

BOTICA

ISBN: PPI201402DC4571

WWW.BOTICA.COM.VE

ISSN: 2443-4388

Caracas, Venezuela

Edición número 49 / Año 2015

Distribución por suscripción

Infección por Virus Zika (VZIK) Arbovirosis emergente en las Américas

Autores:

Ana C. Carvajal

Saúl O. Peña

José Félix Oletta

Infección por Virus Zika (VZIK): Arbovirosis emergente en las Américas**

Ana C. Carvajal*, Saúl O. Peña**, José Félix Oletta L. **

Resumen

Una nueva enfermedad amenaza a las Américas, se trata de la infección por el virus Zika (VZIK), perteneciente a la familia *Flaviviridae*, género flavivirus, transmitida por mosquitos del género *Aedes*. El VZIK fue aislado en abril de 1947 en Uganda en el bosque Zika. La primera infección en un ser humano fue en Nigeria en 1954. Se transmite fundamentalmente por vectores del género *Aedes*, también vía vertical, y un solo caso por relación sexual. Es considerada una enfermedad emergente; previo al año 2007, los casos reportados eran esporádicos, y luego se han descrito dos brotes de importancia, uno en 2012 en Yap, Micronesia y los años 2013, 2014, 2015, se han producido epidemias en la Polinesia francesa, Isla de Pascua, las Islas Cook y Nueva Caledonia. Con excepción del brote en la isla de Pascua el año 2014, la enfermedad en las Américas era totalmente desconocida; recientemente se ha descrito un brote en el norte de Brasil, dado que los vectores transmisores de la enfermedad se encuentran ampliamente distribuidos en la región y se proveen epidemias de mayor magnitud en un periodo de tiempo cercano. Clínicamente es similar al dengue y la chikungunya, se caracteriza por mialgias, cefalea, artralgias principalmente de manos y pies, conjuntivitis no purulenta, las complicaciones hemorrágicas y neurológicas son raras. La mayoría de las infecciones son asintomáticas, y no se han

reportado fallecimientos. El método recomendado para su diagnóstico es el PCR en tiempo real, durante los primeros 3-5 días durante la viremia, la serología IgM y IgG puede dar reacción cruzada con otros flavivirus como el dengue. Los Ministerios de Salud deben activar sus “Sistemas de vigilancia” para detectar precozmente la introducción del virus, sensibilizar a los profesionales de la salud, el control de los vectores es fundamental.

Palabras clave: Virus Zika (VZIK), *Aedes aegypti* y *A. albopictus*.

Abstract

A new disease threatens the Americas, it is an infection caused by the Zika (VZIK) virus, which belongs to the *Flaviviridae* family, genus flavivirus. The VZIK was isolated in April 1947 in Uganda in the Zika forest and the the first infected human was in Nigeria in 1954. It is primarily transmitted by vectors of the genus *Aedes*, by vertical transmission, potentially through blood and only one case of sexual intercourse. It is considered an emerging disease; before 2007 reported cases were sporadic, two major outbreaks have been reported, one in 2012 in Yap, Micronesia and in the years 2013, 2014 and 2015 outbreaks had occurred in French Polynesia, Pascua Island (Chile), the Cook Islands and New Caledonia. Except for the VZIK outbreak at the Pascua Island in 2014, this disease was completely unknown in the Americas. Recently an outbreak has been reported in northern Brazil, because transmitters vectors, *Aedes aegypti* and *A. albopictus*, are widely distributed in the region, and outbreaks of greater magnitude are expected in a short period of time. The disease is similar to Dengue and

* Especialista en Infectología
** Especialista en Salud Pública
*** Especialista en Medicina Interna
Publicación adelantada, 4 de Junio de 2015

INFECCIÓN POR VIRUS ZIKA (VZIK): ARBOVIROSIS EMERGENTE EN LAS AMÉRICAS

Chikungunya, is characterized by myalgia, headache and hands and feet arthralgiae, non purulent, hemorrhagic and neurological complications are rare. It is believed that most of the cases are asymptomatic and until now no deaths have been reported. The recommended method for diagnosis is the real-time PCR of the first 3–5 days during viremia; the IgM and IgG serology have crossed reaction with other flaviviruses as dengue. Ministries of Health must activate their "monitoring systems" for early detection of virus introduction and alert health professionals and general population about this emerging disease. The Americas could be affected by three diseases with similar clinical spectrum of dengue, chikungunya and now VZIK infection, which are transmitted by the Aedes mosquito, hence the vector control is essential in the fight against these diseases.

Key words: Zika (VZIK) virus, *Aedes aegypti* and *A. albopictus*.

Introducción

Los arbovirus, virus transmitidos por artrópodos, comprenden más de 100 especies que pueden causar enfermedad en los seres humanos y en los animales, dentro de ellos se encuentra el virus de la fiebre amarilla, enfermedad que, antes del advenimiento de la vacuna, diezmó a millares de personas. Actualmente el dengue, una de las enfermedades más devastadoras, a nivel mundial causa más de 50 millones de casos, 500.000 hospitalizaciones y 50.000 fallecidos al año⁽¹⁾. La fiebre chikungunya, causada por el virus Chikungunya, un alfa virus, está afectando a las Américas desde finales del año 2013 y es responsable de importantes epidemias en las islas del Caribe, incluyendo República Dominicana. En América Latina las epidemias más importantes se han informado en Colombia, Venezuela y Brasil la fiebre chikungunya se encuentra en plena expansión⁽²⁾. Los arbovirus se transmiten por diferentes artrópodos, como garrapatas (*Ixodes daminis* y otras especies) y mosquitos de diversos géneros, incluyendo Culex y Aedes⁽³⁾.

El virus Zika (VZIK), de la familia *Flaviviridae* género *flavivirus*, es otra arbovirolosis, transmitida

por mosquitos del género Aedes, aislado por primera vez en abril de 1947 en un mono centinela, en el marco de una investigación de Fiebre Amarilla, en el bosque Zika en Uganda, de allí su nombre. Zika significa "cubierto" en la lengua Luganda, también conocido como ganda, es una lengua bantú que es hablada principalmente en la región Buganda de Uganda⁽⁴⁾.

El segundo aislamiento se hizo en una gran cantidad de mosquitos *Aedes africanus* en enero de 1948 en el mismo bosque demostrándose infección en un ser humano en Nigeria en 1954⁽⁵⁾. La enfermedad por VZIK, es similar al dengue y la chikungunya, se caracteriza por mialgias, cefalea, artralgia principalmente de manos y pies, conjuntivitis no purulenta, las complicaciones hemorrágicas y neurológicas son raras⁽⁶⁾. Es considerada una enfermedad emergente.

Previo al año 2007 los casos reportados eran esporádicos; a partir de ese año, se han descrito dos brotes de importancia, el año 2012 en la isla Yap, Micronesia⁽⁷⁾ y más recientemente (años 2013, 2014, 2015), las epidemias se han producido en la Polinesia, Isla de Pascua (Chile), las Islas Cook y Nueva Caledonia^(6,8).

Recientemente se ha descrito un brote por VZIK en las Américas, específicamente en el norte de Brasil^(6,9,10). Dado que los vectores transmisores de la enfermedad, *Aedes aegypti* y *A. albopictus*, se encuentran ampliamente distribuidos en la región se prevén epidemias de mayor magnitud en un periodo de tiempo cercano. Se desconoce el impacto de esta infección en la salud pública en las Américas y si esta infección, actualmente de severidad leve a moderada y no asociada a fallecimientos, pudiera cambiar su espectro clínico y presentar formas atípicas y severas, tal como ocurrió con la fiebre chikungunya⁽¹¹⁾. Los profesionales de la salud han de sensibilizarse con esta infección, la cual comparte los mismos vectores y algunas características clínicas con dengue y chikungunya, ambas enfermedades presentes en las Américas.

Distribución mundial

Desde la descripción del primer caso en seres

humanos en 1954, se documentaron casos esporádicos en la década de 1960 en Asia y África. Infección por VZIK se reportó en Malasia en 1969, Indonesia en 1981, Pakistán en 1983, Camboya en 2010, Tailandia en 2013⁽¹²⁾. El primer gran brote reportado de VZIK ocurrió en 2007 en la isla de Yap, Estados Federados de Micronesia^(7,12). Se notificaron 185 casos sospechosos, confirmándose en 49, se consideraron casos probables 59.

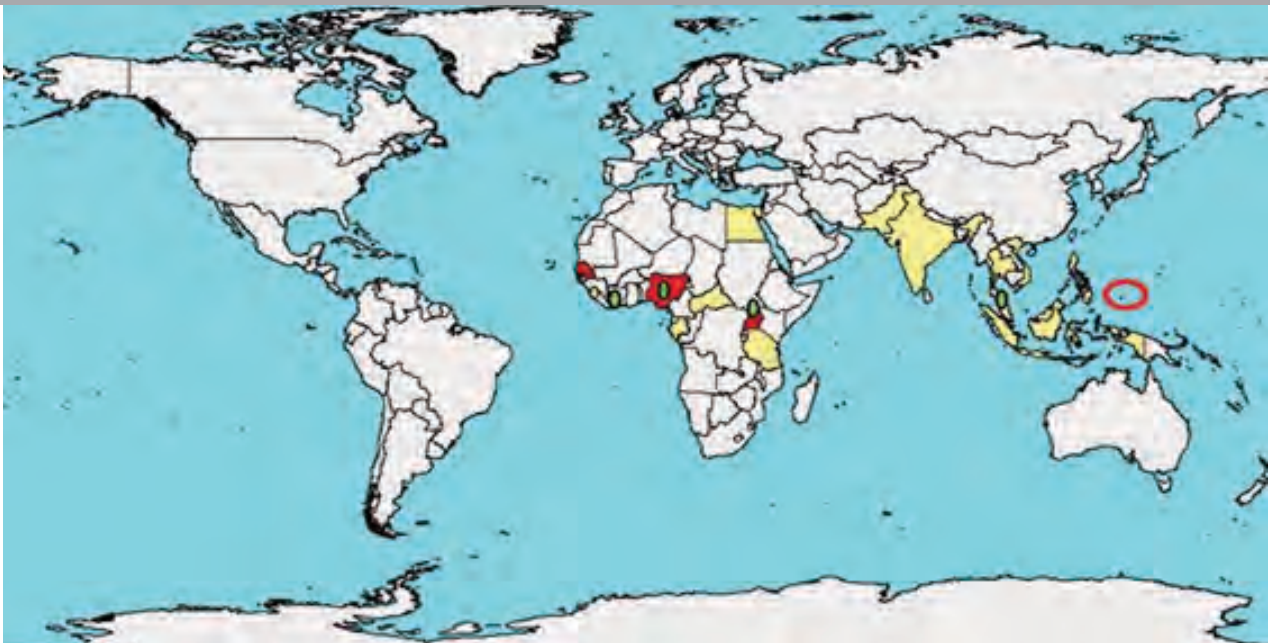
Posteriormente un brote de mayor importancia se inició en octubre de 2013 en la Polinesia Francesa, Pacífico Sur^(8,12,13), un territorio francés comprendido por 67 islas habitadas; estimándose en 28.000 las personas (11% de la población) que buscaron atención médica para la enfermedad⁽⁸⁾, se notificaron casos en diversas islas (Bora-Bora, Moorea, Raiatea, Tahaa, Tahiti, Nuku-Hiva y Arutua) y en Nueva Caledonia (perteneciente a Nueva Zelanda), el brote afectó a las Islas Cook, también se declararon casos en la Isla de Pascua (Chile) el año 2014. Los vectores relacionados fueron *Aedes aegypti* y *Aedes polynesiensis*^(8,12,13), para el año 2015 la enfermedad se encuentra activa en varias islas del Pacífico⁽⁶⁾. En la figura N° 1, podemos observar la distribución geográfica del virus Zika desde el año 1947–2007.

Virus Zika en Brasil: El 29 de abril de 2015, investigadores de la Universidad Federal de Bahía reportaron la identificación de VZIK mediante la técnica de PCR en tiempo real en 8 de 25 muestras analizadas en la región Camaçari. El 9 de mayo de 2015, la Fiocruz identificó por la misma técnica en 8 de 21 muestras procedentes de Natal. El 20 de mayo de 2015, el estado de São Paulo informó la detección de un caso confirmado en la región de Sumaré realizado por el Instituto Adolfo Lutz. Los casos fueron confirmados por el Laboratorio Nacional de Referencia, Instituto Evandro Chagas. A partir de entonces, otros estados han identificado casos sospechosos de fiebre por VZIK^(9,10).

Vectores y reservorios

El VZIK, ha sido aislado de *Aedes africanus*, *A. apicoargenteus*, *A. luteocephalus*, *A. aegypti*, *A. vitattus* y *A. furcifer*. El *Aedes hensilii* fue la especie de mosquito predominante durante el brote de VZIK en la isla de Yap en Micronesia, en 2007, sin embargo, los investigadores no pudieron detectar VZIK en ningún mosquito en la isla durante ese brote. El reservorio de la enfermedad son presumiblemente los monos, manteniendo la enfermedad en un ciclo selvático mono-mosquito^(7,12).

Figura 1. Distribución aproximada de virus Zika de 1947–2007. (Círculo rojo representa la isla Yap. El amarillo indica evidencia serológica en humanos; rojo indica virus aislado de los seres humanos; verde representa aislamientos en mosquitos)



Fuente: (14) Hayes EB. Zika virus outside Africa. Emerg Infect Dis .Sep 2009. Figura tiene copyright permitido.

INFECCIÓN POR VIRUS ZIKA (VZIK): ARBOVIROSIS EMERGENTE EN LAS AMÉRICAS

Modos de transmisión

Principalmente por vectores de mosquitos de diversas especies de *Aedes*, siendo las de mayor importancia el *Aedes aegyptis* y *A. albopictus* por su distribución mundial. Se ha reportado transmisión materno infantil (transplacentaria), potencialmente por lactancia materna (el VZIK se ha aislado en leche materna), por exposición ocupacional en laboratorio y potencialmente por sangre. Hay un caso descrito por exposición a semen durante relaciones sexuales^(15,16,17).

Etiología

El VZIK se compone de una sola hebra ARN de sentido positivo, familia *Flaviviridae* género *flavivirus*. El género *flavivirus* incluye un número inusualmente grande de especies taxonómicamente reconocidas (más de 50 en el momento actual, de los cuales más de 40 son patógenos en humanos) con una distribución global. También incluye un creciente número de especies "tentativas" no clasificadas. El VZIK está estrechamente relacionado con el virus Spondweni. Los parientes más cercanos incluyen los virus Ilheus, Rocío, y los virus de la encefalitis de San Luis, fiebre amarilla, dengue encefalitis japonesa y el virus del Nilo occidental⁽¹⁴⁾.

Se han descrito dos linajes geográficamente distintos de VZIK: el africano y el asiático. Según investigaciones realizadas por Haddow Andrew D. y colaboradores, el virus ha circulado en el sudeste asiático al menos durante los últimos 50 años, después de lo cual se introdujo en la isla Yap resultando en una epidemia de enfermedad humana en 2007, y en 2010 fue la causa de un caso de infección pediátrica en Camboya⁽¹⁸⁾.

En relación a la evolución molecular del virus, resultados de una investigación de Faye Oumar y colaboradores, indican, según resumen del autor, que VZIK pudo haber experimentado una recombinación en la naturaleza y después de emerger en Uganda a principios del siglo 20, se movió a África Occidental y Asia en la primera mitad del siglo, sin ninguna preferencia clara por huésped y especies de vectores⁽¹⁹⁾.

Manifestaciones clínicas

El periodo de incubación es de 2 a 13 días, la infección por VZIK se caracteriza por fiebre de 37,8 °C - 38,5 °C; artralgias, en particular de pequeñas articulaciones; mialgias, cefalea; dolor retro ocular; conjuntivitis no purulenta; y erupción maculo papular. Los síntomas duran de 4 a 7 días, y son auto limitados. Se estima que la infección, en la mayoría de los casos, es asintomática o sub clínica⁽⁷⁾. **Figura 2.**

Figura 2. Erupción maculopapular en una paciente infectada con virus Zika, (exposición no vectorial) Colorado, USA
Fuente: Brian D.Foy y Cols. Infect Dis. 2011 May; 17(5): 880–882⁽¹⁶⁾.



El brote de Zika en la isla Yap, en los Estados Federados de Micronesia en el año 2007, es uno de los más grandes que han sido investigados. Según la definición de caso “aparición aguda de máculas generalizadas o erupción papular, artritis o artralgia, o conjuntivitis no purulenta”, se identificaron 185 casos sospechosos por VZIK, de los casos sospechosos, 49 (26%) fueron clasificados como casos probables y 59 confirmados por laboratorio. Los casos se presentaron entre principios de abril de 2007 y mediados de julio de 2007, la mediana de edad fue de 36 años, 61% eran de género femenino. Las características clínicas se documentaron en 31 casos confirmados e incluyeron: erupción macular o papular (90%, con una duración media de 6 días , rango de 2 a 14 días), fiebre 65% , artritis o artralgia 65% (duración media de 3,5 rango

de 1 a 14 días), conjuntivitis no purulenta 55%, mialgias y cefalea 45% cada uno y dolor retro ocular 39%^(7,20).

Entre el 7 de octubre de 2013 y 06 de abril de 2014, ocho mil setecientos cincuenta casos, 8.750, sospechosos de infección VZIK fueron reportados por la red centinela de vigilancia de la Polinesia Francesa, se confirmaron 383 casos y se estimaron en 32.000 las personas que acudieron a una consulta por la enfermedad. Durante el brote, 74 pacientes presentaron síntomas neurológicos o autoinmunes, después de un episodio de síntomas compatibles con Guillain-Barré, 37 casos tenían antecedentes consistentes con haber tenido infección por VZIK^(8,20).

La Secretaría de Vigilancia en Salud del Ministerio de Salud de Brasil, informó el mes de abril de 2015, un aumento de los casos de una enfermedad eruptiva en el noreste del país, observado desde finales de febrero de 2015, según los informes compartidos por los Departamentos de Salud de los estados de Bahía, Maranhão, Pernambuco, Río Grande do Norte, Paraíba y Sergipe. Todos los casos presentaron curso benigno con regresión espontánea, incluso sin intervención médica. Se identificaron 6.807 casos de enfermedad eruptiva en la región, sin casos graves o muertes por la enfermedad. Los signos y síntomas más comunes fueron erupción y prurito. En menor medida, fiebre de bajo grado o sin fiebre, con o sin cefalea, dolor o inflamación en las articulaciones y mialgias. El grupo de edad 20 a 40 años fue el más afectado. Hay informes de pacientes de 4 meses y otro con 98 años de edad. Entre 425 muestras recogidas y analizadas, aproximadamente el 13% fueron positivas para dengue⁽²¹⁾. El VZIK se confirmó en algunos casos estudiados y fueron mencionados previamente en este escrito en la epidemiología de la enfermedad en Brasil^(9,10).

Se desconoce si la coinfección de VZIK con otros flavivirus u otros agentes virales como el virus chikungunya pudiera afectar la evolución clínica de la enfermedad. Hasta los momentos no se han reportado casos mortales con el VZIK. Se ha descrito coinfección con dengue; en el año 2014 se

reportaron dos casos de coinfección en Nueva Caledonia, no se observaron efectos sinérgicos por las infecciones virales, los pacientes no fueron hospitalizados y se recuperaron después de un curso clínico leve⁽²²⁾.

Las complicaciones hemorrágicas son raras, las neurológicas son poco frecuentes, se han descrito complicaciones severas como síndrome de Guillain-Barré, sólo en la epidemia de la Polinesia Francesa⁽²⁰⁾.

No hay tratamiento específico; similar al dengue se recomienda no administrar medicamentos que contengan Ácido acetilsalicílico por probable efecto deletéreo sobre las plaquetas. Se estima que la tasa de ataque es alta, pero la tasa de hospitalización es baja.

El diagnóstico diferencial incluye enfermedades que cursan con fiebre, rash, artralgias y conjuntivitis no purulenta, mencionándose, entre otros: dengue, chikungunya, rubéola, parvovirus B19, malaria, influenza, sarampión, otros arbovirus y enterovirus.

Diagnóstico

Se basa principalmente en la detección de ARN del VZIK en el suero mediante el uso de PCR-TR⁽²⁴⁾. Aunque IgM contra el virus puede ser detectada por ELISA, el diagnóstico de laboratorio es difícil si hay baja viremia y por reacción cruzada de los anticuerpos con otros flavivirus incluyendo el virus del dengue, requiriéndose confirmación por ensayo de neutralización⁽⁸⁾. El período de viremia no ha sido establecido, pero se cree que es corto, permitiendo la detección del virus durante los primeros 3 a 5 días después de iniciados los síntomas⁽²³⁾.

Estudios recientes han investigado la utilidad de diagnóstico de VZIK -ARN por PCR-TR en la orina; en el estudio se detectó VZIK-ARN en muestras de orina de 6 pacientes, las muestras de orina mostraron resultados fuertemente positivos; con una carga viral máxima estimada de 0,7 a 220.106 copias / ml. Todos los casos con muestras secuenciales de VZIK- RNA se detectaron en ≤ 15 días (rango de 10 días a > 20 días) después de la

INFECCIÓN POR VIRUS ZIKA (VZIK): ARBOVIROSIS EMERGENTE EN LAS AMÉRICAS

aparición de los síntomas⁽²⁴⁾. Este método es no invasivo, pero tiene que ser validado con mayor cantidad de muestras. La saliva es otro fluido corporal que ha sido estudiado para realizar el diagnóstico de VZIK, los resultados indican detección del virus con mayor frecuencia en saliva cuando se compara con la sangre⁽²⁵⁾.

Medidas de control de vigilancia del virus Zika- Organización Panamericana de la Salud (OPS)⁽²⁶⁾

La OPS recomienda que la vigilancia sea similar a la establecida en dengue y chikungunya; la misma estará orientada a **1-** detectar la introducción del VZIK en un área. **2.-** Rastrear la dispersión de la fiebre por VZIK una vez introducida y **3.-** Vigilar la enfermedad cuando ésta se ha establecido.

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

1.- Realizar pruebas para la detección del virus en un porcentaje de pacientes que presenten fiebre y artralgias, o fiebre y artritis de etiología desconocida (por ejemplo, en aquellos pacientes con pruebas negativas para malaria, dengue, chikungunya y enfermedades febriles exantemáticas).

2.- Tener en cuenta la posible reactividad cruzada con el dengue en las pruebas serológicas, sobre todo si ha habido infección previa por dengue.

3.- La detección temprana permitirá la identificación de las cepas virales circulantes, la caracterización adecuada del brote y la implementación de una respuesta proporcionada.

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

1 - Vigilar la diseminación geográfica del virus para detectar la introducción en nuevas áreas.

2.- Evaluar la gravedad clínica y el impacto en salud pública.

3. - Identificar factores de riesgo asociados a la infección por VZIK.

4.- Identificar los linajes del VZIK circulantes.

Medidas recomendadas para control de Arbovirosis realizadas por expertos⁽²⁷⁾

1.- Desarrollar vacunas para reducir la inciden-

cia de la enfermedad causada por los virus conocidos.

2.- Desarrollar fármacos terapéuticos para el tratamiento de enfermedades clínicas causadas por los virus conocidos.

3.- Desarrollar estrategias de control de vector unificadas que no pongan indebidamente en peligro la supervivencia de las especies de fauna silvestre pero localmente se reduzcan el riesgo de enfermedades en humanos y animales.

4.- Desarrollar cursos de enseñanza y formación universales en todo el mundo, para proporcionar núcleos de experiencia para implementar estas políticas.

5.- Fomentar el fortalecimiento de los niveles de cooperación entre la academia y las compañías farmacéuticas en el desarrollo de vacunas.

6.- Fomentar el desarrollo de programas de investigación para comprender los mecanismos subyacentes de la patogenicidad por arbovirus, evolución, surgimiento y dispersión.

7.- Desarrollar, a nivel internacional, las medidas de salud pública para informar y educar a los ciudadanos en las medidas de control de enfermedades por arbovirus locales, incluida la vigilancia y presentación de informes.

8.- Implementar medidas para mejorar los procedimientos de vigilancia en las fronteras, puertos, aeropuertos para reducir la afluencia de artrópodos a nuevos países.

9.- Desarrollar estrategias de salud pública unificados para el control de enfermedades por arbovirus.

10.- Simplificar los procedimientos para establecer la seguridad y eficacia de los medicamentos antivirales.

11.- Establecer un comité internacional de expertos con el objetivo de revisar las estrategias globales de control de artrópodos.

12.- Desarrollar e implementar directrices internacionalmente aceptables y fáciles de usar para evitar la exposición a los distintos tipos de artrópodos que puedan transmitir patógenos a los seres humanos.

Conclusiones

La infección por VZIK es una enfermedad emergente en las Américas, que según los expertos, se extenderá al resto de los países de la región, debido a la amplia y cada vez mayor distribución de los vectores transmisores *Aedes aegypti* y *A. albopictus* por el cambio climático. Los Ministerios de Salud de los países deben activar sus “Sistemas de vigilancia” para detectar precozmente la introducción del virus, además de comunicar en forma oportuna tanto a la comunidad médica como a la población en general la presencia del virus en una determinada área geográfica, para ello, la información epidemiológica debe estar accesible y disponible. Las Américas podrían verse afectadas por tres enfermedades virales transmitidas por un vector común, con espectro clínico parecido: dengue, chikungunya y ahora VZIK, pudiendo la coinfección alterar la evolución clínica de las mismas. Si la infección por VZIK en las Américas se establecerá en forma endo epidémica y si la presentación clínica tendrá un comportamiento atípico y severo en algunos pacientes; es una interrogante que solo el tiempo responderá. Mientras tanto los países deben reforzar y afinar los métodos diagnósticos para detectar precozmente el virus y emprender las medidas de adaptación para la atención de los pacientes y control de los vectores, tarea difícil en aquellos países de recursos limitados con escasez de recursos y sistemas de vigilancia debilitado.

Referencias

- World Health Organization. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control, 2009. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241547871_en.pdf
- OPS/OMS. Número de casos reportados de chikungunya en países o territorios de las Américas 2015 (por semanas) Semana Epidemiológica / SE 20 (actualizada al 22 de mayo de 2015). Disponible en: <file:///C:/Users/SAMSUNG/Downloads/2015-may-22-cha-CHIKV-casos-se-20.pdf>
- Guodong Liang, Xiaoyan Gao, and Ernest A Gould. Factors responsible for the emergence of arboviruses; strategies, challenges and limitations for their control. *Emerg Microbes Infect.* 2015 Mar; 4⁽³⁾: e18.
- Etymologia: Zika Virus. *Emerg Infect Dis.* 2014 Jun; 20⁽⁶⁾: 1090.
- Dick GW, Kitchen SF, Haddock AJ. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1952;46:509–20. 10.1016/0035-9203(52)90042-4
- ECDC. Rapid risk assessment Zika virus infection outbreak, Brazil and the Pacific region 25 May 2015. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/rapid-risk-assessment-Zika%20virus-south-america-Brazil-2015.pdf>
- 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;360:2536–43
- Cao-Lormeau VM, Roche C, Teissier A, Robin E, Berry AL, Mallet HP, et al. Zika virus, French Polynesia, South Pacific, 2013. *Emerg Infect Dis.* 2014;20:1085–6. 10.3201/eid2011.141380
- Situação Epidemiológica / Dados .Brasil. Ministerio saude.2015. Disponible en: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/situacao-epidemiologica-dados-dengue-2>
- Ministério da Saúde (Brazil). Confirmação do Zika Vírus no Brasil, [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde (Brazil); 2015. Disponible en: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/17701- confirmacao-do-zikavirus-no-brasil>.
- Carvajal Ana. Fiebre chikungunya .Artículo de revisión .Revista de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna. Volumen 29. N° 4. Año 2013. Disponible en: http://svmi.web.ve/wh/ revista /v29_N4.pdf
- Asociación de Médicos de Sanidad Exterior. Virus Zika. Epidemiología y situación mundial. 28 de Agosto de 2014. Disponible en: http://www.amse.es/index.php?option=com_content&view=article&id=910:2014-08-28-07-31-18&catid=42:inf-epidemiologica&Itemid=50
- Musso D, Nilles EJ, Cao-Lormeau VM. Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 10.1111/1469-0691.12707
- Hayes EB. Zika virus outside Africa. *Emerg Infect Dis [serial on the Internet].* 2009 Sep. Disponible en: <http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/15/9/09-0442>
- Besnard M, Lastere S, Teissier A, Cao-Lormeau V, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill.* 2014 Apr 3;19⁽³⁾. pii: 20751.
- Brian D. Foy, Kevin C. Kobylinski, Joy L. Chilson Foy, Bradley J. Blitvich, Amelia Travassos da Rosa, Andrew D. Haddock, Robert S. Lanciotti, and Robert B. Tesh. Probable Non-Vectorborne Transmission of Zika Virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis.* 2011 May; 17⁽⁵⁾: 880–882.
- Musso D, Nhan T, Robin E, Roche C, Bierlaire D, Zisou K, Shan Yan A, Cao-Lormeau VM, Brout J. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia. *Euro Surveill.* 2014 Apr 10; 19(14):November 2013 to February 2014.
- Andrew D. Haddock, Amy J. Schuh, Chadwick Y. Yasuda, Matthew R. Kasper, Vireak Heang, Rekol Huy, Hilda Guzman, Robert B. Tesh, and Scott C. Weaver. Genetic Characterization of Zika Virus Strains: Geographic Expansion of the Asian Lineage. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012 Feb; 6⁽²⁾: e1477.
- Oumar Faye, Caio C. M. Freire, Atila Iamarino, Ousmane Faye, Juliana Velasco C. de Oliveira, Mawlouth Diallo, Paolo M. A. Zanotto, and Amadou Alpha Sall. Molecular Evolution of Zika Virus during Its Emergence in the 20th Century. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014 Jan; 8⁽¹⁾: e2636.
- ECDC. Zika virus infection outbreak, French Polynesia 14 February 2014. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Zika-virus-French-Polynesia-rapid-risk-assessment.pdf>
- Ministerio Saude Brasil. SVS monitora casos de doença exantemática no Nordeste. Data de Cadastro: 29/04/2015 as 10:04:25 alterado em 29/04/2015 as 14:04:08. Disponible en <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/noticias-svs/17524-svs-monitora-casos-de-doenca-exantemática-no-nordeste>
- Co-infection with Zika and Dengue Myrielle Dupont-Rouzeyrol, Olivia O'Connor, Elodie Calvez, Maguy Daurès, Michèle John, Jean-Paul Grangeon, and Ann-Claire Gourinat. Viruses in 2 Patients, New Caledonia, 2014. *Emerg Infect Dis.* 2015 Feb; 21⁽²⁾: 381–382

INFECCIÓN POR VIRUS ZIKA (VZIK): ARBOVIROSIS EMERGENTE EN LAS AMÉRICAS

23. Balm MN, Lee CK, Lee HK, Chiu L, Koay ES, Tang JW. A diagnostic polymerase chain reaction assay for Zika virus. *Journal of medical virology*. 2012 Sep;84⁽⁹⁾:1501-5.
24. Gourinat A-C, O'Connor O, Calvez E, Goarant C, Dupont-Rouzeyrol M. Detection of Zika Virus in Urine. *Emerging Infectious Diseases*. 2015;21⁽¹⁾:84-86. doi:10.3201/eid2101.140894.
25. Didier Musso, Claudine Roche, Tu-Xuan Nhan, Emilie Robin, Anita Teissier, Van-Mai Cao-Lormeau. Detection of Zika virus in saliva. *Journal of Clinical Virology*, Volume 68, July 2015, Pages 53-55.
26. OPS. Alerta Epidemiológica: Infección por virus Zika 7 de mayo de 2015. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=30076&lang=es
27. Guodong Liang, Xiaoyan Gao, and Ernest A Gould. Factors responsible for the emergence of arboviruses; strategies, challenges and limitations for their control. *Emerg Microbes Infect*. 2015 Mar; 4⁽³⁾: e18.