

Caracterización clínica – epidemiológica de los primeros casos de zika en El Salvador, 2015-2016

Clinical-epidemiological characterization of the first cases of Zika in El Salvador, 2015-2016

Barrientos, Ana María; Mendoza, Élmer; Hernández Ávila, Carlos E.

Ana María Barrientos
Ministerio de Salud, El Salvador
Élmer Mendoza
Ministerio de Salu, El Salvador
Carlos E. Hernández Ávila
dreavila@gmail.com
Instituto Nacional de Salud, El Salvador

Alerta
Ministerio de Salud, El Salvador
ISSN-e: 2617-5274
Periodicidad: Semestral
vol. 1, núm. 2, 2018
ralerta@salud.gob.sv

Recepción: 09 Octubre 2018
Aprobación: 07 Diciembre 2018
Publicación: 19 Diciembre 2018

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/419/4191909006/>

DOI: <https://doi.org/10.5377/alerta.v1i2.7461>

Citación recomendada: Barrientos Llovet A, Hernández Ávila C, Mendoza E. Caracterización clínica epidemiológica de los primeros casos zika en El Salvador, 2015-2016. ALERTA. 2018;1(2):54-61. DOI: 10.5377/alerta.v1i2.7461

Resumen: Objetivo. Describir el cuadro clínico epidemiológico de los primeros casos de infección por virus del zika en población adulta. **Metodología.** En el periodo de noviembre 2015 a febrero 2016 se eligieron dos centros hospitalarios del área de San Salvador, El Salvador, con mayores informes de casos de sospecha de zika; se creó una ficha para coleccionar la información epidemiológica y clínica a partir de los expedientes clínicos de casos sospechosos, se tomaron muestras séricas que fueron procesadas por reacción de cadena de la polimerasa reversa en tiempo real. **Resultados.** Se identificaron 102 casos sospechosos de zika, de los cuales se confirmaron 35 por pruebas moleculares. El 60% fueron del sexo masculino con una edad promedio de 39.9 ± 8.6 años. El cuadro clínico en los pacientes confirmados fue caracterizado por exantema y fiebre en el 90% de los casos. Prurito y poliartalgias el 80% de los casos. El tipo de exantema fue maculopapular y generalizado sin un patrón de progresión en el 80% de los casos. **Conclusiones.** Se confirmó la presencia del virus del zika en un tercio de los pacientes sospechosos y el cuadro clínico se caracterizó por los síntomas: fiebre, exantema de tipo maculopapular generalizado y prurito.

Palabras clave: virus zika, flavivirus, arbovirosis, enfermedades transmitidas por vectores.

Abstract: Objective. To describe the clinical presentation and epidemiology of the first cases of Zika virus infection in the adult population. **Methodology.** In the period from November 2015 to February 2016, two hospitals in San Salvador, El Salvador, area were chosen with the largest reports of cases of suspected Zika, a file was created to collect epidemiological and clinical information from the clinical files of suspected cases. Serum samples were taken and processed by real-time polymerase chain reaction. **Results.** We identified 102 suspected cases of Zika, of which 35 were confirmed by molecular tests. The 60% were male with an average age of 39.9 ± 8.6 years. The clinical picture in the confirmed patients was characterized by rash, fever in 90% of the cases. Itchy and polyarthralgia 80% of cases. The type of rash was maculopapular and generalized without a pattern of progression in 80% of the cases. **Conclusions.** The presence of Zika virus was confirmed in one third of the suspected patients and the clinical picture was characterized by symptoms: fever, generalized maculopapular rash and itchy.

Keywords: zika virus, flavivirus, arbovirosis, vector-borne diseases.

INTRODUCCIÓN

El virus del zika es un arbovirus del género *Flavivirus*, familia *Flaviviridae*¹. Es transmitido por mosquitos del género *Aedes*² que se identificó por vez primera en monos *Rhesus* en los bosques zika de Uganda, en 1947, a través de una red de monitoreo de la fiebre amarilla^{3,4}. Posteriormente, en 1952, se identificó en el ser humano en Uganda y la República Unida de Tanzania⁵.

El primer gran brote se registró en la Isla de Yap (Estados Federados de Micronesia) en 2007. En octubre de 2013, otro brote se generó en la Polinesia Francesa al sur del Pacífico⁶. Dicho cuadro se caracterizó por una sintomatología consistente en exantema, conjuntivitis, fiebre (generalmente por historia, no presente al momento de la consulta), artralgia y artritis. Se identificaron 185 casos sospechosos de zika, de los que 49 fueron confirmados (pruebas virológicas y serológicas positivas), 59 fueron etiquetados como probables (pruebas serológicas positivas), 72 como sospechas (pruebas virológicas y serológicas negativas sin muestra pareada, tomada a partir del décimo día de evolución) y 5 descartados (pruebas virológicas y serológicas negativas con muestra pareada, tomada después del décimo día de evolución). De los 49 pacientes confirmados, se pudo estudiar a 31 (63 %) los signos y síntomas presentados por estos en orden de frecuencia fueron: exantema macular o papular 28 (90 %), fiebre (medida o subjetiva) 20 (65 %), artritis o artralgia 20 (65 %), conjuntivitis no purulenta 17 (55 %), mialgia 15 (48 %), cefalea 14 (45 %), dolor retro ocular 12 (39 %), edema 6 (19 %) y vómitos 3 (10 %)⁷.

En febrero de 2014 se detectó la circulación autóctona del virus zika en la Isla de Pascua⁸. La sintomatología presentada por la población afectada fue la siguiente: fiebre y exantema maculopapular y uno o más de los siguientes: conjuntivitis no purulenta, artralgia o mialgia. Se obtuvieron muestras para RT-PCR zika de los 89 pacientes que se catalogaron como casos sospechosos; 51 resultaron positivas⁹.

En diciembre de 2014 se detectó un pequeño brote de tres pacientes en Haití. El primer paciente fue un adolescente de 15 años con historia de haber presentado fiebre, pero que al momento de la consulta se encontraba afebril, además de cefalea, artralgias y mialgias generalizadas y astenia. No presentaba exantema ni conjuntivitis. La segunda paciente fue una niña de 7 años con historia de haber presentado fiebre, pero al momento de la consulta se encontraba afebril, acompañado de dolor de abdomen, anorexia y tos. No presentaba exantema ni conjuntivitis. El tercer paciente fue un niño de 4 años quien se presentó a la consulta inicial con una temperatura de 39 grados Celsius, fue diagnosticado como amigdalitis. Ninguno de los casos pudo haberse diagnosticado como sospecha de zika por el cuadro clínico que presentaron, ya que habrían sido diagnosticados como zika de manera fortuita¹⁰.

En la región de las Américas el 7 de mayo de 2015 se emitió la primera alerta epidemiológica por parte de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). En ella se hizo una descripción del cuadro clínico y recomendaciones para evitar la infección por el virus del zika. En octubre de 2015 se reportó que desde mayo del mismo año Brasil y Colombia habían registrado el primer caso de transmisión autóctona.

El Salvador tiene una extensión territorial de 21 040,49 km., conformado por 14 departamentos y 262 municipios. Alberga una población total de 6 156 670 habitantes¹¹. La región metropolitana de El Salvador tiene una extensión territorial de 652,31 km² y una población de 2 177 432 habitantes, que da una densidad de 2851,4 hab/km².

En noviembre de 2015 se detectaron los primeros tres casos confirmados en los Centros para el Control de las Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) con el virus del zika y para diciembre de 2016 se registraron el total de 7598 casos sospechosos¹³.

La capacidad diagnóstica por técnicas de RT-PCR estuvieron disponibles en el país en diciembre 2015. Aprovechando la capacidad diagnóstica instalada se procedió a realizar un estudio para describir las características clínicas epidemiológicas del zika en dos centros hospitalarios de la región metropolitana con alta densidad poblacional y mayor número de casos sospechosos de zika.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal. Se escogieron dos centros hospitalarios ubicados en la región metropolitana de San Salvador, Hospital Nacional Rosales y el Hospital General Amatepec del Instituto Salvadoreño del Seguro Social (ISSS). La elección fue con base en el número de pacientes sospechosos de zika.

La recolección de muestras y revisión de expedientes clínicos se realizó entre noviembre 2015 a febrero 2016. Ingresaron al estudio mayores de 20 años de edad que cumplieran con definición de caso brindada por la OPS para zika^{14,15}.

Las muestras se manejaron de acuerdo con el procedimiento operativo estándar de toma manejo y envío de muestras de laboratorio y se procesaron en el Laboratorio Nacional de Referencia (LNR), según protocolo establecido para la prueba RT-PCR Triplex para virus del zika, chikungunya y dengue y Singleplex para virus del zika proporcionado por CDC¹⁶.

El equipo de investigación estuvo integrado por médicos epidemiólogos, miembros de la Unidad de Investigación y Epidemiología de Campo del Ministerio de Salud (Minsal), del Instituto Nacional de Salud (INS), personal del Departamento de Vigilancia Sanitaria del Instituto Salvadoreño del Seguro Social (ISSS) y epidemiólogos de los centros hospitalarios colaboradores: Hospital del ISSS Amatepec y Hospital Nacional Rosales.

La información se recogió a partir de los expedientes clínicos de ambos hospitales. Para ello se utilizó una ficha de captura que posteriormente fue digitalizada en una hoja de cálculo para los análisis posteriores. Las variables capturadas fueron edad, sexo, procedencia geográfica, departamento y municipio, fecha de inicio de síntomas, semana epidemiológica y cuadro clínico con fecha de inicio de síntomas. La lista fue construida a partir de las experiencias de países que describieron previamente la enfermedad.

Plan de análisis de datos

Los datos fueron procesados en el programa estadístico Epi Info versión 7, realizando análisis univariados y tablas de frecuencia, medidas de tendencia central según la naturaleza de las variables. La edad se recodificó en década a partir de los 20 años hasta los 59. Los grupos de edad, área de procedencia y departamento se estratificaron según sexo y se produjeron las tablas de frecuencias correspondientes.

RESULTADOS

Los sujetos de estudios (102) fueron reclutados principalmente del hospital de Instituto Salvadoreño del Seguro Social, aportando el 94 % de los casos. El grupo etario que concentró mayor cantidad de caso confirmados fue el de 20-39 años. El 34,3 % (35) cumplió la definición de caso, que fueron principalmente hombres, en un 60 % (21). La edad mínima fue de 21 años y la máxima de 56 años, con un promedio de 39,9

± 8,6 años. El 85,7 % (30) provenía del área urbana. El 71 % de los casos se concentró entre los 30-49 años (Tabla 1, Tabla 2, Tabla 3 y Tabla 4).

El departamento con mayor cantidad de casos fue San Salvador con el 77 % (27) con los municipios de Soyapango, Ilopango y San Salvador.

Las características clínicas presentadas con mayor frecuencia fueron el exantema y fiebre con más del 90 % de los casos y prurito y poliartralgias en el 80 % de los casos.

Respecto al exantema, el 82 % se describió como maculopapular principalmente de tipo generalizado, en un 77 % sin patrón de progresión.

En el día cero de la enfermedad se encontró historia de fiebre, mialgias y escalofríos en la totalidad de los pacientes confirmados, seguido por el dolor retroocular y exantema. El exantema apareció en los primeros cuatro días al igual que el prurito en el 60-70 % de los confirmados.

DISCUSIÓN

A partir de la semana epidemiológica 44 del 2015 a la 7 del 2016, un tercio de los casos sospechosos se confirmaron, similar a la proporción de estudio de la epidemia de virus zika en la isla de Yap⁶. Sin embargo, estos datos subestiman el efecto total de la epidemia, ya que no contabiliza casos de infección asintomática en los pacientes que no consultaron establecimientos de salud o quienes recibieron otro tipo de diagnóstico clínico, como ocurrió en la detección de los primeros casos reportados en Haití, en diciembre de 2014¹⁰.

El sector de la población con mayor número de casos confirmados fueron los hombres del área urbana con edades entre los 20 y 39 años, contrastando con lo reportado en el estudio preliminar del virus en Colombia, que reporta una mayor cantidad de casos reportados en mujeres de 15 a 29 años de edad^{17,18,19}. Una explicación de la diferencia es que el mayor centro que proporcionó pacientes es el de la seguridad social y atiende principalmente pacientes en edad económicamente activa. Lo anterior explica la edad y la procedencia de los pacientes que se estudiaron (Tabla 5).

La sintomatología observada en el país tiene similitudes con otros estudios de caracterización clínica por virus del zika realizados en la Isla de Yap, Isla de Pascua, México²⁰, Brasil²¹ y Corea²². Sin embargo, la evaluación de los síntomas por día de evolución es un aporte que el estudio agrega a la diferenciación clínica entre las arbovirosis ya presentes en El Salvador y en América Latina, en donde la infección por virus del zika se caracterizó más por el exantema maculopapular sin un patrón de progresión, prurito y fiebre, que predominaron al inicio del cuadro clínico. Las poliartralgias fueron identificadas en ocho de cada diez de los casos confirmados, pero no como parte de la sintomatología inicial como en el cuadro clínico de chikungunya. La conjuntivitis fue identificada en el 71,4 % (25) como parte del cuadro inicial. Las mialgias, el dolor retroocular y escalofríos no fueron síntomas frecuentemente reportados.

Limitaciones

Se debe tomar en cuenta el efecto que ocasionó la selección de dos centros hospitalarios que atienden a adultos en edad económicamente activa para el caso de la seguridad social. Los datos representan solo a este grupo poblacional y no debe extrapolarse con otras investigaciones que han estudiado embarazadas, microcefalia y alteraciones neurológicas^{23,24}.

CONCLUSIONES

La enfermedad pudo confirmarse por métodos moleculares en un tercio de los pacientes.

El cuadro clínico en los pacientes confirmados fue caracterizado por fiebre y exantema en el 90 % de los casos. En el 80 % de los casos el exantema fue maculopapular generalizado sin un patrón de progresión. El exantema y el prurito aparecieron en los primeros cuatro días en el 60-70 % de los confirmados. El prurito y poliartralgias acompañaron el cuadro en el 80 % de los casos.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece a los médicos epidemiólogos del Hospital Nacional Rosales y Hospital Amatepec del Instituto Salvadoreño del Seguro Social (ISSS), equipo de la Unidad de Investigación y Epidemiología de Campo y del Instituto Nacional de Salud.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores expresan no tener conflictos de intereses; los fondos utilizados para la investigación fueron del Ministerio de Salud de El Salvador.

TABLA 1
Características epidemiológicas de los casos confirmados de zika

Grupos de edad	Hombre (%)	Mujer (%)	Total (%)
20-29	6 (28.6)	0	6 (17)
30-39	8 (38.0)	6 (42.9)	14 (40)
40-49	5 (23.8)	6 (42.9)	11 (31)
50-59	1 (4.8)	2 (14.2)	3 (9)
Sin dato	1 (4.8)	0	1 (3)
Total	21 (60)	14 (40)	35 (100)
Procedencia	Frecuencia	Porcentaje	
Urbano	30	85.7	
Rural	5	14.3	

Elaboración propia a partir de expedientes médicos Hospital ISSS Amatepec y Hospital Nacional Rosales

TABLA 2
Casos confirmados de zika por área de procedencia geográfica según el sexo

Área de procedencia	Hombre (%)	Mujer (%)	Total (%)
Urbana	17 (80.95)	13 (92.86)	30 (86)
Rural	4 (19.05)	1 (7.14)	5 (14)
Total	21 (100)	14 (100)	35 (100)
Departamento	Hombre (%)	Mujer (%)	Total (%)
Cuscatlán	6 (28.6)	0	6 (17.1)
La Libertad	0	1 (7.1)	1 (2.9)
San Salvador	14 (66.7)	13 (92.9)	27 (77.1)
San Vicente	1 (4.7)	0	1 (2.9)
Total	21 (100)	14 (100)	35 (100)
Municipio		frecuencia	porcentaje
Antiguo Cuscatlán		1	2.9
Cojutepeque		1	2.9
Cuscatancingo		1	2.9
Ilopango		5	14.2
Monte San Juan		1	2.9
San Bartolomé Perulapía		2	5.6
San José Guayabal		1	2.9
San Marcos		2	5.6
San Martín		1	2.9
San Salvador		3	8.5
Soyapango		14	40
Tenancingo		1	2.9
Tonacatepeque		1	2.9
Verapaz		1	2.9
Total		35	100

Elaboración propia a partir de expedientes médicos Hospital ISSS Amatepec y Hospital Nacional Rosales

TABLA 3
Características clínicas de los casos confirmados de zika

Cuadro clínico	Frecuencia	Porcentaje
Exantema	33	94.3
Fiebre	32	91.4
Prurito	29	82.9
Poliartralgias	28	80.0
Conjuntivitis	25	71.4
Inyección conjuntival	20	57.1
Cefalea	12	34.3
Mialgias	5	14.3
Dolor retro-ocular	4	11.4
Escalofríos	4	11.4
Nauseas	1	2.9
Dolor Abdominal	1	2.9

Elaboración propia a partir de expedientes médicos Hospital ISSS Amatepec y Hospital Nacional Rosales

TABLA 4
Descripción de exantema que presentaron los casos confirmados de zika

Descripción de exantema	Frecuencia	Porcentaje
Macular	4	14.8
Vesicular	1	3.7
Maculopapular	22	81.5
Total	27	100
Localización del exantema	Frecuencia	Porcentaje
Abdomen y tórax	1	3.7
Cara, tórax y abdomen	1	3.7
Tórax	1	3.7
Extremidades	1	3.7
Generalizado	22	81.5
Desconoce	1	3.7
Total	27	100
Tipo de exantema	Frecuencia	Porcentaje
Centrípeto	2	15.4
Desconoce	1	7.7
Sin patrón de progresión	10	77
Total	13	100

Elaboración propia a partir de expedientes médicos Hospital ISSS Amatepec y Hospital Nacional Rosales

TABLA 5
Inicio y frecuencia de síntomas por día de evolución que presentaron los casos confirmados de zika

Cuadro clínico	Días de evolución (%)						Total
	0	1	2	3	4	5	
Exantema	18 (64.3)	3 (10.7)	3 (10.7)	3 (10.7)	1 (3.6)	0	28
Fiebre	32 (100)	0	0	0	0	0	32
Prurito	14 (63.6)	3 (13.6)	3 (13.6)	1 (4.5)	1 (4.5)	0	22
Conjuntivitis	6 (54.5)	2 (18.2)	1 (9.1)	1 (9.1)	0	1 (9.1)	11
Cefalea	5 (55.6)	2 (22.2)	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	9
Mialgias	3 (100)	0	0	0	0	0	3
Dolor retro ocular	3 (75)	0	0	0	0	1(25)	4
Escalofríos	4 (100)	0	0	0	0	0	4

Elaboración propia a partir de expedientes médicos Hospital ISSS Amatepec y Hospital Nacional Rosales

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fields BN, Knipe DM, Howley PM. Fields' virology. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2007. 1155-227.

2. Haddow AJ, Williams MC, Woodall JP, Simpson DI, Goma LK. Twelve isolations of zika virus from aedes (stegomyia) africanus (theobald) taken in and above a Uganda forest. Bull World Health Organization 1964;31:57–69.
3. Dick GW, Kitchen SF, Haddow AJ. zika I. Isolations and serological specificity. Trans R Soc Trop Med Hyg 1952;46:509–520 DOI: 10.1016/0035-9203(52)90042-4
4. World Health Organization. The history of zika (2017) Obtenido de: <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/timeline/en/#>
5. MacNamara FN. zika virus: a report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. Trans R Soc Trop Med Hyg 1954;48:139–145. DOI: 10.1016/0035-9203(54)90006-1
6. Oehler E, Watrin L, Larre P, Leparc-Goffart I, Lastere S, Valour F, *et al.* Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome—case report, French Polynesia, December 2013. Euro Surveill 2014;19:20720. DOI: 10.2807/1560-7917.ES2014.19.9.20720
7. Duffy MR, Chen T-H, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, *et al.* Zika Virus Outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. New England Journal of Medicine. 11 de junio de 2009;360(24):2536-43. DOI: 10.1056/NEJMoa0805715
8. Musso D, Nilles EJ, Cao-Lormeau V-M. Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area. Clinical Microbiology and Infection. octubre de 2014;20(10):O595-6. DOI: 10.1111/1469-0691.12707
9. Tognarelli J, Ulloa S, Villagra E, Lagos J, Aguayo C, Fasce R, *et al.* A report on the outbreak of Zika virus on Easter Island, South Pacific, 2014. Archives of Virology. marzo de 2016;161(3):665-8. DOI: 10.1007/s00705-015-2695-5
10. Lednicky J, Beau De Rochars VM, El Badry M, Loeb J, Telisma T, Chavannes S, *et al.* Zika Virus Outbreak in Haiti in 2014: Molecular and Clinical Data. Reithinger R, editor. PLOS Neglected Tropical Diseases. 25 de abril de 2016;10(4):e0004687. DOI: 10.1371/journal.pntd.0004687
11. CIA. Central América: El Salvador, The world factbook [Internet]. Central Intelligence Agency: Central América: El Salvador, The World Factbook; [actualizado sep 2018; citado 2018 nov 15]. Disponible en: <https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/geos/es.html>
12. Organización Panamericana de la Salud. Salud en las Américas. Medio Ambiente y Seguridad humana 2012 [Internet]. Organización Panamericana de la Salud; [actualizado sep 2012; citado nov 2018]. Disponible en: http://www.paho.org/salud-en-las-americas-2012/index.php?option=com_content&view=article&id=56:the-environment-and-human-security&Itemid=162&lang=es
13. Ministerio de Salud. Boletín epidemiológico semana 52 (del 25 al 31 de diciembre de 2016) [Internet]. Ministerio de Salud; [actualizado dic 2016; citado ene 2017]. Disponible en: <http://www.salud.gov.sv/download/boletin-epidemiologico-semana-52-del-25-al-31-de-diciembre-de-2016/>
14. Organización Panamericana de la Salud. Definiciones de caso zika. [Internet]. Organización Panamericana de la Salud; [actualizado abr 2016; citado ene 2017]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11117:2015-zika-case-
15. Ministerio de Salud. Lineamientos técnicos para la atención integral de personas con [Internet] San Salvador, El Salvador: Ministerio de Salud. 2016. [actualizado jul 2016; citado ene 2017]. Disponible en: http://asp.salud.gob.sv/regulacion/pdf/lineamientos/lineamientos_tecnicos_atencion_integral_zika_v2.pdf
16. Centros para el Control y la Prevención de enfermedades. Pruebas para el zika. [Internet]. Centros para el Control y la Prevención de enfermedades (CDC); [actualizado abr 2016; citado ene 2017]. Disponible en: The Singapore zika Study Group. Outbreak of zika virus infection in Singapore: an epidemiological, entomological, virological and clinical analysis. Infectious Diseases 2017; 17(8): 813-821. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30249-9
17. The Singapore zika Study Group. Outbreak of zika virus infection in Singapore: an epidemiological, entomological, virological and clinical analysis. Infectious Diseases 2017; 17(8): 813-821. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30249-9
18. Pacheco O, Beltran M, Nelson C, Valencia D, Tolosa N, Farr S, *et al.* zika Virus Disease in Colombia Preliminary Report. NEJM June 15, 2016 DOI: 10.1056/NEJMoa1604037

19. Krystosik AR, Curtis A, Buritica P, Ajayakumar J, Squires R, Davalos D, et al. Community context and sub-neighborhood scale detail to explain dengue, chikungunya and zika patterns in Cali, Colombia. PLoS one. (2017) 12 (8). DOI: 10.1371/journal.pone.0181208
20. Cabrera Gaytán DA, Galván Hernández SA. Manifestaciones clínicas del virus zika. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social [Internet]. 2016;54(2):225-229. Recuperado
21. Brasil P, Amaral G, Machado A, Wakimoto M, Carvalho P, Nobre A, et al. (2016) zika virus outbreak in Rio de Janeiro, Brazil: clinical characterization, epidemiological and virological aspects. PLoS Negl Trop Dis 10(4): e0004636. DOI: 10.1371/journal.pntd.0004636
22. Yoon D, Shin S, Jang H, Song E, Shin S, Choe P, et al. Epidemiology and clinical characteristics of zika virus infections imported into Korea from march to october 2016. J Korean Med Sci (2017) 32(9) 1440 – 1444. DOI: 10.3346/jkms.2017.32.9.1440
23. Plourde AR, Bloch EM. A literature review of zika virus. Emerg Infect Dis 2016;22: 1185–1192. DOI: 10.3201/eid2207.151990
24. Johansson MA, Mier-y-Teran-Romero L, Reefhuis J, Gilboa SM, Hills SL. Zika and the risk of microcephaly. N Engl J Med 2016;375: 1–4. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMp1605367>