

IMPACTO GENERAL DE LAS FIEBRES DEL ZIKA Y CHIKUNGUNYA EN COLOMBIA Y AMÉRICA DEL SUR: ANÁLISIS GENERAL DE LOS VIRUS Y SU IMPORTANCIA

OVERALL IMPACT OF FEVERS OF ZIKA AND CHIKUNGUNYA IN COLOMBIA AND SOUTH AMERICA: GENERAL ANALYSIS OF THE VIRUSES AND ITS IMPORTANCE

Nelson Giovanni Rincón-Silva¹

Universidad de los Andes

Juan David Rincón Silva²

Universidad Pedagógica Nacional

RESUMEN

Los virus causan importante morbilidad y mortalidad, experiencia que se ha manifestado a través de la historia. Un caso específico es el SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida), causado por el VIH, que llega a ser mortal sin tratamiento adecuado. Otras enfermedades graves como hepatitis o encefalitis son también causadas por virus. En este contexto llama la atención la reaparición de enfermedades virales en países tropicales, amenazando con convertirse en pandemias, específicamente las fiebres del Zika y Chikungunya. Entre los países más afectados de América del Sur destacan Brasil y Colombia; de ahí la necesidad de realizar una revisión para evidenciar el número de afectados, la sintomatología y los tratamientos realizados, resaltando lo que falta por determinar de estas enfermedades. Se analizaron las acciones preventivas propuestas por la Organización Mundial de la Salud y el Instituto Nacional de Salud y se revisaron los avances en el desarrollo de vacunas efectivas.

Palabras clave: Virus, Fiebre Zika, Fiebre Chikungunya, Epidemia, Infección, Vacuna, Agente antiviral.

ABSTRACT

Viruses cause significant morbidity and mortality, an experience that has manifested itself throughout history. A specific case is AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) caused by HIV, which becomes deadly without proper treatment. Other serious diseases such as hepatitis or encephalitis are also caused by viruses. In this context, the recurrence of viral diseases in tropical countries is threatening to become pandemics, specifically the fevers of Zika and Chikungunya. Among the most affected countries in South America are Brazil and Colombia, hence the need to carry out a review to show the number of people affected, the symptoms and the treatments performed, highlighting what remains to be determined of these diseases. We analyzed the preventive actions proposed by the World Health Organization and the National Institute of Health and reviewed the progress in the development of effective vaccines

Keywords: Virus, Zika fever, Chikungunya fever, Epidemic, Infection, Vaccine, Antiviral Agents.

Recibido: 01/06/2016

Aceptado: 27/06/2016



1. Químico. Ingeniero Ambiental. Magíster en Ciencias-Química, Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia.
2. Biólogo. Ingeniero Electrónico. Universidad Pedagógica Nacional, Bogotá, Colombia.

INTRODUCCIÓN

A lo largo de la historia, la humanidad ha sido afectada por diversas enfermedades causadas por agentes infecciones microscópicos denominados *virus*, palabra que se refiere a 'toxina' o 'veneno' (1, 2). Los virus son parásitos intracelulares obligados, demasiado pequeños para ser percibidos por microscopios de luz, no pueden reproducirse por sí solos por lo que necesitan de una célula susceptible para su replicación, pueden infectar animales, vegetales, hongos o bacterias (1, 3). El genoma de los virus está constituido ya sea por ARN o ADN, su tamaño es inferior a 100 nm de diámetro y carecen de mitocondrias, ribosomas y de otros organelos celulares importantes en la síntesis proteica; de ahí que para su replicación y supervivencia dependan de la maquinaria energética de la célula donde se hospedan, es decir, son organismos intracelulares obligados (1-4).

Algunas enfermedades crónicas padecidas por los humanos en la actualidad y que son de vital importancia por sus consecuencias, son causadas por los virus, como el caso del SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirido), enfermedad en la cual el sistema de defensa es atacado por el virus VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) aumentando el riesgo de infecciones comunes como la tuberculosis, además de otras infecciones oportunistas y tumores que raramente afectan a las personas con un sistema inmunitario indemne, la hepatitis A, B, y C (más importantes), las cuales son causadas por virus con igual nomenclatura que afecta gravemente la función hepática, además de las fiebres hemorrágicas o la encefalitis, esta última hace referencia a inflamación del encéfalo causado por diversos virus: del herpes simple, de la rabia, el sarampión o el VIH (2). Además de estas persisten otras enfer-

medades menos graves, pero con gran incidencia en la humanidad como el resfriado común causada fundamentalmente por *rinovirus* y *coronavirus* o la gripe causado por un virus de la familia *Orthomyxoviridae* (1-3).

En la última década ha llamado la atención de varios centros de salud del mundo, especialmente en América del Sur, así como de varios centros de investigación y varios grupos de investigación de diversas universidades, el aumento del contagio de enfermedades propagadas por algunos virus específicos, que se han destacado por su presencia en países de zonas tropicales donde las temperaturas son elevadas. Entre los principales virus que han causado estos recientes episodios se encuentran los virus del Ébola, el Zika y el Chikungunya (4-6).

El primero de estos es un virus de la familia *Filoviridae* y género *Filovirus*, patógeno causante de la enfermedad del Ébola, una enfermedad infecciosa muy grave que afecta a los seres humanos. Los síntomas comienzan entre los dos días y las tres semanas después de haber contraído el virus, con fiebre, dolor de garganta, dolores musculares, y dolor de cabeza (6). Por lo general, siguen náuseas, vómitos y diarrea, junto con fallo hepático y renal; en esa etapa algunos pacientes empiezan a sufrir complicaciones hemorrágicas y algunos finalmente fallecen. La tasa de letalidad es muy alta, entre 60 y 80 %. Este virus puede contraerse por contacto con la sangre o los fluidos corporales de animales infectados, generalmente monos o murciélagos de la fruta (6, 7). El brote de Ébola más reciente e importante se desarrolló en África Occidental en el año 2014 del cual se transmitieron algunos casos a lugares como Estados Unidos, España y Alemania. En esta nueva epidemia se registraron más de 1.000 defunciones, debido a fallos en los mecanismos de

contención iniciales. En la actualidad, la OMS (Organización Mundial de la Salud) definió el control de la epidemia debido a las acciones tomadas por diversas organizaciones internacionales. No obstante, aún se mantiene la alerta mundial (7, 8). En cuanto al virus del Chikungunya llegó desde África a América en diciembre del 2013 y ha producido más de 10.000 contagios confirmados y 740.000 casos sospechosos en todo el continente (9, 10). Por otro lado, el virus del Zika, también proveniente del África, en 2014 se propagó al este a través del océano Pacífico hacia la Polinesia Francesa, y después hacia la Isla de Pascua para llegar en 2015 y 2016 a América Central, el Caribe y América del Sur, donde el brote epidémico ha alcanzado niveles pandémicos (10, 11).

En este contexto, se presenta una revisión completa sobre los recientes casos de contagios por los virus del Zika (ZIKV) y Chikungunya (VCHIK) en América del sur, y específicamente la situación en Colombia. Asimismo, se realizó una contextualización general de los virus estudiados, y la presentación de algunas estadísticas y alcances de las afecciones producidas en la población.

MATERIALES Y MÉTODOS

En esta revisión se revisaron extensamente diversas publicaciones y reportes periodísticos de índole nacional e internacional acerca de las epidemias producidas por las fiebres del Zika y Chikungunya. Se revisaron diversos portales como Sciencedirect, Nature Publishing Group, Pubmed, entre otros, así como diversas publicaciones científicas de Argentina, Colombia, Brasil, etc. También, se analizaron reportes de la prensa nacional e internacional, dado que estos medios de comunicación son las principales fuentes de información de la población,

la principal afectada por los brotes de infección de los virus del Zika y Chikungunya. En general se revisaron 80 publicaciones de artículos científicos y de prensa, así como comunicaciones y carteles oficiales de la Organización Mundial de la Salud. Además, se analizaron algunos estudios recientes del año 2016, publicados por expertos grupos de investigación de Estados Unidos y Europa en el área de microbiología clínica.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Contexto histórico de los virus

Los virus fueron descubiertos con ayuda de la teoría germinal de las enfermedades, propuesta por Louis Pasteur a mediados del siglo XIX, en la cual explicaba que las enfermedades eran causadas y propagadas por algún 'tipo de vida diminuta' que se multiplicaba en un organismo enfermo, con la capacidad de transmitirse a otro con cierta facilidad (1, 2). Pasteur se encontraba trabajando con la rabia (enfermedad aguda infecciosa viral del sistema nervioso central ocasionada por un virus de la familia *Rhabdoviridae* que causa una encefalitis aguda con una letalidad cercana al 100 %), y descubrió que, aunque la enfermedad fuera contagiosa y esta se contrajera por el mordisco de un animal infectado, no era posible ver el germen; Pasteur determinó que el germen sí estaba presente en las víctimas, pero que era demasiado pequeño como para poder observarlo (1-3). En 1884, el microbiólogo francés Charles Chamberland observó un comportamiento similar al analizar hojas de tabaco con un filtro (conocido actualmente como filtro Chamberland-Pasteur) el cual tenía poros de tamaño inferior al de una bacteria. Chamberland hizo pasar por el filtro una solución con bacterias que fueron removidas completamente, pero observó que aún la planta estaba contaminada por algún

germen por lo que concluyeron que había algún tipo de microorganismo más pequeño que una bacteria, luego el biólogo ruso Dimitri Ivanovski sugirió que la infección podría ser causada por una toxina producida por las bacterias, pero descartó esta idea al comprobarlas mediante la experimentación (1-4). En 1899 el microbiólogo holandés Martinus Beijerinck repitió los experimentos de Ivanovski y confirmó que se trataba de una nueva forma de agente infeccioso; observó que el agente solo se multiplicaba dentro de células vivas en reproducción, pero dado que sus experimentos no mostraban que estuviera compuesto de partículas, lo llamó *contagium vivum fluidum* ('germen viviente soluble') y luego reintrodujo el término 'virus'. Siguiendo el curso de la historia, no fue sino hasta el año 1931 que se pudieron obtener las primeras imágenes de algún virus debido a la invención de la microscopía electrónica por parte de los ingenieros alemanes Ernst Ruska y Max Knoll (1-4). En 1935, el bioquímico y virólogo estadounidense Wendell Stanley examinó el virus del mosaico del tabaco y descubrió que estaba compuesto principalmente de proteínas.

El mejor momento histórico para el descubrimiento de diversos virus fue la segunda mitad del siglo XX donde la mayoría de las 2.000 especies reconocidas de virus animales, vegetales y bacterianos fueron descubiertos durante estos años (2). En 1963, Baruch Blumberg descubrió el virus de la hepatitis B causante de diversas muertes en la época y en 1965 Howard Temin describió el primer retrovirus (virus en los cuales su material genético está constituido por ARN en lugar de ADN, proceso que logra a través de la enzima: transcriptasa inversa, fue descrita originalmente en 1970, de manera independiente por Howard Temin y David Baltimore) (1-4).

En 1983, el equipo de Luc Montagnier del Instituto Pasteur de Francia aisló por primera vez uno de los retrovirus más importantes en el desarrollo de enfermedades mortales, el VIH: Virus de la insuficiencia humana causante del SIDA, quien originó una de las pandemias más importantes en la historia de la humanidad, debido a que afecta cerca de 37 millones de personas y que ha causado cerca 1,5 millones de muertes en el último año, y desde su descubrimiento hasta la actualidad, cerca de 40 millones de muertes en todo el mundo (1, 12-14).

Dentro de la clasificación de los virus, hay un conjunto denominado *Arbovirus*, los cuales son transmitidos por artrópodos, del inglés *arthropod-borne viruses* (virus llevados por artrópodos) (15), principalmente por mosquitos. Estos virus afectan diferentes zonas del mundo, especialmente aquellas ubicadas en zonas tropicales y son los que recientemente en Colombia y el mundo han llamado la atención debido al incremento en el número de consultas médicas y por reportajes periodísticos a causa de diversas afecciones en la salud de pobladores de países de América del Sur como Brasil, Colombia, Perú, Ecuador, Venezuela, etc., con síntomas similares a los producidos por la infección con el virus del dengue (16, 17). Hoy en día se sabe con certeza que estas afecciones son producidas por los virus llamados: Zika y Chikungunya. El primero produce una denominada fiebre del Zika, enfermedad del Zika o simplemente Zika, y el segundo produce una enfermedad conocida como artritis epidémica Chikungunya o fiebre de Chikungunya (18, 19). A nivel general los síntomas constituyen aumentos considerables en la temperatura corporal de las personas, dolores articulares crónicos, cefaleas, debilidad general, dolor muscular, entre otros síntomas (20).

Epidemiología y contexto histórico de los virus

El virus Zika es un virus emergente de la familia *flaviviridae*, transmitido principalmente por el mosquito *Aedes aegypti* (21). Este virus fue aislado por primera vez en Uganda en 1947 en monos macacos Rhesus durante un estudio de fiebre amarilla en el bosque Zika. El bosque tropical de Zika, ubicado en Entebbe, a 23 kilómetros de la capital de Uganda, Kampala, es un lugar formado por 25 hectáreas de exuberante vegetación que alberga todo tipo de animales y plantas, entre ellos, 62 especies de polillas y otras tantas de mariposas, y también 40 especies de mosquitos (22, 23). En 1948 el virus fue aislado de un *pool* de mosquitos *Aedes africanus* presentes en la misma región del bosque de Zika [4]. Posteriormente en Nigeria, entre 1968 y 1975 el virus fue aislado y reportado para seres humanos y se demostró que los individuos que habitaban esta región presentaban anticuerpos específicos para este virus; después de aislar el virus en Nigeria, subsecuentemente se realizaron más aislamientos de cepas del virus en mosquitos de *Aedes spp* en bosques cercanos al bosque Zika, situados en África y en Malasia (23-25).

Posteriormente, se realizaron estudios serológicos que evidenciaron infecciones de Zika en seres humanos en Egipto, Nigeria, Uganda, India, Malasia, Indonesia, Pakistán, Tailandia, el norte de Vietnam y Filipinas, lo que demostró que para 1980 el virus ya presentaba una amplia ocurrencia alrededor del mundo (25, 26). En 1977, el especialista médico Olson reportó 7 pacientes en Java central, Indonesia, con la infección del Zika durante un estudio serológico de fiebre. Estos y otros estudios indicaron que la infección clínica del virus Zika presenta unas características que incluyen dolor de cabeza, fiebre, malestar general, dolor de estómago, mareos, anorexia y erupción maculopapular, además que la

infección aparece relativamente leve, autolimitada y no es letal (23-26). En abril de 2007, en el Estado de Yap, Estados Federados de Micronesia, se detectó una epidemia de fiebre y erupción cutánea asociada presumiblemente con el virus del dengue (DENV).

En junio del mismo año, se llevaron muestras de esta epidemia al Laboratorio de Diagnóstico de Arbovirus en los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, Fort Collins, CO, USA). Después de hacer los estudios serológicos pertinentes, confirmaron que la reciente infección en el Estado de Yap se generó por el virus del Zika y no por el virus del dengue como se pensaba inicialmente (27-30). Este reporte demostró la primera evidencia de ocurrencia del virus del Zika fuera de África y Asia. Después de la notificación de los primeros reportes del virus, se han presentado brotes de Zika en las islas del océano Pacífico desde el año 2007 (27, 28). Durante 2014, el virus se introdujo en la isla de Pascua, Chile, y a comienzos de 2015 el Ministerio de Salud de Brasil y el Instituto Evandro Chagas confirmaron 16 casos positivos presentes en Brasil (25-28). Ya para finales de 2015, en Brasil se estimó entre 0,4 y 1,3 millones de casos de infección del virus, siendo el país más afectado de América por infección de este virus (25-28). Para marzo de 2016, el virus se había transmitido activamente a por lo menos 33 países principalmente en América, pero también en África y Oceanía (25-28).

Después esta expansión del virus hacia América Central y del Sur, ha surgido una fuerte preocupación debido a que se presume que el virus del Zika está asociado aparentemente con el aumento de la incidencia de microcefalia en los fetos nacidos de las madres infectadas con el virus (afección en la cual la cabeza de una persona es mucho más pe-

queña de lo normal que la de otras de su misma edad y sexo) (ver Figura 1) (30-32).

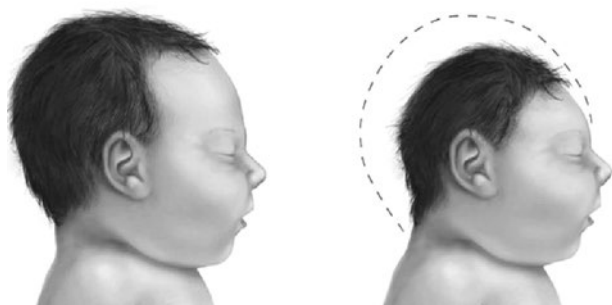


Figura 1. Ilustración de malformación física producida por la microcefalia (32)

Fuente: Modificado aparte de who32

Adicionalmente, el virus se conoce que tiene la capacidad de transmitirse por vía sexual y que actualmente no hay vacunas ni tratamientos específicos para el virus, lo que ha causado cierta preocupación a la OMS y países afectados en materia de investigación y desarrollo para hacer frente (31).

En cuanto al virus de Chikungunya, la sintomatología que acompaña al virus fue descrita por primera vez en 1779; fue denominado como una variante del virus del dengue hasta inicios del siglo XX cuando fue reconocido como un virus diferente (33-35). Los brotes de Chikungunya se presentaron por primera vez en África, dispersándose hacia el continente asiático, luego a Europa y posteriormente al continente americano (35). Dada la rápida dispersión del virus y la ausencia de un tratamiento, el Chikungunya ha adoptado un carácter de importancia médica a nivel mundial (36, 37). El lugar exacto de origen del Chikungunya aún es incierto. A pesar de esto los primeros brotes de la enfermedad fueron reportados en julio de 1952 en Tanzania, África (33-35). Posterior a estos brotes, fue reconocido como un virus diferente al dengue puesto que su principal síntoma consiste en un fuerte dolor

de articulaciones, de ahí su nombre derivado del lenguaje local de los Macondos (un idioma bantú del sur de Tanzania y del norte de Mozambique), el cual se podría traducir como: 'secarse', 'encorvar' o 'retorcerse' (33-35). Dadas ciertas condiciones geográficas, suelos inundables con grandes reservorios de aguas estancadas, fue posible identificar a los mosquitos *Aedes aegypti* y *A. aegypti aegypti* (cepa doméstica) como principales vectores de la enfermedad (5). Al género *Aedes* pertenecen los mosquitos vectores de otras enfermedades tropicales como la fiebre amarilla y el dengue (33-35, 38). De forma casi simultánea al brote de Tanzania se presentó un brote en Uganda. Pero en este caso se encontró que el mosquito vector era *Aedes africanus*. Puesto que esta especie de mosquito es infectada en el medio natural fue posible establecer que el Chikungunya es una enfermedad zoonótica (las zoonosis constituyen un grupo de enfermedades de los animales que son transmitidas al hombre por contagio directo con el animal) (38). Estudios posteriores encontraron que los primates no humanos son un elemento fundamental en el ciclo de infección de *A. africanus* puesto que son reservorios del virus (40, 41).

Luego de la identificación del virus y parte de su ciclo de vida fue posible reconocer los primeros brotes fuera del continente africano (33-35). Durante el periodo 1958-1977 se presentaron fuertes brotes de la epidemia en países asiáticos como Camboya e India (33, 36-38). Estudios filogenéticos hasta el momento han mostrado que durante los primeros años de la epidemia (1958-1973) el virus del Chikungunya proveniente de África (ECSA), divergió para formar una nueva cepa (36-40). Con el paso del tiempo la cepa africana (ECSA) desapareció tanto en el continente como en las islas asiáticas. Tanto la cepa africana como la asiática permane-

cieron restringidas a estos dos continentes hasta el año 2004 cuando se presentaron brotes en islas del océano Índico que posteriormente permitieron la dispersión del virus al Continente americano (35-38). Posterior a esto el virus se encontraba restringido a la dispersión a partir de *A. aegypti* el cual es poco común en islas tropicales debido a características de su ciclo de vida. Seguido se desarrollaron nuevos estudios para determinar la causa de que el virus ampliara su rango de infección, estos estudios determinaron una mutación presente en la glicoproteína E1 del virus, en la cual el aminoácido codificante 226 (círculo verde en la Figura 2) cambió su posición de la región ALA a VAL (34-40). Dado que la glicoproteína E1 es la que permite la infección de las células al interior del mosquito, el cambio de este aminoácido permitió la infección de un nuevo vector, por lo que el mosquito *Aedes Albopictus* se convirtió en el vector principal de Chikungunya en zonas tanto tropicales como templadas debido a su tolerancia a fuertes cambios de temperatura (40).

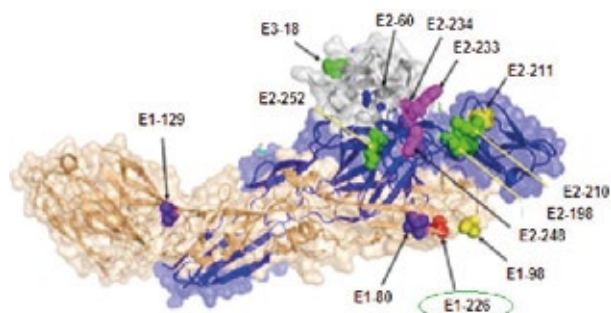


Figura 2. Glicoproteína E1 del virus del Chikungunya. La figura roja muestra el nuevo lugar de inserción del aminoácido 226 en la capsida de E1 (36, 42)

Fuente: Modificado a partir de Soni et al. (42)

Este cambio en la estructura de la proteína fue el proceso que permitió la dispersión del virus a nivel global ya que le permitió colonizar un nicho diverso presente en casi todos los continentes (35, 42). En la actualidad el Chikungunya representa una problemática que va más allá del sistema de salud pú-

blico debido a la ausencia de un tratamiento para el virus, lo que ha llevado a los centros asistenciales a tratar únicamente los síntomas (40), y que en los sistemas de salud se almacenen medicamentos para el tratamiento de síntomas los cuales son, en algunas ocasiones, insuficientes durante el desarrollo de un brote (43). En el caso de los países americanos se considera que estos son más vulnerables a brotes continuos de la epidemia debido a que aún no se ha generado un sistema 'inmune grupal' (43). Es decir, las personas son más vulnerables a infecciones puesto que aún no se han desarrollado estrategias inmunes resistentes al virus.

Vectores biológicos causantes de la transmisión y expansión de los virus

Tanto la fiebre del Zika como la del Chikungunya, son transmitidas por picaduras de mosquitos, específicamente del género *Aedes* (44, 45). Este género de mosquitos culícidos es frecuente en todo el mundo y especialmente en áreas tropicales y subtropicales. El nombre procede del griego *aēdēs*, el cual se traduce como odioso. Transmiten diversas enfermedades como: la fiebre amarilla, el dengue y la dirofilariasis canina (45, 46). En la Polinesia, el *Aedes polynesiensis* transmite la filiarisis linfática producida por *Brugia* y otros nemátodos relacionados (45, 46).

Los mosquitos *Aedes* presentan a menudo bandas negras y blancas en cuerpo y patas, pero pueden presentar también otras coloraciones. Aunque algunos científicos sostienen que parte de las especies debieran trasladarse al género *Stegomyia*, al haber elevado este subgénero al rango de género, la mayor parte de la comunidad científica mantiene la nomenclatura clásica. El género *Aedes* incluye varios subgéneros como: *Aegypti*, *Aedimorphus*, *Fredwardsius* y *Stegomyia*. En la Figura 3 se presenta la imagen del mosquito de género *Aedes Albopictus* (45-48).



Figura 3. mosquito de género *Aedes Albopictus* principal vector de la transmisión de la fiebre de Chikungunya. Antes y después de una picadura donde se percibe el color rojo de la sangre succionada

Fuente: Modificado a partir de WNO (49)

En los seres humanos la infección se origina por las picaduras de hembras infectadas, que a su vez se infectan principalmente al succionar la sangre de otras personas infectadas previamente (49). El virus infecta el intestino medio del mosquito y luego se extiende hasta las glándulas salivales en un período de entre 8 y 12 días. Tras este período de incubación, el mosquito puede transmitir el virus a las personas al picarlas con fines exploratorios o alimentarios; suelen picar durante el día, principalmente a primera hora de la mañana y a última de la tarde, y viven tanto en interiores como en exteriores (48, 50).

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), este insecto utiliza como criaderos espacios reducidos, tanto naturales como artificiales. Depositan sus huevos en recipientes que contienen agua limpia, y en 2 o 3 días, estos se convierten en larvas que crecerán después hasta ser zancudos adultos. Por eso se aconseja erradicar posibles criaderos de agua estancada, además de utilizar insecticidas y repelentes sobre la piel y la ropa (32, 47-51).

De acuerdo con el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos, este mosquito puede picar sin que las personas lo perciban dado que se acerca por detrás y ataca en los tobillos y en los codos. Normalmente prefieren

picar a humanos, aunque a veces también atacan a perros y otros animales domésticos (32, 45-49).

En cuanto a la transmisión de virus Zika, se han observado formas alternativas de transmisión aparte de la mencionada picadura del mosquito, entre estas se ha documentado una posible transmisión sexual sustentada por el aislamiento del virus a partir de esperma, por transfusiones, trasplantes, así como la transmisión congénita y durante el parto (25, 31, 40-44).

Diagnóstico de los virus

En primera instancia, para los dos virus se indaga a la persona posiblemente infectada si ha visitado áreas epidémicas o áreas en las que se hayan reportado transmisión dentro de los últimos 15 días antes del inicio de síntomas (52). El diagnóstico del virus del Zika en el laboratorio se realiza durante la etapa aguda de la enfermedad por medio de RT-PCR en muestras de suero (9). Asimismo, el virus también puede detectarse en orina y saliva. Las muestras de suero para detección molecular (RT-PCR o RT-PCR en tiempo real) y/o intentos de aislamiento viral deben ser tomadas entre 1-6 días de iniciados los síntomas. La detección de IgM mediante ELISA para ZIKV se realiza en muestras de suero tomadas a partir del 4° día de iniciados los síntomas (9, 21, 53). Las muestras que resultan positivas deben ser confirmadas mediante la prueba de neutralización en cultivos celulares bajo agarosa. Actualmente no hay oferta de test comerciales para el diagnóstico serológico de la infección, mediante la detección de anticuerpos tipo IgM e IgG contra ZIKV (9, 21, 53). La prueba de neutralización viral que detecta la presencia de anticuerpos solo se realiza en laboratorios especializados que disponen del virus y de cultivos celulares. Para esta prueba se necesitan dos muestras, la primera obtenida a partir del

4° día y una segunda muestra tomada al menos 15 días posteriores a la primera. La interpretación de los resultados en infecciones secundarias por *flavivirus* (infección previa por otro *flavivirus*) es un tanto complicada, debido a los cruces serológicos que muestran los *flavivirus* entre sí, especialmente infecciones previas por DENV (9, 21, 53, 54).

Respecto al Chikungunya, el diagnóstico es similar al Virus del Zika; se emplean diversos criterios analíticos realizados por un laboratorio el cual se basa en la detección directa o indirecta del VCHIK con algunas de las siguientes pruebas: Aislamiento viral, detección de RNA viral por medio de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR), detección de anticuerpos IgM en muestra de suero recolectada durante la fase aguda y/o subaguda por medio de la técnica de inmunoabsorción ligada a enzima (ELISA) (52, 55, 56).

Contexto y situación actual de los virus

Hacia junio de 2016 en Colombia se han reportado cerca de 50.000 casos de infectados por el virus del Zika, de los cuales 9.000 son en mujeres embarazadas, según informes del Instituto Nacional de Salud, INS (57). Aunque en general los síntomas del Zika son leves –fiebre baja, dolor de cabeza y articular o sarpullidos– se sospecha que las mujeres embarazadas pueden tener bebés con microcefalia, una enfermedad congénita irreversible que provoca daños irreparables en el desarrollo motor y cognitivo del niño. La presencia del virus se mantiene en 282 municipios del país, y la mayoría de afectados son mujeres (67,4 %), con mayor incidencia entre personas de 25 a 29 años (14,1 %) (58, 59). En Colombia, el Ministerio de Salud vinculó el Zika como responsable de 3 muertes de enfermos de Guillain-Barré –sistema inmunitario– es un problema de sa-

lud grave que ocurre cuando el sistema de defensa del cuerpo ataca parte del sistema nervioso por error, que lleva a que se presente inflamación de nervios que ocasiona debilidad muscular o parálisis y otros síntomas. Se prevén más de 800.000 infectados por el virus este año y medio millar de casos de microcefalia si se repite la situación que vive Brasil, el país más afectado con más de un millón y medio de casos (57, 60). Se cree que el virus se expandirá por todo el continente americano en Perú, Ecuador, Venezuela exceptuando Canadá y Chile, según declaraciones de la Organización Mundial de la Salud, OMS (60, 61).

En relación al Chikungunya, el Instituto Nacional de Salud confirmó 58 muertes causadas por este virus en Colombia entre 2014 y 2015; de igual manera, se reportó que la tasa de letalidad corresponde al 0,014 %, ya que un total de 450.000 personas padecieron la enfermedad durante este período (62). El INS informó además que el mayor número de muertes por este virus se dio en Norte de Santander con 12 casos, seguido por el Tolima en donde se contaron 9, mismo número registrado en Cundinamarca (63, 64). Este virus genera 3 fases clínicas: aguda, subaguda y crónica. La fase aguda se caracteriza porque los pacientes muestran tres síntomas clásicos: fiebre, artralgia y rash maculopapular en tronco y extremidades. Otros síntomas inespecíficos en esta fase incluyen dolor de cabeza, fatiga, náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal, escalofrío, conjuntivitis, faringitis y mialgia. Esta fase dura aproximadamente 10 días desde iniciada la sintomatología. Una vez finalizada, el paciente puede mejorar o tener recaídas que pueden permanecer hasta 3 meses; durante este tiempo se encuentran en la fase subaguda de la enfermedad y pueden tener síntomas reumáticos como poliartritis distal, exacerbación del dolor articular y tenosinovitis hi-

pertrófica subaguda de muñecas y tobillos. Algunos pueden desarrollar trastornos vasculares periféricos transitorios, fatiga y debilidad general (65, 66).

A continuación, en la Tabla 1 se presentan las principales características de cada enfermedad producida los virus analizados.

Vacunas preventivas contra los virus Zika y Chikungunya

En la actualidad, existen vacunas efectivas contra muchos *Flavivirus*. Por ejemplo, las vacunas contra

la fiebre amarilla, la encefalitis japonesa y la encefalitis transmitida por garrapatas se introdujeron en la década de 1930, mientras que la vacuna contra el dengue lo ha sido recientemente (54). Los trabajos hacia el desarrollo de una vacuna contra el virus del Zika ya han comenzado, según lo indica el doctor Anthony Fauci, director del Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos (NIAID). Los investigadores ya han tenido experiencia previa al trabajar en vacunas contra enfermedades similares como el virus del Nilo Occidental, el virus Chikungunya y el dengue (67, 68).

Tabla 1. Resumen general de las principales características de cada enfermedad producida los Virus Zika y Chikungunya

Principales características de los Virus	Zika (ZIKV) Envoltura: Membrana compuesta por lípidos de doble capa, glucoproteínas de envoltura de superficie (dentro de estas las proteínas de espina) Nucleocápside: Capside icosaédrica que mide cerca de 40 nm, contiene la proteica de la capsida (C) Genoma: ARN (+) de cadena sencilla, la molécula mide 12 kb de longitud.	Chikungunya (VCHIK) Es un virus esférico de 60 a 70 nm de diámetro, envuelto, con genoma de ARN de cadena simple y polaridad positiva, con un genoma de \approx 11,8 kb que codifica para cuatro proteínas no estructurales (nsP1, nsP2, nsP3, nsP4) responsables de la replicación del genoma viral y de cinco proteínas estructurales (C, E1, E2, E3 y 6K) que hacen parte de la partícula viral. Solo cuenta con un serotipo; sin embargo, análisis filogenéticos sobre secuencias del gen E1 han permitido identificar tres genotipos responsables de los brotes o epidemias registrados en diferentes países a nivel mundial. Estas variantes son: el genotipo oeste africano (OA), asiático (A) y este, central y sur africano (ECSA).
Clasificación	Virus del género <i>Flavivirus</i> , de la familia <i>Flaviviridae</i> .	Enfermedad producida por el virus de tipo <i>alfavirus</i> del mismo nombre.
Vector biológico	Picadura de mosquitos del género <i>Aedes</i> : <i>Aeafricanus</i> , <i>Aeluteocephalus</i> , <i>Aefurcifer</i> , <i>Aepolynesiensis</i> , <i>Aehensilli</i> , <i>Aealbopictus</i> , <i>Aeaegypti</i> .	Lo transmiten los mosquitos <i>A. aegypti</i> y <i>A. albopictus</i> del género <i>Aedes</i> .
Cuadro clínico (Síntomas más relevantes)	Es asintomática en el 80 % de los casos, los síntomas inician entre 2 y 7 días después de la picadura del mosquito: Dolor de cabeza, conjuntivitis, fiebre, eflorescencia o erupciones maculopapulares, dolor articular.	Dolor de cabeza, fatiga, náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal, escalofríos, conjuntivitis, faringitis y mialgia (Dolor articular crónico).
Tratamiento	Actualmente, no existe una vacuna ni un medicamento contra este virus. Se pueden tratar los dolores y la fiebre, y evitar que otros mosquitos te piquen, se contagien e infecten a otras personas. Se considera una enfermedad relativamente leve y limitada, y solo 1 de cada 5 personas desarrollarán los síntomas sin llegar a ser fatal.	En la actualidad, No existen tratamientos farmacológicos antivirales específicos para esta enfermedad. Los pacientes en fase aguda se les recomienda reposo absoluto, ingerir abundante líquido y suministro de paracetamol, más conocido como acetaminofén. En pacientes en fase subaguda y crónica de la enfermedad se aconseja el uso de corticoides y antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Actualmente no se cuenta con una vacuna disponible.

Fuente: Elaboración de los autores

No obstante, el tiempo necesario para desarrollar una vacuna efectiva, certificarla y ponerla en producción es largo y complejo. Los primeros pasos se llevan a cabo en el laboratorio e incluyen pruebas en animales, ensayos clínicos y las licencias de aplicación y aprobación requeridas. Se estima que podría llevar al menos unos 10 a 12 años el tener una vacuna efectiva contra el virus del Zika disponible para su uso (67, 68). Sin embargo, varios centros de investigación han publicado algunos estudios donde aseguran haber creado una vacuna efectiva contra estos virus.

Por ejemplo, Científicos de la University of Texas Medical Branch (UTMB) desarrollaron una vacuna experimental contra el virus del Chikungunya, que generó una buena respuesta inmune en los 25 voluntarios que participaron en las pruebas, sin que estos sufrieran efectos secundarios graves (67, 68). La molécula experimental utilizada es una “vacuna recombinante de virus vivo atenuado”, creada a través de la modificación genética del virus del Chikungunya. La cepa en la que es basada la vacuna se diferencia del virus natural en 2 aspectos: no causa la enfermedad y no infecta a los mosquitos transmisores, característica importante para asegurar que la vacuna no iniciará la transmisión en zonas que no son endémicas (67-69). Sin embargo, sí genera una respuesta inmune para proteger contra futuras infecciones.

Asimismo, en México también se están llevando a cabo estudios para encontrar una vacuna efectiva contra este virus; especialistas del Centro de Investigaciones Regionales Hyedo Noguchi de la Universidad Autónoma de Yucatán desarrollan una vacuna contra este virus. También el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) de España afirmó que han desarrollado una vacuna contra el

virus del Chikungunya, transmitida por el mosquito tigre. En el Centro de Biotecnología del CSIC se ha desarrollado un prototipo de vacuna que ha sido probado con éxito en animales (ratones y monos) y que protege frente a la infección, preparada para avanzar ahora hacia los ensayos clínicos en seres humanos (68).

En cuanto a la vacuna para prevenir la fiebre del Zika, el Instituto Nacionales de la Salud (NIH, según sus siglas en inglés) de Estados Unidos, dijo en marzo de 2016 que la vacuna podría estar lista en septiembre del mismo año. Según han mencionado se va a tener lista para probarla en humanos –no para su distribución– pero si es evaluada y segura se dará a conocer (67-69). La vacuna desarrollada por el NIH es la que parece estar más avanzada de otras que se están desarrollando, una de estas es la de la farmacéutica francesa Sanofi que ha anunciado que esta primavera podrían empezar los ensayos preclínicos de un producto en el que están involucrados más de 80 científicos. Sin embargo, esta fase solo incluye pruebas en animales por lo que no se espera su estudio en humanos hasta el próximo año.

Otras dos vacunas que están en proceso de desarrollo es la de Bharat Biotech, una compañía india con sede en Hyderabad, y la de la farmacéutica estadounidense Inovio. La farmacéutica Fauci ha afirmado que el producto tendrá un enfoque especial en mujeres embarazadas, debido a la «fuerte sospecha», como lo asegura la Organización Mundial de la Salud de su vínculo con los casos de microcefalia y del síndrome de Guillain-Barré (70-72). De hecho, se han conocido los resultados de un estudio en el que, mediante un análisis de células madre humanas cultivadas en el laboratorio, se ha comprobado cómo el virus del Zika infecta selecti-

vamente a las células que forman parte de la corteza cerebral, haciéndolas más propensas a morir y con menos capacidad para dividirse y producir nuevas neuronas (70-72). Finalmente, Fauci ha adelantado que, si sale bien la fase I de la vacuna, se prevé que estará lista para ser distribuida ampliamente hasta 2018 (70-73). La importancia de encontrar la vacuna es que se podrán controlar los casos de microcefalia en neonatos, ya que se ha comprobado ampliamente la relación de la infección con el desarrollo de esta enfermedad, además de posibles daños cognitivos. (74-76)

Prevención contra la infección de los virus

Para prevenir el contagio de los virus y evitar la picadura de los mosquitos que transmite el Chikungunya y el Zika se recomienda a la población donde hay presencia de los mosquitos usar mosquiteras en las ventanas mientras se duerme para evitar la entrada de los insectos. Asimismo, es aconsejable no tener las ventanas abiertas durante día o noche, además de eliminar el agua estancada (en cubos, jardineras u otros sitios), pues el mosquito vive y se reproduce en esos ambientes (40, 52, 60-62). Vestir ropa blanca o muy clara, con manga larga siempre que se pueda y usar repelente de insectos, son medidas adecuadas de precaución. Si se usa crema de protección solar, se debe aplicar repelente, unos 20 minutos después (40, 52, 60-62, 77).

A falta de un tratamiento y de una vacuna efectiva contra los virus, es necesario frenar su expansión, erradicar la presencia del mosquito que lo transmite. Un método es evitar que el insecto se reproduzca, otra, que muera antes de llegar a transmitir la enfermedad. Para ambas se pueden emplear mosquitos genéticamente modificados, un sistema que aún se está probando pero que la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha respaldado amplia-

mente dado que estas infecciones ya han llegado a 34 países de América y se cree que puede afectar a entre tres y cuatro millones de personas (77-80).

CONCLUSIONES

Es importante conocer bien las diferencias entre las fiebres producidas por los virus Zika y Chikungunya, ya que los síntomas son similares, lo cual puede llevar a confusión en su prevención y tratamiento y para evitar su propagación, así como reducir los casos de mortalidad.

Es necesario profundizar las investigaciones para conocer completamente las características biológicas para lograr el desarrollo efectivo de vacunas y evitar la propagación de estos; se ha mencionado que el brote Chikungunya en Colombia y América del Sur se ha detenido, pero no se deben disminuir las precauciones. En cuanto al Zika, aún no se ha logrado un control total y se prevé que la vacuna esté lista para el otro año, pero aún falta demasiado para llevar a cabo estudios clínicos efectivos en humanos.

Recientemente, la humanidad ha estado en una situación similar a la del año 1960, cuando la rubéola causó alrededor de 20.000 casos de defectos en recién nacidos, luego de que las madres hubieran sido infectadas por un virus. Es por eso necesario atacar la reproducción de los mosquitos portadores del virus del Zika, así como tomar en cuenta todos los protocolos de seguridad establecidos por la Organización Mundial de la Salud y el Instituto Nacional de la Salud.

Colombia ha dado por superado el pico epidémico del virus Zika, registrado durante el año 2015 y 2016. Sin embargo, en la mayoría del país sigue ha-

biendo circulación activa del virus y algunos departamentos, como Meta, Quindío y Valle del Cauca siguen en la etapa de transmisión activa y los infectados por el virus siguen aumentando.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Díaz FJ, Estrada S, Franco L, Jaramillo JM, Maestre AE, Ospina S, Robledo C, Robledo J. Microbiología de las infecciones humanas. Corporación para Investigaciones Biológicas: Bogotá; 2007.
2. Vargas M. Virología médica. 1 ed. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá. 2002.
3. Peñaranda J. Biología molecular de virus. 1 ed. Bogotá: Editorial Universidad Nacional EUN; 1996.
4. Cabello R. Microbiología y parasitología médica. 3 ed. Ciudad de México: Editorial Médica Panamericana; 2007.
5. Jordan MC, Jordan GW, Stevens JG, Miller G. Latent herpesviruses of humans. *Annals of Internal Medicine*. 1984; 100:866-80.
6. Tan DX, Reiter RJ, Manchester LC. Ebola virus disease: Potential use of melatonin as a treatment. *Journal of pineal research*. 2014; 12:456-60.
7. Hampton T. Vaccines Against Ebola and Marburg Viruses Show Promise in Primates Studies. *Medical News and Perspectives*. JAMA. 2005; 294(2):1-15.
8. Lewis T. How Do Doctors Test for Ebola? Staff Writer 2014. [Fecha] Disponible en: <http://www.livescience.com/48141-how-doctors-test-for-ebola.html>
9. Kantor IN. Dengue, Zika y Chikungunya. *Medicina (Buenos Aires)*. 2016; 76:01-05.
10. Rivera García O. *Aedes aegypti*, virus dengue, chikungunya, zika y el cambio climático. Máxima alerta médica y oficial. *Revista Electrónica de Veterinaria*. 2014; 57:01-10.
11. Besnard M, Eyrolle-Guignot D, Guillemette-Artur P, Lastere S, Bost-Bezeaud F, Marcellis L, et al. Congenital cerebral malformations and dysfunction in fetuses and newborns following the 2013 to 2014 Zika virus epidemic in French Polynesia. *Euro Surveill*. 2016; 21(13).
12. Gao F, Rodenburg CM, Michael SF. Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes*. *Nature*. 1999; 397:436-41.
13. Delgado RA. El agente etiológico que produce el SIDA. In: ASERCOMI SL, ed. SIDA, un problema de todos. Perspectivas para el próximo milenio. Madrid; 1998:127.
14. Delgado RA. De dónde procede el VIH. Cómo llegó al hombre. In: ASERCOMI SL, ed. SIDA, un problema de todos. Perspectivas para el próximo milenio. Madrid; 1998:128.
15. CDC. Arbovirus Catalog. Disponible en <https://wwwn.cdc.gov/arbocat/>
16. OPS/OMS. Dengue en las Américas. Disponible en <http://www.bvsde.paho.org/bvsasv/e/fulltext/dengue1/dengue1.html>
17. Avilés G, Rangeon G, Baroni P. Epidemia por virus Dengue-2 en Salta, Argentina, 1998. *Medicina (B. Aires)*. 2000; 60:875-9.
18. McCrae AW, Henderson BE, Kirya BG, Sem-pala SD. Chikungunya virus in the Entebbe area of Uganda: isolations and epidemiology. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1971; 65(2):152-68.
19. Fauci A, Morens DM. Zika virus in the Americas-Yet another arbovirus threat. *Perspectives*. *N Engl J Med*. 2016; 374:601-4.
20. Torres J, Codova L, Castro J, Rodriguez L, Saravia V, Arvelaez J, et al. Chikungunya fever: Atypical and lethal cases in the western he-

- misphere. A Venezuelan experience. *ID Cases*. 2015; 2:6-10.
21. Duffy MR. Zika virus outbreak on Yap Island, federated states of Micronesia. *New England Journal of Medicine*. 2009; 360(24):2536-43.
 22. Mattar S, González M. Now is the time for the Zika virus. *Revista MVZ Córdoba*. 2015; 20(2):4511-2.
 23. Dick GW, Kitchen SF, Haddock AJ. Zika virus (I). Isolations and serological specificity. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1952; 46(5):509-20.
 24. Marchette NJ. Isolation of Zika virus from *Aedes aegypti* mosquitoes in Malaysia. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1969; 18(3):411-5.
 25. Laerte Pinto JV, Luz K, Parreira R, Ferrinao P. Zika virus: A review to clinicians. *Acta Med Port*. 2015; 28:760-8.
 26. Olson, JG, Ksiazek TG. Zika virus, a cause of fever in Central Java, Indonesia. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1981; 75(3):389-93.
 27. Ramírez MC. Epidemia por el virus del Zika: un reto para los sistemas de salud de las Américas. *Boletín del Instituto Nacional de Salud*. 2016; 22:1-3.
 28. Weinbren MP, Williams, MC. Zika virus: further isolations in the Zika area, and some studies on the strains isolated. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1958; 5(3):263-8.
 29. Lanciotti RS. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis*. 2008; 14(8):1232-9.
 30. Mlakar J. Zika virus associated with microcephaly. *New England Journal of Medicine*. 2016; 374(10):951-8.
 31. Musso D. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerging infectious diseases*. 2015; 21(2):359.
 32. World Health Organization. WHO. Screening, assessment and management of neonates and infants with complications associated with Zika virus exposure in utero Interim guidance update. 30 June 2016, WHO/ZIKV/MOC/16.3 Rev. 2.
 33. Carey DE. Chikungunya and dengue: a case of mistaken identity? *J. Hist. Med. Allied Sci*. 1971; 26:243-62.
 34. Powers AM, Logue CH. Changing patterns of Chikungunya virus: re-emergence of a zoonotic arbovirus. *J. Gen. Virol*. 2007; 88:2363-77.
 35. Nag LC, Hapuarachchi HC. Infection, Genetics and Evolution Tracing the path of Chikungunya virus - Evolution and adaptation. *Infection, Genetics and Evolution*. 2010; 10(7):876-85.
 36. Weaver SC, Forrester NL. Chikungunya: Evolutionary history and recent epidemic spread. *Antiviral Research*. 2015; 120:32-9.
 37. Powers AM, Brault AC, Tesh RB, Weaver SC. Re-emergence of Chikungunya and Onyong-onyong viruses: evidence for distinct geographical lineages and distant evolutionary relationships. *J. Gen. Virol*. 2000; 81:471-9.
 38. Powell JR, Tabachnick WJ. History of domestication and spread of *Aedes aegypti* – a review. *Mem. Inst. Suppl*. 2013; 108(1):11-7.
 39. Coffey LL, Failloux AB, Weaver SC. Chikungunya virus-vector interactions. *Viruses*. 2014; 6:4628-63.
 40. Volk SM, Chen R, Tsetsarkin KA, Adams AP, Garcia TI, Sall AA, Nasar F, Schuh AJ, Holmes EC, Higgs S, Maharaj PD, Brault AC, Weaver SC. Genome-scale phylogenetic analyses of Chikungunya virus reveal independent emergences of recent epidemics and various evolutionary rates. *J. Virol*. 2010; 84:6497-6504.

41. Schuffenecker I, Itean I, Michault A, Murri S, Frangeul L, Vaney MC, et al. Genome microevolution of chikungunya viruses causing the Indian Ocean outbreak. *PLoS Med.* 2006; 3:263-73.
42. Soni M, Kumar-Singh A, Sharma S, Agarwal A, Gopalan N, Rao L, et al. Molecular and Virological Investigation of a Focal Chikungunya Outbreak in Northern India. *The ScientificWorld Journal.* 2013; 2013:01-06.
43. Pastorino B, Muyembe-Tamfum JJ, Bessaud M, Tock F, Tolou H, Durand JP. Epidemic resurgence of Chikungunya virus in Democratic Republic of the Congo: Identification of a New Central African strain. *J Med Virol.* 2004; 4(2):277-82.
44. Wardrop NA. Integrated epidemiology for vector-borne zoonoses. *Trans R Soc Trop Md Hyg.* 2016; 110:87-9.
45. Diallo M, Thonnon J, Traore-Lamizana M, Fontenille D. Vectors of Chikungunya virus in Senegal: Current data and transmission cycles. *Am J Trop Med Hyg.* 1999; 60:281-6.
46. Dupont-Rouzeyrol M, Caro V, Guillaumot L, Vazeille M, D'Ortenzio E, Thiberge JM, et al. Chikungunya virus and the mosquito vector *Aedes aegypti* in New Caledonia (South Pacific Region). *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2012; 12(12):1036-42.
47. Conde M, Orjuela LI, Castellanos CA, et al. Evaluación de la sensibilidad a insecticidas en poblaciones de *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) del Departamento de Caldas, Colombia, en 2007 y 2011. *Biomédica.* 2015; 35:43-52.
48. Vazeille M, Moutailler S, Coudrier D. Two Chikungunya isolates from the outbreak of La Reunion (Indian Ocean) exhibit different patterns of infection in the mosquito, *Aedes albopictus*. *PLoS ONE.* 2007; 2(11):1168.
49. World Health Organization. WHO statement on the first meeting of the International Health Regulations (2005) (IHR 2005) Emergency Committee on Zika virus and observed increase in neurological disorders and neonatal malformations. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/1st-emergency-committee-zika/en/>
50. Garcia de Figueiredo M, Moraes Figueiredo LT. Emerging alphaviruses in the Americas: Chikungunya and Mayaro. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2014; 47(6):677-83.
51. Laerte Pinto JV, Luz K, Parreira R, Ferrinao P. Zika virus: A review to clinicians. *Acta Med Port.* 2015, 28:760-5.
52. Tovar ZM, Bolívar SA, Maestre-Serrano R. Chikungunya: aspectos generales de una enfermedad emergente en Colombia. 2015; 10(1):75-88.
53. Werner H, Fazecas T, Guedes B, Lopes Dos Santos J, Daltro P, Tonni G, et al. Intrauterine Zika virus infection and microcephaly: correlation of perinatal imaging and threedimensional virtual physical models. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016; 47(5):657-60.
54. Mareze VA, Borio CS, Bilen MF, et al. Tests in mice of a dengue vaccine candidate made of chimeric Junin virus-like particles and conserved dengue virus envelope sequences. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2016; 100:125-33.
55. Yergolkar PN, Tandale BV, Arankalle VA. Chikungunya outbreaks caused by African genotype, India. *Emerging Infectious Diseases.* 2006; 12(10):1580-3.
56. Arankalle VA, Shrivastava S, Cherian S. Genetic divergence of Chikungunya viruses in India (1963-2006) with special reference to

- the 2005-2006 explosive epidemic. *Journal of General Virology*. 2007; 88(7):1967-76.
57. Casos del virus del Zika en Colombia ya superaron los 70.000. *El País*. Abril 24, 2016. Disponible en: <http://www.elpais.com.co/elpais/colombia/noticias/casos-virus-zika-colombia-ya-superaron-70000>
 58. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popovic M, Poljsak-Prijatelj M, Mraz J, et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med*. 2016; 374(10):951-8.
 59. Bell TM, Field EJ, Narang HK. Zika virus infection of the central nervous system of mice. *Arch Gesamte Virusforsch*. 1971; 35(2):183-93.
 60. Publican el mayor análisis sobre Zika en Colombia. *El tiempo*. 16 de junio de 2016. Disponible en: <http://www.eltiempo.com/estilo-de-vida/salud/publican-el-mayor-analisis-sobre-zika-en-colombia/16621963>
 61. Zika Virus Disease in Colombia-Preliminary Report. Pacheco O, Beltrán M, Valencia D, Tolsosa N, Sherry L. Farr, et al. *The New England Journal of Medicine*. 2016. In Press 10.1056/NEJMoa1604037.
 62. Así avanza el virus en el país. *El Tiempo*. [19 de marzo de 2015]. Disponible en: <http://www.eltiempo.com/multimedia/especiales/chikunguna-asi-ha-crecido-la-enfermedad-en-colombia/15414235>
 63. El chikungunya entró en una fase epidémica. *El Tiempo*. [24 de marzo de 2015]. Disponible en: <http://www.eltiempo.com/colombia/cal/chikungunya-en-el-valle-del-cauca/15457177>
 64. Gobernadores se unen para frenar el Chikunguña en el país. *El Tiempo*. [21 de enero de 2015]. Disponible en: <http://www.eltiempo.com/colombia/otras-ciudades/cum-bre-de-gobernadores-contra-el-chikunguna/15130555>
 65. Petitdemange C, Wauquier N, Vieillard V. Control of immunopathology during chikungunya virus infection. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2015; 135(4):846-55.
 66. Una vacuna contra el Chikungunya. *El nuevo diario*. [Agosto 2015]. Disponible en: <http://www.elnuevodiario.com.ni/nacionales/368767-vacuna-chikungunya/>
 67. Horwood PF, Reimer LJ, Dagina R, Susapu M, Bande G, Katusele M, et al. Outbreak of Chikungunya virus infection, Vanimo, Papua, New Guinea. *Emerg Infect Dis*. 2013; 19(9):1535-8.
 68. Una vacuna contra el virus Zika estará lista para el final del verano. *El Mundo*. [Marzo de 2016]. Disponible en: <http://www.elmundo.es/salud/2016/03/04/56d9d36f46163fe80f8b4644.html>
 69. Estados Unidos anunció que trabaja en una vacuna contra el Zika. *Infobae*. [5 de agosto de 2016]. Disponible en: <http://www.infobae.com/america/eeuu/2016/08/04/estados-unidos-anuncio-que-trabaja-en-una-vacuna-contra-el-zika/>
 70. Sasayama M, Benjathummarak S, Kawashita N, Rukmanee P, Sanhmukdanum S, Masrinoul P, et al. Chikungunya virus was isolated in Thailand, 2010. *Virus Genes*. 2014; 49:485-9.
 71. Los ensayos clínicos de la vacuna del Zika comenzarán a finales de 2016. *INFOSALUS.com*. [29 enero 2016]. Disponible en: <http://www.infosalus.com/salud-investigacion/noticia-ensayos-clinicos-vacuna-zika-comenzaran-finales-2016-20160129100053.html>
 72. Tang H, Hammack C, Ogden SC, Wen Z, Qian X, Li Y, et al. Zika Virus Infects Human Corti-

- cal Neural Progenitors and Attenuates Their Growth. *Cell Stem Cell*. 2016; 18(5):587-90.
73. Brasil P, Pereira JP, Jr, Raja Gabaglia C, Damasceno L, Wakimoto M, Ribeiro Nogueira RM, et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro - Preliminary Report. *N Engl J Med*; 2016.
74. Besnard M, Eyrolle-Guignot D, Guillemette-Artur P, Lastere S, Bost-Bezeaud F, Marcelis L, et al. Congenital cerebral malformations and dysfunction in fetuses and newborns following the 2013 to 2014 Zika virus epidemic in French Polynesia. *Euro Surveill*. 2016; 21(13).
75. Costello A, Dua T, Duran P, Gulmezoglu AM, Oladapo O, Perea W, et al. Defining the syndrome associated with congenital Zika virus infection. *Bull World Health Organ*. 2016; 94(6):406-17.
76. Fatima Vasco AM, Van der Linden V, Brainer-Lima AM, Coeli RR, Rocha MA, Sobral da Silva P, et al. Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. *Clinical research ed*. 2016; 353:1901.
77. Blasco L. Así es el mosquito *Aedes aegypti*, causante del Zika, el Dengue y la Chikungunya. BBC. [12 enero 2016]. Disponible en: http://www.bbc.com/mundo/noticias/2016/01/160112_salud_mosquito_enfermedades_zika_dengue_chikungunya_america_latina_lb
78. La OMS respalda el uso de mosquitos transgénicos para combatir el Zika. *El País*. [16 febrero 2016]. Disponible en: http://internacional.elpais.com/internacional/2016/02/16/actualidad/1455647360_674751.html
79. Millions of GM mosquitoes to fight Zika virus in Caymans. *The Guardian*. [6 mayo 2016]. Disponible en: <https://www.theguardian.com/world/2016/may/06/genetically-modified-mosquitos-zika-virus-cayman-islands>
80. Helena RC, Araujo O, Carvalho RS, Loshino AL, Costa-da-Silva and Margareth LC. *Aedes aegypti* Control Strategies in Brazil: Incorporation of New Technologies to Overcome the Persistence of Dengue Epidemics. *Insects*. 2015; 2015:01-19.