

VIRUS ZIKA: CLÍNICA Y TRATAMIENTO, LA VIRGINIA 2016

Carmen Luisa Betancur Pulgarín¹(orcid.org/0000-0003-3977-222x), **Jorge Mario Estrada Álvarez**², **Juan Daniel Castrillón Spitia**³ (orcid.org/0000-0002-6105-4569)

¹Magister en enfermería, especialista en Epidemiología, especialista en docencia universitaria, enfermera, docente asociada Fundación Universitaria del Área andina, Pereira, Centro de Posgrados, cbetancur@areandina.edu.co.

²Lic. En Matemáticas. MSc Epidemiología
Docente asociado Centro de Posgrados en Salud Fundación universitaria del Área Andina, jestrada@areandina.edu.co.

³Estudiante de epidemiología, docente Fundación Universitaria Autónoma de las Américas, Grupo de Investigación ZIPA (Zona de Investigaciones Posgrados Andina), Médico. juandanielutp@gmail.com. 3108483523.

www.areandina.edu.co

Resumen

Introducción: La infección por virus Zika es una enfermedad nueva en Colombia, con un pico epidemiológico importante. El tratamiento se basa en el manejo de los síntomas. Se le asocian complicaciones neurológicas y gestacionales.

Objetivo: Identificar las principales manifestaciones clínicas, sociodemográficas y tratamiento realizado en los pacientes con enfermedad por virus Zika en La Virginia, Risaralda, Colombia, 2016.

Materiales y métodos: Estudio de corte transversal en pacientes con diagnóstico de Zika virus entre el 1 de enero al 25 de Julio de 2016, asistentes a consulta al Hospital San Pedro y San pablo de La Virginia, Risaralda. Se tuvo en cuenta toda la población en el periodo de estudio. Se incluyeron variables sociodemográficas, clínicas, farmacológicas, de comedicación y resultados adversos clínicos y paraclínicos asociados a la infección. Se obtuvo la información a partir de la historia clínica. Se realizó estadística descriptiva, X² para variables categóricas y análisis multivariado a través del programa Epiinfo 7.1.

Resultados: 254 pacientes confirmados con Zika durante el periodo de estudio. Fue más frecuente el sexo femenino (68,5%). El 90,9% de la población recibió tratamiento con acetaminofén. La comedicación más frecuente fue el uso de antihistamínicos (31,9%). El análisis multivariado mostró que ser mujer, estar en periodo de gestación y tener manejo intrahospitalario se asoció con alteraciones clínicas y paraclínicas.

Conclusión: Se presentaron pacientes con manejo farmacológico no recomendado como Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs) y corticoides que pueden conducir a sangrados en pacientes con infección por virus Zika.

Palabras clave: Virus Zika, Microcefalia, Acetaminofén, Síndrome de Guillain-Barré, Epidemiología. (fuente DeSH).

Abstract

Introduction: Zika virus infection is a new disease in Colombia, which generated an important epidemiological expansion. Treatment is based on the management of symptoms. It is associated with neurological and gestational complications.

Objective: To identify the main clinical, sociodemographic and treatment manifestations in patients with Zika virus disease in La Virginia, Risaralda, Colombia, 2016.

Materials and methods: Cross-sectional study in patients with a diagnosis of Zika virus between January 1 and July 25, 2016, who attended a consultation at the Hospital San Pedro and San Pablo, La Virginia, Risaralda. The entire population was taken into account during the study period. Sociodemographic, clinical, pharmacological, comedication, and clinical and paraclinic adverse events associated with the infection were included. Information was obtained from the medical record. We performed descriptive statistics, X² for categorical variables and multivariate analysis through the Epiinfo 7.1 program.

Results: 254 patients were confirmed with Zika during the study period. The female sex was more frequent (68.5%). 90.9% of the population received treatment with acetaminophen. The most common comedication was the use of antihistamines (31.9%). In the multivariate analysis, it was found that being a woman, being in the gestation period and having an in-hospital management was associated with clinical and paraclinical alterations.

Conclusion: Patients with pharmacological management not recommended as Non-steroidal Anti-Inflammatory Agents (NSAIDs) and corticosteroids that may lead to bleeding in patients with Zika virus infection were presented.

Key words: Zika virus, Microcephaly, Acetaminophen, Guillain-Barré syndrome, Epidemiology. (DeSH source).

Introducción

El Virus Zika es un Arbovirus del género Flavivirus de la familia Flaviviridae, el cual fue detectado por primera vez en 1947 en Uganda, en el continente africano, en monos Rhesus en la selva Zika, con una posterior distribución hacia Egipto, este de África, Nigeria, India, Tailandia, Vietnam, Filipinas, entre otros (1,2). Continuó extendiéndose hacia el este de África a través del Océano Pacífico y llegó a Brasil y Chile en América del sur (3,4).

En Colombia el primer reporte registrado como sospechoso de Zika, fue el 22 de septiembre de 2015 en el municipio de Turbaco en el departamento de Bolívar, con un posterior aumento exponencial, registrando 341 casos confirmados en la semana epidemiológica 43 de 2015, distribuidos en 36 regiones encabezadas por Bolívar con 81 casos (5). El boletín epidemiológico del Instituto Nacional de Salud (INS) de Colombia de la semana 24 del 2016, muestra cómo la pandemia se convirtió en un problema de salud pública, con una notificación de 8500 casos confirmados y 86446 sospechosos por clínica, de los cuales más del 70% procede de 502 municipios donde se ha confirmado por laboratorio (6).

El cuadro clínico de la infección por Zika abarca de 2 a 7 días de manifestaciones clínicas que incluyen fiebre, conjuntivitis no purulenta, cefalea, febrícula (menor de 38,5°C), mialgias y artralgias de intensidad leve, rash o exantema maculopapular con o sin prurito, edema en miembros inferiores y menos frecuentemente dolor retro orbital, anorexia, emesis, diarrea o dolor abdominal; la fiebre suele durar un par de días, y se acompaña de exantema desde el primer o el segundo día. Sin embargo, la infección suele ser asintomática y auto limitada hasta en un 80% de los sujetos (7,8). De la misma manera pueden presentarse formas complicadas y raras como las encontradas en maternas, complicaciones neurológicas y uveítis (9).

El adecuado tratamiento del virus Zika abarca tanto el manejo sindromático como el de sus complicaciones, razón por la cual, es de suma importancia entender su ciclo virológico (10,11). Actualmente su enfoque terapéutico es sintomático, usando medicamentos como analgésicos y antipiréticos; últimamente se han intentado involucrar a este manejo el uso de antirretrovirales que han demostrado eficacia frente a la detención del ciclo del virus dengue, debido a su similitud frente al virus Zika, pero todavía no se ha comprobado su eficacia en este último (12,13).

Dentro del tratamiento está involucrada la prevención de complicaciones como la transmisión vertical de madre a hijo para evitar repercusiones en el neurodesarrollo. Un estudio desarrollado en Nueva York (14) demostró que receptores como AXL

R428 es la principal puerta de entrada al tejido neural del virus, así como el TIM1 usado por este para infectar células placentarias (15). Según el INS de Colombia una persona con sospecha clínica de infección por virus Zika debe recibir manejo clínico y de soporte, incluyendo una adecuada hidratación y reposo, además de evitar los antiinflamatorios no esteroideos y ácido acetilsalicílico debido al riesgo de que se confunda con un cuadro de dengue y así poder evitar el riesgo de sangrado, dicho lo anterior el único medicamento recomendado y confiable es el uso de acetaminofén (16).

Actualmente en Colombia, se cuenta con limitada información frente al comportamiento, características clínicas, tratamiento y variables asociadas al impacto de esta enfermedad en la población general y en las gestantes diagnosticadas con infección por Zika (15). Es importante reconocer que la transmisión se encuentra directamente relacionada con los cambios climáticos, la altura sobre el nivel del mar y los distintos factores de riesgo existentes en las zonas endémicas, lo que predispone a la presentación y al aumento de casos en la población en general (16). Por lo anterior se plantea realizar un estudio donde se describan las características clínicas, el tratamiento y los resultados adversos clínicos y paraclínicos en los pacientes diagnosticados con la enfermedad por virus Zika en el hospital San Pedro y San Pablo de La Virginia, Risaralda del primero de enero al 25 de julio del año 2016.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal, en una población de 254 pacientes con infección por Zika virus quienes fueron diagnosticados inicialmente por clínica y confirmados a través de RT-PCR entre el 1 de enero al 25 de julio de 2016 (declaratoria del final de la epidemia por parte del INS), afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) y quienes asistieron a consulta al Hospital San Pedro y San pablo de La Virginia, Risaralda, Colombia.

Para realizar este trabajo no se requirió calcular número de muestra, ya que se analizó el 100 % de los casos notificados en el periodo de estudio. Las unidades de análisis fueron los pacientes en el periodo de estudio con diagnóstico confirmado de infección por Zika virus.

Se construyó una base de datos a partir de las historias clínicas de los pacientes objeto de estudio, las cuales se obtuvieron con la ayuda del departamento de sistemas y epidemiología del hospital a través de los códigos CIE10 para Zika y las fichas de reporte epidemiológico del Sistema Nacional de Vigilancia en Salud

Pública (SIVIGILA) para el diagnóstico de ZIKA. Los datos fueron digitados en un instrumento diseñado en el programa Epiinfo 7.1 para Windows, en el cual se recolectaron los datos, previo consentimiento por parte del hospital, obteniendo las siguientes variables:

1. Sociodemográficas: sexo, edad, estado civil, origen, afiliación al sistema general de seguridad social en salud, fumador, gestantes y servicio al que consultó (urgencias o consulta externa).
2. Clínicas: Hipotiroidismo, hipertiroidismo, obesidad, hipertensión, diabetes, Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), asma, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), cáncer, enfermedad coronaria, epilepsia, alérgico, gastritis, Chikungunya, depresión y malaria.
3. Paraclínicas: Hemograma, PCR, PCR RT para Zika y parcial de orina.
4. Farmacológicas: Acetaminofén, Loratadina, sales de rehidratación, corticoides, beclometasona, betametasona, dexametasona, Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs), diclofenaco y naproxeno.
5. Comedicación: Opioides, antibióticos, antieméticos, antiulcerosos, hipoglicemiantes, anticoagulantes, broncodilatadores, antidepressivos, suplementos vitamínicos, anti-hipertensivos, otros antihistamínicos y anestésicos tópicos.
6. Se identificaron los principales resultados adversos clínicos y paraclínicos de la población a estudio: Anemia, leucopenia o leucocitosis, neutrofilia, neutropenia, linfocitosis, linfopenia, trombocitopenia, resultados adversos gestacionales o fetales/neonatales y remisión a tercer nivel.

Los criterios de inclusión utilizados para este estudio fueron pacientes mayores de 18 años, atendidos en el hospital San Pedro y San Pablo de La Virginia con diagnóstico de Zika entre el 1 de enero y el 25 de julio de 2016. De la misma manera, todos los pacientes menores de 18 años, y aquellos mayores de 18 años atendidos en el mismo centro hospitalario, sin diagnóstico confirmado clínicamente por RT-PCR entre el 1 de enero al 25 de julio de 2015 fueron los criterios de eliminación de la población.

Para el análisis de los datos, se utilizó el programa Epiinfo 7.1 para Windows. Se establecieron frecuencias y proporciones. Se empleó estadística descriptiva como promedio, desviación estándar, valores mínimos y máximos, intervalos de confianza para variables continuas y porcentajes para variables categóricas.

Se realizaron pruebas X² para la comparación de variables categóricas; se incluyeron los valores de P, los OR y los intervalos de confianza. Se aplicó un modelo de regresión logística binaria usando como variable dependiente los

resultados clínicos y paraclínicos adversos relacionados con la infección por virus Zika y como variables independientes aquellas que se asociaron de manera estadísticamente significativa en los análisis bivariados; se definió un valor de 0.15 en la prueba Hosmer Lemeshow para aceptar el modelo explicativo. Se determinó como nivel de significancia estadística una P menor de 0.05, no se usó el criterio de Hosmer Lemeshow.

Los resultados de este proyecto de investigación son presentados en gráficas, cuadros y tablas, los cuales fueron creados en el software Excel 2016 para Windows.

A través del análisis de toda la población y en quienes se confirmó el diagnóstico en el periodo de estudio, se abordó la reducción de sesgos de selección. Frente al sesgo de información y de confusión se estableció una P menor de 0,05 siendo más estrictos que el criterio de Hosmer Lemeshow para reducir la sobreestimación de los resultados y se usó un análisis apropiado para variables categóricas.

Respecto a las consideraciones bioéticas, este estudio es una “investigación sin riesgo”, según la resolución No. 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, que establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, respetando los principios éticos de beneficencia, no maleficencia y confidencialidad de la Declaración de Helsinki. Adicionalmente para el desarrollo del presente trabajo de investigación se contó con la aprobación institucional.

Los resultados de esta investigación son considerados confidenciales, pero pueden ser divulgados en comunicación científica sin identificación de los pacientes, garantizando así la privacidad de la misma y además la información recolectada será objeto de uso único para este estudio.

Este trabajo cumplió con la legislación ambiental y las normas ambientales vigentes a nivel nacional e internacional, se utilizó principalmente medio magnético para el manejo de información, se realizó el mínimo uso de papel durante la ejecución del proyecto.

La población beneficiada es toda aquella en riesgo de padecer Zika virus en el territorio colombiano, las instituciones públicas y privadas que hacen uso de la información producida en este trabajo, los grupos de trabajo con futuras investigaciones sobre el tema, la Fundación Universitaria del Área Andina y los investigadores quienes tienen la responsabilidad social de difundir el conocimiento en la comunidad científica y aprovechar los hallazgos para mejorar el manejo de los pacientes.

Resultados

Se obtuvieron 254 pacientes confirmados con Zika durante el periodo de estudio. El sexo femenino presentó una mayor frecuencia; la edad media fue de 29,4 años (DE:18,1). Las principales características sociodemográficas y clínicas se describen en el Cuadro 1.

Las comorbilidades más frecuentemente asociadas a la infección por virus Zika fueron la hipertensión (8,7%) seguido de pacientes con alergias (8,7%) como se expone en la Cuadro 1.

Cuadro 1. Características clínicas y sociodemográficas de los pacientes con infección por virus Zika en La Virginia, Risaralda, 2016.

| Variables | n | % |
|---------------------------------------|---------------------|-----------|
| Sociodemográficas | | |
| Sexo (Mujer/Hombre) | 174/80 | 68,5/31,5 |
| Edad (Media/DE/IC95%) | 29,4/18,1/27,3-31,7 | |
| Edad (<5 años/ >60 años) | 18/19 | 7,1/7,5 |
| Estado civil (Soltero/otros) | 188/66 | 74,0/26,0 |
| Origen (Urbano/rural) | 214/40 | 84,3/15,7 |
| SGSSS (Subsidiado/otros) | 238/16 | 93,7/6,3 |
| Gestante (Si/No) | 52/202 | 20,5/79,5 |
| Servicio (urgencias/consulta externa) | 99/155 | 39,0/61,0 |
| Comorbilidades | | |
| Hipertensión (Si/No) | 22/232 | 8,7/91,3 |
| Alérgico (Si/No) | 22/232 | 8,7/91,3 |
| Obesidad (Si/No) | 21/233 | 8,3/91,7 |
| Diabetes (Si/No) | 16/238 | 6,3/93,7 |
| Asma (Si/No) | 16/238 | 6,3/93,7 |
| Fumador (Si/No) | 12/242 | 4,7/95,3 |
| Gastritis (Si/No) | 10/244 | 3,9/96,1 |
| Cáncer (Si/No) | 7/247 | 2,8/97,2 |
| Hipotiroidismo (Si/No) | 6/248 | 2,4/97,6 |
| Depresión (Si/No) | 6/248 | 2,4/97,6 |
| EPOC (Si/No) | 4/250 | 1,6 /98,4 |
| Chikungunya (Si/No) | 4/250 | 1,6/98,4 |
| Enfermedad coronaria (Si/No) | 3/251 | 1,2/98,8 |
| Malaria (Si/No) | 3/251 | 1,2/98,1 |
| Epilepsia (Si/No) | 2/252 | 0,8/99,2 |
| Hipertiroidismo (Si/No) | 1/253 | 0,4/99,6 |

| | | |
|-----------------------------|---------|-----------|
| HIV(Si/No) | 1/253 | 0,4/99,6 |
| Laboratorio | | |
| Hemograma (Si/No) | 190/64 | 74,8/25,2 |
| PCR para Zika (Si/No) | 123/131 | 48,4/51,6 |
| Proteína C Reactiva (Si/No) | 53/201 | 20,9/79,1 |
| Parcial de orina (Si/No) | 36/218 | 14,2/85,8 |

Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron el rash seguido de prurito; las principales manifestaciones clínicas se presentan en el Cuadro 2.

Cuadro 2. Manifestaciones clínicas de pacientes con Zika en La Virginia, Risaralda, 2016.

| Variables | n | % |
|-----------------------------|----------|-----------|
| Rash (Si/No) | 206/48 | 81,1/18,9 |
| Prurito (Si/No) | 142/112 | 55,9/44,1 |
| Artralgias (Si/No) | 100/154 | 39,4/60,6 |
| Cefalea (Si/No) | 97/157 | 38,2/61,8 |
| Ojos Rojos (Si/No) | 96/158 | 37,8/62,2 |
| Astenia (Si/No) | 85/169 | 33,5/66,5 |
| Mialgias (Si/No) | 55/199 | 21,7/78,3 |
| Dolor Retro ocular (Si/No) | 39/215 | 15,4/84,6 |
| Diarrea (Si/No) | 33/221 | 13,8/87 |
| Taquipnea (Si/No) | 29/225 | 11,4/88,6 |
| Dolor abdominal (Si/No) | 19/235 | 7,5/92,5 |
| Taquicardia (Si/No) | 17/237 | 6,7/93,3 |
| Edema(Si/No) | 17/237 | 6,7/93,3 |
| Fiebre (Si/No) | 10/244 | 3,9/96,1 |
| Emesis (Si/No) | 10/244 | 3,9/96,1 |
| Hipotensión (Si/No) | 9/245 | 3,5/96,5 |
| Sangrados (Si/No) | 7/247 | 2,8/97,2 |
| Adenopatías (Si/No) | 4/250 | 1,6/98,4 |
| Déficit neurológico (Si/No) | 2/252 | 0,8/99,2 |
| Rinorrea (Si/No) | 2/252 | 0,8/99,2 |
| Deshidratación (Si/No) | 1/253 | 0,4/99,6 |

Se presentó una media de la frecuencia cardiaca de 82,2 latidos por minuto (IC95%: 80,3-83,76). En cuanto a la frecuencia respiratoria, temperatura, presión arterial sistólica y presión arterial diastólica se encontró una media de 19,33 (IC95%: 18,92-19,81), 36,19 (IC95%: 36,09-36,30), 115,48 (IC95%: 112,39-118,61) y 71,20

(IC95%: 112,39-118,61) respectivamente.

Adicionalmente se reportó una media de 4833,33 leucocitos por milímetro cúbico (IC95%: 4699,00-50000,00) en los pacientes del estudio. En cuanto a la hemoglobina, el hematocrito, y plaquetas se encontró una media de 12,33 (IC95%: 12,00-13,00), 37,33 (IC95%:36,00-40,00), y 286312,9 (IC95%: 198000,0-303000,00) respectivamente.

Tratamiento farmacológico

Con respecto al manejo farmacológico, se encontró un uso frecuente de acetaminofén. También se reportó el uso de corticoides y AINEs en el 3,5% y 0,7% de los pacientes respectivamente. Las principales prescripciones de fármacos usados en el tratamiento de los pacientes por parte del médico tratante se describen en el Cuadro 3.

Cuadro 3. Medicamentos prescritos para el tratamiento de los pacientes con infección por virus Zika en La Virginia, Risaralda, 2016.

| Nombre | Presentación | Concentración | n | Vía de administración | Prescripción diaria (media) | IC 95% | Días de duración (media) | IC 95% |
|------------------------|-------------------------|---------------|-----|-----------------------|-----------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|
| | | | | | | (Inferior/Superior) | | (Inferior/Superior) |
| Acetaminofén | Frasco | 150mg/5mm | 28 | Oral | 3,78 | 3,70/3,86 | 4,14 | 3,84/4,41 |
| | Tableta | 500 mg | 203 | Oral | | | | |
| Loratadina | Frasco | 5mg/ml | 8 | Oral | 1,04 | 1,01/1,09 | 5,67 | 5,06/6,43 |
| | Tableta | 10 mg | 102 | Oral | | | | |
| Sales de rehidratación | Polvo para reconstituir | Fórmula OMS | 166 | Oral | 1,23 | 1,16/1,29 | 3,45 | 3,28/3,64 |
| Corticoides | | | | | 2,33 | 2,00/3,00 | 22,33 | 7,00/30,00 |
| Dexametasona | Ampolla | 4 mg | 2 | Endovenosa | | | | |
| Betametasona | Crema | 0,05% | 1 | Tópico | | | | |
| Beclometasona | Inhalado | 250 µg | 6 | Inhalado | | | | |
| AINEs | | | | | 2,5 | 2,00/3,00 | 2,5 | 2,00/3,00 |
| Diclofenaco | Ampolla | 75 mg | 1 | Intramuscular | 1 | | 3 | |
| Naproxeno | Tableta | 250 mg | 1 | Oral | 3 | | 3 | |

Se encontró que 146 pacientes usaban solo un medicamento como comedicación seguido de 14 pacientes que usaban dos medicamentos comedificados (5,5%); El uso de tres o más medicamentos comedificados se presentó en 2 casos (0,8%). El

36,2% de los pacientes no presentaron comedificación.

Adicionalmente 84 pacientes usaban antihistamínicos previo a la consulta (31,9%), siendo los más frecuentes; seguidos de los opioides con 21 pacientes (8,3%). Además, se encontraron 17 pacientes con uso de antibióticos (6,7%), antieméticos en 16 casos (6,3%), vitaminas en 14 pacientes (5,5%) y 13 pacientes antiulcerosos (5,1%). También 59 pacientes usaban otros medicamentos comedificados (16,3%).

Resultados clínicos y paraclínicos adversos

Dentro de las variables asociadas con resultados clínicos y paraclínicos adversos, las alteraciones del cuadro hemático fueron las más frecuentes, siendo la anemia el hallazgo más común (18,5%). Los principales hallazgos clínicos y paraclínicos adversos de la población se describen en el Cuadro 4.

Cuadro 4. Resultados adversos clínicos y paraclínicos en los pacientes con Zika en La Virginia, Risaralda, 2016.

| Variable | n | % |
|--------------------------------|----|------|
| Anemia | 47 | 18,5 |
| Leucopenia | 17 | 6,7 |
| Neutrofilia | 11 | 4,7 |
| Leucocitosis | 9 | 3,6 |
| Neutropenia | 8 | 3,1 |
| Guillain-Barré | 2 | 0,8 |
| Parto Prematuro | 3 | 0,8 |
| Bajo Peso al nacer | 2 | 0,8 |
| Sufrimiento fetal | 1 | 0,4 |
| Amenaza de Aborto | 2 | 0,8 |
| Aborto | 1 | 0,4 |
| Microcefalia | 1 | 0,4 |
| Neumonía | 1 | 0,4 |
| Preclamsia | 3 | 1,2 |
| Ruptura prematura de membranas | 2 | 0,8 |
| Otras | 5 | 2,4 |
| Trombocitopenia | 0 | 0,0 |
| Ninguna complicación | 13 | 54,2 |
| Total | 9 | 100 |
| | 25 | 4 |

| | | |
|-------------------------|-----|-----|
| Remisión a tercer nivel | 8,0 | 3,2 |
|-------------------------|-----|-----|

Análisis bivariado

A través del OR no ajustado, mediante el análisis X^2 se encontró que el sexo femenino, la gestación, servicio de atención a urgencias, gastritis y hospitalización se asociaron con un aumento de riesgo de presentar resultados adversos clínicos y paraclínicos, como se expone en el Cuadro 5.

Las variables que presentaron asociación con disminución del riesgo de presentar resultados adversos clínicos y paraclínicos fueron la conjuntivitis y el dolor retroocular (ver Cuadro 5).

Cuadro 5. Análisis no ajustado de las variables asociadas con los resultados adversos clínicos y paraclínicos en los pacientes con Zika en La Virginia Risaralda, 2016.

| Variable | Alteraciones clínicas y/o en paraclínicos % (n) | Sin alteraciones clínicas y/o en paraclínicos % (n) | OR | IC 95% | | P |
|-----------------------------|---|---|--------|----------|----------|-------|
| | | | | Inferior | Superior | |
| Sexo | | | | | | |
| Femenino | 39 (68) | 61 (106) | 5,061 | 2,373 | 10,793 | 0,000 |
| Masculino (referencia) | 11 (9) | 89 (71) | | | | |
| Servicio de atención | | | | | | |
| Urgencias (referencia) | 52 (51) | 48 (49) | 5,272 | 2,961 | 9,387 | 0,000 |
| Consulta externa | 17 (26) | 83 (129) | | | | |
| Gestantes | | | | | | |
| Si (referencia) | 81 (42) | 19 (10) | 20,040 | 9,187 | 43,716 | 0,000 |
| No | 17 (35) | 83 (167) | | | | |
| Gastritis | | | | | | |
| Si (referencia) | 80 (8) | 20 (2) | 10,145 | 2,101 | 48,975 | 0,000 |
| No | 28 (69) | 72 (175) | | | | |
| Conjuntivitis | | | | | | |
| Si (referencia) | 18 (17) | 82 (79) | 0,351 | 0,190 | 0,650 | 0,001 |
| No | 38 (60) | 62 (98) | | | | |
| Dolor retroocular | | | | | | |
| Si (referencia) | 15 (6) | 85 (33) | 0,369 | 0,148 | 0,921 | 0,027 |
| No | 33 (71) | 67 (144) | | | | |
| Hospitalización | | | | | | |

| | | | | | | |
|--------------------|---------|----------|-------|-------|--------|-------|
| Si (referencia) | 69 (18) | 31 (8) | 6,445 | 2,663 | 15,600 | 0,000 |
| No | 26 (59) | 74 (169) | | | | |

Análisis multivariado

Mediante regresión logística binaria se encontró que ser mujer (P:0,045; OR: 2,410 IC95%: 1,018-5,703), estar en embarazo (P:0,000; OR:11,077 IC95%: 4,329-27,938) y haber estado hospitalizados (P:0,006; OR:4,910 IC95%: 1,578-15,280) se asociaron con una mayor probabilidad de tener complicaciones clínicas y en paraclínicos.

Discusión

El presente estudio permitió identificar las principales manifestaciones clínicas, sociodemográficas y tratamiento realizado en los pacientes con enfermedad por virus Zika en La Virginia, Risaralda, en el 2016. Los Hallazgos muestran una mayor frecuencia en el sexo femenino (68,5%), datos similares a los encontrados en otros estudios realizados en Colombia y Brasil (17,18,19).

En el presente estudio se encontró una edad media de 29,4 años tanto para mujeres como para hombres, lo que corresponde a una característica común encontrada en otros estudios. Vargas y colaboradores en un reporte de series de casos de gestantes con neonatos que presentaron microcefalia, realizado en el estado de Pernambuco en Brasil, encontraron una edad media de 25 años (rango:16 a 41 años) (20). Así mismo en Río de Janeiro en un estudio descriptivo con características similares al presente estudio, se encontró una edad media de 37 años (rango: 9 a 60 años) (19), lo que indica que la infección por virus Zika presenta una mayor frecuencia entre la segunda y tercera década de la vida.

Paz-Bailey y colaboradores, encontraron que el síntoma más común en una población en la que estudiaban la persistencia del Zika en fluidos corporales, fue el rash (93,8%), seguido del prurito (80,7%) además de la fiebre (78,8%) (18). Brasil y colaboradores, reportaron rash (97%), prurito (79%), postración (73%), cefalea (66%) y artralgia (63%) con o sin edema asociado como los síntomas más frecuentes (19), datos similares a los encontrados en el presente estudio en los que el Rash (81,1%), el prurito (55,9%) las artralgias (39,4%) la cefalea (38,2%) y los ojos rojos (37,8%) fueron los síntomas más comunes.

La fiebre no se observó en la mayoría de los pacientes en este estudio (3,9%). Al igual que en estudio descriptivo en Brasil en el que solo el 36% de los pacientes presentaron fiebre, la cual no duró más de un día y fue limitada a la aparición de un pico febril único en el primer día de la enfermedad (19). Sin embargo, la presencia de fiebre fue más frecuentemente presentada en las gestantes en las que hubo

resultados adversos en los neonatos (20), lo que corresponde un punto de interés para futuras investigaciones.

Se encontró que la anemia fue la alteración más común en el hemograma del presente estudio. Sin embargo, esta no mostró ninguna relación con alteraciones clínicas; Arzuza-Ortega y colaboradores, documentaron un caso de muerte en una paciente con antecedente de enfermedad por células falciformes quien adquirió infección por virus Zika (21) lo cual indica que aún hace falta evidencia que presente factores de riesgo asociados a los resultados en el hemograma.

Brasil P y colaboradores, reportaron una media de leucocitos de 4.590 células/mm³ (rango: 2.240 a 11.570 células/mm³), el recuento mediano de plaquetas fue de 201.000 células/mm³ (102.000 a 463.000 células/mm³) y el hematocrito con una media de 41,2% (33,2 a 50,3). % (19), al igual que lo reportado por Paz-Bailey G, donde se encontró 5200 leucocitos/mm³ (rango 2100 a 40,000 células/mm³), una media del conteo de plaquetas de 216,000 células/mm³ (80,000 a 373,000 células/mm³), y una media del hematocrito del 42.2% (30.9% a 51.9%) (18), datos similares a los encontrados en el presente trabajo, los cuales no presentaron relación con los resultados clínicos adversos encontrados en la población. Sin embargo, Boyer y colaboradores realizaron un reporte de casos donde 7 pacientes (5 mujeres/2 hombres) presentaron trombocitopenia grave asociada a infección por virus Zika (22) y Dirlikov y colaboradores presentaron 9 casos de trombocitopenia severa asociada al Zika, de los cuales uno falleció (23). Hace falta evidencia que permita relacionar los resultados del hemograma con alteraciones clínicas.

En un estudio descriptivo realizado en Brasil encontraron que el 54,3% de los pacientes con guillan barre presentaron asociación con la infección del virus Zika (24), y dicha asociación es comúnmente reportada por diferentes autores en el mundo incluido Colombia (25,26,27). En el presente estudio se encontraron 2 casos de guillan barre, diagnóstico realizado por especialistas en medicina interna, sin embargo, el presente estudio no permite confirmar la asociación causal entre los casos de guillan barre y el Zika presentado por los pacientes, debido a que estos fueron remitidos a una institución de tercer nivel una vez realizado el diagnóstico y se desconoce la presencia o ausencia de otras causas de esta patología.

Vargas y colaboradores, reportaron 40 casos de microcefalia asociado a infección por virus Zika, quienes presentaron una media del perímetro cefálico de 29 cm (rango: 23-33) (20), por otro lado, Jaenisch y colaboradores describieron anomalías en el sistema nervioso central en neonatos de gestantes con PCR positivo para Zika virus, sin microcefalia asociada (28). En el presente trabajo entre las 52 maternas en el periodo de estudio, solo se reportó 1 recién nacido con microcefalia; sin

embargo, aún no es clara la relación del virus Zika con el caso de microcefalia, ya que no fue posible encontrar reportes dentro de la historia clínica que descartaron otras causas. Adicionalmente no se puede establecer la frecuencia real de la microcefalia en el estudio, ya que no se realizó un seguimiento hasta el parto de todas las gestantes y solo se incluyeron las complicaciones en los folios reportados en el periodo de estudio. Ya existen publicaciones sobre la relación causal entre la infección por Zika durante la gestación y la microcefalia (29,30).

En una revisión sistemática Passy y colaboradores, describieron que el tratamiento de los pacientes con Zika se dirige hacia el manejo y cuidados para el dolor, fiebre y prurito incluyendo reposo en cama y gran cantidad de ingesta de líquidos para prevenir la deshidratación. Adicionalmente establecen que no se debe prescribir aspirina, AINEs, corticoides u otros fármacos, hasta que se descarte el dengue o trombocitopenia para evitar sangrado. En el presente estudio se encontró uso de AINEs y corticoides en 11 pacientes (4,33%) para el tratamiento de sus síntomas, sin embargo, no se presentó asociación entre el uso de estos fármacos y alteraciones clínicas o paraclínicas en la población (31).

Se presentó como comedicación el uso de antihistamínicos (31,9 %), opioides (8,3%) y antibióticos (6,7 %) previos a la consulta. El presente estudio no permite definir si se usaron como parte del manejo para otra patología o como automedicación para los síntomas de la enfermedad, sin embargo, solo los opioides estarían indicados para el manejo del dolor y los antihistamínicos para el manejo del rash y el prurito; los antibióticos no tienen indicación para la infección por virus Zika. Para nuestro conocimiento es el primer estudio que analiza la comedicación y el tratamiento usado en los pacientes con infección por Zika virus, sin encontrar asociación con alteraciones clínicas o en los paraclínicos.

Entre las limitaciones del presente trabajo cabe anotar que, al consultar los registros clínicos, no permite determinar las razones por las cuales los profesionales de la salud prescribieron medicamentos no recomendados para el manejo de los síntomas de la infección por virus Zika, ni las razones de la comedicación encontrada. Además, la información proviene de adultos de un municipio colombiano, de un hospital de primer nivel y en su mayoría pertenecientes al régimen subsidiado del SGSSS, lo cual solo permite que los resultados sean extrapolados a poblaciones con características similares. Tampoco se obtuvieron los reportes de confirmación de los diagnósticos de Guillian-barré de los hospitales de tercer nivel a los cuales fueron remitidos los pacientes, con lo cual no se puede definir o descartar otras causas de dicho diagnóstico y si estuvieron relacionadas únicamente con la infección por virus Zika; dicha situación también ocurre con las complicaciones materno-fetales.

Nuevas investigaciones deben ser realizadas acerca de la prescripción de medicamentos para el manejo del Zika y la comedición asociada, en otras instituciones de salud, para evaluar la adherencia a las recomendaciones del manejo de esta infección y el impacto de dicho tratamiento tanto en la salud de los pacientes de La Virginia, Risaralda como en el SGSSS.

Conclusión

Las manifestaciones clínicas más frecuentes en los pacientes de estudio fueron el rash, la conjuntivitis y el prurito, las cuales continúan siendo las manifestaciones más reportadas por la literatura. La fiebre no es un síntoma característico de esta patología. Se encontró que la mayoría de pacientes recibieron tratamiento adecuado, sin embargo, en un pequeño número de pacientes se les prescribió AINEs y corticoides a pesar de no ser recomendados en esta población. El grupo de medicamentos más comedidos fueron los antihistamínicos.

Agradecimientos

Al apoyo prestado por parte de la Fundación Universitaria del Área Andina y a los docentes que intervinieron en el proceso de formación en la especialización de Epidemiología.

Conflicto de interés

Los autores del presente trabajo declaran no tener conflicto de interés.

Bibliografía

1. Marrs C, Olson G, Saade G, Hankins G, Wen T, Patel J, et al. Zika Virus and Pregnancy: A Review of the Literature and Clinical Considerations. *Am J Perinatol*. 2016 Jun;33(7):625-39.
2. Rodríguez-Morales A. Aedes: un eficiente vector de viejos y nuevos arbovirus (dengue, chikungunya y zika) en las Américas. *Revista del Cuerpo Médico del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo*. 2015;8(2):50-2
3. Instituto Nacional de Salud. Boletín Epidemiológico semanal. 2016[Consultado: Junio 20 2016] Tomado de: <http://www.ins.gov.co/boletinepidemiologico/Boletn%20Epidemiolgico/2016>

%20Bolet%C3%ADn%20epidemiol%C3%B3gico %20semana%2024.pdf.

4. Rabaan AA, Bazzi AM, Al-Ahmed SH, Al-Ghaith MH, Al-Tawfiq JA. Overview of Zika infection, epidemiology, transmission and control measures. *J Infect Public Health*. 2016. pii: S1876-0341(16)30063-6.
5. Instituto Nacional de Salud. Boletín epidemiológico semanal. 2015. [Sitio web]. [Consultado: marzo de 2016]. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/boletinepidemiologico/Boletn%20Epidemiolgico/2015%20Boletin%20epidemiologico%20semana%2043.pdf>
6. Instituto Nacional de Salud. Boletín Epidemiológico semanal. 2016 [Consultado: Junio 20 2016] Tomado de: <http://www.ins.gov.co/boletinepidemiologico/Boletn%20Epidemiolgico/2016%20Bolet%C3%ADn%20epidemiol%C3%B3gico %20semana%2024.pdf>
7. Carod-Artal FJ. Epidemiología y complicaciones neurológicas de la infección por el virus Zika: un nuevo virus neurotrofo emergente. *Revista de Neurología*. 2016; 62,317-28.
8. Pacheco O, Beltrán M, Nelson CA, Valencia D, Tolosa N, Farr SL, et al. Zika Virus Disease in Colombia - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2016 Jun 15
9. Furtado JM, Espósito DL, Klein TM, Teixeira-Pinto T, da Fonseca BA. Uveitis Associated with Zika Virus Infection. *N Engl J Med*. 2016 Jun 2
10. Singh MV, Weber EA, Singh VB, Stirpe NE, Maggirwar SB. Preventive and therapeutic challenges in combating Zika virus infection: are we getting any closer? *J Neurovirol*. 2017.
11. Petersen LR, Jamieson DJ, Powers AM, Honein MA. Zika Virus. *N Engl J Med*. 2016;374(16):1552-63
12. Sharma A, Lal SK. Zika Virus: Transmission, Detection, Control, and Prevention. *Front Microbiol*. 2017 Feb 3;8:110.
13. Petersen LR, Jamieson DJ, Powers AM, Honein MA. Zika Virus. *N Engl J Med*. 2016;374(16):1552-63.
14. Castellanos JE. Zika, evidencia de la derrota en la batalla contra *Aedes aegypti*. *Biomédica*. 2016; 36(1)5-9.
15. Rodríguez-Morales AJ, Acevedo WF, Villamil-Gómez WE, Escalera-Antezana JP. Aspectos Clínicos y Epidemiológicos de la Infección por Virus Zika: Implicaciones de la Actual Epidemia en Colombia y América Latina. *Hechos Microbiológicos*. 2016, 5(2)92-105.
16. Instituto Nacional de Salud. Protocolo de vigilancia en salud pública enfermedad por virus Zika. 2016. [Consultado: Junio 2016]. Tomado de: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/sivigila/Protocolos%20SIVIGILA/PRO%20Zika.pdf>
17. Pacheco O, Beltrán M, Nelson CA, Valencia D, Tolosa N, Farr SL, et al. Zika

- Virus Disease in Colombia - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2016 Jun 15.
18. Paz-Bailey G, Rosenberg ES, Doyle K, Munoz-Jordan J, Santiago GA, Klein L, Perez-Padilla J, Medina FA, Waterman SH, Gubern CG, Alvarado LI, Sharp TM. Persistence of Zika Virus in Body Fluids - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2017 Feb 14
 19. Brasil P, Calvet GA, Siqueira AM, Wakimoto M, de Sequeira PC, Nobre A, et al. Zika Virus Outbreak in Rio de Janeiro, Brazil: Clinical Characterization, Epidemiological and Virological Aspects. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016 Apr 12;10(4):e0004636
 20. Vargas A, Saad E, Dimech GS, Santos RH, Sivini MA, Albuquerque LC, et al. Characteristics of the first cases of microcephaly possibly related to Zika virus reported in the Metropolitan Region of Recife, Pernambuco State, Brazil. *Epidemiol Serv Saude*. 2016 Oct-Dec;25(4)
 21. Arzuza-Ortega L, Polo A, Pérez-Tatis G, López-García H, Parra E, Pardo-Herrera LC, Rico-Turca AM, Villamil-Gómez W, Rodríguez-Morales AJ. Fatal Sickle Cell Disease and Zika Virus Infection in Girl from Colombia. *Emerg Infect Dis*. 2016 May;22(5):925-7
 22. Boyer Chammard TH, Schepers K, Breurec S, Messiaen T, Destrem AL, Mahevas M, Soullou A, Janaud L, Curlier E, Herrmann-Storck C, Hoen B. Severe Thrombocytopenia after Zika Virus Infection, Guadeloupe, 2016. *Emerg Infect Dis*. 2017 Apr 15;23(4)
 23. Dirlikov E, Ryff KR, Torres-Aponte J, Thomas DL, Perez-Padilla J, Munoz-Jordan J, et al. Update: Ongoing Zika Virus Transmission - Puerto Rico, November 1, 2015-April 14, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016 May 6;65(17):451-5
 24. Malta JM, Vargas A, Leite PL, Percio J, Coelho GE, Ferraro AH, et al. . Guillain-Barré syndrome and other neurological manifestations possibly related to Zika virus infection in municipalities from Bahia, Brazil, 2015. *Epidemiol Serv Saude*. 2017 Jan-Mar;26(1):9-18.
 25. Krauer F, Riesen M, Reveiz L, Oladapo OT, Martínez-Vega R, Porgo TV, et al. WHO Zika Causality Working Group. Zika Virus Infection as a Cause of Congenital Brain Abnormalities and Guillain-Barré Syndrome: Systematic Review. *PLoS Med*. 2017 Jan 3;14(1):e1002203
 26. Langerak T, Yang H, Baptista M, Doornekamp L, Kerkman T, Codrington J, et al. Zika Virus Infection and Guillain-Barré Syndrome in Three Patients from Suriname. *Front Neurol*. 2016. 22;7:233.
 27. Parra B, Lizarazo J, Jiménez-Arango JA, Zea-Vera AF, González-Manrique G, Vargas J, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with Zika Virus Infection in Colombia. *N Engl J Med*. 2016 Oct 20;375(16):1513-1523. PubMed PMID:27705091.

28. Jaenisch T, Rosenberger KD, Brito C, Brady O, Brasil P, Marques ET. Risk of microcephaly after Zika virus infection in Brazil, 2015 to 2016. *Bull World Health Organ.* 2017 Mar 1;95(3):191-198.
29. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika Virus and Birth Defects--Reviewing the Evidence for Causality. *N Engl J Med.* 2016 May 19;374(20):1981-7.
30. Duca LM, Beckham JD, Tyler KL, Pastula DM. Zika Virus Disease and Associated Neurologic Complications. *Curr Infect Dis Rep.* 2017 Jan;19(1):4.
31. Passi D, Sharma S, Dutta SR, Ahmed M. Zika Virus Diseases - The New Face of an Ancient Enemy as Global Public Health Emergency (2016): Brief Review and Recent Updates. *Int J Prev Med.* 2017 Feb 7;8:6.