

Características clínicas de pacientes cubanos con infección por virus Zika

Clinical characteristics of Cuban patients infected with Zika virus

Ana Yipsi Veitía Villar¹ <https://orcid.org/0000-0002-3467-4666>

Milena Duque Vizcaíno^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-0439-3097>

Rosario Gravier Hernández² <https://orcid.org/0000-0003-3080-4918>

Daniel González Rubio¹ <https://orcid.org/0000-0002-0093-9531>

Oswaldo Castro Peraza¹ <https://orcid.org/0000-0002-7208-099X>

¹Centro Hospitalario del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK). La Habana, Cuba.

²Departamento de Investigaciones farmacológicas del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK). La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: milenadv@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La enfermedad del Zika es causada por el virus de igual nombre, un arbovirus transmitido principalmente por la picadura del mosquito Aedes. Existe riesgo de reintroducción y circulación autóctona del virus Zika en Cuba, por tanto, constituye una problemática vigente.

Objetivo: Caracterizar el comportamiento clínico de la infección por virus Zika en pacientes ingresados en el Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK).

Método: Se realizó un estudio descriptivo de corte trasversal con componente analítico, en pacientes con diagnóstico de Zika ingresados en el IPK en el periodo de noviembre de 2016 a mayo de 2017. Se analizaron variables sociodemográficas, clínicas, biomédicas y microbiológicas.

Resultados: En los pacientes confirmados con virus Zika, las manifestaciones clínicas significativas ($p \leq 0,05$) fueron prurito y adenomegalias; con una duración de la erupción cutánea significativamente superior. En cuanto a los estudios de confirmación mediante

reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real, la muestra de orina tuvo valores de positividad significativamente superiores a las de suero desde el comienzo del cuadro clínico.

Conclusiones: Los casos autóctonos de Zika estudiados presentaron un cuadro clínico donde predominaron el prurito y las adenomegalias. Esto permitió realizar un diagnóstico presuntivo y diferencial ante otros pacientes con síndrome febril. El diagnóstico microbiológico para confirmación de esta arbovirosis fue realizado mediante técnicas moleculares. En la mayoría de los casos las muestras de orina demostraron ser de gran utilidad desde los primeros días luego de la fecha de inicio de los síntomas.

Palabras clave: zika; arbovirus; síntomas; signos.

ABSTRACT

Introduction: Zika is caused by the virus of the same name, an arbovirus transmitted mainly by the bite of the Aedes mosquito. The risk of reintroduction and autochthonous circulation of Zika virus in Cuba remains; therefore, it is considered a current problem.

Objective: To characterize the clinical behavior of Zika virus infection in patients admitted to the Institute of Tropical Medicine Pedro Kourí (IPK).

Methods: It was conducted a cross-sectional, descriptive study with an analytic component in patients with a diagnosis of Zika admitted to IPK from November 2016 to May 2017. Sociodemographic, clinical, biomedical and microbiological variables were analyzed.

Results: In patients confirmed with Zika virus, the main clinical manifestations ($p \leq 0.05$) were pruritus and adenomegaly; with significantly longer duration of rash. Regarding confirmation studies by real-time polymerase chain reaction, the urine sample had significantly higher positivity values than the serum samples from the onset of the clinical picture.

Conclusions: Pruritus and adenomegaly prevailed in the autochthonous cases of Zika under study. This allowed conducting a presumptive and differentiated diagnosis to other patients with a febrile syndrome. The microbiological diagnosis to confirm this arbovirus was performed by molecular methods. In the majority of cases, the urine samples were very useful from the first days after the onset of the symptoms.

Keywords: Zika; arbovirus; symptoms; signs.

Recibido: 01/03/2022

Aceptado: 06/04/2022

Introducción

La enfermedad del Zika es causada por el virus Zika (VZIK), perteneciente al género *Flavivirus*, familia *Flaviviridae*, el cual se transmite por la picadura del mosquito *Aedes*.^(1,2) Al cierre del 2016, 48 países y territorios del continente americano reportaron más de 532 000 casos sospechosos de Zika, incluyendo 175 063 casos confirmados.⁽³⁾ En la semana epidemiológica (SE) 11 del 2016, las autoridades cubanas de salud reportan a la Organización Panamericana de Salud (OPS)/Organización Mundial de Salud (OMS), la detección del primer caso de transmisión vectorial autóctona.⁽³⁾ Los modelos estadísticos de pronósticos internacionales han definido el alto riesgo epidemiológico de transmisión autóctona en las regiones tropicales y subtropicales a nivel mundial, con más de 2 mil millones de personas susceptibles de enfermar.⁽⁴⁾

La principal vía de transmisión a humanos del VZIK es mediante la picadura del mosquito infectado, pero también se ha demostrado transmisión vertical, sexual, a través de la lactancia materna y las transfusiones de sangre infectadas.⁽⁵⁾

En la enfermedad por Zika se desarrolla un cuadro agudo de erupciones maculopapulares, acompañadas de fiebre, artritis o artralgias, conjuntivitis no purulenta, dolores musculares, dolor de cabeza, dolor en la parte posterior de los ojos, y en menor medida vómitos y diarreas.⁽⁶⁾ El VZIK puede detectarse en sangre en los primeros 5 días de la enfermedad, con una baja viremia.⁽⁷⁾ Además, se reporta su excreción en orina,^(8,9) saliva⁽¹⁰⁾ y semen.^(5,11)

En Cuba existe un fuerte sistema de vigilancia y control vectorial; sin embargo, el intercambio de personal procedente de países endémicos y los factores ambientales que favorecen la cría del vector representan un riesgo constante de reintroducción y circulación autóctona del VZIK. Por tanto, existe la necesidad de profundizar en el conocimiento de su infección. Este estudio tuvo como objetivo caracterizar el comportamiento clínico de la infección por virus Zika en pacientes ingresados en el Instituto Pedro Kourí (IPK).

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo de corte trasversal con componente analítico, en pacientes con diagnóstico presuntivo de Zika, ingresados en el (IPK) en el periodo de noviembre de 2016 a mayo de 2017.

La población de estudio quedó conformada por el 100 % de los pacientes ingresados en el IPK en el periodo de estudio, que cumplieron los criterios siguientes: individuos mayores de 18 años de cualquier género, con diagnóstico presuntivo de Zika, que manifestaron voluntariedad para cumplir el protocolo de investigación expresándolo a través del consentimiento informado.

Para el estudio se emplearon variables sociodemográficas, clínicas, biomédicas y microbiológicas. Al total de pacientes estudiados se les tomó muestras de suero y orina al ingreso y se realizó estudio de confirmación en ambas muestras mediante reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR, del inglés *reverse transcription - polymerase chain reaction*). Para la obtención de la información se usaron las historias clínicas de los pacientes estudiados.

Las variables cualitativas se resumieron como frecuencias absolutas y relativas (porcentajes), y a partir de estas se procedió según el caso a realizar la prueba de ji al cuadrado. Las variables cuantitativas se procesaron empleando la media y la desviación estándar (DE). Se comprobaron los supuestos de normalidad (Kolmogorov-Smirnov) y homogeneidad de varianza (Levene o de Bartlett) para definir variables paramétricas o no paramétricas. Adicionalmente se realizó un análisis para detectar puntos aberrantes (Outliers). Se consideró la significación cuando el valor de $p < 0,05$.

Para la comparación entre grupos, se aplicó, al no cumplir las variables los supuestos de normalidad y homogeneidad, la U-Mann Whitney.

Todos los procedimientos se desarrollaron según lo establecido por las guías de ética internacionales, como la Declaración de Helsinki. La investigación se presentó para su aprobación a la Comisión Científica Especializada del Hospital y a la Comisión de Ética de las Investigaciones del IPK. Los pacientes dieron por escrito su consentimiento.

Resultados

Fueron ingresados en el IPK 164 pacientes con diagnóstico presuntivo de Zika, en el periodo de noviembre de 2016 a mayo de 2017. Según el resultado de RT-PCR los

164 pacientes quedaron divididos en dos grupos: el grupo de pacientes que tuvieron resultado positivo a VZIK ($n = 118$) en muestras de orina o suero y el grupo de pacientes negativos ($n = 46$).

Los 164 pacientes estudiados tuvieron una media de edad ($M \pm DE$) de $40,98 \pm 13,26$ años, con predominio del sexo femenino (63 %) y el color de la piel blanca (72 %). No hubo diferencias significativas en el comportamiento de estas variables entre los pacientes positivos y negativos (Tabla 1).

Tabla 1 - Variables demográficas en pacientes con diagnóstico presuntivo de Zika atendidos en el IPK, en el periodo de noviembre de 2016 a mayo de 2017

Variables generales		Positivos n = 118	Negativos n = 46	Total n = 164	p
		No. (%)	No. (%)	No. (%)	
Género	Masculino	38 (32)	22 (48)	60 (37)	0,0620
	Femenino	80 (68)	24 (52)	104 (63)	
Color de la piel	Blanco	83 (70)	35 (76)	118 (72)	0,6310
	Mestizo	29 (25)	10 (22)	39 (24)	
	Negro	6 (5)	1 (2)	7 (4)	
Edad (años) ($M \pm DE$)		$41,38 \pm 13,36$	$39,93 \pm 13,11$	$40,98 \pm 13,26$	0,5530

Leyenda: $M \pm DE$: media \pm desviación estándar.

El estudio de las manifestaciones clínicas (Tabla 2) muestra que los síntomas más frecuentes de forma significativa ($p \leq 0,05$) en los pacientes positivos al VZIK fueron el prurito, presente en el 90 % ($p = 0,0068$) y las adenomegalias en el 43 % ($p = 0,0020$). Resulta de interés la presencia de lipotimias ($p = 0,0069$), sangrado de cavidades ($p = 0,0492$) y síntomas respiratorios ($p = 0,0006$) en los pacientes negativos, con diferencias significativas.

Tabla 2 - Manifestaciones clínicas en pacientes con diagnóstico presuntivo de Zika atendidos en IPK, en el periodo de noviembre /2016 a mayo /2017

Variables	Positivos n = 118	Negativos n = 46	Total n = 164	p
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	
Síntomas				
Prurito	106* (90)	33 (72)	139 (85)	0,0068*
Artralgias	88 (75)	31 (67)	119 (73)	0,4360
Cefalea	66 (56)	29 (63)	95 (58)	0,4824
Mialgias	64 (54)	31 (67)	95 (58)	0,1592
Dolor ocular	53 (45)	27 (59)	80 (49)	0,1214
Fiebre	52 (44)	28 (61)	80 (49)	0,058
Astenia	42 (36)	24 (52)	66 (40)	0,0756
Diarreas	18 (18)	10 (22)	18 (11)	0,3581
Síntomas respiratorios	17 (14)	19* (41)	36 (22)	0,0006*
Dolor abdominal	8 (7)	5 (11)	13 (8)	0,5198
Vómitos	2 (2)	4 (9)	6 (4)	0,0527
Disuria	2 (2)	0 (0)	2 (1)	10,000
Lipotimia	1 (1)	5* (11)	6 (4)	0,0069*
Signos				
Erupción cutánea	116 (98)	42 (91)	158 (96)	0,0527
Enrojecimiento ocular	83 (70)	29 (63)	112 (68)	0,4552
Adenomegalias	51* (43)	8 (17)	59 (36)	0,0020*
Edemas de manos	26 (22)	7 (15)	33 (20)	0,3909
Sangrado de cavidades	6 (5)	7* (15)	13 (8)	0,0492*
Petequias	3 (3)	0 (0)	3 (2)	0,5601

*Estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

Los síntomas erupción cutánea y fiebre fueron la causa principal de consulta médica en los pacientes con diagnóstico presuntivo de Zika.⁽³⁾ En cuanto a las características de estos síntomas (Tabla 3), no hubo diferencias significativas entre los pacientes con respecto al día de comienzo de la erupción cutánea ni las características de la fiebre (intensidad y duración). Sin embargo, la duración de la erupción cutánea fue mayor en los pacientes positivos a VZIK con $M \pm DE$: $4,37 \pm 1,26$ días, con resultados estadísticamente significativos ($p = 0,0286$).

Tabla 3 - Características de los síntomas fiebre y erupción cutánea en pacientes con diagnóstico presuntivo de Zika

Características de síntomas y signos		Positivos n = 118	Negativos n = 46	Total n = 164	p
		M ± DE	M ± DE	M ± DE	
Erupción cutánea	Día de comienzo	2,02 ± 1,19	2,06 ± 0,94	2,03 ± 1,13	0,5045
	Duración	4,37 ± 1,26*	4,02 ± 1,09	4,28 ± 1,22	0,0286*
Fiebre	Duración	1,98 ± 1,17	2,61 ± 1,73	2,19 ± 1,41	0,1347
	Intensidad	37,74 ± 0,57	37,89 ± 0,72	37,79 ± 0,63	0,3642

*Estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

Leyenda: M ± DE: media ± desviación estándar.

De los 118 pacientes que resultaron positivos para VZIK mediante RT-PCR (Fig. 1), a 110 pacientes se les realizó el diagnóstico mediante muestra de orina, lo que representa el 93,2 % de los casos confirmados. En 33 pacientes (28 %) el RT-PCR resultó positivo en muestras de suero y en 25 pacientes (21 %) ambas muestras (suero y orina) resultaron positivas. Al comparar los dos tipos de muestras utilizadas, se observó que el análisis realizado en la muestra de orina es más sensible que en el suero con diferencias significativas ($p < 0,0001$).

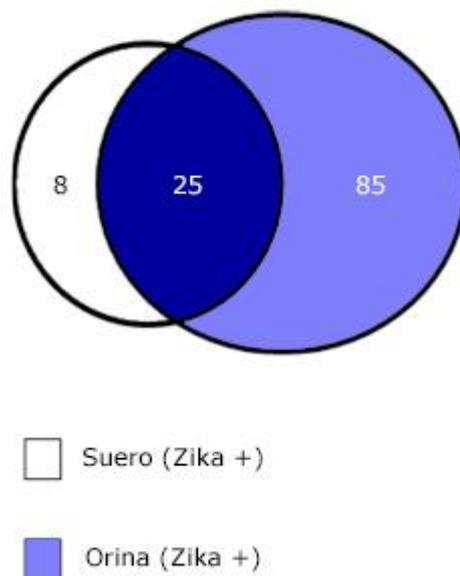
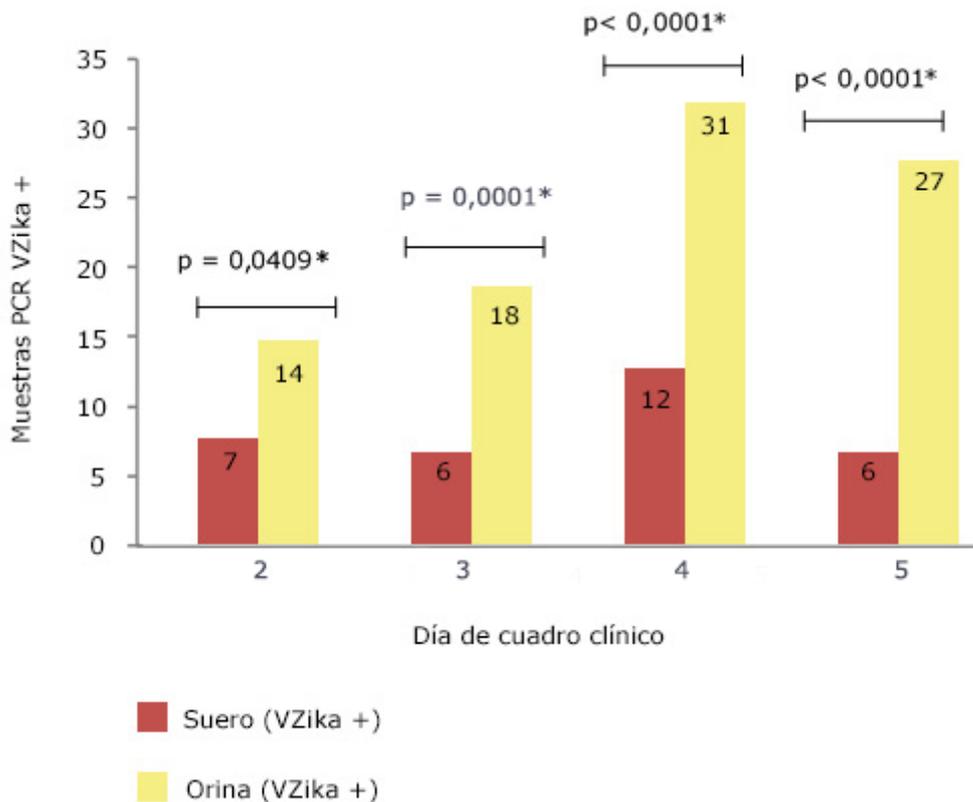


Fig. 1 - Diagnóstico positivo de VZIK mediante RT-PCR según el tipo de muestra utilizada de pacientes ingresados en IPK.

En la figura 2 se observa que de 143 muestras que resultaron positivas al VZIK, 121 (84,6 %) eran de pacientes que se encontraban entre el 2.º y el 5.º día de comienzo del cuadro clínico.

Resulta importante destacar que la muestra de orina tuvo valores de positividad significativamente superiores ($p < 0,05$) a las de suero desde el comienzo del cuadro clínico.



*Estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

Fig. 2 - Diagnóstico positivo de VZIK mediante RT-PCR según el tipo de muestra y los días de cuadro clínico, en pacientes ingresados en IPK.

Discusión

Los arbovirus constituyen una de las principales causas de emergencia en salud por la morbilidad y mortalidad que producen, así como el estrés sanitario al que conducen. Cuba no ha estado exenta de riesgo y el enfrentamiento del dengue inicialmente y de otros arbovirus después ha sido y es una prioridad de las máximas autoridades del país.⁽¹²⁾

La enfermedad por virus Zika ha afectado de forma sostenida a las regiones tropicales desde su emergencia declarada en 2015. En el año 2019, la OPS/OMS reportó una incidencia de casos acumulados de aproximadamente 30 000 personas confirmadas con Zika en la región de las Américas.⁽¹³⁾

Los reportes internacionales de casos de Zika identifican como más afectadas a las mujeres jóvenes (media de edad: 36 años,⁽¹⁴⁾ 34 años⁽¹⁵⁾ y 39 años);⁽¹⁶⁾ esto coincide con los resultados de la presente investigación. Sin embargo, la incidencia de casos de Zika no está determinada por variables como edad, género o color de la piel, pues la vía de transmisión es mayormente a través de la picadura del mosquito.

Las enfermedades causadas por los arbovirus Zika, dengue y chikungunya suelen presentarse en forma epidémica y son similares entre sí en su expresión clínica.⁽¹⁷⁾ Por ello, el manejo clínico inicial es similar hasta que se realice la confirmación microbiológica del agente causal.

El presente estudio de las manifestaciones clínicas en los pacientes cubanos muestra que tuvieron diferencias significativas para los pacientes positivos a VZIK el prurito y las adenomegalias. Respecto a esto, en el instrumento para el diagnóstico y la atención a pacientes con sospecha de arbovirosis, la OPS coincide en que una característica marcada del exantema es la presencia de prurito, que muchas veces se ha descrito como impedimento para realizar las actividades diarias del paciente e, incluso, dificulta el sueño. Sin embargo, refleja que casi no se perciben adenomegalias, aunque los ganglios retroauriculares podrían estar afectados.⁽¹⁷⁾ En una revisión de 119 casos confirmados reportados de enero a julio de 2015 en Río de Janeiro, el 41 % de los pacientes presentaron nódulos linfáticos agrandados,⁽¹⁸⁾ lo que coincide con los resultados de la presente investigación.

Resulta importante mencionar las manifestaciones clínicas que no estuvieron presentes de forma significativa en pacientes con Zika estudiados en el IPK, pues síntomas como lipotimias, sangrado de cavidades o síntomas respiratorios no fueron características clínicas típicas en los pacientes cubanos confirmados. Esto coincide con lo referido por la OPS en el instrumento para manejo de las arbovirosis, donde se plantea estos síntomas como muy poco frecuentes en los pacientes con Zika.⁽¹⁷⁾

Los síntomas erupción cutánea y fiebre son la causa principal de consulta médica en pacientes con diagnóstico presuntivo de Zika. Se han descrito características clínicas de estos síntomas que pudieran sugerir la posibilidad de una infección específica. En este sentido, la OPS plantea que en el caso del Zika la erupción cutánea está presente

típicamente desde el primer día de comienzo de los síntomas y en los casos de dengue aparece del quinto al séptimo día. La intensidad y duración de la fiebre también son elementos descritos en la literatura, que pudieran ayudar a realizar el diagnóstico diferencial entre las arbovirosis, pues se informa que en el caso del Zika la fiebre es poco frecuente, leve y de corta duración (hasta 3 días), en el caso del dengue es un síntoma frecuente y de larga duración (hasta 7 días).⁽¹⁷⁾

En cuanto a las características de estos síntomas, los pacientes cubanos estudiados en el IPK positivos a VZIK presentaron una duración de la erupción cutánea estadísticamente superior. Estos resultados coinciden con reportes de la epidemia de Zika en Brasil en 2016, donde la duración media de la erupción cutánea en pacientes brasileños fue de 5,5 días.⁽¹⁸⁾

La detección de la viremia de arbovirus (principalmente flavivirus y alfavirus) se realiza con éxito de 4 a 5 días tras el inicio de los síntomas. Para el VZIK, en cambio, el periodo de viremia aún no se ha establecido, pero durante la reciente epidemia en las Américas, se detectó virus en el suero hasta 5 días después del inicio de los síntomas. Por ello, la detección en la orina cobró mayor relevancia dada la corta viremia, baja carga viral plasmática y la dificultad con el diagnóstico serológico.⁽¹⁷⁾

En el Laboratorio Nacional de Referencia de Arbovirus del IPK, se comprobó la excreción del VZIK en orina hasta 21 días después del inicio del cuadro clínico, por lo que se indicó la colecta de una muestra de suero y otra de orina para los estudios diagnósticos, lo que permitió identificar un mayor número de casos en comparación con las muestras de suero.⁽¹²⁾

En Brasil también se aplicó un protocolo similar de diagnóstico molecular del Zika. Se colectaron muestras de suero y orina a pacientes sospechosos y se demostraron mayores valores de carga viral en la orina, en comparación con las muestras de suero, lo que reforzó la evidencia del uso de la muestra de orina, por el mayor tiempo de excreción, mayor carga viral y menos invasión para coleccionar la muestra.⁽¹⁹⁾

Los resultados de estudios moleculares para la detección del VZIK en la presente investigación muestran que el 93,2 % de los casos se confirmaron mediante la muestra de orina, con diferencias significativas respecto al diagnóstico en muestras de suero, coincidiendo con lo referido en la literatura.^(12,19,20)

Sin embargo, existen discrepancias en las referencias internacionales respecto a la utilidad de la muestra de orina en los primeros días de comienzo del cuadro clínico. En este sentido, un estudio brasileño reportó que el VZIK se detectó en suero 2 días después del

inicio de los síntomas, pero no detectaron el virus en la orina hasta pasados 4 días del comienzo de los síntomas.⁽¹⁹⁾ En este sentido, los resultados de la presente investigación no coinciden, ya que la muestra de orina tuvo valores de positividad significativamente superiores a las de suero desde el comienzo del cuadro clínico.

Los resultados de esta investigación ofrecen a los médicos y a los sistemas de salud los elementos que ayudan al manejo clínico de pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de Zika, particularmente en la población cubana.

Los casos autóctonos de Zika estudiados presentaron un cuadro clínico donde predominaron el prurito y las adenomegalias. Esto permitió realizar un diagnóstico presuntivo de Zika y diferencial ante otros pacientes con síndrome febril. El diagnóstico microbiológico para la confirmación de esta arbovirosis se realizó mediante técnicas moleculares. En la mayoría de los casos las muestras de orina demostraron ser de gran utilidad desde los primeros días luego de la fecha de inicio de los síntomas.

Referencias bibliográficas

1. DiNunno NM, Goetschius DJ, Narayanan A, Majowicz SA, Moustafa I, Bator CM, *et al.* Identification of a pocket factor that is critical to Zika virus assembly. *Nature Communications*. 2020;11(1):4953.
2. Johargy A. Zika Virus Infection: A Global Health Emergency. *Egyptian J Medical Microbiology*. 2022;31(1):2537-79.
3. PAHO/WHO. 2016: el año en que el Zika evolucionó de una emergencia a un desafío de salud pública a largo plazo. PAHO; 2017 [acceso 08/04/2019]. Disponible en: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=12861:2016-zika-evolved-from-emergency-into-long-term-public-health-challenge&Itemid=1926&lang=es
4. PAHO/WHO. Zika-Epidemiological Report Cuba 2017. PAHO; 2017 [acceso 19/09/2020]. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2017/2017-phe-zika-situation-report-cub.pdf>
5. Song BH, Yun SI, Woolley M, Lee YM. Zika virus: History, epidemiology, transmission, and clinical presentation. *Journal of Neuroimmunology*. 2017;308:50-64.

6. Pergolizzi J Jr., LeQuang JA, Umeda-Raffa S, Fleischer C, Pergolizzi J, Pergolizzi C, et al. The Zika virus: Lurking behind the COVID-19 pandemic? *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2021;46(2):267-76.
7. Menezes-Neto A, Castilho MDC, Calvet GA, Kara EO, Bôtto-Menezes CHA, Lacerda MVG, et al. Zika virus RNA excretion in sweat with concomitant detection in other body fluid specimens. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2021;115:e200339.
8. Mendonça PD, Santos LKB, Foguel MV, Rodrigues MAB, Cordeiro MT, Gonçalves LM, et al. NS1 glycoprotein detection in serum and urine as an electrochemical screening immunosensor for dengue and Zika virus. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2021;413(19):4873-85.
9. da Conceição PJP, de Carvalho LR, de Godoy BLV, Nogueira ML, Terzian ACB, de Godoy MF, et al. Detection of Zika virus in urine from randomly tested individuals in Mirassol, Brazil. *Infection*. 2022;50(1):149-56.
10. Lazear HM, Diamond MS. Zika Virus: New Clinical Syndromes and Its Emergence in the Western Hemisphere. *Journal of Virology*. 2016;90(10):4864-75.
11. Montaña-Mendoza V, Mendez-Cortina Y, Montoya C, Urcuqui-Inchima S, Velilla-Hernandez P, Cardona-Maya W. Implicaciones de los virus Zika y Chikungunya en el semen durante la transmisión sexual. *Rev Cubana Med Tropical*. 2022;74(1):e692.
12. Guzmán M, Vázquez S, Álvarez M, Pelegrino J, Ruiz D, Martínez P, et al. Vigilancia de laboratorio de dengue y otros arbovirus en Cuba, 1970-2017. *Rev Cubana Med Tropical*. 2019;71(1):e338.
13. OPS/OMS. Zika 2019. OPS; 2019 [acceso 16/12/2020]. Disponible en: <http://www.paho.org/es/temas/zika>
14. Boggild AK, Geduld J, Libman M, Yansouni CP, McCarthy AE, Hajek J, et al. Surveillance report of Zika virus among Canadian travellers returning from the Americas. *CMAJ: Canadian Med Assoc J*. 2017;189(9):E334-E40.
15. Cerbino-Neto J, Mesquita EC, Souza TM, Parreira V, Wittlin BB, Durovni B, et al. Clinical Manifestations of Zika Virus Infection, Rio de Janeiro, Brazil, 2015. *Emerging Infectious Diseases*. 2016;22(7):1318-20.
16. Zanluca C, Melo VC, Mosimann AL, Santos GI, Santos CN, Luz K. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2015;110(4):569-72.

17. PAHO/OMS. Instrumento para el diagnóstico y la atención a pacientes con sospecha de arbovirosis 2016. PAHO; 2017 [acceso 08/04/2019]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/31448>
18. Brasil P, Calvet GA, Siqueira AM, Wakimoto M, de Sequeira PC, Nobre A, et al. Zika Virus Outbreak in Rio de Janeiro, Brazil: Clinical Characterization, Epidemiological and Virological Aspects. PLoS Neglected Tropical Diseases. 2016;10(4):e0004636.
19. Campos R de M, Cirne-Santos C, Meira GL, Santos LL, de Meneses MD, Friedrich J, et al. Prolonged detection of Zika virus RNA in urine samples during the ongoing Zika virus epidemic in Brazil. J Clinical Virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology. 2016;77:69-70.
20. Almuedo-Riera A, Rodriguez-Valero N, Camprubí D, Losada Galván I, Zamora-Martinez C, Pousibet-Puerto J, et al. Mirroring the Zika epidemics in Cuba: The view from a European imported diseases clinic. Travel Medicine And Infectious Disease. 2019;30:125-7.

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Ana Yipsi Veitía Villar, Milena Duque Vizcaíno, Daniel González Rubio, Osvaldo Castro Peraza.

Curación de datos: Ana Yipsi Veitía Villar, Milena Duque Vizcaíno.

Análisis formal: Ana Yipsi Veitía Villar, Milena Duque Vizcaíno, Rosario Gravier Hernández.

Investigación: Ana Yipsi Veitía Villar, Milena Duque Vizcaíno, Rosario Gravier Hernández.

Metodología: Ana Yipsi Veitía Villar, Milena Duque Vizcaíno, Rosario Gravier Hernández, Daniel González Rubio, Osvaldo Castro Peraza.

Visualización: Ana Yipsi Veitía Villar, Milena Duque Vizcaíno, Rosario Gravier Hernández.

Redacción - borrador original: Ana Yipsi Veitía Villar, Milena Duque Vizcaíno.

Redacción - revisión y edición: Ana Yipsi Veitía Villar, Milena Duque Vizcaíno, Rosario Gravier Hernández, Daniel González Rubio, Osvaldo Castro Peraza.