

**COMPORTAMIENTO DE LA EPIDEMIA DEL VIRUS ZIKA EN EL DEPARTAMENTO DE
CUNDINAMARCA 2015-2016**

LINA YESSENIA LOZANO LESMES



**UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA
CALI, 2018**

**COMPORTAMIENTO DE LA EPIDEMIA DEL VIRUS ZIKA EN EL DEPARTAMENTO DE
CUNDINAMARCA 2015-2016**

Presentado por

LINA YESSSENIA LOZANO LESMES

**Trabajo de investigación presentado
para optar al título de Magíster en Epidemiología**

Directora del trabajo de grado

Lyda Osorio Amaya

MD, PhD

Co-Directora del trabajo de grado

Diana Patricia Rojas Álvarez

MD, PhD

**UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA
CALI, 2018**

A mi familia, amigos y a ella.

AGRADECIMIENTOS

El autor expresa sus más sinceros agradecimientos:

A todas las personas que con su experiencia, conocimiento y paciencia han colaborado en la realización del presente documento, en especial a las profesoras Lyda Osorio Amaya y Diana P. Rojas Álvarez, directora y co-directora de esta investigación por la guía constante, seguimiento y aporte continuo para el desarrollo exitoso de la misma, pero sobre todo por creer en mí.

A mis compañeros de estudio, especialmente a aquellos que, con su apoyo incondicional, permitieron el cumplimiento exitoso de los objetivos académicos durante el periodo de formación, siempre con miras a alcanzar la excelencia.

A la Subdirección de Vigilancia en Salud Pública de la Secretaría de Salud de Cundinamarca, por haber permitido trabajar con su información.

Un agradecimiento muy especial merece la comprensión, paciencia y el ánimo recibidos de mi familia y amigos.

A todos ellos, muchas gracias.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN.....	10
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
2. ESTADO DEL ARTE	13
2.1 GENERALIDADES DEL VIRUS ZIKA	13
2.1.1 Transmisión del ZIKV.....	14
2.1.2 Historia y situación actual de ZIKV.....	16
2.1.3 Dinámica de la transmisión del ZIKV.....	21
2.2 INFECCIÓN SINTOMÁTICA POR ZIKV	25
2.2.1 Manifestaciones clínicas y complicaciones	25
2.2.2 Diagnóstico, tratamiento, prevención y control.....	32
2.3 VIGILANCIA DEL ZIKV EN COLOMBIA	32
3. MARCO TEÓRICO	34
4. OBJETIVOS	41
4.1 OBJETIVO GENERAL.....	41
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	41
5. METODOLOGÍA	41
5.1 TIPO DE ESTUDIO	41
5.3 POBLACIÓN Y MUESTRA.....	42
5.3.1 Población.....	43
5.3.2 Muestra.....	43
5.3.3 Criterios de inclusión.....	43
5.3.4 Criterios de exclusión.....	43
5.4 VARIABLES	43

5.5 RECOLECCIÓN DE DATOS	45
5.6 CONTROL DE CALIDAD Y ANÁLISIS DE DATOS	45
6. CONSIDERACIONES ÉTICAS	48
7. RESULTADOS	49
7.1 CARACTERÍSTICAS EN TIEMPO, LUGAR Y PERSONA DE LA EPIDEMIA DE ZIKV EN EL DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA.....	49
7.1.1 Descripción de la epidemia ZIKV en Tiempo.....	49
7.1.2 Descripción de la epidemia ZIKV en Lugar	51
7.1.3 Descripción de la epidemia ZIKV en Persona	60
7.2 DINÁMICA DE LA TRANSMISION DE LA EPIDEMIA DE ZIKV	69
7.3 EXPLORACION DE FACTORES QUE INFLUYEN EN LA DINÁMICA DE LA TRANSMISION DEL ZIKV.....	72
8. DISCUSIÓN.....	77
8.1 HALLAZGOS PRINCIPALES	77
8.2 OTROS HALLAZGOS	82
8.3 LIMITACIONES Y FORTALEZAS.....	83
8.4 IMPLICACIONES EN SALUD PÚBLICA.....	85
9. CONCLUSIONES	85
10. FUTUROS ESTUDIOS.....	87
BIBLIOGRAFIA.....	88
ANEXOS.....	98

LISTA DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Casos semanales notificados por ZIKV en Cundinamarca, semana epidemiológica 36 de 2015 a 29 de 2016.....	50
Gráfica 2. Casos semanales notificados por ZIKV en Cundinamarca, Girardot, El Colegio y La Mesa, semana epidemiológica 36 de 2015 a 29 de 2016.....	60
Gráfica 3. Casos semanales notificados por ZIKV en Cundinamarca por sexo, semana epidemiológica 36 de 2015 a 29 de 2016.....	61
Gráfica 4. Tasas de incidencia específicas de infección por ZIKV por edad y sexo, Cundinamarca 2015-2016.....	61
Gráfica 5. Tasas de incidencia específicas de infección por ZIKV por edad y sexo, Nilo 2015-2016.	62
Gráfica 6. Casos semanales de sospecha de infección por ZIKV en Gestantes y síndrome neurológico congénito semana epidemiológica 36 de 2015 a 29 de 2016.....	66
Gráfica 7. Casos semanales de sospecha de infección por ZIKV y Síndrome de Guillain-Barré semana epidemiológica 36 de 2015 a 29 de 2016.	69
Gráfica 8. Estimación de R para la epidemia de ZIKV del año 2015-2016 (Intervalo serial 20), Cundinamarca-Colombia	70
Gráfica 9. Estimación de R_0 para la epidemia de ZIKV del año 2015-2016 en El Colegio, Girardot, La Palma y La Mesa, Cundinamarca.....	71
Gráfica 10. Estimación de R para la epidemia de ZIKV del año 2015-2016 en Anapoima, Ricaurte, Agua de Dios y Nilo, Cundinamarca.	72
Gráfica 11. Correlación entre tasa ajustada de infección por ZIKV y altura sobre el nivel del mar en municipios de Cundinamarca 2015-2016.	74
Gráfica 12. Correlación entre tasa ajustada de infección por ZIKV y temperatura de municipios Cundinamarca 2015-2016.....	75
Gráfica 13. Correlación entre tasa ajustada de infección por ZIKV y humedad relativa en municipios Cundinamarca 2015-2016.....	76
Gráfica 14. Correlación entre tasa ajustada de infección por ZIKV e índice de Breteau en municipios Cundinamarca 2015-2016.....	77

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Reportes de Número de reproducción básica de la enfermedad por el ZIKV.	23
Tabla 2. Reportes de Tasa de ataque de la enfermedad por ZIKV.....	24
Tabla 3. Casos de microcefalia y otros defectos congénitos del sistema nervioso central asociados al ZIKV.....	26
Tabla 4. Alteraciones identificadas en fetos de madres con enfermedad del ZIKV, Brasil 2015.	27
Tabla 5. Resumen de investigaciones realizadas para identificar la asociación entre ZIKV y microcefalia.....	29
Tabla 6. Reportes de asociación entre Síndrome Guillain-Barré y ZIKV.	31
Tabla 7. Definiciones de caso para la vigilancia de la enfermedad por Zika, Colombia, 2016	33
Tabla 8. Variables de características en tiempo, lugar y persona.....	44
Tabla 9. Tasa cruda de incidencia de infección por ZIKV por municipio, Cundinamarca 2015-2016	52
Tabla 10. Tasas de incidencia de infección por ZIKV distribuidas por provincias cruda y ajustada por edad y sexo, Cundinamarca 2015-2016	54
Tabla 11. Tasas de incidencia de infección por ZIKV por sexo y provincia ajustadas por edad, Cundinamarca 2015-2016.....	63
Tabla 12. Características sociodemográficas y clínicas de los casos de infección por ZIKV, Cundinamarca 2015-2016	64
Tabla 13. Distribución de casos de ZIKV en gestantes, de acuerdo a municipio. Cundinamarca 2015-2016.....	66
Tabla 14. Distribución de casos de ZIKV en gestantes, de acuerdo a grupos de edad. Cundinamarca 2015-2016	68
Tabla 15. Características sociodemográficas de los casos de enfermedad por ZIKV en gestantes, Cundinamarca 2015-2016	68
Tabla 16. Tasa ajustada de infección de ZIKV y R_0 estimado en municipios, Cundinamarca 2015-2016.	70

LISTA DE MAPAS

Mapa 1. Países y territorios de las Américas con casos confirmados autóctonos (transmitidos por vectores) de ZIKV, 2015-2017.....	20
Mapa 2. División Política Administrativa, límites y provincias. Departamento de Cundinamarca 2007.....	42
Mapa 3. Tasa de incidencia ajustada por edad y sexo de infección por ZIKV x 100000 habitantes. Cundinamarca 2015-2016	56
Mapa 4. Punto de entrada número 1 y trayectoria Alto Magdalena-Sumapaz y Alto Magdalena-Tequendama durante la epidemia de infección por ZIKV. Cundinamarca Semanas epidemiológicas 42 de 2015 a 1 de 2016.....	57
Mapa 5. Punto de entrada número 2 y trayectoria Bajo Magdalena-Gualivá durante la epidemia de infección por ZIKV. Cundinamarca Semanas epidemiológicas 44 de 2015 a 5 de 2016.....	58
Mapa 6. Punto de entrada número 3 y trayectoria Oriente durante la epidemia de infección por ZIKV. Cundinamarca Semanas epidemiológicas 4 a 18 de 2016.....	59
Mapa 7. Municipios de Cundinamarca que han presentado casos por Enfermedad de ZIKV con relación a la altura sobre el nivel del mar, humedad relativa y temperatura promedio. Cundinamarca 2015-2016.....	73

RESUMEN

Objetivo: Describir el comportamiento de la epidemia de ZIKV en el departamento de Cundinamarca 2015-2016.

Metodología: se realizó un estudio descriptivo tipo serie de casos a partir de fuente secundaria con modelación matemática de la dinámica de transmisión viral. Se utilizó la base de datos del sistema de vigilancia en salud pública de Colombia SIVIGILA. El área de estudio fue el departamento de Cundinamarca, que se encuentra ubicado en el centro del país y el cual tiene 116 municipios, divididos en 15 provincias.

Resultados: A pesar de las limitaciones que se tienen con la fuente de información utilizada en el presente estudio (SIVIGILA) y el subregistro de los casos de la enfermedad por ZIKV, se logró identificar que, la epidemia de infección por ZIKV ocurrió en el 63,8% (n=74) de los municipios con 5058 casos durante la fase epidémica. La epidemia presentó tres picos epidémicos, el primero ocurrió desde la semana epidemiológica 36 a 51 de 2015, en las cuales se notificaron 1714 en 28 municipios, aportando 33,7% del total de casos, el segundo pico epidémico ocurrió entre la semana epidemiológica 52 de 2015 a la 12 de 2016, en este periodo se notificaron 2366 casos en 68 municipios y el tercer pico epidémico entre la semana epidemiológica 13 a 29 de 2016, donde se notificaron 946 casos. El 74,5% (n=3793) de los casos eran procedentes de 10 municipios, (Girardot, El Colegio, La Mesa, Fusagasugá, Anapoima, La Palma, Villeta, Tocaima, Ricaurte y Agua de Dios). La tasa ajustada de infección por ZIKV para Cundinamarca durante la epidemia fue de 256,1 casos por cada 100.000 habitantes, la provincia con la tasa ajustada de infección por ZIKV fue Alto Magdalena con 1279,1 casos por 100.000 habitantes y el municipio con la tasa ajustada más elevada fue El Colegio con 2959,1 casos por 100.000 habitantes. La mayor incidencia de infección por ZIKV la presentaron las mujeres entre los 30 y 34 años (381,1 por 100.000 habitantes), aunque en el 9,4% (n=7) de los municipios afectados el riesgo de infección fue mayor en los hombres. En el 7,4% (n=226) de las mujeres, se identificó la infección durante la gestación. El 54,4% (n=123) de los casos se concentran en cinco municipios, Girardot, El Colegio, La Mesa, Fusagasugá y Medina. En Medina, se presentaron 150 casos por cada 1000 nacidos vivos.

El número de reproducción básica calculado, muestra que la transmisibilidad de la infección por ZIKV fue muy alta en Girardot, Ricaurte y El Colegio. Otros municipios como Anapoima ($R_0=2,9$), Agua de Dios ($R_0=2,8$) y La mesa ($R_0=2,3$), la R_0 presentada fue moderadamente alta. Se pudo identificar correlación directa entre las tasas ajustadas de infección por ZIKV con la temperatura promedio del municipio, encontrado que el 21,2% de la variabilidad de la tasa de infección por ZIKV está explicada por la temperatura.

Conclusiones: El tamaño de la epidemia de ZIKV fue similar al de municipios ubicados en Valle del Cauca y Santander. Se presentaron 3 picos durante la fase epidémica del ZIKV en el departamento de Cundinamarca que coincide con tres puntos de entrada en los municipios de Girardot, Puerto Salgar y Medina. Se encontró un menor reporte de gestantes durante la epidemia de ZIKV en Cundinamarca comparado con Atlántico, Santander y Norte de Santander y también un número menor de casos de microcefalia ($n=3$). La dinámica de la transmisión de la infección por ZIKV es variable en el interior del departamento de Cundinamarca, incluso varía en municipios cercanos geográficamente.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad del Virus Zika (ZIKV) fue detectada en primates no humanos y en *Aedes africanus* en 1947 en el bosque Zika en Uganda y por primera vez en un humano en Nigeria en 1954 (1). La Organización Panamericana de la Salud (OPS) emitió una alerta epidemiológica el 7 de mayo de 2015 donde informó sobre las condiciones apropiadas para la diseminación del ZIKV en la región. Esta alerta se fundamentó en la investigación que realizaba Brasil en esos momentos sobre la transmisión del virus en el nordeste del país (2). A nivel mundial, el ZIKV se ha convertido en un problema de salud pública, principalmente por las complicaciones asociadas como los síndromes neurológicos (Síndrome de Guillain-Barré) en toda la población y en hijos de madres infectadas durante la gestación (Síndrome congénito asociados a infección por Zika). Adicionalmente, es de interés la dinámica de transmisión, pues 48 países de las Américas y del Caribe han confirmado casos autóctonos por transmisión vectorial del ZIKV y cinco países han reportado casos de ZIKV transmitidos sexualmente (3).

En Colombia, el Instituto Nacional de Salud (INS) en octubre de 2015 reportó el primer caso de enfermedad por ZIKV en el departamento de Bolívar y da los lineamientos para la vigilancia en salud pública, atención clínica, prevención y respuesta frente a la introducción del ZIKV en el territorio nacional (4). A partir de la declaración de la fase epidémica de la enfermedad por ZIKV en el país (semana epidemiológica 40 de 2015) y hasta la declaración de fin de la epidemia realizada por el Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS) se notificaron 8826 casos confirmados y 90895 sospechosos (5). A la semana epidemiológica 52 de 2016 esta cifra ascendió a 9799 casos confirmados y 96860 sospechosos (6). Adicionalmente, se notificaron en gestantes 6363 casos confirmados y 13383 casos sospechosos. Con relación a las complicaciones neurológicas, la información disponible al 11 de mayo de 2017 confirmó 150 casos de síndromes congénitos asociados al ZIKV (7) y 677 casos de otros síndromes neurológicos tales como síndrome de Guillain-Barré, polineuropatías ascendentes, entre otras afecciones neurológicas similares (6). El departamento de Cundinamarca en el mismo periodo notificó 331 casos confirmados y 4706 sospechosos de enfermedad por ZIKV, convirtiéndose en el sexto ente territorial con mayor número de casos en el país; en cuanto a las complicaciones se han reportado ocho casos de microcefalia asociado a

ZIKV, donde uno se ha confirmado, tres se descartaron y cuatro se encuentran en estudio (8), 135 casos confirmados y 151 casos sospechosos en gestantes y siete casos de otros síndromes neurológicos (6).

Existen modelos que permiten pronosticar la trayectoria de la enfermedad y la probable carga de la enfermedad; sin embargo, para la enfermedad por ZIKV, estos modelos se ven restringidos por el limitado conocimiento sobre la epidemiología de la enfermedad. Por ejemplo, se desconoce el papel de la infección asintomática en la transmisión, el intervalo entre generaciones, período de incubación y la contribución de los diferentes modos de transmisión tales como picaduras de mosquitos o la transmisión sexual (9). Dado que en 43 de 116 municipios en el departamento de Cundinamarca se ha confirmado la circulación del ZIKV y que es posible que la epidemia se comporte de manera diferente en unos municipios que, en otros, es preciso conocer ¿cuál es el comportamiento de la epidemia de ZIKV en el departamento de Cundinamarca?

Para dar respuesta a esta pregunta se realizó un estudio descriptivo de serie de casos a partir de la información reportada en el aplicativo SIVIGILA y la modelación de la dinámica de la transmisión del ZIKV en esta región del país. El propósito fundamental al responder dicha pregunta es poder describir el comportamiento de esta epidemia en el departamento, explorar los parámetros que explican las diferencias encontradas en los diferentes municipios y contribuir con información que ayude a predecir fenómenos relacionados con el ZIKV en el futuro en Cundinamarca y en otros territorios con condiciones ecoepidemiológicas similares.

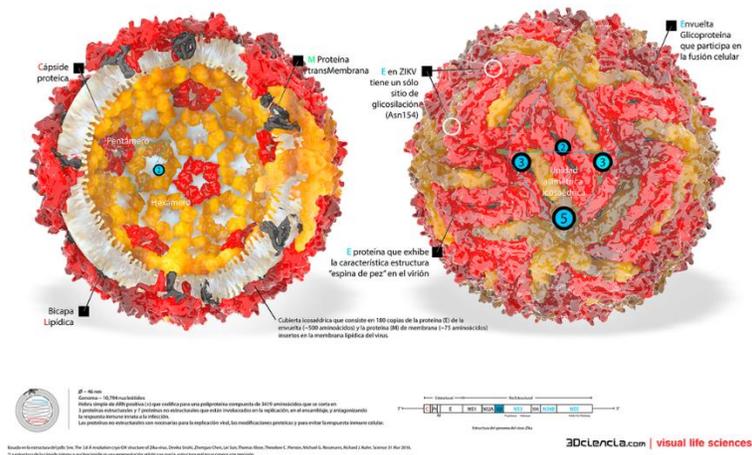
2. ESTADO DEL ARTE

2.1 GENERALIDADES DEL VIRUS ZIKA

El ZIKV es un virus ARN de cadena sencilla de sentido positivo de la familia *Flaviviridae*, la cual incluye virus transmitidos por artrópodos (arbovirus) tales como mosquitos o garrapatas (10). Otros flavivirus de importancia clínica incluyen el virus del dengue, de la fiebre amarilla, encefalitis japonesa, encefalitis de San Luis y virus del Nilo occidental. La

estructura del ZIKV es similar a la de otros flavivirus conocidos. Son virus con envoltura que contienen un genoma de ARN de aproximadamente 11000 pares de bases con múltiples copias de la proteína de la cápside, rodeado de una cápside icosaédrica que consta de 180 copias tanto de la envoltura glucoproteína (E) (~ 500 aminoácidos), la membrana proteica (M) (~ 75 aminoácidos), o el precursor de la misma (prM) (~ 165 aminoácidos) ancladas en una membrana lipídica. El genoma también codifica siete proteínas no estructurales que están implicados en la replicación, ensamblaje y antagonismo con la respuesta innata a la infección (11). (Figura 1)

Figura 1. Estructura genómica del virus ZIKV



Fuente, Sirohi D, Chen Z, Sun L, Klose T, Pierson TC, Rossmann MG (11).

Con relación a la patogénesis de la infección por el ZIKV, un estudio demostró que los fibroblastos de la piel humana, queratinocitos y células dendríticas inmaduras permiten la entrada de ZIKV, el receptor de la tirosina quinasa AXL facilita la infección y la autofagia celular mejora la replicación del ZIKV en fibroblastos de la piel. Después de la entrada celular, el virus se replica típicamente dentro de las vesículas del retículo endoplasmático (12). Sin embargo, no se han encontrado antígenos del ZIKV exclusivamente en los núcleos de las células infectadas (13).

2.1.1 Transmisión del ZIKV

El ZIKV, al igual que otros flavivirus, es transmitido por mosquitos, principalmente del género *Aedes* (*Stegomyia*). Varios *Aedes* spp. han sido implicados en la transmisión de ZIKV, incluyendo *Ae. aegypti*, *Ae. africanus*, *Ae. hensilli*, y *Ae. albopictus*. El mosquito *Ae. aegypti* parece ser el principal vector en Asia y América. En África, la especie del vector *Aedes* predominante no se ha identificado definitivamente, aunque los estudios de aislamiento viral sugieren que *Ae. albopictus* fue el vector probable en un brote de ZIKV 2007 en Gabón (14–18).

El mosquito *Aedes* está ampliamente distribuido en todo el mundo y los hábitats naturales de la mayoría de las especies son regiones cálidas tropicales y subtropicales, algunas especies muestran una distribución limitada (por ejemplo, *Ae. luteocephalus* en África y *Ae. Hensilli* en las Islas del Pacífico); otros tienen una amplia distribución geográfica (por ejemplo, *Ae. aegypti* y *Ae. albopictus*) (18). *Ae. albopictus* todavía no parece ser un vector importante de ZIKV; sin embargo, su papel en el brote de Gabón 2007, su amplia distribución en los Estados Unidos, y la falta de control sobre el *Aedes spp* indican que esta especie sirve como un vector en los Estados Unidos (19). En Colombia los vectores presentes son *Ae. aegypti* y *Ae. albopictus*, en áreas urbanas y algunas áreas rurales por debajo de los 2200 msnm (18,20–24).

La adquisición del virus por el mosquito se produce durante una picadura a un reservorio, (humano) después de la primera ingesta del mosquito, la cual ocurre entre el día 6 al 8 del ciclo de vida, el virus se replica en las glándulas salivales y se transmite a partir de la segunda ovipostura, que ocurre entre el día 10 y 11 del ciclo de vida, a un individuo en la siguiente picadura (25). El aislamiento del virus o de anticuerpos contra el ZIKV en varios primates no humanos y otros animales salvajes y domésticos sugiere múltiples reservorios animales (26–28).

La transmisión no vectorial del ZIKV incluye congénita (29), perinatal (30), y sexual (31–33). La transmisión congénita es apoyada por el hallazgo del ARN del virus por reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa (RT-PCR) en el líquido amniótico de madres con síntomas de la infección por el virus ZIKV durante el embarazo; además, el ARN del virus también ha sido identificado en los tejidos de fetos de mujeres infectadas durante el embarazo y en los cerebros de los bebés nacidos vivos con microcefalia que murieron durante las primeras 20 horas después del nacimiento (29,34). Se ha detectado

en la leche materna (30) y la transmisión mediante la lactancia ha sido reportada en Venezuela cuando se identificó el genoma en una madre y su hijo, al cual sólo estaba lactando (35).

2.1.2 Historia y situación actual de ZIKV

La primera descripción del ZIKV fue publicada en el año 1952, donde describen el hallazgo de un virus al parecer nuevo, identificado desde abril de 1947 a partir del suero de un mono Rhesus enjaulado en el dosel del bosque Zika en Uganda, el cual estaba siendo empleado como un centinela de la fiebre amarilla. El segundo aislamiento se realizó de *Ae. africanus* tomada en enero de 1948, en el mismo bosque. Las pruebas que realizaron a este virus, evidenciaron que no se encontraba relacionado con el virus de la fiebre amarilla o al del dengue (1).

Una segunda publicación sobre el ZIKV se realizó el mismo año, donde se describió la patogenicidad y las propiedades físicas del virus. Básicamente se estudió el efecto del virus en ratones y monos en un laboratorio, identificaron alta susceptibilidad al virus en los ratones al ser inoculados intracerebral e intraperitonealmente; sin embargo, éstos no presentaron sintomatología. No sucedió así con los monos, quienes sí desarrollaron sintomatología, descrita como una infección inaparente y pirexia leve, la cual se presentó en uno de 5 monos inoculados con el virus (28).

Posteriormente, en 1954 se publicó un informe sobre tres casos de infección humana durante una epidemia de ictericia en Nigeria, donde se aisló el virus y en los otros dos pacientes se aumentaron los anticuerpos séricos, dos de los pacientes presentaron daño hepático (27). En marzo de 1956 se publicó una técnica simple para la infección de los mosquitos con la transmisión de ZIKV, describiendo que se infectaron mosquitos *Ae. aegypti* con el ZIKV, el cual no era detectado hasta después de los 5 a 10 días. Luego de este periodo, se encontró que los mosquitos transmitían el virus a ratones y que los niveles del virus se mantenían estables entre el día 50 después de la exposición con unos niveles de un $LD_{50} 10^5$ desde el día 20 hasta el 60. A partir de estos hallazgos empezó la discusión de la importancia de la infección por este virus (26). Ese mismo año, en el mes de septiembre se publicó la infección por el ZIKV inducida experimentalmente en un voluntario humano, inoculado con la cepa del ZIKV de Nigeria Oriental, tras un período de

incubación de 82 horas, el estado febril de corta duración leve ocurrió sin evidencia de la participación de cualquier tejido o víscera particular y el ZIKV se aisló en la sangre durante el periodo febril (36).

En 1964 una cepa de ZIKV fue aislada de un hombre adulto en Uganda, el cuadro clínico de la infección fue la de una enfermedad febril leve de corta duración acompañado de una erupción maculopapular generalizada, se demostró un aumento de los anticuerpos contra el ZIKV (37). En 1977 y 1978 en Indonesia estudiaron a 30 pacientes que presentaron fiebre para identificar alfavirus y flavivirus, encontrando flavivirus como ZIKV en los sueros de estos pacientes y en una segunda muestra tomada a 7 pacientes se demostró un aumento de cuatro veces en el título de anticuerpos en la fase de convalecencia, lo cual demostró la infección (14).

Las epidemias recientemente reportadas se presentaron en 2007 en la isla de Yap (Micronesia) donde informaron de un brote de la enfermedad que se caracteriza por erupción cutánea, conjuntivitis, y artralgias. Aunque el suero de algunos pacientes tenía anticuerpos IgM contra el virus del dengue, la enfermedad parecía clínicamente distinta a la de dengue. Las pruebas posteriores detectaron ARN del ZIKV en el suero de los pacientes, pero no el virus del dengue o de otro ARN arboviral, se identificaron 49 casos confirmados y 59 casos probables de la enfermedad del ZIKV. La tasa de ataque global para la enfermedad del ZIKV fue de 14,6 por 1000 habitantes. Los síntomas más frecuentes fueron erupción cutánea, fiebre (medido o reportado), artritis o artralgia, y la conjuntivitis. Otros síntomas incluyen mialgia, dolor de cabeza, dolor retro-orbital, edema y vómito. Veinte pacientes (65%) reportaron una fiebre subjetiva; la temperatura corporal de 12 de estos pacientes se midió por un profesional de la salud y ninguna de las temperaturas registradas estaban por encima de 37,9°C (38). Un segundo brote, se reportó en 2013 en Polinesia Francesa donde se identificó el virus en 294 pacientes con enfermedad febril y se identificaron 5895 casos sospechosos, los síntomas incluían fiebre baja (<38°C), astenia, artralgias en muñecas y los dedos, cefalea, erupción cutánea y conjuntivitis (15). Durante esta epidemia se informó la presencia del Síndrome de Guillain-Barré (SGB) por primera vez en 74 pacientes después de la infección por el ZIKV. Sin embargo, se presentó una epidemia de dengue serotipos 1 y 3 concomitante con la de ZIKV (39).

En América, el primer reporte de ZIKV se identificó en marzo 3 de 2014 en Chile, donde se confirmó la detección de la transmisión autóctona de la infección por el ZIKV en la Isla de Pascua desde febrero de 2014, coincidiendo con la transmisión en las Islas del Pacífico. Se detectó la presencia del virus hasta junio del mismo año (40). A principios del 2015 se publica el primer informe de la transmisión autóctona del ZIKV en el noreste de Brasil, casos de pacientes que presentaban síntomas como fiebre leve, erupción cutánea, conjuntivitis y artralgia, dado que los síntomas clínicos eran compatibles con la infección ZIKV (41). A mayo de 2016, se estimaba que en Brasil se habían presentado 400000 casos en 24 estados, aunque el número de casos podría ser mucho mayor (39). Se realizó la secuenciación del genoma completo del ZIKV brasileño, los análisis filogenéticos mostraron que el virus comparte el 97 a 100% de su identidad genómica con linajes aislados durante un brote en la Polinesia Francesa en 2013, después de evaluar la posibilidad de eventos de recombinación entre el ZIKV y otros flavivirus, se descartó la hipótesis de que el genoma del ZIKV brasileña es una cepa recombinante con otros flavivirus transmitidos por mosquitos (42).

En 2015, se publicó la evidencia de la transmisión del ZIKV en Tailandia en 21 muestras de suero de pacientes con cuadro febril (43). La Organización Panamericana de la Salud (OPS) emitió una alerta epidemiológica titulada "*Zika virus infection*" (44) que describe la infección y da recomendaciones a los estados miembros para el aprovechamiento de los sistemas de vigilancia existentes para el dengue y chikungunya para aumentar su sensibilidad para detectar posibles casos de infección por el ZIKV. La alerta también incluye detalles sobre las pruebas de laboratorio, manejo de casos y medidas de prevención y control que incluyen recomendaciones a los viajeros. En julio de 2015, las autoridades de Brasil informaron que se identificaron 58 casos de complicaciones neurológicas asociadas temporalmente con enfermedad eruptiva en el estado de Bahía. De estos 58 casos, 29 casos fueron confirmados como SGB por criterios clínicos. Entre los 29 casos confirmados, 19 casos tenían una historia previa de infección por el ZIKV y dos casos presentaron serología positiva para el dengue (45). Posteriormente, en septiembre del 2015 el Estado de Bahía reportó 52403 casos de ZIKV, lo que representa una incidencia de 346 casos por cada 100000 habitantes (46).

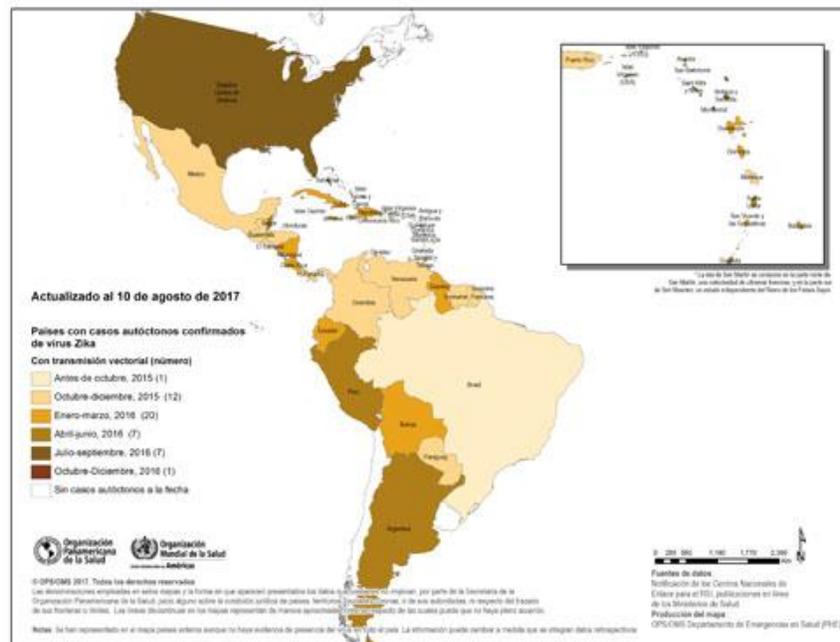
En Colombia, para el 16 de octubre de 2015, se confirmaron los primeros casos del ZIKV en el departamento de Bolívar. Nueve casos de ZIKV se habían confirmado por el

laboratorio nacional de referencia del Instituto Nacional de Salud y re-confirmada por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC de Estados Unidos)(47). De forma paralela, en la región nororiental de Brasil se reportó un aumento inusual de casos de microcefalia, en total había 26 casos de recién nacidos con microcefalia detectados en varios hospitales públicos y privados especializados. Los recién nacidos presentaban microcefalia definida como circunferencia de la cabeza por debajo del percentil 5 de las curvas estándar de la OMS (40). En Brasil se declaró emergencia nacional por el aumento de los casos de microcefalia en tres estados del nororiente del país, al respecto la OPS publicó una alerta epidemiológica (48). En El Salvador reportaron 10 casos sospechosos con fiebre, conjuntivitis, artralgias y malestar general, confirmando 3 casos del ZIKV por RT-PCR. Así mismo se confirmó la transmisión local del virus en Guatemala, Paraguay, México, y Venezuela (49). Para diciembre del 2015, la OPS publicó una Alerta Epidemiológica titulada "*El síndrome neurológico, malformaciones congénitas y la infección por el virus Zika implicaciones para la salud pública en las Américas*" (50), destacando el aumento de la detección de anomalías congénitas y síndromes neurológicos en Brasil. La alerta también hizo una serie de recomendaciones para la mejora en la vigilancia de los síndromes neurológicos y malformaciones congénitas e incluyó recomendaciones para el seguimiento de las mujeres embarazadas y los recién nacidos con malformaciones congénitas en el contexto de la circulación del ZIKV. Así mismo, se confirmó la transmisión de la enfermedad del ZIKV en Panamá, Honduras, Puerto Rico, Guayana Francesa Martinica y Haití. Para enero de 2016 el virus circulaba en Barbados, Ecuador, Guyana y Bolivia (49).

En El Salvador se reportó un aumento de SGB con 46 casos detectados entre diciembre del 2015 y 6 de enero de 2016. Se informó de dos muertes con sospecha de SGB, uno de los cuales tenía múltiples enfermedades crónicas subyacentes, por lo que nuevamente se emitió una alerta epidemiológica por parte de la OPS denominada "*Síndrome neurológico, malformaciones congénitas y la infección por el virus Zika*" (51) que detalla un aumento de casos de SGB en más países de las Américas y alerta a las autoridades nacionales para mejorar los sistemas de vigilancia para detectar tales aumentos. La actualización también informó de hallazgos oftalmológicos en tres niños con microcefalia y la evidencia de la transmisión vertical del ZIKV, detectado en cuatro casos de malformaciones congénitas. En enero de 2016, se confirmó la transmisión vectorial de la enfermedad del ZIKV en San

Martín y Guadalupe, República Dominicana, Islas Vírgenes, Nicaragua, Costa Rica y Jamaica. En febrero, la epidemia se extendía a Bonaire, Aruba, Trinidad y Tobago, San Vicente y las Granadinas; en marzo a Dominica y Cuba; en abril a Perú, San Bartolomé, Santa Lucía; en mayo a Belice y Argentina; y en junio a Anguila (49). La transmisión sexual del ZIKV se confirmó en Argentina, Canadá, Chile y Estados Unidos (3). De acuerdo a la última actualización epidemiológica realizada por la OPS el 25 de agosto de 2017, hasta la semana epidemiológica 44 de 2016 el número de países y territorios de las Américas y el Caribe que confirmaron casos autóctonos por transmisión vectorial de Zika fue 48 y cinco el número de países que notificaron casos de Zika transmitidos sexualmente, a partir de esa fecha ningún otro país nuevo confirmó la transmisión vectorial (52). (Mapa 1). El 26 de julio de 2016 en Colombia, a través de medios de comunicación, el viceministro de salud, declaró el fin de la fase epidémica de la enfermedad en el país, lo que implica que los brotes que se pueden presentar en adelante serán con menor número de casos, aunque el virus continúa circulando en 900 municipios del país (53).

Mapa 1. Países y territorios de las Américas con casos confirmados autóctonos (transmitidos por vectores) de ZIKV, 2015-2017.



Fuente, Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud

2.1.3 Dinámica de la transmisión del ZIKV

En Colombia se han realizado varios estudios sobre la transmisibilidad de la enfermedad del ZIKV, uno es el realizado por Rojas DP. et al, quienes utilizaron datos de incidencia diarias para estimar la tasa de reproducción básica (R_0) en San Andrés y Girardot. En este estudio identificaron 928 y 1936 casos reportados de ZIKV, respectivamente. La tasa global de ataque para ZIKV reportado fue de 12,1/1000 habitantes en San Andrés y 18,4/1000 habitantes en Girardot. Las tasas de ataque fueron significativamente mayores en las mujeres que en los hombres en ambos municipios ($p < 0,001$). Los casos ocurrieron en todos los grupos de edad con tasas de ataque de 25/1000 habitantes en el grupo de 30 a 34 años de edad, siendo éstas las más altas. La R_0 estimada para el brote ZIKV fue de 1,4 (IC95%: 1,1-1,7) en San Andrés y 4,61 (IC95%: 4,1- 5,1) en Girardot (54).

En el departamento de Antioquia se realizó un estudio utilizando modelos fenomenológicos para caracterizar los patrones de transmisibilidad y previsión y carga de la epidemia ZIKV, la fuente de información fueron los casos reportados a la Secretaria de Salud de Antioquia de todos los municipios, calcularon el número de reproducción aplicando la ecuación del modelo de crecimiento generalizado de módulos (GGM) y calibraron un modelo generalizado-Richards (GRM), un modelo fenomenológico que se adapta a una variedad de cinética de crecimiento exponencial y sub-exponencial de la trayectoria de la epidemia en sus comienzos, y generaron predicciones del tamaño de la epidemia. En este estudio se obtuvo un R_0 de 10,3 (IC95%: 8,3-12,4) en los primeros 14 días de la epidemia y uno de 2,2 (IC95%: 1,9-2,8) entre el día 15 y 28 de la epidemia. El tipo de estudio fue serie de casos y describen como limitaciones que la epidemia fue de corta duración ya que el máximo se alcanzó el día 36, dentro de las hipótesis plantean que la transmisión fue interrumpida por factores estacionales o intervenciones de control (9). Adicionalmente, estos resultados están afectados por la diferencia en la dinámica de la transmisión que puede presentarse entre un municipio y otro, dadas las condiciones climáticas y la circulación del vector.

Otro estudio en que se utilizó información de la epidemia del ZIKV en Colombia, es el realizado por Maimuna Majumder et al. quienes utilizaron fuentes de datos no tradicionales como HealthMap y Google Trends para estimar la dinámica de transmisión

en la epidemia ZIKV en Colombia, obteniendo un R_0 de 2,5 (IC95%: 1,4- 3,8), el cual fue menor al estimado por las autoridades nacionales (Instituto Nacional de Salud) de 4,8 (IC95%: 2,3- 8,3) (55). Si bien es cierto, la utilización de estos métodos no tradicionales tiene limitaciones, potencialmente ofrecen una alternativa en la ausencia de datos obtenidos a través de vigilancia rutinaria. Estos estudios muestran a pesar de la utilización de diferentes métodos para calcular la tasa de reproducción básica, esta oscila entre 1 a 5, para Colombia, la R_0 mayor, fue el presentado en el municipio de Girardot. (Tabla 1).

En brotes por fuera del país, se utilizó un modelo matemático para examinar el brote de 2013-14 en los seis principales archipiélagos de la Polinesia francesa. Las estimaciones de la mediana para el número de R_0 oscilaron entre 2,6-4,8, con un 11,5% (IC95%:7,3-17,9%) del total de infecciones reportadas. Como resultado, se estima que el 94% (IC95%: 91-97%) de la población total de los seis archipiélagos se infectaron durante el brote. Sobre la base de la demografía de la Polinesia Francesa, estos resultados implican que, si la infección ZIKV proporciona una protección completa contra la infección en el futuro, tardarían 12-20 años antes de que haya un número suficiente de individuos susceptibles de ZIKV para volver a emerger, que está en la misma escala de tiempo como la circulación de serotipos del virus del dengue en la región. El análisis sugiere que ZIKV puede exhibir una dinámica similar al virus del dengue en poblaciones de la isla, con la transmisión que se caracteriza por brotes esporádicos grandes, con una alta proporción de casos asintomáticos o no declarados (56).

El papel de la transmisión sexual en la propagación y el control de la infección por ZIKV en las epidemias no está bien caracterizado, se introduce un modelo determinístico de la transmisión de la enfermedad ZIKV que tiene en cuenta tanto los modos de transmisión sexual y la transmisión por vectores, para identificar el impacto de la transmisión sexual y por mosquitos en la propagación y control de ZIKV y calibrar el modelo de datos ZIKV epidémicos de Brasil, Colombia y El Salvador. Al estimar los parámetros se encontró un $R_0= 2,055$ (IC95%: 0,5-6,3) en el que el porcentaje de contribución de la transmisión sexual fue de 3,0% (IC95%: 0,1-45,7). Se consideró la dinámica de crecimiento exponencial de la infección ZIKV y por el contrario, la dinámica de crecimiento subexponencial para la transmisión sexual, concluyendo que esta aumenta el riesgo de infección y el tamaño de la epidemia, pero en sí no puede iniciar o mantener un brote.

Estadísticamente, la transmisión aportada por la actividad sexual es un menor porcentaje de la transmisión total de la tasa de ataque 4,4% (IC95%: 0,3- 23,0%) (33).

Otros estudios realizados en Colombia han mostrado la incidencia de la enfermedad por el ZIKV, así como en el departamentos del Tolima, realizaron mapeo de la incidencia acumulada de enfermedad por ZIKV en todos los municipios incluyendo la capital del departamento, encontrando una tasa de incidencia acumulada de 289,9 casos / 100000 habitantes, en todo el departamento y en 7 municipios una tasa se incidencia acumulada entre 250 a 499 casos/100.000 habitantes (57).

Recientemente, se publicó un artículo sobre la R_0 en Rio de Janeiro, utilizando como fuente de información los casos reportados a vigilancia, donde se realizó la comparación de este parámetro para ZIKV al utilizar los casos notificados y al utilizar series de casos de brotes por Dengue en 2002 y 2012, indicando que pueden derivar el riesgo potencial de transmisión ZIKV en zonas con brotes recurrentes de dengue (58).

Tabla 1. Reportes de Número de reproducción básica de la enfermedad por el ZIKV.

Autor	Fecha	Metodología	Lugar	R_0	Intervalo de confianza 95%	Fuente de datos de la epidemia
Kucharski Adam et al. (56).	Octubre de 2013 hasta abril 2014	Modelo matemático compartimental que simula la transmisión vectorial	Tahiti	3,5	2,6-5,3	Casos sospechosos notificados en las seis regiones a las autoridades sanitarias
			Sous-le-vent	4,1	3,1-5,7	
			Moorea	4,8	3,2-8,4	
			Tuamotu-Gambier	3	2,2-6,1	
			Marquises	2,6	1,7-5,3	
			Australes	3,1	2,2-4,6	
Rojas DP et al. (54).	Septiembre 2015 a enero 2016	Métodos de máxima verosimilitud para ajustar un modelo binomial cadena de datos de incidencia diaria	Girardot	4,6	4,1 - 5,1	Casos reportados al Instituto Nacional de Salud
			San Andrés	1,4	1,1-1,7	

Chowell Gerardo, et al. (9).	Enero a abril de 2016	Ecuación de renovación a caso los datos de incidencia simuladas del modelo de crecimiento generalizado de módulos (GGM)	Antioquia (Todos los municipios)	2,8*	2,4- 3,1	Casos sospechosos reportados a la secretaria de salud de Antioquia
				1,8 **	1,7- 2,0	
Maimuna Majumder et al. (55).	Octubre 16 de 2015 a 16 de abril de 2016	Modelo matemático: incidencia de decaimiento exponencial con ajuste (IDÉA)	Colombia	2,5	1,4- 3,8	Casos reportados en HealthMap, Google trends
				4,8	2,3 - 8,3	Instituto Nacional de Salud
Villela DAM et al. (58).	2015-2016		Rio de Janeiro	2,3	1,9-2,9	Casos reportados a vigilancia
*Día 1 a 14 de la epidemia. **Día 15 a 28 de la epidemia.						

Fuente: Elaboración propia.

Las tasas de ataque de la enfermedad por ZIKV varían en los diferentes estudios, así, por ejemplo, la tasa de ataque más alta fue la reportada en Tomil (Micronesia) para el brote ocurrido en 2007; sin embargo, para Colombia la tasa de ataque más alta reportada hasta el momento es de Girardot, de 18,4/1000 habitantes. Los diferentes estudios coinciden en que la tasa de ataque es mayor en las mujeres que en los hombres, variando de 15 a 20/1000, mientras que, en los hombres, esta es menor entre 8 y 16/10000. (Tabla 2) Por otro lado, el INS de Colombia ha reportado una incidencia nacional de ZIKV durante la fase epidémica de la enfermedad de 377,7 casos por 100000 habitantes en población urbana (6).

Tabla 2. Reportes de Tasa de ataque de la enfermedad por ZIKV.

Autor	Fecha	Lugar	Tasa de ataque x 1000 habitantes			Casos de la epidemia
			Global	Hombres	Mujeres	
Kucharski Adam et al. (56).	Octubre de 2013 hasta abril 2014	Tahiti	3,5	-	-	8337 (382*)
		Sous-le-vent	4,1	-	-	
		Moorea	4,8	-	-	

		Tuamotu-Gambier	3	-	-	
		Marquises	2,6	-	-	
		Australes	3,1	-	-	
Rojas DP et al. (54).	Septiembre 2015 a enero 2016	Girardot	18,4	16,1	20,5	1936 (32*)
		San Andres	12,1	8,9	15,3	928 (52*)
Duffy MR,m et al. (17)	Abril 1 a julio 31 de 2007	Maap	11,8	-	-	108 (49*)
		Gagil	16,3	-	-	
		Tomil	21,5	-	-	
		Rull	11,2	-	-	
		Gilman	3,6	-	-	
		Kanifay	3,6	-	-	
		Dalipebinaw	6,2	-	-	
		Welow	16,7	-	-	
		Fanif	8,4	-	-	
		Isla de Yap	14,6	11,4	17,9	

* confirmados por laboratorio

Fuente, Elaboración propia.

2.2 INFECCIÓN SINTOMÁTICA POR ZIKV

2.2.1 Manifestaciones clínicas y complicaciones

En los seres humanos, el período de incubación del ZIKV es de 3 a 12 días. El inicio de los síntomas es súbito, con exantema que habitualmente es de tipo maculopapular; a menudo, se acompaña de fiebre de baja intensidad (< 38,5 °C). El exantema tiene una evolución céfalo-caudal. Una característica marcada del exantema es la presencia de prurito con resolución espontánea dentro de 1-4 días del inicio (59,60). Habitualmente se presenta hiperemia conjuntival no purulenta. Rara vez se detecta adenopatía y, si eso ocurre, afecta los ganglios retro auriculares. En algunos casos se observa compromiso articular, habitualmente en forma de poliartralgia con edema periarticular, bilateral y simétrico (61).

Aunque en la mayoría de los casos la enfermedad es subclínica, se han asociado con manifestaciones graves, incluyendo el SGB en adultos, microcefalia y otras alteraciones neurológicas en los recién nacidos de madres infectadas con el virus durante la gestación.

La microcefalia, incluida en el grupo de malformaciones congénitas, deformaciones y aberraciones cromosómicas en la Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª Revisión, con el código Q02 (62), es definida como la circunferencia occipito-frontal (perímetro cefálico), menor al percentil 3 (< p3), de acuerdo a las curvas de crecimiento cefálico de la OMS, comparado con el estándar normal ajustado para la edad y sexo (63). Para los recién nacidos pretérmino se emplean las curvas de Fenton (64), para evaluar el perímetro cefálico. En algunos casos, se asocian alteraciones de la estructura del encéfalo y problemas del desarrollo neurológico (62). En la microcefalia está presente un déficit intelectual no progresivo de grado leve a moderado, sin alteraciones neurológicas significativas, pueden aparecer convulsiones (10%), son frecuentes retraso del habla y del desarrollo motor.

En Colombia, el INS desde el año 2010 realiza la vigilancia rutinaria en salud pública de defectos y/o malformaciones congénitas, a través del sistema de vigilancia SIVIGILA. Dentro de la vigilancia de este evento actualmente se incluyen las alteraciones metabólicas, defectos sensoriales y las malformaciones de todos los sistemas, incluyendo las del sistema nervioso central. Sin embargo, a partir del 15 de diciembre 2015, se inició la vigilancia intensificada de los defectos congénitos con énfasis en la microcefalia, debido a la alerta epidemiológica emitida por la OPS en ese mismo mes, donde da a conocer las *“implicaciones para la salud pública de defectos congénitos del sistema nervioso central y la infección por virus Zika en gestantes”* (65). Esta vigilancia de la microcefalia durante las semanas epidemiológicas 5-45 (31 de enero al 12 de noviembre) de 2016 en Colombia permitió identificar 476 casos de microcefalias y otros defectos congénitos del sistema nervioso central asociados al ZIKV, 147 (48%) tenían pruebas de laboratorio de infección por el virus del Zika por RT-PCR o inmunohistoquímica en muestras de origen placentario, fetal o infantil. Así mismo, la OPS y OMS han publicado los diferentes brotes de microcefalia desde el 2015 reportados por las autoridades sanitarias de cada país. (Tabla 3).

Tabla 3. Casos de microcefalia y otros defectos congénitos del sistema nervioso central asociados al ZIKV.

Lugar	Fecha	Número de casos	Fuente
Brasil	2 de marzo de 2017	2386	OMS/OPS (66)
Norte América		49	

Centro américa		53	
Caribe		126	
Área andina		141	
Cono Sur		4	
Brasil	Noviembre de 2015 a julio de 2016	8301 casos reportados, 1656 confirmados	Tendencias de la microcefalia y el ZIKV brote en Brasil, enero-julio de 2016 (67)
Colombia	Enero de 2016 a febrero de 2017	436=128 asociados a Zika, 308 descartados *	Instituto Nacional de Salud(68)

Fuente, elaboración propia.

La información que apoya la relación entre el ZIKV y la transmisión vertical en el desarrollo de malformaciones congénitas incluyen la detección de ZIKV RNA o antígeno en el líquido amniótico, la placenta, o los tejidos del cerebro de fetos o lactantes en los que se diagnosticó microcefalia después de la muerte in útero o poco después del nacimiento (69,70). Adicionalmente un estudio prospectivo de las mujeres embarazadas infectadas por el ZIKV en Brasil mostró que el 29% de los fetos presentaron anomalías gestacionales incluyendo microcefalia y restricción del crecimiento intrauterino, que en un subgrupo de casos resultó en la muerte del feto (29).(Tabla 4).

Tabla 4. Alteraciones identificadas en fetos de madres con enfermedad del ZIKV, Brasil 2015.

Grupo	Alteraciones	Frecuencia n=14
Malformaciones	Microcefalia	4
	Calcificaciones cerebrales	3
	Calcificaciones peri ventriculares	1
	Arteria cerebral media anormal	1
	Atrofia cerebelosa (diámetro transversal <percentil 5)	1
	Agenesia del vermis	1
	Pie deforme	1
	Mega cisterna magna (> percentil 95)	1
	Ventriculomegalia	1
	Braquicefalia	1
Alteraciones de la circulación y de la placenta	Flujo de la arteria cerebral media <percentil 5,	1
	Insuficiencia placentaria	1
	Flujo de la arteria umbilical anormal (> Percentil 95 en el índice pulsátil),	1
	Anhidramnios	1
	Oligohidramnios	1

Otras	Restricción del crecimiento intrauterino	5
	Quiste del plexo coroideo	1
	Muerte fetal	2

Fuente, Brasil P. et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro (29).

En Brasil se realizó la detección y secuenciación del ZIKV en el líquido amniótico de los casos de microcefalia, para ello se realizó un estudio de caso a dos gestantes, quienes habían presentado a las 18 y 10 semanas de gestación, respectivamente, manifestaciones clínicas que podrían haber sido síntomas de la infección por el ZIKV. Las pruebas para el virus del dengue, el virus Chikungunya, *Toxoplasma gondii*, virus de la rubéola, citomegalovirus, virus del herpes simple, VIH, *Treponema pallidum* y el parvovirus B19 fueron todos negativos, pero si se detectó el genoma del ZIKV, lo que sugiere que el virus puede atravesar la barrera placentaria (34).

Desde julio 2015 hasta diciembre 2016, alrededor de 2000 casos de infección ZIKV y microcefalia en los recién nacidos en Brasil fueron confirmados. La condición de microcefalia debido a la infección ZIKV congénita es un conjunto complejo de defectos cefálicos detectados por los exámenes clínicos y de imagen (71) y aunque microcefalia es la consecuencia más impactante de la exposición ZIKV durante el embarazo, se ha descrito un espectro de malformaciones fetales, asociada con la infección intrauterina, dando lugar a la designación de Síndrome congénito asociado a Zika. Este síndrome incluye manifestaciones neurológicas, como microcefalia, lisencefalia, hidrocefalia, polimicrogiria, agiria, ventriculomegalia, holoprosencefalia, y calcificaciones cerebrales (72). Aparte de los hallazgos neurológicos anteriores, también incluye anomalías en el desarrollo del sistema musculoesquelético (artrogriposis, escoliosis, y la dislocación de la cadera), ocular (trastornos de la retina), desproporción craneofacial, genitourinario y pulmonar, y la restricción del crecimiento intrauterino (73). Hasta agosto del 2017, 27 países y territorios de las Américas notificaron casos confirmados de síndrome congénito asociados a la infección por el virus del Zika, siendo Guyana el último país que reportó casos, desde esa fecha no se han reportado nuevos países con la presencia de este evento (52).

Se han realizado estudios de modelos en ratones, los cuales han abordado la relación causal entre la infección ZIKV en el embarazo y cambios patológicos en los fetos (74–77), los resultados de los estudios en ratones apoyan la hipótesis de que la infección durante

el embarazo con ZIKV causa la infección de la placenta, el ZIKV se propaga al cerebro fetal y mata a las células progenitoras neuronales, lo que probablemente contribuye a la microcefalia y otras malformaciones congénitas que se han observado en neonatos humanos. (Tabla 5)

Tabla 5. Resumen de investigaciones realizadas para identificar la asociación entre ZIKV y microcefalia.

Autor	Fecha	Lugar	Resultados
Sarno et al. (69)	2015	Ciudad Salvador, Brasil	Se detectó ZIKV RNA en el líquido amniótico, la placenta y los tejidos del cerebro de feto en el que se diagnostica microcefalia a la semana 18 de gestación, en mujer de 20 años, sin antecedente de enfermedad similar, a quien se descartó otras enfermedades infecciosas causantes de microcefalia
Calvet et al. (34).	2015	Brasil	Estudio de caso: Se obtuvo muestras de líquido amniótico, suero y orina en la semana 28 a dos gestantes a quien se diagnosticó microcefalia en útero y que habían presentado síntomas compatibles con el cuadro clínico de la infección por ZIKV, en las semana 18 y 10. El RT-qPCR para el virus del dengue y la RT-qPCR para el virus Chikungunya fueron negativos en todas las muestras. El RT-qPCRs para el ZIKV confirmaron la infección por ZIKV en el líquido amniótico de los pacientes, pero fueron negativos en muestras de orina y suero en ambos pacientes. Se detectó el genoma del ZIKV a partir del detectado en el líquido amniótico.
Miner et al. (74)	2016	Department of Medicine, Washington University School of Medicine, USA	Se empleó cepa de ZIKV identificada en Polinesia Francesa (similar en un 97% a la cepa identificada en Brasil) para inocular en ratones, libres de otras enfermedades, los fetos infectados por ZIKV sufrieron muerte fetal y se reabsorbieron, dejando sólo un resto de la placenta. Otros fetos presentaron restricción del crecimiento intrauterino. Se detectó la infección a través del RT-PCR. ZIKV RNA dentro de la placenta fue ~1,000 veces mayor que en el suero materno, lo que sugiere que ZIKV replica preferentemente dentro de este tejido. Un segundo modelo animal mostró: se observó cuerpos semejantes a los viriones dentro del retículo endoplásmico de las células endoteliales fetales que alinea los capilares fetales dañados. Se observó una lesión vascular severa caracterizada por los capilares fetales de forma irregular, la reducción y la destrucción de la microvasculatura

			de la placenta.
Cugola et al. (75)	2016	Brasil	ZIKV BR (cepa identificada en Brasil) infecta al feto, causando la restricción del crecimiento intrauterino, incluyendo signos de microcefalia, en ratones. ZIKV BR atraviesa la placenta y causa microcefalia por atacar a las células progenitoras corticales, inducir muerte celular por apoptosis y la autofagia, y perjudicar el desarrollo neurológico.
Ye et al. (76)	2016	China	Se investigó si la cepa asiática SZ01 ZIKV podría infectar neuronas precursoras en vivo, Se encontró que SZ01 se replica de manera eficiente en el cerebro del ratón embrionario atacando directamente a diferentes linajes neuronales. La infección ZIKV conduce a la detención del ciclo celular, apoptosis, y la inhibición de la diferenciación de la APN, lo que resulta en el adelgazamiento cortical y microcefalia
Wu et al.(77)	2016	China	Se utilizó la cepa de ZIKV SZ01 , identificada en el brote ocurrido en Latinoamérica, aislado de un paciente que llegó de Samoa, (Polinesia Francesa), se encontró que las células en la zona ventricular (VZ) de telencéfalo dorsal mostraron fuertes señales de virus, detectados por inmunotinción con suero fase de convalecencia del paciente

Fuente, elaboración propia.

La relación entre ZIKV y síndromes neurológicos en no gestantes inicia con la alerta de la OPS/OMS en diciembre de 2015 (51). Las manifestaciones neurológicas incluyen SGB, polineuropatías ascendentes, encefalitis, mielitis, déficit neurológico agudo, y edema de papila postinfeccioso. El SGB es un trastorno autoinmune que se caracteriza por debilidad ascendente de las extremidades (78). Se han realizado varios estudios para describir este trastorno asociado a ZIKV como en la Polinesia Francesa donde se realizó un estudio de casos y controles (79) y una serie de casos de SGB en 7 países que sugiere que los cambios en la incidencia de la enfermedad ZIKV durante 2015 y principios de 2016 estaban estrechamente asociados con cambios en la incidencia del SGB (80). En Puerto Rico, las autoridades locales en conjunto con el CDC implementaron un sistema de vigilancia para el SGB e identificaron 56 casos sospechosos de SGB con la aparición de los signos neurológicos durante el periodo comprendido entre 31 de enero a 1 de Julio de 2016 (81). En Colombia, se realizó una investigación prospectiva durante el reciente brote de infección por ZIKV, donde se identificaron los casos de Síndrome SGB en seis hospitales, en total se identificaron 68 pacientes con esta patología, de los cuales a 42 se identificó ZIKV (82). (Tabla 6)

Tabla 6. Reportes de asociación entre Síndrome Guillain-Barré y ZIKV.

Autor	Fecha	Lugar	Resultados	Conclusiones
Dos Santos et al.(83)	1 de abril de 2015, al 31 de marzo de 2016	Brasil	Aumento de incidencia de SGB de 172%	164,237 casos confirmados y sospechosos de la enfermedad ZIKV y 1474 los casos de síndrome de Guillain-Barré. Hubo un aumento significativo en la incidencia del síndrome de Guillain-Barré durante las semanas de transmisión ZIKV.
		Colombia	Aumento de incidencia de SGB de 211%	
		República Dominicana	Aumento de incidencia de SGB de 150%	
		El Salvador	Aumento de incidencia de SGB de 100%	
		Honduras	Aumento de incidencia de SGB de 144%	
		Surinam	Aumento de incidencia de SGB de 400%	
		Venezuela	Aumento de incidencia de SGB de 877%	
Cao-Lormeau et al. (79)	Octubre de 2013 a abril de 2014	Polinesia Francesa	OR 59,7 (IC 95% 10,4-4 -- ∞) para Ig M ZIKV y OR: 34,1 (IC 95% 5,8-+ ∞) para Positivo seroneutralización del ZIKV	Primer estudio que proporciona evidencia de infección por el ZIKV causando el síndrome de Guillain-Barré.
Dirlikov et al. (81).	2016	Puerto Rico	54 casos de SGB, de ellos se confirmó ZIKV en 10 pacientes (18,5%). 7 de 26 pacientes con otros síndromes neurológicos(encefalitis, mielitis, déficit neurológico agudo, edema de papila pos infecciosa) se confirmó la infección por ZIKV	El número de personas con sospecha de EGB y la evidencia de virus o flavivirus infección ZIKV fue 2,5 veces mayor que el número de personas con sospecha de EGB y sin evidencia de infección por el ZIKV.
Parra et al. (82).	2016	Colombia	En42 de 68 pacientes con SGB, se identificó ZIKV. La mediana del período entre el inicio de los síntomas de la infección ZIKV y síntomas del síndrome de Guillain-Barré fue 7 días (rango intercuartil, 3 y 10).	La identificación de zikv se realizó a través de RT-PCR.

Fuente, Elaboración propia.

2.2.2 Diagnóstico, tratamiento, prevención y control.

La prueba recomendada para la detección del ZIKV es el RT-PCR (en pacientes cuyos síntomas hayan empezado en 7 días o menos) y la serología (en pacientes cuyos síntomas hayan empezado más de 7 días) en sangre total o suero y/u orina. Sin embargo, la serología presenta reacción cruzada con otros flavivirus como Dengue, Nilo Occidental y de Encefalitis japonesa (84).

No hay tratamiento antiviral disponible por lo tanto se dan recomendaciones como descansar, tomar líquidos y usar analgésicos y antipiréticos. Las personas infectadas con ZIKV, chikungunya o dengue deberían protegerse de la exposición a mosquitos durante los primeros días de la enfermedad para evitar que otros mosquitos se infecten y así disminuir el riesgo de transmisión local (19).

Las autoridades sanitarias recomiendan algunas medidas preventivas enfocadas principalmente en el control del vector, entre ellas se encuentran: mantener limpios el patio y los depósitos de agua y eliminar los criaderos. Medidas de prevención personal como uso de toldillos impregnados con insecticida, usar ropa que cubra las extremidades, usar repelentes, y usar anjeos en puertas y ventanas. Adicionalmente, se recomienda utilizar estrategias de comunicación para que los viajeros conozcan y apliquen medidas preventivas (85).

2.3 VIGILANCIA DEL ZIKV EN COLOMBIA

El sistema de vigilancia en salud pública está conformado por las Unidades primarias generadoras de datos (UPGD), unidades informadoras (UI), unidades notificadoras municipales (UNM), y unidades notificadoras departamentales (UND). Las UPGD son las instituciones prestadoras de salud (IPS) y su función dentro del sistema de vigilancia es la de captar los casos de los eventos de interés en salud pública, la notificación de los eventos se realiza a través de fichas de notificación, cada evento tiene asignado un código y en todos se diligencia una ficha de datos básicos en el que se encuentra la

información básica del paciente como nombre, identificación, edad, residencia, procedencia, fecha de inicio de síntomas entre otras.

A partir del 14 de octubre del 2015 se inició la vigilancia en salud pública de la infección por ZIKV en Colombia (4). El evento Zika está identificado en el sistema de vigilancia SIVIGILA, a través de la ficha 895, como parte de la vigilancia rutinaria definida por el INS, de notificación individual y semanal. Se tienen definiciones de caso y criterios para descartar casos (86). (Tabla 7)

Tabla 7. Definiciones de caso para la vigilancia de la enfermedad por Zika, Colombia, 2016

TIPO DE CASO	DEFINICIÓN
Caso sospechoso	<p>Población a riesgo (neonatos, menores de 1 año, gestantes en cualquier trimestre, personas con 65 años y más y/o con co-morbilidades): persona que presente exantema y elevación de la temperatura corporal axilar mayor de 37,2°C y uno o más de los siguientes síntomas que no se explican por otras condiciones médicas: conjuntivitis no purulenta o hiperemia conjuntival, artralgias, mialgias, cefalea o malestar general; y que haya estado en lugares a menos de 2200 msnm, y/o en países con o sin circulación confirmada de este virus. Estas personas ameritan la toma de muestra de suero en los tiempos establecidos para confirmación o descarte por laboratorio del ZIKV sin excepción</p>
	<p>Población general procedente del extranjero: persona que presente exantema y elevación de la temperatura corporal axilar mayor de 37,2°C y uno o más de los siguientes síntomas que no se explican por otras condiciones médicas: conjuntivitis no purulenta o hiperemia conjuntival, artralgias o mialgias y cefalea o malestar general y que haya estado en lugares a menos de 2200 msnm, y/o en países con o sin circulación confirmada de este virus. Estas personas ameritan la toma de muestra de suero para confirmación por laboratorio del ZIKV sin excepción</p>
	<p>Población general procedente de municipios sin transmisión de ZIKV confirmada: persona que presente exantema y elevación de la temperatura corporal axilar mayor de 37,2°C y uno o más de los siguientes síntomas que no se explican por otras condiciones médicas: conjuntivitis no purulenta o hiperemia conjuntival, prurito, artralgias, mialgias, cefalea o malestar general, y que haya estado en lugares a menos de 2200 msnm. Se tomaran muestras para confirmación diagnóstica según cálculo de muestra en áreas sin confirmación de circulación viral.</p>

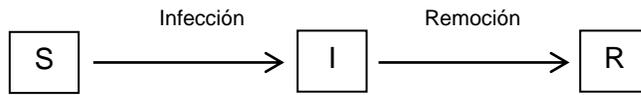
Caso confirmado por clínica	Población general y población a riesgo (neonatos, menores de 1 año, estantes en cualquier trimestre, personas con 65 años y más y/o con comorbilidades) procedente de municipios con transmisión de ZIKV confirmada: Persona que haya estado en los últimos 15 días antes del inicio de síntomas en lugares a menos de 2200 msnm, con confirmación de circulación autóctona del ZIKV, y que presente exantema y elevación de la temperatura corporal axilar mayor de 37,2 grados centígrados y uno o más de los siguientes síntomas que no se explican por otras condiciones médicas: conjuntivitis no purulenta o hiperemia conjuntival, prurito, artralgias, mialgias, cefalea o malestar general.
Caso confirmado por laboratorio	Caso sospechoso con resultado positivo para ZIKV mediante RT-PCR ZIKV, realizada en el Laboratorio Nacional de Referencia de Virología de la Red Nacional de Laboratorios del Instituto Nacional de Salud, o centros colaboradores designados por el INS.
Caso descartado	Caso sospechoso al que se le tomó muestra para laboratorio dentro de los tiempos establecidos para la detección del virus, y presentó resultados negativos para ZIKV.

Fuente, Instituto Nacional de Salud, Colombia 2016 (86).

3. MARCO TEÓRICO

El comportamiento de las enfermedades infecciosas ha sido explicado desde hace ya varios años a través de modelos matemáticos, los pioneros de la implementación de estos modelos fueron Daniel Bernoulli (1760), William Farr (1840), Ronald Ross (1902), John Brownlee (1906), y Kermack y McKendrick (1939); quienes a través de su trabajo diseñaron modelos que pudieran explicar ciertos fenómenos dentro de las enfermedades infecciosas. Existen dos tipos principales de modelos matemáticos que de acuerdo a los resultados se clasifican como: determinísticos y estocásticos. En un modelo determinístico se pueden controlar los factores que intervienen en el estudio del proceso o fenómeno y por tanto se pueden predecir con exactitud sus resultados. Por el contrario, en un modelo estocástico no es posible controlar los factores que intervienen en el estudio del fenómeno y en consecuencia no produce siempre los mismos resultados (87). En los modelos matemáticos estándar se parte del supuesto de que los individuos se encuentran en uno de varios estados o compartimientos posibles. En función de dichos estados, se proponen diferentes modelos de transmisión. En el modelo SIR, la población puede incluirse en las siguientes categorías: individuos susceptibles (S), infectados (I) o removidos o recuperados (R) (87). (Figura 2)

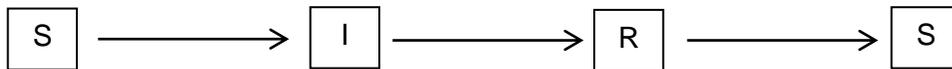
Figura 2. Modelo diagramático de un modelo tipo SIR



Fuente, Montesinos-López OA, Hernández-Suárez CM. Modelos matemáticos para enfermedades infecciosas (87).

El modelo SIRS es una extensión del modelo SIR, en donde los individuos recuperados pueden perder la inmunidad a la enfermedad y volver a formar parte del grupo de susceptibles. (Figura 3)

Figura 3. Modelo diagramático de un modelo tipo SIRS



Fuente, Montesinos-López OA, Hernández-Suárez CM. Modelos matemáticos para enfermedades infecciosas(87).

En el modelo SIS, se tienen individuos susceptibles (S), Infectados (I) y nuevamente susceptibles (S). (Figura 4)

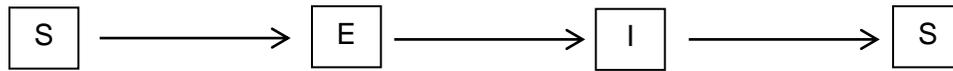
Figura 4. Modelo diagramático de un modelo tipo SIS



Fuente, Montesinos-López OA, Hernández-Suárez CM. Modelos matemáticos para enfermedades infecciosas (87).

El modelo SEIS considera una nueva clase de individuos E (expuestos), es decir, aquellos que portan la enfermedad pero que al hallarse en su periodo de incubación no muestran síntomas. Se supone además que un individuo que ha enfermado nunca obtiene inmunidad. (Figura 5)

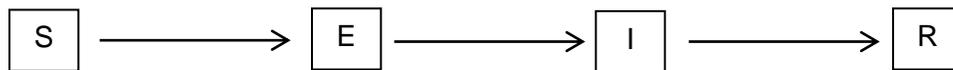
Figura 5. Modelo diagramático de un modelo tipo SEIS



Fuente, Montesinos-López OA, Hernández-Suárez CM. Modelos matemáticos para enfermedades infecciosas(87).

Por el contrario, el modelo SEIR tiene una población de recuperados. En este caso, al igual que los anteriores, cada grupo es mutuamente excluyente y la suma de todos es la población total. (Figura 6)

Figura 6. Modelo diagramático de un modelo tipo SEIR



Fuente, Montesinos-López OA, Hernández-Suárez CM. Modelos matemáticos para enfermedades infecciosas(87).

El modelo de Kermack y McKendrick es un modelo SIR, en el cual el tamaño de la población permanece constante N y se tienen en cuenta las siguientes variables:

$S(t)$ = el número de individuos susceptibles

$I(t)$ = el número de individuos infectados

$R(t)$ = el número de individuos recuperados

Como la población se mantiene constante entonces,

Ecuación 1.

$$N = S(t) + I(t) + R(t)$$

Para cualquier instante de tiempo t y donde N representa el número total de individuos que forman dicha población. Además, se tienen en cuenta dos parámetros, a saber:

Índice de transmisión (α), que se define como la tasa, por unidad de tiempo, a la cual un individuo susceptible se infecta al entrar en contacto con un individuo infectado.

Índice de recuperación (β), tasa, por unidad de tiempo, a la cual un individuo infectado se recupera.

La dinámica del modelo se rige según el siguiente sistema de ecuaciones:

La variación del número de susceptibles con el tiempo depende del número de contactos entre los individuos susceptibles y los individuos infectados y del índice de transmisión (Principio de acción en masa)

Ecuación 2.

$$S'(t) = -\frac{\alpha}{N}S(t).I(t)$$

La variación del número de individuos infectados es la diferencia entre los nuevos infectados y los infectados que se han recuperado.

Ecuación 3.

$$I'(t) = \frac{\alpha}{N}S(t).I(t) - \beta.I(t)$$

Y finalmente, el aumento de individuos recuperados es proporcional al número de individuos infectados, siendo la constante de proporcionalidad el propio índice de recuperación.

Ecuación 4.

$$R'(t) = \beta.I(t)$$

A partir de estos modelos es posible estimar el número o tasa de Reproducción Básica R_0 , el cual es el número promedio de infecciones causadas por un individuo infeccioso cuando éste es introducido a una población donde todos son susceptibles e intenta capturar la capacidad reproductiva de la enfermedad (88). De acuerdo con las ecuaciones descritas anteriormente, se encuentra que el $R_0 = \frac{\alpha}{\beta}$, con lo que si $\alpha > \beta$ entonces existe un incremento del número de individuos infectados (89).

La R_0 es también un umbral, que determina la posibilidad de una epidemia. Este se interpreta de la siguiente manera: si la R_0 es menor a 1 indica que infecta en promedio a menos personas que él mismo, por lo tanto, la epidemia tiende a desaparecer. Mientras

que, si la R_0 es mayor a 1, implica que produce más de un caso en el tiempo de infección, lo que conlleva a la expansión de la infección y a que ocurra una epidemia. Cuando la población es parcialmente inmune a la infección y asumiendo que la población es homogénea, el número de infecciones es proporcional a la probabilidad de tener un contacto efectivo con un individuo susceptible. Este último es aquel que permite transmitir la enfermedad a otra persona. De acuerdo a esto, la tasa de reproducción neta (R) se define como:

Ecuación 5.

$$R = R_0 f$$

Donde f es la fracción de la población que es inmune. Cuando $R=1$ el sistema estará en equilibrio, lo que significa que cada infección producirá en promedio una infección secundaria. Finalmente, cuando en una parte de la población se logra la inmunidad, ya sea porque estuvo infectado y se recuperó o fue vacunada, esta población protege al resto de la población que aún se encuentra susceptible, esta situación se denomina inmunidad de rebaño (90).

Los modelos matemáticos mencionados arriba se utilizan en infecciones de transmisión directa; sin embargo, dado que la transmisión de la infección por ZIKV incluye un vector, se requiere por tanto un modelo matemático que explique esta forma de transmisión. Para esto, se utiliza frecuentemente como base el modelo determinístico de transmisión de la malaria descrito por Ronald Ross (1950) y que ha sido ampliamente utilizado con la versión modificada de George Macdonald (1956)(91).

El modelo Ross-McDonald es un modelo compartimental basado en ecuaciones diferenciales ordinarias, que describe las interacciones entre la población de mosquitos y humanos en la dinámica de una enfermedad de transmisión indirecta. El modelo divide cada población (la de humanos y la de mosquitos) en dos compartimentos: susceptibles e infectados.

Los supuestos del modelo incluyen:

- Las poblaciones de humanos y de vectores se mantienen constantes en el tiempo.
- Son poblaciones cerradas.

- Las poblaciones de humanos y de vectores son homogéneas en cuanto a susceptibilidad y exposición.
- Se ignoran los tiempos de incubación dentro de los humanos y mosquitos
- Se ignora la adquisición de inmunidad en los humanos
- Se ignora la mortalidad en los humanos.
- Los mosquitos no se recuperan.
- No se considera muerte inducida por la enfermedad en los humanos ni en los vectores.
- Sólo se infectan los susceptibles.

El modelo está descrito por las siguientes ecuaciones diferenciales:

Ecuación 6.

$$\frac{dm}{dt} = \alpha p_m h(1 - m) - \delta m$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha p_h \frac{M}{H} m(1 - h) - \gamma h$$

Donde las variables son:

- m proporción de mosquitos infectados.
- h proporción de humanos infectados.

Los parámetros son:

- M/H : número de mosquitos hembra por persona.
- α : tasa de picaduras por día del mosquito en los humanos.
- $p < h$: probabilidad de infección de un humano susceptible por la picadura de un mosquito infectado.
- $p < m$: probabilidad de infección de un mosquito susceptible al picar un humano infectado.
- γ : tasa a la cual los humanos se recuperan de la infección.
- δ : tasa per cápita de muerte de los mosquitos.

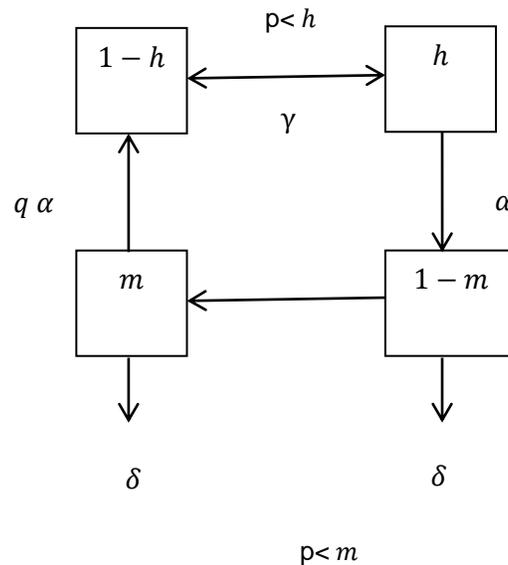
La R_0 se estima a partir de la siguiente ecuación:

Ecuación 7

$$R_0 = \frac{\alpha^z p m p h M}{H \gamma \delta}$$

La Figura 7 esquematiza el diagrama empleado para representar las interacciones entre los compartimientos de las poblaciones humana y vectora que han sido, cada una, divididas en dos categorías: la proporción de humanos o de mosquitos susceptibles ((1-h) y (1-m) respectivamente), y la proporción de humanos o de mosquitos infectados (h y m). En este caso q corresponde a la densidad de mosquitos hembra por persona.

Figura 7. Diagrama de flujo del modelo de malaria de Ross-Macdonald. Variables y parámetros



Fuente, Anderson y May. Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control(91).

Los parámetros más importantes en la dinámica de transmisión son $p < h$ y $p < m$ dado que no todas las especies o poblaciones de vectores son igualmente capaces de permitir la multiplicación y/o desarrollo del virus hasta la fase infectante y existen diferencias en cuanto a la susceptibilidad o resistencia intrínsecas o adquiridas. El recíproco de la duración del ciclo gonadotrófico es igual a la tasa de picadura por mosquito; el recíproco de la duración promedio de la vida infectante del vector es igual a la tasa de mortalidad de los vectores(92).

En *Ae. aegypti*, la frecuencia de picadura puede ser de más de una por día, pues si la hembra es interrumpida durante la consecución de la comida sanguínea puede volver a intentar picar inmediatamente sobre otras personas en el mismo recinto, lo cual incrementa en gran medida su capacidad vectorial.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Describir el comportamiento de la epidemia de ZIKV en el departamento de Cundinamarca 2015-2016.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características en tiempo, lugar y persona de la epidemia de ZIKV en el departamento de Cundinamarca.
- Estimar el número de reproducción básica de la epidemia del ZIKV en el departamento de Cundinamarca y sus municipios.
- Explorar factores que influyan en la dinámica de transmisión de ZIKV en el departamento de Cundinamarca.

5. METODOLOGÍA

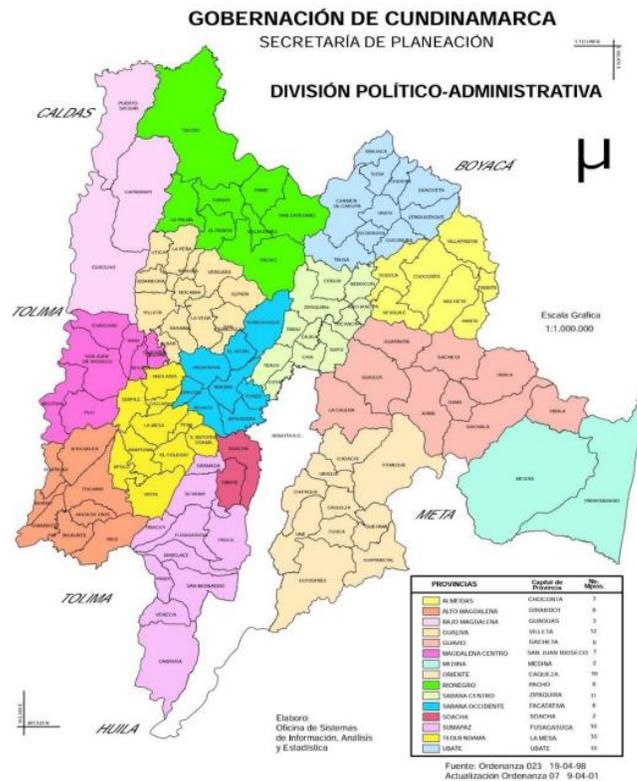
5.1 TIPO DE ESTUDIO

Para lograr los objetivos de la presente investigación se realizó un estudio descriptivo tipo serie de casos a partir de fuente secundaria con modelación matemática de la dinámica de transmisión viral. Se utilizó la base de datos del sistema de vigilancia en salud pública de Colombia SIVIGILA.

5.2 ÁREA DE ESTUDIO

El presente estudio se realizó en el departamento de Cundinamarca que está ubicado en el centro del país, sobre la cordillera Oriental, en la región Andina. Presenta un relieve variado de planicies, montañas, colinas, con alturas que van desde los 300 hasta los 3.500 msnm. Cundinamarca limita con cinco departamentos: al norte con Boyacá (franja de territorio en litigio); al oriente con Boyacá y Meta; por el sur con Meta, Huila y Tolima, y por el occidente con Tolima y Caldas, separados por el río Magdalena (77). De acuerdo a la división político administrativa, Cundinamarca tiene 116 municipios, divididos en 15 provincias. (Mapa 2)

Mapa 2. División Política Administrativa, límites y provincias. Departamento de Cundinamarca 2007.



Fuente, Atlas de Cundinamarca, Secretaría de Planeación 2007.

5.3 POBLACIÓN Y MUESTRA

5.3.1 Población

La población objetivo de la presente investigación son hombres y mujeres de cualquier edad que presentaron la enfermedad por el ZIKV durante la epidemia ocurrida en Colombia entre octubre de 2015 y julio de 2016, cuya procedencia corresponda al departamento de Cundinamarca.

5.3.2 Muestra

En el presente estudio, la muestra corresponde a los casos notificados al SIVIGILA ya que hay una población de enfermos que no fueron notificados, no se sospecharon o no acudieron al servicio de salud. Estos casos fueron notificados al sistema de vigilancia en salud pública a través de tres eventos (Zika, morbilidad materna extrema y síndrome de Guillain-Barré). Teniendo en cuenta que la proporción de asintomáticos para infección por ZIKV se estima entre 70 y 80% es factible que haya subestimación de la incidencia de la infección (4).

5.3.3 Criterios de inclusión

Casos sospechosos y confirmados de infección por ZIKV procedentes del departamento de Cundinamarca, notificados a través del SIVIGILA.

5.3.4 Criterios de exclusión

Casos sospechosos de infección por ZIKV que posterior al reporte se descartó por laboratorio clínico y los casos descartados por ser duplicados.

5.4 VARIABLES

Con base en el marco teórico desde el que se abordó la dinámica de la transmisión de la infección por ZIKV se agruparon las variables de interés. (Tabla 8)

Tabla 8. Variables de características en tiempo, lugar y persona.

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Valores	Método de recolección
Semana epidemiológica	Semana del calendario epidemiológico vigente para Colombia en la cual se iniciaron los síntomas del paciente	Cuantitativa continua	1 a 52	Base de datos SIVIGILA
Año de notificación	Corresponde al año donde iniciaron síntomas y fue notificado el caso	Cuantitativa continua	2015 y 2016	Base de datos SIVIGILA
Fecha de inicio de síntomas	Fecha con día, mes y año en el que el paciente inicio síntomas	Cuantitativa continua	dd/mm/aaaa	Base de datos SIVIGILA
Edad	Edad del paciente en años cumplidos	Cuantitativa continua	0, 1, ... 40, 41, ... n años	Base de datos SIVIGILA
Sexo	Sexo del paciente	Categórica nominal	0 Masculino 1 Femenino	Base de datos SIVIGILA
Grupo poblacional	Grupo con el que el paciente se identifica o se reconoce	Categórica nominal	0 Gestante 1 Desplazado 3 Otro	Base de datos SIVIGILA
Tipo de aseguramiento	Tipo de aseguramiento en salud del paciente	Categórica nominal	0 Contributivo 1 Subsidiado 2 No asegurado	Base de datos SIVIGILA
EAPB	Empresa administradora de plan de beneficios en el que se encuentra afiliado el paciente	Categórica nominal	Nombre	Base de datos SIVIGILA
UPGD que notifica	Unidad primaria generadora de datos o institución prestadora de salud que identifica y/o notifica el caso	Categórica nominal	Nombre	Base de datos SIVIGILA
Municipio de procedencia	Municipio donde proviene el caso	Categórica nominal	Municipios de Cundinamarca	Base de datos SIVIGILA
Área de ocurrencia	Área geográfica donde proviene el caso	Categórica nominal	1 Cabecera municipal 2 Centro poblado 3 Rural disperso	Base de datos SIVIGILA
Tamaño de la población del municipio	Corresponde al número de personas que residen en el municipio	Cuantitativa discreta	Número	Dane
Temperatura	Promedio de	Cuantitativa	Número	Datos abiertos.

promedio	temperatura obtenidos entre las temperaturas máximas y mínimas de un municipio durante el 2015	intervalo		Gobierno de Colombia.
Humedad relativa	Porcentaje de la humedad de saturación, que se calcula normalmente en relación con la densidad de vapor de saturación.	Cuantitativa continua	0 a 100	Secretaria de Salud de Cundinamarca
Altura sobre el nivel del mar	Distancia vertical que existe entre cualquier punto de la Tierra en relación al nivel del mar.	Cuantitativa discreta	Número metros sobre el nivel del mar	Secretaria de Salud de Cundinamarca
Breteau	Indice de breteau número de recipientes positivos por cada 100 viviendas inspeccionadas.	Cuantitativa discreta	Número	Secretaria de Salud de Cundinamarca

5.5 RECOLECCIÓN DE DATOS

La información recopilada en la base de datos se obtuvo mediante la notificación de casos sospechosos y/o confirmados de ZIKV por parte de las unidades primarias generadoras de datos (UPGDS). La base de datos fue suministrada por la Secretaria de Salud de Cundinamarca, Subdirección de vigilancia en Salud Pública.

5.6 CONTROL DE CALIDAD Y ANÁLISIS DE DATOS

La base de datos SIVIGILA, Cundinamarca 2015-2016 fue depurada, eliminando casos duplicados, casos de procedencia de otras entidades territoriales y casos descartados. Los casos duplicados se definen como la notificación más de una vez por una o varias UPGD para el mismo tiempo de inicio de síntomas. Se verificó la fecha de inicio de síntomas, fecha de consulta y fecha de notificación con el objetivo de incluir a los pacientes que padecieron la enfermedad durante la fase de epidemia.

Se realizó inicialmente un análisis exploratorio de los datos que consiste en analizar por variables si los resultados son plausibles o no; para variables cuantitativas se verificó si los valores mínimos y máximos se ajustaban a lo esperado, se verificó si los datos presentaban una distribución normal, a través de pruebas de normalidad (Kolmogorov-Smirnov) y gráfico Q-Q para cada variable ([Anexo 1](#)). Se evaluó la existencia de datos atípicos, extremos y se buscó como se explican estos datos, los encontrados fueron producto de un error de digitación o de recolección del dato. Para variables cualitativas se revisó si los valores de las etiquetas de las tablas son todos válidos o existían datos perdidos o había datos con categorías diferentes a las definidas por el instructivo del SIVIGILA. Se describe a continuación el análisis por cada objetivo específico.

Objetivo específico 1:

Tiempo: número de casos total y por municipio de procedencia distribuidos por semana epidemiológica, la fecha de inicio de síntomas se usó para identificar la semana epidemiológica. En los casos donde no hubo información de fecha de inicio de síntomas se utilizó la fecha de consulta. Como resultado se obtuvo una gráfica, donde se puede identificar el inicio de la epidemia, el pico máximo y el fin de la epidemia.

Lugar: municipio de procedencia del caso y área de ocurrencia. Se calcularon las tasas de incidencia ajustadas por edad y sexo, a través del método directo, utilizando las proyecciones de población DANE para el año 2016. Para el cálculo de la tasa de incidencia del departamento se realizaron dos mediciones, la primera incluyendo la población total del departamento incluyendo los 116 municipios ($n=2721368$) y para la segunda se incluyó sólo la población de los municipios que presentaron casos ($n=1998771$), así mismo para el cálculo de las tasas ajustadas por provincia se tuvo en cuenta sólo la población de los municipios afectados. Se realizó mapeo por municipios y provincias de procedencia de los casos, teniendo en cuenta otros parámetros como temperatura promedio, humedad relativa y altura sobre el nivel del mar. Para la realización de los mapas se empleó ArcGis® 10.5.

Persona: distribución por sexo y edad, grupo poblacional (gestación), régimen de salud, y complicaciones. Se calcularon tasas de incidencia específicas ajustadas por edad para hombres y mujeres, se calcularon razón de tasas de incidencia para encontrar diferencias en grupos, para evaluar asociación o independencia entre dos variables cualitativas se

utilizó la prueba de Chi cuadrado considerando un Valor de $P < 0,05$ como estadísticamente significativo. Para este análisis se utilizó STATA 11.0 ®. Para calcular la razón de morbilidad materna por ZIKV se tuvo en cuenta el número de nacidos vivos por municipios del año 2016 reportados por DANE. En esta etapa se utilizó el programa Microsoft Excel para Windows 2010.

Objetivo específico 2:

Para cuantificar la transmisibilidad a partir del número de reproducción básico de la epidemia del ZIKV en el departamento de Cundinamarca y sus municipios se usó el libro EpiEstim el cual cuantifica la transmisibilidad de la epidemia a partir del análisis de series temporales de incidencia y se emplearon las siguientes funciones del libro:

DiscrSI: que calcula la distribución discreta del intervalo de serie con una media y desviación típica.

OverllInfectivity: que calcula para cada tiempo, t , la infectividad global de las personas previamente infectadas.

EstimateR: que calcula, para cada unidad de tiempo, el número de reproducción R , dada la serie temporal de incidencia y la distribución de intervalo de serie.

Los datos ingresados para el cálculo de R_0 , corresponden a todos los casos de infección por municipio, con fecha de inicio de síntomas, fecha de consulta, edad, sexo. Así mismo, se ingresó una base de datos para cada municipio con la información de toda la población, distribuidos por sexo y grupos de edad. Se tomó las proyecciones de población DANE para el 2016.

El cálculo de R_0 , dentro del libro de EpiEstim, se realiza a través de tres métodos: "*NonParametricSI*", "*ParametricSI*", "*UncertainSI*".

El método *NonParametricSI* calcula la distribución discreta del intervalo de serie, el método *ParametricSI* la media y la desviación típica de la distribución continua del intervalo de serie y el método *UncertainSI* muestra la incertidumbre sobre la distribución del intervalo de serie.

En el presente trabajo se asume un intervalo de serie de 20 días, pues la mayor probabilidad entre la aparición de un caso de ZIKV y el siguiente ocurre a los 20 días

(Intervalo de serie). Este modelo no tiene en cuenta los otros modelos de transmisión de ZIKV (transmisión sexual, congénita, etc). Se asume un subregistro del 10% al inicio del brote que mejora a las cuatro semanas después que el brote comienza a crecer. Por tanto, la R_0 se calcula a través del número de reproducción efectivo medio durante la fase de crecimiento de la epidemia, es decir se tiene en cuenta la media del R al inicio de la epidemia. Para la modelación se empleó el programa libre R (94).

Intervalo de serie: es el tiempo transcurrido entre la aparición de la enfermedad en un caso y el siguiente.

Infectividad: capacidad de un agente patógeno para invadir un organismo y provocar en él una infección. La infectividad viene dada por la expresión *(Número de infectados/número de susceptibles) X 100*.

Número reproductivo básico: el número promedio de infecciones causadas por un individuo infeccioso cuando éste es introducido en una población susceptible e intenta capturar la capacidad reproductiva de la enfermedad.

Objetivo específico 3:

De los modelos obtenidos en los objetivos 1 y 2, con las variables de municipio como altura sobre el nivel del mar, temperatura, humedad relativa e índice de Breteau. Se calcularon los coeficientes de correlación entre éstas variables y la tasa ajustada de infección por ZIKV, se verificaron los supuestos del coeficiente de correlación de Pearson y se encontró como única variable con distribución normal a la temperatura promedio, mientras que, para altura sobre el nivel del mar, humedad relativa e índice de Breteau se calculó el coeficiente de correlación de Spearman. Se tomó como significancia estadística $p < 0,05$. En este análisis se utilizó STATA 11.0 ®. Se utilizó el índice de Breteau suministrado por la Secretaria de Salud de Cundinamarca correspondiente al último trimestre del 2015.

6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se desarrolló con la base de datos del sistema de vigilancia en salud Pública de Colombia, SIVIGILA, la cual fue solicitada a la Secretaria de Salud de Cundinamarca, Subdirección de vigilancia en salud pública. Por lo que el presente estudio se considera

un análisis secundario de datos, con riesgo Mínimo según la Resolución N° 8430 del Ministerio de Salud de Colombia.

Como se trata del uso de una base de datos, la pérdida de confidencialidad fue un riesgo y dado que se requirieron los datos de identificación para poder determinar los casos duplicados, se guardó esa confidencialidad, se anonimizaron las bases de datos una vez se descartaron los casos duplicados y se realizó la depuración. La información no se usó para contactar a familiares o las personas que fueron notificadas como casos, por lo tanto, se utilizaron solo los datos relacionados con y para los objetivos del estudio. Se presentó el protocolo de investigación al Comité de Ética de la universidad del Valle, el cual fue aprobado mediante acta N° 014 – 017. ([Anexo 2](#))

7. RESULTADOS

7.1 CARACTERÍSTICAS EN TIEMPO, LUGAR Y PERSONA DE LA EPIDEMIA DE ZIKV EN EL DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA.

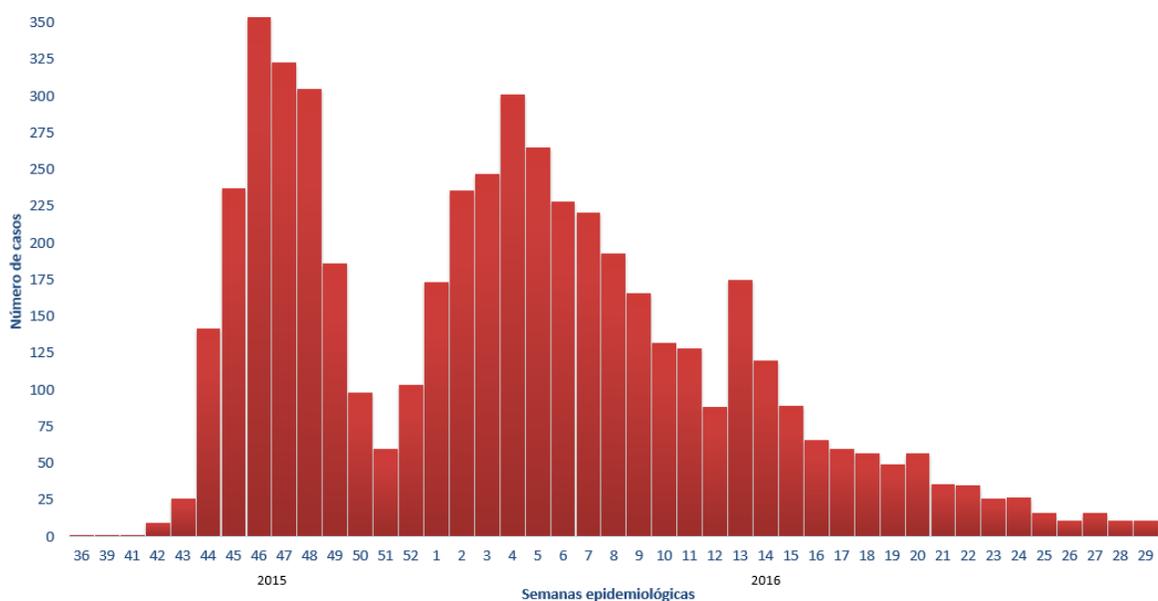
En el departamento de Cundinamarca la epidemia del ZIKV inició en la semana epidemiológica 36 de 2015 y finalizó en la semana epidemiológica 29 de 2016, de acuerdo con los datos suministrados por la Secretaria de Salud de Cundinamarca, se presentaron 5086 casos procedentes de 74 municipios, abarcando así al 63,79% del total de los municipios de Cundinamarca (n=116). Del total de casos notificados, 3676 (72,3%) se clasificaron como sospechosos, 1386 (27,2%) casos confirmados por clínica, y 24 (0,5%) confirmados por laboratorio. La tasa cruda de incidencia de infección por ZIKV en Cundinamarca fue de 188,14 x 100.000 habitantes y de 254,5 x 100.000 habitantes al tener en cuenta sólo los 74 municipios afectados.

7.1.1 Descripción de la epidemia ZIKV en Tiempo

El primer caso de ZIKA ocurrió en la semana epidemiológica 36 del año 2015 (09 de septiembre de 2015) en el municipio de Apulo, aunque fue notificado por Bogotá en enero de 2016. Este caso corresponde a un niño de 8 años de edad, el cual fue hospitalizado. El caso índice de la epidemia corresponde a una mujer de 44 años, procedente del municipio

de Girardot que ocurrió en la semana epidemiológica 42 de 2015 (23 de octubre de 2015) el cual fue confirmado por laboratorio. El último caso de la epidemia ocurrió en la semana epidemiológica 29 de 2016, correspondiente a un hombre de 51 años de edad, procedente del municipio de Tocaima. Se identificaron tres picos de casos, el pico máximo de la epidemia se presentó durante la semana epidemiológica 46 de 2015 con 354 casos después del cual ocurrió un descenso en la presentación de los casos para nuevamente aumentar en la semana 52 de 2015 hasta alcanzar un segundo pico en la semana 4 de 2016 con 301 casos. Este último seguido de un descenso hasta la semana 13 de 2016 donde se observó un incremento a 135 casos (Gráfica 1).

Gráfica 1. Casos semanales notificados por ZIKV en Cundinamarca, semana epidemiológica 36 de 2015 a 29 de 2016.



Fuente, Elaboración propia. Datos del SIVIGILA suministrados por la Secretaria de Salud de Cundinamarca, 2017.

Pico 1: Semana epidemiológica (SE) 36 a 51 de 2015: durante este pico se presentaron 1741 casos, distribuidos en 28 municipios, pertenecientes a las provincias de Alto Magdalena, Magdalena Centro, Bajo Magdalena, Tequendama, Gualivá, Rionegro y Sumapaz. En este periodo de tiempo, el municipio de Nariño (Alto Magdalena) presentó la tasa de incidencia ajustada por edad y sexo más elevada de 500 casos por 100000 habitantes en la semana epidemiológica 45. Otros municipios de esta provincia también

presentaron tasas de incidencia ajustadas por edad y sexo elevadas como Agua de Dios, en la semana epidemiológica 47, 361 casos por 100.000 habitantes, Girardot semana epidemiológica 46, 283 casos por 100.000 habitantes, Ricaurte, semana epidemiológica 48, 208 casos por 100.000 habitantes. ([Anexo 3](#)).

Pico 2: Semana epidemiológica 52 de 2015 a SE 12 de 2016: durante este pico se presentaron 2366 casos, distribuidos en 68 municipios, pertenecientes a todas las provincias de Cundinamarca. En este periodo de tiempo, el municipio de El Colegio (Tequendama) presentó la tasa de incidencia ajustada por edad y sexo más elevada, de 325 casos por 100.000 habitantes en la semana epidemiológica 4 de 2016. La Mesa, otro municipio de esta provincia también presentó tasas de incidencia ajustadas por edad y sexo elevada en la semana epidemiológica 5, 215 casos por 100000 habitantes. ([Anexo 4](#)).

Pico 3: Semana epidemiológica 13 a 29 de 2016: durante este pico se presentaron 946 casos, distribuidos en 52 municipios, pertenecientes a todas las provincias de Cundinamarca. En este periodo de tiempo, el municipio de La Palma (Rionegro) presentó la tasa de incidencia ajustada por edad y sexo más elevada, de 191 casos por 100.000 habitantes en la semana epidemiológica 13 de 2016. Medina municipio de la provincia de Medina, también presentó tasas de incidencia ajustadas por edad y sexo elevada en la SE 16 de 2016, 111 casos por 100.000 habitantes. ([Anexo 5](#)).

7.1.2 Descripción de la epidemia ZIKV en Lugar

La epidemia inició en el municipio de Apulo, el cual se encuentra ubicado en la provincia de Tequendama, luego se presentaron casos en los municipios de La Palma, La Vega, Girardot y Nilo (Mapa 3). El 53,81% (n=2737) de los casos eran procedentes del área rural entre centros poblados y rural disperso mientras el 46,18% (n=2349) de los casos era procedente de cabeceras municipales. Del total de casos notificados, el 74,5% (n=3793) eran procedentes de 10 municipios, en su orden, Girardot con el 33,2% (n=1691) del total de casos, seguido de El Colegio (n=644), La Mesa (n=457), Fusagasugá (n=189), Anapoima (n=163), La Palma (n=159), Villeta (n=147), Tocaima (n=119), Ricaurte (n=112) y Agua de Dios (n=112). Adicionalmente, se encontraron 33 casos donde el municipio de procedencia del caso era desconocido. (Tabla 9)

Tabla 9. Tasa cruda de incidencia de infección por ZIKV por municipio, Cundinamarca
2015-2016

Municipio	Casos	%	Población 2016	Tasa cruda x 100.000 habitantes
EL COLEGIO	644	12,6	21949	2934,1
GIRARDOT	1691	33,2	105701	1599,8
LA PALMA	159	3,1	10824	1469,0
LA MESA	457	8,9	31823	1436,1
ANAPOIMA	163	3,2	13514	1206,2
RICAUARTE	112	2,2	9579	1169,2
AGUA DE DIOS	112	2,2	10910	1026,6
MEDINA	93	1,8	10134	917,7
LA PEÑA	62	1,2	7035	881,3
EL PEÑON	40	0,7	4807	832,1
TENA	72	1,4	9083	792,7
NARIÑO	17	0,3	2218	766,5
APULO	58	1,1	7812	742,4
TOCAIMA	119	2,3	18501	643,2
SASAIMA	68	1,3	10742	633,0
CHAGUANI	25	0,5	3979	628,3
VILLETA	147	2,9	25270	581,7
TIBACUY	28	0,5	4831	579,6
JERUSALEN	14	0,3	2683	521,8
NILO	89	1,7	18856	472,0
LA VEGA	62	1,2	14326	432,8
SILVANIA	91	1,8	22020	413,3
UTICA	20	0,4	5016	398,7
VIOTA	52	1,0	13342	389,7
PANDI	22	0,4	5676	387,6
PARATEBUENO	30	0,6	7754	386,9
PULI	11	0,2	3007	365,8
QUEBRADANEGRA	17	0,3	4745	358,3
CACHIPAY	32	0,6	9811	326,2
PAIME	13	0,3	4407	295,0
GUAYABAL DE SIQUIMA	10	0,2	3644	274,4
SAN JUAN DE RIO SECO	25	0,5	9668	258,6
ARBELÁEZ	31	0,6	12330	251,4

SAN ANTONIO DE TEQUENDAMA	31	0,6	13148	235,8
QUIPILE	15	0,3	8168	183,6
TOPAIPÍ	8	0,2	4513	177,3
UBALA	18	0,3	10591	170,0
GUADUAS	63	1,2	39063	161,3
NOCAIMA	12	0,2	8055	149,0
VILLAGOMEZ	3	0,1	2176	137,9
FUSAGASUGÁ	189	3,7	137164	137,8
NIMAIMA	8	0,2	6810	117,5
GUATAQUÍ	3	0,1	2649	113,3
GUAYABETAL	5	0,1	4959	100,8
VIANI	4	0,1	4202	95,2
VERGARA	7	0,1	7684	91,1
BELTRAN	2	0,1	2228	89,8
SAN FRANCISCO	8	0,1	9732	82,2
PUERTO SALGAR	15	0,3	19009	78,9
ANOLAIMA	9	0,2	12210	73,7
PACHO	13	0,3	27388	47,5
YACOPI	7	0,1	17010	41,2
BITUIMA	1	0,1	2508	39,9
CAPARRAPI	6	0,1	16710	35,9
SAN BERNARDO	3	0,1	10705	28,0
CAQUEZA	4	0,1	17129	23,4
GRANADA	2	0,1	8877	22,5
CABRERA	1	0,0	4478	22,3
CHOACHI	2	0,0	10680	18,7
GACHALA	1	0,0	5701	17,5
MACHETA	1	0,0	6272	15,9
QUETAME	1	0,0	7193	13,9
CHIPAQUE	1	0,0	8400	11,9
UNE	1	0,0	9316	10,7
GUACHETA	1	0,0	11372	8,8
COTA	2	0,0	25432	7,9
SESQUILÉ	1	0,0	14410	6,9
UBATE	2	0,0	39018	5,1
CHÍA	6	0,1	129652	4,6
TABIO	1	0,0	27702	3,6
FACATATIVA	4	0,1	134522	3,0
MADRID	2	0,0	79120	2,5
ZIPAQUIRA	1	0,0	124376	0,8
SOACHA	3	0,1	522442	0,6

MUNICIPIO DESCONOCIDO	33	0,6	-	-
Cundinamarca afectado	5086	100	1998771	254,5
Cundinamarca total	5086	100	2721368	186,9

Fuente, Elaboración propia. Datos suministrados por la Secretaria de salud de Cundinamarca, obtenidos a través del SIVIGILA.

El municipio más afectado fue El Colegio, donde se notificaron 2934 casos por 100000 habitantes, seguido de Girardot, La Palma y La Mesa con casi la mitad de incidencia (Tabla 9). Al realizar el ajuste de tasas, se observa una concentración de riesgo de ZIKV en la zona suroccidental del departamento que comprenden los municipios de El Colegio Girardot, La Mesa, Anapoima, Ricaurte y Agua de Dios, y el municipio de La Palma en la zona noroccidental con tasas superiores a 1000. Doce municipios (n=12) presentaron entre 500 y 1000 casos por 100.000 habitantes, veintiséis (n=26) municipios presentaron entre 100 y 500 casos por 100.000 habitantes y veintinueve (n=29) municipios menos de 100 casos por 100.000 habitantes. De éstos, diez (n=10) municipios presentaron menos de 10 casos por 100.000 habitantes. (Mapa 3)

Todas las provincias del departamento fueron afectadas por la epidemia, en 5 de las 15 provincias, afectó al 100% de sus municipios, las cuales fueron Alto Magdalena (10/10), Bajo Magdalena (3/3), Magdalena Centro (7/7) Tequendama (8/8) y Medina (2/2). La provincia del Alto Magdalena presentó una tasa de incidencia ajustada por edad y sexo de 1279,1 casos por 100.000 habitantes, seguida de Tequendama donde en toda la provincia se presentaron 1093 casos por 100.000 habitantes. Justamente es en estas provincias donde se encuentran los municipios de Girardot y El Colegio respectivamente, donde a nivel municipal se presentaron las tasas ajustadas más elevadas. (Tabla 10)

Tabla 10. Tasas de incidencia de infección por ZIKV distribuidas por provincias cruda y ajustada por edad y sexo, Cundinamarca 2015-2016

Provincia	Municipios afectados			Casos	Población	Tasa cruda x 100.000h	Tasa ajustada
	Municipios afectados	Total municipios	%				
Alto Magdalena	8	8	100,0	2157	171097	1260,7	1279,1
Tequendama	10	10	100,0	1533	140860	1088,3	1093,4
Medina	2	2	100,0	123	17888	687,6	711,0
Gualivá	10	12	83,3	411	99415	413,4	439,3
Rionegro	7	8	87,5	243	71125	341,7	349,8
Magdalena centro	7	7	100,0	78	29236	266,8	271,6

Sumapaz	8	10	80,0	367	206081	178,1	181,5
Bajo Magdalena	3	3	100,0	84	74782	112,3	118,2
Guavio	2	8	25,0	19	16292	116,6	112,0
Oriente	6	10	60,0	14	57677	24,3	25,0
Almeidas	2	7	28,6	2	20682	9,7	8,8
Ubaté	2	10	20,0	3	50390	6	5,9
Sabana Occidente	3	10	30,0	8	239074	3,3	3,1
Sabana Centro	3	9	33,3	8	281730	2,8	2,8
Soacha	1	2	50,0	3	522442	0,6	0,5

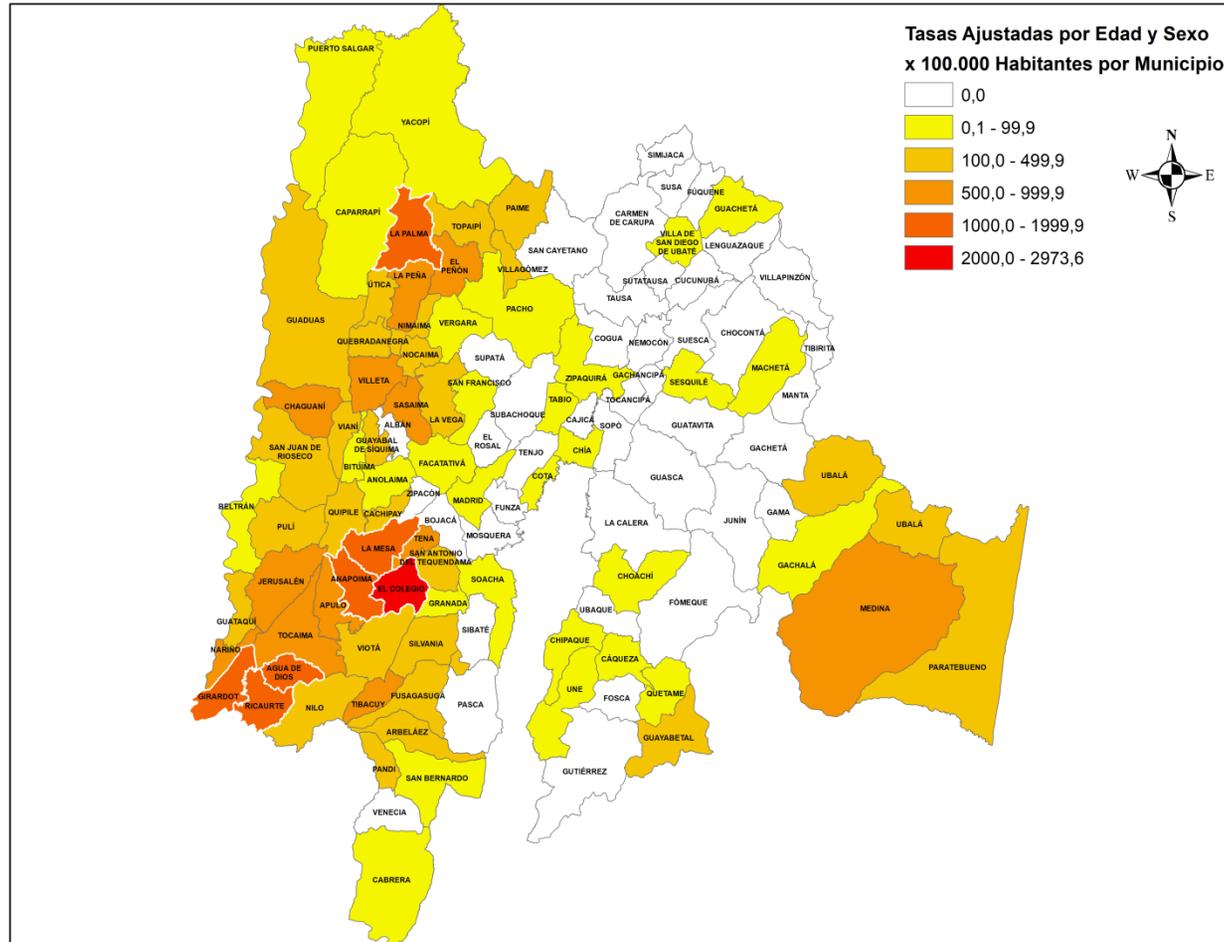
Fuente, Elaboración propia. Datos suministrados por la Secretaria de salud de Cundinamarca, obtenidos a través del SIVIGILA.

Un aspecto identificado es la posible trayectoria y puntos de entrada que tuvo la epidemia de infección por ZIKV en el departamento de Cundinamarca, la epidemia inició por el municipio de Apulo, donde se presentó un solo caso, tres semanas epidemiológicas después en el municipio de La Palma también se presentó un caso y dos semanas epidemiológicas posteriores otro caso ocurrió en La Vega. A partir de la semana 42, inicia por el municipio de Girardot donde se mantiene la epidemia y, a partir de este punto de entrada se traza una trayectoria que tiene dos direcciones, una es la identificada desde Alto Magdalena hacia Sumapaz (Girardot-Fusagasugá) y la segunda, Alto Magdalena hacia Tequendama (Girardot-El Colegio). (Mapa 4)

Durante este mismo pico epidémico, se identificó un segundo punto de entrada; Puerto Salgar, el cual es un municipio que pertenece a la provincia del Bajo Magdalena, a través de éste punto de entrada se identifica una trayectoria que incluye municipios de Bajo Magdalena y Gualivá (Puerto Salgar-Villeta). (Mapa 5)

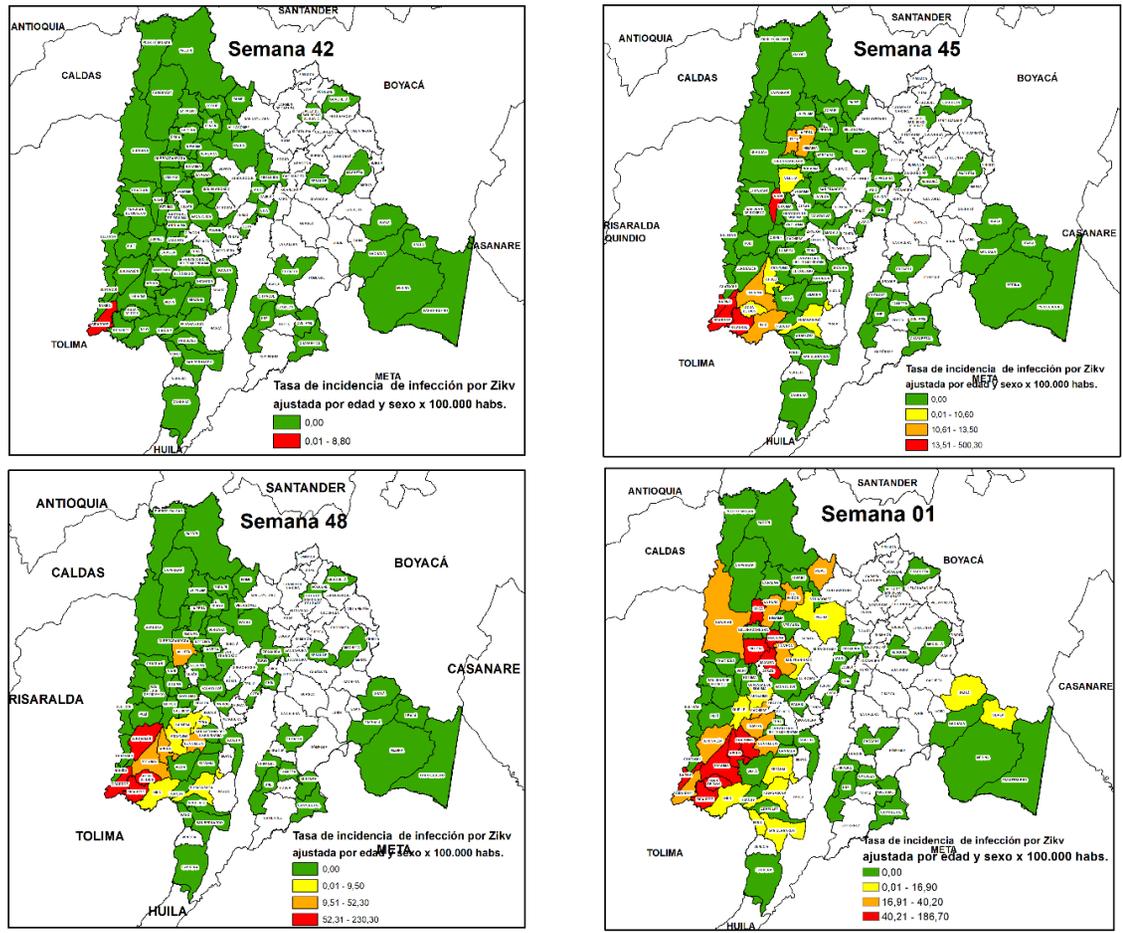
Finalmente, el tercer posible punto de entrada, identificado en el segundo y tercer pico epidémico es el ubicado en los municipios del oriente del departamento de Cundinamarca donde se encuentran entre otros, municipios como Medina, Paratebueno y Quetame. (Mapa 6).

Mapa 3. Tasa de incidencia ajustada por edad y sexo de infección por ZIKV x 100000 habitantes. Cundinamarca 2015-2016



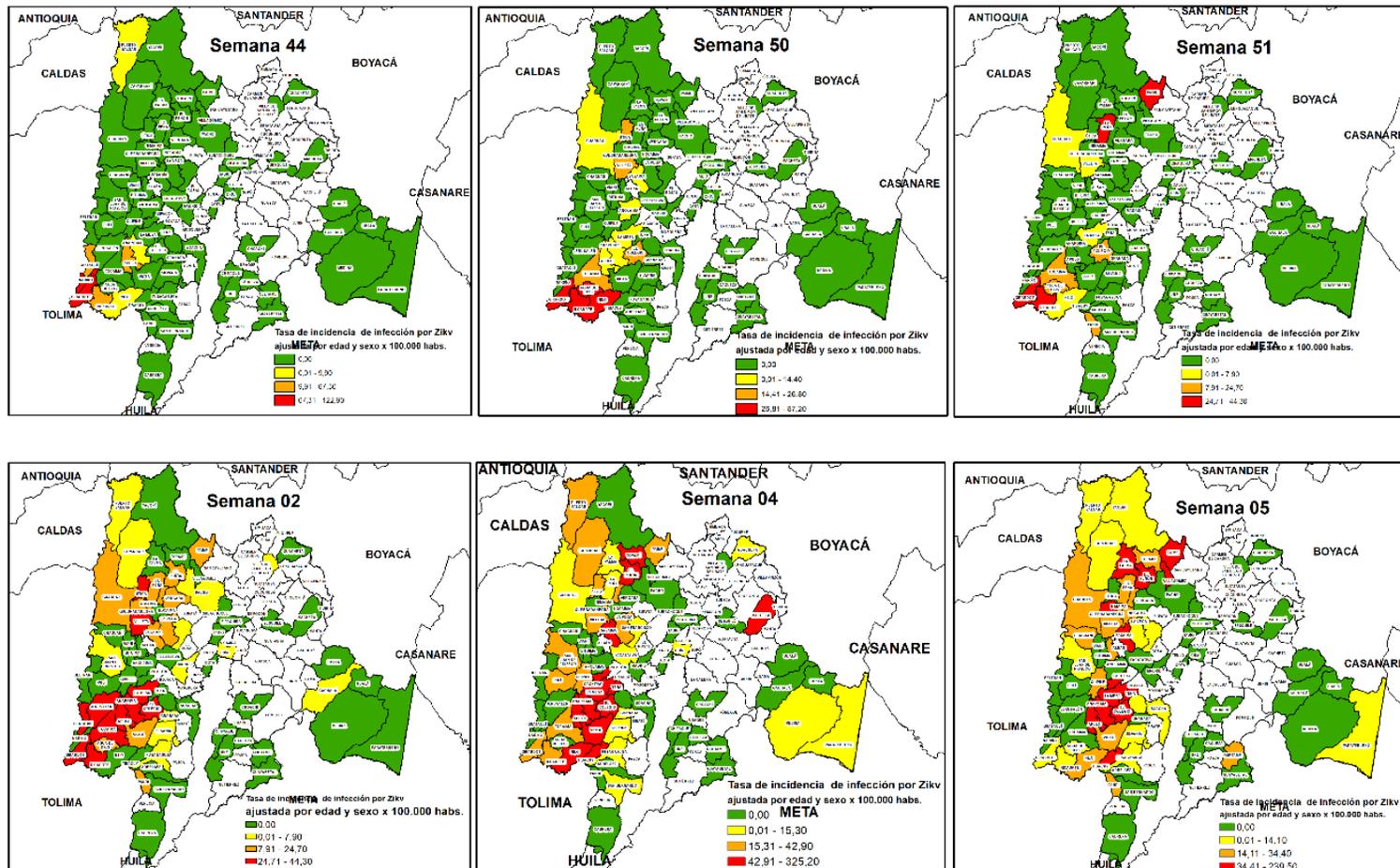
Fuente, Elaboración propia. Datos suministrados por la Secretaría de salud de Cundinamarca, obtenidos a través del SIVIGILA.

Mapa 4. Punto de entrada número 1 y trayectoria Alto Magdalena-Sumapaz y Alto Magdalena-Tequendama durante la epidemia de infección por ZIKV. Cundinamarca Semanas epidemiológicas 42 de 2015 a 1 de 2016.



Fuente, Elaboración propia. Datos suministrados por la Secretaria de salud de Cundinamarca, obtenidos a través del SIVIGILA.

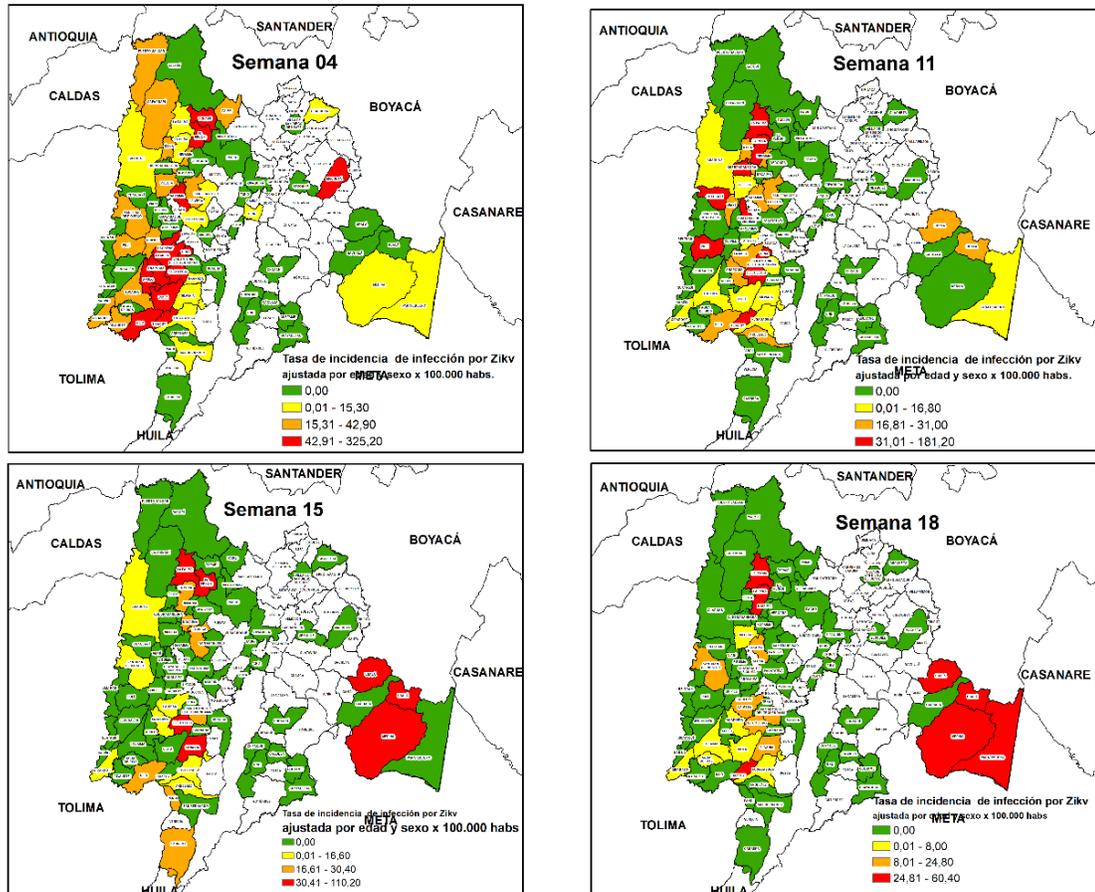
Mapa 5. Punto de entrada número 2 y trayectoria Bajo Magdalena-Gualivá durante la epidemia de infección por ZIKV. Cundinamarca Semanas epidemiológicas 44 de 2015 a 5 de 2016.



Fuente, Elaboración propia. Datos suministrados por la Secretaria de Salud de Cundinamarca

Mapa 6. Punto de entrada número 3 y trayectoria Oriente durante la epidemia de infección por ZIKV. Cundinamarca Semanas epidemiológicas 4 a 18 de 2016.

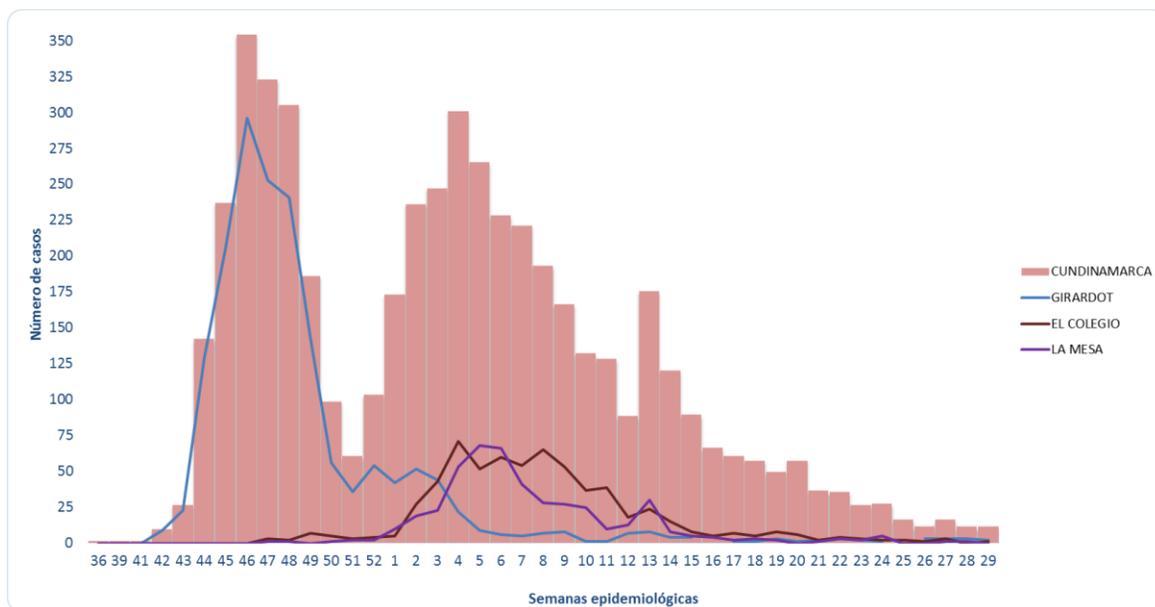
Tasa de incidencia de infección por Zikv ajustada por edad y sexo x 100.000 habitantes. Semanas 04 a la 18



Fuente, Elaboración propia. Datos suministrados por la Secretaria de Salud de Cundinamarca.

Para el municipio de Girardot, la curva epidémica de la infección por ZIKV tiene un comportamiento diferente al del departamento, incluso a la de otros municipios cercanos. La diferencia radica en los tiempos, pues el pico máximo de la epidemia se presentó en el día 32 y la epidemia duró 108 días mientras que en el departamento esta epidemia duró 313 días. La Mesa (n=457) y El colegio (n=644) son los otros municipios que presentaron mayor número de casos sospechosos de la infección por ZIKV, aunque en menor medida que Girardot (n=1691) y en los cuales el pico de la epidemia corresponde al segundo pico de la epidemia en Cundinamarca. Gráfica 2.

Gráfica 2. Casos semanales notificados por ZIKV en Cundinamarca, Girardot, El Colegio y La Mesa, semana epidemiológica 36 de 2015 a 29 de 2016.



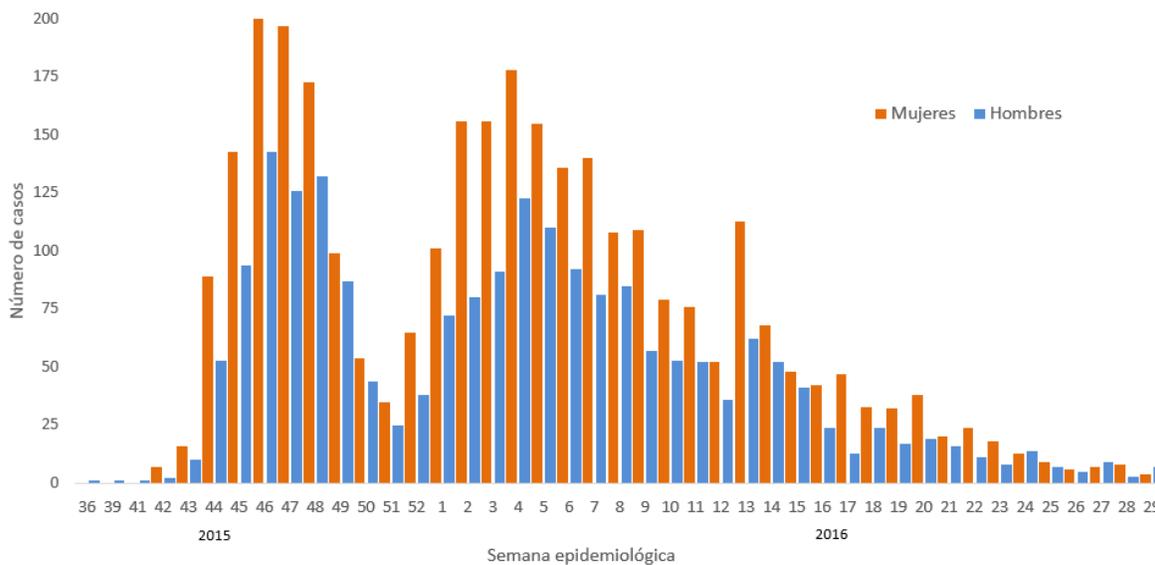
Fuente, Elaboración propia. Datos suministrados por la Secretaria de salud de Cundinamarca, obtenidos a través del SIVIGILA.

7.1.3 Descripción de la epidemia ZIKV en Persona

Si bien durante las tres primeras semanas epidemiológicas de la epidemia los hombres fueron los únicos afectados, al final de la epidemia el 60,2% (n=3065) de los casos fueron mujeres siendo siempre una mayor proporción que los hombres excepto en las semanas 27 y 29 del año 2016. (Gráfica 3)

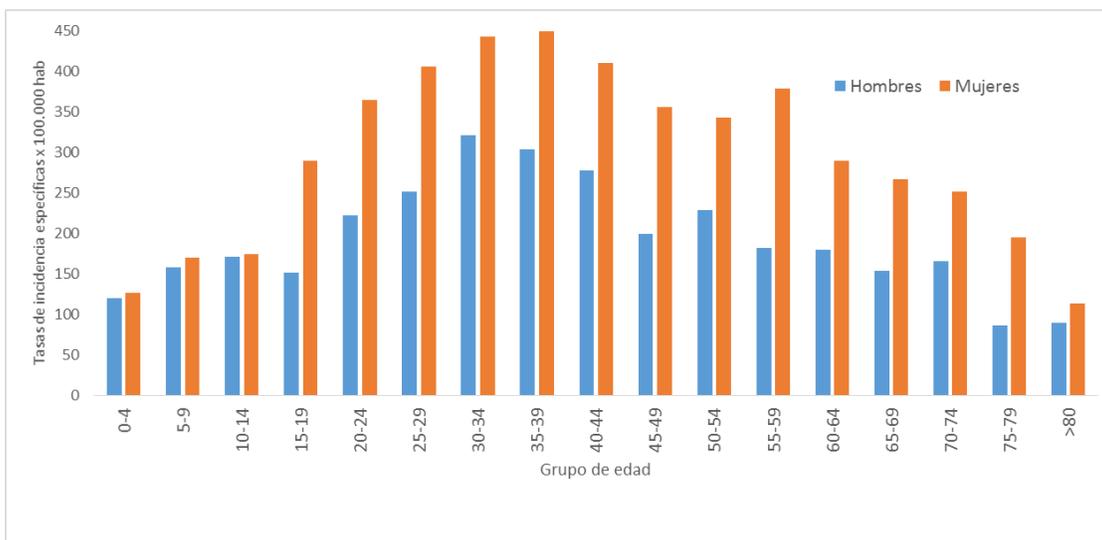
La mediana de edad fue 32 años (rango <1 a 94 años) siendo ligeramente menor en hombres (Me=31 RIQ=25) que en mujeres (Me=33 RIQ=27). En todos los grupos de edad la incidencia fue mayor en mujeres que en hombres, la diferencia más notable se observó en las mujeres a partir de los 15 años. (Gráfica 4)

Gráfica 3. Casos semanales notificados por ZIKV en Cundinamarca por sexo, semana epidemiológica 36 de 2015 a 29 de 2016.



Fuente, Elaboración propia. Datos suministrados por la Secretaria de salud de Cundinamarca, obtenidos a través del SIVIGILA.

Gráfica 4. Tasas de incidencia específicas de infección por ZIKV por edad y sexo, Cundinamarca 2015-2016.

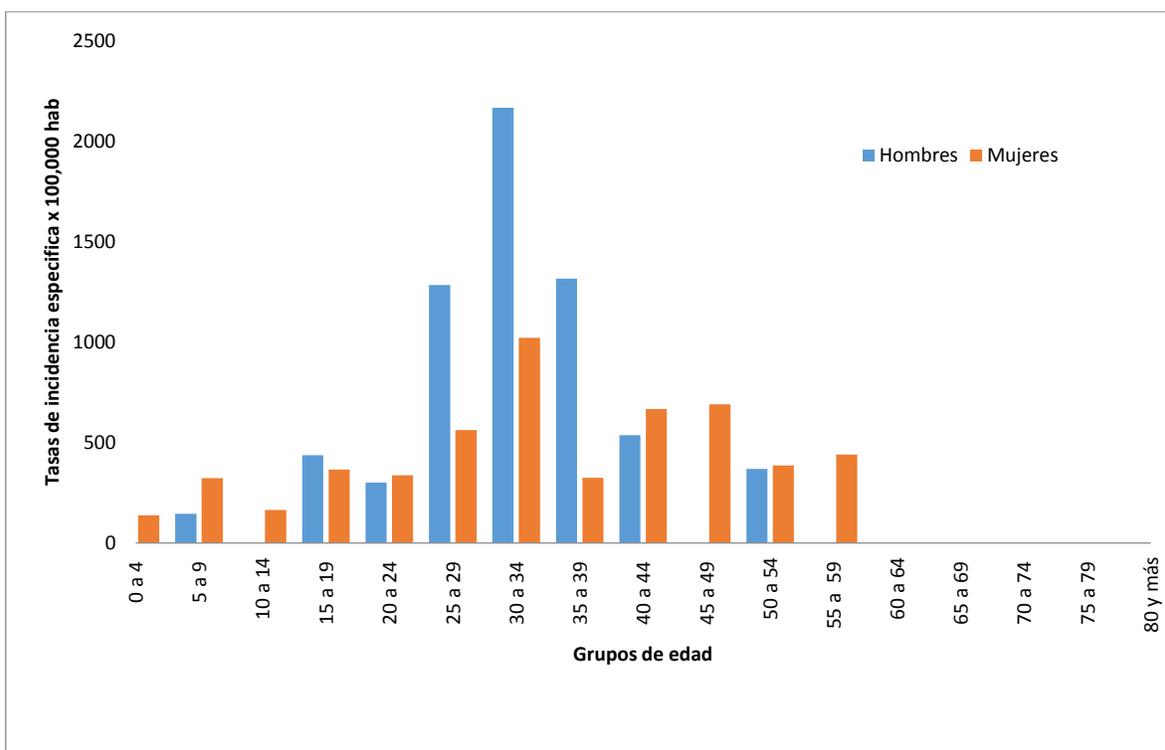


Fuente, Elaboración propia. Datos suministrados por la Secretaria de salud de Cundinamarca, obtenidos a través del SIVIGILA.

La mayor incidencia de infección por ZIKV la presentaron las mujeres entre los 30 y 34 años (381,1 por 100.000 habitantes). El riesgo de las mujeres fue mayor en el 63,5% (n=47) de los municipios y sólo en el 9,4% (n=7) el riesgo fue mayor en los hombres (Nilo, San Antonio de Tequendama, Nimaima, Vergara, Puerto Salgar, San Francisco y Yacopi). En municipios como Beltrán y Ricaurte el riesgo fue igual para ambos sexos. ([Anexo 6](#)).

Para los municipios donde el riesgo de desarrollar infección por ZIKV fue mayor en hombres que en mujeres (Razón de tasas < 1), se observó que, en Nilo, las tasas de incidencia en los hombres fueron mayores en los grupos de edad de 15 a 19 años y 25 a 39 años. (Gráfica 5). En San Antonio de Tequendama en los hombres entre 0 a 9 años, 30 a 34, 40 a 44 y 50 a 54 años, en Nimaima en hombres de 20 a 39 años, Puerto Salgar 15 a 29 y 65 a 79 años. En Vergara, San Francisco y Yacopi la incidencia fue mayor en hombres para los grupos de edad 5 a 19 y mayores de 45 años.

Gráfica 5. Tasas de incidencia específicas de infección por ZIKV por edad y sexo, Nilo 2015-2016.



Fuente, Elaboración propia. Datos suministrados por la Secretaria de salud de Cundinamarca, obtenidos a través del SIVIGILA.

Por otra parte, en la provincia de Almeidas no se presentaron casos de infección por ZIKV en mujeres, en las provincias de Alto Magdalena, Tequendama y Medina se presentaron entre 1000 y 1500 casos por 100.000 mujeres independientemente de la edad. En Soacha y Ubaté no se presentaron casos en hombres. (Tabla 11).

Tabla 11. Tasas de incidencia de infección por ZIKV por sexo y provincia ajustadas por edad, Cundinamarca 2015-2016

Provincia	Hombres				Mujeres				Razón de tasas M/H
	Casos	Población	Tasa cruda x 100.000 hombres	Tasas ajustadas (edad) x 100.000 hombres	Casos	Población	Tasa cruda x 100.000 mujeres	Tasas ajustadas (edad) x 100.000 mujeres	
Alto Magdalena	907	86048	1054,1	1073	1250	85049	1469,7	1496,1	1,4
Tequendama	601	70601	851,3	857	932	70259	1326,5	1329,6	1,6
Medina	36	9421	382,1	399,7	87	8467	1027,5	1064,9	2,7
Gualivá	150	50025	299,9	318	261	49390	528,4	561	1,8
Rionegro	95	35410	268,3	275	148	35715	414,4	422,1	1,5
Magdalena centro	32	14698	217,7	228	46	14538	316,4	316,6	1,4
Sumapaz	136	101936	133,4	137	231	104145	221,8	224,7	1,6
Guavio	4	8617	46,4	38	15	7675	195,4	195,9	5,2
Bajo Magdalena	33	38537	85,6	90	51	36245	140,7	147,8	1,6
Oriente	6	29455	20,4	20,3	8	28222	28,3	30,1	1,5
Ubaté	0	24862	0	0	3	25528	11,8	11,8	-
Sabana Occidente	2	119288	1,7	1	6	119786	5	4,7	3,4
Sabana Centro	2	137459	1,5	2	6	144271	4,2	4,1	2,7
Soacha	0	257890	0	0	3	264552	1,1	1,1	-

Almeidas 2 10325 19,4 18 0 10357 0 0 0,0

Fuente, Elaboración propia. Datos suministrados por la Secretaria de salud de Cundinamarca, obtenidos a través del SIVIGILA

Dentro del grupo de mujeres que presentaron casos de infección por ZIKV, en el 7,4% (n=226) de ellas, se identificó la infección durante la gestación, el 0,8% de todas las mujeres (n=25) pertenecían a grupos poblacionales con discapacidad, desplazados, carcelario, psiquiátrica y víctimas de violencia, así mismo el 0,85% (n=26) tenían alguna pertenencia étnica, el 96,28% (n=2921) se encontraban afiliadas al sistema de salud. En los hombres por su parte, el 1% (n=21) pertenecían a algún grupo poblacional, 1,3%(n=26) a algún grupo étnico y el 93,2%(n=1844) estaban afiliados al sistema de salud. (Tabla 13). Se encontró asociación significativa ($p < 0.001$) entre el sexo y los grupos de edad con más frecuencia de infección a partir de 15 años en las mujeres y 5 años en los hombres, alcanzando su máximo valor en los mayores de 25 a 34 años (22,12%) para luego ir disminuyendo en a partir de los 35 años. Por su parte en el régimen de afiliación la frecuencia fue mayor en los hombres afiliados al régimen contributivo (63%) y disminuyó progresivamente hasta su valor mínimo en las personas que no se encontraban afiliados (4,9%) con asociación estadísticamente significativa ($p < 0.0001$). (Tabla 12)

Tabla 12. Características sociodemográficas y clínicas de los casos de infección por ZIKV, Cundinamarca 2015-2016

Variable	Categoría	Mujeres		Hombres		Total		Valor p
		N	%	n	%	n	%	
Grupo de edad	0 a 4	143	4,67	139	6,9	282	5,54	<0,0001
	5 a 14	260	8,48	263	13,0	523	10,28	
	15 a 24	563	18,37	337	16,7	900	17,70	
	25 a 34	669	21,83	456	22,6	1125	22,12	
	35 a 44	528	17,23	342	16,9	870	17,11	
	45 a 54	416	13,57	236	11,7	652	12,82	
	55 a 64	297	9,69	150	7,4	447	8,79	
	65 y más	189	6,17	98	4,8	287	5,64	
Total		3065	100	2021	100	5086	100	
Grupo poblacional	Discapacidad	6	0,2	3	0,1	9	0,2	0,30
	Desplazados	10	0,3	13	0,6	23	0,5	

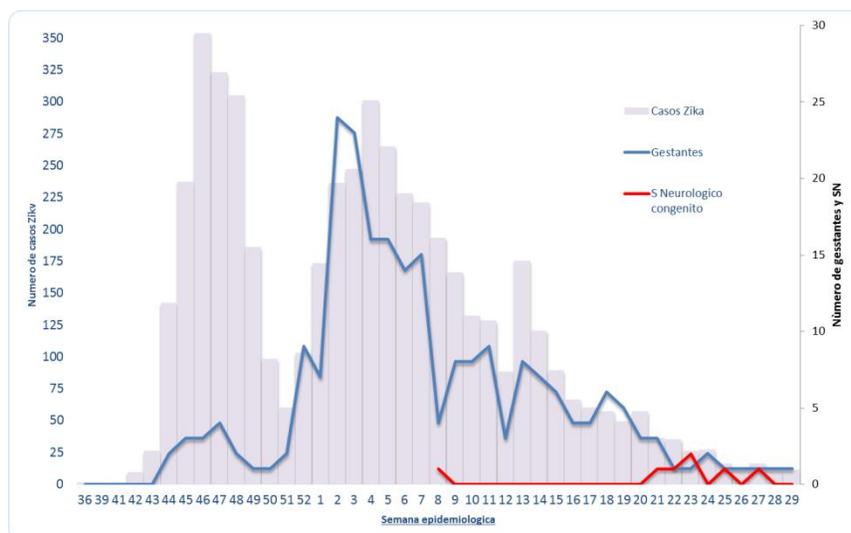
	Carcelario	4	0,1	5	0,2	9	0,2	
	Psiquiátrica	1	0	0	0	1	0	
	Víctima de violencia	4	0,1	0	0	4	0,1	
	Otros	3040	99,2	2000	99	5040	99,1	
	Total	3065	100	2021	100	5086	100	
Pertenencia étnica	Indígena	9	0,29	7	0,3	16	0,3	
	Rom, Gitano	12	0,39	14	0,7	26	0,5	
	Raizal	2	0,07	2	0,1	4	0,1	
	Negro, mulato, afrocolombiano	3	0,1	3	0,10%	6	0,1	
	Otros	3039	99,15	1995	98,7	5034	99	0,6
	Total	3065	100	2021	100	5086	100	
Gestante	Si	226	7,37	-	-	226	7,4	
	No	2809	91,65	-	-	2809	91,7	NA
	No aplica	30	0,98	2021	100	99,5	1	
	Total	3065	100	2021	100	5086	100	
Régimen de afiliación	Contributivo	1881	61,37	1340	66,3	3221	63,3	
	Subsidiado	928	30,28	430	21,3	1358	26,7	<0,0001
	Especial	142	4,63	114	5,6	256	5	
	Ninguno	114	3,72	137	6,8	251	4,9	
	Total	3065	100	2021	100	5086	100	

Fuente, Elaboración propia. Datos suministrados por la Secretaria de salud de Cundinamarca, obtenidos a través del SIVIGILA.

7.1.4 Zika en gestantes y complicaciones neurológicas

El pico máximo de casos de gestantes con sospecha de infección por ZIKV se presentó en el primer periodo epidemiológico del año 2016, dos semanas previas al pico de la fase epidémica de la infección por ZIKV en el departamento. En consecuencia, los casos de defectos congénitos del sistema nervioso aparecen aproximadamente 5 periodos epidemiológicos después; sin embargo, durante la epidemia sólo fueron notificados 3 casos de microcefalia y otro defecto congénito del sistema nervioso central. (Gráfica 6)

Gráfica 6. Casos semanales de sospecha de infección por ZIKV en Gestantes y síndrome neurológico congénito semana epidemiológica 36 de 2015 a 29 de 2016.



Fuente, Elaboración propia. Datos suministrados por la Secretaria de Salud de Cundinamarca, 2017.

Los casos de gestantes con sospecha de infección por ZIKV se presentaron en el 48,6% (n=36) del total de municipios donde se presentaron casos de ZIKV, el 54,4% (n=123) de los casos se concentran en cinco municipios, Girardot, El Colegio, La Mesa, Fusagasugá y Medina. Sin embargo, es en Medina donde se presentaron 150 casos por cada 1000 nacidos vivos, en el municipio de El Colegio 128 casos y en Viotá 95 casos por 1000 nacidos vivos (Tabla 13)

Tabla 13. Distribución de casos de ZIKV en gestantes, de acuerdo a municipio. Cundinamarca 2015-2016.

Municipio	n	%	Razón de Morbilidad	
			Nacidos vivos	materna por ZIKV X 1000 NV
MEDINA	16	7,1	106	150,9
EL COLEGIO	23	10,2	179	128,5
VIOTA	11	4,9	115	95,7
UTICA	2	0,9	23	87,0
TOCAIMA	10	4,4	123	81,3
LA MESA	28	12,4	365	76,7
APULO	4	1,8	63	63,5

PULI	1	0,4	18	55,6
NILO	3	1,3	56	53,6
VILLETA	15	6,6	296	50,7
AGUA DE DIOS	4	1,8	80	50,0
PARATEBUENO	4	1,8	95	42,1
LA VEGA	7	3,1	174	40,2
TENA	3	1,3	76	39,5
LA PALMA	2	0,9	57	35,1
SASAIMA	3	1,3	87	34,5
RICAUARTE	4	1,8	117	34,2
TIBACUY	1	0,4	31	32,3
LA PEÑA	1	0,4	36	27,8
ANAPOIMA	4	1,8	145	27,6
GUADUAS	6	2,7	220	27,3
SAN JUAN DE RIO	2	0,9	74	27,0
GACHALA	1	0,4	38	26,3
GIRARDOT	38	16,8	1502	25,3
UBALA	1	0,4	61	16,4
CAPARRAPI	1	0,4	63	15,9
SILVANIA	4	1,8	271	14,8
ARBELAEZ	1	0,4	85	11,8
FUSAGASUGA	18	8,0	1708	10,5
CHOACHI	1	0,4	100	10,0
CACHIPAY	1	0,4	107	9,3
PUERTO SALGAR	1	0,4	174	5,7
PACHO	1	0,4	322	3,1
FACATATIVA	2	0,9	2059	1,0
MADRID	1	0,4	1460	0,7
SOACHA	1	0,4	8402	0,1
CUNDINAMARCA	226	100	18888	12,0

Fuente, Elaboración propia. Datos suministrados por la Secretaría de Salud de Cundinamarca, 2017.

DANE.

Por otra parte, de acuerdo al grupo de edad de la madre, se observa que en las gestantes entre 30 a 34 años se presentaron 8,5 casos por 1000 nacidos vivos, mientras en las adolescentes menores de 14 años, 5 casos por 1000 nacidos vivos. (Tabla 14)

Tabla 14. Distribución de casos de ZIKV en gestantes, de acuerdo a grupos de edad. Cundinamarca 2015-2016

Grupo de edad	Casos	Nacidos vivos	Razón de
			Morbilidad materna por ZIKV X 1000 NV
10 a 14 años	1	201	5,0
15 a 19 años	41	7000	5,9
20 a 24 años	60	10731	5,6
25 a 29 años	48	8279	5,8
30 a 34 años	48	5.658	8,5
35 a 39 años	22	2.948	7,5
40 a 44 años	6	729	8,2

Fuente, Elaboración propia. Datos suministrados por la Secretaria de Salud de Cundinamarca, 2017. DANE.

El 93,3% (n=211) de las gestantes se encontraban afiliadas al sistema de seguridad social en salud y el 14,8% (n=4) del total personas en condición de desplazamiento, eran gestantes. (Tabla 15).

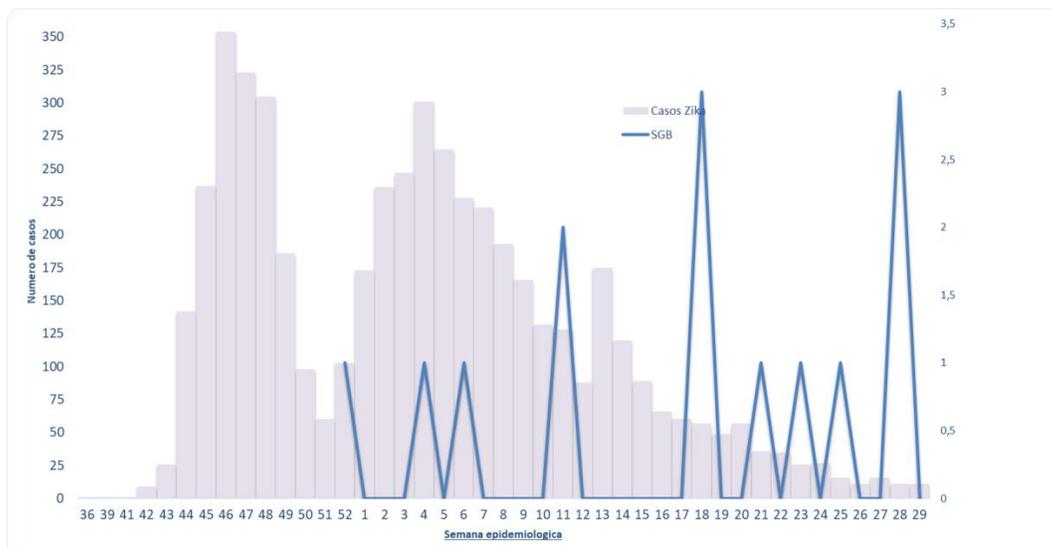
Tabla 15. Características sociodemográficas de los casos de enfermedad por ZIKV en gestantes, Cundinamarca 2015-2016

Características	Categorías	Gestantes				Total	
		Si		No		n	%
		n	%	n	%		
Régimen de afiliación	Contributivo	129	57,08	3092	63,62	3221	63,33
	Subsidiado	78	34,51	1280	26,34	1358	26,7
	Especial	4	1,77	252	5,19	256	5,03
	Ninguno	15	6,64	236	4,86	251	4,94
Grupos poblacionales	Discapacidad	0	0	14	100	14	0,28
	Desplazados	4	14,8	23	85,2	27	0,53
	Indígenas	0	0	8	100	8	0,16

Fuente, Elaboración propia. Datos suministrados por la Secretaria de salud de Cundinamarca, obtenidos a través del SIVIGILA.

Se notificaron 14 casos de Síndrome de Guillain-Barré, el primero en la semana epidemiológica 52 de 2016 (Gráfica 7).

Gráfica 7. Casos semanales de sospecha de infección por ZIKV y Síndrome de Guillain-Barré semana epidemiológica 36 de 2015 a 29 de 2016.

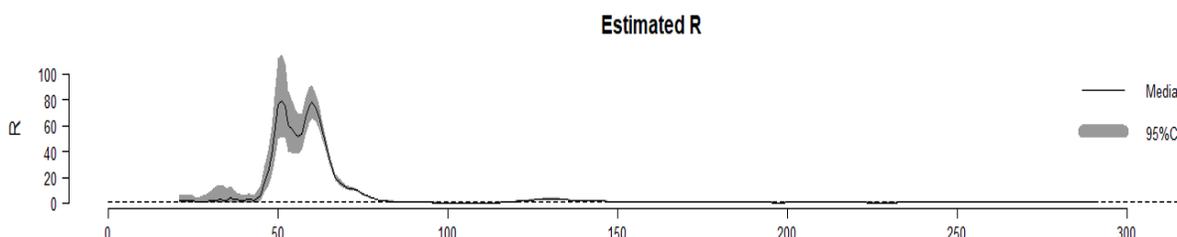


Fuente, Elaboración propia. Datos suministrados por la Secretaria de Salud de Cundinamarca, 2017.

7.2 DINÁMICA DE LA TRANSMISIÓN DE LA EPIDEMIA DE ZIKV

Durante la epidemia de infección por ZIKV en el departamento de Cundinamarca ocurrida entre 2015 y 2016, el número de reproducción básica (R_0) estimado para Cundinamarca fue de 5,7; (Gráfica 8). Es importante recalcar que el R_0 se estimó como la media del número reproductivo neto R al inicio de la epidemia.

Gráfica 8. Estimación de R para la epidemia de ZIKV del año 2015-2016 (Intervalo serial 20), Cundinamarca-Colombia



Fuente, Elaboración propia. Datos suministrados por la Secretaria de salud de Cundinamarca, obtenidos a través del SIVIGILA.

Dada la heterogeneidad del comportamiento de la epidemia de infección por ZIKV en el departamento de Cundinamarca, se observó que R_0 fue muy variable en los diferentes municipios. A pesar de que el municipio de El Colegio presentó la incidencia más alta (2959,1 casos por 100000 habitantes) seguido de Girardot, La Mesa y La Palma (entre 1500 y 2000 casos por 100000 habitantes), Girardot presentó la R_0 más elevado ($R_0=6,6$), seguido de Ricaurte y El Colegio con R_0 entre 3 y 5. Los municipios de Anapoima, La mesa, Agua de Dios, La Palma y Nilo presentaron R_0 menores a tres. El R_0 estimado en todos los municipios fue mayor a 1 lo cual es consistente con la teoría de epidemias donde para que se produzca una epidemia el R_0 debe ser mayor a 1. (Tabla 16)

Tabla 16. Tasa ajustada de infección de ZIKV y R_0 estimado en municipios, Cundinamarca 2015-2016.

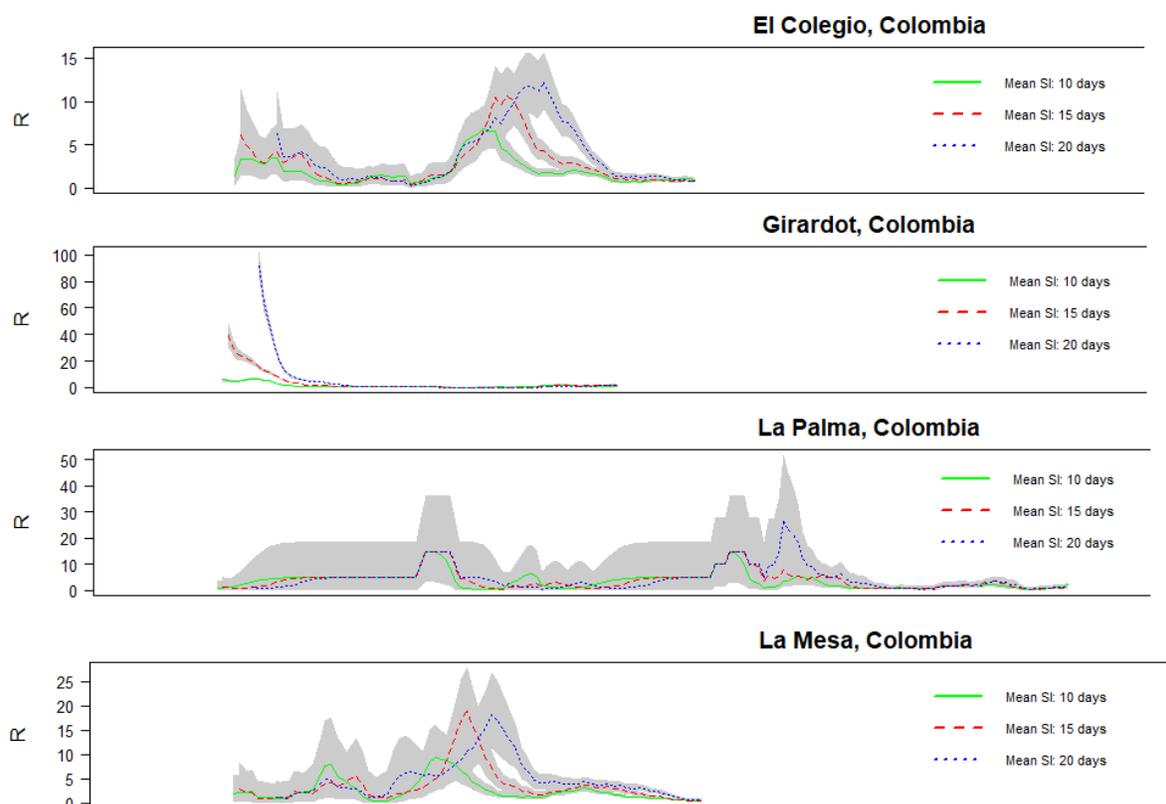
Municipio	Casos	Población	Tasa ajustada	R_0
Girardot	1691	105701	1608,7	6,5
Ricaurte	112	9579	1169,5	4,8
El colegio	644	21949	2959,1	3,4
Anapoima	163	13514	1224,3	2,3
Agua de Dios	112	10910	1070,0	2,8
La mesa	457	31823	1420,7	2,4
Nilo	89	18856	478,9	1,7

La palma	159	10824	1530,6	1,6
Cundinamarca	5086	1998771	256,1	5,7

Fuente, Elaboración propia. Datos suministrados por la Secretaria de salud de Cundinamarca, obtenidos a través del SIVIGILA.

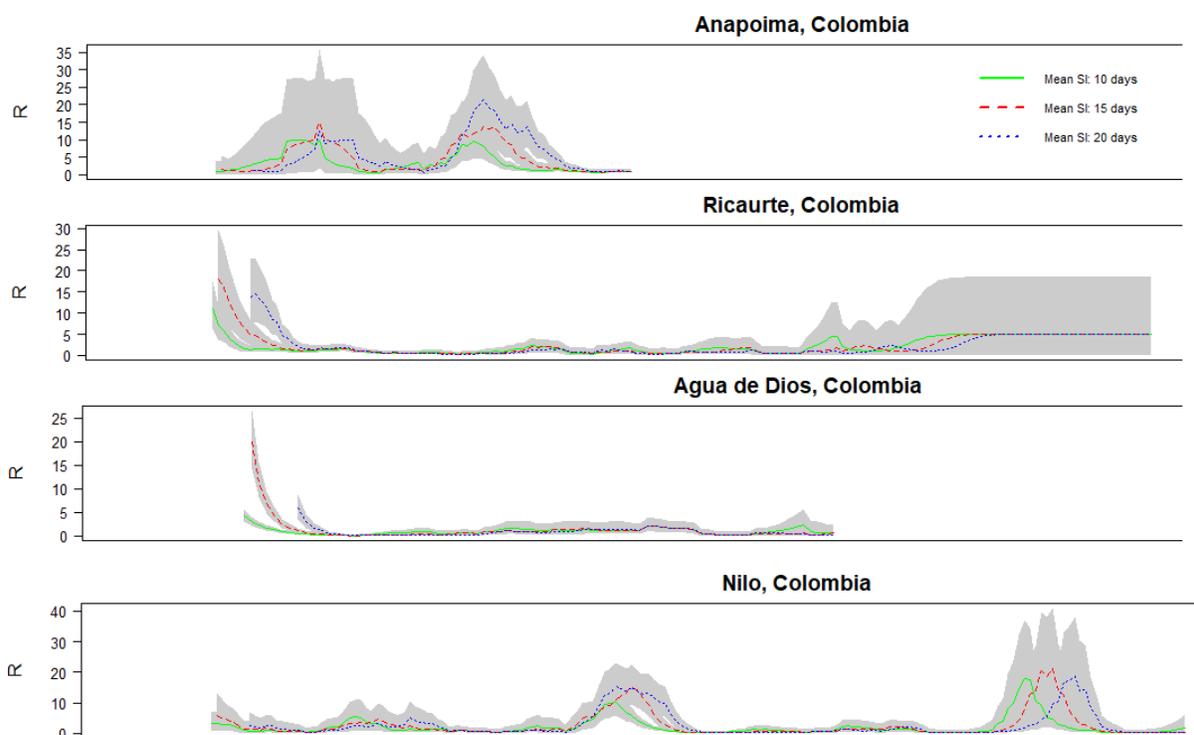
En los municipios de La Palma, La Mesa, Anapoima y Nilo, el comportamiento de R_0 presentó dos elevaciones durante la epidemia; (Gráficas 9 y 10) sin embargo, para cálculo de R_0 se tiene en cuenta sólo los valores presentados al inicio de la epidemia. Cabe resaltar que el R_0 estimado depende de cada lugar y varía de acuerdo a variables ecológicas y demográficas que se relacionan con heterogeneidad en los diferentes municipios (ver exploración en objetivo específico 3).

Gráfica 9. Estimación de R_0 para la epidemia de ZIKV del año 2015-2016 en El Colegio, Girardot, La Palma y La Mesa, Cundinamarca.



Fuente, Elaboración propia. Datos suministrados por la Secretaria de salud de Cundinamarca, obtenidos a través del SIVIGILA.

Gráfica 10. Estimación de R para la epidemia de ZIKV del año 2015-2016 en Anapoima, Ricaurte, Agua de Dios y Nilo, Cundinamarca.



Fuente, Elaboración propia. Datos suministrados por la Secretaria de salud de Cundinamarca, obtenidos a través del SIVIGILA.

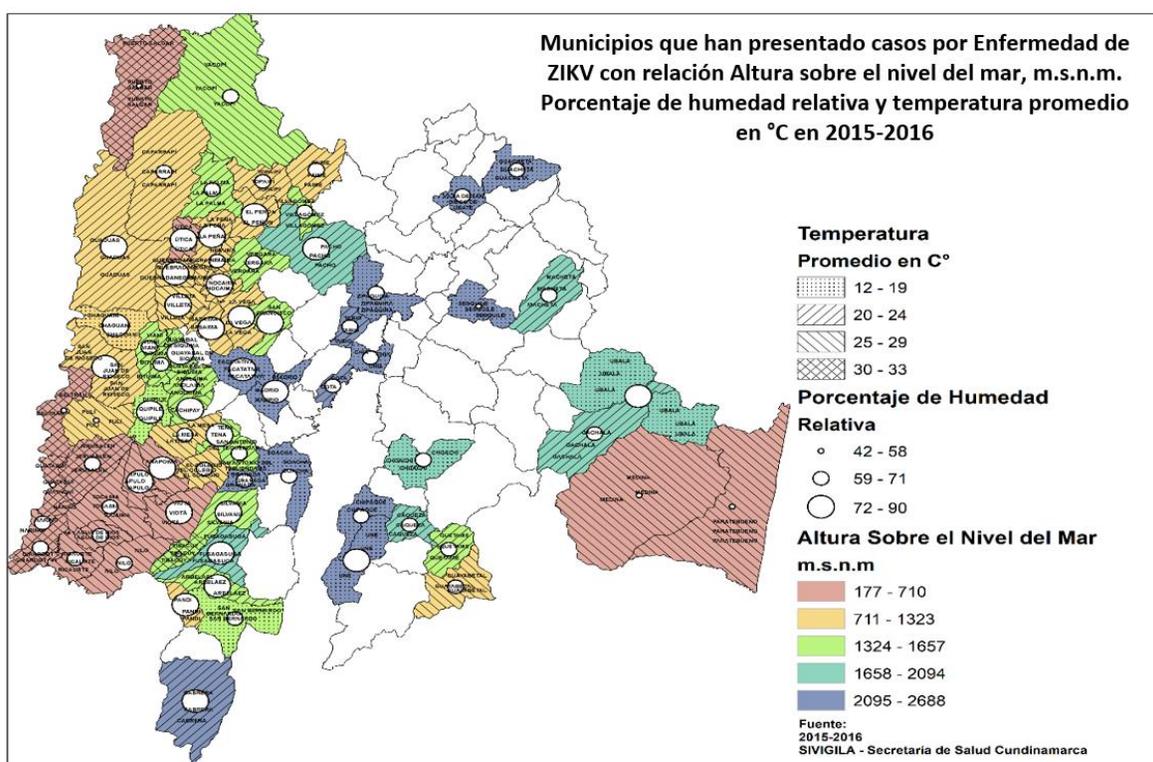
7.3 EXPLORACIÓN DE FACTORES QUE INFLUYEN EN LA DINÁMICA DE LA TRANSMISIÓN DEL ZIKV

Al analizar las condiciones que favorecen la reproducción del vector del ZIKV, *Ae. aegypti* se encontró variabilidad en la temperatura promedio de acuerdo a la incidencia de infección por ZIKV, en los municipios con tasas de incidencia ajustadas por edad y sexo mayores de 1000 casos por 100000 habitantes, la temperatura oscila entre 22 °C y 33 °C y el porcentaje de humedad relativa entre 54 % y 77%.

El 37,8 % (n=28) de los municipios se encuentran entre 1180 y 1683 msnm, en éstos las tasas de incidencia observadas se encuentran entre 15 y 1520 casos por 100.000

habitantes, la temperatura de estos municipios se encuentra entre 16 y 23 °C con porcentajes de humedad entre 42% y 80%. El 28,3% (n=21) de los municipios afectados están ubicados entre 1683 y 2688 msnm, estos presentan tasas de incidencia entre 0,5 y 169 casos por 100000 habitantes, temperaturas entre 12 °C y 23 °C y porcentajes de humedad entre 58 % y 85 %. (Mapa 7 y [Anexo 7](#)).

Mapa 7. Municipios de Cundinamarca que han presentado casos por Enfermedad de ZIKV con relación a la altura sobre el nivel del mar, humedad relativa y temperatura promedio. Cundinamarca 2015-2016

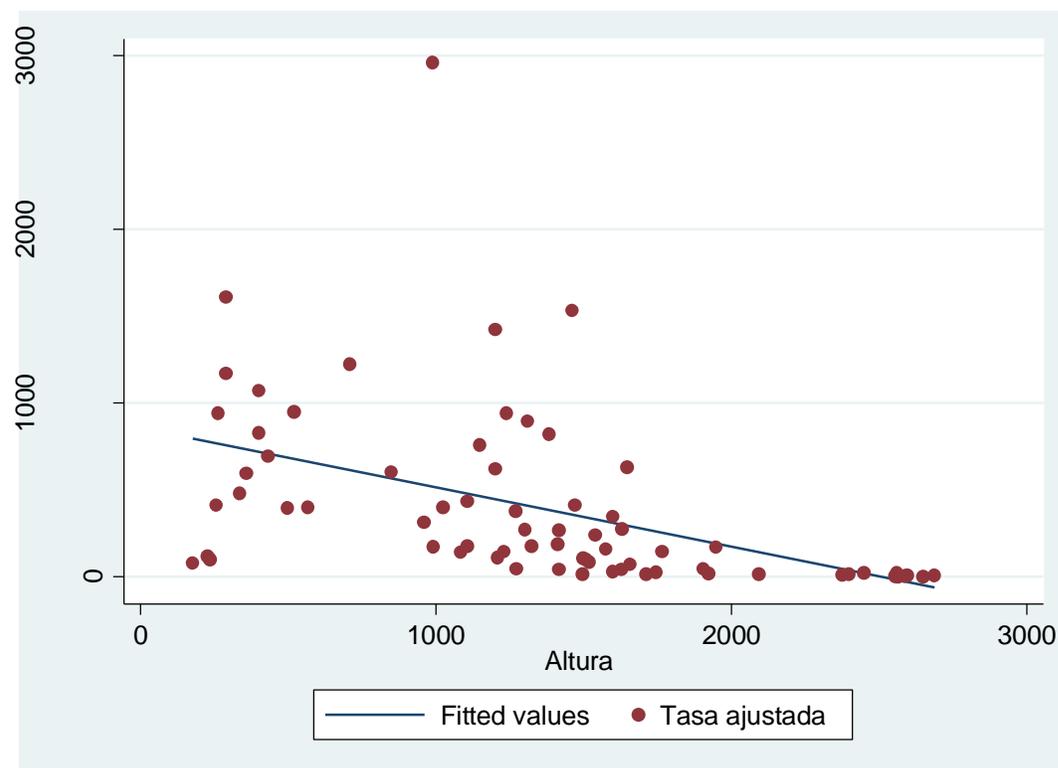


Fuente, Elaboración propia. Datos suministrados por la Secretaria de salud de Cundinamarca, obtenidos a través del SIVIGILA.

Se observaron durante la epidemia 20 municipios ubicados a menos de 1000 msnm, los cuales presentaron tasas ajustadas de infección por ZIKV entre 77,6 casos por 100.000 habitantes (Puerto Salgar) y 2956 casos por 100.000 habitantes (El Colegio). También se encontraron 39 municipios ubicados entre 1000 a 2000 msnm, con tasas entre 15,1 (Quetame) y 1530 (La Palma) casos por 100000 habitantes. Catorce municipios donde se

presentaron casos de infección por ZIKV están ubicados a más de 2000 msnm, donde se presentaron tasas ajustadas entre 0,5 (Soacha) y 23,6 (Cabrera) casos por 100.000 habitantes. Se encontró asociación negativa entre la tasa ajustada de infección por ZIKV y la altura sobre el nivel del mar. (n=74, $r = -0,74$ $p < 0,0001$). (Gráfica 11) ([Anexo 8](#)).

Gráfica 11. Correlación entre tasa ajustada de infección por ZIKV y altura sobre el nivel del mar en municipios de Cundinamarca 2015-2016.

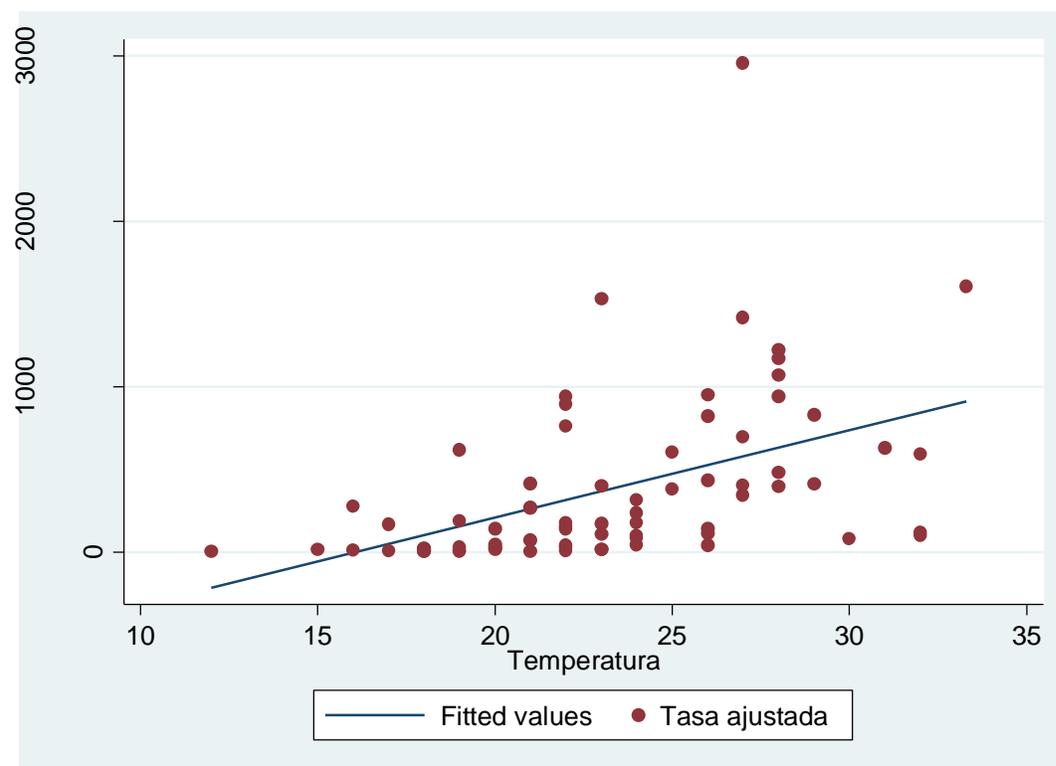


Fuente, Elaboración propia. Datos suministrados por la Secretaria de salud de Cundinamarca, obtenidos a través del SIVIGILA.

Por otra parte, la temperatura promedio de los municipios también es variable, se observaron municipios con temperaturas bajas como Facatativá (12 °C) y Chipaque (15°C) y municipios con temperaturas elevadas como Beltrán, Guataquí (32°C) y Girardot (33,3°C). Aunque se presentaron diferentes tasas ajustadas de infección por ZIKV, en general se evidencia que a mayor temperatura las tasas ajustadas de infección por ZIKV tienden a aumentar. Se encontró correlación moderada positiva entre la tasa ajustada de infección por ZIKV y la temperatura promedio de los municipios (n=74, $r = 0,46$ $p < 0,0001$).

Así mismo, se encontró que el 21,7% de la variación de la tasa ajustada de infección por ZIKV está dada por la temperatura promedio. (Gráfica 12)

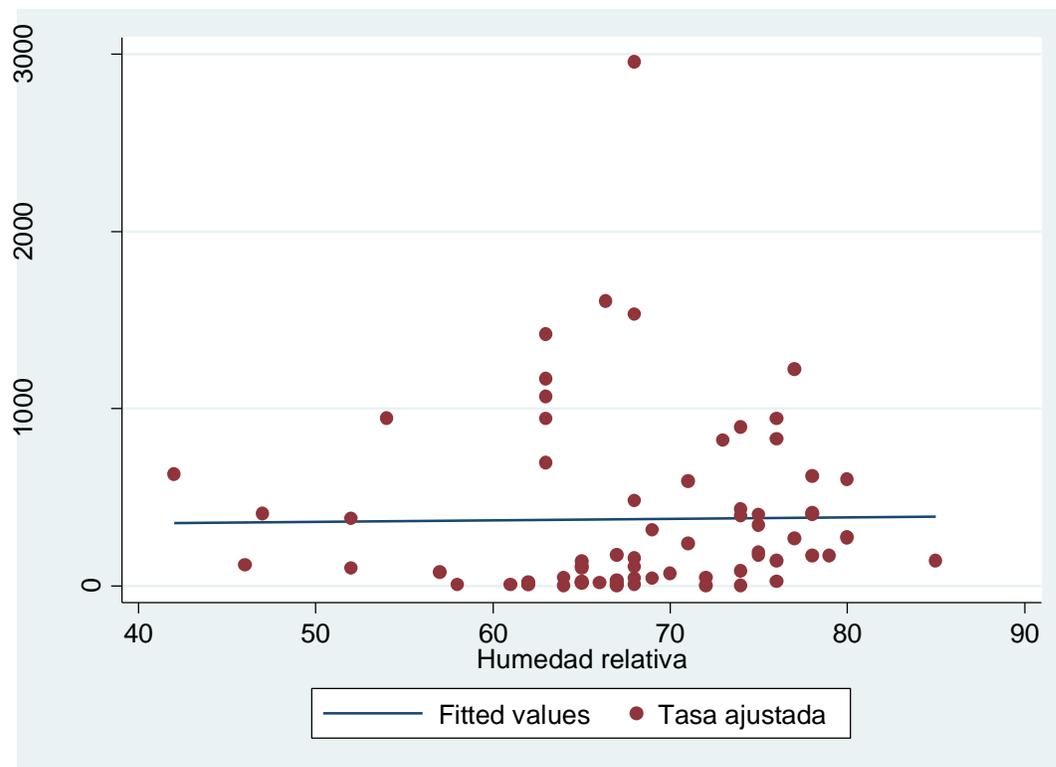
Gráfica 12. Correlación entre tasa ajustada de infección por ZIKV y temperatura de municipios Cundinamarca 2015-2016



Fuente, Elaboración propia. Datos suministrados por la Secretaria de salud de Cundinamarca, obtenidos a través del SIVIGILA.

El porcentaje de humedad relativa en los municipios de Cundinamarca varía entre 42% a 85%, en los municipios donde se presentaron tasas ajustadas mayores a 1000 casos por 100.000 habitantes, el porcentaje de humedad relativa se encontraba entre 63% y 77%. Los municipios con tasas entre 500 y 1000 casos por 100000 habitantes presentan humedad relativa entre 42% y 80%, aunque se observa una concentración entre 70% y 80%. (Gráfica 13). Se encontró que entre la tasa ajustada de infección por ZIKV y humedad relativa no hay asociación ($n=74$, $r= 0,20$ $p=0,08$).

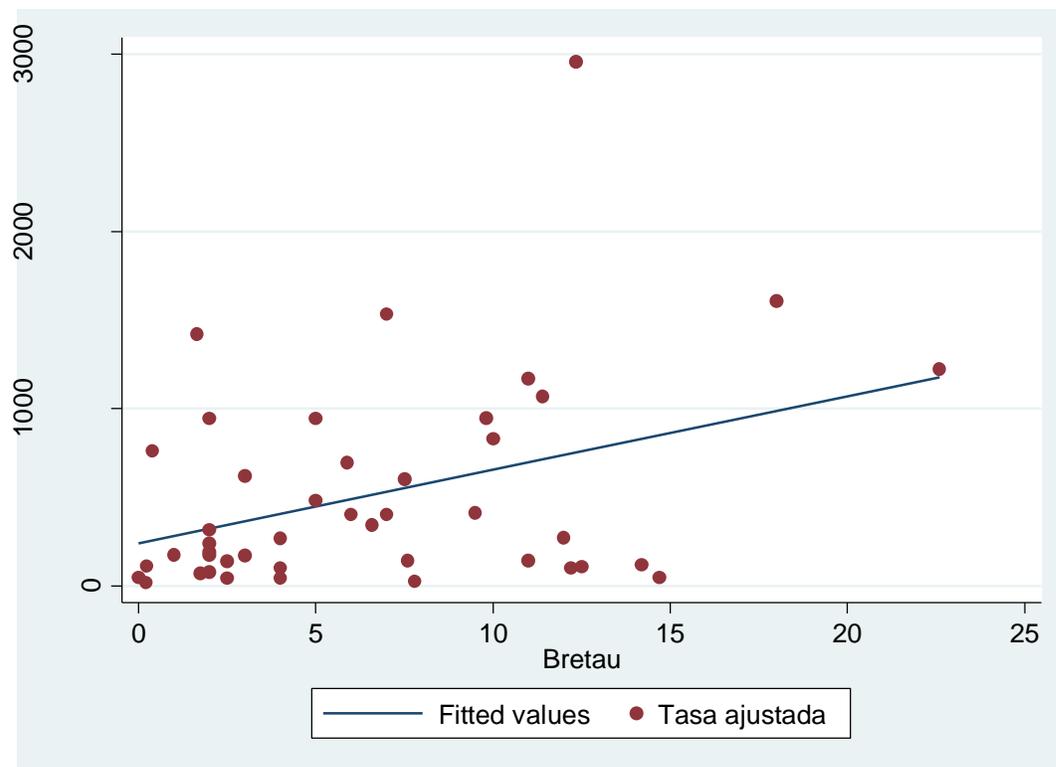
Gráfica 13. Correlación entre tasa ajustada de infección por ZIKV y humedad relativa en municipios Cundinamarca 2015-2016



Fuente, Elaboración propia. Datos suministrados por la Secretaria de salud de Cundinamarca, obtenidos a través del SIVIGILA.

Se obtuvo información de los índices de Breteau de 44 municipios, de los cuales 11 presentaron índices mayores a 10, dentro de los que se encuentran Agua de Dios, Anapoima, Beltrán, Caparrapí, El Colegio, Fusagasugá, Girardot, Guataquí, Ricaurte, San Juan de Rioseco y Vianí. No se encontró asociación entre la tasa ajustada de infección por ZIKV y el índice de Breteau de los municipios ($n=44$, $r= 0,28$ $p=0,06$). (Gráfica 14)

Gráfica 14. Correlación entre tasa ajustada de infección por ZIKV e índice de Breteau en municipios Cundinamarca 2015-2016.



Fuente, Elaboración propia. Datos suministrados por la Secretaria de salud de Cundinamarca, obtenidos a través del SIVIGILA.

8. DISCUSIÓN

8.1 HALLAZGOS PRINCIPALES

El presente estudio tuvo como objetivo principal describir el comportamiento de la epidemia de ZIKV en el departamento de Cundinamarca 2015-2016. Esta descripción se realizó en tiempo, lugar y persona. Adicionalmente, se describió la dinámica de transmisión y se exploró su relación con temperatura, altura sobre el nivel del mar, humedad e índice de Breteau. Durante los 318 días que duró la epidemia de ZIKV en

Cundinamarca se presentaron 5086 casos, de los cuales 3676 (72,3%) se clasificaron como sospechosos, 1386 (27,2%) casos confirmados por clínica, y 24 (0,5%) confirmados por laboratorio. Estos datos difieren parcialmente con lo reportado por el Instituto Nacional de Salud en el boletín epidemiológico semana 29 de 2016, donde se reportaron un total de 5201 casos, de los cuales 312 (5,9%) se clasificaron como sospechosos, 4572 (87,9%) confirmados por clínica y 317 (6,1%) confirmados por laboratorio, observándose una diferencia de 115 casos (68). Esta diferencia podría ser atribuida a varios factores como, la falta de ajuste de los casos notificados en relación al descarte o confirmación, al acceso a los reportes de laboratorio por parte del Instituto Nacional de Salud, pues al inicio de la epidemia el Laboratorio de Salud pública realizaba el procesamiento de las muestras de casos de enfermedad por ZIKV y a la notificación de casos procedentes de Cundinamarca en otros entes territoriales.

De los 74 municipios del departamento en donde se presentaron casos de infección por ZIKV, el 74,5% (n=3793) de los casos ocurrieron sólo en 10 municipios (13,5%) lo que puede estar explicado pues municipios como Girardot, La Mesa, Fusagasugá y Villeta son hiperendémicos para Dengue y El Colegio, Anapoima, La Palma, Tocaima, Ricaurte y Agua de Dios son mesoendémicos. Estos últimos municipios durante el periodo de estudio presentaron un aumento inusual de casos para Dengue, de acuerdo a datos reportados por el Instituto Nacional de Salud (68).

La identificación de posibles puntos de entrada de la epidemia en el departamento indica a Girardot como municipio donde posiblemente entra la epidemia a partir de la semana epidemiológica 42, aunque se presentaron desde la semana 36 casos aislados en 3 municipios distantes geográficamente como Apulo, La Palma y La Vega. Considerar Girardot como punto de entrada puede estar explicado por su ubicación fronteriza con el departamento del Tolima, con los municipios de Flandes, Melgar y Carmen de Apicalá y en donde existe un gran movimiento de personas entre un municipio a otro, especialmente por las vías existentes, los servicios de salud y relaciones comerciales entre los municipios. El segundo punto de entrada se identificó en Puerto Salgar que tiene tanto vías fluviales (río Magdalena) como carretera (Ruta del Sol). Esta última, por donde se moviliza gran parte de población de Colombia, pues es la vía que comunica al centro del país, con el Caribe Colombiano. Y el tercer punto de entrada identificado en el oriente del departamento donde los habitantes transitan fácilmente entre un departamento y otro,

la posible trayectoria para este punto de entrada está relacionada también con las vías que comunican Cundinamarca con Villavicencio y cuya trayectoria se identificó por las provincias de Oriente y Medina. De esta manera se percibe la importancia de los movimientos de población en la diseminación de enfermedades emergentes y re-emergentes (95).

Estos movimientos, podrían estarse dando tanto en población rural como urbana puesto que el 53,8% (n=2737) de los casos eran procedentes del área rural entre centros poblados y rural disperso y donde la presencia del vector *Ae. aegypti* en zonas rurales favorece la transmisión autóctona de la epidemia. En el año de 1981 se informó el primer caso de dengue procedente del área rural en el municipio de La Mesa, Cundinamarca y en 2016 Molano et al, describieron que en otros 9 municipios de Cundinamarca también se identificó el vector en el área rural, así como en municipios de departamentos de Tolima, Cesar y Santander. También se idéntico la presencia del vector en área rural de municipios de Cundinamarca como Apulo y Anapoima (96). Aunque se debe tener en cuenta la calidad del registro de la información con respecto al área de procedencia ya que es reportada y puede influir en la validez de los datos.

El riesgo de las mujeres de infección por ZIKV fue mayor en el 63,5% (n=47) de los municipios y sólo en el 9,4% (n=7) el riesgo fue mayor en los Hombres (Nilo, San Antonio de Tequendama, Nimaima, Vergara, Puerto Salgar, San Francisco y Yacopi), dentro de los 7 municipios donde el riesgo fue mayor en hombres que en mujeres, se pudo establecer que sólo en Nilo la diferencia aplicaba para población en etapa productiva, en los otros municipios la diferencia estaba basada fundamentalmente en los grupos de edad para menores de edad, y mayores de 40 años. Esto debido a que en el municipio de Nilo se encuentra ubicado el Centro Nacional de Entrenamiento Militar Tolemada, donde existe una alta población masculina expuesta al vector. Según cifras del DANE, en el municipio de Nilo para el año 2016 había 12763 hombres, siendo el doble de las mujeres (n=6093). Por lo tanto, se requiere revisar las estrategias de control del *Aedes* en estos conglomerados militares.

El número de casos de infección por ZIKV en gestantes notificados durante la epidemia fue menor que el esperado; sin embargo, al comparar con datos del INS, se observa una diferencia, mientras que los datos suministrados por la Secretaria de Salud de

Cundinamarca muestran 226 casos de gestantes, el INS para el mismo periodo identificó 304, de los cuales 142 fueron confirmadas por laboratorio (68). Los casos de infección por ZIKV en gestantes procedentes del departamento de Cundinamarca, según datos del INS aportan el 1,68% del total de casos del país, mientras otros departamentos que tienen similar número de nacidos vivos como Atlántico y Bolívar (Entre 30000 y 40000 nacidos vivos en el 2016) presentaron un comportamiento diferente, Atlántico aportó el 4,2% (n=755) y Bolívar 0,6% (n=112) de los casos de infección por ZIKV en gestantes. Sin embargo, se encontró que departamentos como Norte de Santander y Norte de Santander, en donde el número de nacidos vivos es menor al de Cundinamarca (Cundinamarca=35594, Santander=29823 y Norte de Santander=20468 nacidos vivos en 2016), notificaron el 21,6% (n=3894) del total de casos de gestantes con infección por ZIKV en Colombia (68). La diferencia en el comportamiento entre los departamentos mencionados puede estar relacionada con el fortalecimiento de la vigilancia en departamentos frontera como Norte de Santander, así como el acompañamiento por parte del estado. Sin embargo, el hecho de identificar esta diferencia importante, refuerza la hipótesis del subregistro en la notificación e implica que es posible que a los casos no identificados como infección de ZIKV durante la gestación, no se les realizó seguimiento a los recién nacidos y se subestime la magnitud de la infección en términos de complicaciones a mediano y largo plazo en el departamento.

En el presente estudio se encontraron 11 municipios considerados sin población a riesgo que presentaron casos: Chía, Chocontá, Cota, Facatativá, Granada, Guacheta, Madrid, Mosquera, Soacha, Tabio y Une. Estos municipios se encuentran ubicados a una altitud superior a 2200 m.s.n.m. y las condiciones climáticas afectan la viabilidad del vector y la transmisión del virus. Aunque se ha encontrado el vector en las montañas andinas de Colombia (Incluyendo Cundinamarca) en alturas de 2200 metros (97). La presencia de casos en estos municipios es posible que se deba a transmisión por viajeros o transmisión sexual, también pudieron viajar a zonas con transmisión y no fueron registrados. Sánchez-Montalva et al. (96) encontraron que ZIKV persiste en fluidos genitales un número significativo de pacientes sintomáticos después de visitar un área endémica, el promedio en días en la eliminación del ZIKV en semen es de 34 días, aunque demostraron la transmisión sexual del ZIKV la carga de este es baja, por lo que las parejas de aquellas personas tienen baja probabilidad de tener la infección por ZIKV.

En Colombia, las estimaciones del R_0 realizadas por Rojas et al. (54), Majunder et al. (97) y Nishiura et al (98) son variables, estos últimos autores calcularon R_0 obteniendo 3,9 (IC 95%: 2,4- 5,7), 6,6 (IC95%: 5,5- 7,7) y 3,0 (IC95%: 2,5-3,6), respectivamente. De acuerdo a los resultados obtenidos sobre el número de reproducción básica en el departamento de Cundinamarca, municipios como Girardot, Ricaurte y El Colegio presentan R_0 mayores a tres, lo cual puede estar explicado por las condiciones de la población susceptible, pues en estos municipios, la población durante los fines de semana aumenta por ser municipios turísticos. Otros municipios como La Mesa, Anapoima y Agua de Dios, también presentan estas características de aumento de población susceptible, pero en menor medida, en ellos, la R_0 calculado fue entre dos y tres. En ese mismo sentido, municipios como Nilo y La Palma presentaron R_0 de 1,7 y 1,6 respectivamente, lo cual puede estar dado por que en el municipio de Nilo, si bien la población susceptible es considerablemente alta ($n=18856$), la mayor proporción se encuentra en conglomerados cerrados (Centro nacional de entrenamiento militar) por lo que la población susceptible es “fija” y en La Palma, aunque la tasa ajusta de infección por ZIKV fue mayor de 1500 casos por 100000 habitantes, este municipio no presenta características de movilidad de población por lo que la población se puede asumir como “fija”. Estas estimaciones de R_0 serían la base para estimaciones del posible impacto de futuras epidemias de ZIKV en el departamento de Cundinamarca porque permiten estimar la potencial inmunidad poblacional después de esta primera epidemia.

Se realizó la exploración entre condiciones ambientales de los municipios como temperatura promedio, altura sobre el nivel del mar, humedad relativa e índice de Breteau, inicialmente se corrió una regresión lineal simple y luego una regresión múltiple encontrando que, si bien el modelo era útil para predecir la tasa de incidencia ajustada de infección por ZIKV, (Prob F = 0,039), las variables incluidas en el modelo no explicaban la infección por ZIKV. ([Anexo 9](#)). En el presente estudio se encontró correlación moderada positiva entre tasa ajustada de infección por ZIKV y temperatura promedio del municipio, lo que explica que en la medida que aumenta la temperatura, el tiempo de duración ciclo gonadotrópico del *Aedes* disminuye y aumenta la probabilidad de transmitir la infección, adicionalmente, los resultados indican que el 21,7% de la variación de la tasa ajustada de infección por ZIKV está dada por la temperatura promedio, lo que implica que existe aproximadamente un 80% no explicado, en donde pueden estar involucradas condiciones

socioeconómicas u otros determinantes intermedios de la salud, los cuales no fueron explorados en el presente estudio por las características de la fuente de información utilizada, pero si han sido estudiados por Rees et al. quienes encontraron que a baja temperatura media se reduce la probabilidad de infección de ZIKV y existe asociación negativa con la pobreza (99).

Por otra parte, es importante mencionar otros factores potencialmente relacionados y que no se incluyeron en este estudio como la disponibilidad de agua, condiciones socioeconómicas especialmente en municipios de alta transmisibilidad de la infección por ZIKV, donde la proporción de personas con Necesidades Básicas Insatisfechas (NBI) a 2012 varía desde 20,1% a 42,8%, según datos DANE y la cobertura de acueducto en municipios como Girardot (67,3%) y Ricaurte (50,2%) para el área urbana es baja, de acuerdo a datos suministrados por la Superintendencia de Servicios Públicos domiciliarios para el 2016.

También se encontró asociación negativa con altura sobre el nivel del mar del municipio. No se encontró asociación con Humedad relativa e índice de Breteau, lo que concuerda con Alcalá et. al quienes no encontraron asociación entre la incidencia de dengue e índice de Breteau y sugiere que se tengan en cuenta otros indicadores entomológicos como índice de pupa (100) o hembras adultas para medir el riesgo del dengue en un área determinada según Parra et al. (101) y con ello optimizar los recursos.

8.2 OTROS HALLAZGOS

Se encontró asociación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) entre el sexo y los grupos de edad con más frecuencia de infección a partir de 15 años en las mujeres y 5 años en los hombres, resultado similar a lo reportado por Pacheco et al. quienes encontraron que, la incidencia fue significativamente mayor entre las mujeres que entre los hombres en todos los grupos de edad mayores a 4 años (102). Por su parte en el régimen de afiliación la frecuencia fue mayor en los hombres afiliados al régimen contributivo (63%) y disminuyó progresivamente hasta su valor mínimo en las personas que no se encontraban afiliados (4,9%) con asociación estadísticamente significativa ($p < 0,0001$). Esto puede estar relacionado por la cobertura actual del sistema general de seguridad social en salud,

pues el comportamiento de la infección de ZIKV es similar a la distribución de cobertura de afiliación al SGSS (103).

La curva epidémica fue diferente entre municipios, por ejemplo, los municipios de Anapoima, La Palma, Nilo presentaron dos picos epidémicos; este comportamiento concuerda con la distribución de casos sospechosos y confirmados en América Central, que presenta dos picos epidémicos, durante la fase epidémica (52). Por otro lado, municipios como Girardot, El Colegio, La Mesa, sólo presentaron un pico epidémico correspondiente al primer y segundo pico de la epidemia de Cundinamarca. Esta diferencia puede estar explicada por cambio o fallas en las medidas del control del vector y/o fallas en la vigilancia del evento, al disminuir la captación de casos al asumir que la epidemia ha terminado.

En relación a los síndromes neurológicos identificados durante la epidemia, los casos de defectos congénitos del sistema nervioso aparecen aproximadamente 5 periodos epidemiológicos después del pico máximo de casos de gestantes con infección por ZIKV (Primer periodo epidemiológico del 2016); esto relacionado con el bajo número de gestantes reportadas con infección por ZIKV, dado que según estimaciones de Adamski et al.(104) y lo que se ha discutido en el presente trabajo, Cundinamarca está clasificado como un departamento con baja incidencia de infección ZIKV en gestantes, sin embargo, teniendo en cuenta que en Cundinamarca durante la epidemia sólo fueron notificados 3 casos de microcefalia y otro defecto congénito del sistema nervioso central, estos resultados difieren con Adamski et al. quienes estimaron que para un departamento clasificado como baja incidencia de infección por ZIKV en gestantes, en promedio nacerían 120 niños con microcefalia (IC95%70-180) durante el 2016. Por otra parte, se notificaron 14 casos de Síndrome de Guillain-Barré, el primero en la semana epidemiológica 52 de 2015, coincidiendo con el comportamiento para Colombia, según Parra et al. (82).

8.3 LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Una fortaleza del presente estudio fue la estimación de las tasas ajustadas por sexo y edad de tal forma que pudo reducirse el efecto de las diferencias en la población entre municipios. Además del cálculo del número de reproducción básico en diferentes

municipios del departamento, teniendo en cuenta los parámetros del modelo utilizado como Intervalo de serie, Infectividad y población susceptible. La disponibilidad de la información también se convierte en una fortaleza en el presente estudio, así como la depuración de la base para mejorar la calidad de los datos y con ello contribuir a mejorar la validez del presente estudio.

Dentro de las limitaciones del presente estudio se encuentra el subregistro de la enfermedad, debido a que se estima que alrededor del 80% de casos de infección por ZIKV son asintomáticos (105) y además, las conductas de búsqueda de atención médica por una enfermedad que se manifiesta con fiebre baja diferente como lo es ZIKV, difiere de otras arbovirosis como chikunguya cuyas manifestaciones incluyen fiebre alta y dolor articular con signos de inflamación, lo cual motiva más la consulta (106).

Otra de las limitaciones del estudio fue la naturaleza de los datos derivados de los sistemas pasivos de vigilancia, incluso en eventos nuevos como lo fue en su momento la enfermedad por ZIKV, así como la mala clasificación esperada en el reporte de área de procedencia. Si existe una porción de casos asintomáticos que no aparecen reportados, la fidelidad de la representación temporo-espacial de los casos de ZIKV como lo refiere Martínez et al. podría estar sujeta a un alto grado de subregistro (107), sin embargo, en el análisis de la información se asumió un porcentaje de subregistro, con el objetivo de no afectar la validez de los datos.

Otra limitación derivada de la fuente de información y la forma de recolección de los datos es que existe la posibilidad que en los diferentes municipios la curva epidémica "real" sea distinta a la curva epidémica basada en datos de vigilancia. Aunque la curva epidémica se observe como una clásica curva epidémica al momento de la estimación del R_0 (asumiendo que la notificación inició al mismo tiempo en que inició la transmisión) el modelo estima de acuerdo a los datos epidemiológicos y cuando se inicia la recolección de datos epidemiológicos, la transmisión de ZIKV y por ende la curva epidémica ya este cercana al punto de equilibrio, por ende, las curvas inician con elevados R_0 y luego bajan.

En el análisis de correlación no se tuvo en cuenta la autocorrelación espacial, para lo que se requieren análisis espaciales que estaban más allá del alcance original del presente

estudio. Estudios como el realizado por Cuartas et al. han demostrado que la relación espacial entre criaderos positivos y potenciales de *A. aegypti* en el intradomicilio y el extradomicilio es dinámica y muy sensible a las características de cada territorio, por lo que es necesario definir su distribución en el espacio para contribuir en la priorización de recursos y acciones en los programas de control vectorial (108).

8.4 IMPLICACIONES EN SALUD PÚBLICA

Identificar unos posibles puntos de entrada de la epidemia, en puntos con alto movimiento de población, en zonas limítrofes del departamento, sirve como insumo para el control de epidemias por arbovirus. Así como la identificación de municipios donde el flujo de personas varía en los fines de semana.

La identificación de un comportamiento de la epidemia diferente en municipios como Nilo, donde existe un conglomerado militar, genera la necesidad de emplear estrategias de control específicas para la población susceptible, en este caso, hombres en etapa productiva.

El subregistro de los casos de infección por ZIKV en gestantes, implica que se debe fortalecer el sistema de vigilancia en salud pública para la identificación de casos, así como el fortalecimiento de la respuesta de los sistemas de salud para la atención de las posibles complicaciones no identificadas de manera temprana secundaria a la infección por ZIKV.

La información de número de casos, tasas de incidencia ajustadas por edad y sexo por cada municipio donde se presentó la epidemia de infección por ZIKV permite conocer la población con inmunidad debido a la exposición al virus, así pues, se tiene información de la potencial población susceptible para un nuevo pico de esta enfermedad o priorización de municipios para futuras intervenciones como vacunación.

9. CONCLUSIONES

La incidencia ZIKV en Cundinamarca fue mayor en municipios como El Colegio, Girardot, La Palma, La Mesa, Anapoima, Ricaurte y Agua de Dios. Similar a otros municipios en

Colombia que tuvieron las mayores incidencias tales como La Victoria, Vijes, Zarzal, Roldanillo y Toro en el Valle del Cauca y menor al comparar como la incidencia presentada en el municipio de Santiago, en el departamento de Norte de Santander.

Se presentaron 3 picos durante la fase epidémica del ZIKV en el departamento de Cundinamarca que coinciden con tres puntos de entrada en los municipios de Girardot, Puerto Salgar y Medina, posiblemente relacionados con movimientos de población con los departamentos limítrofes de Tolima, Caldas y Meta. A partir de estos puntos de entrada se traza una posible trayectoria a través del tiempo, lo que muestra la forma en que se presentó la epidemia en Cundinamarca, desde la periferia hacía el centro del departamento.

En la mayoría de municipios la incidencia reportada de ZIKV fue mayor en mujeres que en hombres, estos últimos afectados en las zonas donde existen aglomerados militares que requieren estrategias de control dirigidas. Las mujeres en edad reproductiva se convierten en el grupo poblacional más afectado, sin embargo, todos los grupos de edad presentaron la infección por ZIKV en el departamento.

Hubo un menor reporte de gestantes durante la epidemia de ZIKV en Cundinamarca comparado con departamentos de Atlántico, Santander y Norte de Santander, lo que podría explicar el relativo menor número de casos de microcefalia ($n=3$). Sin embargo, no se descarta subregistro por lo que se requieren estudios adicionales para identificar la carga de ZIKV por esta complicación, así mismo, se presentaron 14 casos de SGB y ninguna muerte asociada a la infección por ZIKV. Sin embargo, no se exploraron en el presente estudio, abortos, muertes perinatales y neonatales por la infección.

La dinámica de la transmisión de la infección por ZIKV es variable en el interior del departamento de Cundinamarca, incluso varía en municipios cercanos geográficamente, que podrían relacionarse con las condiciones ambientales (temperatura y altura sobre el nivel del mar) y de dinámicas sociales, éstas últimas no exploradas en el presente estudio, así mismo otras características importantes para la transmisión de la infección relacionadas con el vector, como condiciones socioeconómicas, disponibilidad de agua potable y manejo de residuos, no fueron estudiadas, sin embargo, se reconoce el papel fundamental que tienen para el control del vector.

10. FUTUROS ESTUDIOS

Identificar el comportamiento temporal y espacial del ZIKV en la fase pos epidémica y su relación con el dengue y otras arbovirosis para evaluar estrategias de prevención de nuevos brotes a futuro

Se recomienda realizar estudios tipo cohorte para realizar seguimiento e identificar los efectos a largo plazo que tiene y tendrá la enfermedad por ZIKV, en especial los hijos de madres que presentaron la enfermedad durante la gestación. El conocimiento del comportamiento del síndrome neurológico congénito en el departamento es escaso por lo que se debe profundizar en este tema, tanto en el impacto de éste a nivel de la salud individual, familiar y colectivo, evaluando aspectos como salud, calidad de vida, años de discapacidad y años de vida potencialmente perdidos. Así como los efectos en el uso de los servicios de salud y el costo derivado de la atención y seguimiento.

También se recomienda explorar con mayor profundidad las condiciones ambientales que influyen en la presencia del vector en los diferentes municipios, conocer con mayor certeza los movimientos poblacionales que se presentan en municipios turísticos de las provincias del Alto Magdalena y Tequendama, para poder implementar medidas de prevención ante la presencia de nuevos agentes que puedan generar brotes y/o epidemias.

Implementar estrategias de base comunitaria o seroprevalencia para la vigilancia del ZIKV y con este poder conocer la verdadera magnitud de la transmisión.

BIBLIOGRAFIA

1. Dick GWA, Kitchen SF, Haddow AJ. Zika Virus (I). Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1 de septiembre de 1952;46(5):509-20.
2. Pan American Health Organization / World Health Organization. Epidemiological alert. Zika virus infection. 7 de mayo de 2015. 7 de mayo de 2015 [citado 20 de agosto de 2016]; Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=30075&lang=en
3. Sanchez JD. OPS OMS | Zika - Actualización Epidemiológica Regional de la OPS (Américas) 9 de febrero de 2017 [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2017 [citado 5 de marzo de 2017]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11599&Itemid=41691&lang=es
4. Instituto Nacional de Salud M de S y protección social. Circular conjunta externa 043 [Internet]. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/Noticias/ZIKA/Circular%20Ext%200043%202015%20Zika.pdf>
5. Instituto Nacional de Salud. Boletín epidemiológico semana 28 2016 [Internet]. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/boletin-epidemiologico/Boletn%20Epidemiologico/2016%20Bolet%C3%ADn%20epidemiol%C3%B3gico%20semana%2028.pdf>
6. Boletín epidemiológico semana 52 2016 [Internet]. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/boletin-epidemiologico/Boletn%20Epidemiologico/2016%20Bolet%C3%ADn%20epidemiol%C3%B3gico%20semana%2052%20-.pdf>
7. Mitchell C. OPS OMS | Casos acumulados de zika [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2016 [citado 12 de mayo de 2017]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=12390:zika-cumulative-cases&catid=8424:contents&Itemid=42090&lang=es
8. Instituto Nacional de Salud. Vigilancia en salud pública de los defectos congénitos y microcefalia. Semana 29, 2016.
9. Chowell G, Hincapie-Palacio D, Ospina J, Pell B, Tariq A, Dahal S, et al. Using Phenomenological Models to Characterize Transmissibility and Forecast Patterns and Final Burden of Zika Epidemics. *PLoS Curr* [Internet]. 31 de mayo de 2016 [citado 5 de marzo de 2017];8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4922743/>
10. Gould E, Solomon T. Pathogenic flaviviruses. *The Lancet.* 15 de febrero de 2008;371(9611):500-9.

11. Sirohi D, Chen Z, Sun L, Klose T, Pierson TC, Rossmann MG, et al. The 3.8 Å resolution cryo-EM structure of Zika virus. *Science*. 31 de marzo de 2016;aaf5316.
12. Hamel R, Dejarnac O, Wichit S, Ekchariyawat P, Neyret A, Luplertlop N, et al. Biology of Zika Virus Infection in Human Skin Cells. *J Virol*. 17 de junio de 2015;89(17):8880-96.
13. Buckley A, Gould EA. Detection of Virus-specific Antigen in the Nuclei or Nucleoli of Cells Infected with Zika or Langkat Virus. *J Gen Virol*. 1988;69(8):1913-20.
14. Olson JG, Ksiazek TG, Suhandiman, Triwibowo. Zika virus, a cause of fever in Central Java, Indonesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1 de enero de 1981;75(3):389-93.
15. Cao-Lormeau V-M, Roche C, Teissier A, Robin E, Berry A-L, Mallet H-P, et al. Zika Virus, French Polynesia, South Pacific, 2013. *Emerg Infect Dis*. junio de 2014;20(6):1085-6.
16. Grard G, Caron M, Mombo IM, Nkoghe D, Mboui Ondo S, Jiolle D, et al. Zika Virus in Gabon (Central Africa) – 2007: A New Threat from *Aedes albopictus*? *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 6 de febrero de 2014 [citado 4 de septiembre de 2016];8(2). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3916288/>
17. 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. *N Engl J Med*. 11 de junio de 2009;360(24):2536-43.
18. Kraemer MUG, Sinka ME, Duda KA, Mylne A, Shearer FM, Brady OJ, et al. The global compendium of *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus* occurrence. *Sci Data* [Internet]. 7 de julio de 2015 [citado 4 de septiembre de 2016];2. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4493829/>
19. El virus del Zika [Internet]. CDC. 2014 [citado 13 de octubre de 2016]. Disponible en: <http://espanol.cdc.gov/enes/zika/hc-providers/preparing-for-zika/clinicalevaluationdisease.html>
20. Fotich OH. ECOLOGIA DEL AEDES AEGYPTI. *Rev Dugandia* [Internet]. 1990 [citado 24 de marzo de 2017];2(1). Disponible en: <http://investigaciones.uniatlantico.edu.co/revistas/index.php/dugandia/article/view/666>
21. Restrepo B, Lopera T. Estudio seroepidemiológico de dengue en la región del Urabá antioqueño-Colombia. enero de 2004 [citado 24 de marzo de 2017]; Disponible en: <http://bdigital.ces.edu.co:8080/repositorio/handle/10946/3238>
22. Ocazonez RE, Gómez SY, Cortés FM. Serotipo, patrón de infección y dengue hemorrágico en área endémica colombiana. *Rev Salud Pública*. 2007;9(2):262–274.
23. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 25 de abril de 2013;496(7446):504-7.

24. Ruiz-López F, González-Mazo A, Vélez-Mira A, Gómez GF, Zuleta L, Uribe S, et al. Presence of *Aedes (Stegomyia) aegypti* (Linnaeus, 1762) and its natural infection with dengue virus at unrecorded heights in Colombia. *Biomed Rev Inst Nac Salud*. 3 de junio de 2016;36(2):303-8.
25. Plourde AR, Bloch EM. A Literature Review of Zika Virus. *Emerg Infect Dis*. julio de 2016;22(7):1185-92.
26. Boorman JPT, Porterfield JS. A simple technique for infection of mosquitoes with viruses transmission of zika virus. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1 de marzo de 1956;50(3):238-42.
27. 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*. 1 de marzo de 1954;48(2):139-45.
28. Dick GWA. Zika virus (II). Pathogenicity and physical properties. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1 de septiembre de 1952;46(5):521-34.
29. Brasil P, Pereira JP, 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*. 4 de marzo de 2016;
30. Besnard M, Lastere S, Teissier A, Cao-Lormeau V, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2014;19(13).
31. McCarthy M. Zika virus was transmitted by sexual contact in Texas, health officials report. *BMJ*. 2016;352:i720.
32. Brooks RB, Carlos MP, Myers RA, White MG, Bobo-Lenoci T, Aplan D, et al. Likely Sexual Transmission of Zika Virus from a Man with No Symptoms of Infection - Maryland, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(34):915-6.
33. Gao D, Lou Y, He D, Porco TC, Kuang Y, Chowell G, et al. Prevention and Control of Zika as a Mosquito-Borne and Sexually Transmitted Disease: A Mathematical Modeling Analysis. *Sci Rep*. 2016;6:28070.
34. Calvet G, Aguiar RS, Melo ASO, Sampaio SA, de Filippis I, Fabri A, et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *Lancet Infect Dis*. junio de 2016;16(6):653-60.
35. Blohm GM, Lednicky JA, Márquez M, White SK, Loeb JC, Pacheco CA, et al. Complete Genome Sequences of Identical Zika virus Isolates in a Nursing Mother and Her Infant. *Genome Announc*. 27 de abril de 2017;5(17).
36. Bearcroft WGC. Zika virus infection experimentally induced in a human volunteer. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1 de septiembre de 1956;50(5):442-8.

37. Simpson DIH. Zika virus infection in man. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1 de julio de 1964;58(4):335-8.
38. 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. *N Engl J Med.* 11 de junio de 2009;360(24):2536-43.
39. Ayres CFJ. Identification of Zika virus vectors and implications for control. *Lancet Infect Dis.* marzo de 2016;16(3):278-9.
40. Sanchez JD. OPS OMS | Zika - Actualización Epidemiológica Regional de la OPS (Américas) 11 de agosto de 2016 [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2016 [citado 22 de agosto de 2016]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11599&Itemid=41691&lang=es
41. Zanluca C, de Melo VCA, Mosimann ALP, dos Santos GIV, dos Santos CND, Luz K. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* junio de 2015;110(4):569-72.
42. Zanluca C, de Melo VCA, Mosimann ALP, dos Santos GIV, dos Santos CND, Luz K. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* junio de 2015;110(4):569-72.
43. Wikan N, Suputtamongkol Y, Yoksan S, Smith DR, Auewarakul P. Immunological evidence of Zika virus transmission in Thailand. *Asian Pac J Trop Med.* febrero de 2016;9(2):141-4.
44. Pan American Health Organization / World Health Organization. Epidemiological alert. Zika virus infection. 7 de mayo 2015 [Internet]. 2015. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=30075&lang=en
45. Boletín del síndrome de Guillain-Barré - 17/07 [Internet]. [citado 29 de agosto de 2016]. Disponible en: http://www.saude.ba.gov.br/novoportal/index.php?option=com_content&view=article&id=9518&catid=13&Itemid=25
46. Reunión de la Comisión Estatal para la Prevención del Dengue [Internet]. [citado 29 de agosto de 2016]. Disponible en: http://www.saude.ba.gov.br/novoportal/index.php?option=com_content&view=article&id=9731
47. MinSalud confirma primeros nueve casos de zika en Colombia [Internet]. [citado 29 de agosto de 2016]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Confirmados-primeros-casos-de-virus-del-zika-en-Colombia.aspx>

48. OPS O. Epidemiological Alert. Increase of microcephaly in the northeast of Brazil [Internet]. [citado 29 de agosto de 2016]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32636&lang=en
49. Sanchez JD. OPS OMS | Cronología sobre la emergencia del virus del Zika en las Américas — en inglés [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2016 [citado 30 de agosto de 2016]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11959&Itemid=41711&lang=es
50. OPS O. Epidemiological Alert. Neurological syndrome, congenital malformations, and Zika virus infection. Implications for public health in the Americas [Internet]. [citado 29 de agosto de 2016]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32405&lang=en
51. OPS O. Epidemiological Alert. Neurological syndrome, congenital malformations, and Zika virus infection. Implications for public health in the Americas [Internet]. 2016 [citado 29 de agosto de 2016]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32405&lang=en
52. Sanchez JD. OPS/OMS - Alertas y actualizaciones epidemiológicas | OPS/OMS [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2017 [citado 20 de octubre de 2018]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11599:regional-zika-epidemiological-update-americas&Itemid=41691&lang=es
53. Tiempo CEE. Se superó epidemia de zika, pero se esperan más casos de microcefalia - Salud [Internet]. El Tiempo. [citado 25 de septiembre de 2016]. Disponible en: <http://www.eltiempo.com/estilo-de-vida/salud/declaran-cierre-de-la-epidemia-de-zika-en-colombia/16653572>
54. Rojas DP, Dean NE, Yang Y, Kenah E, Quintero J, Tomasi S, et al. The epidemiology and transmissibility of Zika virus in Girardot and San Andres island, Colombia, September 2015 to January 2016. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 14 de julio de 2016;21(28).
55. Majumder MS, Santillana M, Mekaru SR, McGinnis DP, Khan K, Brownstein JS. Utilizing Nontraditional Data Sources for Near Real-Time Estimation of Transmission Dynamics During the 2015-2016 Colombian Zika Virus Disease Outbreak. *JMIR Public Health Surveill.* 2016;2(1):e30.
56. Kucharski AJ, Funk S, Eggo RM, Mallet H-P, Edmunds WJ, Nilles EJ. Transmission Dynamics of Zika Virus in Island Populations: A Modelling Analysis of the 2013–14 French Polynesia Outbreak. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 17 de mayo de 2016 [citado 30 de agosto de 2016];10(5). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4871342/>

57. Rodriguez-Morales AJ, Galindo-Marquez ML, García-Loaiza CJ, Sabogal-Roman JA, Marin-Loaiza S, Ayala AF, et al. Mapping Zika virus infection using geographical information systems in Tolima, Colombia, 2015-2016. *F1000Research*. 2016;5:568.
58. Villela D a. M, Bastos LS, Carvalho LMD, Cruz OG, Gomes MFC, Durovni B, et al. Zika in Rio de Janeiro: Assessment of basic reproduction number and comparison with dengue outbreaks. *Epidemiol Amp Infect*. febrero de 2017;1-9.
59. Dupont-Rouzeyrol M, O'Connor O, Calvez E, Daurès M, John M, Grangeon J-P, et al. Co-infection with Zika and Dengue Viruses in 2 Patients, New Caledonia, 2014. *Emerg Infect Dis*. febrero de 2015;21(2):381-2.
60. Simpson DIH. Zika virus infection in man. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1 de julio de 1964;58(4):335-8.
61. OPS O. Guía para la vigilancia de la enfermedad por el virus del Zika y sus complicaciones [Internet]. 2016. Disponible en: http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/28234/9789275318942_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
62. OPS O. Lineamientos preliminares de vigilancia de microcefalia en recién nacidos en entornos con riesgo de circulación de virus Zika [Internet]. 2016. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32999
63. Ministerio de salud y proteccion social. Guía de práctica clínica Detección de anomalías congénitas en el recién nacido [Internet]. Disponible en: <https://docs.supersalud.gov.co/PortalWeb/Comunicaciones/GuiasPracticasClinica/guia001-2013-anomalias-congenitas-01-08-13.pdf>
64. Ministerio de salud y proteccion social. Lineamientos para la detección y manejo clínico integral de anomalías congénitas en fetos expuestos al virus del zika durante la gestación de pacientes en Colombia [Internet]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ET/linea-deteccion-manejo-clinico-anomalia-congenitas-fotos-zika.pdf>
65. Instituto Nacional de Salud. Circular externa 063 [Internet]. 2015. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/Noticias/ZIKA/Circular%20ext%20063%202016%20Intensificaci%C3%B3n%20vigilancia.PDF>
66. Sanchez JD. OPS OMS | Zika - Actualización Epidemiológica Regional de la OPS (Américas) 10 de marzo de 2017 [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2017 [citado 21 de abril de 2017]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11599:regional-zika-epidemiological-update-americas&catid=8424:contents&Itemid=41691&lang=es
67. Magalhães-Barbosa MC de, Prata-Barbosa A, Robaina JR, Raymundo CE, Lima-Setta F, Cunha AJLA da. New trends of the microcephaly and Zika virus outbreak in

Brazil, July 2016–December 2016. *Travel Med Infect Dis.* 1 de marzo de 2017;16:52-7.

68. Instituto Nacional de Salud. Boletín epidemiológico semana 29 de 2016 [Internet]. 2016. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/boletin-epidemiologico/Boletn%20Epidemiologico/2016%20Boletin%20epidemiologico%20semana%2032.pdf>
69. Sarno M, Sacramento GA, Khouri R, do Rosario MS, Costa F, Archanjo G, et al. Zika Virus Infection and Stillbirths: A Case of Hydrops Fetalis, Hydranencephaly and Fetal Demise. *PLoS Negl Trop Dis.* febrero de 2016;10(2):e0004517.
70. Rubin EJ, Greene MF, Baden LR. Zika Virus and Microcephaly. *N Engl J Med.* 10 de marzo de 2016;374(10):984-5.
71. Russo FB, Jungmann P, Beltrão-Braga PCB. Zika infection and the development of neurological defects. *Cell Microbiol.* 1 de junio de 2017;19(6):n/a-n/a.
72. Alvarado MG, Schwartz DA. Zika Virus Infection in Pregnancy, Microcephaly, and Maternal and Fetal Health: What We Think, What We Know, and What We Think We Know. *Arch Pathol Lab Med.* enero de 2017;141(1):26-32.
73. Hazin AN, Poretti A, Di Cavalcanti Souza Cruz D, Tenorio M, van der Linden A, Pena LJ, et al. Computed Tomographic Findings in Microcephaly Associated with Zika Virus. *N Engl J Med.* 2 de junio de 2016;374(22):2193-5.
74. Miner JJ, Cao B, Govero J, Smith AM, Fernandez E, Cabrera OH, et al. Zika Virus Infection during Pregnancy in Mice Causes Placental Damage and Fetal Demise. *Cell.* 19 de mayo de 2016;165(5):1081-91.
75. Cugola FR, Fernandes IR, Russo FB, Freitas BC, Dias JLM, Guimarães KP, et al. The Brazilian Zika virus strain causes birth defects in experimental models. *Nature.* 9 de junio de 2016;534(7606):267-71.
76. Ye Q LC, Xu D. Zika virus disrupts neural progenitor development and leads to microcephaly in mice.
77. Wu K-Y, Zuo G-L, Li X-F, Ye Q, Deng Y-Q, Huang X-Y, et al. Vertical transmission of Zika virus targeting the radial glial cells affects cortex development of offspring mice. *Cell Res.* junio de 2016;26(6):645-54.
78. Yuki N, Hartung H-P. Guillain–Barré Syndrome. *N Engl J Med.* 14 de junio de 2012;366(24):2294-304.
79. Cao-Lormeau V-M, Blake A, Mons S, Lastère S, Roche C, Vanhomwegen J, et al. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet Lond Engl.* 9 de abril de 2016;387(10027):1531-9.

80. McGrogan A, Madle GC, Seaman HE, de Vries CS. The epidemiology of Guillain-Barré syndrome worldwide. A systematic literature review. *Neuroepidemiology*. 2009;32(2):150-63.
81. Dirlikov E, Major CG, Mayshack M, Medina N, Matos D, Ryff KR, et al. Guillain-Barré Syndrome During Ongoing Zika Virus Transmission - Puerto Rico, January 1-July 31, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(34):910-4.
82. 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*. 5 de octubre de 2016;
83. dos Santos T, Rodriguez A, Almiron M, Sanhueza A, Ramon P, de Oliveira WK, et al. Zika Virus and the Guillain-Barré Syndrome — Case Series from Seven Countries. *N Engl J Med*. 31 de agosto de 2016;0(0):null.
84. OMS | Pruebas de laboratorio para la infección por el virus de Zika [Internet]. WHO. [citado 13 de octubre de 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/csr/resources/publications/zika/laboratory-testing/es/>
85. OMS | Enfermedad por el virus de Zika [Internet]. WHO. [citado 13 de octubre de 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/zika/es/>
86. Instituto Nacional de Salud. Protocolo de vigilancia en salud pública. Enfermedad por virus Zika [Internet]. 2016. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/sivigila/Protocolos%20SIVIGILA/PRO%20Zika.pdf>
87. Montesinos-López OA, Hernández-Suárez CM. Modelos matemáticos para enfermedades infecciosas. *Salud Pública México*. julio de 2007;49(3):218-26.
88. Dietz K. The estimation of the basic reproduction number for infectious diseases. *Stat Methods Med Res*. 1993;2(1):23-41.
89. FRESNADILLO-MARTÍNEZ MJ, García-Sánchez E, García-Merino E, del Rey ÁM, García-Sánchez JE. Modelización matemática de la propagación de enfermedades infecciosas: de dónde venimos y hacia dónde vamos. *Rev Esp Quimioter*. 2013;26(2):81–91.
90. Orenstein W, Seib K. Mounting a Good Offense against Measles. *N Engl J Med*. 30 de octubre de 2014;371(18):1661-3.
91. Anderson R. *M MRM. Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control*. Oxford: Oxford University Press; 1991.
92. Sepúlveda-Salcedo LS, Vasilieva O, Martínez-Romero HJ, Arias-Castro JH. Ross-Macdonald: A model for the dengue dynamic in Cali, Colombia. *Rev Salud Pública*. septiembre de 2015;17(5):749-61.

93. Gobernación de Cundinamarca. Análisis de Situación de Salud con el Modelo de los Determinantes Sociales de Salud. [Internet]. Disponible en: http://www.cundinamarca.gov.co/wps/wcm/connect/b295dc6d-9567-4706-b8cf-e88ef114627d/ASIS+Cundinamarca+2013++V3-06072014.pdf?MOD=AJPERES&ASIS_DEPARTAMENTAL
94. Anne Cori. EpiEstim: EpiEstim: a package to estimate time varying reproduction numbers from epidemic curves.. R [Internet]. 2013. Disponible en: <https://CRAN.R-project.org/package=EpiEstim>
95. Ministerio de Salud y Protección Social. Análisis de situación en Salud Departamental y municipal Cundinamarca 2017 [Internet]. [citado 19 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/PSP/asis-cundinamarca-2017.zip>
96. Sánchez-Montalvá A, Pou D, Sulleiro E, Salvador F, Bocanegra C, Treviño B, et al. Zika virus dynamics in body fluids and risk of sexual transmission in a non-endemic area. *Trop Med Int Health TM IH*. enero de 2018;23(1):92-100.
97. Majumder MS, Santillana M, Mekaru SR, McGinnis DP, Khan K, Brownstein JS. Utilizing Nontraditional Data Sources for Near Real-Time Estimation of Transmission Dynamics During the 2015-2016 Colombian Zika Virus Disease Outbreak. *JMIR Public Health Surveill* [Internet]. 1 de junio de 2016 [citado 28 de agosto de 2016];2(1). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4909981/>
98. Nishiura H, Mizumoto K, Villamil-Gómez WE, Rodríguez-Morales AJ. Preliminary estimation of the basic reproduction number of Zika virus infection during Colombia epidemic, 2015–2016. *Travel Med Infect Dis*. 1 de mayo de 2016;14(3):274-6.
99. Rees EE, Petukhova T, Mascarenhas M, Pelcat Y, Ogden NH. Environmental and social determinants of population vulnerability to Zika virus emergence at the local scale. *Parasit Vectors*. diciembre de 2018;11(1):290.
100. Alcalá L, Quintero J, González-Uribe C, Brochero H. Productividad de *Aedes aegypti* (L.) (Diptera: Culicidae) en viviendas y espacios públicos en una ciudad endémica para dengue en Colombia. *Biomédica*. 1 de junio de 2015;35(2):258-68.
101. Parra MCP, Fávoro EA, Dibo MR, Mondini A, Eiras ÁE, Kroon EG, et al. Using adult *Aedes aegypti* females to predict areas at risk for dengue transmission: A spatial case-control study. *Acta Trop*. 1 de junio de 2018;182:43-53.
102. 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*. 15 de junio de 2016;0(0):null.
103. Boletín de aseguramiento en salud. Dirección de Regulación de la Operación del Aseguramiento en Salud, Riesgos Laborales y Pensiones [Internet]. Ministerio de Salud y protección social; 2017. Disponible en:

<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VP/DOA/boletin-aseguramiento-i-trimestre-2017.pdf>

104. Adamski A, Bertolli J, Castañeda-Orjuela C, Devine OJ, Johansson MA, Duarte MAG, et al. Estimating the numbers of pregnant women infected with Zika virus and infants with congenital microcephaly in Colombia, 2015-2017. *J Infect.* junio de 2018;76(6):529-35.
105. Thomas DL. Local Transmission of Zika Virus — Puerto Rico, November 23, 2015–January 28, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2016 [citado 20 de octubre de 2018];65. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6506e2.htm>
106. Núñez E, Vásquez M, Beltrán-Luque B, Padgett D. Virus Zika en Centroamérica y sus complicaciones. *Acta Médica Peru.* enero de 2016;33(1):42-9.
107. Martínez et al. Subregistro de zika en Girardot, Cundinamarca, 2015-2016 [Internet]. Instituto Nacional de salud; Disponible en: <http://www.ins.gov.co/buscador-eventos/IQEN/IQEN%20vol%2021%202016%20num%2023.pdf>
108. Cuartas DE, Martínez G, Caicedo DM, Garcés J, Ariza-Araujo Y, Peña M, et al. Distribución espacial de criaderos positivos y potenciales de *Aedes aegypti*. *Biomédica.* 29 de marzo de 2017;37(0):59-66.

ANEXOS

ANEXO 1

ANÁLISIS EXPLORATORIO DE DATOS

Variable Edad:

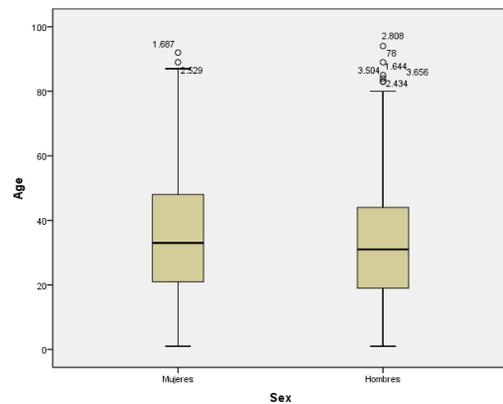
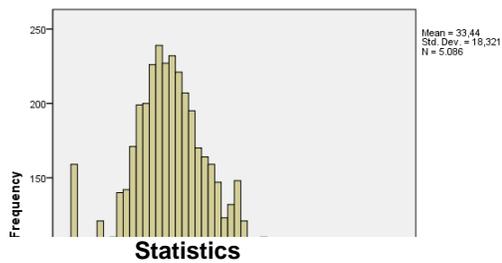
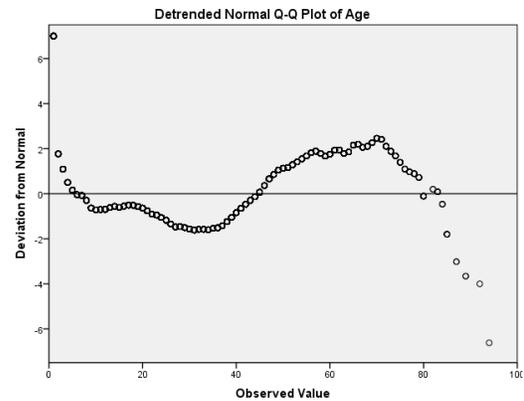
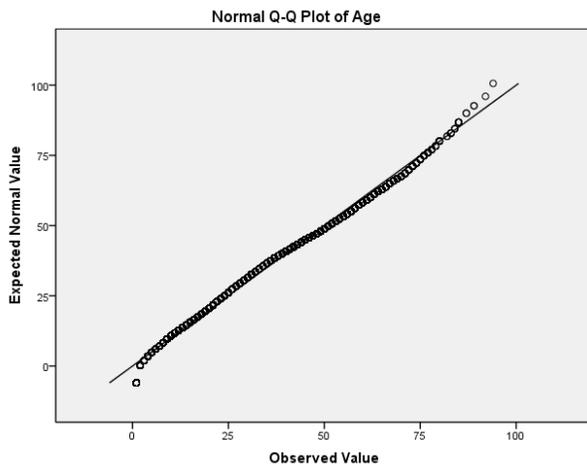
Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a		
	Statistic	df	Sig.
Age	,047	5086	,000

a. Lilliefors Significance Correction

De acuerdo al valor de $p < 0.05$, rechazamos la hipótesis nula y aceptamos la hipótesis alterna, por lo tanto, de acuerdo a esta prueba los datos no presentan una distribución normal.

Visualmente, se encuentra que los datos se alejan de la línea recta en los extremos.



Age

N	Valid	5086
	Missing	0
	Std. Deviation	18,321
	Variance	335,649
	Skewness	,308
	Std. Error of Skewness	,034
	Kurtosis	-,432
	Std. Error of Kurtosis	,069
	Range	93
	Minimum	1
	Maximum	94

Asimetría: 0,308 es asimétrica a la derecha. Los valores más extremos se encuentran por encima de la media.

Curtosis: Negativa, la distribución se llama platicúrtica y hay una menor concentración de datos en torno a la media. El error típico del índice de curtosis, indica que la distribución se acerca de la distribución normal. ($<1,96$)

ANEXO 2

ACTA DE APROBACIÓN N° 014 - 017

Proyecto: **COMPORTAMIENTO DE LA EPIDEMIA DEL VIRUS ZIKA EN EL DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA 2015-2016**

Sometido por: **LYDA OSORIO AMAYA / DIANA PATRICIA ROJAS ALVAREZ / LINA YESSENIA LOZANO LESMES**

Código Interno: **118 - 017** Fecha en que fue sometido: **28** **08** **2017**

El Consejo de la Facultad de Salud de la Universidad del Valle, ha establecido el Comité Institucional de Revisión de Ética Humana (CIREH), el cual está regido por la Resolución 008430 del 4 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud; los principios de la Asamblea Médica Mundial expuestos en su Declaración de Helsinki de 1964, última revisión en 2002; y el Código de Regulaciones Federales, título 45, parte 46, para la protección de sujetos humanos, del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos 2000.

Este Comité certifica que:

1. Sus miembros revisaron los siguientes documentos del presente proyecto:

- | | |
|---|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> Resumen del proyecto | <input checked="" type="checkbox"/> Protocolo de investigación |
| <input checked="" type="checkbox"/> Formato de consentimiento informado | <input checked="" type="checkbox"/> Instrumento de recolección de datos |
| <input type="checkbox"/> Folleto del investigador (si aplica) | <input checked="" type="checkbox"/> Cartas de las instituciones participantes |
| <input type="checkbox"/> Resultados de evaluación por otros comités (si aplica) | |

2. El presente proyecto fue evaluado y aprobado por el Comité:

3. Según las categorías de riesgo establecidas en el artículo 11 de la Resolución N° 008430 de 1993 del Ministerio de Salud, el presente estudio tiene la siguiente Clasificación de Riesgo:

SIN RIESGO RIESGO MÍNIMO RIESGO MAYOR DEL MÍNIMO

4. Que las medidas que están siendo tomadas para proteger a los sujetos humanos son adecuadas.

5. La forma de obtener el consentimiento informado de los participantes en el estudio es adecuada.

6. Este proyecto será revisado nuevamente en la próxima reunión plenaria del Comité, sin embargo, el Comité puede ser convocado a solicitud de algún miembro del Comité o de las directivas institucionales para revisar cualquier asunto relacionado con los derechos y el bienestar de los sujetos involucrados en este estudio.

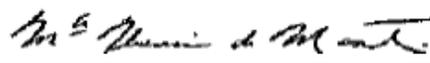
7. Informará inmediatamente a las directivas institucionales:

- Todo desacato de los investigadores a las solicitudes del Comité.
- Cualquier suspensión o terminación de la aprobación por parte del Comité.

8. Informará inmediatamente a las directivas institucionales toda información que reciba acerca de:

- Lesiones a sujetos humanos.

- Problemas imprevistos que involucren riesgos para los sujetos u otras personas.
- b. Cualquier cambio o modificación a este proyecto que no haya sido revisado y aprobado por el Comité.
9. El presente proyecto ha sido aprobado por un periodo de 1 año a partir de la fecha de aprobación. Los proyectos de duración mayor a un año, deberán ser sometidos nuevamente con todos los documentos para revisión actualizados.
10. El investigador principal deberá informar al Comité:
- a. Cualquier cambio que se proponga introducir en este proyecto. Estos cambios no podrán iniciarse sin la revisión y aprobación del Comité excepto cuando sean necesarios para eliminar peligros inminentes para los sujetos.
 - b. Cualquier problema imprevisto que involucre riesgos para los sujetos u otros.
 - c. Cualquier evento adverso serio dentro de las primeras 24 horas de ocurrido, al secretario(a) y al presidente (Anexo 1).
 - d. Cualquier conocimiento nuevo respecto al estudio, que pueda afectar la tasa riesgo/beneficio para los sujetos participantes.
 - e. cualquier decisión tomada por otros comités de ética.
 - f. La terminación prematura o suspensión del proyecto explicando la razón para esto.
 - g. El investigador principal deberá presentar un informe al final del año de aprobación. Los proyectos de duración mayor a un año, deberán ser sometidos nuevamente con todos los documentos para revisión actualizados.

Firma:  Fecha: 27 09 2017
Nombre: MARIA FLORENCIA VELASCO DE MARTINEZ
Capacidad representativa: PRESIDENTA Teléfono: 5185677

CERTIFICACIÓN DE LA FACULTAD DE SALUD DE LA UNIVERSIDAD DEL VALLE

Por medio de la presente, certifico que la Facultad de Salud de la Universidad del Valle aprueba el proyecto arriba mencionado y respeta los principios, políticas y procedimientos de la Declaración de Helsinki de la Asamblea Médica Mundial, de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud y de la reglamentación vigente en investigación de la Universidad del Valle.

Firma:  Fecha: 27 09 2017
Nombre: ADALBERTO SÁNCHEZ G.
Capacidad representativa: VICEDECANO DE LA FACULTAD DE SALUD Teléfono: 5185680

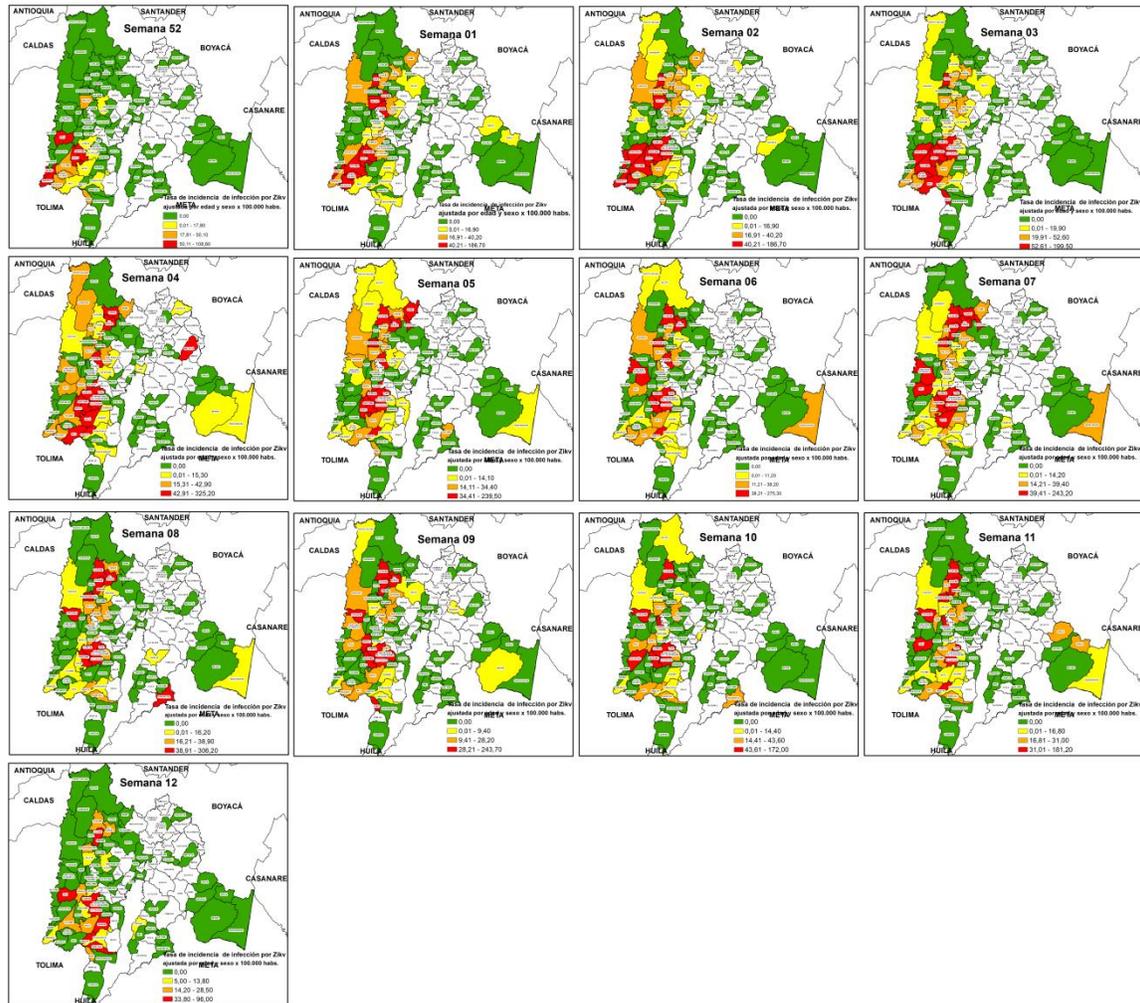
ANEXO 3

Tasa de incidencia de infección por Zikv ajustada por edad y sexo x 100.000 habitantes.
Semanas 36 a la 51



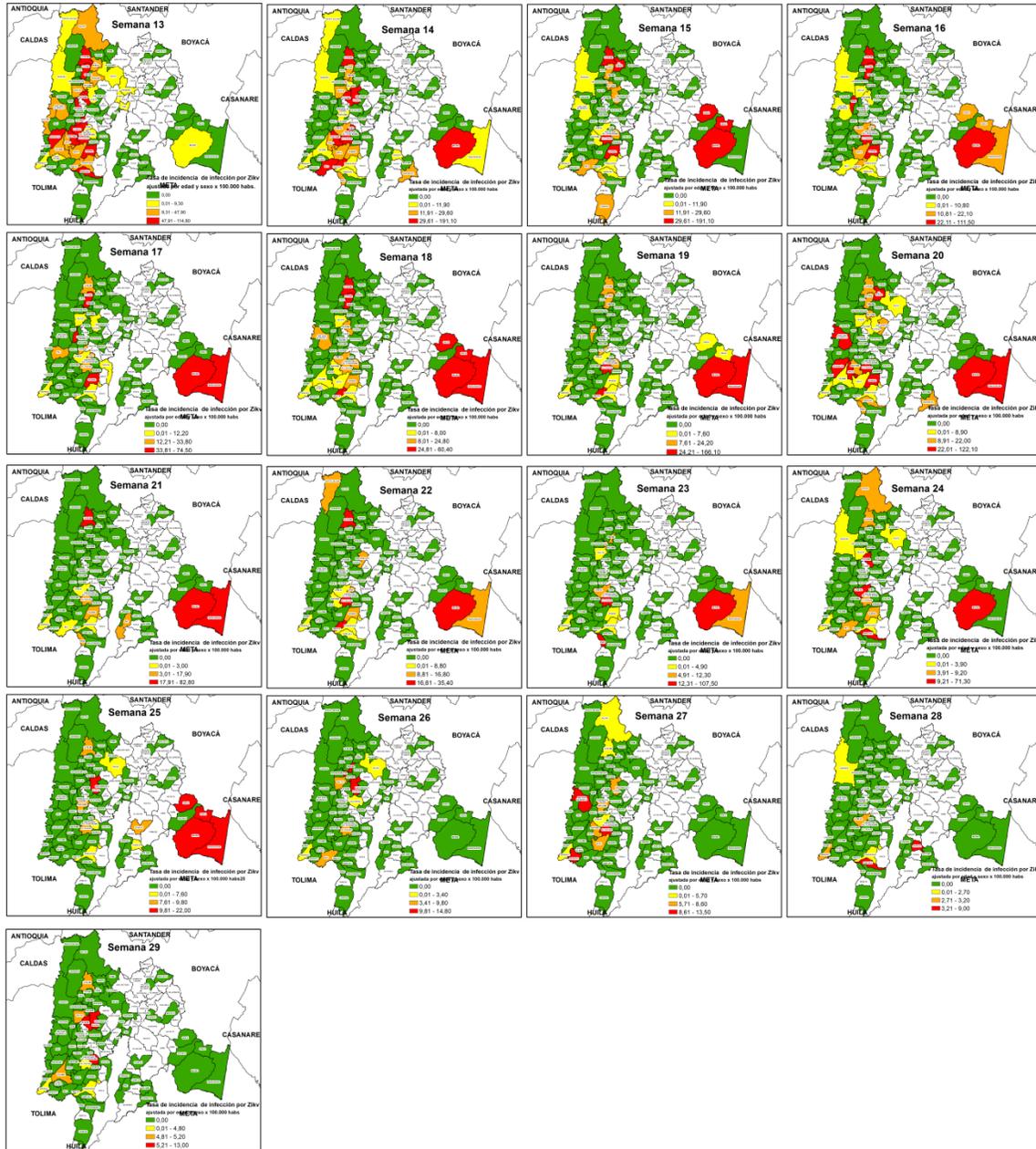
ANEXO 4

Tasa de incidencia de infección por Zikv ajustada por edad y sexo x 100.000 habitantes.
Semanas 52 a la 12



ANEXO 5

Tasa de incidencia de infección por Zikv ajustada por edad y sexo x 100.000 habitantes.
Semanas 13 a la 29



ANEXO 6

Tasas de incidencia de ZIKV por sexo y municipio ajustadas por edad, Cundinamarca
2015-2016

Municipio	Hombres				Mujeres				Razón de tasas M/H
	Casos	Población	Tasa	Tasas	Casos	Población	Tasa	Tasas	
			cruda x 100.000 hombres	ajustadas (edad) x 100.000 hombres			cruda x 100.000 mujeres	ajustadas (edad) x 100.000 mujeres	
EL COLEGIO	243	10823	2245,2	2281,3	401	11126	3604,2	3622	1,6
GIRARDOT	690	49920	1382,2	1382,6	1001	55781	1794,5	1814,5	1,3
LA PALMA	60	5300	1132,1	1232,1	99	5524	1792,2	1809,6	1,5
LA MESA	193	15694	1229,8	1234	264	16129	1636,8	1598,6	1,3
AGUA DE DIOS	36	5509	653,5	706,6	76	5401	1407,1	1446,4	2,0
MEDINA	27	5358	503,9	535,9	66	4776	1381,9	1424,2	2,7
ANAPOIMA	71	6766	1049,4	1107,2	92	6748	1363,4	1333,4	1,2
NARIÑO	5	1067	468,6	643,3	12	1151	1042,6	1215,7	1,9
APULO	19	4046	469,3	459,7	39	3766	1035,6	1179	2,6
LA PEÑA	22	3445	638,6	692,1	40	3590	1114,2	1178,8	1,7
RICAUURTE	56	4749	1179,2	1188,7	56	4830	1159,4	1150,6	1,0
SASAIMA	22	5487	400,9	444,5	46	5255	875,4	1088,7	2,4
TENA	26	4399	591	600,4	46	4684	982,1	1017,9	1,7
JERUSALEN	3	1389	216	259	11	1294	850,1	993,4	3,8
EL PEÑON	18	2328	773,2	790,6	22	2479	887,5	986,2	1,2
TOCAIMA	48	9348	513,5	566,1	71	9153	775,7	823,2	1,5
VILLETA	56	12617	443,8	464,4	91	12653	719,2	737,4	1,6
QUEBRADANEGRA	5	2581	193,7	238,3	12	2164	554,5	659,8	2,8
TIBACUY	13	2316	561,3	601,9	15	2515	596,4	653,3	1,1
CHAGUANI	12	2081	576,6	586,9	13	1898	684,9	652,3	1,1
VIOTA	12	6668	180	191,9	40	6674	599,3	616,8	3,2
PARATEBUENO	9	4063	221,5	234,7	21	3691	569	605,8	2,6
SILVANIA	23	10562	217,8	210,2	68	11458	593,5	592,9	2,8
UTICA	5	2504	199,7	184,6	15	2512	597,1	591,2	3,2
LA VEGA	22	7014	313,7	345,5	40	7312	547	558,6	1,6
PANDI	9	3039	296,2	308,7	13	2637	493	508,4	1,6
CACHIPAY	14	5137	272,5	279,1	18	4674	385,1	424	1,5
GUAYABAL DE									
SIQUIMA	3	1864	160,9	156	7	1780	393,3	404,6	2,6
NILO	66	12763	517,1	490,2	23	6093	377,5	400	0,8
PULI	5	1499	333,6	371,5	6	1508	397,9	399,2	1,1
PAIME	5	2013	248,4	234,8	8	2394	334,2	378,4	1,6
SAN JUAN DE RIO	8	4785	167,2	186	17	4883	348,1	355,3	1,9

SECO									
ARBELAEZ	14	6389	219,1	235,6	17	5941	286,1	311,2	1,3
UBALA	4	5809	68,9	57,8	14	4782	292,8	305,7	5,3
VILLAGOMEZ	0	1054	0	0	3	1122	267,4	304	-
NOCAIMA	3	4121	72,8	77,6	9	3934	228,8	284,1	3,7
QUIPILE	4	4230	94,6	106,2	11	3938	279,3	275,2	2,6
SAN ANTONIO DE									
TEQUENDAMA	16	6484	246,8	249,3	15	6664	225,1	228,3	0,9
GUADUAS	24	19494	123,1	137,9	39	19569	199,3	204,8	1,5
TOPIAPI	4	2438	164,1	169,2	4	2075	192,8	179,2	1,1
FUSAGASUGA	75	67806	110,6	115	114	69358	164,4	167,4	1,5
GUAYABETAL	2	2448	81,7	77,7	3	2511	119,5	142,3	1,8
VIANI	2	2066	96,8	91,9	2	2136	93,6	117,3	1,3
NIMAIMA	5	3350	149,3	180,7	3	3460	86,7	101,2	0,6
ANOLAIMA	3	6354	47,2	47,9	6	5856	102,5	98,4	2,1
BELTRAN	1	1093	91,5	94,8	1	1135	88,1	96,9	1,0
CAPARRAPI	0	9008	0	0	6	7702	77,9	95,5	-
VERGARA	4	3837	104,2	100,9	3	3847	78	94,8	0,9
PUERTO SALGAR	9	10035	89,7	88,8	6	8974	66,9	66,3	0,7
PACHO	4	13717	29,2	27,5	9	13671	65,8	63,8	2,3
SAN FRANCISCO	6	5069	118,4	119,3	2	4663	42,9	45,4	0,4
GRANADA	0	4426	0	0	2	4451	44,9	42,5	-
CAQUEZA	1	8754	11,4	10,6	3	8375	35,8	38,9	3,7
YACOPI	4	8560	46,7	43,7	3	8450	35,5	34,4	0,8
SAN BERNARDO	1	5249	19,1	27,3	2	5456	36,7	30,4	1,1
GACHALA	0	2808	0	0	1	2893	34,6	29,5	-
CHOACHI	1	5551	18	17	1	5129	19,5	20,3	1,2
UNE	0	4661	0	0	1	4655	21,5	20	-
GUACHETA	0	5883	0	0	1	5489	18,2	15,2	-
COTA	0	12520	0	0	2	12912	15,5	14,5	-
UBATE	0	18979	0	0	2	20039	10	10,8	-
CHIA	1	62355	1,6	1,5	5	67297	7,4	7,6	5,1
FACATATIVA	1	67155	1,5	1,3	3	67367	4,5	4,3	3,3
MADRID	1	39613	2,5	2,1	1	39507	2,5	2,4	1,1
ZIPAQUIRA	0	61198	0	0	1	63178	1,6	1,4	-
SOACHA	0	257890	0	0	3	264552	1,1	1,1	-
BITUIMA	1	1310	76,3	75,9	0	1198	0	0	0,0

CABRERA	1	2149	46,5	48,8	0	2329	0	0	0,0
CHIPAQUE	1	4377	22,8	25,3	0	4023	0	0	0,0
GUATAQUI	3	1303	230,2	229,3	0	1346	0	0	0,0
MACHETA	1	3084	32,4	31	0	3188	0	0	0,0
QUETAME	1	3664	27,36	28,5	0	3529	0	0	0,0
SESQUILE	1	7241	13,8	12,3	0	7169	0	0	0,0
TABIO	1	13906	7,2	7,7	0	13796	0	0	0,0
CUNDINAMARCA	2021	994572	203,2	204,6	3065	1004199	305,2	306,5	1,5

Fuente, Elaboración propia. Datos suministrados por la Secretaria de salud de Cundinamarca, obtenidos a través del SIVIGILA.

ANEXO 7

Tasas de incidencia de infección por ZIKV por municipio ajustadas por edad y sexo, y condiciones ambientales de los municipios. Cundinamarca 2015-2016

Municipio	Tasa ajustada	Altura	Temperatura	Humedad relativa	Breteau
Agua de Dios	1070,0	400	28	63	11,4
Anapoima	1224,3	710	28	77	22,6
Anolaima	71,3	1657	21	70	1,75
Apulo	828,9	400	29	76	10
Arbeláez	268,5	1417	21	77	4
Beltrán	99,4	235	32	52	12,2
Bituima	40,4	1627	22	68	2,5
Cabrera	23,6	2560	20	76	
Cachipay	344,9	1600	27	75	6,6
Caparrapí	43,8	1271	24	64	14,7
Cáqueza	24,3	1746	22	65	7,8
Chaguani	619,4	1200	19	78	3
chía	4,6	2564	17	61	
Chipaque	13,8	2400	15	65	
Choachi	18,5	1924	18	62	
Cota	7,4	2566	22	62	
El colegio	2959,1	990	27	68	12,35
El peñón	895,5	1310	22	74	
Facatativá	2,8	2586	12	74	
Fusagasugá	141,7	1765	20	85	11
Gachalá	15,3	1712	23	65	
Girardot	1608,7	289	33,3	66,4	18
Granada	21,3	2450	18	67	
Guacheta	7,2	2688	18	67	
Guaduas	171,1	992	23	79	3
Guataquí	115,9	227	32	46	14,2
Guayabal de siquima	274,7	1630	16	80	
Guayabetal	111,7	1210	26	65	0,23
Jerusalén	592,4	357	32	71	
La mesa	1420,7	1200	27	63	1,65

La palma	1530,6	1462	23	68	7
La peña	941,4	1240	22	76	2
La vega	142,1	1230	22	76	7,6
Macheta	14,7	2094	20	65	
Madrid	2,3	2554	19	72	
Medina	947,7	520	26	54	9,8
Nariño	942,7	263	28	63	5
Nilo	478,9	336	28	68	5
Nimaima	139,7	1085	26	65	2,5
Nocaima	175,7	1105	22	75	2
Pacho	45,3	1905	20	72	0
Paime	313,1	960	24	69	2
Pandi	399,6	1024	23	75	6
Paratebueno	409,5	256	29	47	
Puerto salgar	77,6	177	30	57	2
Pulí	378,6	1270	25	52	
Quebradanegra	432,7	1105	26	74	
Quetame	15,1	1496	23	66	0,2
Quipile	188,6	1412	19	75	2
Ricaurte	1169,5	288	28	63	11
San Antonio de T	238,1	1540	24	71	2
San Bernardo	29,8	1600	19	67	
San francisco	83,2	1520	24	74	
San juan de R	269,8	1303	21	80	12
Sasaima	760,7	1150	22		0,4
Sesquilé	6,4	2595	19	58	
Silvania	412,4	1470	21	78	9,5
Soacha	0,5	2565	18	67	
Tabio	3,8	2569	21	62	
Tena	820,7	1384	26	73	
Tibacuy	630,7	1647	31	42	
Tocaima	694,2	432	27	63	5,9
Topaipi	174,7	1323	24	67	1
Ubalá	169,7	1949	17	78	
Ubaté	5,6	2556	18	68	
Une	10,0	2376	16		

Utica	395,3	497	28	74	
Vergara	98,4	1510	24	65	4
Vianí	107,4	1498	23	68	12,5
Villagómez	157,8	1575	22	68	
Villeta	602,4	850	25	80	7,5
Viotá	401,3	567	27	78	7
Yacopi	40,2	1416	26	69	4
Zipaquirá	0,72	2650	18	64	

Fuente, Elaboración propia, Datos suministrados por la Secretaria de salud de Cundinamarca, obtenidos a través del SIVIGILA y ASIS provinciales y municipales 2016,

ANEXO 8

COEFICIENTE DE CORRELACIÓN DE PEARSON

$H_0 = \rho = 0$

$H_a = \rho \neq 0$

Supuestos

X y Y son variables aleatorias

Normalidad en la población X

Normalidad en la población Y

Linealidad

Distribución bivariada normal

Coeficiente de correlación

r de Pearson es el coeficiente de correlación de la muestra (-1 a +1)

ρ (rho) de Pearson es el coeficiente de correlación de la población (-1 a +1)

-1: correlación inversa: Y disminuye cuando X aumenta

+1: correlación directa: Y aumenta cuando X aumenta

0: no hay correlación

Coeficiente de determinación

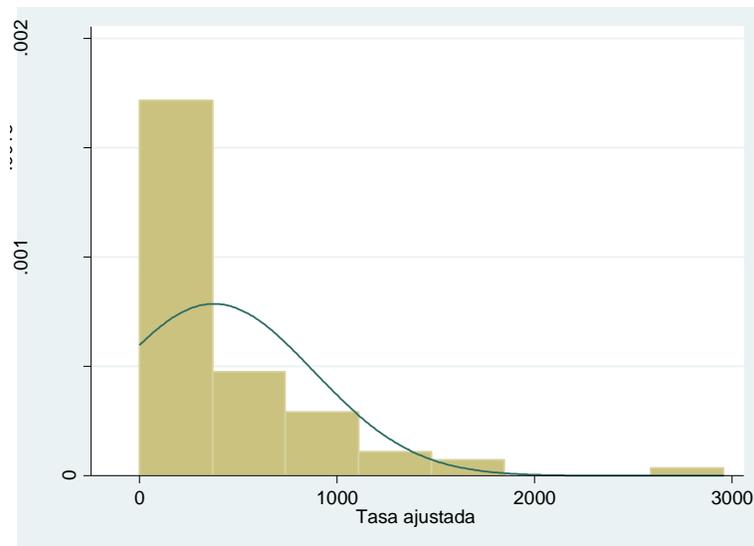
Cuanto de la varianza de y es explicado por x

1. Evaluación de supuestos

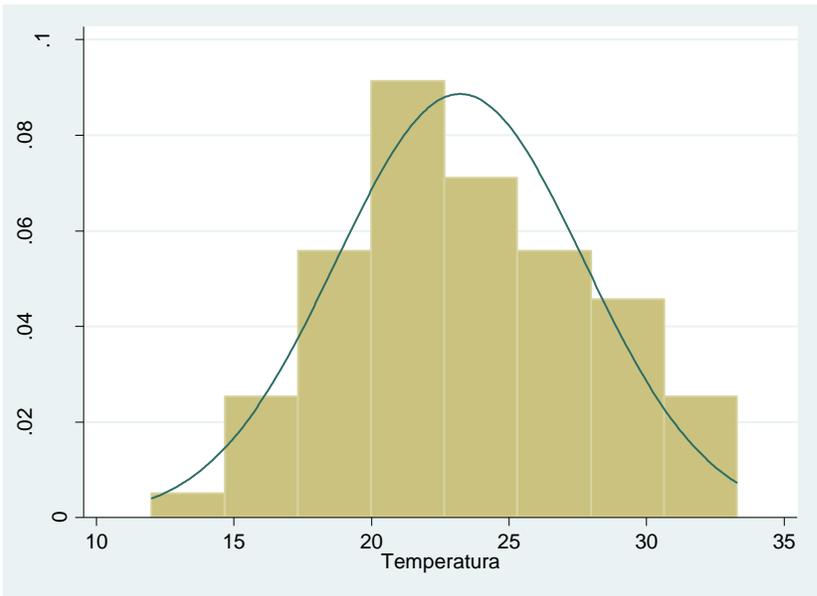
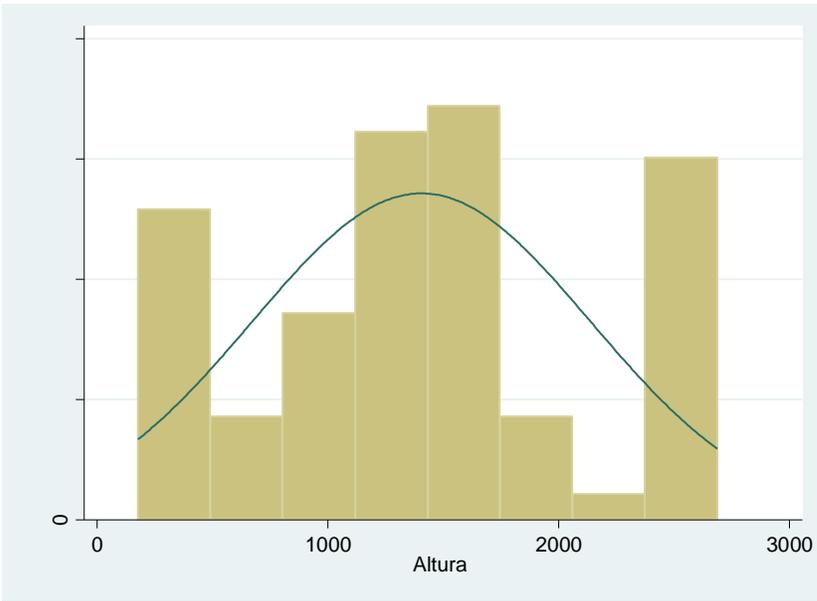
Shapiro-Wilk W test for normal data

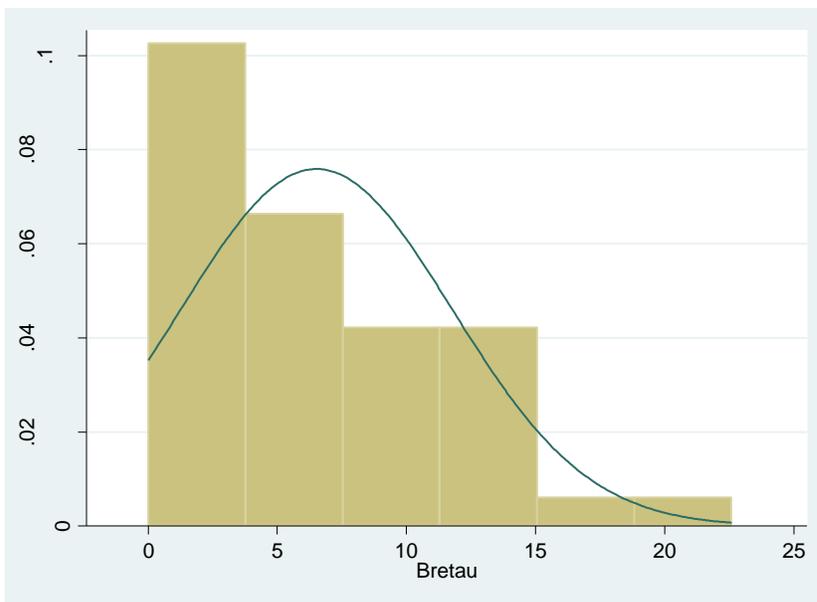
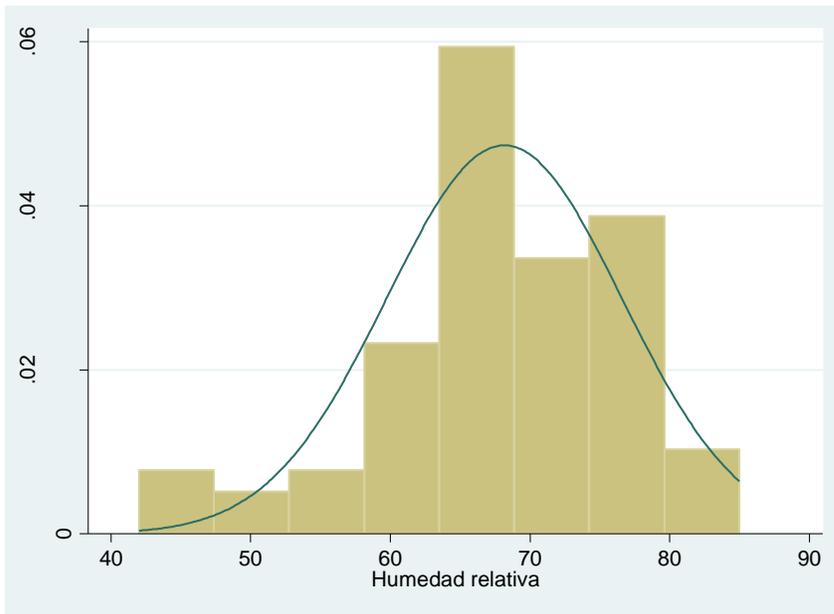
Variable	Obs	W	V	z	Prob>z
tasaajustada	74	0,72915	17,443	6,237	0,00000
altura	74	0,94142	3,772	2,896	0,00189
temperatura	74	0,99280	0,464	-1,677	0,95325
humedadrel~a	72	0,94732	3,318	2,612	0,00450
bretau	44	0,91683	3,539	2,675	0,00374

Tasa ajustada



Los valores de la tasa de incidencia no tienen una distribución normal

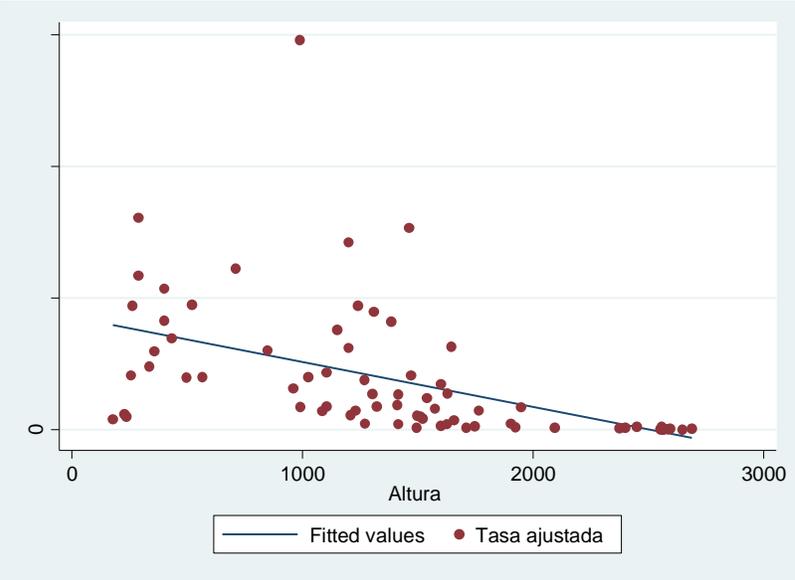




Sólo la temperatura tiene una distribución normal

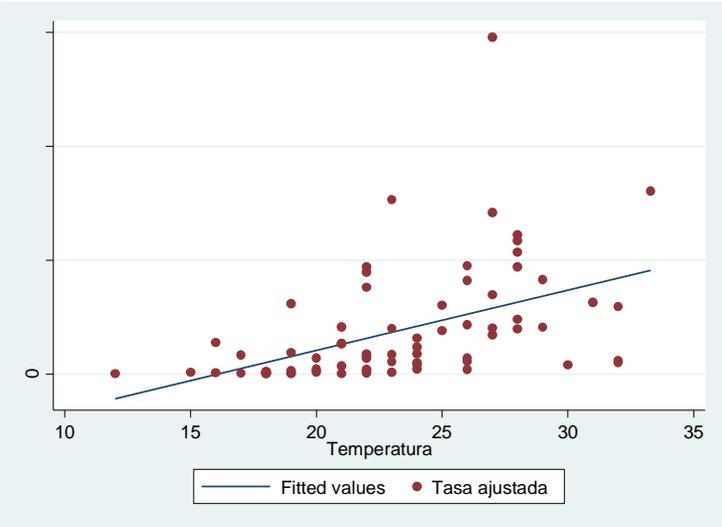
LINEALIDAD

graph twoway (lfit tasaajustada altura) (scatter tasaajustada altura)

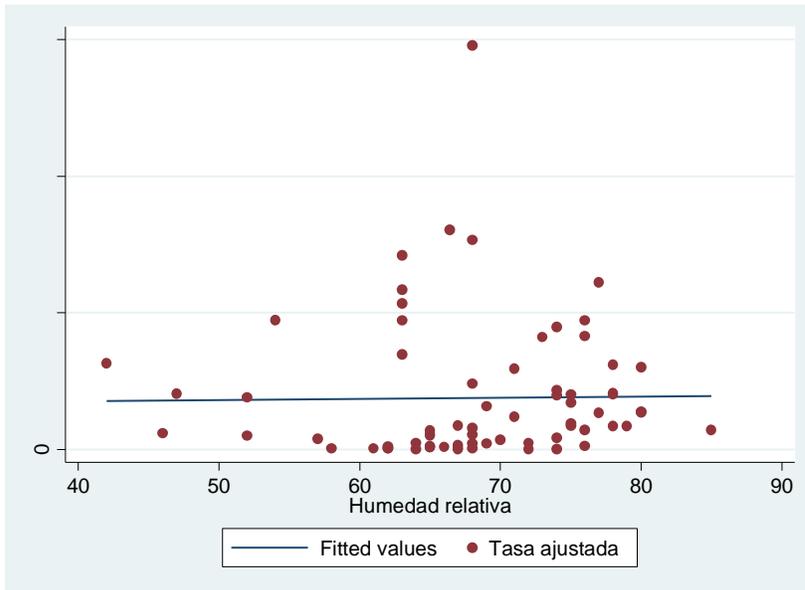


Parece tener linealidad

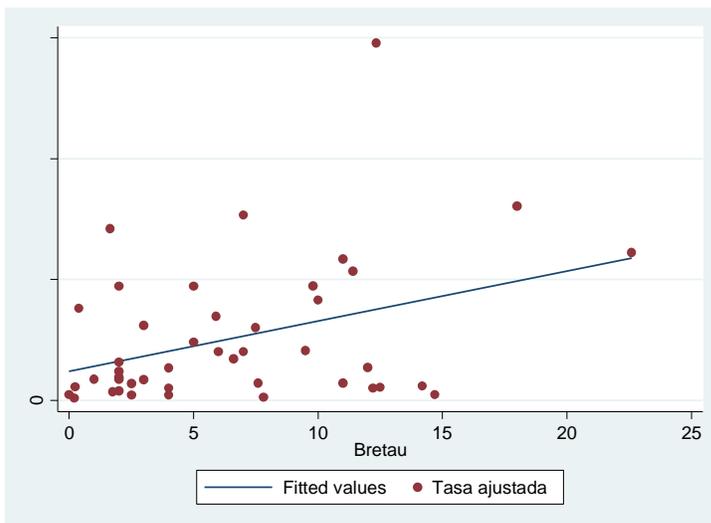
graph twoway (lfit tasaajustada temperatura) (scatter tasaajustada temperatura)



, graph twoway (lfit tasaajustada humedadrelativa) (scatter tasaajustada humedadrelativa)



, graph twoway (lfit tasaajustada bretau) (scatter tasaajustada bretau)



Coeficientes de correlacion

, pwcorr tasaajustada altura, sig

	tasaaj~a	altura
tasaajustada	1,0000	
altura	-0,4939	1,0000
	0,0000	

, pwcorr tasaajustada temperatura, sig

	tasaaj~a	temper~a
tasaajustada	1,0000	
temperatura	0,4685	1,0000
	0,0000	

, pwcorr tasaajustada humedadrelativa, sig

	tasaaj~a	humeda~a
tasaajustada	1,0000	

humedadrel~a | 0,0139 1,0000

| 0,9079

|

, pcorr tasaajustada bretau, sig

| tasaaj~a bretau

-----+-----

tasaajustada | 1,0000

|

|

bretau | 0,3719 1,0000

| 0,0129

CORRELACION	r	Valor p	Coefficiente de determinación	Interpretación	Spearman	Valor p	Interpretación
Tasa de incidencia - Temperatura	0,46	0,000	0,2116	Correlación moderada y positiva	0,6330	0,000	
Tasa de incidencia - Altura	-0,49	0,000	0,2401	Correlación moderada y negativa	-0,7463	0,000	Hay asociación negativa, estadísticamente significativa
Tasa de incidencia- Humedad relativa	0,01	0,9079	0,0001	Correlación muy leve-positiva	0,2079	0,0798	No hay asociación.
Tasa de incidencia- Bretau	0,37	0,012	0,1369	Correlación leve-positiva	0,2876	0,0583	No hay asociación.

ANEXO 9

REGRESION LINEAL

regress tasaajustada altura

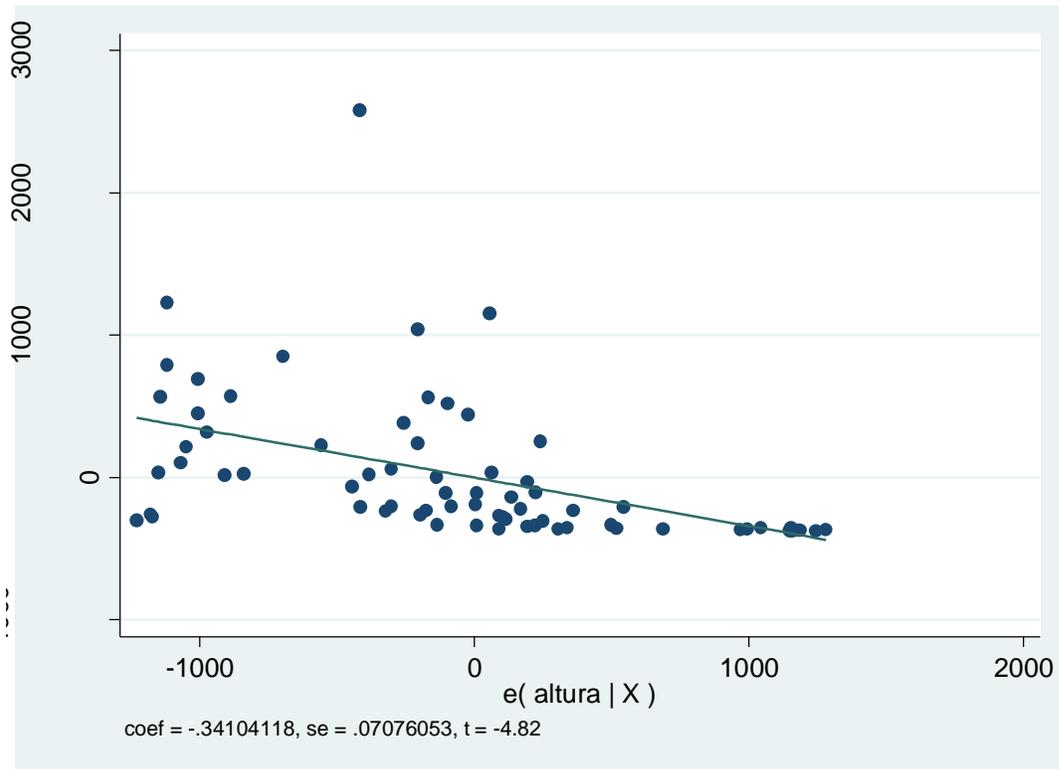
Source	SS	df	MS	Number of obs	=	74
Model	4581862.87	1	4581862.87	F(1, 72)	=	23.23
Residual	14201788.1	72	197247.057	Prob > F	=	0.0000
Total	18783651	73	257310.288	R-squared	=	0.2439
				Adj R-squared	=	0.2334
				Root MSE	=	444.13

tasaajustada	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
altura	-.3410412	.0707605	-4.82	0.000	-.4820997 -.1999827
_cons	856.3799	112.0562	7.64	0.000	633 1079.76

Existe vinculación entre la tasa ajustada de enfermedad por Zikv con la altura?

Si, el p valor es menor de 0.005

El p valor del modelo (verde) es menor de 0.005.



. avplot altura

. regress tasaajustada temperatura

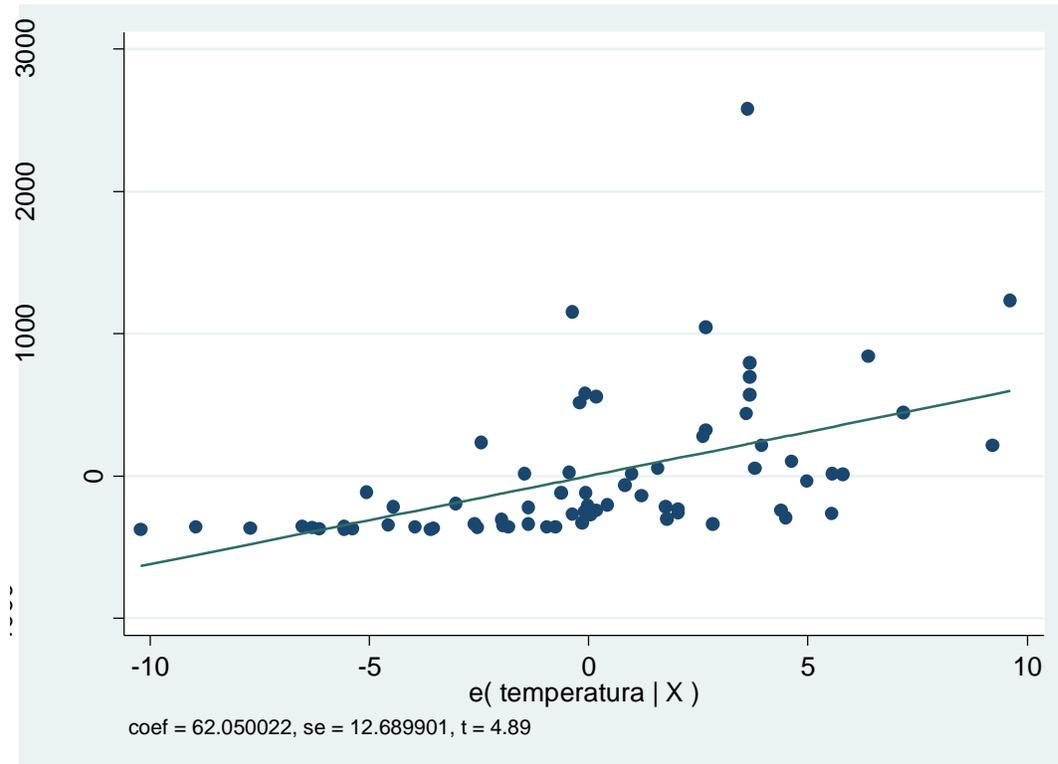
Source	SS	df	MS	Number of obs =	74
Model	4123424.38	1	4123424.38	F(1, 72) =	20.25
Residual	14660226.6	72	203614.259	Prob > F =	0.0000
Total	18783651	73	257310.288	R-squared =	0.2195
				Adj R-squared =	0.2087
				Root MSE =	451.24

tasaajustada	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
temperatura	52.81027	11.73528	4.50	0.000	29.41642 76.20413
_cons	-849.2223	277.4992	-3.06	0.003	-1402.407 -296.0377

Existe vinculación entre la tasa ajustada de enfermedad por Zikv con la temperatura?

Si, el p valor es menor de 0.005 (amarillo)

El p valor del modelo (verde) es menor de 0.005.



. regress tasaajustada humedadrelativa

Source	SS	df	MS	Number of obs =	72
Model	3563.20581	1	3563.20581	F(1, 70) =	0.01
Residual	18498192.2	70	264259.888	Prob > F =	0.9079
Total	18501755.4	71	260588.104	R-squared =	0.0002
				Adj R-squared =	-0.0141
				Root MSE =	514.06

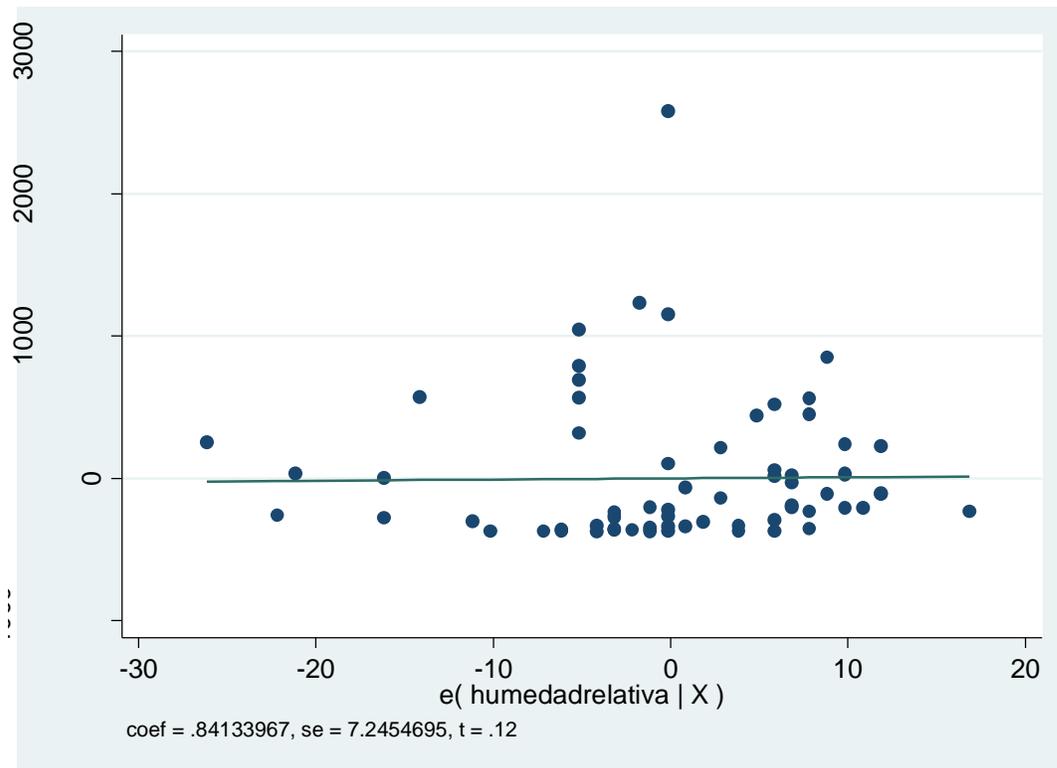
tasaajustada	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
humedadrel~a	.8413397	7.24547	0.12	0.908	-13.60929 15.29197
_cons	319.4708	497.5393	0.64	0.523	-672.8401 1311.782

Existe vinculación entre la tasa ajustada de enfermedad por Zikv con la temperatura?

No, el p valor es mayor de 0.005 (amarillo)

El p valor del modelo (verde)es menor de 0.005

. avplot humedadrelativa



REGRESIÓN MÚLTIPLE

regress tasaajustada altura temperatura

Source	SS	df	MS	Number of obs =	74
Model	4794385.92	2	2397192.96	F(2, 71) =	12.17
				Prob > F =	0.0000

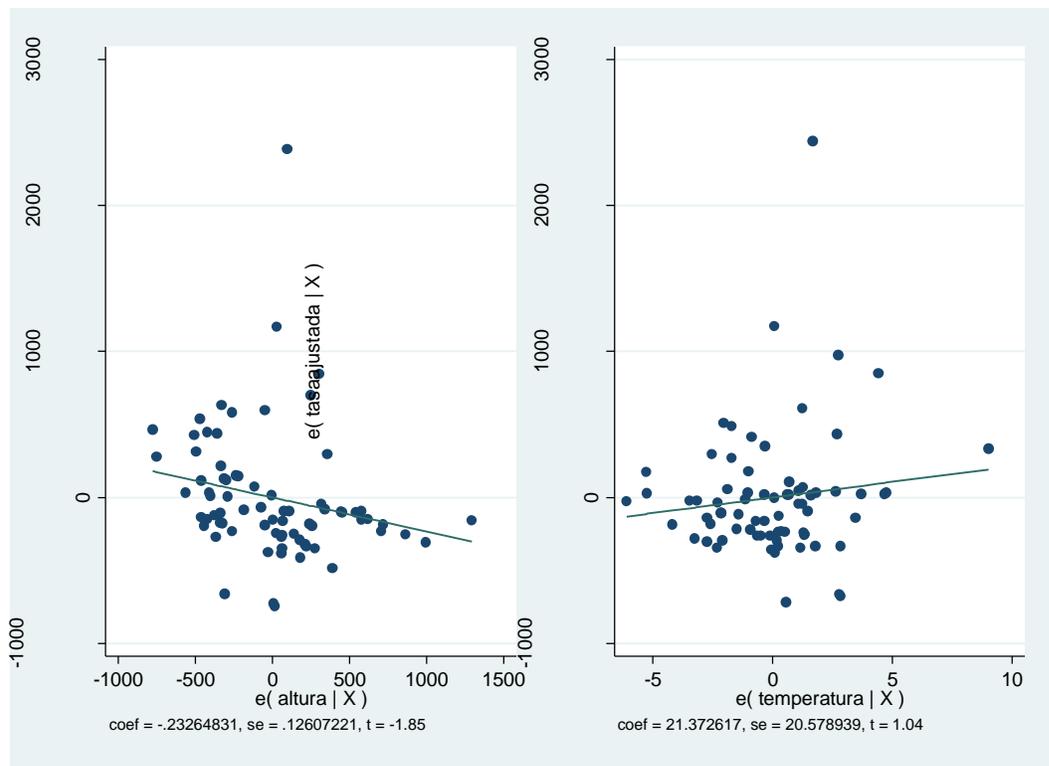
Residual		13989265.1	71	197031.903	R-squared	=	0.2552
-----+-----							
Total		18783651	73	257310.288	Adj R-squared	=	0.2343

					Root MSE	=	443.88

tasaajustada		Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
-----+-----							
altura		-.2326483	.1260722	-1.85	0.069	-.4840292	.0187325
temperatura		21.37262	20.57894	1.04	0.303	-19.66062	62.40586
_cons		207.7557	634.4996	0.33	0.744	-1057.4	1472.912

EL modelo de regresión es útil para predecir la tasa de incidencia ajustada de infección por zikv. Valor p del modelo p=0.000

Sin embargo, dentro del modelo se encuentra que la altura no explica la incidencia de infección por ZIKV p=0.069. La temperatura tampoco la explica y tiene un coeficiente positivo, es decir que a medida que aumenta la temperatura aumenta la tasa de incidencia ajustada por edad de infección por ZIKV.



regress tasaajustada bretau

Source	SS	df	MS			
Model	2047709.96	1	2047709.96	Number of obs =	44	
Residual	12760924.4	42	303831.534	F(1, 42) =	6.74	
Total	14808634.4	43	344386.846	Prob > F =	0.0129	
				R-squared =	0.1383	
				Adj R-squared =	0.1178	
				Root MSE =	551.21	

tasaajustada	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
bretau	41.50781	15.98866	2.60	0.013	9.24139	73.77422
_cons	240.084	133.3164	1.80	0.079	-28.95937	509.1273

REGRESION MULTIPLE

regress tasaajustada altura temperatura bretau

Source	SS	df	MS			
Model	2759140.51	3	919713.503	Number of obs =	44	
Residual	12049493.9	40	301237.347	F(3, 40) =	3.05	
Total	14808634.4	43	344386.846	Prob > F =	0.0393	
				R-squared =	0.1863	
				Adj R-squared =	0.1253	
				Root MSE =	548.85	

tasaajustada	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
altura	-.2148968	.2803766	-0.77	0.448	-.781559	.3517655
temperatura	10.88313	41.3754	0.26	0.794	-72.73967	94.50593
bretau	30.30198	17.84239	1.70	0.097	-5.758845	66.3628

_cons | 270.8139 1250.917 0.22 0.830 -2257.383 2799.011

EL modelo de regresión es útil para predecir la tasa de incidencia ajustada de infección por zikv. Valor p del modelo $p=0.039$

Sin embargo, dentro del modelo se encuentra que la altura no explica la incidencia de infección por ZIKV $p=0.448$. La temperatura tampoco la explica ($p=0.794$) y tiene un coeficiente positivo, es decir que a medida que aumenta la temperatura aumenta la tasa de incidencia ajustada por edad de infección por ZIKV.

Independientemente de la temperatura, la altura sobre el nivel del mar, el índice de Breteau se asocia a un aumento en el límite de la significancia estadística ($p=0,09$) de 30.3 en el índice.

