

**El virus Zika, nueva etiología de complicaciones perinatales y congénitas.**

**Andrés Fernández Hernández**

**Susana Fortich Saravia**

**Nicolás Hernández Pájaro**

**Carmenza Murcillo Pianeta**

**José I. Restom Tinoco**

**Camilo Vargas Dutrenit**

**División ciencias de la salud**

**Proyecto de Grado II**

**Universidad del Norte**

**Barranquilla – Colombia.**

**2017**

**El virus Zika, nueva etiología de complicaciones perinatales y congénitas.**

**Andrés Fernández Hernández  
Susana Fortich Saravia  
Nicolás Hernández Pájaro  
Carmenza Murcillo Pianeta  
José I. Restom Tinoco  
Camilo Vargas Dutrenit**

**Asesor Metodológico y de Contenido:**

**Dr. Edgar Navarro Lechuga, MD**

**Dr. Diego Viasus Pérez, MD**

**División ciencias de la salud**

**Proyecto de Grado II**

**Universidad del Norte**

**Barranquilla - Colombia**

**2017**

Nota de aceptación:

Aprobado, cumpliendo con los requisitos exigidos por la Universidad del Norte para optar al título de Médico Cirujano.

---

Jurado

---

Jurado

## AGRADECIMIENTOS

Con sinceros sentimientos de amor y gratitud queremos dedicar este proyecto a Dios y a nuestras familias, por ser nuestra fuente de apoyo incondicional en la formación de nuestro proceso académico y personal, agradecemos en segunda instancia a la Universidad del Norte por brindarnos las herramientas necesarias para el desarrollo integral de nuestro ser como futuros profesionales, a nuestro asesor metodológico el Dr. Edgar Navarro y nuestro asesor de contenido el Dr. Diego Viasus por tener la paciencia y sabiduría para ser guías en este hermoso proceso de investigación y acercarnos a nuestra mejor versión.

## TABLA DE CONTENIDO

1. GLOSARIO DE TÉRMINOS.....	6
2. RESUMEN.....	12
3. INTRODUCCIÓN.....	16
4. OBJETIVOS.....	18
4.1 OBJETIVO GENERAL.....	18
4.2. OBJETIVO ESPECIFICOS.....	18
5. MATERIALES Y MÉTODOS.....	19
6. DESARROLLO.....	19
6.1 EPIDEMIOLOGIA.....	19
6.2 CARACTERÍSTICAS VIRALES.....	21
6.3 TRANSMISIÓN.....	22
6.3.1 Transmisión vertical.....	22
6.3.2 Otros mecanismos de transmisión.....	23
6.4 MANIFESTACIONES CLINICAS.....	24
6.4 COMPLICACIONES ASOCIADAS AL VIRUS ZIKA.....	24
6.5 PATOGÉNES DEL ZIKA.....	28
6.7 ZIKA Y MICROCEFALIA.....	29
6.8 DIAGNÓSTICO.....	30
6.9 TRATAMIENTO.....	32
7. CONCLUSIONES.....	33
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	34
9. ANEXOS .....	39
9.1 ESQUEMA FISIOPATOLOGÍA ZIKA.....	39
9.2 TABLA 1.....	40

## GLOSARIO DE TÉRMINOS

1. **Anhidramnios:** Se define como una columna máxima vertical menor de 1 cm o ausencia de líquido amniótico
2. **Anticuerpos:** Los anticuerpos son unas proteínas sintetizadas por el sistema inmunológico que se encargan de identificar, y neutralizar las sustancias dañinas o ajenas al cuerpo.
3. **Apoptosis:** Es el proceso ordenado por el que la célula muere ante estímulos extra o intracelulares.
4. **Artralgia:** Dolor en las articulaciones.
5. **Astrocito:** Célula de la neuroglia del sistema nervioso central, que forma la barrera neuroglial limitante del sistema nervioso central y la trama de soporte mecánico y micro medioambiental de las neuronas.
6. **Atrofia:** Disminución de peso y volumen de un órgano o un tejido por falta de nutrición, por alteración de su inervación o su irrigación o por falta de funcionamiento.
7. **Barrera hematoencefálica:** Es una estructura histológica que se compone por las células endoteliales de los capilares sanguíneos y los astrocitos que permite separar los componentes no deseados de la sangre del sistema nervioso.

8. **Biomicroscopía:** La biomicroscopía ocular es un procedimiento clínico para la observación de los tejidos oculares.
9. **Cefalea :** Hace referencia a los dolores y molestias localizadas en cualquier parte de la cabeza, en los diferentes tejidos de la cavidad craneana, en las estructuras que lo unen a la base del cráneo, los músculos y vasos sanguíneos que rodean el cuero cabelludo, cara y cuello.
10. **Conjuntivitis:** Inflamación de la conjuntiva.
11. **Edema:** Hinchazón blanda de una parte del cuerpo, que cede a la presión y es ocasionada por la serosidad infiltrada en el tejido celular.
12. **Enfermedad:** Alteración o desviación del estado fisiológico en una o varias partes del cuerpo, por causas en general conocidas, manifestada por síntomas y unos signos característicos, y cuya evolución es más o menos previsible.
13. **Infección:** Invasión de gérmenes o microorganismos patógenos (bacterias, hongos, virus, etc.) que se reproducen y multiplican en el cuerpo, causando o no una enfermedad.
14. **Inmunoglobulina M:** Proteína de función inmune que está formada por cinco unidades básicas de inmunoglobulina unidas entre sí por una pieza J y se encuentra presente en el plasma. Tiene diez sitios de unión a un antígeno y es secretada principalmente en respuestas humorales primarias timodependientes y timoindependientes. Es de baja afinidad, sin embargo, presenta gran avidez por antígenos multivalentes especialmente bacterianos.

La IgM se encuentra también en la membrana de linfocitos B en forma de monómero, constituyendo los receptores idiotípicos de estas células.

**15. Inmunoglobulina G:** Proteína de función inmune que es la más abundante en el plasma, la cual es monomérica y se produce en grandes cantidades durante respuestas secundarias a antígenos timodependientes. Sus principales funciones biológicas incluyen: fijación del complemento, unión a receptores para la Fc (fracción constante) en células fagocíticas al opsonizar partículas durante la fagocitosis y unión a receptores en células NK (Natural killer) durante la citotoxicidad mediada por anticuerpos. Esta inmunoglobulina atraviesa la placenta confiriendo protección al feto durante el embarazo.

**16. Mialgias:** Dolor muscular, miodinia.

**17. Microcefalia:** Disminución del tamaño de la cabeza, siempre secundaria a una disminución del tamaño del encéfalo.

**18. Neurona:** Células del sistema nervioso cuya principal función es la excitabilidad eléctrica de su membrana plasmática. Especializadas en la recepción de estímulos y conducción del impulso nervioso.

**19. Neurotropismo:** Afinidad y habilidad de invadir y vivir en el tejido nervioso por parte de ciertos microorganismos y/o sustancias químicas.

**20. Notocorda:** Es un término embrionario que corresponde a una columna de células con una función estructural que se forma a partir del nódulo primitivo y avanza por todo el embrión ayudando al establecimiento de las posiciones del mismo. Sirve de base para el esqueleto definitivo y es inductor del



desarrollo de otros tejidos, como por el ejemplo, el sistema nervioso mediante la inducción al ectodermo a formar la placa neural.

**21. Oligohidramnios:** Es un volumen deficiente de líquido amniótico en la gestación. Se diagnostican mediante ultrasonografía con una Índice de Líquido Amniótico (ILA) menor a 5cm.

**22. P53:** Es una proteína supresora de tumores que ejerce su función dentro del núcleo celular uniéndose al ADN y regulando la expresión de distintos genes claves para la generación de tumores.

**23. Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR por sus siglas en inglés):** Es una técnica de biología molecular utilizada para amplificar un fragmento del ADN y así generar millones de copias del mismo. Esto facilita el aislamiento viral o bacteriano causantes de una enfermedad.

**24. Paquigiria:** circunvoluciones cerebrales aplanadas, engrosadas y en menor número

**25. Petequias:** Lesiones puntiformes en piel de color rojizo que se evidencian cuando hay extravasación de los eritrocitos al dañarse los capilares sanguíneos.

**26. Pie equino:** Es una malformación congénita del pie donde el pie adquiere permanentemente una posición de flexión plantar, en aducción e inversión, el retropie en varo, con el hueso del tarso calcáneo invertido por lo que el paciente afectado cuando camina apoya la región anterior del pie (marcha de

puntilla) y el talón no entra en contacto con el suelo. Si se acompaña a un pie en varo se llama “pie equinvaro o pie zambo” y si se acompaña de una deformidad en valgo se denomina “pie equino valgo”.

**27. Placenta:** Es el órgano vital para el desarrollo de la gestación, se conecta con el feto mediante el cordón umbilical mediante el cual le proporciona la alimentación necesaria para su mantenimiento, principalmente, oxígeno, sangre materna y nutrientes.

**28. Polimicrogiria:** presencia de excesivos pliegues de la corteza cerebral y surcos pocos profundos entre cada pliegue.

**29. Proteína:** Son biomoléculas constituidas por cadenas lineales de aminoácidos y se sintetizan de acuerdo a los genes que la codifican. Tienen diversas funciones vitales para la vida, las más características son: estructural, enzimática, inmunológica, transducción de señales y homeostática.

**30. Virus Zika:** El virus Zika es un virus del género Flavivirus, de la familia Flaviviridae que se transmite por la picadura de mosquitos vectores del género Aedes.

**31. Viremia:** Presencia de virus en la sangre.

**32. Vector:** Organismos vivos involucrados en la transmisión de agentes patógenos entre organismos vivos.

**33. Vacuna:** Cualquier preparación destinada a generar inmunidad contra una

enfermedad estimulando la producción de anticuerpos.

**34. Ultrasonografía:** Procedimiento en el que se usan ondas de sonido de alta frecuencia para observar los tejidos y órganos del cuerpo.

**35. Trombocitopenia:** Disminución de la cantidad de plaquetas circulantes en el torrente sanguíneo por debajo de niveles normales.

**36. Transmisión vertical:** Comprende todas aquellas infecciones que transmite la madre al feto/recién nacido durante los procesos inherentes a la maternidad (embarazo, parto y lactancia).

**37. Transmisión no vertical:** Comprende todas aquellas infecciones que el recién nacido desarrolla tras el nacimiento por contagio a partir de personas u objetos de su entorno.

**38. RT – PCR:** Técnica de laboratorio mediante la cual se amplifican secuencias específicas de ARN mediante la utilización de la enzima transcriptasa reversa.

**39. Rash:** Se refiere a un exantema o erupción cutánea.

## 2. RESUMEN:

1.1 **Introducción:** El virus de Zika, perteneciente a la familia de los flavivirus, se identificó por primera vez en Uganda, en el año 1947 en los simios macacos. Luego, en 1952, fue identificado en el ser humano en el mismo país y en la República Unida de Tanzania. A lo largo de la historia, se han registrado brotes de enfermedad por el virus de Zika en el continente Africano, en las Américas, Asia y en el Pacífico, gracias a la capacidad de transmitirse de forma vectorial por mosquitos del género Aedes, especie que abunda en estas zonas geográficas.

El primer gran brote, fue el registrado en la Isla de Yap en el año 2007. En julio de 2015 Brasil notificó la presencia del virus a nivel nacional además de su asociación a diferentes compromisos neurológico, dentro de los cuales se encuentra la microcefalia.

Debido a la asociación del virus con complicaciones perinatales y congénitas en hijos de madre con antecedentes de enfermedad por Zika, es necesario el estudio del mismo para emprender un buen abordaje del paciente infectado.

1.2 **Objetivos:** realizar una revisión narrativa hacer del virus Zika y de implicación en la aparición de complicaciones congénitas y perinatales en hijos de madres con antecedente de la infección durante el embarazo.

1.3 **Métodos:** Se realizó una revisión narrativa empleándose las bases de datos Pubmed, Clinical Key y Science Direct. Las palabras claves utilizadas para la búsqueda fueron virus zika, microcefalia, anomalías congénitas y muerte fetal. Se aceptó cualquier tipo de publicación dentro de 2001 hasta Mayo de 2017, que fuesen en humanos y en animales, reportes de casos, estudios de revisión y boletines epidemiológicos que evalúan específicamente complicaciones perinatales y congénitas desarrolladas por el virus de Zika en hijos de madre con

antecedente de infección por el virus. Incluimos los estudios en español, inglés y en portugués. Los estudios realizados en otros idiomas fueron excluidos además de los abstracts de presentaciones de congreso.

**1.4 Resultados:** En diversos estudios se ha encontrado malformaciones congénitas y complicaciones en el embarazo afectando a los neonatos. Son las calcificaciones cerebrales generalizadas, flujos sanguíneos de las arterias cerebrales y umbilicales anómalos, RCIU, oligo- y anhidramnios, ventriculomegalia, atrofia cerebral, hipoplasia o agenesia del cuerpo calloso, polimicrogiria, paquigiria, agrandamiento de la cisterna magna y del espacio subaracnoideo, retardo en la mielinización, y el más popular desde el inicio del brote, la microcefalia. Lo anterior ha sido difícil de explicar desde un punto de vista fisiopatológico. Lo más aceptado actualmente consiste en la mutación de la proteína NS5. Esta le confiere mayor virulencia y por lo tanto mayor patogenia a la cepa actual del virus en comparación a la cepa que apareció en brotes anteriores, aumentando así la capacidad de generar morbimortalidad. Por otra parte, se ha tratado de sustentar el neurotropismo de este virus. Se ha inoculado el virus en modelos animales, obteniendo resultados satisfactorios para apoyar esta hipótesis. Actualmente no existe un tratamiento eficaz para el manejo de la infección.

**1.5 Conclusión:** El Zika es una infección emergente en donde la literatura actual soporta que es una infección congénita que puede producir complicaciones y anomalías en el desarrollo embrionario.

**Palabras clave:** Virus Zika, Microcefalia, Anomalías Congénitas, Muerte Fetal.

## ABSTRACT:

1.1 **Introduction:** Zika virus is member of the virus family Flaviviridae. It is transmitted by the Aedes mosquitoes. It was identified for the first time in Uganda, in the year 1947 in macaques apes. Then, in 1952, it was identified in humans in the same country and in the United Republic of Tanzania. Throughout history, outbreaks of the Zika virus on the African continent, the Americas, Asia and the Pacific, thanks to the capacity of the virus to been transmitted by the mosquitoes vectors in this geographical areas.

The first large outbreak was recorded on the island of Yap in 2007. Brazil reported the presence of the neurological virus nationwide in addition to its association with various neurologic commitments, within which is located the microcephaly in July 2015.

Because of the association of the virus with congenital and perinatal complications in children of mother with a history of disease by Zika, the study of it is necessary to undertake a good approach of the infected patient.

1.2 **Objectives:** To Make a narrative review to detect literature Zika and neonatal infection.

1.3 **Methods:** We conducted a narrative review where the database Pubmed, Clinical Key and Science Direct where used. The key words used to search were: Zika virus, microcephaly, congenital anomalies and fetal death. It were accepted any type of publication between 2001 and May of 2017, which would be in humans and animals, case reports, review studies and epidemiological bulletins specifically evaluating congenital and perinatal complications

developed by Zika virus in children of mother with a history of infection by the virus. It were also Include studies in Spanish, English and Portuguese, studies in other languages were excluded as well as abstracts of conference presentations.

1.4 **Results:** Several studies has shown that the congenital abnormalities and complications in pregnancy that affect the newborn are divers, some of them are, generalized cerebral calcifications, damaged blood flow of the brain arteries and the umbilicals arteries, intrauterine growth restriction, oligo- and anhydramnios, ventriculomegaly, brain atrophy, hypoplasia or agenesis of the corpus callosum, polymicrogyria, pachygyria enlargement of the cisterna magna and the subarachnoid space, delay of the myelination, and the most popular in the zika outbreak, microcephaly, among others. Aboved mentioned has been tricky to explain, but the most accepted nowadays consist in the mutation by the virus of the protein NS5 that give him greater virulence compared to the previous type of shown virus. On the other hand, many scientists have wanted to prove the neurotropism of the Zika virus through the inoculation of the virus in mouse models with satisfactory results that support this theory. Currently there is not an effective treatment for Zika.

1.5 **Conclusion:** The Zika is an emerging infection where the current literature supports that it is a congenital infection that can lead to complications and anomalies in embryonic development.

**Key words:** Virus Zika, microcephaly, congenital anomalies and Fetal death.

### 3. INTRODUCCIÓN

La enfermedad por el Virus del Zika es una de las infecciones virales que más protagonismo ha tenido en los últimos 3 años a nivel mundial. En el hemisferio occidental, se ha convertido en una causa de origen infeccioso que genera alteraciones perinatales y congénitas en los hijos de madres con antecedentes de esta enfermedad.<sup>1,2</sup>

El virus Zika fue aislado por primera vez del mono Macaco Rhesus en Uganda en el año 1947. Cinco años más tarde se documentó la primera infección en humanos. A partir de este momento solo se habían reportado casos esporádicos en seres humanos en África subsahariana y sudeste de Asia. Esta situación cambió en el año 2007 cuando se reportó la primera epidemia en las islas del Estado de Yap y en los Estados Federados de Micronesia. Más tarde, en 2013 y 2014s se evidenciaron epidemias en la Polinesia Francesa, Nueva Caledonia, islas Cook y Asia Oriental. Luego, en 2015 hubo un incremento en los casos de personas infectadas por el virus en América. El principal país afectado fue Brasil y posteriormente 38 países en Latinoamérica. <sup>1,3,4</sup>

En octubre de 2015, el Ministerio de Salud de Brasil recibió informes sobre un aumento en el número de casos de microcefalia. Antes de enero del 2016, se habían reportado 3530 casos probables de microcefalia, de los cuales se dieron en hijos de madres que residen o habían visitado áreas endémicas de Zika. Dado el número de casos reportados de microcefalia, y estimando que las gestaciones duran 38 semanas en Brasil <sup>5</sup>, el primer trimestre de embarazo coincidió con los reportes de clínica compatible con la enfermedad por el virus en mujeres embarazadas. Teniendo en cuenta lo anterior, investigadores en la Polinesia Francesa hicieron un análisis retrospectivo que arrojó como resultado un



incremento en el número de anomalías fetales después de la epidemia en este país.<sup>3,6</sup>

En febrero de 2016, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la infección por virus Zika como una emergencia internacional de salud pública. Tuvieron en cuenta el número de casos reportados junto con el incremento de recién nacidos con microcefalia asociado a previa exposición de la madre con el virus.<sup>7</sup>

El virus Zika pertenece a la familia Flavivirus al igual el virus de la fiebre amarilla, dengue, encefalitis japonesa y del Nilo occidental. La enfermedad por virus Zika, en la actualidad, se asocia a un aumento de la morbimortalidad en hijos de madres con antecedente de esta entidad. Sus mecanismos de transmisión le permiten propagación y facilitan sus mecanismos patogénicos. Existe transmisión vectorial por la utilización de mosquitos del género Aedes y de forma no vectorial mediante circulación feto placentaria, relaciones sexuales, fómites y transfusiones.<sup>8</sup>

Se ha vinculado a la placenta como la vía determinante para la transmisión vertical del virus. Esto determina un efecto directo en la aparición de cambios patológicos en el desarrollo embrionario. Como consecuencia, han aparecido complicaciones perinatales y congénitas, dentro de las cuales están las neurológicas, oculares, vasculares, articulares y cardíacas.<sup>6, 8,9</sup>

Esta entidad amerita un reconocimiento temprano. A pesar de que se cuentan con criterios clínicos, representa un reto diagnóstico por la existencia de un 80% de población asintomática. Además, genera reacción cruzada en las pruebas de laboratorio con otros virus del mismo género.<sup>10</sup>

Actualmente no se cuenta con un tratamiento. Se especifican recomendaciones para disminuir la circulación vectorial. Se cuenta con tratamiento sintomático y guías específicas que buscan la identificación de madres con riesgo de infección y reconocimiento de alteraciones por infección intrauterina. <sup>9,11</sup>

En este sentido, se vuelve necesario comunicar los mecanismos fisiopatológicos por el cual el virus del Zika está implicado en el desarrollo de complicaciones perinatales y congénitas. Debido a lo anterior, es importante la educación de los profesionales de la salud de este nuevo agente infeccioso capaz de generar alteraciones en la futura población.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO GENERAL:**

- Describir las alteraciones perinatales y congénitas en los hijos de madres con antecedente de enfermedad por virus Zika durante el embarazo.

### **4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Explicar el comportamiento epidemiológico del virus Zika a nivel mundial.
- Detallar las principales características del virus Zika.
- Describir las vías de transmisión perinatal y posnatal del virus Zika.
- Referir las manifestaciones clínicas de la enfermedad por virus Zika.
- Describir las complicaciones perinatales y congénitas actualmente asociadas en hijos de madres con antecedente de enfermedad por virus Zika.
- Explicar los mecanismos de patogénesis del virus Zika.

- Especificar las principales pruebas y métodos para diagnosticar la infección por virus Zika.
- Describir los tratamientos actuales existentes, contra la enfermedad por virus Zika.

## **5. MATERIALES Y MÉTODOS:**

Se realizó una revisión narrativa utilizando las bases de datos Pubmed, Clinical Key y Science Direct. Las palabras claves utilizadas para la búsqueda fueron virus zika, microcefalia, anomalías congénitas y muerte fetal. Se aceptó cualquier tipo de publicación dentro de 2001 hasta Mayo de 2017, que fuesen en humanos y en animales, reportes de casos, estudios de revisión y boletines epidemiológicos que evalúan específicamente complicaciones perinatales y congénitas desarrolladas por el virus de Zika en hijos de madre con antecedente de infección por el virus. Incluimos solo los estudios en español, inglés y en portugués, los estudios realizados en otros idiomas fueron excluidos además de los abstracts de presentaciones de congreso.

## **6. DESARROLLO:**

### **6.1 EPIDEMIOLOGÍA:**

La enfermedad por el Virus del Zika es una de las infecciones virales que más protagonismo ha tenido en los últimos 3 años en el hemisferio occidental. Se ha convertido en una causa de origen infeccioso que potencialmente podría generar alteraciones en el desarrollo normal del recién nacido. Se ha evidenciado un incremento de complicaciones en paralelo con la proliferación del virus y el incremento del número de casos. Desde 2007 hasta febrero de 2016, el virus del

Zika fue documentada en un total de 48 países/territorios a nivel mundial.<sup>1,7</sup>

En éste grupo de países, el más afectado ha sido Brasil, en donde fue confirmada la transmisión autóctona de la enfermedad por Zika a partir de abril de 2015. En 2016, a la decimosexta semana epidemiológica fueron notificados 120161 casos probables de fiebre por Zika (tasa de incidencia de 58,8 casos/100000 hab.). Se distribuyeron en 1605 municipios, de los cuales 39993 casos fueron confirmados. El análisis de la incidencia de casos probables (/100,000 habitantes), según las regiones geográficas muestra que el Medio Oeste tuvo la mayor tasa de incidencia: 130,2 casos/100.000 habitantes. Entre las unidades de la federación, se destaca de Mato Grosso (532,6 casos / 100.000 habitantes.), Tocantins (238,4 casos/100.000 habitantes.), Bahía (227.0 casos/100.000 hab.) Y Río de Janeiro (195,2 casos/100.000 habitantes.). Con respecto a las mujeres embarazadas, fueron notificados 9892 casos probables en el mismo periodo, con 3598 confirmados por criterios clínicos, epidemiológicos y de laboratorio.<sup>12</sup>

Hasta mayo del año 2016, se habrían notificado en los recién nacidos de dicho país 7623 casos sospechosos de microcefalia y otras alteraciones del sistema nervioso central (SNC). El Ministerio de Salud de Brasil confirmó 1434 casos con evidencia sugerente de infección congénita de acuerdo al protocolo de Vigilancia y Respuesta de Brasil y 208 casos confirmados por criterios de laboratorio.<sup>13</sup>

Colombia es otro de los países con mayor afectación del virus en el continente latinoamericano. A partir de la declaración de la fase epidémica de la enfermedad por Zika (semana epidemiológica 32 de 2015) hasta la semana epidemiológica 16 de 2017, se han notificado a nivel nacional 107686 casos, de los cuales 9802 son casos confirmados por laboratorio y 94232 sospechosos por clínica. El 18,4% de los casos corresponde a mujeres embarazadas. 31,9% de ellos confirmados por

laboratorio. Antes del mes de Septiembre del año 2015 en el sistema de vigilancia epidemiológica nacional no existía reporte de la enfermedad.<sup>13</sup>

Adicionalmente en Colombia, entre las semanas epidemiológicas 01 a la 52 de 2016 y hasta la semana 16 de 2017 se confirmaron 148 casos de microcefalias y otros defectos congénitos del Sistema Nervioso Central asociados al virus Zika. 376 casos se han descartado, 139 casos no corresponden a microcefalia ni otros defectos congénitos y 546 casos están en estudio. Como cifra de interés, el promedio mensual histórico de microcefalia en el país colombiano es de 30 casos.<sup>13,14</sup>

Los datos anteriores han sido fuente de preocupación, pues refleja un incremento de las complicaciones especialmente microcefalia en pacientes recién nacidos en donde sus madres padecieron de esta infección.

## **6.2 CARACTERÍSTICAS VIRALES:**

El virus del zika, pertenece a la familia Flaviviridae, al igual que el virus de la fiebre amarilla, dengue, encefalitis japonesa y del Nilo occidental. Posee un ARN polaridad positiva el cual codifica para todas sus proteínas virales en un mismo marco abierto de lectura. El genoma del Virus Zika codifica tres proteínas estructurales, la proteína de la cápside (C), la proteína premembrana/membrana (PRM) y la proteína de envoltura (E). Además codifica siete proteínas no estructurales las cuales son NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B y NS. La glicoproteína E, es la responsable de la unión del virus a la célula y su consecuente fusión a la membrana, ingresando así por endocitosis a su interior. Se ha observado el uso de receptores como “DC-SIGN”, Inmunoglobulinas de células T y dominios de mucina (TIM1), TYRO3 y AXL para la infección celular múltiple en el cuerpo humano.<sup>9, 15, 16,17</sup>

### **6.3 TRANSMISIÓN:**

Las arbovirosis, son entidades que necesitan perpetuar su vida en la naturaleza y esto lo hacen con la transmisión mediante vectores como el mosquito Aedes. La transmisión no vectorial de las arbovirosis han sido reportadas de vertebrado a vertebrado en forma de transmisión vertical, nosocomial, transfusiones, trasplantes y sexualmente, dependiendo del tipo de virus y sus características replicativas.

18,19

#### **6.3.1 TRANSMISIÓN VERTICAL – PERINATAL DEL VIRUS ZIKA:**

La relación causal existente entre infección antenatal por virus Zika y diversas complicaciones durante el embarazo y el nacimiento ha sido demostrado mediante estudios observacionales, planteando así de cierta forma la existencia de un mecanismo de transmisión vertical hacia el feto.<sup>20</sup>

La transmisión vertical implica un mecanismo transplacentario que permite el traspaso y replicación del virus hacia el feto. La evidencia actual sugiere que el mecanismo de diseminación del virus Zika está ligado hacia el tropismo que este tiene por las células de Hofbauer. Estas, son células fagocíticas o macrófagos placentarios que poseen localización perivascular y actividad migratoria, funcionando así como barrera de defensa transplacentaria. Hallazgos en estudios han demostrado que posterior a una infección humana naturalmente adquirida del Zika, estas células fagocíticas se ven infectadas por el virus y se comprueba paralelo a esto resultados perinatales adversos como muerte fetal.<sup>21</sup>

Lo anteriormente dicho, además de la asociación de células fagocíticas no

placentarias para la diseminación de flavivirus similares al virus Zika, como el virus del Dengue, implican que las células de Hofbauer son una pieza fundamental para la diseminación, depósito e infección fetal, que podría explicar el desarrollo del síndrome congénito del virus Zika.<sup>21</sup>

Por otra parte, diversos estudios han mostrado que los trofoblastos primarios de la placenta humana en pacientes no expuestos, son permisivos a la replicación del virus Zika, sin la destrucción de la célula huésped, lo que implica que pueden servir como reservorio potencial y una vía infecciosa congénita por el virus Zika.<sup>22</sup>

### **6.3.2 OTROS MECANISMOS DE TRANSMISIÓN DEL VIRUS ZIKA:**

La enfermedad por virus Zika es una arbovirosis por lo que la transmisión en la vida posnatal se puede llevar a cabo de forma vectorial y no vectorial. La vectorial hace referencia a la utilización de un vector (mosquito Aedes) que transmite el virus de un vertebrado a otro por su picadura en dos ciclos de transmisión. El selvático, predominante en África, que implica picadura a primates no humanos y posterior infección a humanos y el ciclo de transmisión urbano y suburbano, que implica picadura y propagación de este, entre humanos; este último ciclo, es el que predomina en las Américas, siendo las especies *Aedes aegypti* y *albopictus* los vectores más frecuentes.<sup>16,23,24</sup>

Y con respecto a la transmisión no vectorial, es importante recalcar que se ha detectado la presencia del virus en distintos fluidos como la sangre, orina, semen, saliva, leche materna, líquido cefalorraquídeo y líquido amniótico, sin embargo, solo se han reportado transmisiones por transfusiones sanguíneas, trasplantes, fómites y por relaciones sexuales hetero y homosexuales hasta la fecha. Se ha encontrado el virus Zika en la leche materna en formas replicativas y partículas virales infecciosas. La evidencia no es suficiente para considerar la lactancia como

una vía de transmisión hacia el feto.<sup>4, 16, 24, 25,26</sup>

#### **6.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS:**

La enfermedad por virus Zika posee un periodo de incubación de entre 3 a 12 días, manifestándose como un síndrome febril agudo de 2 a 7 días de evolución. Se caracteriza por la presencia de fiebre (37,8°C - 38,5°C), artralgias, mialgias, conjuntivitis no purulenta y rash maculopapular. Se asocia con prurito sin ser exclusivo, además de cefalea, dolor retrocular, edema periférico y desórdenes gastrointestinales, siendo este último reportado en menor frecuencia. Manifestaciones como la trombocitopenia, hemorragias subcutáneas y petequias palatinas también han sido descritas.<sup>27</sup> La enfermedad puede cursar de forma asintomática hasta en el 80% de los pacientes, es decir, solo una de cada cinco personas infectadas con Zika desarrollarán manifestaciones clínicas de la infección.<sup>4, 10, 28,29</sup>

Este virus, comparte sintomatología con otras infecciones como la Parvovirus, Leptospirosis, Rickettsiosis, virus de la Rubéola, Sarampión e infecciones bacterianas por estreptococo  $\beta$  hemolítico del grupo A. Otras especies de virus como el virus del Dengue y la fiebre amarilla en la familia de flavivirus y el virus del Chikungunya en la familia de los Togavirus tienen una manifestación clínica similar. El dengue, chikungunya y fiebre amarilla se consideran sus principales diagnósticos diferenciales.<sup>4, 28</sup>

#### **6.5 COMPLICACIONES ASOCIADAS A LA ENFERMEDAD POR VIRUS ZIKA:**

La enfermedad por el Virus del Zika es una de las infecciones virales que más protagonismo ha tenido los últimos años en el hemisferio occidental. Es una causa de origen infeccioso que comprende malformaciones congénitas evidenciadas en



una importante cantidad de órganos humanos. Generando problemas al momento de iniciar el desarrollo adaptativo de la vida intrauterina.

La transmisión generalizada del virus del Zika por los mosquitos *Aedes* ha sido reconocida en Brasil desde finales de 2014, y en octubre de 2015. El Ministerio de Salud de Brasil recibió informes sobre un aumento en el número de casos de microcefalia. Por asociación estadística se atribuyó esta malformación encefálica a la infección intrauterina por virus Zika y existencia de un tropismo de este por el sistema nervioso in vivo e in vitro<sup>3, 28, 30,31</sup>

Al día de hoy, se reconoce que como consecuencia de la infección intrauterina por virus Zika, los recién nacidos presenten alteraciones neurológicas, placentarias, oculares, vasculares, articulares e inclusive cardíacas.

El caso presentado por Mlakar y cols<sup>3</sup>., reportó una mujer embarazada que adquirió la infección por virus Zika en el primer trimestre de embarazo. Este fue interrumpido por presentar anomalías fetales en la semana 29 detectada por imagenología. Se realizó una autopsia al feto de todos los órganos incluyendo placenta y cordón umbilical. Dentro de los hallazgos histopatológicos se encontraron colecciones filamentosas multifocales y calcificaciones cerebrales. La inmunofluorescencia indirecta detectó una reacción granular intracitoplasmática en estructuras neuronales destruidas. Estos hallazgos apuntan a la posible localización del virus en estas células de la sustancia blanca cortical y subcortical. Estudios moleculares que se llevaron a cabo mediante RT-PCR específica en tejido cerebral demostraron la presencia del virus en una cantidad de sesenta millones de copias por miligramo de tejido. La PCR fue negativa para todos los demás tejidos a los que se les tomó la muestra.<sup>3</sup>

En otra investigación realizada por Patricia Brasil y cols.<sup>5</sup>, se siguió a una cohorte

de 88 mujeres embarazadas, en la que 72 de ellas habían resultado positivas en la prueba de PCR de suero, orina o ambas para la infección del virus Zika. Los fetos de estas mujeres presentaron anomalías fetales confirmadas por ultrasonografía. Se encontró restricción del crecimiento intrauterino, calcificaciones cerebrales, flujos de sangre anormales en las arterias cerebral y umbilical, oligohidramnios, anhidramnios y muerte fetal. En uno de los fetos se encontró agenesia del vermis, quiste de la bolsa de Blake y un aparente pie equino. Los autores concluyeron que durante el embarazo, la infección por Zika está asociada a restricción del crecimiento fetal, daños del SNC y muerte fetal.<sup>5</sup>

En un estudio<sup>32</sup> se interrumpió un embarazo a las 32.6 semanas de gestación y posteriormente se le realizó una autopsia al óbito fetal. Se hallaron múltiples alteraciones estructurales cerebrales. El cerebro pesaba 84 gramos, la tercera parte de lo que debería pesar a las 33 semanas de gestación. El cerebelo y el tronco encefálico también se vieron afectados, lo que se traduce en atrofia pontocerebelar. En este feto los ventrículos laterales se encontraban alargados y en la región occipital había la presencia de un quiste encefalomalácico. Intraútero y mediante estudios imagenológicos se describió la presencia de microcefalia, ventriculomegalia, calcificaciones cerebrales generalizadas y atrofia cerebelar.<sup>32</sup>

Muchos de los hallazgos encontrados en el caso anterior<sup>32</sup> concuerda con los descritos en cientos de casos alrededor del mundo. Otro estudio<sup>33</sup> ha evidenciado la presencia de polimicrogiria. También paquigiria ventriculomegalia, agrandamiento de la cisterna magna y del espacio subaracnoideo de la región supra tentorial, hipoplasia y agenesia del cuerpo calloso y retardo en la mielinización<sup>33</sup>

Augusto de Miranda II et al. Describieron una serie de hallazgos oculares encontrados en tres recién nacidos de los que se sospechaba habían tenido la

infección por Zika mientras se encontraba en el vientre materno. Los hallazgos consistían en maculopatía pigmentaria y atrofia corioretiniana con un anillo hiperpigmentario.<sup>34</sup>

Adicional a esto, los investigadores encontraron tortuosidad vascular y terminación prematura de la vasculatura de la retina. Este hallazgo, demostró que las alteraciones relacionadas a la infección intrauterina por virus Zika también pueden afectar los tejidos que componen los capilares sanguíneos.<sup>34</sup>

En enero de 2016 reportaron una serie de hallazgos oculares en neonatos con microcefalia, malformaciones congénitas y alteraciones neurológicas. Mediante biomicroscopia del segmento anterior y fundoscopia detectaron una cicatriz corioretinal en la región macular de un ojo. Estos datos concuerdan con hallazgos encontrados en otros estudios.<sup>35</sup>

Debido a que otros virus similares al Zika como el Dengue producen cardiopatías, se empezó a sospechar de posibles complicaciones asociadas a la infección por este nuevo virus.<sup>36</sup>

Di Cavalcanti et al. Describió alteraciones cardiacas mediante la realización estudios ecocardiográficos en 103 infantes en los que se sospechaba infección por Zika. Encontraron que 14 tenían datos compatibles con falla cardiaca crónica, 5 presentaban defecto del septum auricular tipo ostium secundum y 8 tenían un pequeño defecto septal ventricular sin repercusión hemodinámica. Solo uno presentó un gran defecto membranoso en el septum ventricular. Este paciente era el único que presentaba sintomatología clínica consistente en disnea. A pesar de que 61 tuvieron ecocardiogramas normales, la proporción de falla cardiaca crónica entre la muestra y la población general menor de un año fue tres veces mayor.<sup>36</sup>

## 6.6 PATOGÉNESIS DEL VIRUS ZIKA:

Los mecanismos fisiopatológicos por el cual el Zika genera las complicaciones descritas durante el desarrollo embrionario aún no están establecidas con claridad, sin embargo, distintos estudios han permitido la generación de hipótesis que ayuden a esclarecer este tema.

Una hipótesis para el entendimiento del por qué durante este nuevo brote del virus Zika ha generado un importante aumento de diversas complicaciones que anteriormente no se habían evidenciado, se debe a que el virus realizó mutaciones específicas en algunas proteínas, como la NS5, que le ayudó a tener una mayor facilidad para la replicación de este en células humanas. La adhesión viral a la célula huésped y la resistencia a la degradación por las exonucleasas en las células infectadas son aspectos que ayudan a la virulencia del Zika los cuales están directamente relacionadas con los efectos patogénicos de dicho virus.<sup>8</sup>

A partir de la tercera semana de gestación, el desarrollo embrionario resulta muy sensible a cualquier noxa que pueda alterar la normal evolución del producto en camino.<sup>37</sup> El sistema nervioso, uno de los más afectados por la infección connatal del virus, comienza su desarrollo durante este periodo de la gestación con la formación de la notocorda y el cerebro propiamente dicho. Un estudio realizado en 1952, lanzó la hipótesis del neurotropismo por parte del virus Zika, alegando que durante su investigación, inocularon el virus intraperitonealmente en ratones, los cuales posteriormente desarrollaron afectación cerebral.<sup>38</sup> Esto sugirió que el virus posee la capacidad de atravesar la barrera hemato-encefálica y ocasionar daños en este tejido.<sup>39</sup>

Posteriormente en los años 70, otro estudio a través de la inoculación directa al cerebro del virus, mostró una hipertrofia de los astrocitos junto con una destrucción de las células piriformes del hipocampo, y una replicación activa del virus en el tejido neuronal. Los resultados mostraron que la mayoría de neuronas infectadas por el virus no presentaron destrucción de su arquitectura, lo cual creó una nueva hipótesis que sugería que dicha destrucción es consecuencia de la propia respuesta inmunológica del huésped y no del virus.<sup>39</sup>

Hoy en día, distintos estudios le han dado fuerza a la hipótesis del tropismo del Zika por el sistema nervioso a través de reportes patológicos que reflejan infiltrados mononucleares inflamatorios con predominio linfocitario tanto en materia gris como en materia blanca además de una hiperplasia microglial en todas las láminas del cerebro.<sup>40</sup>

#### **6.6.1 VIRUS ZIKA Y MICROCEFALIA:**

La microcefalia es un trastorno del desarrollo neurológico que se caracteriza por una marcada reducción del tamaño cerebral y de una discapacidad intelectual. Es causada por la proliferación celular y la muerte de las células progenitoras corticales.<sup>8</sup>

El mecanismo patogénico de la infección al tejido cerebral por el virus Zika va ligado a su tropismo por tipos celulares de los que está compuesto. Se ha evidenciado en modelos celulares de cultivos que el objetivo de la infección cerebral por el virus son las células neurales progenitoras. Las neuronas inmaduras del feto son menos susceptibles a esta entidad.<sup>8</sup>

Otros estudios en cultivos orgánicos de tejido cerebral primario y necrópsicos de

fetos evidencian la infección productiva por parte del virus Zika a los astrocitos, células precursoras de oligodendrocitos, células madre neuroepiteliales, neocorticales y de la médula espinal <sup>8</sup>

El virus Zika y su infección a las células neurales progenitoras, ocasiona una evolución desregulada del ciclo celular y en esencia una neurogénesis alterada. Esto da como resultado una disminución de la densidad cerebral por ausencia de células neuronales fetales. En la alteración de la neurogénesis producida por la infección del virus se desarrolla activación de respuesta inmune innata lo que ocasiona otro mecanismo de pérdida de la población neuronal, por desencadenar aumento de la apoptosis por vía de señalización alterada del p53. Los diferentes mecanismos dan como resultado afectación global cerebral que se manifiesta en el recién nacido como microcefalia.<sup>8</sup> Actualmente no se reconoce el mecanismo fisiopatológico de otras complicaciones asociadas a la infección por virus del Zika.

## **6.8 DIAGNÓSTICO**

La detección de la enfermedad y de la infección por virus Zika se puede llevar a cabo mediante unos criterios clínicos y/o la utilización de laboratorios que confirmen la detección de partículas virales o respuestas inmunitarias contra la infección.

El diagnóstico clínico, está basado en las guías de protocolo de vigilancia epidemiológica de cada país. Los criterios que permiten reconocer esta entidad según el Instituto Nacional de Salud Colombiano son “población general y población a riesgo (neonatos, menores de 1 año, gestantes en cualquier trimestre, personas con 65 años o más, y/o con co-morbilidades) 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 virus Zika, 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.”

El diagnóstico mediante pruebas de laboratorio, específicamente la prueba de RT-PCR, debe ser realizado en la primera semana desde la instauración de los síntomas utilizando una muestra de plasma o suero, debido a que en este momento, la infección coincide con la etapa de viremia y es mucho más fácil detectar la presencia del virus; la gran limitación de esta prueba es que podemos tener hasta un 80% de pacientes que cursen de forma asintomática la enfermedad<sup>28</sup>. Para hacer el diagnóstico acorde a la respuesta inmunológica, sabemos que los anticuerpos al Zika empiezan a elevarse una semana después que se presentan los síntomas, por lo que la utilización de pruebas como IgM específica contra virus Zika y anticuerpos neutralizantes son el método diagnóstico indicado en esta etapa. Una desventaja importante en la realización de esta prueba es que es altamente probable que haya una reacción cruzada con otros Flavivirus como el Dengue, Fiebre amarilla y Virus del Nilo Occidental que dificulta que se confirme que el agente causal del cuadro sea en realidad el virus Zika. Se ha documentado que la Neutralización por Reducción en Placas (PRNT, por sus siglas en inglés), puede ser utilizado para superar este obstáculo y así poder encontrar anticuerpos neutralizantes específicos contra el Zika.<sup>9, 16, 17,41</sup>

Resultados positivos para la RT-PCR indican que la infección por virus Zika está confirmada y no se necesita ningún otro examen complementario, pero si el resultado es negativo no podemos descartar dicha infección y debemos analizar

anticuerpos IgM en suero para hacer el diagnóstico completo. Es importante que la detección de los anticuerpos. Un punto clave en este examen, es que la IgM puede persistir elevado hasta 12 o más semanas después de la infección por lo que dificulta la discriminación de la fase aguda de la enfermedad, añadiendo a este problema el alto porcentaje de personas con presentación asintomática.<sup>42</sup>

## 6.9 TRATAMIENTO

Actualmente las medidas preventivas van dirigidas a la protección contra el vector. Las más usadas son el uso de repelente, uso de vestimenta que proteja la piel, como prendas de mangas largas, y eliminación de reservorios de agua que faciliten el crecimiento del mosquito. Más allá de lo anterior, no se cuenta con ninguna terapia antiviral específica contra el Zika por lo que el tratamiento es netamente sintomático. Se recomienda la alta ingesta de líquidos, uso de Acetaminofén y/o Dipirona para el dolor y la fiebre y considerar el uso de antihistamínicos cuando el rash producido genere mucho prurito.<sup>9</sup>

Los Estados Unidos, en febrero de 2016, publicaron una guía provisional para el cuidado de mujeres en edad reproductiva y mujeres embarazadas con posible exposición al Zika. Se brindan recomendaciones para prevenir el contagio del virus por medio de transmisión sexual y por picadura de mosquito, evaluación exhaustiva de síntomas concordantes con la infección por el virus en la embarazada, diagnóstico de Zika prenatal y evaluación con ultrasonidos en el cuidado prenatal si llegan a ser necesarios<sup>9,43</sup>. Al día de hoy, no se cuenta con una vacuna, sin embargo aproximadamente 15 grupos de investigación predominantemente en Europa, se encuentran en proceso de desarrollar una.<sup>11</sup>

Por otra parte, no se han desarrollado adecuados antivirales contra el virus Zika. Un estudio en la universidad de Utah, Estados Unidos, evaluó la eficacia de un



antiviral de amplio espectro (BCX4430) en cultivos celulares y en modelos de ratón, a los cuales se les inocularon el virus. Los resultados son esperanzadores, sin embargo, se necesitan más estudios para llevar esto a cabo.<sup>44</sup>

## **7. CONCLUSIONES:**

La enfermedad por virus Zika en mujeres gestantes, es indiscutiblemente un teratógeno. A pesar que todavía se desconocen los mecanismos fisiopatológicos implicados en complicaciones diferentes a la microcefalia, es de real importancia reconocer sus principales características para entender su mecanismos patológico y entender que es una infección que se puede prevenir. El reconocimiento temprano y el estudio exhaustivo de esta entidad traerán beneficios en la disminución de la morbimortalidad infantil y de efectos adversos durante el embarazo.

## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Virus zika incidencia y tendencia. Washington, D.C. OPS/OMS. Mayo de 2016. Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=11599&Itemid=41691&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11599&Itemid=41691&lang=es)
2. Organización mundial de la salud. Vigilancia de la infección por el virus de Zika, la microcefalia y el síndrome de Guillain-Barré Orientación provisional. Ginebra, abril 2016.
3. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popović M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J, et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. N Engl J Med 2016 Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1600651>
4. Albrecht MA. Section Editor Martin S Hirsch, MD Deputy Editor Barbara H McGovern, MD. 2012. p. 1–8.
5. Brasil P, Pereira, Jr. 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 [Internet]. 2016; NEJMoa1602412. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1602412>
6. Facts about Microcephaly | Birth Defects | NCBDDD | CDC [Internet]. Cdc.gov. 2016 [cited 31 May 2016]. Available from: <http://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/microcephaly.html>
7. Organización mundial de la salud. Declaración de la OMS sobre la primera reunión del Comité de Emergencia del Reglamento Sanitario Internacional (2005) sobre el virus del Zika y el aumento de los trastornos neurológicos y las malformaciones congénitas. Ginebra, febrero de 2016. disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/1st-emergency-committee-zika/es/>
8. Wen Z, Song H, Ming G. How does Zika virus cause microcephaly? Genes & Development. 2017; 31(9):849-861.
9. Zanluca C, Duarte dos Santos CN. Zika virus – an overview. Microbes Infect [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2016; 1–7. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1286457916000496>

10. Instituto Nacional de salud. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública: Enfermedad por Virus Zika. (INS), Enero 2016
11. Maurice J. World Report WHO reveals its shopping list for weapons against Zika Expunging its weak performance against the recent Ebola epidemic, WHO takes swift steps to. Lancet [Internet]. Elsevier Ltd; 2016; 387(10020):733. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00390-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00390-1)
12. Secretaria de vigilancia en salud de brasil. Boletin epidemiologico. Vol. 47.No. 20. Brasil, 2016.
13. Instituto nacional de salud (INS) Colombia. Boletin epidemiologico. colombia: mayo de 2016. Disponible en : <http://www.ins.gov.co/boletinepidemiologico/Boletn%20Epidemiolgico/2016%20Bolet%C3%ADn%20epidemiol%C3%B3gico%20semana%2020.pdf>
14. Instituto nacional de salud (INS) Colombia. Boletin epidemiologico. colombia: abril de 2017. Disponible en : <http://www.ins.gov.co/boletin-epidemiologico/Boletn%20Epidemiolgico/2017%20Bolet%C3%ADn%20epidemiol%C3%B3gico%20semana%2016.pdf>
15. Medin C, Rothman A. Zika Virus: The Agent and Its Biology, With Relevance to Pathology. Archives of Pathology & Laboratory Medicine. 2017; 141(1):33-42.
16. Chen H-L, Tang R-B. Why Zika virus infection has become a public health concern? J Chinese Med Assoc [Internet]. Elsevier Taiwan LLC and the Chinese Medical Association; 2016; 1–5. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1726490116300065>
17. Musso D, Gubler D. Zika virus. Clinical microbiology reviews. 2016; 29(3):504-512.
18. World Health Organization. Arthropod-borne viruses. 1961 World Health Organ Tech Rep Ser 219:1–68
19. Kuno G, Transmission of arboviruses without involvement of arthropod vectors. 2001 Acta Virol 45:139–150.

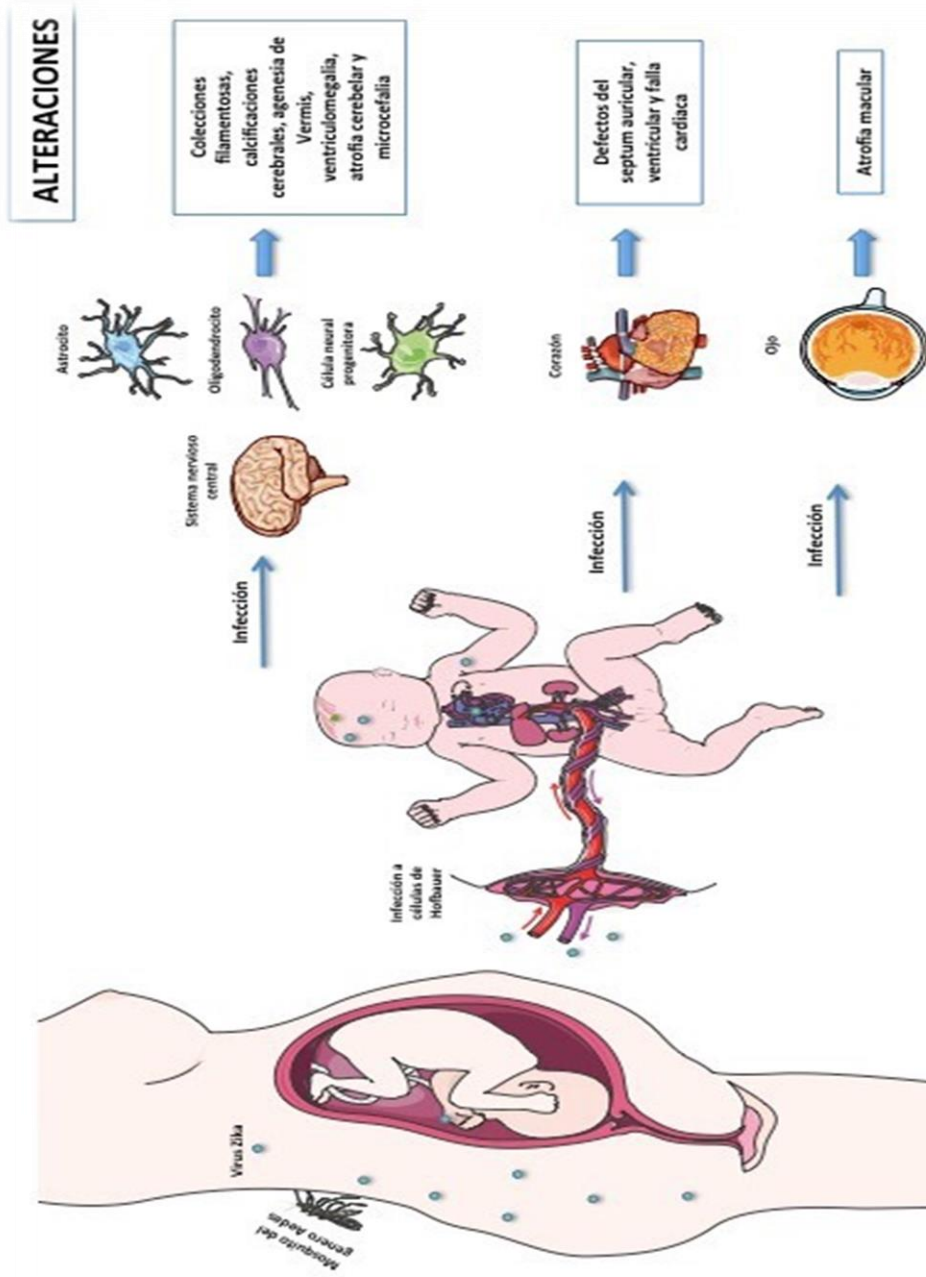
20. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika virus and birth defects - reviewing the evidence for causality. *N Engl J Med*. 2016; 374:1981–1987.
21. Simoni M, Jurado K, Abrahams V, Fikrig E, Guller S. Zika virus infection of Hofbauer cells. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2016; 77(2):e12613.
22. Aagaard K, Lahon A, Suter M, Arya R, Seferovic M, Vogt M et al. Primary Human Placental Trophoblasts are Permissive for Zika Virus (ZIKV) Replication. *Scientific Reports*. 2017; 7:41389.
23. Baden LR, Petersen LR, Jamieson DJ, Powers AM, Honein MA. Zika Virus. *N Engl J Med* [Internet]. 2016;NEJMra1602113. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1602113>
24. Musso D, Roche C, Nhan T, Robin E, Teissier A, Cao-Lormeau V. Detection of Zika virus in saliva. *J Clin Virol*, July 2015; vol 68:53-55. Disponible en: [http://www.journalofclinicalvirology.com/article/S1386-6532\(15\)00133-X/abstract](http://www.journalofclinicalvirology.com/article/S1386-6532(15)00133-X/abstract)
25. Cavalcanti M, Cabral-Castro M, Gonçalves J, Santana L, Pimenta E, Peralta J. Zika virus shedding in human milk during lactation: an unlikely source of infection?. *International Journal of Infectious Diseases*. 2017; 57:70-72.
26. Zika Virus - Transmission and Risks [Internet]. CDC. 2017 [cited 9 June 2017]. Available from: <https://www.cdc.gov/zika/transmission/index.html>
27. Division of Vector-Borne Diseases. Arboviral Diseases and Dengue Branches. Updated diagnostic testing for Zika, chikungunya, and dengue viruses in US Public Health Laboratories. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2016. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vectordiseases/ArboviralDiseasesandDengueBranches/UpdatedDiagnosticTestingforZikaChikungunyaandDengueVirusesinUSPublicHealthLaboratories.pdf>
28. Basarab M, Bowman C, Aarons EJ, Cropley I. Zika virus. *Bmj* [Internet]. 2016;1049(February):i1049. Disponible en: <http://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.i1049>
29. Karimi O, Goorhuis A, Schinkel J, Codrington J, Vredenburg J, Vermaat JS, et al. Thrombocytopenia and subcutaneous bleedings in a patient with Zika

- virus infection. *Lancet* [Internet]. Elsevier Ltd; 2016; 387(10022):939–40. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00502-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00502-X)
30. Oliveira WK de, Cortez-escalante J, Tenório W, Holanda G, Madeleine G. Increase in reported prevalence of microcephaly in infants born to women living in areas with confirmed Zika virus transmission during the first trimester of pregnancy — Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2016; 65(9):242–7. Disponible en : <http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/pdfs/mm6509e2.pdf>
31. Tang H, Hammack C, Ogden SC, Jin P. Zika Virus Infects Human Cortical Neural Progenitors and Attenuates Their Growth Brief Report Zika Virus Infects Human Cortical Neural Progenitors and Attenuates Their Growth. *Stem Cell* [Internet]. Elsevier Inc.; 2016; 1–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.stem.2016.02.016>
32. Štrafela P, Vizjak A, Mraz J, Mlakar J, Pižem J, Tul N et al. Zika Virus–Associated Microcephaly: A Thorough Description of Neuropathologic Findings in the Fetal Central Nervous System. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2017; 141(1):73-81.
33. Vasco Aragao M, van der Linden V, Brainer-Lima A, Coeli R, Rocha M, Sobral da Silva P et al. Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. *BMJ*. 2016; i1901.
34. Miranda H, Costa M, Frazão M, Simão N, Franchischini S, Moshfeghi D. Expanded Spectrum of Congenital Ocular Findings in Microcephaly with Presumed Zika Infection. *Ophthalmology*. 2016; 123(8):1788-1794.
35. Ventura C, Maia M, Dias N, Ventura L, Belfort R. Zika: neurological and ocular findings in infant without microcephaly. *The Lancet*. 2016; 387(10037):2502.
36. Cavalcanti DD, Alves LV, Furtado GJ, Santos CC, Feitosa FG, et al. (2017) Echocardiographic findings in infants with presumed congenital Zika syndrome: Retrospective case series study. *PLOS ONE* 12(4): e0175065. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175065>
37. Sadler T, Langman J. *Embriología médica con orientación clínica*. 1st ed. Madrid: Panamericana; 2006.

38. Dick GW, Kitchen SF, Hadow AJ. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1952; 46: 509–20.
39. Valentine G, Marquez L, Pammi M. Zika Virus-Associated Microcephaly and Eye Lesions in the Newborn. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2016; 5(3):323-328.
40. Noronha L, Zanluca C, Azevedo M, Luz K, Santos C. Zika virus damages the human placental barrier and presents marked fetal neurotropism. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2016; 111(5):287-293.
41. Diagnostic Testing| Zika virus | CDC [Internet]. Cdc.gov. 2016 [cited 31 May 2016]. Available from: <http://www.cdc.gov/zika/hc-providers/diagnostic.html>
42. Oduyebo T, Igbinsola I, Petersen E, Polen K, Pillai S, Ailes E et al. Update: Interim Guidance for Health Care Providers Caring for Pregnant Women with Possible Zika Virus Exposure — United States, July 2016. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2016; 65(29):739-744.
43. Petersen EE, Polen KND, Meaney-delman D, Ellington SR, Oduyebo T, Cohn A. Interim guidance for health care providers caring for women of reproductive age with possible Zika virus exposure: United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016; 65(5):1–8.
44. Julander J, Siddharthan V, Evans J, Taylor R, Tolbert K, Apuli C et al. Efficacy of the broad-spectrum antiviral compound BCX4430 against Zika virus in cell culture and in a mouse model. *Antiviral Research*. 2017; 137:14-22.

## 9. ANEXOS

### 9.1 ESQUEMA FISIOPATOLOGÍA ZIKA



**9.2 TABLA 1**

AUTOR	AÑO	PAIS	PACIENTES ESTUDIADOS	PACIENTES AFECTADOS	HALLAZGOS
Mlakar y cols <sup>3</sup>	2016	Eslovenia	1	1	En histopatología se evidenció colecciones filamentosas y calcificaciones cerebrales con reacción granular intracitoplasmática y destrucción de estructuras neuronales.
Brasil P. y cols <sup>5</sup>	2016	Brasil	88	72	Se evidenciaron anomalías fetales confirmadas por ultrasonografía entre las que se encontraban restricción del crecimiento intrauterino, calcificaciones cerebrales, flujos de sangre anormales en las arterias cerebral y umbilical, oligohidramnios, anhidramnios, agenesia de Vermis, quiste de la bolsa de Blake y muerte fetal.
Strafela P. y cols <sup>32</sup>	2016	Eslovenia	1	1	Intraútero, mediante estudios imagenológicos se evidenció la presencia de microcefalia, ventriculomegalia, calcificaciones cerebrales generalizadas y atrofia cerebelar. En la autopsia se observó un cerebro que pesaba 1/3 del peso normal, ventrículos laterales alargados y quiste encefalomalácico
Vasco Aragao M. y cols <sup>33</sup>	2016	Brasil	23	23	Se evidenció la presencia de polimicrogiria y paquigiria, ventriculomegalia, agrandamiento de la cisterna magna y del espacio subaracnoideo de la región supra tentorial, hipoplasia y agenesia del cuerpo calloso y retardo en la mielinización
Ventura C. y cols <sup>35</sup>	2016	Brasil	1	1	Mediante biomicroscopia del segmento anterior y fundoscopia se detectó cicatriz corioretina <sup>2</sup> en la región macular ocular.
Cavalcanti D. y cols <sup>36</sup>	2017	China	103	28	Estudios ecocardiográficos en 103 infantes en los que se sospechaba infección por Zika y encontraron que 14 tenían datos compatibles con falla cardíaca crónica, 5 presentaban defecto del septum auricular tipo ostium secundum, 8 tenían un pequeño defecto septal ventricular sin repercusión hemodinámica, y solo uno presentó defecto membranoso en el septum ventricular.