947, y hasta el año 2013 sólo se había reportado en algunos estudios en países asiáticos y africanos, por lo que aún se desconocen muchos aspectos acerca de su virulencia y fisiopatología. Todavía no se conoce con claridad las rutas de transmisión del virus, sin embargo, se han descrito formas de transmisión vectorial por *Aedes* spp., además de transmisión vertical y sexual. En Colombia, en la semana epidemiológica cuatro de 2016 se habían notificado 25 645 casos de Zika, entre ellos 1 331 confirmados en laboratorio, donde Norte de Santander fue el departamento con mayor número de casos reportados. A continuación se hace una reseña histórica y una revisión de la virología, patogenia, epidemiología, manifestaciones clínicas y complicaciones, prevención y manejo de la infección por el virus.

Palabras clave: arbovirus, virus del Zika, chikungunya, dengue, *Aedes* spp., microcefalia.

Abstract

The Zika virus is an arbovirus belonging to the *Flaviviridae* family, which has been known since 1947. Only since 2013 it had been reported in some studies in Asian and African countries. So still many unknown aspects regarding their virulence and pathophysiology. Transmission routes are not clear, but has been described the vector-borne, vertical and sexual transmission. In Colombia, up to epidemiological week four of 2016, 25 645 cases of Zika had been reported, including 1 331 laboratory confirmed cases, with a higher number of cases reported in North Santander. We show a historical review and the virology aspects, pathogenesis, epidemiology, clinical manifestations, complications, prevention and management of the infection by Zika virus.

Keywords: arbovirus, Zika virus, chikungunya virus, dengue, *Aedes* spp., microcephaly.

Introducción

El virus del Zika es un arbovirus conocido desde 1947, que sólo había sido reportado en estudios de circulación serológica en países asiáticos y africanos, motivo por el cual se desconocen muchos aspectos sobre su potencial patogénico en el ser humano. Su llegada reciente al continente americano ha generado polémica frente a las complicaciones reportadas en asociación con la infección por el virus, entre las cuales destacan la microcefalia en recién nacidos y el desarrollo de síndrome de Guillain-Barré. Adicionalmente, debido a su llegada reciente, no se cuenta en la actualidad con medidas de tratamiento directo contra el virus ni de prevención contra la infección. Por lo tanto, es de vital importancia conocer los cambios en el comportamiento de esta

infección en la actualidad con el propósito de enfrentar de forma efectiva su diseminación en el continente americano. El objetivo de la presente revisión es resaltar aspectos clave del cambiante comportamiento clínico y epidemiológico de esta infección en el contexto del actual brote.

Reseña histórica

El virus del Zika pertenece a la familia *Flaviviridae* y al género Flavivirus. El número de reportes de la infección por dicho virus era bajo hasta la epidemia actual. Inicialmente fue aislado en 1947 de un mono centinela *rhesus* en un bosque de Uganda, cerca de Entebbe, durante un monitoreo de fiebre amarilla; en ese mismo lugar fue aislado en el mosquito

*Hospital Pablo Tobón Uribe.

**Facultad de Medicina.

Universidad Pontificia Bolivariana, Sede Central Medellín, Colombia.

Correspondencia: Dr. Mateo Zuluaga Gómez

Universidad Pontificia Bolivariana, Sede Central Medellín

Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina.

Circular 1 núm. 70-01, Medellín, Colombia.

Dirección electrónica: laurajaramilloj94@gmail.com

Teléfono: +57(4) 4488388; fax: +57(4) 2572428

Aedes africanus en 1948, lo que sugiere que se trataba de un virus transmitido por vectores. Sin embargo no se encontró evidencia de infección en humanos durante 50 años, por lo que la infección por este virus recibió poca atención hasta que se reportó la epidemia en las Américas en 2015, así como la asociación de esta infección con casos de microcefalia. Posteriormente se detectó la infección en humanos que vivían cerca de zonas selváticas.¹⁻⁶

Hasta el año 2007 sólo habían reportes de 14 casos en humanos en todo el mundo, y ese año se presentó un brote en la Isla Yap, en Micronesia.⁷ Las manifestaciones clínicas características de la enfermedad se presentaron en 185 casos que se interpretaron como sospechosos, logrando la identificación microbiológica en 26% de los casos. Después se reportó otro brote en la Polinesia francesa entre 2013 y 2014, donde se registraron aproximadamente 10 000 casos, de los cuales 70 tuvieron manifestaciones de gravedad como síndrome de Guillain-Barré, meningoencefalitis, leucopenia, o púrpura trombocitopénica.⁸ Desde entonces se han detectado otros casos en las islas Cook, Salomón, Samoa e Isla de Pascua.⁹⁻¹¹

En mayo de 2015, en Brasil se confirma la transmisión autóctona del virus, presenta una difusión por todo el país y posteriormente en otros países de América.¹²

Virología

El virus del Zika es un arbovirus del género *Flavivirus* que pertenece a la familia Flaviviridae, al igual que el virus del dengue. Es un virus ARN de polaridad positiva.¹³ De igual forma existen distintos componentes dentro del virus, entre ellos se describe la cápside, proteínas estructurales premembrana/membrana (prm) y la cobertura. Además posee siete proteínas no estructurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, 2K, NS4B y NS5). A partir de la proteína NS5 se puede determinar el linaje característico del Zika: africano o asiático.¹⁴⁻¹⁵ Estos dos linajes del virus han sido responsables de los casos descritos anteriormente. Las cepas africanas son divergentes en cuanto a la composición de nucleótidos y secuenciación de aminoácidos cuando se comparan con el linaje asiático.¹⁶

El periodo virémico en los humanos es corto (aproximadamente de cinco días al inicio de los síntomas), durante el cual es posible hacer el aislamiento mediante técnicas moleculares como la RT-PCR. Es importante mencionar que puede haber reacciones cruzadas positivas al hacer las pruebas virológicas debido a la similitud con otros flavivirus, como el dengue o la fiebre amarilla. Los primeros casos reportados en América se estudiaron durante la fase virémica de los pacientes. Los casos autóctonos informados en Surinam se relacionaron con el linaje o serotipo asiático, y más asociado con la circulación en la Polinesia francesa en el año 2013, se encontró una similitud nucleotida de 99.7%, y en la secuencia de aminoácidos, de 99.9%. Este genotipo se ha relacionado con mayor frecuencia a complicaciones neurológicas graves y malformaciones congénitas.^{17,18}

Transmisión

Existen distintos mecanismos de transmisión de la infección, donde tiene mayor importancia la forma vectorial. Ésta se da por mosquitos de la familia Culicidae y mediante *Aedes aegypti*, este último es responsable de la transmisión en su

mayor parte tanto en los ciclos selváticos como urbanos. Se han descrito otros vectores como *A. albopictus*, *A. africanus*, *A. polynesiensis* y *A. hensilli*.⁹

Estudios serológicos han demostrado la circulación de anticuerpos en distintos animales diferentes a primates no humanos, como elefantes, cebras, búfalos, entre otros.

El *A. aegypti* es el principal vector del dengue y existe otra especie, el *A. polynesiensis*, que está implicado en la transmisión de filariasis y del dengue; ambos se han encontrado en las regiones donde se ha hecho el aislamiento serológico. El *A. aegypti* que se encuentra en la Polinesia francesa es la forma doméstica, y responsable de episodios en regiones tropicales y subtropicales. Es un vector que tiene horarios específicos para hacer la picadura, y suele encontrarse en áreas con aguas estancadas donde deposita sus huevos. Éste es posible encontrarlo en toda la zona del Pacífico sur.

El *A. polynesiensis* es otro de los vectores que se ha estudiado, aunque se desconoce si tiene la capacidad de transmitir el Zika (lo que sí es capaz de hacer el *A. aegypti*). Éste se ha encontrado en la zona del Pacífico, son especies semidomésticas, y las hembras son las que transmiten la infección. Se encuentra desde la Polinesia francesa hasta las islas Fiji. El *A. albopictus* tiene una amplia distribución en el sur del Pacífico.

La especie de *A. hensilli* sólo se encuentra en ciertas regiones y no tiene una amplia distribución, asimismo, cuando se han realizado estudios serológicos o búsqueda de casos activos no se ha encontrado relación con este vector.⁹

En América ya se han detectado casos de circulación autóctona, el primero de ellos ocurrió en 2014 en Chile en una zona del océano Pacífico. Posteriormente, en 2015 en Brasil se confirmaron nuevos casos de transmisión autóctona hacia el noreste del país.¹⁹

Aún no están totalmente claras las rutas de transmisión del virus pero existen otras formas descritas, entre ellas se han reportado casos por mordeduras, una de las cuales ocurrió en un paciente australiano a quien mordió un mono, y cinco días después desarrolló fiebre, rash y conjuntivitis, con manifestaciones clínicas compatibles con las producidas por el virus del Zika.¹⁹ Otra forma de transmisión es la perinatal, que se ha visto tanto en dengue, chikungunya, virus del Río Nilo y fiebre amarilla. En la forma perinatal puede ser por vía transplacentaria o al momento del parto. También se ha investigado la transmisión a través de la leche materna, donde se ha encontrado una alta carga viral pero con partículas no replicativas, por lo que se aconseja tenerla presente como una vía de transmisión.²⁰

La transmisión por vía sexual es otra forma potencial. El virus se ha aislado en muestras de semen mediante técnicas como la RT-PCR, y hay reportes de pacientes que han desarrollado los síntomas después de tener relaciones sexuales.²¹ Se han descrito formas de confección del Zika con el virus del dengue debido a la similitud filogenética y la misma transmisión vectorial.²²

Patogenia

Las células de la piel son permisivas para la infección y replicación del virus del Zika, es importante debido a que allí se localizan las primeras líneas de defensa del organismo y son

el sitio inicial de la replicación del virus dentro del citoplasma, aunque también se ha descrito que se hace en el núcleo celular.¹³ Se ha demostrado que los queratinocitos y los fibroblastos son muy susceptibles de ser infectados por el virus, presentando vacuolización citoplasmática y alteración nuclear que desencadenan procesos de apoptosis celular.

Inicialmente hay una interacción con la superficie celular, se ha descrito que receptores de laminina, integrina avb3, prohibitina, claudina-1 y receptores celulares para *natural killer* se han visto implicados, pero de igual forma el rol exacto sigue siendo desconocido y hay investigaciones en curso al respecto.²³

Los receptores de lectina tipo c, como receptores de células dendríticas de adhesión, tienen un rol importante en la unión e infección de células mieloides. En estudios en ratones se ha descubierto que el virus del Zika tiene una alta afinidad por las neuronas, pues en estos se ha encontrado degeneración neuronal, infiltración celular y áreas con cuerpos de inclusión de forma extensa.¹

El desarrollo de la infección estará determinado por la capacidad replicativa del virus dentro del organismo y la respuesta inmune del hospedero.²⁴

En los casos descritos de complicaciones severas no se conoce con exactitud su causa, y se le atribuye la evolución genética del virus a un genotipo mucho más patogénico o a susceptibilidades de la población afectada, es el caso del síndrome de Guillain-Barré.^{24,25}

Aún queda mucho por entender acerca de la fisiopatología de la enfermedad generada por el virus del Zika, y sobre todo en cuanto a la relación que ha tenido con formas graves descritas, como las manifestaciones neurológicas, el síndrome de Guillain-Barré y la microcefalia.

Epidemiología

Inicialmente el virus del Zika fue identificado en Uganda en 1947, antes de 2007 sólo habían reportes de casos esporádicos de infecciones en humanos o estudios de circulación serológica.¹

En 2007 se documentó en la isla Yap (Micronesia) que 73% de la población mayor de tres años tenía serología positiva del virus.²⁶

La epidemia actual del virus del Zika comienza con reportes en el año 2015, cuando se encontró en áreas de África, el sudeste asiático y en algunas islas del Pacífico. En mayo de 2015 la Organización Panamericana de la Salud (OPS) alertó del primer caso confirmado en Brasil. A partir de entonces empezó su expansión en toda América reportándose en distintos países.²⁶

Hacia diciembre de 2015 se reportaron en Brasil entre 440 mil y 1.3 millones de casos sospechosos de virus del Zika. Allí comenzó la circulación del virus con otros arbovirus, como el dengue y el chikungunya. El 26 de marzo de 2015 se obtuvieron muestras sanguíneas de 24 pacientes en el estado de Bahia (Brasil) con diagnóstico presuntivo de una infección viral, recibieron manejo como si se tratara de un síndrome similar al dengue y se les realizó toda la prueba serológica para descartar la presencia de alguno de los arbovirus que estaban circulantes en la región. De estos pacientes, 29.9% tuvo una RT-PCR positiva para el virus del Zika, 12.5% para el chikungunya y ninguno para el virus del dengue.²⁷

Una de las hipótesis sobre la llegada de este virus a Brasil fue la copa mundial de fútbol realizada en el año 2014, debido a la afluencia de personas de distintas regiones del mundo. El riesgo fue alto para quienes disfrutaban del evento por la posibilidad de contraer alguno de los arbovirus que circulan en este país.^{27,28}

A inicios de 2015, cuando comenzó la epidemia del Zika en el estado de Rio Grande do Norte, se demostró que la secuenciación genética del virus que circulaba en dicha región tenía similitud con el linaje asiático. Con ello aumentó aún más la hipótesis de la llegada del virus con el evento deportivo, aunque hay otras hipótesis sobre la introducción del virus después de 2014 a través de la llegada de viajeros de Chile, donde también se empezaban a reportar casos de personas con la infección.²⁹

El 20 de enero de 2016 la OPS reportó casos de transmisión autóctona en 18 países de América: Brasil, Barbados, Colombia, Ecuador, El Salvador, Guyana francesa, Guatemala, Guyana, Haití, Honduras, Martinica, México, Panamá, Paraguay, Puerto Rico, San Martín, Surinam y Venezuela. Sólo entre los meses de noviembre de 2015 y enero de 2016 se demostró la transmisión local del virus en 14 nuevos países y territorios.³⁰⁻³²

Se desconocía la severidad de las manifestaciones de la infección por el virus del Zika hasta la epidemia presentada en la Polinesia francesa entre 2013 y 2014, cuando se reportaron complicaciones neurológicas y autoinmunes, como el síndrome de Guillain-Barré.³¹ En dicho lapso, en 42 pacientes se presentaron manifestaciones de síndrome Guillain-Barré, 57% en el sexo masculino, 88% tenían síntomas y signos consistentes con la infección por el virus del Zika.

En julio de 2015 en el estado de Bahia, en Brasil, se informó sobre enfermos con síndromes neurológicos que habían tenido una infección reciente por el virus del Zika.

En enero de 2016 en El Salvador se comunicó un aumento inusual en el número de casos reportados de síndrome de Guillain-Barré desde diciembre de 2015, 14 casos por mes (169 casos por año). Situaciones similares se han informado en otros países de América y ello es consistente con la circulación del virus del Zika y el aumento de la cantidad de casos de síndrome de Guillain-Barré, aunque la etiopatogenia y los factores de riesgo aún siguen siendo un misterio y no se han establecido con certeza.²⁶

Asimismo se han reportado otras manifestaciones neurológicas como meningitis, meningoencefalitis y mielitis, como las señaladas entre 2013 y 2014 en la Polinesia francesa.³³

Es importante mencionar que también se han encontrado casos de microcefalia. En octubre de 2015 se reportaron casos inusuales de microcefalia en el estado de Pernambuco, en Brasil. Hacia la primera semana epidemiológica de enero de 2016 ya se habían informado 3 530 casos de microcefalia, así como 46 muertes en 20 estados de Brasil. Asimismo, se reportaron hallazgos oftalmológicos en tres niños con microcefalia, con calcificaciones cerebrales detectadas por tomografía axial computarizada (TAC) con presunción de infección intrauterina por el virus del Zika.³³

El 13 de enero de 2016, el Ministerio de Salud de Brasil demostró la detección del genoma del virus del Zika a través de RT-PCR en cuatro casos de malformaciones congénitas en

el estado de Rio Grande do Norte, los bebés murieron en las primeras 24 horas de vida. Las muestras de tejidos de ambos recién nacidos eran positivos para infección viral por Zika mediante técnicas de inmunohistoquímica.³³

Además, en el estado de Paraíba, Brasil, se han realizado aislamientos en el líquido amniótico en dos mujeres, en quienes sus fetos tenían diagnóstico de microcefalia por técnicas de ultrasonido en noviembre de 2015.³²

De acuerdo con los análisis preliminares que se han realizado en Brasil, el riesgo mayor de anomalías congénitas o microcefalia en el feto se adquiere durante el primer trimestre del embarazo. De allí surgen las distintas recomendaciones hechas a las mujeres gestantes en los distintos países, así como las medidas implementadas por el sector de salud pública.³²

En Colombia el comportamiento epidemiológico no ha sido tan ajeno a lo presentado en casos recientes en otros países, debido a que 951 municipios y centros poblados se encuentran entre cero y 2 200 metros sobre el nivel del mar (msnm), donde el vector tiene la capacidad de sobrevivir y permitir la transmisión del virus. En la semana epidemiológica 52 de 2015 se habían confirmado por laboratorio 488 casos. En total se habían notificado 1 834 casos sospechosos al Sistema de Vigilancia Epidemiológica Nacional (sivigila), con mayor número de casos confirmados en los departamentos Norte de Santander (196 casos confirmados por laboratorio, 195 casos sospechosos), Antioquia (75 casos confirmados por laboratorio, seis sospechosos) y Bolívar (91 casos confirmados por laboratorio, 77 sospechosos).³³ A la fecha se han notificado 11 712 casos de enfermedad por virus del Zika en todo el territorio nacional desde que inició la fase epidémica en la semana epidemiológica 40 del año 2015.³³

En la semana epidemiológica 3 de 2016 se habían notificado 20 297 casos de Zika, entre ellos 1 050 confirmados por laboratorio, 17 115 casos confirmados por clínica y 2 132 casos sospechosos. Entre las entidades territoriales con mayor número de registro se encuentra Norte de Santander (314 casos confirmados por laboratorio, 3 642 casos confirmados por clínica y 129 casos sospechosos, 4 085 en total), Cundinamarca (60 casos confirmados por laboratorio, 1962 por clínica, 224 casos sospechosos, 2 246 en total), Huila (39 casos confirmados por laboratorio, 1 842 por clínica, 194 sospechosos, 2 075 en total), Barranquilla (26 casos confirmados por laboratorio, 1 920 por clínica, 1 946 en total).^{33,34}

La confirmación de la circulación virológica se ha hecho en 193 municipios de Colombia, con mayor número de casos en la región central (46.6%) y la región caribe (20.7%). Antioquia es el departamento con más cantidad de municipios con casos confirmados por laboratorio (22 municipios). El 63.6% de los casos de enfermedad por el virus del Zika se ha presentado en el sexo femenino, 13.8% pertenece a población entre 25 y 29 años de edad, 6.1% en menores de un año, 0.5% en indígenas, 1.8% en afrocolombianos.^{33,34}

Con respecto a la gestación, hasta la semana epidemiológica 3 de 2016 se habían notificado 2 116 mujeres de 31 entidades territoriales y 200 municipios, 176 gestantes tienen resultado de RT-PCR positivo, 1 735 casos de gestantes confirmadas por clínica y 205 gestantes como casos sospechosos; el departamento con mayor número de mujeres reportadas es Norte de Santander con 37.2% de los casos registrados.³³

Cuadro 1

Distribución de los casos de la infección por virus del Zika confirmados por clínica y laboratorio reportados a la semana epidemiológica 3, 2015-2016, Colombia

Departamento o municipio	Casos confirmados por clínica ^a (n)	Casos confirmados por laboratorio ^b (n)	Porcentaje de casos confirmados por laboratorio	Casos sospechosos ^c	Total
Norte de Santander	3 642	314	29.9	129	4 085
Cundinamarca	1 962	60	5.7	224	2 246
Huila	1 842	39	3.7	194	2 075
Barranquilla	1 920	26	2.5	0	1 198
Tolima	1 221	76	7.2	196	1 493
Antioquia	140	75	7.1	48	263

a. Caso confirmado por clínica: que tenga los síntomas compatibles con los generados por la infección³⁴

b. Caso confirmado por laboratorio: caso sospechoso con resultado positivo para prueba molecular de RT-PCR zikv realizada únicamente en el Laboratorio de Virología de la Red Nacional de Laboratorios del Instituto Nacional de Salud³⁴

c. Caso sospechoso: persona que haya viajado o proceda de Brasil o de algún país que tenga circulación del zikv confirmada por el laboratorio, mínimo quince¹⁵ días antes del inicio de los síntomas y que presente fiebre con cualquiera de los siguientes síntomas: conjuntivitis no purulenta, cefalea, rash, prurito y artralgias; o persona que presente fiebre con cualquiera de los siguientes síntomas: conjuntivitis no purulenta, cefalea, rash, prurito, artralgias y que haya permanecido 15 días antes a la aparición de los mismos en zonas en las cuales existan las condiciones para la presencia de insectos del género Aedes y pertenezca a un conglomerado³⁴

Fuente: Instituto Nacional de Salud, Semana epidemiológica número 03 de 2016 (17 al 23 de enero), BES, 2015, pp. 1-87.

Cuadro 2
Distribución de los casos de enfermedad por virus del Zika en gestantes confirmados por clínica y por laboratorio a la semana epidemiológica 3, 2015-2016, Colombia

Departamento o municipio	Casos confirmados por clínica ^a (n)	Casos confirmados por laboratorio ^b (n)	Casos sospechosos ^c	Total de casos reportados
Norte de Santander	680	89	18	787
Barranquilla	226	9	0	235
Huila	200	17	18	235
Atlántico	118	5	22	145
Córdoba	109	2	19	130
Antioquia	23	1	4	28

a. Caso confirmado por clínica

b. Caso confirmado por laboratorio

c. Caso sospechoso

Fuente: Instituto Nacional de Salud, Semana epidemiológica número 03 de 2016 (17 al 23 de enero), BES, 2015, pp. 1-87.

Manifestaciones clínicas y complicaciones

La infección por virus del Zika es una infección viral emergente, que se presenta con un cuadro clínico similar al dengue y en general a todas las infecciones arbovirales, esto es de gran importancia ya que, como es conocido, estos cuadros son inespecíficos y pueden confundirse fácilmente con múltiples condiciones. Por tanto, la clínica debe ser una herramienta guía que soporte el diagnóstico, pero no debe ser el único factor a tener en cuenta cuando se aborda al paciente.³⁵

El cuadro clínico inicia posterior a un periodo de incubación de algunos días después de la picadura por el mosquito infectado, generalmente una de las primeras manifestaciones es cefalea leve seguida de rash maculopapular que puede

aparecer en la cara, el cuello, el tronco y las extremidades superiores; asimismo se presentan síntomas inespecíficos que incluyen artralgias, mialgias, edema de las extremidades, fiebre moderada, tos, dolor retroocular e hiperemia conjuntival; generalmente la duración de este cuadro clínico puede variar entre tres a 12 días.^{12,36,37}

Asimismo, aunque en un número escaso de pacientes, diarrea, constipación y vómito pueden ser síntomas que acompañan el cuadro clínico y es posible que lleven a desviar la sospecha clínica a otro tipo de infecciones que más comúnmente afectan el tracto gastrointestinal, además de comprometer el estado general.¹²

Cuadro 3
Comparación entre la sintomatología del dengue, el chikungunya y el Zika

Síntomas	Dengue	Chikungunya	Zika
Fiebre	++++	+++	+++
Mialgias/artralgias	+++	++++	++
Edema en extremidades	0	0	++
Rash maculopapular	++	++	+++
Dolor retroocular	++	+	++
Conjuntivitis	0	+	+++
Linfadenopatías	++	++	+
Hepatomegalia	0	+++	0
Leucopenia/trombocitopenia	+++	+++	0
Hemorragia	+	0	0

Fuente: Ios, S., Mallet, H.P., Leparc-Goffart, I., Gauthier, V., Cardoso, T. y Herida, M., "Current Zika virus epidemiology and recent epidemics", Médecine et maladies infectieuses, 2014, 44: 302-307.

A pesar de que las infecciones arbovirales suelen ser autolimitadas y con un curso clínico corto, existe la posibilidad de desarrollar complicaciones serias que pueden llevar a una discapacidad permanente, e incluso la muerte del paciente, por ejemplo, convulsiones febriles, encefalopatía, encefalitis, meningitis aséptica y mononeuropatías entre otras. Una característica importante del Zika es que se cree que, a diferencia del dengue o el chikungunya, no desencadena hemorragias.³⁸⁻⁴⁰

Métodos diagnósticos

Abordar el diagnóstico de la infección por Zika comienza desde la sospecha clínica con base en los signos y síntomas característicos ya mencionados; posteriormente se procede al diagnóstico virológico y serológico, ambos realizados sobre una muestra de suero recolectada en un tubo seco. Para el primero se requiere que idealmente la muestra sea tomada en los primeros cinco días, esto es una debilidad al momento de la confirmación de la infección debido a que en muchas ocasiones los síntomas se pueden confundir con un cuadro viral de etiología diferente, lo que retrasa la decisión de tomar la muestra y disminuye la posibilidad de la detección del virus.^{9,12}

Posterior a estos cinco primeros días, se puede proceder con el diagnóstico serológico, el cual se fundamenta en la detección de anticuerpos tipo IgM específicos mediante el uso de técnicas de inmunofluorescencia o ensayos ELISA. Para este tipo de diagnóstico se recomienda la toma de una segunda muestra una a dos semanas después de la primera, con esto podría lograrse la demostración de la seroconversión o el incremento en los títulos de anticuerpos.^{9,38}

Últimamente se han llevado a cabo diferentes estudios para probar la efectividad del diagnóstico del Zika en otro tipo de muestras, entre las alternativas probables se encuentran la orina y la saliva, ya que algunos estudios han demostrado positividad de la muestra en la primera cuando en sangre ha sido negativa, igualmente, en algunos casos, se ha visto superioridad en las muestras de saliva frente a las sanguíneas; sin embargo, en otros casos se ha visto negatividad en saliva mientras en sangre se encuentra un resultado positivo, es por esto que no se puede garantizar que la saliva sea una alternativa completa, pero sí puede ser una prueba complementaria para incrementar la sensibilidad del diagnóstico molecular.²¹

Aunque el panorama que ofrece la biología molecular es alentador, aún se requieren más estudios para poder establecer un estándar de oro que garantice los resultados superiores en cuanto al diagnóstico del Zika.

Complicaciones asociadas

ZIKA y microcefalia

La OPS y la Organización Mundial de la Salud (OMS) comunicaron una alerta especial a finales del año 2015, en la cual establecían algunas acciones básicas que debían ejecutarse ante la sospecha de infección por Zika en una mujer embarazada, una de las principales situaciones que desencadenaron la alerta fueron los 4 180 casos de microcefalia reportados en Brasil, en las áreas donde el virus se encontraba activo.

Además de esta malformación, se han reportado diferentes afecciones del sistema nervioso central y se ha sugerido la existencia de una relación de éstas con la infección por Zika; se cree que se producen por una alteración de la función de los centrosomas que desencadenaría una mitosis anormal junto con un aumento de la apoptosis celular que producen una alteración en la organización de las células madre y una diferenciación prematura,³⁸⁻⁴² aunque los mecanismos que explican el neurotropismo no están muy claros.^{43,44}

Con base en la alerta creciente que se produjo por el incremento en el número de reportes de casos con anomalías en el sistema nervioso, la OPS y la OMS elaboraron unas guías preliminares para la vigilancia de microcefalia en recién nacidos, en las cuales estableció que todo feto con edad gestacional de menos de 37 semanas con una circunferencia craneal inferior al tercer percentil de las curvas de Fenton debía establecerse como un caso sospechoso, que posteriormente debía confirmarse con la identificación del virus en muestras maternas o fetales durante el embarazo.³⁸

ZIKA y síndrome de Guillain-Barré

El creciente número de casos de zikv no sólo ha venido acompañado de un incremento en los reportes de casos con microcefalia; durante el periodo comprendido entre 2013 y 2014 en la Polinesia francesa se experimentó el más grande brote de infección por este virus. Asimismo se reportaron 42 casos de síndrome de Guillain-Barré, lo que dio paso a la teoría de una posible asociación entre el virus y esta patología. Un hecho que aumentó la sospecha de la existencia de esta relación, fue la presencia de una neuropatía axonal aguda motora comúnmente inducida por anticuerpos antiglicolípidos; sin embargo, después Cao-Lormeau y colaboradores, en el estudio de las muestras de los pacientes, no encontraron evidencia de mimetismo molecular por parte del Zika ni un patrón similar de anticuerpos de éste con los relacionados con la neuropatía. A pesar de esto, la presencia de una infección por el Zika en 88% de los pacientes que desarrollaron Guillain-Barré, mantiene abierta la posibilidad de añadir esta enfermedad neurológica a la lista de complicaciones por el Zika. Es necesario realizar estudios prospectivos para hacer una conclusión definitiva sobre la asociación causal entre estas entidades.⁴⁵

Prevención y tratamiento

Debido a la transmisión vectorial, una de las principales intervenciones para lograr un efecto en la prevención es la reducción de los reservorios o criaderos, dado que esto reduce las posibilidades que tiene el *Aedes aegypti* de encontrar un lugar en el cual depositar sus huevos y, por tanto, ayudaría a controlar la población del mosquito o densidad vectorial; de igual manera, es importante minimizar el contacto de éste con las personas, el uso de métodos de barrera permite reforzar la protección y disminuir el número de picaduras de mosquitos, el aislamiento vectorial con toldillo se recomienda durante la fase virémica o mientras el paciente tenga fiebre.⁴⁶

Como se explicó anteriormente, la duración de los síntomas oscila entre tres y siete días, y termina de forma autolimitada. Sin embargo, en pacientes muy sintomáticos es importante realizar una reposición de fluidos adecuada y

tratar el dolor con analgésicos convencionales, como acetaminofén en dosis usuales para el manejo del dengue o infección por CHIKV (1 g cada ocho horas en pacientes adultos o 15 mg/kg en pacientes pediátricos dividido en tres dosis al día). Asimismo, se debe evitar la utilización de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y ácido acetilsalicílico (ASA) durante las dos primeras semanas debido a los riesgos de sangrado, aunque su presentación no es tan frecuente si se compara con el virus del dengue. El uso de cremas humectantes o antihistamínicos también ha demostrado beneficio en el manejo sintomático de este tipo de pacientes.⁴⁶

En la actualidad no existe una vacuna que garantice la prevención de la infección, pero en febrero de 2016 una empresa farmacéutica anunció su papel actual en el desarrollo de la misma, con el fin de ofrecer una solución frente a la situación generada por el alarmante aumento del número de casos reportados para ese entonces.⁴⁷

Conclusión

El ZIKV es un arbovirus de la familia *Flaviviridae*, de transmisión vectorial, y es el responsable de la activación de las alarmas en diferentes partes mundo en los últimos meses. Distintos factores han favorecido el incremento en el número de casos de infección por este virus.¹ Uno de los lugares en los cuales este agente etiológico se ha convertido en un motivo de preocupación es en Antioquia, Colombia, donde se ha confirmado la aparición de un alto número de casos.³³

La similitud del cuadro clínico de la infección por ZIKV con otros virus de la misma familia o diferentes a ésta, es una de las barreras a las que se enfrenta el clínico en el momento del diagnóstico precoz y tratamiento oportuno; es por esto que es de gran importancia conocerlo y considerarlo cuando se aborda a un paciente con una sintomatología compatible y riesgo epidemiológico.^{36,37}

Bibliografía

1. Falcao, M.B., Cimerman, S., Luz, K.G., Chebabo, A., Brígido, H.A., Lobo, I.M., Timerman, A., Angerami, R.N., Da Cunha, C.A., Bacha, H.A., Alves, J.R., Barbosa, A.N., Teixeira, R.F., Weissmann, L., Oliveira, P.R., Cyrillo, M.A. y Bandeira, A.C., "Management of infection by the Zika virus", *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2016, 15 (1): 57.
2. Li, H., Saucedo-Cuevas, L., Shresta, S. y Gleeson, J.G., "The neurobiology of Zika virus", *Neuron*, 2016, 92 (5): 949-958.
3. Wikan, N. y Smith, D.R., "Zika virus from a Southeast Asian perspective", *Asian Pac J Med*, 2017, 10 (1): 1-5.
4. Lessler, J., Chaisson, L.H., Kucirka, L.M., Bi, Q., Grantz, K., Salje, H., Carcelen, A.C., Ott, C.T., Sheffield, J.S., Ferguson, N.M., Cummings, D.A., Metcalf, C.J. y Rodríguez-Barraquer, I., "Assessing the global threat from Zika virus", *Science*, 2016, 12: 353.
5. Althouse, B.M., Vasilakis, N., Sall, A.A., Diallo, M., Weaver, S.C. y Hanley, K.A., "Potential for Zika virus to establish a sylvatic transmission cycle in the Americas", *PLOS Negl Trop Dis*, 2016, 15: 10 (12): e0005055.
6. He, A., Brasil, P., Siqueira, A.M., Calvet, G.A. y Kwatra, S.G., "The emerging Zika virus threat: a guide for dermatologists", *Am J Clin Dermatol*, 2017, 18 (2): 231-236.
7. Duffy, M.R., Chen, T.-H., Hancock, W.T., Powers, A.M., Kool, J.L., Lanciotti, R.S. et al., Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia", *N Engl J Med*, 2009, 360 (24): 2536-2543.
8. Cao-Lormeau, V.-M., Roche, C., Teissier, A., Robin, E., Berry, A.-L., Mallet, H.-P. et al., Zika virus, French Polynesia, South Pacific 2013", *Emerg Infect Dis*, 2014, 20 (6): 1085-1086.
9. European Center for Disease Prevention and Control, *Rapid risk assessment. Zika virus infection outbreak, French Polynesia*, 2014.
10. Musso, D., Nilles, E.J. y Cao-Lormeau, V.-M., "Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area", *Clin Microbiol Infect*, 2014, 20 (10): 595-596.
11. Fauci, A.S. y Morens, D.M., "Zika virus in the Americas. Yet another arbovirus threat", *N Engl J Med*, 2016, 374 (7): 601-604.
12. Campos, G.S., Bandeira, A.C. y Sardi, S.I., "Zika virus outbreak, Bahia, Brazil", *Emerg Infect Dis*, 2015, 21 (10): 1885-1886.
13. Ye, Q., Liu, Z.Y., Han, J.F., Jiang, T., Li, X.F. y Qin, C.F., "Genomic characterization and phylogenetic analysis of Zika virus circulating in the Americas", *Infect Genet Evol*, 2016, 43: 43-49.
14. Kuno, G. y Chang, G.J., "Full-length sequencing and genomic characterization of Bagaza, Kedougou, and Zika viruses", *Arch Virol*, 2007, 152: 687-696.
15. Lanciotti, R.S., Kosoy, O.L., Laven, J.J., Vélez, J.O., Lambert, A.J. et al., "Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007", *Emerg Infect Dis*, 2008, 14: 1232-1239.
16. Haddow, A.D., Schuh, A.J., Yasuda, C.Y., Kasper, M.R., Hang, V. y Guzmán, H., "Genetic characterization of Zika virus strains: geographic expansion of the Asian lineage", *PLOS Negl Trop Dis*, 2012, 6 (2): e1477.
17. Enfissi, A., Codrington, J., Roosblad, J., Kazanji, M. y Rousset, D., "Zika virus genome from the Americas", *Lancet*, 2016, 387 (10015): 227-228.
18. Besnard, M., Lastère, S., Teissier, A., Cao-Lormeau, V.M. y Musso, D., "Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014", *Euro Surveill*, 2014, 19 (13): pii = 20751.
19. Leung, G.H., Baird, R.W., Druce, J. y Ansley, N.M., "Zika virus infection in Australia following a monkey bite in Indonesia", *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2015, 46 (3): 460-464.
20. Musso, D., Roche, C., Robin, E., Nhan, T., Teissier, A. y Cao-Lormeau, V.M., "Potential sexual transmission of Zika virus", *Emerg Infect Dis*, 2015, 21 (2): 359-361.
21. Dupont-Rouzeyrol, M., O'Connor, O., Calvez, E., Daures, M., John, M., Grangeon, J.P. et al., "Co-infection with Zika and dengue viruses in 2 patients, New Caledonia, 2014", *Emerg Infect Dis*, 2015, 21 (2): 381-382.
22. Briant, L., Després, P., Choumet, V. y Missé, D., "Role of skin immune cells on the host susceptibility to mosquito-borne viruses", *Virology*, 2014, 464-465: 26-32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.virol.2014.06.023>.
23. Hamel, R., Dejarnac, O., Wichita, S., Ekchariyawat, P., Neyret, A., Luplertop, N. et al., "Biology of Zika virus infec-

tion in human skin cells", *J Virol*, 2015, 89 (17), 8880-8896.

24. Catrín, L., Larre, P., Leparc-Goffart, I., Lastere, S., Valour, F., Baudouin, L. *et al.*, "Zika virus infection complicated by Guillain-Barré syndrome: case report, French Polynesia, December 2013", *Euro Surveil*, 2014, 19 (9): 1-3.

25. Centers of Disease Control and Prevention (cdc), "Areas with Zika". Disponible en: <http://www.cdc.gov/zika/geo/index.html>.

26. Campos, G.S., Bandeira, A.C. y Sardi, S.I., "Zika virus outbreak, Bahia, Brazil", *Emerg Infect Dis*, 2015, 21 (10): 1885-1886.

27. Lowe, R., Barcellos, C., Coelho, C.A., Bailey, T.C., Coelho, G.E. y Graham, R., "Dengue outlook for the world cup in Brazil: an early warning model framework driven by real-time seasonal climate forecasts", *Lancet Infect Dis*, 2014, 14 (7): 619-626.

28. Gauthret, P. y Simon, F., "Dengue, chikungunya and Zika and mass gatherings: what happened in Brazil, 2014", *Travel Med Infect Dis*, 2016, 14 (1): 7-8.

29. Centers of Disease Control and Prevention (cdc), "Zika virus spreads to new areas: region of the Americas, May 2015-January 2016. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6503e1.htm>.

30. Organización Mundial de la Salud (oms), "Weekly epidemiological record", 2015, 90: 609-616.

31. Organización Panamericana de la Salud (ops)-Organización Mundial de la Salud (oms), *Epidemiological update: neurological syndrome, congenital anomalies and Zika virus infection*, OPS-OMS, 2016, pp. 1-8.

32. Instituto Nacional de Salud, Semana epidemiológica número 52 de 2015 (27 dic.-02 ene.), BES, 2015, 1-72.

33. Ministerio de Salud, Circular Conjunta Externa No. 00000043 octubre 14 de 2015, Instrucciones para la vigilancia en salud pública, atención clínica, prevención y control frente a la posible introducción del virus Zika (zikv) en Colombia.

34. Yasri, S. y Wiwanitkit, J., "New human pathogenic dengue like virus infections (Zika, Alkhumra and Mayaro viruses): a short review", *Asian Pac J Trop Dis*, 2015, 5 (1): S31-S32.

35. Loos, S., Mallet, H.P., Leparc-Goffart, I., Gauthier, V., Cardoso, T. y Herida, M., "Current Zika virus epidemiology and recent epidemics", *Médecine et Maladies Infectieuses*, 2014, 44: 302-307.

36. Zammarchi, L., Stellaa, G., Mantellaa, A., Bartolozzib, D., Tappc, D., Güntherc, S. *et al.*, "Zika virus infections imported to Italy: clinical, immunological and virological findings, and public health implications", *J Clin Virol*, 2015, 63: 32-35.

37. Christo, P., "Encephalitis by dengue virus and other arboviruses", *Arq Neuropsiquiatr*, 2015, 73 (8): 641-643.

38. Mattar, S. y González, M., "El turno ahora es para el virus Zika", *Rev MVZ Córdoba*, 2015, 20 (2): 4511-4512.

39. Lanciotti, R.S., Kosoy, O.L., Laven, J.J., Vélez, J.O., Lambert, A.J., Johnson, A.J. *et al.*, "Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007", *Emerg Infect Dis*, 2008, 14: 1232-1236.

40. Organización Panamericana de la Salud (ops), Preliminary guidelines for the surveillance of microcephaly in newborns in settings with risk of Zika virus circulation, 2016, 1-13. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=33000. (Consultado: 2 de febrero 2016).

41. Samarasekera, U. y Triunfo, M., "Concern over Zika virus grips the world", *Lancet*, 2016, 387 (10018): 521-524.

42. Tetro, J.A., "Zika and microcephaly: causation, correlation, or coincidence?", *Microbes Infect*, 2016, 16: pii S1286-4579.

43. Mlakar, J., Korva, M., Tul, S., Popovic, M. *et al.*, "Zika virus associated with microcephaly", *N Eng J Med*, 2016, 374: 951-958.

44. Brasil, P., Pereira, J., Raja, C., Damasceno, L. *et al.*, "Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro. Preliminary report", *N Eng J Med*, 2016, doi: 10.1056.

45. Cao Lormeau, V.M., Blake, A., Mons, S., Lastere, S. *et al.*, "Guillain-Barré syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study", *Lancet*, 2016, pii: S0140-6736(16)00562-6.

46. Organización Mundial de la Salud (oms), "Zika virus". Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/zika/en/>. (Consultado: 2 de febrero de 2016.)

47. Sanofi Pasteur, Sanofi Pasteur to leverage its strong vaccine legacy in Zika vaccine. Disponible en: <http://www.sanofipasteur.com/en/Documents/PDF/PR/Zika%20Program%20ENG.pdf>. (Consultado: 14 de marzo de 2016).