Trabajos de Revisión

# Vulnerabilidad del Continente Americano a enfermedades emergentes y re-emergentes: El ejemplo del Zika

**Vulnerability of the American continent to emerging and reemerging diseases: the example of zika virus**

Dr. Manuel Sierra[1], Dr. Adoni Duarte Pineda[2], Dra. Mireya Matamoros[3]

[1.] Unidad de Investigación Científica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de Honduras.
[2.] Residente del Posgrado de Anatomía Patológica, Departamento de patología, Universidad Nacional Autónoma de Honduras.
[3.] Investigación en Ciencias Forenses, Dirección de Medicina Forense, Ministerio Público. Hospital San Felipe, Servicio de Banco de Sangre, Secretaria de Salud Pública.

Correspondencia a: mass_honduras_2006@yahoo.com

Recibido: 25 de Marzo 2016, Aceptado 20 de Abril 2016.

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses.

**REFERENCIA:** Sierra M. Duarte A, Matamoros M. Rev. cienc. forenses Honduras. 2016; 1(1): 22-46.

**RESUMEN**

Las profundas desigualdades económicas, sociales y ambientales que caracterizan al continente americano, lo convierten en medio de cultivo propicio para la diseminación de enfermedades infecciosas, como quedó demostrado con la introducción reciente de dos virus: chikungunya en 2014 y zika en 2015. Desde el año 2015 hasta el 22 de marzo del 2016, la Organización Panamericana de la Salud – Organización Mundial para la Salud (OPS-OMS) reportó 185,027 casos sospechosos acumulados de zika. Honduras ocupa el primer lugar de casos sospechosos en la región centroamericana con 15,849 casos reportados. Los estudios genéticos del virus no son concluyentes respecto a la asociación entre procesos de recombinación y su relación con cambios en la virulencia, eficiencia en la replicación y transmisión vectorial, tropismo de hospedero y cambios en la estructura antigénica, como se ha descrito en otros flavivirus. El diagnóstico laboratorial y diferencial con otros flavivirus como dengue y chikungunya es crucial, ya que infecciones concurrentes se asocian con complicaciones neurológicas y autoinmunes. Existe una creciente asociación ecológica y etiológica consistente, entre infección por virus del zika, Síndrome de Guillan Barre y malformaciones congénitas. La microcefalia, es el signo que más ha llamado la atención de la comunidad científica, sin embargo, ésta podría ser la forma más severa de afectación fetal que se ha detectado y posiblemente solo representa la punta del iceberg de un problema neurológico de salud pública mayor. La escasa capacidad de algunos países del continente americano para implementar nacionalmente las recomendaciones emitidas por los Centros de Control de Enfermedades y de la Organización Panamericana y Mundial para la Salud, sumado a que los sistemas de salud, con pocas excepciones, se encuentran fragmentados, atomizados

y con poco liderazgo intersectorial para el abordaje integral de estos problemas, convierten a nuestro continente en un paraíso vulnerable, a éstas y otras enfermedades.

**PALABRAS CLAVE**
Virus zika, Enfermedades transmisibles emergentes, Vulnerabilidad en Salud.

**ABSTRACT**
The profound economic, social and environmental inequalities that prevail in the Americas are the main determinants to the emerging, reemerging and spread of infectious diseases, as it has been demonstrated by the recent introduction of two new virus: Chikungunya in 2014 and zika in 2015. Since 2015 until March 22, 2016, the Pan American Health Organization – World Health Organization reports 185,027 accumulated suspected zika cases. Honduras is the Central American country with the highest number of reported cases (15,849). Genetic studies had not demonstrated an association between changes in the molecular structure of zika viruses and changes in virulence, efficiency in virus replication, vectorial transmission and host tropism, as it has been reported with other flavivirus. Dengue, chikungunya and zika are now endemic diseases in America. Laboratory and differential diagnosis for these viruses is important because concurrent infections could be associated with greater neurological and autoimmune complications. Microcephaly is the most current described and diagnosed congenital malformation associated with the viruses but this malformation might be the top of the iceberg of a major neurological public health problem. There is a low capacity in countries in America to implement at the national level the recommendations proposed by the Centers for Disease Control (CDC) and by PAHO/WHO. Health systems, with rare exceptions, are fragmented, atomized, with poor intersectorial leadership to implement integral vector control activities.

**KEYWORDS**
Zika Virus, Communicable emerging virus, Health vulnerability

**INTRODUCCIÓN**

A pesar de los éxitos alcanzados en la era moderna con la erradicación de la viruela, la poliomielitis, y el sarampión, el mundo sigue y seguirá enfrentando la emergencia y reemergencia de nuevos patógenos y enfermedades. Un buen ejemplo de esto es que en menos de tres años, el mundo ha experimentado dos declaratorias de emergencia internacional por eventos de salud que han amenazado la seguridad mundial, incluyendo la introducción de dos virus de origen africano en las Américas: la introducción de chikungunya en la Isla de Saint Martin en El Caribe en noviembre del 2013;[1] la Declaratoria de Emergencia por Ébola emitida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en agosto del 2014;[2] y la introducción del virus de zika (vZIK) en Chile, en el primer trimestre del 2015, seguida por la Declaratoria de Emergencia por vZIK emitida por la OMS en febrero del 2016.[3]

**Esta emergencia y re-emergencia de enfermedades, que se presenta cada vez con mayor frecuencia, está condicionada por diversos factores:**

1.-Las inequidades y disparidades sociales cada vez más frecuentes, acentuadas y multidimensionales (pobreza, educación, rural/urbano, género, diversidad sexual, tercera edad, niñez, adolescencia, grupo étnico, migración irregular), [4] que generan vulnerabilidad de las poblaciones. [5,6]

2.-El cambio climático y el calentamiento global que favorecen la mayor aparición de sequías e inundaciones, afectando el estado nutricional de las personas, alterando las poblaciones y los patrones migratorios de la fauna y los ciclos de reproducción de los insectos, especialmente de aquellos transmisores de enfermedades e infecciones a los seres humanos.[7]

3.-El contacto cada vez mayor de la sociedad con poblaciones de animales salvajes por la explotación irracional de recursos naturales, el tráfico de animales exóticos y de especies en extinción, y la crianza sobredimensionada de ganado en zonas de amortiguamiento selvático y forestal que favorecen la introducción de zoonosis en el hombre, algunas de ellas con una alta morbilidad y mortalidad. [8]

4.-La urbanización acelerada y desordenada que ha ocurrido en países ubicados en zonas tropicales, ha ocasionado que grandes sectores de la población vivan en cinturones de miseria, carentes de servicios básicos tales como acceso al agua para el consumo humano y la ausencia de un sistema eficiente y continuo de recolección de la basura. En el caso de ***Aedes aegypti***, el vector principal en América de dengue, chikungunya, fiebre amarilla y *vZIK*, estas carencias se traducen en la proliferación ambiental de sitios de reproducción, ya sea por el uso de recipientes y contenedores para almacenar agua, sin tomar las medidas de precaución adecuadas, o por la presencia de grandes cantidades de basura no recolectadas en espacios domésticos y peri-domésticos, que en la época de lluvia se convierten en criaderos eficientes del vector, acentuando la carga endémica estacional. [9]

5.-Otro factor importante lo representa el crecimiento en el transporte aéreo, marítimo y terrestre de personas, animales y artículos, con poca capacidad instalada en algunos países para el control regulatorio aduanero.[10,11]

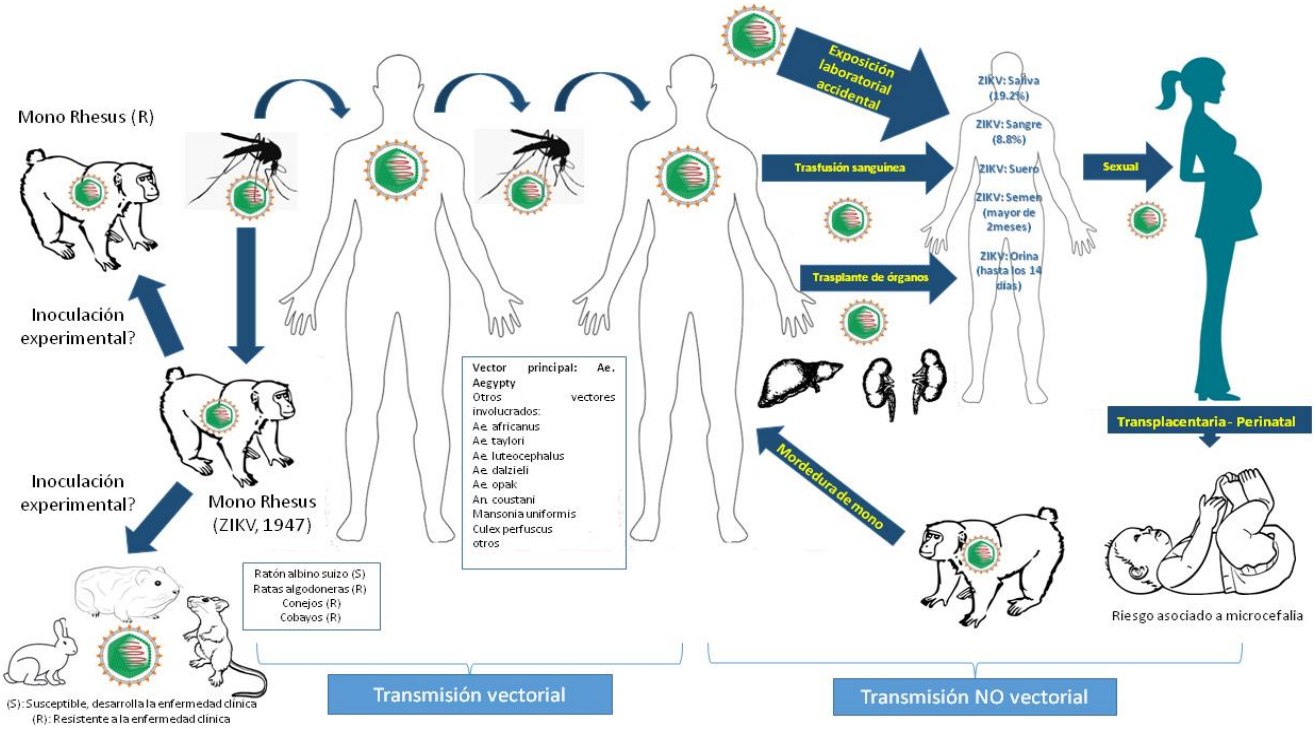
Esta combinación de factores ambientales, políticos, educativos y sociodemográficos, crean el escenario ideal para facilitar la propagación de enfermedades, definiendo nuevas y complejas relaciones evolutivas entre virus, vectores, hospederos y ambiente. Como es el caso de la reciente reemergencia e introducción del VZIK en las Américas.

## VIRUS DEL ZIKA (vZIK)

El vZIK es un virus ARN, recubierto, de la familia *flaviviridae,* género flavivirus, serocomplejo spondweni, de polaridad positiva, cadena sencilla, que contiene 10,794 nucleótidos que codifican 3,419 aminoácidos.[12] Su genoma presenta la estructura convencional de los flavivirus correspondiente a 5´ C-prM-E-NS1-NS2a-NS2b-NS3-NS4a-NS4b-NS5 3'.[12] que codifica las proteínas estructurales de la cápside, de membrana, de envoltura; y las no estructurales NS. La familia *flaviviridae* incluye una gran cantidad de patógenos humanos, en su mayoría transmitidos por garrapatas y por mosquitos, que en sus orígenes evolucionaron de un ancestro común, que no tenía la capacidad de transmisión vectorial.[13]

Los estudios de secuenciación del gen NS5 indican que el *vZIK* tiene tres linajes: El Africano del Este, el del Oeste y la línea asiática.[14] El *vZIK* se identificó por vez primera en Uganda, en 1947, en un bosque de zika y en 1952 se describieron los primeros casos humanos en Uganda y la República Unida de Tanzania.[15,16] Antes del 2007 se habían reportado menos de 20 casos en humanos; sin embargo entre el 2007 y 2013 se presentaron brotes epidémicos en varias islas del pacifico, incluyendo en la Polinesia Francesa; seguido por un brote explosivo en Latinoamérica en el 2015, posterior a su introducción en Chile en 2014. Todos los brotes de América han sido producidos por *vZIK* de la línea asiática.[14,17] La secuenciación del primer virus autóctono de Brasil ya se realizó,[18] aunque ya reportes previos, indican que no se han encontrado evidencias moleculares de procesos de recombinación del *VZIK* con otros flavivirus, en las cepas brasileñas.[19] Sin embargo para el 2016 Zhu y colaboradores reportan la presencia de un fragmento de recombinación genética en NS2B con el virus Spondweni y la presencia de un fragmento tipo bucle de nueve bases en el 3' UTR en la cepa epidémica que no está presente en el prototipo de la cepa pre-epidémica de 1947. Quince sustituciones de aminoácidos se encontraron en las cepas epidémicas, cuando fueron comparadas con cepas pre-epidémicas de 1947. Se requieren más cambios y si hay asociación entre estas mutaciones y cambios en la virulencia, eficiencia en la replicación,

**Figura 1: Formas de Transmisión descritas para el virus del Zika.**




Tomada de: Rodríguez-Morales AJ, Bandeira AC, Franco-Paredes C. Ann Clin Microbiol Antimicrob.2016; 15:13.

tropismo de hospedero, cambios en la estructura antigénica, como se ha descrito en otros flavivirus, [20] o si los mismos obedecen a variaciones introducidas por los pasajes en las líneas celulares.

No está claro cuáles son los animales reservorios del *vZIK* pero basándose en hallazgos serológicos y virológicos se ha demostrado infección natural por vZIK en diversos tipos de primates no homínidos y otros mamíferos como la cebra, el elefante y algunos roedores.[21]

## FORMAS DE TRANSMISIÓN

El vZIK es transmitido principalmente por vectores, especialmente por mosquitos Aedes;[22] se han reportado otras vías de transmisión no vectorial,[23] como la vía sexual (semen),[24,25] la sangre, los trasplantes, [26,27,28] orina, saliva,[28] la perinatal,[29] y la transplacental.[30] La figura 1 resume las formas de transmisión del vZIK hasta ahora reportadas, algunas de las cuales aún se encuentran en debate.

### 1.1 Transmisión vectorial

El mosquito ***Aedes aegypti*** es el principal vector del vZIK en América. Los seres humanos se infectan por picaduras de hembras infectadas.[31] Este mosquito es el mismo que transmite el dengue, Chikungunya y la fiebre amarilla. ***Aedes aegypti*** es un vector doméstico que de preferencia se alimenta y descansa en el intra-domicilio (endofagia y endofilia, respectivamente), su fuente de alimento primordial son los seres humanos (antropofagia), y puede alimentarse en varias ocasiones durante su ciclo de reproducción, transmitiendo el virus si se trata de una hembra infectada. También se ha atribuido transmisión de

zika a ***Aedes albopictus***, que es una especie originaria de la selva asiática, que se ha adaptado a entornos rurales, suburbanos y urbanos habitados por personas, pero que aún no logra tener la gran competencia vectorial de ***Aedes aegypti*** para la transmisión de arbovirus en el continente.

La hembra de Aedes es hematófaga obligatoria y requiere alimentarse de sangre para poder cumplir con su ciclo reproductivo. La hembra adquiere la infección cuando se alimenta de una persona infectada.[32] Como se ha demostrado en otros flavirus es posible que exista transmisión vertical de zika de una hembra de Aedes infectada a su progenie de huevos. Por lo general Aedes se alimenta durante el día, temprano en la mañana (5:00 – 8:00 am) y al atardecer (4:00 – 6:00 pm).[33] Al alimentarse de una persona infectada con VZIK, el virus infecta el intestino medio del mosquito y luego se extiende hasta las glándulas salivales en un período de entre 5 y 10 días.[34] Tras este período de incubación, el mosquito puede transmitir el virus a las personas al picarlas.

Cada hembra deposita de 100-150 huevos en la superficie de contenedores que contienen agua limpia, de preferencia en sitios oscuros y sombreados. Cada hembra puede tener 1-3 oviposiciones durante su tiempo de vida adulta, realizando una postura cada 3 días, necesitando alimentarse con sangre después de cada postura, ya que las proteínas contenidas en la sangre son indispensables para la maduración de los huevecillos.[35] Los huevos pueden soportar condiciones muy secas (desecación) y seguir siendo viables durante varios meses sin agua.[36] Al entrar en contacto con el agua, los huevos eclosionan entrando a la fase larvaria que tiene una duración de 5-10 días dependiendo de la temperatura, disponibilidad de alimento, competencia con otros vectores y presencia de depredadores naturales. El período de larvas comprende cuatro etapas evolutivas. El tiempo aproximado para pasar de una etapa a otra, es de aproximadamente 48 horas. El estado de pupa corresponde a la última etapa de maduración de la fase acuática. Emerge del agua el mosquito que corresponde a la fase aérea. Los machos usualmente emergen primero y reposan cerca del sitio de reproducción, esperando la salida de las hembras para fertilizarlas en pleno vuelo. Las hembras guardan el líquido seminal en una bolsa especial y están listas para buscar su primera comida de sangre y completar su ciclo de vida y de reproducción. La sobrevivencia de los mosquitos adultos es de cuatro a ocho semanas en promedio, aunque puede variar por circunstancias climatológicas, presencia de depredadores naturales y uso de pesticidas; la hembra sobrevive más tiempo que el macho y es más resistente a las variaciones de temperatura y humedad ambiental.

Una de las características que distingue a ***Aedes aegypti*** de otras especies de mosquitos es su habilidad de completar su desarrollo pre-adulto en una gran variedad de recipientes naturales y artificiales; esto unido al acelerado crecimiento desordenado de las áreas urbanas como consecuencia del acentuamiento de la pobreza rural, patrones culturales y tradicionales, garantizan una permanente disponibilidad de criaderos potenciales para este vector a lo largo del año, acentuándose la morbilidad en la temporada de lluvias por la presencia de múltiples utensilios y objetos en el espacio doméstico y peri doméstico, que sirven como colectores de agua de lluvia.[37] Los estudios sobre el radio de vuelo indican que la mayoría de las hembras de ***Aedes aegypti*** pueden pasar toda la vida en el interior de las casas en las que se han convertido en adultos o alrededor de ellas, y que suelen volar en promedio unos 400 metros. Esto implica que son las personas, más que los mosquitos, quienes propagan rápidamente el virus en las comunidades o lugares donde residen o de una comunidad o lugar a otro.[38]

La transmisibilidad de la infección por *vZIK* por especies de Aedes parece ser comparable con la del dengue y de Chikungunya; sin embargo, la existencia

comprobada de otras vías de transmisión, la dificultad en el diagnóstico etiológico de la infección y la abundancia de casos asintomáticos, dificultan calcular con mayor precisión la tasa de reproducción básica ("Basic Reproductive Rate" por su nombre en Inglés) del *vZIK*.[31]

## 1.2 Transmisión no vectorial

En el período de febrero 6 al 22 del 2016, Los Centros de Control de Enfermedades de Atlanta (CDC) publicaron 14 casos en Estados Unidos en los que se sospechaba transmisión sexual de *vZIK* en mujeres cuyo único factor de riesgo era el de haber tenido contacto sexual con una pareja masculina sintomática o que su pareja hubiese viajado recientemente a una zona de transmisión activa del virus.[39] Se ha descrito que el *vZIK* puede estar presente en el semen por más tiempo que en la sangre, pero no se sabe con certeza por cuánto tiempo.[40] Tampoco se sabe si los hombres infectados que nunca han presentado síntomas pueden tener el *vZIK* en su semen o si pueden transmitir el *vZIK* mediante el contacto sexual, o si una mujer puede transmitir el *vZIK* a sus parejas sexuales, o si el v*ZIK* puede contagiarse a través del sexo oral.[41] Se ha descrito que existe el riesgo de otras vías de transmisión del *VZIK* entre las que se incluye las transfusiones de sangre y hemoderivados, lactancia materna, gotas de Flügge y por mordeduras.[42, 43] La posible transmisión de *vZIK* por transfusiones de sangre se magnifica al considerar que, alrededor de un 80% de las infecciones agudas por este virus son asintomáticas, y hasta el momento no se realizan pruebas de tamizaje para este virus en ningún banco de sangre del mundo. Por tal motivo, la OPS-OMS, emitió en el 2016 una serie de recomendaciones a los servicios de sangre tendientes a disminuir el impacto del *vZIK* en la seguridad de los suministros de sangre.[44] Una posible forma de prevención es el uso de inactivadores de agentes patógenos en las unidades de sangre, pero en el caso de zika, su uso solo ha sido aprobado con componentes hemáticos no nucleados, como el plasma y las plaquetas [12,45] y aun no es de aplicación rutinaria en el continente americano.

### EVOLUCIÓN DE LA DISPERSIÓN MUNDIAL DE ZIKA

Análisis serológicos han confirmado la infección por *vZIK* en seres humanos en Uganda y Tanzania en 1952, pero fue hasta en 1968 que se logró aislar el virus en muestras provenientes de personas en Nigeria, a unos 4,000 kilómetros de distancia del bosque en Uganda, donde originalmente se descubrió el *vZIK*. De 1951 a 1981, se reportaron diversos brotes con evidencia de infección en seres humanos en otros países africanos tales como la República Centroafricana, Egipto, Gabón, Sierra Leona, Tanzania, y Uganda, así como en algunas partes de Asia incluyendo India, Indonesia, Malasia, Filipinas, Tailandia, y Vietnam. En la mayoría de estos países ocurrieron pocos casos en un lapso de 50 años.[46,47,48] Sin embargo, hay que tomar en cuenta que la mayoría de las infecciones por *vZIK* son asintomáticas o han tenido manifestaciones clínicas muy leves, por lo que ha sido difícil estimar la evolución de la dispersión global del *vZIK*.[49] En 2007 se registró un brote de infección en la isla de Yap, que forma parte de Micronesia, en el Océano Pacífico, en la que un 75% de la población de la isla se vio afectada, se notificaron 185 casos sospechosos, de los que 49 se confirmaron, y 59 se consideraron probables.[50] El brote se prolongó durante 13 semanas (de abril a julio). El vector que se identificó como posiblemente implicado fue ***Aedes hensilii***, aunque no se pudo demostrar la presencia del virus en el mosquito. A finales de octubre del año 2013 se inició otro gran brote de infección por *vZIK* en una región nueva, en las islas del Pacífico Sur, específicamente en la Polinesia Francesa, con casos notificados en diversas islas (Bora-Bora, Moorea, Raitea, Tahaa, Tahití, Nuku-Hiva y Arutua), habiéndose notificado en febrero de 2014 más de 8,262 casos sospechosos y estimándose cerca de 28,000 casos en total.[51]

Los vectores relacionados fueron ***Aedes aegypti*** y ***Aedes polynesiensis***. En el 2014, se registró un nuevo

brote en Nueva Caledonia y en Islas Cook, ambas pertenecientes a Nueva Zelanda. En este brote reciente, aproximadamente 70 casos fueron graves, y algunos pacientes desarrollaron complicaciones neurológicas, como Síndrome de Guillain Barré (SGB) y meningoencefalitis. En febrero de 2014 las autoridades chilenas confirmaron un caso de transmisión autóctona en la Isla de Pascua, y el 3 de marzo de 2014, Chile confirmó a la OPS/OMS un caso de transmisión autóctona de fiebre por el *vZIK* en dicha isla. Este caso coincidió con el brote en Nueva Caledonia y en las Islas Cook. El primer caso de *vZIK* en Brasil se reportó en mayo del 2015.[52] A partir de este reporte inicial en América del Sur, el *vZIK* ha seguido la misma ruta geográfica de dispersión que el chikingunya en las Américas, en correspondencia con los grandes centros urbanos de la región en donde sobreabunda el mosquito vector.[53] Hasta el 22 de marzo del 2016, la transmisión autóctona o local del *vZIK* ha sido reportada en 31 países y territorios de las Américas, con un número acumulado de 185,027 casos (4,412 casos confirmados) y 12 personas fallecidas, cifras que están en constante aumento (Cuadro 1).[54]

Actualmente Brasil es el país más afectado por la epidemia, con un número estimado que oscila entre medio millón y un millón y medio de casos acumulados desde marzo del 2015. En la región centroamericana, Honduras ocupa el primer lugar de casos sospechosos. En base a una relación filogenética entre las cepas del virus Zika suramericanas y las cepas de Asia y Oceanía, se postula que el Zika se introdujo a Brasil a través de viajeros provenientes de Asia durante el mundial de balompié. Sin embargo, ningún país asiático con transmisión documentada de Zika asistió a dicha competencia. Otras posibles entradas del virus a Brasil pudieron ser ya sea por viajeros provenientes de países de Oceanía que asistieron al XIV Campeonato Sudamericano de Va'a en Rapa Nui celebrado en Río de Janeiro en noviembre del 2014 o por viajeros provenientes de Chile, especialmente de la Isla de Pascua, donde los primeros casos de Zika

**Cuadro 1. Casos sospechosos y confirmados de Zika en América, acumulados desde 2015 hasta 22 marzo 2016**

| País | Sospechoso | Confirmado |
|---|---|---|
| **América del Norte** | | |
| México | 0 | 151 |
| **América Central** | | |
| Costa Rica | 0 | 8 |
| El Salvador | 9597 | 3 |
| Guatemala | 756 | 210 |
| Honduras | 15849 | 2 |
| Nicaragua | 0 | 119 |
| Panamá | 0 | 117 |
| Subtotal | 26202 | 459 |
| **Caribe Latino** | | |
| Cuba | 0 | 1 |
| República Dominicana | 670 | 18 |
| Guyana Francesa | 2265 | 190 |
| Guadalupe | 805 | 104 |
| Haití | 329 | 5 |
| Martinica | 10950 | 12 |
| Puerto Rico | 0 | 102 |
| San Martín | 129 | 21 |
| Subtotal | 15148 | 453 |
| **Región Andina** | | |
| Bolivia | 0 | 12 |
| Colombia | 53369 | 2355 |
| Ecuador | 0 | 53 |
| Venezuela | 15495 | 352 |
| Subtotal | 68864 | 2772 |
| **Cono Sur** | | |
| Brasil | 72062 | 534 |
| Paraguay | 0 | 7 |
| **Caribe No Latino** | | |
| Aruba | 0 | 4 |
| Barbados | 316 | 7 |
| Bonaire | 0 | 1 |
| Curacao | 0 | 1 |
| Dominica | 0 | 1 |
| Guyana | 0 | 1 |
| Jamaica | 0 | 1 |
| Saint Vincent and the Grenadines | 0 | 1 |
| Saint Maarten | 0 | 2 |
| Suriname | 2352 | 2 |
| Trinidad and Tobago | 0 | 4 |
| United States Virgin Islands | 83 | 11 |
| Subtotal | 2751 | 36 |
| **Total** | **185,027** | **4,412** |

Fuente: OPS-OMS. Cumulative Zika suspected and confirmed cases reported by countries and territories in the Americas, 2015-2016. Updated as of 22 March 2016. (http://ais.paho.org/phip/viz/ed_zika_cases.asp.

fueron documentados en América.[55]

## DECLARATORIA DE EMERGENCIA INTERNACIONAL Y NACIONAL

El 1 de febrero del 2016 se celebró, por teleconferencia, la primera reunión del Comité de Emergencia convocada por la Directora General de la OMS, en virtud del Reglamento Sanitario Internacional (RSI 2005). La Secretaría de la OMS informó al Comité sobre los conglomerados de casos de microcefalia y de SGB que se habían asociado temporalmente con la transmisión del vZIK en algunos entornos. El Comité recomendó que se declare que el conglomerado recientemente reportado de casos de microcefalia y otros trastornos neurológicos notificados en el Brasil, después de un conglomerado similar en la Polinesia francesa en el 2014, constituye una emergencia de salud pública de importancia internacional (ESPII). Sobre la base de estas recomendaciones, el 1 de febrero del 2016 la Directora General de la OMS declaró que el brote de Zika en las Américas, constituye una ESPII, y por ende declara una emergencia internacional.[56] Ese mismo día, en horas de la noche el gobierno de Honduras, a través del Consejo de Ministros, decidió decretar emergencia nacional ante los casos del virus del Zika.[57]

## PATOGÉNESIS

La información sobre la patogénesis del vZIK es escasa pero se ha descrito que los flavivirus transmitidos por mosquitos se replican inicialmente en células humanas permisivas vía receptores específicos.

### Inoculación e interacción celular

Las células blanco iniciales para la infección con vZIK son las localizadas en la epidermis y en la dermis, ya que constituyen la primera línea de defensa. Al ser inoculado el vZIK entra y tiene contacto con las células del huésped principalmente con las células endoteliales, macrófagos, células dendríticas y monocitos, incluso con fibroblastos y queratinocitos, e interactúan a través de receptores de flavivirus. Se han descrito grandes familias de receptores involucrados en el tropismo de los flavivirus, en los que se incluyen los receptores de lecitina tipo C, receptores de fosfatidilserina como los *receptores TIM* (de inmunoglobulina de células T y dominios de mucina) y *receptores TAM* (como TYRO3, AXL y MER).[58] La internalización del virus a las células es todavía un motivo de investigación y se ha descrito la endocitosis mediada por receptor y revestimiento de clatrina[59] y en segunda instancia la fagocitosis y/o macrofagocitosis.[60] Tanto el virus del dengue (vDEN) como el vZIK inducen a las células a la formación de autofagosomas que contienen cápsides virales con el fin de mejorar su propia replicación y establecer la infección. En las células epiteliales y fibroblastos, este flavivirus regula la autofagia y puede prevenir la apoptosis de las células lo que promueve la replicación del virus.[59] En las células infectadas el virus comienza a detener la replicación normal de ARNm celular e induce la replicación de ARN viral. En estudios *in vitro* y *ex vivo* se identificó el ARN del vZIK en fibroblastos y queratinocitos de la piel a través de técnicas de PCR cuantitativa. El análisis histológico de la piel humana infectada muestra los queratinocitos infectados que presentaron vacuolización del citoplasma, así como la presencia de núcleos picnóticos generalizados en la epidermis infectada pero limitado al estrato granuloso. Todo esto relacionado a la aparición de edema que se limitó a la capa subcorneal. Las células dendríticas inmaduras también demuestran ser permisivas a la infección por *vZIK*[60] y permiten el procesos de presentación de antígeno lo que estimula la activación de linfocitos y posteriormente la producción de citocinas reguladoras.

En los fibroblastos se ha evidenciado la expresión del IRF7 (o factor regulador de interferón 7) que aumenta la transcripción de moléculas de tipo interferón implicadas en la respuesta aguda de la infección por *vZIK* creando un efecto antiviral innato en el fibroblasto de la piel humana.[60,61] El interferón-γ (IFN-gamma) muestra una tendencia creciente en la fase aguda y escasamente en la recuperación.[61]

Como resultado a esta elevación de INF se ve una disminución de la liberación de partículas virales de las células infectadas que permanecen en los fagosomas del fibroblasto. Todo lo anterior ha sido corroborado por microscopía electrónica, que mostró la presencia de compartimientos citoplasmáticos de contenido viral. Tomados en conjunto, estos resultados muestran que vZIK es capaz de aumentar su replicación a través de la inducción de la autofagia en la célula huésped, [60] sin embargo el aumento de la expresión de interferones disminuye la replicación viral en los fagosomas.

La elevación de quimiocinas es más pronunciada que la elevación de citoquinas, y esto contrasta con otras infecciones de flavivirus que tienen manifestaciones clínicas más severas.[61] Las citoquinas elevadas están asociados con linfocitos activados por procesos de presentación de antígeno en los que mencionamos: Linfocitos Th1 (IL-2, y no significativamente IFN-γ), Th2 (IL-4, IL-13), Th17 (IL-17), y también Th9 (IL-9). La elevación de IL-8 e IL-10 como en el Dengue, se ha relacionado a enfermedad grave, aunque aún no se ha demostrado que ocurra en *vZIK*.[61]

Por otro lado, los linfocitos B al ser activados forman células plasmáticas que son células activas en contra se los antígenos que el virus presenta, causando modificación del genoma del linfocito B que termina en la expresión de inmunoglobulinas específicas contra el vZIK. La liberación de IgM se inicia el día 4, expresando mayor titularidad el día 6, y posterior al día 6 la liberación de IgG se activa por las células plasmáticas.

La respuesta inmunitaria montada por el huésped hace que las células plasmáticas generen inmunoglobulinas en contra de antígenos virales, entre ellos se han encontrado ciertos tipos de anticuerpos anti-glucolípidos dirigida principalmente contra gangliósidos presentes en la vaina de mielina de las fibras nerviosas. Estos hallazgos fortalecen la hipótesis de que este virus induce el desarrollo de SGB.[62]

## Neurotropismo

En modelo de ratón, el vZIK ha mostrado un alto neurotropismo. Las células cerebrales de ratones infectadas con el virus, muestran en el exámen histopatológico, degeneración neuronal, infiltración celular, y reblandecimiento del cerebro con replicación viral en células astrogliales y neuronas.[15,43] En el mismo modelo animal también el vZIK ha mostrado inflamación en músculo esquelético y en tejido miocárdico.

Hallazgos en la autopsia de un feto y el estudio de la placenta se relacionan fuertemente a establecer una relación de neurotropismo del vZIK.[63] Estos hallazgos se pueden asociar a los casos de microcefalia presentados en madres con infección por VZIK en el primer trimestre.[64] Se ha visto que otros flavivirus llegan el tejido nervioso por infección de las células endoteliales y causan encefalitis, en el caso del vZIK esto aún no está claro.

En la autopsia del feto, en el exámen macroscópico del sistema nervioso central se encontró peso cerebral en los parámetros normales obtenidos en base a la desviación estándar para la edad, con la cisura de Silvio ampliamente abierta, cerebelo y tallo encefálico pequeños. Se observó agiria casi completa e hidrocefalia interna de los ventrículos laterales.[63] Otros hallazgos que se han detectado en asociación con infecciones congénitas del *vZIK*, son la disgenesia del cuerpos calloso y del vermis, ampliación de la cisterna magna, ventrículomegalia unilateral severa, agenesia de los tálamos, cataratas y calcificaciones intraoculares.[64] También fueron numerosas las calcificaciones de tamaño variable en la corteza y la sustancia blanca subcortical en los lóbulos frontal, parietal, y occipital.[63]

Al exámen microscópico se encontraron cambios histopatológicos como colecciones multifocales filamentosas, granulares y calcificaciones en la sustancia gris y en la sustancia blanca. También se encontró astrogliosis difusa con agregados astrocitoides focales en el espacio subaracnoideo

sobre todo en la convexidad de los hemisferios cerebrales. La microglia mostró actividad principalmente en la sustancia gris y blanca. Se identificó infiltrados perivasculares leves dispersos, compuestos por linfocitos B y T, y podían llegar hasta la sustancia blanca subcortical. A nivel de la médula espinal y el tronco cerebral se mostró degeneración Walleriana principalmente en los tractos descendentes largos como el tracto corticoespinal lateral. Los hallazgos fueron corroborados por estudios microbiológicos y descartados otras causas posibles como otros flavivirus, junto con el virus chikungunya, coriomeningitis linfocítica, citomegalovirus, virus de la rubéola, virus de la varicela-zoster, virus del herpes simple, el parvovirus B19, enterovirus, y *Toxoplasma gondii*.[64] En ratones se ha observado degeneración celular en el SNC con formación de inclusiones Cowdry tipo A.

Los hallazgos por microscopía electrónica apoyan los establecido anteriormente en los que muestra neuronas destruidas con racimos de partículas similares a virus, de aproximadamente 50nm de tamaño en vesículas citoplasmáticas dañadas rodeados por restos de membranas, características consistentes con los virus de la familia ***Flaviviridae.***

El marcado neurotropismo del *vZIK* y la persistencia del virus en tejido cerebral pueden explicar parcialmente la microcefalia, las complicaciones neurológicas y las anomalías fetales asociadas a la infección congénita por Zika.[65,66,67]

En ensayos de pruebas de vZIK, se estudiaron cuatro casos: Dos recién nacidos con microcefalia que fallecieron en las primeras 20 horas y 2 abortos espontáneos. Mediante técnicas de fijación de formol y con reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RCP-RT) y mediante inmunohistoquímica usando un anticuerpo antivirus del zika policlonal en ratón, se encontraron los cuatros casos positivo, y el análisis de secuencias proporcionó más evidencia de la infección por el *vZIK* y reveló las más altas identidades con cepas del virus del Zika asiladas de Brasil durante 2015. En los recién nacidos, solo el tejido cerebral dio positivo en los ensayos de RCP-TR.[68]

El vínculo entre la infección de *vZIK* y la microcefalia se explica con estudios realizados in vitro con células neurales progenitoras humanas (hNPCs), derivadas de células madres pluripotenciales inducidas, en los que se observó que *vZIK* indujo muerte celular por apoptosis mediada por caspasa-3 y la disrregulación del ciclo celular, resultando en crecimiento atenuado de las hNPCs. Estos resultados sirven como punto de partida para la relación de infección por vZIK y microcefalia.[69]

## Otros hallazgos

Se ha relacionado la infección como causa de cicatrización coriorretiniana y posibles anomalías oculares en niños con microcefalia. Las lesiones oculares se han descrito y se han asociado presuntivamente al virus, principalmente durante el primer y segundo trimestre de embarazo. Las anomalías oculares estuvieron presentes en el 35% de los casos de microcefalia asociada a vZIK.[70] Las lesiones oculares que se han descrito son los grumos pigmentarios del polo posterior, atrofia coriorretiniana claramente circunscrita, colobomas y subluxación del cristalino. No se sabe si todas estas entidades están relacionadas a vZIK y para corroborarlo se necesitan más estudios.[70] También se reportó de tres casos de niños con microcefalia nacidos después del estallido del vZIK en Brasil, que además de tener microcefalia se les encontró calcificaciones cerebrales e infección intraútero presumible a vZIK, al exámen oftalmológico, que incluyó biomicroscopía y exámen de fondo de ojo, los tres recién nacidos tenían hallazgos oculares unilaterales que implican únicamente la región macular, con manchas de pigmento macular y la pérdida del reflejo foveal compatible con atrofia macular neurorretineana.[71]

Los hallazgos macroscópicos de la placenta básicamente fueron mínimos.

El exámen microscópico de la placenta reveló la presencia de calcificaciones focales en las vellosidades y en la decidua, sin signos de inflamación. No se ha evidenciado lesión de otros órganos y los hallazgos en el cordón umbilical y membranas fetales no han mostrado patología.[63]

## SIGNOS Y SÍNTOMAS

Los síntomas de enfermedad aparecen generalmente después de un período de incubación de 2-14 días.[72] En términos generales no suelen producirse casos mortales. Tampoco se han descrito hasta el momento complicaciones hemorrágicas del dengue o las formas severas de artralgia de chikungunya. La infección puede cursar en forma asintomática (70-80% de los casos), o presentarse con signos y síntomas clínicos similares a los de otras infecciones por arbovirus, pero de forma más leve. Los síntomas duran de 4 a 7 días, y suelen auto limitarse. Los síndromes clínicos o la forma sintomática de infección por vZIK puede ser dividida en dos grandes categorías: "**Fiebre por zika**" y "**Síndrome Congénito por zika**".

## FIEBRE POR ZIKA

La Fiebre por VZIK comparte los signos y síntomas con el cuadro clínico de dengue y de Chikungunya.[22] Algunos autores sugieren que la Fiebre por vZIK puede distinguirse del dengue y del chikungunya por el predominio de edema en pies y manos, cefalea y malestar general de menor intensidad, y menor trombocitopenia.[22,51] Sin embargo, ninguna de las manifestaciones descritas es patognomónica de vZIK y se requiere de confirmación laboratorial para poder excluir co-infección con estos arbovirus y con otros agentes infecciosos presentes en zonas tropicales.

Los principales síntomas de infección por *vZIK* son: fiebre entre 37,2°C y 38°C; mialgias y/o artralgias; rash **(síntoma distintivo**); astenia; conjuntivitis no purulenta **(síntoma distintivo)**; edema en articulaciones pequeñas de manos y pies y cefalea. El dolor retro-orbitario es menos frecuente. El rash en *vZIK* es generalizado, pruriginoso, eritematoso, maculopapular, inicia en la cara y se extiende hacia las extremidades inferiores. Con menor frecuencia algunos pacientes pueden presentar síntomas sistémicos prominentes como fiebre alta, escalofríos, rigor, odinofagia y disfagia, hipotensión y adenopatías (cervicales, submandibulares, axilares e inguinales). Los síntomas digestivos incluyen náusea, vómito, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal y aftas; mientras que los genitourinarios incluyen hematuria, disuria, dolor perineal y hematospermia.[25] Las artralgias en *vZIK* duran de 3-4 días, pero algunos pacientes pueden desarrollar artralgias recurrentes o persistentes por más de un mes similar a la artritis crónica post infecciosa vista en chikungunya y en enfermedad de Lyme. Se ha descrito también una astenia post infecciosa pero se necesita investigar más la asociación entre *vZIK* y el síndrome de fatiga crónica.[73]

Los exámenes hematológicos y bioquímicos usualmente son normales. En algunos casos, durante la fase virémica aguda, los pacientes pueden presentar, de forma transitoria y leve, leucopenia, neutropenia, linfópenia, activación de linfocitos, monocitosis, trombocitopenia, valores elevados de deshidrogenasa láctica, aspartato aminotransferasa, g-glutamyl transferasa, fibrinógeno, ferritina, proteína C reactiva y de velocidad de eritrosedimentación.[73,74] La mayor parte de las manifestaciones clínicas se resuelven completamente en 3-7 días. El rash por fiebre zika usualmente cede en la primera semana pero puede extenderse hasta 14 días y puede ser pruriginoso. Las linfoadenopatías pueden durar hasta dos semanas después del inicio de los síntomas. La enfermedad por el vZIK suele ser relativamente leve y no necesita tratamiento específico. Los pacientes deben estar en reposo, beber líquidos suficientes y tomar analgésicos comunes para el dolor.

## SÍNDROME NEUROLÓGICO ASOCIADO AL ZIKA

Se conoce como Síndrome de Guillain Barré (SGB) a una serie heterogénea de neuropatías periféricas de alivio espontáneo mediadas inmunológicamente. El

hallazgo común en ellas es la poliradículo-neuropatía de evolución rápida que se desencadena casi siempre después de un proceso de tipo infeccioso. Se manifiesta más frecuentemente con parálisis motora simétrica, con o sin pérdida de la sensibilidad, y en ocasiones con alteraciones de tipo autonómico. El SGB suele afectar a personas de cualquier edad y sexo con 2 picos de presentación: uno en la etapa adulta joven y otra en ancianos, es rara en niños menores de un año de edad.[74,75] El SGB tiene una incidencia mundial de 1-4 por 100,000 personas. Estudios realizados en Honduras han reportado una incidencia de SGB de 1.4 por 100,000 personas por año en el 2003.[76] En una serie de 29 casos de SGB publicada en el 2009, se encontró una alta incidencia de formas axonales del SGB, presentando una mayor severidad, discapacidad y un incremento de los días de hospitalización en relación a las formas desmielinizantes.[77]

Durante el brote de la enfermedad por el vZIK en 2013 en la Polinesia Francesa se detectaron 8,750 casos sospechosos por vZIK, de los cuales 74 pacientes registraron síndromes neurológicos o síndrome auto-inmunes luego de que se manifestaran síntomas compatibles con infección por vZIK. De éstos 74 pacientes, 42 fueron confirmados como SGB (incidencia de 0.24 por 1000 infecciones por *vZIK*), de los cuales 88% (37/42) presentaron un síndrome viral previo; 98% (41/42) tenían anticuerpos anti- *vZIK* IgG o IgM y todos tenían anticuerpos neutralizantes contra el vZIK comparado con 56% (54/98) en el grupo control ($p < 0.001$).[62,78] En este brote de la Polinesia, los pacientes con SGB presentaron hallazgos electrofisiológicos compatibles con el tipo de neuropatía axonal motora aguda (AMAN); una evolución rápida del cuadro clínico (mediana de duración de instalación y de la fase de meseta fue de 6 y 4 días, respectivamente); 29% (12/42) requirieron respiración asistida y no hubo fallecimientos.[62]

En julio de 2015, el Centro Nacional de Enlace de Brasil informó sobre la detección de pacientes con síndromes neurológicos que tenían historia reciente de infección por vZIK, especialmente en el estado de Bahía.[79] Hasta el 13 de julio de 2015 se habían identificado 76 pacientes con síndromes neurológicos, de los cuales 55% (42/76) fueron confirmados como SGB, 7% (5/76) fueron confirmados como otras síndromes neurológicos, 5% (4/76) fueron descartados y 33% (25/76) continuaban bajo investigación. Entre los que presentaron SGB, 62% (26/42) presentaron síntomas compatibles con infección por vZIK.[79] El 25 de noviembre de 2015, el Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães de la Fundación Oswaldo Cruz informó que de 224 pacientes con sospecha de dengue cuyas muestras fueron analizadas para detectar infección por vZIK, en 10 de ellos se demostró infección por este virus. Siete de las 10 muestras analizadas correspondían a pacientes con síndrome neurológico.[80]

En enero del 2016, Honduras y El Salvador reportaron un incremento de SGB desde diciembre del 2015 (datos no publicados para ambos países). En promedio El Salvador reporta 14 casos de SGB mensuales (aproximadamente 169 casos de SGB por año), sin embargo, desde el 1 de diciembre del 2015 hasta el 6 de enero del 2016 se habían reportado 46 casos de SGB con dos muertes. De 22 pacientes con información epidemiológica disponible, 12 (54%) tuvieron un síndrome febril con rash 7-15 días antes del inicio del cuadro clínico de SGB. En el caso de Honduras, en el Hospital Escuela Universitario, que es el hospital público nacional de referencia, se reportan 0-2 casos de SGB mensuales (aproximadamente 24 casos de SGB por año). Desde el 7 de diciembre del 2015 hasta el 10 de enero del 2016, se habían reportado 27 casos de SGB.

Existe una asociación ecológica (temporal y espacial), y etiológica, consistente, entre infección por vZIK y SGB que aún está siendo investigada. La Organización Mundial para la Salud y la Federación Mundial de Neurología han nombrado recientemente una comisión de expertos internacionales para apoyar a la

región en el diagnóstico, manejo e investigación de este problema de salud.

## ZIKA Y EMBARAZO

Los datos dispersos de infección por *vZIK* en embarazo provienen de estudios descriptivos tipo serie de casos y de comunicaciones personales. Aún se desconoce la epidemiología de vZIK y embarazo, la incidencia exacta de la infección en embarazadas, la tasa de transmisión vertical y perinatal y la tasa de complicaciones.[81]

Besnard et al., describió en el 2014 los aspectos clínicos y de laboratorio de dos madres y de sus dos recién nacidos que tuvieron infección por vZIK durante el brote de la Polinesia Francesa.[29] Ambas madres tenían síntomas durante el periparto pero solo un recién nacido tenía signos de infección. Las madres resultaron positivas para vZIK por serología y por la técnica de reacción de la cadena de polimerasa en tiempo real (RT-PCR), sugiriendo que las madres estaban virémicas o en período de incubación alrededor del parto. También se encontraron altas cantidades de partículas virales en leche materna. Una madre y su recién nacido tenían partículas virales detectables en saliva. En este brote, un 11% de la población en la Polinesia Francesa resultó infectada, sin embargo no se observó un incremento en muertes fetales o en partos prematuros.[29] En este brote se reportó un incremento inusual de malformaciones congénitas del sistema nervioso central.

En octubre de 2015 el Ministerio de Salud de Brasil alertó a la comunidad mundial sobre un incremento inusual de casos de microcefalia en el estado de Pernambuco, donde se detectaron en menos de un año 141 casos, cuando anualmente se reportaban apenas 10 casos.[82] Investigaciones posteriores confirmaron la presencia del genoma de vZIK, a través de RT-PCR, en fluido amniótico de dos embarazadas de Paraíba, cuyos fetos presentaban microcefalia de acuerdo a la ultrasonografía prenatal. [83,84] En Brasil, en noviembre de 2015, se verificó la presencia del genoma del vZIK en muestras de tejidos y sangre de un recién nacido fallecido y portador de microcefalia.[82,85,86] Estos hallazgos fueron confirmados por el CDC por técnicas de inmunohistoquímica.[85] Un reciente estudio realizado por Fiocruz-Paraná confirmó por histoquímica la presencia del virus en placenta.[85]

En una carta enviada a Lancet en enero del 2016, Ventura y colaboradores reportaron lesiones maculares en tres recién nacidos con microcefalia que nacieron después del inicio del brote de *vZIK* en Brasil. No se les hizo pruebas para infección por vZIK.[69] Freitas et al., publicó una serie de 29 casos de de recién nacidos con microcefalia encontrando que, 34% presentaban anomalías oculares. Tampoco se les hizo pruebas para infección por *vZIK* pero los resultados para otros virus congénitos fueron negativos.[86]

En febrero del 2016 se publicó el caso de una madre de Slovenia que tuvo un síndrome febril con rash en el primer trimestre del embarazo mientras vivía en Brasil.[89] Los ultrasonidos realizados a las 14 y 20 semanas de gestación fueron normales pero el realizado a las 32 semanas de gestación encontró retardo en el crecimiento, microcefalia y calcificaciones intracraneales y placentarias. En la autopsia se demostró presencia de vZIK en el sistema nervioso central.

Un estudio de febrero del 2016 de 257 embarazadas sospechosas de vZIK manejadas en los Estados Unidos reportó que 151 tuvieron una enfermedad compatible con fiebre vZIK, 9 fueron positivas por vZIK. De las 6 embarazadas que tuvieron un síndrome febril compatible durante el primer trimestre de embarazo, 2 tuvieron aborto espontáneo, dos solicitaron aborto terapéutico, y una dio a luz un recién nacido vivo con microcefalia.[87]

Parece ser que el riesgo de anomalías congénitas y de malformaciones del sistema nervioso central asociado a infección por vZIK ocurre en el primer trimestre del embarazo.[88,89] Hasta el momento no

existe evidencia de que el cuadro clínico de vZIK se exacerbe con el embarazo, o que la infección por vZIK tenga consecuencias sobre la fertilidad de la mujer, ni que exista asociación con el pronóstico de los productos concebidos en embarazos posteriores

## DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

El diagnóstico de VZIK es esencialmente laboratorial, tras la sospecha clínica que se caracteriza por la aparición de uno o varios de los síntomas ya descritos.[89] El diagnóstico clínico diferencial, se establece ante otras infecciones que causen exantema y fiebre, en particular dengue, chikunguya o enfermedad del Nilo oriental entre otras. Es importante mencionar que en la mayoría de los países de Latinoamérica circulan los virus del dengue (con sus cuatro serotipos) y del Chikungunya. Adicionalmente, en varios países de América del Sur circula el virus de la fiebre amarilla. Los cuatro virus son transmitidos por ***Aedes aegypti***.

El diagnóstico laboratorial descansa principalmente en la detección del ARN viral en suero, durante los primeros cinco días con pruebas moleculares (retrotranscripción con PCR en tiempo real o convencional). Otras muestras utilizadas en el diagnóstico son líquido cefalorraquídeo, orina, líquido amniótico, semen y saliva.

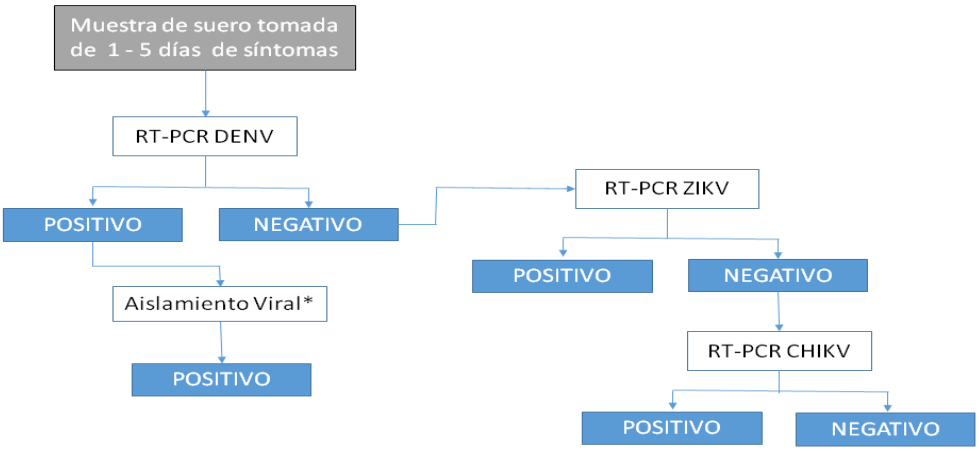
Las muestras deben ser recolectadas observando las medidas de bioseguridad, grado II, en tubos estériles, plásticos (criotubos), si el análisis se realizara antes de 48 h pueden refrigerarse; si se procesan antes de 7 días deben congelarse a -20°C, de lo contrario las muestras deberán congelarse a -70°c, cuidando mantener la cadena de frio durante el transporte.[90,91,92]

El aislamiento viral no se considera una técnica diagnóstica, se utiliza más bien para ensayos de investigación. Las pruebas serológicas para IgM pueden ser positivas a partir de los 6 días. Sin embargo debido a la posibilidad de reacciones cruzadas con infecciones previas con dengue, el uso de pruebas serológicas ya sean por ELISA o por anticuerpos neutralizantes, en zonas endémicas para ambos virus no son aconsejables o los resultados deben ser interpretados cautelosamente.[91]

Algunos kits comerciales han sido validados para la detección de anticuerpos por serología,[92] sin embargo no siempre es posible disponer de estas marcas comerciales, especialmente en nuestro país. La OMS recomienda el algoritmo de análisis que se detalla en la figura 2, [92] en la fase aguda.

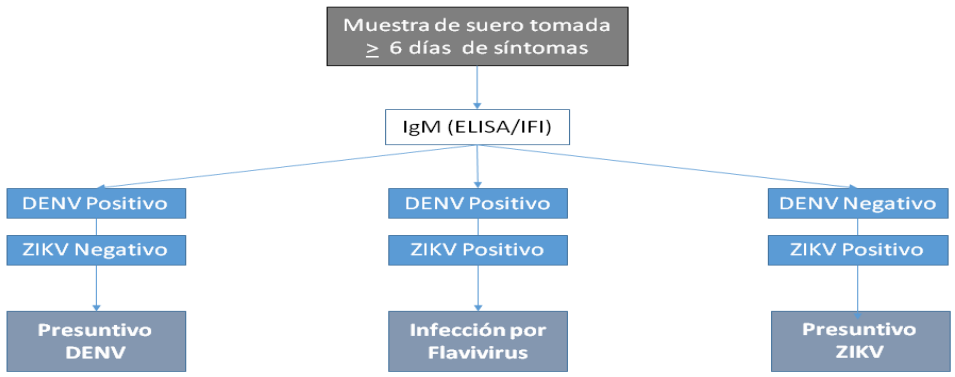
Para después de 6 días de iniciados los síntomas la OMS recomienda el algoritmo, mostrado en la figura 3, [92] considerando siempre las condiciones de historia previa de infección con otros flavivirus como dengue, fiebre amarilla y chikungunya, al momento de realizar la interpretación de los resultados.

**Figura 2: Algoritmo de análisis laboratorial recomendado por la OMS**




Tomado de: Vigilancia del virus del Zika (vZIK) en las Américas: Detección y diagnóstico por laboratorio, OMS.[92]

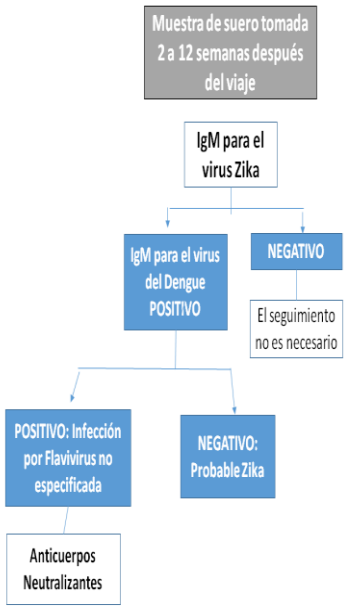
**Figura 3: Algoritmo de Análisis serológicos después de fase aguda recomendado por la OMS**




Tomado de: Vigilancia del virus del Zika (vZIK) en las Américas: Detección y diagnóstico por laboratorio, OMS.[92]

Para mujeres embarazadas ya sea que vivan en zonas o que hayan viajado a zonas donde hay circulación del virus, el CDC recomienda el siguiente algoritmo, para pruebas serológicas: [91]

**Figura 4: Análisis laboratoriales en mujeres embarazadas en zonas con circulación de virus**




## TRATAMIENTO

La enfermedad por el VZIK suele ser relativamente leve y no necesita tratamiento específico. Los pacientes deben estar en reposo, beber líquidos suficientes y tomar analgésicos comunes para el dolor. Si los síntomas empeoran deben consultar al médico. En la actualidad no hay vacunas.

## PREVENCIÓN

Aunque se han descrito otras formas de transmisión, los mosquitos y sus lugares de cría suponen un importante factor de riesgo de infección por el VZIK. La prevención y el control dependen de la reducción del número de mosquitos a través de la reducción de sus fuentes (eliminación y modificación de los lugares de cría) y de la disminución de los contactos entre los mosquitos y las personas.[9]

Los desafíos en el control de Aedes en las Américas incluyen:

- La adaptación del mosquito a los espacios humanos urbanos,
- La persistente desigualdad e inequidad social,
- El movimiento humano del campo hacia la ciudad.
- Las pocas herramientas de vigilancia.
- La resistencia a los pesticidas y la capacidad de recuperación del vector.[93]

La participación comunitaria efectiva, con uso de métodos comprobados y herramientas nuevas, son importantes para controlar los vectores.

Para evitar las picaduras conviene utilizar repelentes de insectos regularmente, ponerse ropa (preferiblemente de colores claros) que cubra al máximo el cuerpo, utilizar barreras físicas (pantallas protectoras, puertas y ventanas cerradas) y si fuera necesario utilizar protección personal adicional, como dormir con mosquiteros durante el día. También es sumamente importante vaciar, limpiar o cubrir regularmente los contenedores que puedan acumular agua, como cubos, barriles, macetas, etc. El uso de repelentes es una forma de prevención efectiva, especialmente si se aplican en las horas habituales de alimentación de ***Aedes aegypti*** y si se usan repelentes que contengan sustancias activas con una adecuada concentración del principio activo, que tengan una acción demostrada de repulsión y de larga duración contra el vector.[94]

## DISCUSIÓN

A partir de los brotes por VZIK ocurridos en los años dos mil, se pueden mencionar varios aspectos epidemiológicos, posiblemente asociados a cambios en la estructura molecular del virus. Un aspecto crítico es la gran adaptabilidad que el Zika ha demostrado para evolucionar rápidamente desde un ciclo de transmisión zoonótico-selvático hacia un ciclo de transmisión predominantemente en humanos y en zonas urbanas.[95]

Otro aspecto es el cambio drástico en la magnitud de los brotes producidos, desde unas pocas decenas de casos

antes del año dos mil hasta más de un millón de casos en las Américas en el período 2015-2016.[95] Finalmente, el neurotropismo y la neuropatología del virus zika, descrita en modelos animales desde su descubrimiento, y que pasó desapercibida por más de cincuenta años, ha tenido recientemente una gran expresión de morbilidad en el gran número de casos de SGB y de microcefalia descritos durante los brotes de la enfermedad por el VZIK en 2013 en la Polinesia Francesa, en 2015 en el Brasil y en el 2016 en otros países de América.[65,66]
La microcefalia, ha sido el signo que más ha llamado la atención de la comunidad científica,[88] sin embargo quizás ésta podría ser la forma más severa de afectación fetal que se ha podido detectar hasta el momento, y posiblemente solo represente la punta del iceberg de un problema de salud pública mucho mayor. Es posible que existan otras patologías cerebrales asociadas al virus que van a ser detectadas con el paso del tiempo al manifestarse años más tarde en la cohorte de recién nacidos expuestos al virus de forma intrauterina y perinatal.

Un adecuado diagnóstico laboratorial, así como el diagnóstico diferencial con otras infecciones como dengue u otros flavivirus es crucial, ya que infecciones concurrentes con virus del dengue se han asociado con complicaciones neurológicas y autoinmunes.[30] Se requieren más evidencias para entender la relación entre co-infección con otros virus como dengue y como esto incide en el curso de la enfermedad y la aparición de casos severos. [24,28,96]

La concurrencia de factores ambientales, sociales, educativos y demográficos generan nuevos escenarios biológicos, evolutivos y sociales, propicios para la diseminación de enfermedades infecciosas, como lo son las producidas por arbovirus que están asociadas con la pobreza, la falta de educación, el aislamiento geográfico de las poblaciones, la estigmatización social, la escasez de datos sobre estimaciones de la carga de enfermedad local y mundial (sub registro de la morbilidad y mortalidad), insuficientes recursos políticos y financieros para su control, falta de grupos de presión de parte de la población más vulnerable, así como mecanismos de financiación fragmentados, escasez de especialistas, métodos de diagnóstico y la disposición de métodos de diagnóstico más eficientes, sensibles y específicos.[97]

América es heterogénea, debido a diferencias económicas, culturales, sociales y ambientales, tanto entre los países como al interior de los mismos. La pobreza y la precariedad urbana son dos de los problemas más apremiantes que enfrentan casi todos los países de América Latina y el Caribe. La combinación de altos niveles de urbanización y de pobreza convierte a América Latina y el Caribe en una de las regiones más inequitativas del planeta, con la mayor proporción de personas que viven en tugurios, representando aproximadamente un 30% de la población urbana. Esta creciente inequidad unida a los altos índices de violencia, genera una constante migración del campo a la ciudad. Los vuelos aéreos asociados al tráfico de drogas originados en zonas selváticas de América del Sur, el tráfico irregular de personas y de mercancías, los patrones migratorios de animales, el calentamiento global, y la destrucción acelerada de la cobertura vegetal, generan el marco propicio para la introducción de nuevos patógenos en la región. Los sistemas de salud latinoamericanos tienen debilidades intrínsecas, como la fragmentación de la organización y de la prestación de servicios, la segmentación del financiamiento, un sector privado mal regulado, y un débil liderazgo del sector salud.[98] Adicionalmente, existen otras brechas sanitarias importantes regionales como lo son el debilitamiento en general de las actividades de salud pública, especialmente de la vigilancia epidemiológica, la poca capacidad instalada para el manejo integral de enfermedades transmitidas por vectores, y el deterioro de las condiciones de los laboratorios encargados de vigilar e identificar rápidamente los problemas emergentes.[99]

La persistencia del círculo vicioso entre la pobreza y la mala salud demuestra la importancia de vincular las actividades del sector salud con las de otros sectores como educación, vivienda, agua y saneamiento, trabajo, agricultura, medioambiente e industria, considerando

los derechos humanos y su normatividad, todo enmarcado en los objetivos de desarrollo sostenible.[100]

Ante esta nueva amenaza emergente, la OMS recomienda aplicar intervenciones claves, la mayoría de las cuales no son nuevas, necesitan ser fortalecidas; pero sobre todo se requiere trasladarlas al plano real. Unos 4 días antes de la declaratoria de emergencia por zika emitida por la OMS, las Naciones Unidas publicaron el 26 de enero del 2016 el reporte titulado "Protegiendo a la Humanidad de Crisis de Salud Futuras".[101] Este reporte recomienda que en casos de emergencia, debe de existir la posibilidad de desplazar equipos interdisciplinarios a nivel mundial que puedan facilitar el acceso oportuno y con calidad a servicios diagnósticos y de atención médica, lo cual sigue siendo no factible en la mayor parte de los países de América debido a la lamentable situación que enfrentan los sistemas nacionales de salud.

Hay un nuevo y cambiante panorama epidemiológico en las Américas para las arbovirosis y para otras enfermedades emergentes y reemergentes, con muy poca capacidad de vigilancia nacional, regional y subregional. En el continente americano, desde el 1 de enero hasta el 18 de marzo de 2016 se reportaron 32,492 casos sospechosos de chikungunya (1,487 confirmados);[102] hasta el 11 de marzo del 2016 se reportaron 364,200 casos sospechosos de dengue (69,960 confirmados, 1,502 forma severa y 150 muertes);[103] hasta el 22 de marzo del 2016 se reportaron (de forma acumulada desde el 2015) 185,027 casos sospechosos de zika (4,412 confirmados);[104] y en el 2014 se reportaron 23 casos de fiebre amarilla.[105] Todas estas cuatro arbovirosis son transmitidas por ***Aedes aegypti***.

Es urgente desarrollar una estrategia regional que permita el fortalecimiento nacional y regional de la capacidad de respuesta a problemas de salud emergentes y reemergentes, el desarrollo de recursos humanos, y la implementación de una agenda de investigación regional. Se debe de priorizar el desarrollo de pruebas diagnósticas rápidas, sensibles y específicas que puedan distinguir infecciones por una serie de arbovirus circulantes en América, como lo son dengue (con sus cuatro serotipos), Chikungunya, Zika y fiebre amarilla, y otros que hasta el momento han pasado desapercibidos.

El predominio de los cuadros asintomáticos en zika, las reacciones cruzadas con los flavivirus, la corta ventana disponible para el diagnóstico molecular, la escasa infraestructura diagnóstica instalada en los laboratorios nacionales y la escasez de recursos humanos formados en las diferentes disciplinas requeridas para el manejo integral de estos problemas de salud en la mayoría de los países de Latinoamérica, representan los grandes retos que deben de ser superados lo más pronto posible.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Cassadou S, Boucau S, Petit-Sinturel M, Huc P, Leparc-Goffart I, Ledrans M. Emergence of chikungunya fever on the french side of Saint Martin Island, october to december 2013. Euro Surveill. 2014; 19(13):1-4.
2. World Health Organization. Statement on the 1st meeting of the IHR Emergency Committee on the 2014 Ebola outbreak in west Africa [Internet]. Washington D.C.: WHO; 2014. [Consultado el 1 de marzo 2016]. Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2014/ebola-20140808/en/
3. World Health Organization. WHO statement on the first meeting of the International Health Regulations 2005 IHR 2005 Emergency Committee on zika virus and observed increase in neurological disorders and neonatal malformations [Internet]. Washington D.C.: WHO; 2016 [Consultado el 1 marzo 2016]. Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/1st-emergency-committee-zika/en/
4. Ottersen OP , Dasgupta J, Blouin C, Buss P , Chongsuvivatwong V, Frenk J, et al. The political origins of health inequity: prospects for change. The Lancet. 2014; 383(9917):630-67

5. World Health Organization. Commission on social determinants of health-report: closing the gap in a generation health equity through action on the social determinants of health [Internet]. Geneva; WHO; 2008. [Consultado el 3 marzo 2016]. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241563703_eng.pdf
6. Tropical Diseases Research. (TDR). For research on diseases of poverty. Diagnostics research [Internet]. Geneva: WHO; 2016. [Consultado el 13 marzo 2016]. Disponible en: http://www.who.int/tdr/diseases-topics/
7. Obrist B, Iteba N, Lengeler C, Makemba A, Mshana C, Nathan R, et al. Access to health care in contexts of livelihood insecurity: a framework for analysis and action. PLoS Med [Revista en Internet]. 2007 [Consultado el 4 marzo 2016]; 4(10):1584–8. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2039761/?tool=pmcentrez
8. Liang G, Gao X, Gould EA. Factors responsible for the emergence of arboviruses; strategies, challenges and limitations for their control. Emerg Microbes Infect. 2015; 4(3):1-5.
9. Perez-Guerra CL, Seda H, Garcia-Rivera EJ, Clark GG. Knowledge and attitudes in Puerto Rico concerning dengue prevention. Rev Panam Salud Publica. 2005; 17(4):243-53.
10. Askar MA, Mohr O, Eckmanns T, Krause G, Poggensee G. Quantitative assessment of passenger flows in Europe and its implications for tracing contacts of infectious passengers. Euro Surveill. 2012; 17 (24)1-8.
11. Howard CR, Fletcher NF. Emerging virus diseases: can we ever expect the unexpected? Emerg Microbes Infect. 2012; 1(12):1-11.
12. Hayes EB. Zika Virus Outside Africa. Emerg Infect Dis. [Revista en internet]. 2009 [Consultado el 1 de marzo del 2016]; 15(9): 1347–1350. Disponible en: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/15/9/09-0442_article
13. Díaz-Quiñonez JA, Escobar-Escamilla N, Wong-Arámbula C, Vázquez-Pichardo M, Torres-Longoria B, López-Martínez I, et al. Asian genotype Zika virus detected in traveler returning to Mexico from Colombia, october 2015. Emerg Infect Dis [Revista en Internet]. 2016 [Consultado el 3 de marzo del 2016]; 22(5). Disponible en: http://dx.doi.org/10.3201/eid2205.160190
14. Organización Panamericana de la Salud. Alerta epidemiológica: infección por virus Zika. Washington D.C.: OPS; 2015.
15. Chan JF, Choi GK, Yip CC, Cheng VC, Yuen KY. Zika fever and congenital Zika syndrome: an unexpected emerging arboviral disease. J Infect [Revista en Internet]. 2016 [Consultado el 3 de marzo 2016]; 72(5):507-24. Disponible en: http://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453%2816%2900061-X/abstract
16. Dick GW, Kitchen SF, Haddow AJ. Zika virus (I). Isolations and serological specificity. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1952; 46(5):509-20.
17. Zanluca C, Melo VC, Mosimann AL, Santos GI, Santos CN, Luz K. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2015; 110(4): 569–572.
18. Cunha MS, Esposito DL, Rocco IM, Maeda AY, Vasami FG, Nogueira JS, et al. First complete genome sequence of Zika Virus (flaviviridae, flavivirus) from an autochthonous transmission in Brazil. Genome Announc. 2016; 4(2):1-2.
19. Calvet G, Aguiar RS, Melo AS, Sampaio SA, de Filippis I, Fabri A, et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. Lancet Infect Dis. 2016; (17):1-8.
20. Kuno G, Chang GJ, Tsuchiya KR, Karabatsos N, Cropp CB. Phylogeny of the Genus Flavivirus. J Virol. 1998;72(1): 73–83.
21. McCrae AW, Kirya BG. Yellow fever and Zika virus epizootics and enzootics in Uganda. Trans R Soc Trop Med Hyg .1982; 76(4):552-62.
22. Loos S, Mallet HP, Leparc Goffart I, Gauthier V, Cardoso T, Herida M. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. Med Mal Infect [Revista en Internet].2014 [Consultado el 12 de

enero del 2016];44(7):302-7. Disponible en: http://www.cesmet.com/media/files/Current%20Zika%20virus%20epidemiology%20and%20recent%20epidemics%281%29.pdf

23. Rodríguez-Morales AJ, Bandeira AC, Franco-Paredes C. The expanding spectrum of modes of transmission of Zika virus: a global concern. Ann Clin Microbiol Antimicrob . 2016; 15(1):13.
24. 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):359-61.
25. Foy BD, Kobylinski KC, Chilson Foy JL, Blitvich BJ, Travassos da Rosa A, Haddow AD, et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. Emerg Infect Dis. 2011; 17(5):880-2.
26. Musso D, Nhan T, Robin E, Roche C, Bierlaire D, Zisou K, Shan Yan A, Cao-Lormeau VM, Broult 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(15):1-3.
27. Marano G, Pupella S, Vaglio S, Liumbruno GM, Grazzini G. Zika virus and the never-ending story of emerging pathogens and transfusion medicine. Blood Transfus. 2016;14(2):95-100.
28. Musso D, Roche C, Nhan TX, Robin E, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Detection of Zika virus in saliva. J Clin Virol. 2015; 68:53-5.
29. Besnard M, Lastere S, Teissier A, Cao-Lormeau V, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, december 2013 and february 2014. Euro Surveill. 2014; 19 (13):1-4.
30. Roth A, Mercier A, Lepers C, Hoy D, Duituturaga S, Benyon E, et al. Concurrent outbreaks of dengue, chikungunya and Zika virus infections – an unprecedented epidemic wave of mosquito-borne viruses in the Pacific 2012–2014. Euro Surveill [Revista en Interntet]. 2014];19(41):1-8. Disponible en: http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V19N41/art20929.pdf
31. Nishiura H, Kinoshita R, Mizumoto K, Yasuda Y, Nah K. Transmission potential of Zika virus infection in the South Pacific. Int J Infect Dis [Revista en Internet]. 2016 [Consultado el 10 de enero del 2016];45:95-7. Disponible en: http://www.ijidonline.com/article/S1201-9712%2816%2900037-0/abstract
32. Schaffner F, Mathis A. Dengue and dengue vectors in the WHO European region: past, present, and scenarios for the future. Lancet Infect Dis. 2014; 14(12):1271-80.
33. Davila G, Nelson MJ, Turner A, Garcia A. Resting sites for Aedes aegypti in Panama. J Am Mosq Control Assoc. 1991; 7:633–634.
34. Chan M, Johansson MA. The incubation periods of dengue viruses. PLoS One. 2012;7(11):1-7.
35. Tsunoda T, Fukuchi A, Nanbara S, Takagi M. Effect of body size and sugar meals on oviposition of the yellow fever mosquito, aedes aegypti (Diptera: Culicidae). J Vector Ecol. 2010; 35(1):56-60.
36. Farnesi, LC, Martins AJ, Valle D, Rezende GL. Embryonic development of aedes aegypti (Diptera: Culicidae): influence of different constant temperatures. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2009; 104(1):124-6.
37. Bogoch II, Brady OJ, Kraemer MU, German M, Creatore MI, Kulkami MA, et al. Anticipating the international spread of Zika virus from Brazil. Lancet. 2016; 387(10016):335-6.
38. Scott TW, Takken W. Feeding strategies of anthropophilic mosquitoes result in increased risk of pathogen transmission. Trends Parasitol. 2012; 28(3):114–21.
39. Oster AM, Brooks JT, Stryker JE, Kachur RE, Mead P, Pesik NT, et al. Interim guidelines for prevention of sexual transmission of Zika virus-United States, 2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2016; 65(5):120-1.
40. Hills SL, Russell K, Hennessey M, Williams C, Oster AM, Fischer M. Transmission of zika virus through sexual contact with travelers to areas of ongoing transmission - Continental United States, 2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016 65(8):215-6.
41. 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):359-61.
42. Musso D, Nhan T, Robin E, Roche C, Bierlaire D, Zisou K, et al. 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):1-3.
43. Musso D, Roche C, Nhan TX, Robin E, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Detection of Zika virus in saliva. J Clin Virol .2015; 68:53-5.
44. Organización Panamericana de la Salud. Departamento de Sistemas y Servicios de Salud. Unidad de Medicamentos y Tecnologías de la Salud. Servicios de Sangre y Transplantes. Documento de trabajo: Recomendaciones preliminares para los servicios de sangre frente a la epidemia del virus del zika: Su potencial impacto en la diseminación de la infección y en la disponibilidad y seguridad de la sangre y componentes sanguíneos [Internet]. Washington D.C.: OPS; 2016. [Consultado el 12 de enero del 2016]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=33285&lang=es
45. Marks PW, Epstein JS, Borio L. Maintaining a safe blood supply in an era of emerging pathogens. J Infect Dis [Revista en Interrnet]. 2016 [Consultado el 12 de enero del 2016]; 8:1676-77. Disponible en: http://jid.oxfordjournals.org/content/early/2016/03/17/infdis.jiw089.
46. Moore DL, Causey OR, Carey DE, Reddy S, Cooke AR, Akinkugbe FM, et al. Arthropod-borne viral infections of man in Nigeria, 1964–1970. Ann Trop Med Parasitol. 1975; 69(1):49-64.
47. Marchette NJ, Garcia R, Rudnick A. Isolation of Zika virus from edes aegypti mosquitoes in Malaysia. Am J Trop Med Hyg. 1969; 18(3):411–5.
48. Darwish MA, Hoogstraal H, Roberts TJ, Ahmed IP, Omar F. A sero-epidemiological survey for certain arboviruses (Togaviridae) in Pakistan. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1983; 77(4):442–5.
49. Imperato PJ. The convergence of a Virus, mosquitoes, and human travel in globalizing the Zika epidemic. J Community Health. 2016; 41(3):674-9.
50. Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. N Engl J Med. 2009; 360(24):2536-2543.
51. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Rapid risk assessment: Zika virus infection outbreak, French Polynesia. [Internet]. Stockholm: ECDC; 2014 [Consultado el 21 de febrero del 2015]. Disponible en: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Zika-virus-French-Polynesia-rapid-risk-assessment.pdf.
52. Zanluca C, de Melo VCA, Mosimann ALP, dos Santos GIV, dos Santos CND, Luz K. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz [Internet]. 2015 [Consultado el 1 de marzo 2016] ;110(4):569-72. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4501423/
53. Musso D, Cao-Lormeau VM, Gubler DJ. Zika virus: following the path of dengue and chikungunya? The Lancet. 2015; 386(9990):243-244.
54. Pan American Health Organization. Cumulative Zika suspected and confirmed cases reported by countries and territories in the Americas, 2015–2016. [Internet] Washington D.C.: WHOPAHO; 2016 [Consultado el 27 febrero 2016]. Disponible en: http://ais.paho.org/phip/viz/ed_zika_cases.asp
55. Musso D. Zika virus transmission from French Polynesia to Brazil. Emerg Infect Dis. 2015; 21(10):1887.
56. World Health Organization. [internet] Media center 2016. WHO statement on the first meeting of the International Health Regulations (2005) (IHR 2005) Emergency Committee on Zika virus and observed increase in neurological disorders and neonatal malformations. [Internet]. Geneva: WHO: 2016. [consultado el 1 de marzo 2016]. Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/1st-emergency-committee-zika/en/
57. Honduras. Declaratoria de emergencia por virus del zika. Decreto Ejecutivo No. PCM-008-2016, (1 de febrero de 2016).
58. Perera-Lecoin M, Meertens L, Carnec X, Amara A. Flavivirus Entry Receptors: An Update. Viruses .[En internet]. 2014 [Consultado el 21 de noviembre del 2015]; 6(1), 69-88. Disponible en:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3917432/

59. Carneiro Travassos L. Autophagy and viral diseases transmitted by Aedes aegypti and Aedes albopictus. Microbes and Infection [Internet]. 2016[Consultado el 21 de noviembre del 2015]; *18930: 169-71.* Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.micinf.2015.12.006
60. Hamel R, Dejarnac O, Wichit S, Ekchariyawat P, Neyret A, Luplertlop N, et al. Biology of Zika virus infection in human skin cells. J Virol]. 2015; 89(17):8880-96.
61. Tappe D, Pérez-Girón JV, Zammarchi L, Rissland J, Ferreira DF, Jaenisch T, et al. Cytokine kinetics of Zika virus-infected patients from acute to reconvalescent phase. Med Microbiol Immunol . 2015]; 205(3): 269-73. [Epub ahead of print].
62. Cao Lormeau VM, Blake A, Mons S, Lastère S, Roche C, Vanhomwegen J,et al. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. The Lancet [internet]. 2016 [Consultado el 10 de junio del 2015]; 387:1531-9. Disponible en: http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(16)00562-6.pdf
63. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popović M, Poljšak-Prijatelj M, Mrazet J, et al. Zika virus associated with microcephaly. N Engl J Med. 2016; 374(10): 951-8.
64. Meaney-Delman D, Rasmussen SA, Staples JE, Oduyebo T, Ellington SR, Petersen EE, Fischer M, Jamieson DJ. Zika Virus and Pregnancy: What Obstetric Health Care Providers Need to Know. Obstet Gynecol. 2016 Apr; 127(4):642-8.
65. Bell TM, Field EJ, Narang HK. Zika virus infection of the central nervous system of mice. Arch Gesamte Virusforsch [Revista en internet]. 1971; 35(2): 183-93.
66. Dick GW. Zika virus (I). Pathogenicity and physical properties. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1952; 46(5):521-34.
67. Hamel R, Dejarnac O, Wichit S, Ekchariyawat P, Neyret A, Luplertlop N, et al. Biology of Zika virus infection in human skin cells. J Virol. 2015; 89(17): 8880-96.
68. Martines RB, Bhatnagar J, Keating MK, et al. Notes from the Field: Evidence of Zika Virus Infection in Brain and Placental Tissues from Two Congenitally Infected Newborns and Two Fetal Losses — Brazil, 2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2016; 65 place_Holder_For_Early_Release: 159–160. DOI:http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6506e1
69. Tang H, Hammack C, Ogden C, Wen Z, Qian X, Li Y, et al. Zika Virus infects human cortical neural progenitors and attenuates their growth. Cell Stem Cell. 2016; 18(5): 587-90.
70. Ventura CV, Maia M, Bravo-Filho V, Góis AL, Belfort RJr. Zika virus in Brazil and macular atrophy in a child with microcephaly. The Lancet [Revista en internet]. 2016 [Consultado el 25 de enero del 2016]; 387(10015): 228. Disponible en: http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(16)00006-4.pdf
71. Jampol LM, Goldstein DA. Zika Virus Infection and the Eye. JAMA Ophthalmol [Revista en internet]. 2016; 134(5): 535-6.
72. Rudolph KE, Lessler J, Moloney RM, Kmush B, Cummings DA. Incubation periods of mosquito borne viral infections: a systematic review. Am J Trop Med Hyg [2014; 90(5):882-91.
73. Heang V, Yasuda CY, Sovann L, Haddow AD, Travassos da Rosa AP, Tesh RB, et al. Zika virus infection, Cambodia, 2010. Emerg Infect Dis. 2012; 18(2):349-51.
74. Van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, Fokke C, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. Nat Rev Neurol. 2014; 10(8): 469–82.
75. McGrogan A, Madle GC, Seaman HE, de Vries CS. The epidemiology of Guillain-Barré syndrome worldwide: a systematic literature review. Neuroepidemiology. 2009; 32(2): 150–63.
76. Molinero MR, Varon D, Holden KR, Sladky JT, Molina IB, Cleaves F. Epidemiology of childhood Guillain-Barré syndrome as a cause of acute flaccid paralysis

in Honduras: 1989–1999. J Child Neurol. 2003; 18(11): 741-7.

77. Aguilar CJ, Medina MT, Hernández R, Amador C, Matamoros M, Lara JA. Caracterización clínica y neurofisiológica del síndrome de Guillain-Barrè en el Hospital Escuela. Revista Ciencia y Tecnología. 2009; 5(2da época): 66-86.
78. Se consultó Bulletin hebdomadaire international [internet]. c2005; 442(5 au 11 mars 2014): Disponible en: http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Bulletin-hebdomadaire-international/Tous-les-numeros/2014/Bulletin-hebdomadaire-international-du-5-au-11-mars-2014.-N-442.
79. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS). Alerta Epidemiológica. Síndrome neurológico, anomalías congénitas e infección por virus Zika. Implicaciones para la salud pública en las Américas. 1 de diciembre de 2015.[En Internet] Washington D.C.: OPS; 2015. [Consultado el 22 Marzo 2016]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32404&lang=es.
80. Agencia Fiocruz de Noticias (Br). Fiocruz Pernambuco esclarece dúvidas sobre vírus Zika. [internet]. 26 de noviembre del 2015. [Consultado el 14 de febrero del 2016]. Disponible en http://www.agencia.fiocruz.br/fiocruz-pernambuco-esclarece-d%C3%BAvidas-sobre-v%C3%ADrus-zika.
81. Marrs C, Olson G, Saade G, Hankins G, Wen T, Patel J, et all. Zika Virus and pregnancy: a review of the literature and clinical considerations. Am J Perinatol [Revista en Internet]. 2016 [Consultado el 14 de febrero del 2016] Mar 3. [Epub ahead of print]. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26939047
82. Ministerio da Saúde (Br). Ministério da Saúde investiga aumento de casos de microcefalia em Pernambuco. [Internet]. Brasilia: El Ministerio; 2015. [Consultado 22 de marzo de2016]. Disponible en: http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/20629-ministerio-da-saudeinvestiga-aumento-de-casos-de-microcefalia-em-pernambuco.
83. Instituto Carlos Chagas- FioCruz Paraná (Br) Pesquisa da Fiocruz Paraná confirma transmissão intra-uterina do zika vírus. [Internet]. Curitiba: ICC: 2016 [Consultado el 13 de marzo 2016]. Disponible en: http://www.icc.fiocruz.br/pesquisa-da-fiocruz-parana-confirma-transmissao-intra-uterina-do-zika-virus/
84. De Paula Freitas B, de Oliveira Dias JR , Prazeres J, Almeida Sacramento BS, Icksang Ko A, Maia M , et al. Ocular findings in infants with microcephaly associated with presumed Zika virus congenital infection in Salvador, Brazil. JAMA Ophthalmol [Revista en internet]. 2016[Consultado el 14 de febrero del2016]; 134(5):529-536. Disponible en: http://archopht.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2491896
85. Ministerio da Saúde (Br). Microcefalia: Ministério da Saúde divulga boletim epidemiológico. [Internet]. Brasilia: El Ministerio; 2015 [Consultado el 22 de marzo del 2016]. Disponible en: http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/20805-ministerio-da-saudedivulga-boletim-epidemiologico.
86. Ministerio da Saúde (Br). Novos casos suspeitos de microcefalia são divulgados pelo Ministério da Saúde [Internet].Brasilia: El Ministerio; 2016. [consultado el 22 de marzo del 2016]. Disponible en: http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/21677-novos-casos-suspeitos-de-microcefalia-sao-divulgados-pelo-ministerio-da-saude
87. Meaney-Delman D, Hills SL, Williams C , Gallang R, Iyengar P, Hennenfent A, et al. Zika virus infection among U.S. pregnant travelers august 2015 February 2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Revista en internet]. 2016 [Consultado el 23 de enero del 2016]; 65(8):211–14. Disponible en:

http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6508e1.htm

88. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Microcephaly in Brazil potentially linked to the Zika virus epidemic 24 November 2015. [Internet]. Stockholm: ECDC; 2015. [Consultado el 10 de marzo del 2016] Disponible en: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zika-microcephaly-Brazilrapid-riskassessment-Nov-2015.pdf
89. Lavinia Schuler-Faccini, Erlane M. Ribeiro, Ian M.L. Feitosa, et al. Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly — Brazil, 2015 CDC Weekly/January 29, 2016/65(3); 59–62.
90. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Division of Vector-Borne Diseases, Collection and Submission of Body Fluids for Zika Virus Testing. [Internet]. Atlanta: CDC; 2016. [Consultado el 19 de febrero del 2016]. Disponible en: http://www.cdc.gov/zika/hc-providers/body-fluids-collection-sumbission.html
91. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). New CDC laboratory test for Zika virus authorized for emergency use by FDA. CDC [internet]. Atlanta: CDC; 2016. [Consultado el 19 de marzo del 2016] Disponible en: http://www.cdc.gov/media/releases/2016/s0226-laboratory-test-for-zika-virus.html
92. Organización Mundial de la Salud. Vigilancia del virus del Zika (ZIKV) en las Américas: Detección y diagnóstico por laboratorio. [Internet]. Washington D.C.: OMS; 2016. [Consultado el 19 de marzo del 2016]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&Itemid=&gid=30177&lang=es
93. Rose RI. Pesticides and public health: Integrated methods of mosquito management. Emerg Infect Dis. 2001; 7 (1): 59-62.
94. Rodriguez SD, Drake LL, Price DP, Hammond JI, Hansen IA. The efficacy of some commercially available insect repellents for Aedes aegypti (Diptera: Culicidae) and Aedes albopictus (Diptera: Culicidae). J Insect Sci. 2015; 15(1): 140.
95. Faye O, Freire C, Lamarino A, Faye O, de Oliveira J, Diallo, et al. Molecular evolution of Zika virus during Its emergence in the 20th Century. PLoS Negl Trop Dis. 2014; 8 (1): e2636.
96. Musso D, Nhan TX. Emergence of Zika Virus. Clin Microbiol [Revista en internet]. 2015 [Consultado el 19 de febrero del 2016]; 4: 222. Disponible en: http://dx.doi.org/10.4172/2327-5073.1000222
97. Horstick O, Tozan Y, Wilder Smith A. Reviewing Dengue: still a neglected tropical disease?. PLOS Neg Trop Dis.2015; 9(4): e0003632.
98. Atun R, Monteiro de Andrade LO, Almeida G, Cotlear D, Dmytraczenko T, Frenz P, et all. La reforma de los sistemas de salud y la cobertura universal de salud en América Latina. MEDICC Review. 2015; 17(supl.):s21-s39.
99. Chang E, Brewer T, Madoff L, Pollac M, Sonricker A, Keller M, et al. Global capacity for emerging infectious disease detection. PNAS [Internet]. 2010 [Consultado el 27 de marzo de 2016]; 107(50): 21701–6. Disponible en: http://www.pnas.org/content/107/50/21701.full.pdf.
100. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Neglected Tropical Diseases. [Internet]. Atlanta: CDC; s.f. [Consultado el 13 de marzo de 2016]. Disponible en: http://www.cdc.gov/globalhealth/ntd/.
101. United Nations. Protecting humanity from future health crises: report of the high-level panel on the global response to health crises. [Internet]. NY: UN; 2016 [Consultado el 27 de febrero de 2016]. Disponible en: http://www.un.org/News/dh/infocus/HLP/20160205_Final_Report_Global_Response_to_Health_Crises.pdf
102. Organización Mundial de la Salud. Número de casos reportados de fiebre Chikungunya en las Américas. [internet]. Washington; OMS. 2016. [Consultado el 24 de marzo 2016]. Disponible en:

file:///C:/Users/CIDBIM~1/AppData/Local/Temp/2016-may-13-cha-CHIKV-casos-se-19-2.pdf

103. Organización Mundial de la Salud. Número de casos reportados de dengue y de dengue grave en las Américas, por país 2016. [Internet]. Washington; OMS. 2016 [Consultado el 24 de marzo de 2016]. Disponible en: file:///C:/Users/Manuel/Downloads/2016-cha-dengue-cases-mar-11-ew-9.pdf.
104. Pan American Health Organization / World Health Organization. Cumulative Zika suspected and confirmed cases reported by countries and territories in the Americas, 2015-2016. [Internet]. Washington D.C.: PAHO; 2016. [Actualizado el 12 marzo de 2016: consultado el 23 de marzo de 2016]. Disponible en: http://ais.paho.org/phip/viz/ed_zika_cases.asp
105. World Health Organization. Global and regional immunization profile region of the Americas. [Internet]. Washington D.C.: WHO; 2015. [Consultado el 24 de marzo 2016]. Disponible en: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/gs_amrprofile.pdf