

Zika, ¿enfermedad afebril?

Luis del Carpio-Orantes,^a María del Carmen González-Clemente^b

Zika, afebrile disease?

In this paper, we emphasize on a probable atypical case of Zika, which is essentially a febrile illness; however, nowadays it has been noticed that fever is not always present in Zika cases, and the incidence of this clinical sign varies in several series; besides, we point out that symptoms such as nonpurulent conjunctivitis or rash could be reliable criteria in the absence of fever for the probable diagnosis of Zika, which invariably requires serological confirmation, even though the latter is not always available.

Característicamente los arbovirus pueden generar tres síndromes clínicos bien establecidos: síndrome febril agudo, fiebre hemorrágica y fiebre con encefalitis. En todos, la característica principal es la presencia de fiebre y uno de sus principales criterios diagnósticos, a partir del cual incluso los departamentos de epidemiología descartan cuadros de arbovirosis, cuando la fiebre está ausente.¹

Se habla de cuadros “atípicos”, los cuales a menudo no cumplen las definiciones operacionales de caso y frecuentemente son ignorados por los servicios de vigilancia epidemiológica. Sin embargo, en la práctica clínica sí se les da la importancia debida, ya que existen muchos reportes de casos con cuadros atípicos de dengue (que van desde cuadros neurológicos agudos graves, neumonías virales, hemorragias pulmonares, pancreatitis por dengue hasta diátesis hemorrágicas, entre otros). Se han reportado series de casos de dengue afebril con una incidencia de hasta 44%. Respecto de la chikunguña y el Zika, hay poca información al respecto.^{2,3}

En el caso de las series de casos de la chikunguña, al parecer todas cumplen con el cuadro febril agudo aunado a las artralgias severas y el exantema. De la infección por Zika virus, destaca que esta no es siempre un síndrome febril agudo, aunque la definición de caso establece que se trata de un cuadro febril agudo más la presencia de exantema maculopapular y conjuntivitis no purulenta, acompañado de uno o más de los siguientes síntomas: mialgias, artralgias, cefalea o dolor retroocular.⁴

Las definiciones operacionales fueron creadas para poder englobar un diagnóstico más preciso al cumplir criterios clínicos o específicos de asociación epidemiológica. Las definiciones de caso abordan caso sospechoso, caso probable y caso confirmado, por lo que las definiciones de los principales arbovirus se presentan a continuación.

Dengue

- Caso sospechoso de fiebre por dengue o dengue no grave: toda persona de cualquier edad que resida o proceda de una región en la que haya transmisión de la enfermedad y *que presente cuadro febril inespecífico o compatible con infección viral.*

Keywords

Flavivirus Infections

Zika Virus Infection

Diagnosis

Fever

Palabras clave

Infecciones por Flavivirus

Infección por el Virus Zika

Diagnóstico

Fiebre

^aInstituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 71, Departamento de Medicina Interna. Veracruz, Veracruz, México

^bInstituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 4, Internado de Pregrado en Medicina. Monterrey, Nuevo León, México

Comunicación con: Luis del Carpio-Orantes
Correo electrónico: neurona23@hotmail.com
Teléfono: (229) 223 7032

Recibido: 25/08/2016

Aceptado: 15/02/2017

En el presente escrito, se hace énfasis en un probable cuadro atípico del Zika, el cual característicamente es una enfermedad febril; sin embargo, actualmente se ha notado que el cuadro no siempre presenta fiebre y la incidencia de dicho signo clínico varía en las diversas series; asimismo, se hace hincapié en que síntomas como la conjuntivitis no purulenta o el exantema pudieran ser criterios mayores en ausencia de fiebre, para el diagnóstico probable de Zika, el cual invariablemente requiere confirmación serológica, aunque esta última pocas veces está disponible.

- Caso probable de fiebre por dengue o dengue grave: *todo caso sospechoso que presente fiebre* y dos o más de las siguientes características: cefalea, artralgias, mialgias, exantema, dolor retroocular. En menores de cinco años, el único signo que se debe considerar es la fiebre.
- Caso confirmado de fiebre por dengue o dengue no grave: todo caso probable en el que se confirme infección reciente por virus de dengue mediante técnicas de laboratorio, esté asociado epidemiológicamente a otro caso confirmado o no se disponga de resultado de laboratorio.⁵

Chikunguña

- Caso sospechoso de fiebre chikunguña: *toda persona que presente cuadro febril agudo* más la presencia de poliartralgias severas (incapacitantes) o artritis de comienzo agudo y, además, que se identifique alguna asociación epidemiológica (presencia del vector *Aedes aegypti* o *Aedes albopictus*; que haya un antecedente de visita o residencia en áreas de transmisión en las dos semanas previas al inicio del cuadro clínico; que haya la existencia de casos confirmados en la localidad).
- Caso confirmado de fiebre chikunguña: todo caso sospechoso con resultado positivo a virus chikunguña mediante alguna de las siguientes pruebas específicas de laboratorio: detección de ARN viral mediante RT-PCR en tiempo real en muestras de suero tomado en los primeros cinco días de inicio de la fiebre o detección de anticuerpos IgM en muestra de suero a partir del sexto día de iniciada la fiebre.⁶

Zika

- Caso probable de infección por virus Zika: *toda persona que presente cuadro febril agudo más la presencia de exantema maculopapular y conjuntivitis (no purulenta)*, además de uno o más de los siguientes síntomas: mialgias, artralgias, cefalea o dolor retroocular, y que se identifique alguna asociación epidemiológica (similar a como pasa con la chikunguña).
- Caso confirmado de infección por virus Zika: todo caso probable con resultado positivo a virus Zika mediante la detección de ARN viral a partir de RT-PCR en tiempo real en muestras de suero tomado en los primeros cinco días de inicio del cuadro clínico.⁴

Como se puede apreciar, en todas las definiciones operacionales un criterio importante de diagnóstico es la presencia de fiebre, sin la cual en algún momento los casos se podrían infravalorar y la estadística podría no ser del todo cierta. En la práctica tanto el dengue como la chikunguña parecen cumplir con la definición cabalmente (aunque, como ya se comentó, hay reportes de dengue afebril); sin embargo, el Zika desafía su definición operacional, con casos que cursan afebriles y son representados más por el exantema pruriginoso, la conjuntivitis no purulenta, la cefalea y las mioartralgias; en otros casos atípicos, se han reportado cólicos abdominales o síndrome diarreico, entre otros.

En fechas recientes, ha llamado fuertemente la atención en el sureste de México, específicamente en Chiapas, la presencia de casos caracterizados por conjuntivitis no purulenta, exantema y mioartralgias, sin fiebre, que bioquímicamente presentan sólo leve linfopenia o una citometría hemática normal, aunque en una cohorte de pacientes de Tapachula, Chiapas, se reportó fiebre y mialgias hasta en un 71% de los afectados. Dicha situación ha puesto en duda la real existencia de casos de Zika, además de que no existen medios comunitarios para poder realizar la confirmación serológica, dado que están muy

lejos los laboratorios estatales de salud pública o el Instituto de Referencia Epidemiológica (INDRE), en donde sí se realiza la detección de Zika por PCR en tiempo real. De igual forma esta situación ha puesto a pensar que si los casos de Zika cursan afebriles, esto podría acarrear dificultades técnicas al momento del diagnóstico, ya que no se sospecharían los casos por no cumplir con la definición operacional y, además, podrían presentarse cada vez más casos afebriles que bien podrían considerarse atípicos, que pasarían inadvertidos y que no se relacionarían con cuadros de microcefalia o de enfermedad de Guillain-Barré. En otras definiciones se manejan erróneamente los términos de casos “subfebriles” o con “fiebre leve”, que hacen alusión a cuadros de febrícula (temperatura corporal situada entre 37.3 °C y 37.6 °C).⁷

En la literatura mundial se han revisado los cuadros clínicos de las diferentes epidemias de Zika y la actual pandemia americana; destaca que en algunas series de casos no siempre se cumple el requisito de la fiebre, la cual puede variar según las distintas áreas afectadas y va de 35 a 100% de los aquejados. En las diversas series publicadas, destaca la actual pandemia en Brasil, la cual reportó 13 786 casos tan solo en 2015, de los cuales únicamente el 35% presentó fiebre. A mediados de octubre de 2016 los casos acumulados fueron 196 976, de los cuales la incidencia de fiebre fue del 65%. De 2013 a 2014 en la Polinesia Francesa, de los 297 casos, un 29 % no presentó fiebre (**cuadro I**). Existen reportes de casos de infección por Zika sin fiebre.^{8,9}

Cuadro I Principales series de casos y cohortes en los que se ha reportado hasta octubre de 2016 incidencia de fiebre durante la infección por Zika

País y año	Casos	
	<i>n</i>	Pacientes febriles %
Colombia, 2016	96 639	80
Brasil, 2016	196 976	65
Puerto Rico, 2015-2016	30	73
Polinesia Francesa, 2013-2014	297	72
Islas Yap-Micronesia, 2007	31	65

n = número de casos

En diferentes tipos de reportes se aprecia un porcentaje de casos diagnosticados de infección por Zika, sin presencia de fiebre.^{10,11,12}

En la última revisión del *Manual de procedimientos estandarizados para la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmitidas por vectores*, de la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud de México, versión del 1 agosto de 2016, la definición operacional para infección por virus Zika sufrió una

modificación respecto del tema que se está tratando, pues se relegó la fiebre a un nivel secundario y básicamente se tomó en cuenta el exantema como criterio principal, por lo que quedó de la siguiente manera:

Caso probable de enfermedad por el virus del Zika:

Paciente que presente exantema (generalmente maculopapular y pruriginoso) y al menos dos o más de los siguientes signos o síntomas:

- Fiebre.
- Cefalea.
- Conjuntivitis (no purulenta/hiperemia).
- Artralgias.
- Mialgias.
- Edema periarticular.
- Prurito.
- Dolor retroocular.

Y que se identifique alguna asociación epidemiológica como:

- Presencia del vector *Aedes aegypti* o *Aedes albopictus*, o
- Antecedente de visita o residencia en áreas de transmisión en las dos semanas previas al inicio del cuadro clínico, o
- Existencia de casos confirmados en la localidad.
- Tenga antecedente de contacto sexual sin protección en las dos semanas previas a la aparición de los síntomas, con una persona que en las ocho semanas previas al contacto sexual tenga antecedente de residencia o viaje a un área con transmisión local del ZIKV o con presencia de vectores.¹³

De igual manera en la población obstétrica se redefine la definición operacional aunada al riesgo de síndrome congénito por Zika, con lo cual queda de la siguiente manera:

Caso probable en mujeres embarazadas de enfermedad por el virus del Zika:

Toda mujer embarazada que presente dos o más de los siguientes signos o síntomas: fiebre, exantema, conjuntivitis (no purulenta), cefalea, mialgias, artralgias o dolor retroocular, edema periarticular, prurito y [en la] que se identifique alguna asociación epidemiológica como:

- Presencia del vector *Aedes aegypti* o *Aedes albopictus*, o
- Antecedente de visita o residencia en áreas de transmisión en las dos semanas previas al inicio del cuadro clínico, o
- Existencia de casos confirmados en la localidad.

- Tenga antecedente de contacto sexual sin protección en las dos semanas previas a la aparición de los síntomas, con una persona que en las ocho semanas previas al contacto sexual tenga antecedente de residencia o viaje a un área con transmisión local del ZIKV o con presencia de vectores.¹³

De acuerdo con lo anterior se puede concluir que la infección por virus Zika no siempre es un síndrome febril agudo, lo cual le confiere el calificativo de cuadro atípico, Zika atípico. Incluso algunos autores han propuesto que se cambie el nombre de *fiebre por Zika* por el de *enfermedad por virus Zika*, en la que las principales manifestaciones para sospechar que existe la presencia de esta enfermedad actualmente serían la conjuntivitis no purulenta y el exantema maculopapular⁴ como criterios mayores, acompañados de mialgias, artralgias, cefalea y dolor retroorbitario como

criterios menores, por lo que ante estas evidencias se debería modificar la definición operacional de caso sospechoso.¹⁴

Hay que tomar en consideración que dada la dificultad de acceder a una serología confirmatoria, estos criterios deben ser suficientes para realizar un diagnóstico clínico e instaurar un tratamiento oportuno, a partir de identificar cuadros severos (predominio de cefalea, obnubilación, desorientación, etcétera), que podrían condicionar afectación neurológica aguda grave (enfermedad de Guillain-Barré); además, siempre se debe tratar de obtener la confirmación serológica para tener un registro adecuado de casos.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Del Carpio-Orantes L. Arbovirus emergentes en México: chikunguña y zika, *Rev Med Inst Mex Seg Soc*. 2016;54(3):278-9.
2. Del Carpio-Orantes L. Dengue for apparatus and systems. *MEDtube Science*. 2015;3(3):21-4.
3. Wiwanitkit S, Wiwanitkit V. Afebrile dengue: An easily forgotten manifestation. *Ann Trop Med Public Health*. 2013;6(6):686.
4. Lineamientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica y Diagnóstico por Laboratorio de Infección por Virus Zika. México: Secretaría de Salud; 2016. Versión 3.0. Disponible en https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/207354/lineamientos_ve_y_lab_virus_zika.pdf
5. Lineamientos para la vigilancia epidemiológica de dengue por laboratorio. México: Secretaría de Salud; 2015. Disponible en https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/23789/Lineamientos_para_la_vigilancia_epidemiologica_de_dengue.pdf
6. Lineamientos para la Vigilancia Epidemiológica y Diagnóstico por Laboratorio de Fiebre Chikungunya. México: Secretaría de Salud; 2014. Versión 2.0. Disponible en https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/220404/Lineamientos_ve_y_lab_virus_fiebre_Chikungunya.pdf
7. Guerbois M, Fernandez-Salas I, Azar SR, Danis-Lozano R, Alpuche-Aranda CM, Leal G, et al. Outbreak of Zika virus infection, Chiapas State, Mexico, 2015, and first confirmed transmission by *Aedes aegypti* mosquitoes in the Americas. *J Infect Dis*. 2016;214(9):1349-56.
8. Kutsuna S, Kato Y, Takasaki T, Moi M, Kotaki A, Uemura H, et al. Two cases of Zika fever imported from French Polynesia to Japan, December 2013 to January 2014. *Euro Surveill*. 2014;19(4):20683
9. Goorhuis A. Zika virus - Netherlands ex Suriname. International Society for Infectious Diseases. ProMED-mail post; December 13, 2015. Disponible en <http://www.promedmail.org/post/20151213.3858300>
10. Pacheco O, Beltrán M, Nelson CA, Valencia D, Tolosa N, Farr SL, et al. Zika Virus Disease in Colombia - Preliminary Report. *NEJM* 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1604037.
11. Waddell LA, Greig JD. Scoping Review of the Zika Virus Literature. *PLoS One* 2016;11(5):e0156376. doi: 10.1371/journal.pone.0156376
12. Wiwanitkit S, Wiwanitkit V. Afebrile, asymptomatic and non-thrombocytopenic Zika virus infection: Don't miss it! *Asian Pac J Trop Med*. 2016;9(5):513.
13. Manual de procedimientos estandarizados para la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmitidas por vectores. México: Secretaría de Salud; 2017. Disponible en http://187.191.75.115/gobmx/salud/documentos/manuales/36_Manual_ETV.pdf
14. Ginier M, Neumayr A, Günther S, Schmidt-Chanasit J, Blum J. Zika without symptoms in returning travellers: What are the implications? *Travel Med Infect Dis*. 2016 Jan-Feb;14(1):16-20. doi: 10.1016/j.tmaid.2016.01.008

Cómo citar este artículo:

Del Carpio-Orantes L, González-Clemente MC. Zika, ¿enfermedad afebril? *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2018;56(3):305-8.