



Virus Zika: un nuevo flavivirus emerge en la región

Doi: <http://dx.doi.org/10.35954/SM2015.34.2.6>

May. (M) Lilián Porta

Jefa del Departamento de Epidemiología de la Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas

RESUMEN

En los últimos años América ha sido escenario de la reemergencia y emergencia de diversas arbovirosis, lo que constituye un reto no sólo para los clínicos, sino también para los epidemiólogos y las autoridades sanitarias de los países de la región.

A menos de dos años de haberse introducido y expandido en el continente americano el virus de la Fiebre Chikungunya, emerge en febrero de 2014 en la Isla de Pascua, Chile una nueva arbovirosis, la enfermedad por Virus Zika (ZIKV).

En este artículo se realiza una actualización de esta enfermedad, con el objetivo de que los profesionales de la salud conozcan su epidemiología y aspectos clínicos y estén alertas ante la posible introducción en el país.

Se plantean los elementos prioritarios vinculados a la vigilancia epidemiológica y a las medidas de prevención y control a adoptar en los países de la región, así como en viajeros que visiten áreas donde la enfermedad está presente.

PALABRAS CLAVE: FLAVIVIRIDAE

INFECCIONES POR FLAVIVIRIDAE

VIRUS ZIKA

I. INTRODUCCIÓN

Las arbovirosis constituyen un grupo de enfermedades producidas por virus, que tienen en común la utilización de artrópodos como vectores para su transmisión.

Aunque en su mayoría afectan a los animales, al menos un 25% de ellas producen enfermedad en el hombre.

En la actualidad diversas arbovirosis constituyen un importante problema de salud pública en la región de las Américas, debido no solamente a la morbimortalidad que ocasionan, sino también al impacto negativo para el comercio, el turismo y la fuerza de trabajo en la región.

En las últimas décadas, arbovirosis de alto potencial epidemiológico como el dengue (DEN), la Fiebre del Oeste del Nilo (WNV) y la Fiebre Chikungunya (CHIK) han presentado un importante incremento e invadido áreas geográficas donde nunca habían estado presentes.

Inciden en su emergencia y reemergencia la combinación de factores socioeconómicos, ecológicos y ambientales.

Se destacan entre ellos, el calentamiento del planeta con su consecuente cambio climático, los desplazamientos migratorios, el aumento de los viajes internacionales y la capacidad insuficiente o limitada de control de los vectores en la región.

A menos de dos años de haberse introducido y expandido en América el virus de la Fiebre Chikungunya, emerge una nueva arbovirosis, la enfermedad por Virus Zika (ZIKV).

El objetivo de esta revisión es realizar una actualización sobre esta arbovirosis presente en la región, para que los profesionales de la salud estén informados y alertas respecto a su epidemiología y aspectos clínicos, así como de sus medidas de prevención y control.

Recibido: Noviembre 2015

Aceptado: Diciembre 2015

Correspondencia: 8 de Octubre 3050 C.P. 11600, Montevideo, Uruguay. Tel.: (+598)24876666 int 1238

E-mail: lilianporta@gmail.com

Salud Militar 2015; 34(2):47-59

En primer lugar se abordan las características generales e históricas de la enfermedad y se describe su distribución geográfica.

Posteriormente se describen la cadena epidemiológica, los mecanismos de transmisión, la presentación clínica, los métodos diagnósticos y el tratamiento.

Finalmente se plantean los elementos prioritarios vinculados a la vigilancia epidemiológica y a las medidas de prevención y control a adoptar en los países de la región, así como en viajeros que visiten áreas donde la enfermedad está presente.

II. Material y método

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Medline, Lilacs y MedCarib.

Utilizando como descriptores: Flaviviridae, Infecciones por Flaviviridae y Zika Virus.

También se utilizan documentos y comunicaciones de organismos internacionales, agencias de salud de Estados Unidos y Europa, Ministerios de Salud de la región y la lista de información epidemiológica mundial ProMED-mail.

III. Características generales e históricas

La palabra Zika significa “cubierto” en la lengua luganda (1).

El Virus Zika (ZIKV) se aisló por primera vez el 18 de abril de 1947 en los bosques de Zika (Uganda), cerca de Entebbe, Uganda, de la sangre de un mono Rhesus que fue utilizado como centinela durante un estudio de la transmisión selvática de la fiebre amarilla, realizado por la Fundación Rockefeller (2,3,4,5).

El animal enfermó y murió al cabo de unos días. El suero del animal extraído durante la etapa febril de la enfermedad fue inoculado por vía intracerebral a ratones, los cuales a los 10 diez días enfermaron. Del cerebro de los ratones se aisló un virus al que se le denominó Zika (6).

En enero de 1948 el virus fue aislado de un grupo de mosquitos *Aedes africanus* que habitaban los bosques de Zika (2,6,7,8,9).

Posteriormente en 1956, Boorman y Porterfield en un estudio experimental demostraron la transmisión del virus a ratones y monos utilizando *Aedes aegypti* infectados con cepas de laboratorio de ZIKV (2,4,6,10).

En los bosques africanos y asiáticos el ZIKV se mantiene en un ciclo de transmisión zoonótico, que incluye como huéspedes a primates no humanos y como vectores a varias especies de mosquitos *Aedes* selváticos y periurbanos. En estos ciclos los humanos probablemente sirven como huéspedes accidentales (11,12,13).

La infección en seres humanos se demostró en estudios serológicos realizados en Uganda en 1948 y en Tailandia en 1952, pero fue recién en 1968 cuando se logró aislar en Nigeria el virus en muestras humanas (5,6).

En un estudio serológico realizado en ese país entre 1971 y 1975 en que se incluyeron 10778 pacientes febriles, se encontró que el 40% tenían anticuerpos neutralizantes a ZIKV (2,5,6,7).

En estudios serológicos realizados en seres humanos en Senegal en 1988 y 1990, se encontró que el 10,1% y 2,8% respectivamente tenían anticuerpos Ig.M para ZIKV (7).

Las encuestas serológicas realizadas en poblaciones y los estudios virológicos y serológicos realizados en casos esporádicos, permitieron identificar que la infección humana es endémica en África (Senegal, Uganda, Nigeria, Costa de Marfil, Gabón, Tanzania, Egipto, República Centro Africana y Sierra Leona) y en Asia (Camboya, India, Indonesia, Malasia, Pakistán, Filipinas, Singapur, Tailandia y Vietnam (2,3,5,14,15).

La amplia distribución del virus en África y Asia, durante medio siglo solamente causó en estos continentes infecciones humanas esporádicas (3).

Recién en 1977 se reportó una pequeña epidemia que afectó a 7 pacientes en Java, Indonesia (9).

IV. Distribución geográfica

Fuera de África y Asia, ZIKV se identificó por primera vez en abril del 2007, en la Isla de Yap, Estados Federados de Micronesia (Océano Pacífico Occidental) (4,16).

En ese momento el Departamento de Servicios de Salud de la Isla, identificó un brote de “un síndrome similar al dengue”. Sin embargo algunos médicos de Yap advirtieron que el cuadro clínico no era compatible con dengue, por lo que la autoridad sanitaria solicitó a los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) y a la Organización Mundial de la Salud (OMS) ayuda para fortalecer la investigación epidemiológica y realizar pruebas de laboratorio diagnósticas, las que identificaron como agente etiológico al ZIKV (16).

En un estudio que se realizó en el hospital y los cuatro centros de salud de Yap, entre el 1º de abril y el 31 de julio de ese año, se identificaron 185 casos sospechosos de enfermedad por ZIKV. De ellos se confirmaron por reacción en cadena de la polimerasa con la enzima transcriptasa reversa (RT-PCR) y anticuerpos anti Ig.M e Ig.G 49 casos (26%) y 52 (32%) se consideraron probables (5,16).

Este brote se extendió por 13 semanas, afectó a más de 20.000 personas (73% de la población) y se dispersó por 9 de los 10 municipios de la Isla (7).

El vector que estuvo involucrado en este brote fue el *Aedes hensilli*, debido a su distribución generalizada en la isla, su alta densidad, su tendencia a picar a humanos y a su alta tasa de infección con ZIKV en laboratorio (5,15,17).

Cao-Lornmeau et al, la consideran desde ese momento como una enfermedad emergente, revelando su capacidad epidémica (3).

Entre enero de 2012 y setiembre de 2014 en la región del Pacífico se registraron 28 brotes de enfermedades transmitidas por mosquitos, cifra sin precedentes desde hacía más de 40 años. Se reportaron en ese período 18 brotes de DENV, identificándose la circulación de los 4 serotipos, 7 de CHIKV y 3 de ZIKV. En el primer semestre del 2014 circularon simultáneamente las 3 arbovirosis en la región (18).

Entre octubre de 2013 y febrero de 2014 se reportó en la Polinesia Francesa una epidemia de ZIKV, concomitantemente con una epidemia de DENV causada por los serotipos 1 y 3 (3,19).

La circulación de ZIKV fue confirmada en el Instituto Luis Malardé donde se analizaron 746 muestras de suero de

las cuales 396 (53,1%) fueron positivas para este virus por técnica de RT-PCR (15).

Al finalizar el brote se habían notificado a la red centinela de vigilancia de la Polinesia Francesa 8723 casos sospechosos aunque se estima que aproximadamente 32.000 consultas médicas fueron debidas a infección por ZIKV en el archipiélago, lo que corresponde al 11,5% de la población (8,15,18,20)

En la mayoría de los casos el curso de la enfermedad fue leve pero se reportaron 70 casos que presentaron complicaciones neurológicas y autoinmunes graves. No se registró en este brote ninguna muerte (5,8).

Los vectores relacionados con este brote fueron *Aedes aegypti* y *Aedes polynesiensis* (5,15).

En marzo de 2014 las autoridades de Salud Pública de Chile confirmaron un caso de transmisión autóctona en la Isla de Pascua, que coincidió con la epidemia de la Polinesia Francesa y otros focos de transmisión identificados en Nueva Caledonia e Islas de Cook. (5, 21, 22, 23).

En Nueva Caledonia se confirmaron por laboratorio más de 1.400 casos, 35 fueron importados de la Polinesia Francesa; en las Islas de Cook se notificaron 932 casos sospechosos, se confirmaron 50 (18).

En lo que va del año 2015 otras islas de la región del Pacífico también han reportado brotes epidémicos. En abril del 2015, el Departamento de Salud en Vanuatu informó un número indeterminado de casos confirmados de ZIKV (24, 25).

Entre febrero y fines de mayo de 2015 se confirmaron 310 casos en las islas Salomón, según lo informado por el Ministerio de Salud y Servicios Médicos (25).

En Nueva Caledonia desde el 1º de enero al 20 de mayo de 2015 se habían confirmado 82 casos, incluyendo 10 casos importados, con más de 6 casos semanales desde la semana epidemiológica 12 (22 a 28 de marzo) (26).

En febrero de 2015 la Secretaria de Salud del Ministerio de Salud de Brasil comenzó a monitorear y registrar casos de un síndrome exantémico febril en la ciudad de Natal, estado de Río Grande del Norte (27).

Pacientes con igual sintomatología se reportaron en otros estados del Nordeste de Brasil, específicamente Bahía, Maranhão, Pernambuco, Paraíba y Sergipe.

Para fines de abril el Ministerio de Salud informó que el número de casos ascendía a 6807. Se plantearon como diagnósticos diferenciales dengue, rubéola, parvovirus B19, chikungunya y sarampión (28).

Se obtuvieron muestras de suero de 21 pacientes de Natal que se encontraban en la fase aguda de la enfermedad y se enviaron para su análisis al Laboratorio de Virología Molecular del Instituto Carlos Chagas de la Fundación Oswaldo Cruz.

Las muestras fueron analizadas por RT-PCR y ELISA para diagnóstico de DENV, RT-PCR para diagnóstico de CHIKV y RT-PCR para diagnóstico de ZIKV. Todas las muestras fueron negativas para DENV y CHIKV pero 8 fueron positivas para ZIKV. El resto de las muestras se piensa que hayan sido negativas debido a la baja viremia al momento de la toma de la muestra o al corto periodo de duración de la viremia (29).

Se plantea la hipótesis de que este virus emergente en Brasil haya sido introducido durante el mundial de fútbol de 2014.

Zanluca et al, advirtieron sobre los riesgos de expansión de la enfermedad en el país debido a la susceptibilidad de la población, la importante movilidad de la misma y la presencia generalizada de vectores transmisores. También alertaron que en el contexto epidemiológico actual del país donde existe co-circulación de DENV, CHIKV y ZIKV no se pueden descartar co-infecciones de estas arbovirosis (27).

Asimismo se obtuvieron muestras de sangre de 24 pacientes que consultaron con igual sintomatología en el servicio de urgencias del hospital de Santa Elena de Camaçari (Salvador, Bahía), las que se enviaron para su análisis a la Universidad Federal de Bahía. Fueron analizadas por técnica de RT-PCR para DENV, CHIKV, WNV, Virus Moyano y ZIKV. El 29 de abril se informó que 7 de estas muestras fueron positivas para ZIKV y 3 para CHIKV. En ninguna de las muestras se identificó simultáneamente ZIKV y CHIKV.

Ninguno de estos pacientes tuvo antecedentes de viajes internacionales (30).

Las muestras obtenidas en Natal y Bahía se enviaron al Instituto Evandro Chagas (Laboratorio Nacional de Referencia) y al Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos para su confirmación definitiva.

El 7 de mayo la OPS- OMS emitió un alerta, recomendando a sus Estados Miembros que establezcan y mantengan la capacidad para detectar y confirmar casos de infección por ZIKV y reducir la presencia de vectores transmisores (5).

El 15 de mayo de 2015 el Ministerio de Salud de Brasil confirmó la circulación de ZIKV en el país tras la identificación por el Instituto Evandro Chagas y el CDC de EEUU, de ZIKV en 16 muestras, 8 procedentes de Natal y 8 de Bahía. (31,32,33)

Cuatro días más tarde el Instituto Adolfo Lutz confirmó por RT- PCR un caso positivo en San Pablo. El caso no tenía antecedentes de viaje en los 15 días previos al inicio de los síntomas (34,35,36).

El 22 de junio la Secretaría de Salud de Pernambuco informó que el Instituto Evandro Chagas había confirmado 4 casos de ZIKV, 1 en Jaboatão dos Guararapes, 2 en Olinda y 1 en Recife, estando aún 36 muestras pendientes para su análisis. Concomitantemente se reportó un aumento de casos de DENV. Al 13 de junio se habían confirmado 19085 casos de DENV por laboratorio y 11 muertes (37).

Por otra parte el Secretario de Salud de Ceará anunció el 25 de junio que el Instituto Evandro Chagas había confirmado 10 casos de ZIKV en el estado. Esta confirmación complica aún más la situación epidemiológica del estado donde desde el año 2014 existe circulación ininterrumpida de sarampión (38).

Teniendo en cuenta la similitud clínica entre sarampión y ZIKV y la gravedad que reviste la primera es necesaria la identificación temprana de los casos sospechosos para iniciar acciones de bloqueo de sarampión.

Para mediados de junio en el estado de Bahía el ZIKV se encontraba presente en 168 ciudades y se habían reportado más de 24834 casos sospechosos. El mayor número de notificaciones provinieron de Salvador, Camaçari, Jequié y Porto Seguro. A su vez se reportó co-circulación de DENV, CHIKV y ZIKV (39).

A pesar de ello, hasta la fecha no se reportaron coinfecciones, aunque no se puede afirmar que los casos de síndrome exantémico identificados sean relacionados exclusivamente a un único agente etiológico.

A fines de julio del 2015 se había confirmado la circulación de ZIKV en 4 regiones y en 13 estados de Brasil,

En la región Norte se confirmaron casos en los estados de Roraima y Pará (40,41,42).

La región Nordeste es la más afectada confirmándose casos en los estados de Bahía, Río Grande del Norte, Maranhão, Alagoas, Ceará, Piauí, Pernambuco y Paraíba (42,43,44,45,46).

En el Sudeste se confirmaron casos en los estados de San Pablo y Río de Janeiro (34,35,47).

En la región Sur el 14 de julio la Secretaria de Salud de Paraná confirmó el primer caso en Sao Miguel do Iguaçú (48).

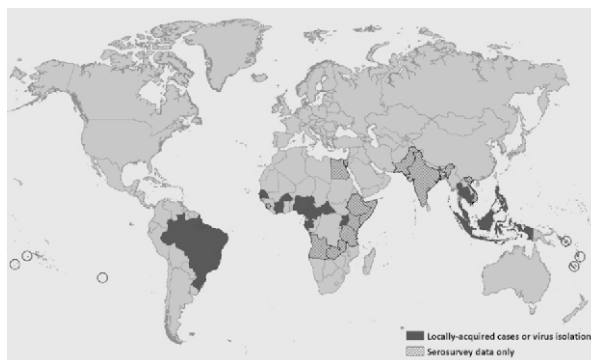
En el mes de octubre se confirmaron los primeros casos autóctonos de ZIKV en la ciudad de Barranquillas, Colombia. A la fecha ya se confirmaron un total 239 casos, siendo afectados los departamentos de Bolívar, Antioquia, San Andrés, Norte de Santander y Sucre.

En varios países no endémicos se han diagnosticado casos importados en viajeros que contrajeron la enfermedad en el sudeste asiático y en la Polinesia Francesa.

Se reportaron casos de viajeros que regresaron de Bora-Bora a Japón, de Tailandia y Borneo Malayo a Alemania y Canadá, de Indonesia e Islas Cook a Australia, de Tahití a Noruega y de Senegal a Estados Unidos (12,49-55).

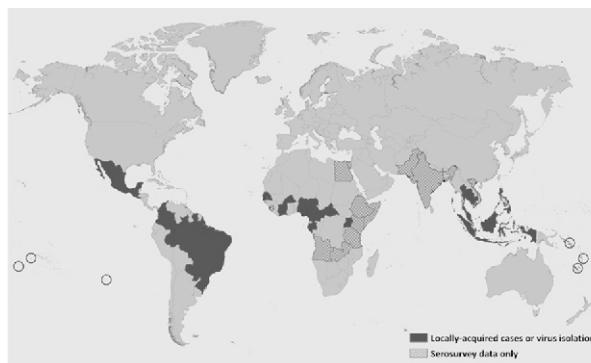
A fines de marzo de 2015 se confirmó un caso importado en la Unidad de Enfermedades Infecciosas y Tropicales, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Florencia, Italia. Se trató de un hombre de 60 años que había retornado a Italia de sus vacaciones en Bahía (56).

Países con evidencia pasada o actual de transmisión de virus Zika (Mayo 2015)



Fuente: CDC Geographic Distribution/Zika Virus 2015 (57).

Países con evidencia pasada o actual de transmisión de virus Zika (Diciembre 2015)



Fuente: CDC Geographic Distribution/Zika Virus 2015 (57).

Como lo demuestran los brotes producidos en la Isla de Yap, en la Polinesia Francesa y este año en Brasil el virus tiene la capacidad de expandirse y causar brotes a gran escala.

V. Cadena epidemiológica

1. Agente

El virus Zika (ZIKV) es un arbovirus, del género *Flavivirus*, familia *Flaviviridae*, grupo IV del orden estrechamente relacionado con el virus *Spondweni* (11,14,15).

Este virus está relacionado filogenéticamente con otros virus de relevancia para la salud pública como son el virus de la fiebre amarilla (FAV), DENV, WNV y Virus de la Encefalitis Japonesa (7).

Es un virus de ARN monocatenario de polaridad positiva, que contiene 10.794 nucleótidos que codifican 3.419 aminoácidos (2,30).

El genoma está compuesto por 3 proteínas estructurales: cápside (C), pre-membrana/membrana (prM) y envoltura (E) y 7 proteínas no estructurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, 2K, NS4B y NS5) (11).

Los estudios filogenéticos reconocieron dos linajes principales que reflejan el origen geográfico: linaje africano y linaje asiático (15,20).

Un estudio reciente de la evolución molecular del ZIKV en África describió un patrón de difusión histórica con dos sub-linajes: África Oriental y África Occidental (15,58).

Estos estudios indican que ZIKV emergió en Uganda (África Oriental) alrededor de 1920. De ahí se producen dos introducciones independientes a África Occidental. La primera se produce desde Uganda a Costa de Marfil y Senegal y la segunda desde Uganda a República Centro Africana y Nigeria. Un linaje adicional se extendió desde Uganda a Malasia alrededor de 1945 y desde allí alcanzó la Micronesia en 1960 formando el linaje asiático (14,58).

Las cepas aisladas en la Isla Yap (2007), Camboya (2010), Polinesia Francesa (2013) y Brasil (2015) corresponden al linaje asiático, corroborando la expansión de este linaje (3,8,11,30).

La secuencia de ZIKV obtenida en Bahía tenía una similitud del 99% con la secuencia de ZIKV aislada en la Polinesia Francesa (30).

2. Vectores

Los vectores identificados en la transmisión de la enfermedad son los mosquitos del género *Aedes spp*, tanto en el ámbito urbano como selvático.

En enero de 1948 el virus fue aislado de un grupo de mosquitos *Aedes africanus* y en 1956 se identificó al *Aedes aegypti* como transmisor en un estudio experimental (2,4,6,7,8).

Documentos posteriores reportan aislamiento del virus de *Aedes apicoargenteus* atrapados en el bosque de Zika, en *Aedes luteocephalus* en Nigeria y de *Aedes vittatus* y *Aedes furcifer* en Costa de Marfil (10).

También fue aislado de *Aedes albopictus*, *hensilli*, *taylori*, *dalzieli*, *hirsutus*, *metallicus* y *Unilinaetus* (2,7,59).

En Senegal también fue aislado el virus de mosquitos *Mansonia uniformis*, *Culex perfuscus* y *Anopheles coustani* (7).

Actualmente el *Aedes aegypti* se reconoce como el principal vector que interviene en la transmisión urbana y peri urbana de ZIKV (10).

3. Reservorio

El hombre y primates no humanos fueron identificados como reservorios.

Encuestas serológicas realizadas en África Occidental y Asia Sudoriental han detectado anticuerpos en orangutanes, cebras, elefantes, búfalos, leones, impalas y roedores, manteniendo probablemente una circulación silenciosa (11,15).

4. Período de incubación

El período de incubación extrínseco (producido en el mosquito) es de 10 días, momento en el que alcanza una concentración infectante adecuada del virus en sus glándulas salivales (2).

El período de incubación intrínseco (que se produce en el hombre después de la picadura de un mosquito infectado) es de 3 a 12 días (5).

5. Mecanismo de transmisión

La transmisión al hombre se produce por la picadura de mosquitos hembras infectadas del género *Aedes*.

A diferencia de lo que ocurre con otras arbovirosis, el ZIKV puede potencialmente transmitirse por vía sexual (60,61).

Durante el brote de la Polinesia Francesa se describió la existencia de transmisión perinatal, muy probablemente producida por vía transplacentaria o durante el parto cuando la madre se encuentra en la fase virémica (62). Este mecanismo de transmisión ha sido descrito en otras arbovirosis.

También se evalúa la posibilidad de transmisión a través de transfusiones de sangre (2,8).

En un estudio realizado en donantes de sangre en la Polinesia Francesa entre el 21 de noviembre de 2013 y el 17 de febrero del 2014 se detectó un 3% (42/1505) de donantes asintomáticos positivos para ZIKV por PCR. Se están realizando estudios de hemovigilancia pero hasta la fecha no se reportaron casos de infección post transfusional (19,62).

Es necesario realizar más estudios epidemiológicos, de campo y de laboratorio, para definir si hay otros vectores o reservorios vinculados a la transmisión.

6. Susceptibilidad

La susceptibilidad parece ser general, aunque puede haber diferencias con la edad y patologías previas. La inmunidad que confiere la enfermedad parece protectora a largo plazo.

VI. Manifestaciones clínicas

La descripción de las manifestaciones clínicas se basa en informes de escasos números de casos y estudios de brotes recientes.

El primer informe detallado sobre las manifestaciones clínicas de esta enfermedad se remonta a 1964 cuando Simpson describió su propia enfermedad (62).

Posteriormente en 1974 Filipe y colaboradores reportaron las manifestaciones clínicas de la enfermedad presentadas por un hombre que la contrajo en el laboratorio.

La tasa de infección asintomática es alta, entre el 18 y 25% (20,63).

En los casos sintomáticos, la enfermedad es auto-limitada y aunque el espectro de la presentación clínica es aún incierto, los síntomas generalmente son leves sin haberse detectado casos mortales hasta la fecha.

Los síntomas y signos duran de 4 a 7 días, se presentan en forma aguda e incluyen: fiebre de hasta 38°C axilar, malestar general, adenopatías retro-auriculares o cervicales, astenia, exantema maculopapular pruriginoso (generalmente comienza en la cara y se extiende a cuello, tronco y miembros), mialgias y artralgias predominantemente de pequeñas articulaciones, edema simétrico de extremidades, cefalea y conjuntivitis no

purulenta. Menos frecuentemente dolor retro-orbitario, anorexia, dolor de garganta, tos, vómitos, hematoespermia, diarrea o dolor abdominal (5,64).

Las artralgias pueden durar un mes.

En los exámenes paraclínicos se puede encontrar discreta o moderada leucopenia y trombocitopenia; ligera elevación de la deshidrogenasa láctica sérica, gama glutamiltransferasa y marcadores de actividad inflamatoria (proteína C reactiva, fibrinógeno y ferritina) (64).

Setenta y cuatro pacientes durante la epidemia de la Polinesia Francesa han presentado complicaciones neurológicas o autoinmunes (65).

Entre las complicaciones neurológicas se reportaron 42 casos de síndrome de Guillain-Barré y 25 casos de encefalitis, meningoencefalitis, parestesia, parálisis facial y mielitis (20).

Las complicaciones autoinmunes reportadas fueron púrpura trombocitopénica y leucopenia.

También se reportaron dos casos de complicaciones oftalmológicas y un caso con complicación cardíaca (13,15,65).

En Heidelberg, Alemania se reportó un caso de hipoacusia bilateral en una mujer en que se le diagnosticó la infección por ZIKV al regreso de sus vacaciones en Malasia. La hipoacusia se resolvió gradualmente en 10 días (55).

En junio de este año se confirmaron dos casos de Síndrome de Guillain-Barré en el Estado de Bahía, cifra que ascendió a 29 casos al 14 de julio según informó en Ministerio de Salud. Los casos parecen estar relacionados con la infección por ZIKV (65,66).

Hasta la fecha no se han reportado muertes por ZIKV (5).

VII. Diagnóstico

Diagnóstico virológico

El diagnóstico se basa principalmente en la detección de ARN viral mediante RT-PCR en tiempo real o aislamiento viral en muestras de suero recogidas antes de los cinco días de inicio de los síntomas (67).

Un estudio realizado recientemente por Gourinat et al, evidenció que existe secreción de virus en la orina durante más de 10 días después del inicio de la enfermedad (68).

En Japón se realizó el diagnóstico de infección por ZIKV en una paciente que contrajo la enfermedad durante un viaje a Bora Bora identificando el ARN viral en una muestra de orina (49).

El uso de muestras de orina para la detección de ARN viral mediante RT-PCR, puede ser una alternativa diagnóstica si el material genético ya no se encuentra presente en el suero (20,68).

El uso de muestras de saliva ha demostrado que aumenta la detección molecular por RT-PCR en la fase aguda, pero no se amplía el período de detección (69).

Diagnóstico serológico

Las pruebas serológicas para detección de anticuerpos IgM específicos por ensayos de ELISA o inmunofluorescencia son utilizables a partir del 6° día de iniciados los síntomas, sin embargo pocos laboratorios tienen esta capacidad.

Se recomienda la toma de una segunda muestra entre una y dos semanas después de la primera muestra para demostrar seroconversión o incremento hasta cuatro veces el título de anticuerpos.

La detección de anticuerpos debe ser confirmada por un ensayo de seroneutralización complementaria que permita determinar la especificidad de los anticuerpos detectados. Se recomienda el test de neutralización mediante reducción de placa [PRNT]), evidenciando al menos un aumento de cuatro veces del título de anticuerpos neutralizantes frente a virus Zika. Los resultados de la serología deben de interpretarse con cautela para evitar diagnósticos erróneos, ya que existen reacciones cruzadas con otros flavivirus (5,69).

En las infecciones primarias las reacciones cruzadas con otros virus relacionados genéticamente son mínimas, sin embargo en individuos con historia previa de infección por otros flavivirus las mismas son más frecuentes. Se observó reactividad cruzada con pruebas serológicas

indirectas en pacientes con antecedentes de infecciones previas por virus dengue, fiebre amarilla, Encefalitis Japonesa, Encefalitis del Valle Murray y Fiebre del Oeste del Nilo (2,9).

Esto puede hacer que se observe un aumento de cuatro veces o más del título de anticuerpos neutralizantes contra el dengue en un paciente con infección por ZIKV, si tuvo previamente infección por dengue.

Si bien los test de neutralización ofrecen mayor especificidad para detección de IgG, también se ha documentado reacción cruzada en pacientes con historia previa de infección por otros flavivirus.

VIII. Tratamiento

No existe tratamiento antiviral específico para la infección por ZIKV.

El tratamiento es sintomático e incluye: reposo, uso de acetaminofeno o paracetamol para disminuir la fiebre e ingestión de abundante cantidad de líquido para reponer las pérdidas por sudoración, vómito y diarreas. Los antihistamínicos se recomiendan cuando se presenta erupción pruriginosa (5,64).

No se aconseja el uso de ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos por: el riesgo de hemorragia como ocurre con otros flavivirus, desarrollar síndrome de Reye en niños menores de 12 años de edad (5).

IX. Prevención y control (5)

No existe una vacuna para prevenir la enfermedad por ZIKV.

Para evitar la transmisión a otras personas se aconseja aislar durante la fase virémica a los pacientes infectados para evitar el contacto con los vectores.

Se recomienda a los países de la región intensificar la Estrategia de Gestión Integrada para la prevención y control del dengue (EGI- Dengue).

Es fundamental la reducción de la densidad de vectores para interrumpir la transmisión, buscando la aceptación y participación de la comunidad.

Las acciones recomendadas son:

- eliminación de criaderos.
- recolección regular de basura.
- identificar las zonas de alto riesgo de transmisión.
- utilizar tratamiento adulticida mediante fumigación en zonas donde hay transmisión activa o casos importados de arbovirosis. Esta es una medida de carácter excepcional y debe ser realizada por personal capacitado y con insecticidas apropiados.

A las personas que viajan a zonas donde se ha identificado la enfermedad se recomienda evitar las picaduras de mosquitos mediante el uso de:

- 1) pantalones largos y camisas de manga larga que minimicen la exposición de la piel.
- 2) repelentes que contienen DEET, Picardin, IR 3535.
En caso de utilizar protector solar, aplicar éste primero y luego el repelente.
- 3) aire acondicionado, mosquiteros o ambos para dormir.
- 4) consultar en forma inmediata ante la aparición de síntomas sugestivos de estas arbovirosis

X. Discusión y Comentario

Los recientes brotes de fiebre por virus Zika en Islas del Pacífico y Brasil demuestran la potencialidad de este arbovirus para propagarse por los territorios donde están presentes *Aedes* spp.

La identificación reciente de casos autóctonos de enfermedad por virus Zika en Brasil hace que deba ser considerada una enfermedad emergente en el continente.

Si bien hasta el momento la comprensión de la epidemiología de ZIKV es limitada, la evolución del brote en Brasil debe ser mejor investigado para evaluar el riesgo de propagación y sus consecuencias para la salud pública (20).

La presencia generalizada del vector, la gran movilidad de las personas y la vulnerabilidad de la población hacen que estén dadas las condiciones para su expansión en América del Sur. Hay que considerar también que Brasil

será sede el próximo año de los Juegos Olímpicos por lo que recibirá visitantes de otros países de la región y de otras partes del mundo, donde los vectores competentes se encuentran presentes.

El escenario epidemiológico actual para la región es complejo debido a la co-circulación de DENV, CHIKV y ZIKV lo que determina un importante desafío epidemiológico y clínico.

Hay que considerar que las reacciones cruzadas en las pruebas serológicas entre las distintas arbovirosis pueden inducir a diagnósticos erróneos.

Los países de la región tienen que:

1. Potenciar los sistemas de vigilancia epidemiológica ante el síndrome febril agudo inespecífico para detectar en forma oportuna la introducción de esta enfermedad, implementar medidas de prevención y control para enfrentar en forma adecuada eventuales brotes y alertar a otros países donde no se haya detectado el virus pero donde los vectores competentes estén presentes.
2. Unificar la definición de caso sospechoso y caso confirmado para toda la región de las Américas.
3. Los laboratorios de referencia de la región deberían incluir pruebas de diagnóstico de ZIKV.

Hasta la fecha no se dispone de tratamiento específico para el tratamiento de la enfermedad, ni de vacunas para su prevención por lo que la prevención y control de la enfermedad se basa en el fortalecimiento de la Estrategia de Gestión Integrada para Dengue haciendo hincapié en el manejo integrado de vectores, en el medio ambiente y en la comunicación social.

Fue observada una posible relación entre la infección por ZIKV y la ocurrencia de Síndrome de Guillain-Barré en zonas donde existe circulación simultánea de DENV aunque no se ha podido confirmar esta relación.

No se ha podido establecer si una infección anterior por otra arbovirosis se relaciona con presencia de complicaciones neurológicas o autoinmunes.

Se recomienda el aplazamiento temporal de 28 días de la donación de sangre de las personas con historia de viaje a Brasil y región del Pacífico afectadas (20).

SUMMARY

During the last few years, America has been the site for the re-emergence and emergence of various arboviruses, becoming a challenge not only for clinicians, but also for epidemiologists and health care authorities from every country of the region.

After less than two years from the introduction and spreading of the virus of the Chikungunya fever in the American continent, in February 2014, in the Easter Island in Chile, a new arbovirus emerged, the disease caused by the Zika virus (ZIKV).

In this paper we update the information about this disorder, so that health care professionals get to know its epidemiology and clinical aspects, and so that they are aware of a possible introduction into the country.

Priority elements are shown, in connection with epidemiological surveillance and prevention and control measures to be adopted in countries of the region, as well as for those who travel to areas where the disease is present.

KEY WORDS: FLAVIVIRIDAE
FLAVIVIRIDAE INFECTIONS
ZIKA VIRUS

XI. Bibliografía

- (1) Henry R. Etimología Zika Virus. *Emerg Infect Dis* 2014; 20(6):1090.
- (2) Heyes E. Zika Virus Outside Africa. *Emerg Infect Dis* 2009; 15(9):1347-50.
- (3) Cao-Lormeau V, Roche C, Teissier A, Robin E, Berry A, Mallet H, et al. Zika virus, French Polynesia, South Pacific, 2013. *Emerg Infect Dis* 2014; 20(6):1085-6.
- (4) Iosifidis S, Maller H, Leparac Goffart I, Gauthier V, Cardoso T, Herida M. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med Mal Infect* 2014; 44(7):302-7.

(5) Pan American Health Organization (PAHO) / World Health Organization (WHO). Zika virus infection. Washington: Regional Office for the Americas of the World Health Organization; 7 May 2015. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=30075&lang=en [Consulta 25/06/2015]

(6) Mattar S, González M. Now is the time for the Zika virus. *Rev. MVZ Córdoba* 2015; 20(2):4511-12.

(7) Diallo D, Sall A, Diagne C, Faye O, Faye O, Ba Y, et al. Zika virus emergence in mosquitoes in southeastern Senegal, 2011. *PLoS One* 2014; 9(10):e109442.

(8) Musso D, Nilles E, Cao-Lormeau V. Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20(10):0595-0596.

(9) Lanciotti R, Kosoy O, Laven J, Velez J, Lambert A, Johnson A. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis* 2008; 14(8):1232-9.

(10) Li M, Wong P, Ng L, Tan C. Oral Susceptibility of Singapore *Aedes (Stegomyia) aegypti* (Linnaeus) to Zika Virus. Turell MJ, ed. *PLoS Negl Trop Dis* 2012; 6(8):e1792.

(11) Haddow A, Schuh A, Yasuda C, Kasper M, Heang V, Huy R, et al. Genetic characterization of Zika virus strains: geographic expansion of the Asian lineage. *PLoS Negl Trop Dis* 2012; 6(2):e1477.

(12) Tappe D, Rissland J, Gabriel M, Emmerich P, Günther S, Held G, et al. First case of laboratory-confirmed Zika virus infection imported into Europe, November 2013. *Euro Surveill* 2014; 19(4):pii=20685.

(13) Heang V, Yasuda C, Sovann L, Haddow A, Travassos da Rosa A, Tesh R, et al. Zika virus infection, Cambodia, Feb 2010. *Emerg Infect Dis* 2012; 18(2):349-51.

(14) Faye O, Freire C, Iamarino A, Faye O, de Oliveira J, Diallo M, et al. Molecular evolution of Zika virus during its emergence in the 20 (th) century. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 8(1):e2636.

- (15) European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: 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> [Consulta 25/06/2015]
- (16) Duffy M, Chen T, Hancock W, Powers A, Kool J, Lanciotti R, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med* 2009; 360 (24):2536-43.
- (17) Ledermann J, Guillaumot L, Yuq L, Saweyoq S, Tided M, Machieng P, et al. *Aedes hensilli* as a Potential Vector of Chikungunya and Zika Viruses. *Plos Negl Trop Dis* 2014; 8(10):e3188.
- (18) Roth A, Mercier A, Lepers C, Hoy D, Duituturaga S, Benyon E, et al. Y. Concurrent outbreaks of dengue, chikungunya and Zika virus infections - an unprecedented epidemic wave of mosquito-borne viruses in the Pacific 2012-2014. *Euro Surveill* 2014; 19(41):pii=20929.
- (19) 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):pii=20761.
- (20) European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Zika virus infection outbreak, Brazil and the Pacific region - 25 May 2015. Stockholm: ECDC; 2015. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/rapid-risk-assessment-Zika%20virus-south-america-Brazil-2015.pdf> [Consulta 25/06/2015]
- (21) Torres J. Zika virus - Chile (I. Pascua): Brote, Primer Registro. Marzo 2014. Archive Number: 2014 0305.388624. Disponible en: <http://www.promedmail.org/es> [Consulta 25/06/2015]
- (22) Rodríguez Morales A. No era suficiente con Dengue y Chikungunya: llegó también el Zika. *Arch Med* 2015; 11(2):e3.
- (23) Argentina. Presidencia de la Nación. Ministerio de Salud. Comunicación por circulación de virus Zika en la región. 18 de mayo de 2015. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/al-ertas-2015/comunicacion-virus-zika-18-05-2015.pdf>. [Consulta 25/06/2015]
- (24) Vanuatu Daily Post. Zika and dengue cases confirmed. [2015 April 26]. Disponible en: http://www.dailypost.vu/news/article_a63846c6-315d-5e8d-b5ad-3d57eaf4a386.html. [Consulta 25/06/2015]
- (25) Auckland Regional Public Health Service. Dengue Fever, Zika and Chikungunya. Disponible en: http://www.arphs.govt.nz/healthinformation/communicable-disease/dengue-fever-zika-chikungunya#.VVYvC_mqqko. [Consulta 25/06/2015]
- (26) Direction des Affaires Sanitaires et Sociales de Nueva Caledonia. Actuelle Situation en Nueva Caledonia. Noumea 2015. Disponible en: http://www.dass.gouv.nc/portal/page/portal/dass/observatoire_sante/veille_sanitaire/Zika [Consulta 20/05/2015].
- (27) Zanoluca C, de Melo V, Mosimann A, dos Santos G, dos Santos C, Luz K. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2015; 110 (4):569-72.
- (28) Ministry of Health of Brazil. Secretariat of Health Surveillance. Undiagnosed Illness - Brazil: Northeast: Zika Virus suspected, request for information. Archive Number: 20150501.3334749 Disponible en: <http://www.promedmail.org/pt>. [Consulta: 01/06/2015].
- (29) Milhorance F. Undiagnosed Illness- Brazil (02): Zika virus confirmed. Archive Number: 20150515.3364149. Disponible en: <http://www.promedmail.org/pt>. [Consulta: 14/05/2015].
- (30) Campos G, Bandeira A, Sardi S. Zika virus outbreak, Bahía, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2015; 21(10):1885.
- (31) Brasil. Ministério da Saúde. Portal da Saúde. Confirmação do Zika Vírus no Brasil. Disponible en: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/noticias-svs/17702-confirmacao-do-zika-virus-no-brasil> [Consulta 14/05/2015]
- (32) Brasil. Centro de Vigilância Epidemiológica. Secretaria de São Paulo. Virus Zika-Brasil. Confirmación de resultados de Brote. Archive Number: 20150515.3365616. Disponible en: <http://www.promedmail.org/pt>. [Consulta 15/05/2015].

(33) Brasil. Ministry of Health. Portal da Saude. Zika virus- Brazil: confirmed. Archive Number: 20150519.3370768. Disponible en: <http://www.promedmail.org/pt>. [Consulta 14/05/2015].

(34) Brasil. Centro de Vigilancia Epidemiologica. Secretaria de Sao Paulo. Zika virus – Brazil. Archive Number: 20150524.3382529. Disponible en: <http://www.promedmail.org/pt>. [Consulta 24/05/2015].

(35) Brasil. Centro de Vigilância Epidemiológica. Secretaria de São Paulo. Zika Vírus. Caso Confirmado. Archive Number: 20150520.3375938. Disponible en: <http://www.promedmail.org/pt>. [Consulta 04/05/2015].

(36) Brasil. Secretaria da Saúde. Coordenação de Vigilância em Saúde. Comunicado sobre a febre pelo vírus Zika. Disponible en: <http://www.prefeitura.sp.gov.br/covisa> [Consulta 10/06/2015].

(37) Brasil UOL Notícias. Dengue e Zika virus. Archive Number: 20150624.3461497. Disponible en: <http://www.promedmail.org/pt>. [Consulta 24/06/2015].

(38) Brasil. Secretaria de Saúde do Ceará. Zikavírus Brasil (14). Archive Number: 20150627.3467974. Disponible en: <http://www.promedmail.org/pt>. [Consulta 27/06/2015].

(39) Brasil. Secretaria de Saúde do Bahia. Zika virus Brazil (06). Archive Number: 20150619.3449500. Disponible en: <http://www.promedmail.org/pt>. [Consulta 24/06/2015].

(40) Brasil. Secretaria de Saúde do Roraima. Zika virus Brazil (03). Archive Number: 20150604.3408349. Disponible en: <http://www.promedmail.org/pt>. [Consulta 20/06/2015].

(41) Brasil. Secretaria de Saúde do Pará. Zika Vírus Brasil (09). Archive Number: 20150609.3421083. Disponible en: <http://www.promedmail.org/pt>. [Consulta 27/06/2015].

(42) Brasil. Secretaria de Saúde. Zika virus Brazil (05). Archive Number: 20150609.3431148. Disponible en:

<http://www.promedmail.org/pt>. [Consulta 28/06/2015].

(43) Brasil. Secretaria de Saúde. Zika virus Brasil (11) (Varios Estados). Archive Number: 20150612.3431199. Disponible en: <http://www.promedmail.org/pt>. [Consulta 28/06/2015].

(44) Brasil. Secretaria de Saúde do Piauí. Zika virus Brasil (18). Archive Number: 20150721.3525308. Disponible en: <http://www.promedmail.org/pt>. [Consulta 26/06/2015].

(45) Brasil. Secretaria de Saúde do Paraíba. Zika virus Brasil (15). Archive Number: 20150703.3482470. Disponible en: <http://www.promedmail.org/pt>. [Consulta 28/06/2015].

(46) Brasil. Secretaria de Saúde do Alagoas. Zika Vírus Brasil (08). Archive Number: 20150608.3420801. Disponible en: <http://www.promedmail.org/pt>. [Consulta 28/06/2015].

(47) Brasil. Secretaria de Saúde do Rio de Janeiro. Zika virus Brazil (04). Archive Number: 20150608.3420363. Disponible en: <http://www.promedmail.org/pt>. [Consulta 28/06/2015].

(48) Brasil. Secretaria de Saúde do Parana. Zika virus Brazil (08). Archive Number: 20150716.3513770. Disponible en: <http://www.promedmail.org/pt>. [Consulta 28/06/2015].

(49) Kutsuna S, Kato Y, Takasaki T, Moi M, Kotaki A, Uemura H, et al. Two cases of Zika fever imported from French Polynesia to Japan, December 2013 to January 2014. *Euro Surveill* 2014; 19(4):pii=20683.

(50) Fonseca K. Zika virus in a returning Canadian traveller. Archive Number: 20130529.1744108. Disponible en: <http://www.promedmail.org/> [Consulta 28/06/2015].

(51) Fonseca K, Meatherall B, Zarra D, Drebot M, MacDonald J, Pabbaraju K, et al. First case of Zika virus infection in a returning Canadian travel. *Am J Trop Med Hyg* 2014; 91(5):1035-8.

- (52) Kwong J, Druce J, Leder K. Zika virus infection acquired during brief travel to Indonesia. *Am J Trop Med Hyg* 2013; 89(3):516-7.
- (53) Pyke A, Daly M, Cameron J, Moore P, Taylor C, Hewitson G, et al. Imported Zika Virus Infection from the Cook Islands into Australia, 2014. *Plos Curr* 2014; 6:currents.outbreaks.4635a54dbffba2156fb2fd76dc49f65e.
- (54) Wæhre T, Maagard A, Tappe D, Cadar D, Schmidt-Chanasit J. Zika virus infection after travel to Tahiti, December 2013. *Emerg Infect Dis* 2014; 20(8):1412-14.
- (55) Tappe D, Nachtigall S, Kapaun A, Schnitzler P, Günther S, Schmidt-Chanasit J. Acute Zika Virus Infection after Travel to Malaysian Borneo, September 2014. *Emerg Infect Dis* 2015; 21(5):911-13.
- (56) Zammarchi L, Tappe D, Fortuna C, Remoli M, Günther S, Venturi G, et al. Zika virus infection in a traveller returning to Europe from Brazil, March 2015. *Euro Surveill* 2015; 20(23):pii=21153.
- (57) Centers for Disease Control and Prevention. Geografic Distribution ZiKa Virus 2015 May and December. Disponible en: <http://www.cdc.gov/zika/geo/index.html>. [Consulta 04/12/2015]
- (58) Baronti C, Piorkowskia G, Charrela R, Boubisc L, Leparco-Goffart I, Lamballeriea X. Complete Coding Sequence of Zika Virus from a French Polynesia Outbreak in 2013. *Genome Announc* 2014; 2(3):500-14.
- (59) Caron M, Mombo I, Nkoghe D, Mboui Ondo S, Jiolle D, Fontenille D, et al. Zika virus in Gabon (Central Africa)-2007: a new threat from *Aedes albopictus*? *Plos Negl Trop Dis* 2014; 8(2): e2681.
- (60) Foy B, Kobylinski K, Chilson Foy J, Blitvich B, Travassos da Rosa A, et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis* 2011; 17(5):880-2.
- (61) Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis* 2015; 21(2):359-361.
- (62) Besnard M, Lastere S, Teissier A, Cao-Lormeau V, Musso D. Evidence of perinatal of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill* 2014; 19(13):pii=20751.
- (63) Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Febre pelo vírus Zika: uma revisão narrativa sobre a doença. *Boletim Epidemiológico* [En línea] 2015; 46(26): Disponible en: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/agosto/26/2015-020-publica---o.pdf> [Consulta 28/06/2015].
- (64) Oehler E, Watrin L, Larre P, Leparco-Goffart I, Lastere S, Valour F, et al. Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome-case reported, French Polynesia, December 2013. *Eurosurveill* 2014; 19(9):pii=20720.
- (65) Brasil. Secretaria da Saúde da Bahia. Zika vírus Brasil (13). Archive Number: 20150623.3458263. Disponible en: <http://www.promedmail.org/pt>. [Consulta 28/06/2015].
- (66) Brasil. Secretaria da Saúde da Bahia. Zika virus Brasil (16). Archive Number: 20150714.3506003. Disponible en: <http://www.promedmail.org/pt>. [Consulta 28/06/2015].
- (67) OPS-OMS Vigilancia del Virus Zika[ZIKV]en las Américas: Recomendaciones provisionales para la detección y diagnóstico por laboratorio. 29 de junio de 2015. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&Itemid=&gid=30177&lang=es. [Consulta 28/06/2015]
- (68) Gourinat A, Calvez E, Goarant C, Dupont-Rouzeyrol M. Detection of Zika virus in urine. *Emerg Infect Dis* 2015; 21(1):84-6.
- (69) Musso D, Roche C, Nhan T, Robin E, Teissier A, Cao-Lormeau V. Detection of Zika virus in saliva. *J Clin Virol* 2015; 68:53-5.