



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTILÁN

“EL VIRUS DEL ZIKA COMO PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADA EN BIOQUÍMICA DIAGNÓSTICA

PRESENTA:

BLANCA FABIOLA LÓPEZ SILVA

ASESOR: DR. SALVADOR FONSECA CORONADO

CUAUTILÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES**

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

**M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**

**ATN: L.A. LAURA MARGARITA CORTÁZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.**

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Tesis y Examen Profesional**

El virus del Zika como problema de Salud Pública.

Que presenta la pasante: **Blanca Fabiola López Silva**
Con número de cuenta: **307106360** para obtener el Título de la carrera: **Licenciatura en Bioquímica Diagnóstica**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 03 de Noviembre de 2015.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dr. Andrés Romero Rojas	
VOCAL	M. en C. Ma. Guadalupe Avilés Robles	
SECRETARIO	Dr. Salvador Fonseca Coronado	
1er. SUPLENTE	M. en C. Raquel Ma. del Refugio Tapia Romero	
2do. SUPLENTE	Q.F.B. Laura Gricelda Martínez Méndez	

NOTA: los sindocales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

LMCF/ega*

DEDICATORIAS

A **MI MADRE** por ser siempre mi mayor apoyo y motivo de ser, porque gracias a la educación y amor que siempre me ha brindado he logrado superarme y ser mejor día a día. Te amo mami, eres la mejor.

A **MI HERMANO JOSÉ** que aunque ya no está a mi lado, siempre me enseñó a ser mejor día con día, me brindó de su apoyo cuando mas lo necesité y por ser una de las personas que mas me enseñó de la vida.

A **CHRISTIAN** por siempre brindarme todo su amor y enseñarme a ser la mejor día con día, eres la mejor persona del mundo.

A **LUPITA**, gracias amiga, por ayudarme en esas materias difíciles y exámenes complicados, por hacer mis días mas livianos.

A **TODOS MIS PROFESORES** por todas las enseñanzas, ya que gracias a eso eh podido ser una persona profesional.

AGRADECIMIENTOS

Al **Dr. Salvador Fonseca Coronado** por todo el apoyo recibido para concluir el trabajo de tesis, por toda su paciencia, experiencia y conocimientos que siempre me transmitio de una forma tan amable y profesional.

CONTENIDO

i).- ÍNDICE DE FIGURAS	6
ii).- ÍNDICE DE TABLAS	7
iii).- ABREVIATURAS	8
iv).- RESUMEN	9
1. INTRODUCCIÓN	10
2. OBJETIVO GENERAL	11
3. JUSTIFICACIÓN	11
4. GENERALIDADES	11
5. HISTORIA	12
6. ARBOVIRUS	14
6.1. PATOGÉNIA	15
6.2. FLAVIVIRUS	16
6.2.1. CARÁCTERÍSTICAS VIRALES	16
6.2.2. CICLO DE REPLICACIÓN VIRAL: VIRUS DE RNA MONOCATENARIO DE SENTIDO POSITIVO (ssRNA+)	17
6.2.3. PATOGENIA	19
7. VECTOR DEL ZIKV MOSQUITO <i>Aedes</i>	19
8. VIRUS DE ZIKA (ZIKV)	21
8.1. RUTA DE DISEMINACIÓN	21
8.2. ESTRUCTURA VÍRICA	24
8.3. REPLICACION VIRAL	27

9.	EPIDEMIOLOGÍA	29
9.1.	MORBILIDAD Y MORTALIDAD	31
10.	TRANSMISIÓN	40
11.	SIGNOS Y SÍNTOMAS	42
12.	DIAGNÓSTICO	42
12.1.	PRUEBAS SEROLÓGICAS	43
12.2.	PRUEBAS MOLECULARES	44
12.3.	DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN CONGÉNITA	44
13.	TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN	45
13.1.	VACUNAS	45
13.2.	MOSQUITOS TRANSGÉNICOS	46
14.	SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ (GBS)	48
14.1.	SÍNTOMAS	49
15.	MICROCEFALIA	49
15.1.	EXPOSICIÓN A TERATÓGENOS COMO CAUSA DE MICROCEFALÍA	51
15.1.1.	CRITERIOS DE SHEPARD	51
15.2.	REPORTE DE UN CASO	56
16.	CONCLUSIÓN	60
17.	REFERENCIAS	61

i).- INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Aedes	12
Figura 2. Propagación del ZIKV	13
Figura 3. Línea del tiempo: ZIKV	14
Figura 4. Estructura del virión de Flavivirus	17
Figura 5. Ciclo de replicación viral de la familia Flaviviridae	18
Figura 6. Ciclo de vida del mosquito Aedes	20
Figura 7. Ruta de incidencia del Virus Zika en América	22
Figura 8. Vía probable del movimiento transcontinental de ZIKV y CHIV a través de la ruta Asia-Pacífico-América	23
Figura 9. Estructura crio-EM del ZIKA a 3.8 Å	25
Figura 10. Estructuras proteicas	26
Figura 11. Comparación de la proteína E de ZIKV con la de otros flavivirus	27
Figura 12. Casos reportados de microcefalia en Brasil 2000-2016	34
Figura 13. Casos de microcefalia en recién nacidos por la transmisión del ZIKV confirmada por el laboratorio en Brasil en 2015	35
Figura 14. Casos confirmados de ZIKV en México por semana epidemiológica	36
Figura 15. Ciclo de transmisión de flavivirus	41
Figura 16. Aedes aegypti machos genéticamente modificados por Oxitec, liberados en Piracicaba, Brasil	47
Figura 17. Recién nacido con Microcefalia	50
Figura 18. Imágenes ecográficas prenatales y fotografías de cortes cerebrales de un caso	56

Figura 19. Análisis microscópico de tejido cerebral de un caso.....	58
Figura 20. Microscopia electrónica de secciones ultra finas de cerebro fetal y tinción de partículas similares a Flavivirus.....	59

ii).- INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Secuencia de acontecimientos de importancia epidemiológica en relación con la epidemia por virus ZIKA.....	30
Tabla 2. Número de infantes con microcefalia durante el periodo 2000-2015, en estados con reporte confirmado de transmisión del Virus de Zika en Brasil.....	33
Tabla 3. Reporte de síntomas de los pacientes confirmados con Virus ZIKA en México para la muestra total y sexo.....	37
Tabla 2. Reporte de síntomas de los pacientes confirmados con Virus ZIKA en México para la muestra total y sexo.....	38
Tabla 3. Posibles rutas de transmisión de ZIKA, no transmitidas por vectores.....	40
Tabla 4. Institutos y Compañías seleccionadas, para iniciar la búsqueda de la Vacuna contra el Zika.....	46
Tabla 5. Criterios de Shepard como prueba de teratogenicidad en humanos de la relación entre la infección por el virus Zika y microcefalia y otras anomalías del cerebro.....	52
Tabla 6. Criterios de Bradford Hill para la prueba de causalidad de la microcefalia y otras anomalías del cerebro.....	55

iii).- ABREVIATURAS

CHIKV	Virus del Chinkungunya
Crio-ME	Criomicroscopía electrónica
DC-SIGN	Molécula de adhesión-3 específica de la Célula dendrítica unida a una no integrina, del inglés: <i>Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin</i>
DENV	Virus del Dengue
EBAAP	Etilo Butilacetilaminopropano
GBS	Síndrome de Guillan-Barré
GM	Genética del mosquito
JEV	Virus de la encefalitis japonesa
mRNA	RNA mensajero
NS	Proteínas No estructurales
ORF	Marco de lectura abierto
prM	Proteína precursora de membrana
PRNT	Prueba de neutralización por reducción de placas
ssRNA+	RNA monocatenario de sentido positivo
ssRNA-	RNA monocatenario de sentido negativo
WNV	Virus del Oeste del Nilo
ZIKF	Fiebre por Virus de Zika
ZIKV	Virus de Zika

iv).- RESUMEN

Las epidemias recientes por virus de ZIKA (ZIKV) representan una de las emergencias más serias para la Salud Pública de las regiones tropicales de América, incluido México. El ZIKV pertenece a la familia *flaviviridae* y se han descrito dos linajes (Asiático y Africano). Filogenéticamente, el virus está estrechamente relacionado con otros miembros del género, entre los que se encuentran el virus dengue, el virus del oeste del Nilo, el virus de la fiebre amarilla y el virus de la encefalitis japonesa, por lo que comparten el mismo vector de transmisión (*Aedes*) siendo los humanos y los primates los principales reservorios.

A pesar de que la infección por ZIKV tiene un curso febril agudo y generalmente autolimitante, la razón por la cual el ZIKV es motivo de alerta para las autoridades de Salud Pública en México, es su asociación con la transmisión materno-fetal, la cual puede conducir al desarrollo de microcefalia y otras deformidades congénitas en recién nacidos o de abortos involuntarios; otras asociaciones de impacto son los reportes de su transmisión por vía sexual y un aumento en la incidencia de casos de Síndrome de Guillain-Barré en personas infectadas con ZIKV.

En este trabajo se presenta una revisión actualizada de los principales aspectos moleculares del virus, de su diseminación y epidemiología en las Américas y en México, de las vías de transmisión y de la patogenia de la infección; así como de los algoritmos diagnósticos y de las medidas de prevención y control, como son el desarrollo de vacunas y el uso de mosquitos transgénicos. Finalmente, se presentan los principales aspectos de los trastornos neurológicos con los que se ha asociado: el síndrome de Guillain-Barré y la microcefalia.

1. INTRODUCCIÓN

El 1 de febrero de 2016, debido a la creciente y repentina epidemia del virus de Zika (ZIKV) en las Américas y su vinculación con casos de microcefalia congénita y con el Síndrome de Guillain-Barré, llevó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a declarar al ZIKV como una emergencia de Salud Pública de preocupación internacional (Petersen L. et. al., 2016).

El virus Zika es un flavivirus como el dengue, la fiebre amarilla y el virus del Oeste del Nilo. Fue descubierto por primera vez en 1947 en el Valle de Zika en Uganda, en un macaco el cual había sido colocado en una jaula como centinela por el Instituto de Investigación de Virus. Posteriormente, fue aislado de un mosquito en 1942 y en humanos fue aislado en 1952 (Dick G. et. al., 1952). En 1961 se identificó a las diferentes especies de mosquitos transmisores y a las diferentes cepas del Virus Zika (Samarasekera U. et. Al., 2016). Para finales de 1981, se habían registrado solo 14 casos de la enfermedad ZIKV (Hayes, E., 2009).

El ZIKV reemerge hacia el año 2007, cuando causó una epidemia en la Isla Yap de Micronesia, seguida por brotes en Oceanía en el 2013 y 2014; para 2015 se reportó el primer caso en las Américas, siendo Brasil el país más afectado por la epidemia a finales del 2016 (Campos, G. et. al., 2015).

Los seres humanos y los primates son los principales reservorios de ZIKV, el cual es transmitido por la picadura de mosquitos infectados, principalmente de *Aedes aegypti*; sin embargo, también ha sido encontrado en *A. albopictus*, *A. africanus*, *A. apicoargenteus*, *A. vitattus*, *A. furcifer*, *A. luteocephalus*, y *A. hensilli* (Duffy M. et. al., 2009).

El aspecto más importante que determinó la alerta de la OMS, es la asociación de la infección por el virus durante el embarazo y la presencia de malformaciones congénitas (microcefalia principalmente), así como su potencial transmisión por vía sexual. Se ha observado que durante todas las etapas del embarazo puede ocurrir una transmisión del virus hacia el feto. Aunque el RNA viral se ha detectado en la leche materna, no se ha informado transmisión por lactancia (Paixão, E. et. al., 2016). Otra asociación que requiere ser analizada es la asociación entre la infección por ZIKV y el Síndrome de Guillain-Barré (Oehler, E. et. al., 2014). Finalmente, existe poca información en relación a los procesos inmunopatológicos que se pueden presentar por la coinfección con otros flavivirus como dengue, así como los avances en el desarrollo de medidas de control y prevención (Fernández I. et. al., 2016)

2. OBJETIVO GENERAL

Realizar una investigación bibliográfica y hemerográfica de los aspectos clínicos actuales acerca infección y expansión del virus del Zika alrededor del mundo y su importancia como problema de salud pública.

3. JUSTIFICACIÓN

La razón por la cual el ZIKV produce una infección febril de curso agudo autolimitado, es motivo de atención y seguimiento por parte de los servicios de salud pública, además de la asociación con la transmisión de madre a hijo durante el embarazo, la cual ha sido relacionada por conducir a diversos trastornos neuropatológicos como la microcefalia y otras deformidades congénitas en recién nacidos. La transmisión en adultos, ha reportado casos de alteraciones neurológicas como el Síndrome de Guillain-Barré en pacientes con infección por ZIKV.

El conocimiento de los mecanismos moleculares de replicación viral, de la diseminación viral y de su asociación con las patologías como los son la microcefalia y el Síndrome de Guillain-Barré, es motivo de investigación actual, por lo que una revisión de los aspectos virales, clínicos y epidemiológicos de la infección por ZIKV contribuye a entender de forma integral su impacto e importancia como problema de Salud Pública en México.

4. GENERALIDADES

Los virus zoonóticos comprenden más de 400 agentes, los cuales se presentan en la mayor parte del mundo. Proviene de diversas familias taxonómicas de virus de RNA que principalmente incluyen a los togavirus, flavivirus, bunyavirus, reovirus, arenavirus y fiovirus (Dan, L., 2012). Los virus zoonóticos se dividen en dos grupos: los Arbovirus transmitidos a los humanos mediante insectos hematófagos tales como mosquitos, garrapatas y moscas y los virus RNA zoonóticos que se transmiten mediante la inhalación de las excreciones de animales infectados, por vía conjuntival o, en ocasiones, a través del contacto directo con el animal (virus zoonóticos no transmitidos por artrópodos) (Kenneth, R. 2011).



Figura 1. *Aedes*. (<http://medent.usyd.edu.au/projects/arbovirus%20surveillance.htm>)

5. HISTORIA

El ZIKV, fue aislado por primera vez el 18 de abril de 1947, la fiebre se desarrolló en un macaco (Rhesus 766) que había sido colocado en una jaula en una plataforma de un árbol en el bosque de Zika de Uganda, el animal era un centinela de la Fundación Rockefeller para una red de monitoreo de la fiebre amarilla selvática. Dos días más tarde, Rhesus 766 que se encontraba febril, fue llevado al laboratorio de la Fundación en Entebbe y su suero se inoculó en ratones, después de 10 días todos los ratones que fueron inoculados por vía intracerebral estaban enfermos, encontrando un agente aislado de los cerebros de ratones, al cual se le llamó ZIKA (Dick G., 1952). A principios de 1948, ZIKV también fue aislado de los mosquitos *Aedes africanus* atrapados en el mismo bosque (Duffy M. et. al., 2009).

Se identificaron los primeros casos en humanos en 1952 en Uganda y La República Unida de Tanzania (Haddow, A. et. al., 1964). En 1961, en el Bosque Zika, se estaba trabajando para la identificación de las especies de mosquitos encontrados en los distintos niveles de una torre dentro de la selva, en donde se colocaron trampas, y fueron aisladas 12 cepas de ZIKV en 1964 (Haque, U. et. al., 2016).

En 2007 en la isla de Yap en los Estados Federados de la Polinesia ocurrió un brote de Zika, en donde el 75% de la población se infectó, en donde años más tarde, se observó microcefalia y otras anomalías congénitas en los recién nacidos de mujeres que estaban embarazadas cuando contrajeron el virus; ésta fue la primera presencia del ZIKV fuera de África y el Sudeste de Asia (Messina, J. et. al., 2016). En 2013, se produjo un brote en la Polinesia Francesa, en la que se produjo un estimado de 28,000 casos, lo que representó el 11% de la población, desde este año, el ZIKV se ha diseminado a otras partes de Oceanía y América Latina (Scully y Robinson., 2016). El 3 de marzo de 2014, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y La Organización Mundial de la Salud (OMS) confirmó que la transmisión por ZIKV continuaba (Pascal, I., 2016). Brasil identificó varios casos de ZIKV en diciembre de 2014 por primera vez. (Armstrong, P. et. al., 2016).

Desde Octubre de 2015, otros países de las Américas han reportado la presencia del Zika y en América Latina se están realizando las investigaciones de los niveles de pandemia, con el ancho de la distribución geográfica en América Central, las Caribes y América del Sur, de los cuales incluyen países como Brasil, Colombia, El Salvador Guayana Francesa, Guatemala, Haití, Honduras, Martiniqués, México, Panamá, Paraguay, Surinam, Venezuela, Puerto Rico, Islas Vírgenes, Republica Dominicana, Barbados, Bolivia, Ecuador, Guadalupe, San Martin, Guyana, Capa Verde (Musso, D. et. al., 2015).

Así se propagó



Figura 2. Propagación del ZIKV (<http://darloup.com/forum/viewtopic.php?t=2276>)



Figura 3. Línea del tiempo: ZIKV (<http://www.abc.com.py/especiales/fin-de-semana/zika-que-saber-sobre-el-virus-1449341.html>)

6. ARBOVIRUS

Los Arbovirus son un grupo de virus heterogéneos de RNA transmitidos por artrópodos. Incluyen los alfavirus (del grupo de los togavirus), los flavivirus y los bunyavirus. Se han identificado más de 400 Arbovirus diferentes, que infectan a muchas especies de vertebrados y que causan enfermedades devastadoras en los seres humanos, incluyendo la fiebre amarilla y la fiebre del dengue (Ingraham, J. e Ingraham, C., 2008).

Los Arbovirus también producen encefalitis. En los Estados Unidos de América, los arbovirus predominantes que producen encefalitis son el virus de la encefalitis equina oriental, el virus de la encefalitis equina occidental, el virus de la encefalitis de California y el virus de la encefalitis de St. Louis. En otras partes del mundo predominan diferentes arbovirus productores de encefalitis, como el virus de la encefalitis japonesa de tipo B, común en muchos países asiáticos (Tortora, G. et. al., 2007). Todos los tipos de encefalitis que se consideran en las enfermedades antes mencionadas se transmiten por mosquitos, aunque algunos tipos también pueden transmitirse por garrapatas (Rovid, A. et. al., 2011).

6.1. PATOGÉNIA

Existen tres manifestaciones principales de las enfermedades por Arbovirus en humanos que se asocian con los diferentes tropismos de los diversos virus hacia los órganos humanos, aunque es posible que se presenten superposiciones. En algunos, el sistema nervioso central (SNC) es el principal afectado, llevando a meningitis aséptica o meningoencefalitis. Un segundo síndrome implica a muchos sistemas de órganos principales, con daño particular al hígado, como en el caso de la fiebre amarilla. El tercer síndrome se manifiesta a través de fiebres hemorrágicas, en las que el daño es de particular gravedad a los pequeños vasos sanguíneos, con petequias cutáneas y hemorragias intestinales y de otros tipos (Franquet, T. y Berrocal, T., 2006).

La infección humana, ocasionada por la picadura de un artrópodo infectado, da lugar a una viremia que, en apariencia, se amplifica por la extensa replicación viral en el sistema reticuloendotelial y en endotelio vascular. Después de su replicación, el virus se asienta en varios órganos blanco, dependiendo de su tropismo, y se produce la enfermedad. Los arbovirus producen necrosis celular que activa el proceso de inflamación, lo que conduce a la presencia de fiebre en casi todas las infecciones. Si el tropismo viral principal se dirige hacia el SNC, los virus que llegan al mismo, cruzan la barrera hematoencefálica o por medio de vías neurales pueden ocasionar una inflamación meníngea (meningitis aséptica) o una disfunción neuronal (encefalitis). La patología del SNC consiste en infiltrados celulares mononucleares meníngeos y perivasculares, degeneración neuronal con neuronofagia y destrucción ocasional de las estructuras de apoyo de las neuronas (Kenneth, R. 2011).

6.2. FLAVIVIRUS

Los Flavivirus causan infecciones zoonóticas y todos tienen ciclos de transmisión que implican especies vertebradas salvajes. La familia *Flaviviridae* es un grupo viral muy importante, en el cual se encuentran los responsables del dengue, dengue hemorrágico, fiebre amarilla, hepatitis C, encefalitis y ahora se ha descubierto que también Chikungunya y Zika (Romero, R., 2007).

Los Flavivirus son virus con un diámetro de 40 a 60 nanómetros, son virus RNA positivos de cadena sencilla, con envoltura y cápside icosaédrica. Las formas clínicas resultando de las infecciones por Flavivirus se clasifican en infecciones del sistema nervioso central, fiebres hemorrágicas y fiebres con artralgia, con y sin exantema (Taveira, J., 2009).

6.2.1. CARÁCTERÍSTICAS VIRALES

Los Flavivirus tienen de 40 a 60 nanómetros de diámetro, nucleocápside esférica con pequeñas proyecciones superficiales con glicoproteína E. Los miembros de *Flavivirus* se encuentran emparentados desde el punto de vista serológico y existe reactividad cruzada entre los miembros. Para el cultivo de los Flavivirus se utilizan cultivos de células de humano, mono, roedor, cerdo, aves y células de mosquitos (Kenneth, R., 2011).

Los Flavivirus son virus envueltos que contienen un genoma de RNA de aproximadamente 10,000 nucleótidos, con múltiples copias de proteínas de la cápside, el genoma está rodeado por una cápside icosaédrica que contiene 180 copias de la glicoproteína E (~500 aminoácidos) y de la proteína de membrana M (~75 aminoácidos) o proteína precursora de membrana prM (~165 aminoácidos), todos anclados a la membrana lipídica (Sirohi D. et. al., 2016). El genoma también codifica para siete proteínas no estructurales, las cuales están implicadas en la replicación, montaje y antagonismo de la respuesta innata durante la infección. Los Flavivirus se inactivan con detergentes, tripsina, luz ultravioleta, formaldehído, cloro, yodo, fenol, alcohol, pH bajo, ácidos, bilis y lipasas (Romero R. et. al., 2007).

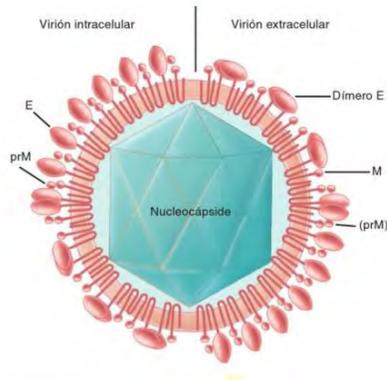


Figura 4. Estructura del virión de Flavivirus. M: Proteína de matriz; prM, precursor de la proteína de la matriz; E: Proteína de envoltura (Kenneth, R. 2011).

6.2.2. CICLO DE REPLICACIÓN VIRAL: VIRUS DE RNA MONOCATENARIO DE SENTIDO POSITIVO (ssRNA+)

Durante el ciclo de vida de los Flavivirus, el virión pasa por tres estados principales, la etapa inmadura y madura las cuales no son infecciosas, y la etapa fusogénica, que es infecciosa. Su éxito y su distribución generalizada sugieren que su estrategia de replicación es muy efectiva. El RNA en la partícula viral funciona en sí mismo como mRNA (Paul, L. et. al., 2016). Este RNA genómico es un mRNA policistrónico que la maquinaria celular reconoce y traduce (como un único marco de lectura abierto) en un precursor de una poliproteína, que luego es escindida en proteínas virales mediante proteasas virales y celulares. Una de las proteínas virales codificada es una RNA polimerasa dependiente de RNA que replica el genoma viral. Transcribe el ssRNA+ en un intermediario replicativo de ssRNA-, el cual a su vez actúa como molde para el ssRNA+ genómico. Se debe advertir que hay excepciones a esta estrategia de replicación. No todos los virus de ssRNA producen una poliproteína única que luego es escindida en diversas proteínas por las proteasas. Algunos virus producen más de un mRNA, lo cual permite un mayor control de la producción de proteínas; por ejemplo, las proteínas de la replicación temprana y las proteínas estructurales tardías se generan en distintos tiempos durante el ciclo de replicación viral (Shors, T., 2009).

El virus ingresa en la célula blanco mediante endocitosis mediada por receptores; los Flavivirus también pueden unirse a los receptores Fc de los macrófagos, monocitos y otras células cubiertas con anticuerpo, este fenómeno, denominado infección facilitada por anticuepros fortalece la adsorción e infectividad viral. El virus se replica como los virus de RNA de polaridad positiva y la totalidad del genoma RNA positivo se traduce en una poliproteína que se fragmenta en proteínas maduras individuales, incluyendo una proteasa, una RNA polimerasa RNA-dependiente, una cápside y proteínas de envoltura. El ensamblaje del virus se lleva a cabo en el citoplasma y la envoltura se adquiere mediante la gemación en vesículas intracelulares que se liberan al momento de la lisis celular. Los Flavivirus ocasionan una respuesta lítica en hospedadores vertebrados y una infección persistente en los hospedadores invertebrados (Kenneth, R. 2011).

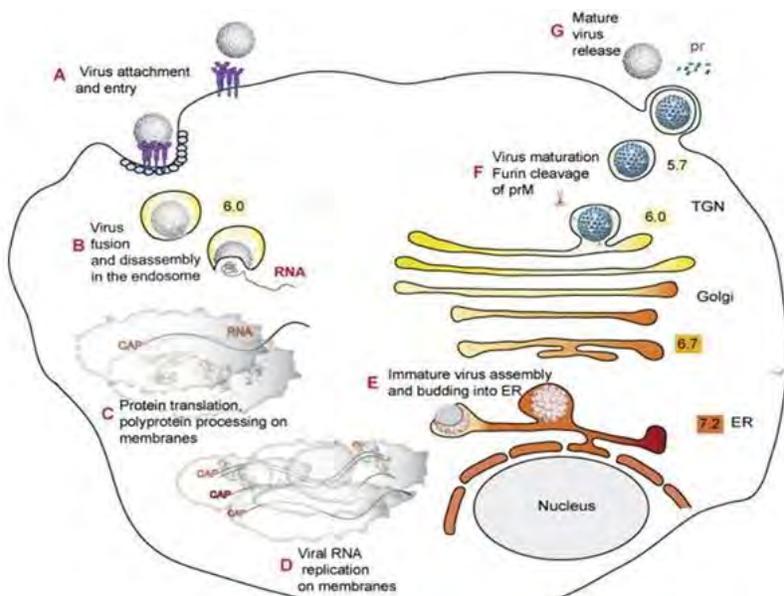


Figura 5. Ciclo de replicación viral de la familia *Flaviviridae*. A) El virus se adhiere e ingresa por la membrana plasmática. B) Fusión entre el virus y el endosoma. C) Traducción de proteínas, procesamiento de poliproteínas en membranas. D) Replicación de RNA en membranas. E) Ensamblaje de virus inmaduro en Retículo endoplásmico. F) Maduración del Virus G) Salida de virus maduro (http://viromedica.blogspot.mx/2010_04_01_archive.html).

6.2.3. PATOGENIA

Una vez que los Flavivirus son inoculados en un huésped, se reproducen en tejidos locales y nódulos linfáticos regionales. Posteriormente se diseminan por vía linfática al conducto torácico y luego a la corriente sanguínea. La réplica viral se presenta en macrófagos, células linfoides, células de músculo esquelético, miocardio y glándulas endocrinas y exocrinas. Los virus se concentran en el sistema fagocítico mononuclear, donde causan severo daño. En los mosquitos transmisores se replican en células epiteliales del intestino medio. Subsiguientemente pasa a la hemolinfa, se diseminan y muchos llegan a las glándulas salivales, para después ser secretados en la saliva e inoculados a un nuevo huésped, los Flavivirus también se transmiten en forma transovárica (Romero, R., 2007).

7. VECTOR DEL ZIKV, MOSQUITO *Aedes*

Aunque, el vector más importante en la transmisión del ZIKV es *A. aegypti*, el virus ha sido identificado en muchas especies, como *A. albopictus*, *A. africanus*, *A. apicoargenteus*, *A. vitattus*, *A. furcifer*, *A. luteocephalus*, y *A. hensilli* (Demir, T. y Kilic, S., 2016). Diferentes especies de mosquitos *Aedes* se encuentran en muchas partes del mundo, *A. aegypti* en las regiones tropicales y subtropicales, mientras que *A. albopictus* en los países mediterráneos. *A. aegypti* es ampliamente distribuido en el continente americano. *A. albopictus* generalmente se encuentra en las zonas rurales y cerca de las ciudades. Se alimentan de muchas aves y mamíferos (Fernández, I. et. al., 2015). Se cree que los vectores urbanos *A. aegypti* y *A. albopictus* han participado en el ciclo urbano de la transmisión en África en el 2008. En las epidemias del Pacífico de 2007 a 2013, *A. hawaiiensis* y *A. aegypti* eran vectores probables de ZIKV debido a su alta presencia en entornos domésticos durante los brotes (Ayres, C., 2016).

Los mosquitos se infectan cuando pican y toman sangre que contiene ZIKV de un hospedero infectado. Los mosquitos que se han infectado pueden transmitir el virus a otro hospedero a través de la saliva la cual está cargada de virus (Monaghan, A. et. al., 2016).

El mosquito *Aedes* tiene un ciclo de vida complejo. Los mosquitos hembras ponen sus huevos en las paredes internas y húmedas de recipientes con agua. La eclosión de las larvas ocurre cuando el agua inunda los huevos. En los siguientes días, las larvas se alimentan de microorganismos y materia orgánica, éstas se desprenden de su piel tres veces para poder crecer desde el primer al cuarto estadio. Cuando la larva ha adquirido suficiente energía y tamaño, se activa la metamorfosis, del cambio de larva a pupa (D'Ortenzio, E. et. al., 2016). Las pupas no se alimentan, solo cambian en forma hasta que se vuelve adulto, entonces este emerge del agua después de romper la piel pupal (figura 6) (Atkinson, B. et. al., 2016). El ciclo de vida dura entre 8 y 10 días a temperatura ambiente, dependiendo del nivel de alimentación. Por lo tanto el ciclo de vida consiste en una fase acuática (larvas y pupas) y una fase terrestre (huevos y adultos) (Foy, B. et. al., 2011).

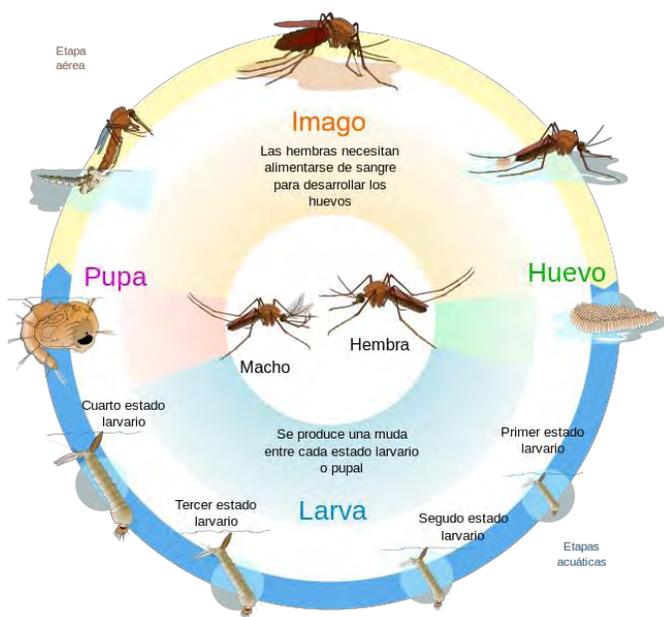


Figura 6. Ciclo de vida del mosquito *Aedes* (<http://www.investigacionciencia.es/blogs/medicina-y-biologia/43/posts/el-virus-zika-y-los-mosquitos-13943>).

8. VIRUS DE ZIKA (ZIKV)

El principal foco de infección del ZIKV se originó en África, moviéndose a Asia durante los años severos de la infección, el virus ha florecido en territorios pertenecientes a Latinoamérica, impactando con serios incidentes en pacientes que han tenido Síndrome causados por este Arbovirus que conllevan a hemorragias, dolor e hinchazón articular, así como la potencial relación con microcefalia en recién nacidos, además de un síntoma neurológico conocido como Guillan-Barré (Fernández, I. et. al., 2016).

8.1. RUTA DE DISEMINACIÓN

La transmisión del ZIKV ocurrió en el Noroeste de Brasil. Para el 2015 la diseminación del Virus, fue de Sudamérica (con excepción de Chile, Argentina, Uruguay y Perú), El Caribe, América Central y Finalmente México (Lanciotti, R. et. al., 2016). Se tiene un total de 227,929 casos con sospechas y 7,698 casos confirmados de la Fiebre del Zika (ZIKF). Los países más afectados han sido Brasil con un 30.4% de casos, Colombia 29.1%, Venezuela 13.4%, Honduras 7.7%, Martinica 7.6% y El Salvador con 4.7% (Fig. 7). La evidencia genética de algunos genotipos se ha comparado al genotipo Asiático del ZIKV, teniendo una relación con las cepas aisladas en 2013 de la Polinesia Francesa (Zanluca, C. et. al., 2015).

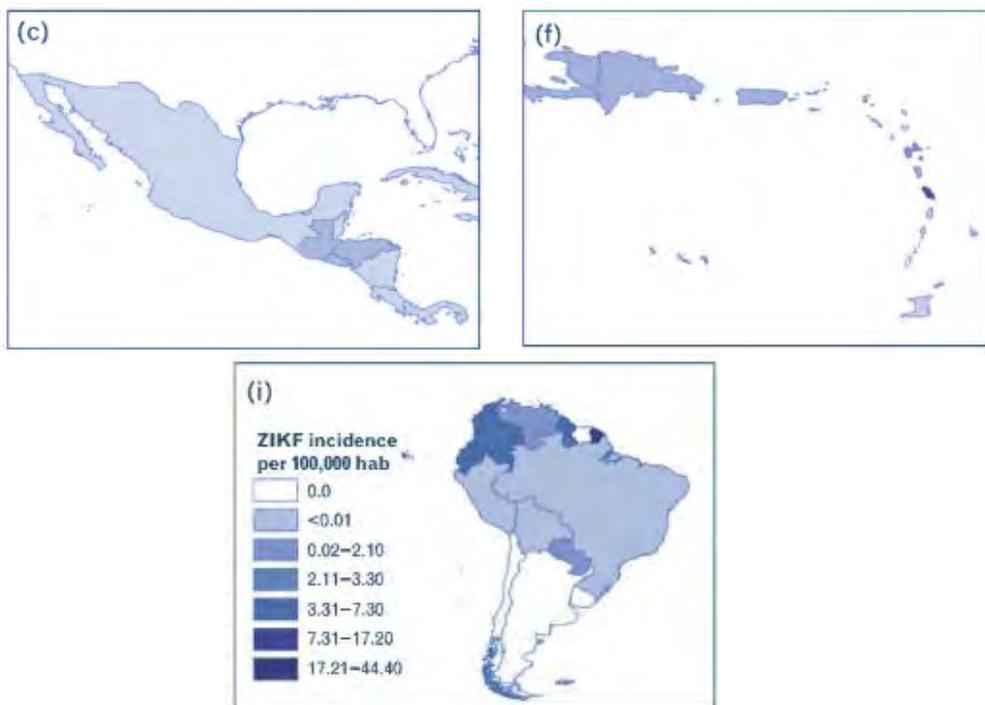


Figura 7. Ruta de incidencia del Virus Zika en América. C) America Central y México, D) Caribe, E) Sur América, en el periodo de Marzo 2015 – Abril 2016. (Fernández, I. et. al., 2016)

En México, solamente 239 casos han sido reportados hasta Noviembre de 2015. Los casos mayoritarios (235) han sido observados en los estados del sur de México: Chiapas, Guerrero, Tabasco, Veracruz, Yucatán, Oaxaca, Michoacán, Jalisco y Nayarit. Los estados del norte y las partes de la frontera con Estados Unidos, han reportados solo 4 casos hasta 2015, pero durante el 2016 se han tenido nueve casos en la frontera con Estados Unidos (Comisión Nacional para la Vigilancia Epidemiológica 2016).

Una ruta similar ha sido trazada por ZIKV de acuerdo con recientes estudios filogenéticos. Aunque los virus encontrados en Estados Unidos son pertenecientes al genotipo asiático del ZIKV, los cuales están más relacionados con la cepa Yap encontrada en las Islas del Pacífico en

2013 (Lanciotti, R. y Lambert, A., 2016). Por lo tanto el virus cruzó de Asia hacia el hemisferio occidental utilizando las Islas del Pacífico como un puente (Fig. 8). Además se han considerado que eventos masivos como la Copa Mundial de Fútbol y los torneos de la canoa han sido causa de la introducción de ZIKV a Brasil. Por lo tanto, el movimiento humano entre los continentes sirve como la vía adecuada para difusión de ZIKV (Faria, N. et. al., 2016).

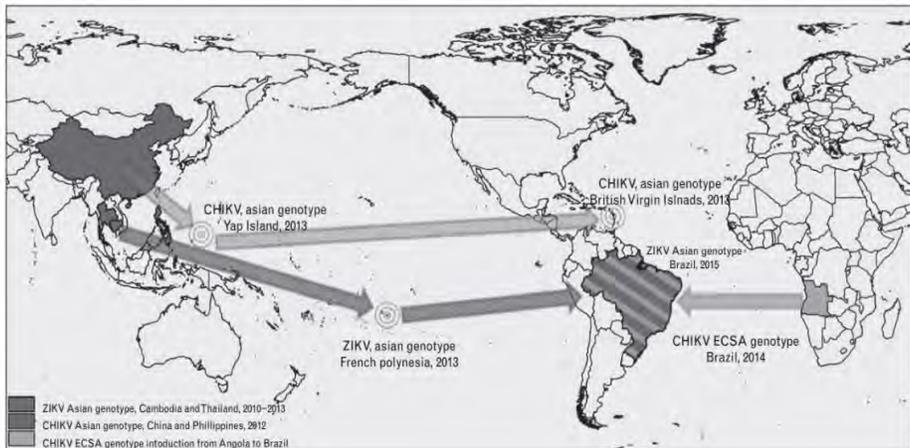


Figura 8. Vía probable del movimiento transcontinental de ZIKV y CHIKV a través de la ruta Asia-Pacífico-América. (Fernández, I. et. al., 2016)

Dadas las condiciones climáticas adecuadas, tales como la temperatura y la humedad para el ciclo de vida del mosquito *Aedes aegypti*, todo México es un país endémico para los Arbovirus, y por tanto propenso para la transmisión del ZIKV. La distribución de los casos de ZIKV en América Latina se ha asociado con los ferrocarriles que vienen de Sudamérica, ya que pueden ser rutas importantes para el transporte de mosquitos y personas infectadas dentro de México y el resto de América Latina (Haq, U. et. al., 2016). Hasta el momento 11 de los 32 estados del país han informado casos de ZIKV: Chiapas, Guerrero, Sinaloa, Nuevo León, Tamaulipas, Jalisco, Tabasco, Veracruz, Yucatán y Querétaro (Secretaría de Salud, 2016).

8.2. ESTRUCTURA VÍRICA

El ZIKV es de RNA de cadena sencilla, no segmentado, de sentido positivo, tiene una envoltura y su cápside es icosaédrica. El virión es de aproximadamente 40 nm de diámetro con estructuras que sobresalen de la superficie. La nucleocápside es de 25-30 nm de diámetro y está rodeada por una membrana. El genoma del virus es de 10.794 nucleótidos que codifican 3.419 aminoácidos y se compone de dos regiones separadas, 5' NCR y 3' NCR, la cual codifica tres proteínas estructurales y siete proteínas no estructurales. Contiene una proteína E la cual cubre gran parte de la superficie del virión y juega un papel importante en la unión de la célula huésped durante la replicación y la fusión de membrana (Chambers, T. et. al., 1990). La región ORF (marco de lectura abierto) del ZIKV tiene como secuencia 5'-C- prM-E-NS1-NS2A-NS2B-NS3-NS4A-NS4B-NS5-3' y codifica la cápside (C), precursor de membrana (prM), envoltura (E), y poliproteínas que se convierten en proteínas no estructurales (NS). Sin embargo, NS2A, NS2B, NS4A, y NS4B son proteínas grandes y hidrofóbicas. NCR sobre la región 3' consiste de 428 nucleótidos en el genoma y realiza la traducción, empaquetamiento de RNA, estabiliza el genoma, y reconocimiento (Marcondes, C. y Ximenes, M., 2016).

En la Fig. 9 se muestra la estructura madura del ZIKV, vista por Criomicroscopía electrónica (Crio-ME) a una resolución casi atómica (3,8 Å), la cual puede ser comparada con la estructura de otros flavivirus, los cuales ayudan de base para el análisis de la virología, antigenicidad y patogenia del ZIKV. La proteína M está compuesta de una unión al extremo N (M soluble) y el tallo de las regiones transmembrana que contienen uno o dos hélices, que anclan la proteína M a la bicapa lipídica (Sirohi, D. et. al., 2016).

El mapa de la muestra crio-EM madura del ZIKV, muestra una estructura similar a la de DENV y WNV Fig. 9. La distancia radial entre el núcleo y la bicapa lipídica, así como la distancia entre el núcleo y la envoltura viral, es similar a las de DENV Fig. 9C. Una característica notable es la densidad de la superficie del virus (color rojo en la Fig. 9B y 9C), que son los glicanos en la proteína E (Pokidysheva, E., 2006). Las proteínas E muestran una estructura de espiga en el virión, en el que hay una (E-M)₂ heterodímera dimérica que se encuentra en los vértices 30 y 60, en las posiciones generales dentro de la envoltura proteica Fig. 9E. ZIKV tiene un solo sitio de glicosilación en la proteína E (Asn¹⁵⁴), mientras que DENV tiene dos sitios de glicosilación dentro de la proteína E (Asn⁶⁷ y Asn¹⁵³). Tiene una adhesión intracelular específica en la célula dendrítica de la molécula de adhesión-3-unida a una no integrina (DC-SIGN) y la manosa, son receptores de DENV que se unen a los glicanos (Zhang, X., 2013).

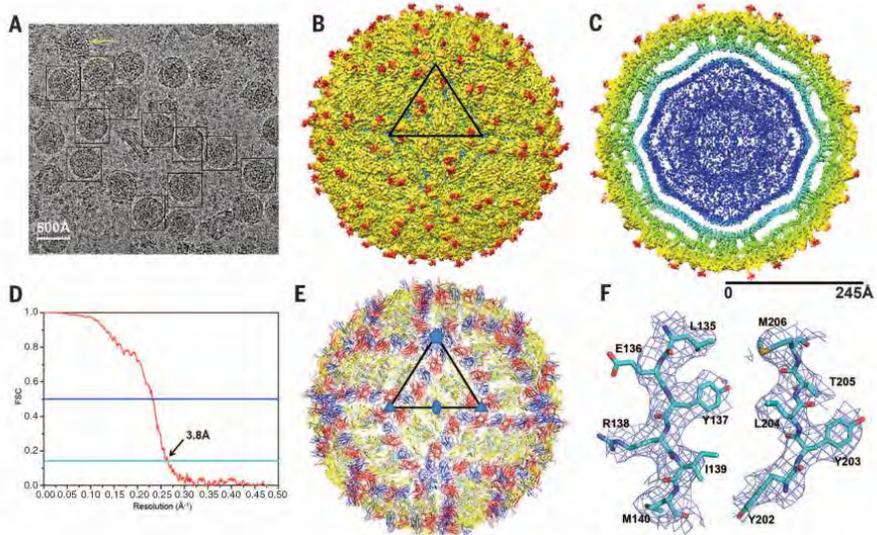


Figura 9. Estructura crio-EM del ZIKA a 3.8 Å. (A) Imagen representativa crio-EM del virus ZIKV que muestra la variedad de fenotipos del virión, las partículas que se encuentran encerradas, son virus maduros lisos. Mientras que una partícula de virus parcialmente madura es señalada con una flecha amarilla. (B) El triángulo negro identifica la unidad asimétrica de la superficie de ZIKV. (C) Distribución de la densidad radial. En las figuras (B) y (C) se muestra el radio de cada estructura; de color azul, hasta 130 Å, cian, de 131 hasta 150 Å; verde, de 151 a 190 Å; amarilla, de 190 a 230 Å; rojo, de 231 Å o más. La región que se muestra de color azul no tiene una simetría icosaédrica, y por lo tanto su densidad es ininterrumpida, como es el caso con otros flavivirus. (D) Grafica de la correlación de la cápside de Fourier (FSC) (E) Dominios de la proteína E I (rojo), II (amarillo), y III (azul). (F) Densidades electrónicas representativas crio-EM de varios aminoácidos de la proteína E, Cian indica el átomo de Carbono; azul fuerte, átomo de Nitrógeno; rojo, átomo de Oxígeno; y amarillo, átomo de Sulfuro (Sirohi, D. et al., 2016).

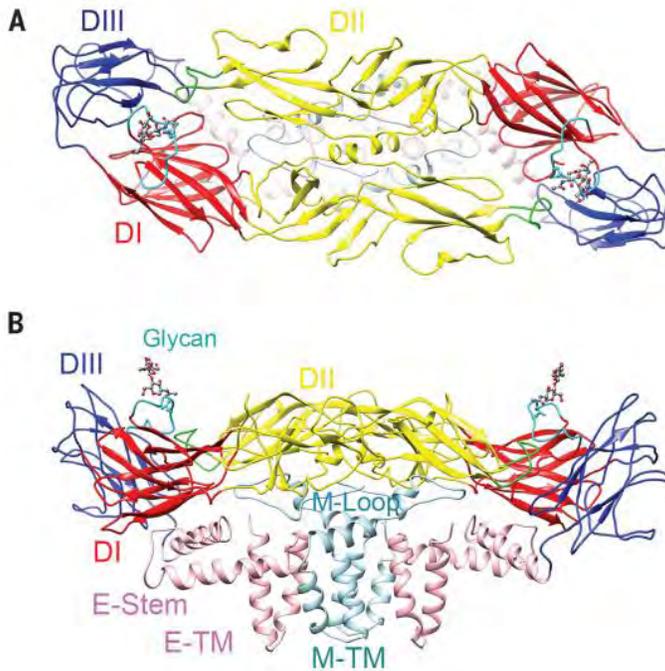


Figura 10. Estructuras proteicas (A) Se muestra el dímero de la proteína E en forma de cinta. Dominio I (rojo), II (amarillo) y III (azul). Los residuos transmembrana se muestran en rosa claro, los bucle de fusión verde, la Glicano Asn¹⁵⁴, cian (145 a 160 residuos). **(B)** Vista de la red lateral (E-M)², que muestra los 3 ectodominios E, así como los dominios transmembrana E (rosa) y el bucle M (azul claro). (Sirohi, D. et. al., 2016).

Los grupos carbohidrato en el virus pueden ser utilizados para la fijación celular y probablemente juegan un papel importante en la enfermedad. En DENV, la glicosilación en Asn⁶⁷ en la proteína E es un sitio de unión para varios tipos de células en infecciones *in vivo*. Del mismo modo, la glicosilación en Asn¹⁵⁴ en WNV ha sido relacionada con neurotropismo. Estas observaciones demostraron la importancia de la glicosilación para la fijación de los flavivirus a las células (Miller, J., 2008). La densidad de los carbohidratos para ZIKV y DENV no coincide, así como la conformación de los residuos es diferente Fig. 11. Ésta región varía no solo entre las cepas de ZIKV, sino también en otros flavivirus, lo que sugiere que las diferencias en ésta región influyen en la estructura viral y dinámica Fig. 11D. En parte, esta diferencia se debe a una inserción de cinco residuos en ZIKV en relación con DENV Fig. 11A, lo que refleja una región altamente variable de la proteína E (Faye, O., 2014).

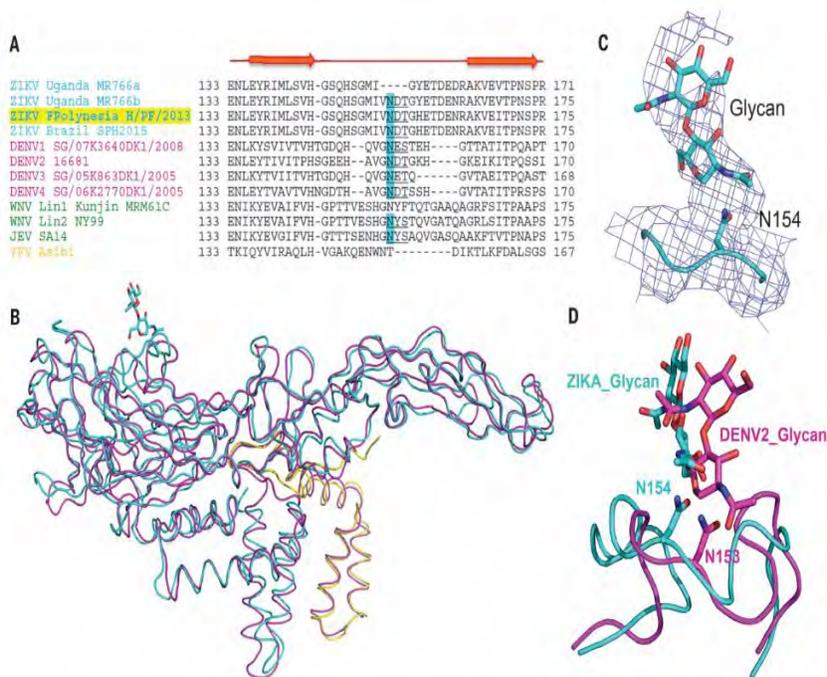


Figura 11. Comparación de la proteína E de ZIKV con la de otros flavivirus. (A) La región de la proteína E del ZIKV cepa H/PPF/ 2013 (resaltado en amarillo). El sitio de glicosilación en Asn¹⁵³⁻¹⁵⁴ se resalta en azul. Las flechas rojas representan estructuras secundarias de ZIKV. La glicosilación N-X-S/T está subrayado. L Las secuencias fueron alineadas manualmente sobre la base de las estructuras de ZIKV y DENV2. **(B)** Superposición de la columna vertebral Cα del ZIKV y proteínas E y M de DENV2. Las proteínas DENV2 se muestran en color magenta, la proteína E del ZIKV se muestra en cian, y la proteína M de ZIKV se muestra en amarillo. **(C)** Densidad de electrones que representa los glicanos en Asn¹⁵⁴ de ZIKV. **(D)** Superposición de la región en forma de espiral que rodea el sitio de glicosilación (ZIKV, 144 a 166; DENV2, 144 a 161). Asn¹⁵⁴ en ZIKV (cian) y los glicanos Asn¹⁵³ en DENV2 (magenta) (Sirohi, D. et. al., 2016).

8.3. REPLICACION VIRAL

Cuando un mosquito *Aedes* no infectado pica a un paciente infectado, ingiere sangre que contiene ZIKV. Al igual que otros flavivirus, el ZIKV es probable que se replique en las células epiteliales del intestino medio y, posteriormente, las células de las glándulas salivales. Después de un periodo de incubación extrínseca de 5 a 10 días, el Zika puede encontrarse en la saliva del mosquito que ahora puede infectar a un humano (Fernández, I. et. al., 2016). Cuando la saliva que contiene ZIKV del mosquito se inocula en la piel humana, el virus puede infectar

queratinocitos epidérmicos, fibroblastos de la piel en la capa subcutánea y células de Langerhans. Los queratinocitos y fibroblastos que contienen AXL, TYRO3 y TIM-1, pueden servir como factores de unión o receptores para el ZIKV. Las células de Langerhans contienen DC-SIGN que también pueden servir como un receptor para la infección por el virus. El ZIKV en fibroblastos de la piel primaria se asocia con la regulación TLR3 y la expresión de mRNA, así como el aumento de la transcripción de RIG-I y MDA5, que son conocidos como la respuesta inmune innata a la infección por virus de RNA. Esto es seguido por el aumento de la expresión de interferón alfa y beta, y sus vías de activación de respuesta inmune. Ambos tipos de interferón I y II pueden suprimir la carga viral de células infectadas. Por otra parte, ZIKV, es capaz de aumentar su replicación pro la inducción de autofagia en las células hospedadoras. Por lo tanto, los inhibidores de la autofagia pueden disminuir la carga viral de las células infectas. Después de la replicación en estas células en el tejido local y los ganglios linfáticos regionales, el ZIKV se puede difundir a partir de los vasos linfáticos y el torrente sanguíneo para llegar a otros órganos/tejidos, incluyendo el sistema nervioso central, los músculos esqueléticos, el miocardio, y tal vez la barrera transplacentaria llegando al feto (Petersen, E. et. al., 2016).

La replicación viral se produce en el citoplasma de células de mamíferos y en el núcleo en los mosquitos. La fase inicial en la replicación es asociada con la proteína E que se une a los receptores de la célula hospedadora y entra a través de endocitosis. Después de la unión de la membrana viral y la membrana endosomal del hospedador, el genoma viral de RNA de cadena simple es liberado en el citoplasma de la célula hospedadora (Zhang, Y., 2003). El dsRNA es sintetizado a partir de ssRNA genómico. Las poliproteínas se generan a partir de ssRNA genómico de sentido positivo que convertirá a las proteínas estructurales y no estructurales. El RNA de doble cadena se replica para generar RNAm viral y nuevo RNA genómico de cadena simple (Yu et, I., 2008). El virus inicialmente se ensambla en el retículo endoplásmico en su etapa inmadura, la cual consiste en 60 trímeras E por heterodímeros de la prM. La maduración del virión, que consta de 90 dímeros E por heterodímeros M, se produce en un ambiente con bajo pH en el Aparato de Golgi, a través de cambios conformacionales de las glicoproteínas de superficie y la división de la prM en el péptido pr y la proteína M, realizada por la proteasa Furina (Pierson, T. y Diamond, M., 2012). En el Virus inmaduro, el péptido pr protege la fusión de ~12 aminoácidos con la proteína E. La eliminación del péptido pr durante el proceso de maduración media la fusión endosomal a pH bajo. Además de los estados ya mencionados, la estructura de los viriones puede ser influenciada por la temperatura y la eficiencia de la escisión de prM, resultando en una heterogénea población de partículas. El virus es liberado por exocitosis (Perera, R. et. Al., 2008).

9. EPIDEMIOLOGÍA

En 1952, se detectaron los primeros casos de Zika en Uganda y la República Unida de Tanzania; desde entonces se han reportado casos en la región tropical de África, las Américas, el Sudeste Asiático y las Islas del Pacífico. En 2007 en la Isla de Yap el 75% de la población fue infectada. El 3 de marzo del 2014, Chile reportó casos de transmisión del virus de Zika en indígenas, y en 2015 se propagó a Brasil (OMS., 2016). En mayo del 2015 la Organización Panamericana de la Salud (PAHO), confirmó la transmisión del virus de Zika en el noroeste de Brasil, desde octubre de 2015, otros países de las Américas han tenido reportes de Zika. En Febrero de 2016, la transmisión del virus del Zika ha tenido un reporte total de 44 países, del cual Brasil tiene el mayor número de casos (estimados entre 497,593 y 1.482,701 casos) y Colombia, el área siguiente más afectada, tenía 20,297 casos reportados entre Octubre 2015 y Enero 2016 (CDC., 2016).

Los casos de la enfermedad ZIKV son detectados cuando un paciente presenta los síntomas que cumplen con la definición operacional de un caso ZIKV “probable” en cualquiera de los 20,000 centros de salud públicos o privados. Un caso ZIKV probable se define operacionalmente como cualquier persona con fiebre aguda más erupción maculopapular, conjuntivitis (no purulenta) y uno o más de los siguientes síntomas tales como mialgia, artralgia, dolor de cabeza o dolor retro ocular (Dirección General de Epidemiología, 2016). Además una de las siguientes asociaciones epidemiológicas debe estar presente. A. la presencia de un vector *Aedes*; 2. La residencia o una visita dentro de las dos semanas anteriores a la historia clínica a zonas endémicas; 3. La presencia de un caso confirmado en la zona. Los casos confirmados son aquellos que cumplen con la definición “caso probable”, pero también que tengan un resultado positivo para el RNA de ZIKV por PCR. Ambos casos probables y confirmados son reportados dentro de las 24 horas de su detección en las instalaciones locales, y se comunica además a la Dirección General de Epidemiología a nivel nacional (Jimenez, M. et. al., 2016).

Tabla 7. Secuencia de acontecimientos de importancia epidemiológica en relación con la epidemia ZIKA. (Chan, J. et. al., 2016).

Datos	Localización	Eventos
Abril 1947	Uganda	Primer aislamiento de ZIKA de un mono Rhesus centinela febril (Rhesus 766)
1947-1948	Uganda	Primera detección de anticuerpos neutralizadores de ZIKA en monos Rhesus centinela.
Enero 1948	Uganda	Primer aislamiento de ZIKA de <i>Aedes africanus</i> ; ratones inoculados por vía intracerebral con sobrenadante sin filtrar de <i>Aedes africanus</i> infectados por ZIKA.
1952 (muestra de archivos)	Uganda	Primer informe de anticuerpos neutralizantes a ZIKA detectados en el hombre en Uganda.
1954	Nigeria	El primer aislamiento de ZIKA en suero humano.
1956	Nigeria	Transmisión de ZIKA a ratones y un mono en el laboratorio por <i>Aedes aegypti</i> alimentados artificialmente
1964	Uganda	Primer informe bien documentado de la infección adquirida por humanos del ZIKA
1960-2006	África y Asia	<20 casos esporádicos reportados en la literatura; en los países de África y Asia.
2007-2008	Isla Yap, Estado federal de Micronesia	Primer gran epidemia ZIKA en una región urbana con un 73% de la población infectada en 4 meses.
2009-2012	África, Asia, Europa, América del Norte, y Australia.	Aumenta el número de casos reportados (incluyendo casos de relacionados con viajes).
Octubre 2013	Polinesia Francesa y otras islas del Pacífico.	El segundo gran brote reportado en la región del pacífico, con un estimado de ~30,000 personas infectadas (>11% de la población), posteriormente se extendió a otras islas del pacífico, incluyendo Nueva Caledonia, Islas Cook, Vanuatu, Islas Salomón, y la Isla de Pascua.
Marzo 2015	Brasil	Primeros casos autóctonos reportados en Brasil, con un estimado total de caos de ~500,000 a ~1.000,000.
Octubre 2015	Brasil	Aumento inusual de microcefalia en recién nacidos en el noroeste de Brasil, un aproximado de 3,000 casos incluyendo las muertes (aumento ~20 veces en la tasa de microcefalia de 2010)
Octubre 2015	América del Sur	Reporte de casos autóctonos en otros países de América del Sur.
1 Febrero 2016	Organización Mundial de la Salud	OMS declara el virus de Zika como epidemia y una emergencia global de salud pública.
5 Febrero 2016	Global	>30 países de África, Asia, América Latina y Oceanía, han informado casos autóctonos; así como casos importados en Europa y América del Norte.

9.1. MORBILIDAD Y MORTALIDAD

Generalizando la transmisión del virus del Zika por la picadura del mosquito *Aedes* ha incrementado el número de casos reportados en Brasil entre el 2014 y octubre del 2015, habiendo un incremento en casos con microcefalia a comparación de los registros que había en el Ministerio de Salud de Brasil. En enero del 2016, un total de 3,530 sospechas de casos de microcefalia han sido reportadas (Musso, D. et. al., 2015). Basados en los casos reportados por microcefalia, estos coinciden con los reportes de mujeres que en el primer trimestre de embarazo han reportado fiebre y erupciones, signos y síntomas compatibles con la enfermedad del Zika, esto ha ocurrido en mujeres embarazadas en los estados de Bahía, Paraíba y Pernambuco, se ha descrito una asociación entre la infección del virus del Zika durante el embarazo en el primer trimestre y la aparición de microcefalia en los fetos (Gibbons, L. et. al., 2012).

Desde el 2014, grupos de personas que tienen fiebre y erupciones se han reportado en la región noroeste de Brasil. Estos casos que han sido atribuidos al virus del Zika, los cuales fueron confirmados por la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa por Transcripción Reversa (RT-PCR) en Bahía y Rio Grande, estados del norte en Abril del 2015. En enero del 2016, la transmisión se ha confirmado en 22 de los 26 estados de Brasil, incluyendo el Distrito Federal (Campos, G. et. al., 2015).

En Brasil, se han reconocido todas las anomalías congénitas y se han registrado en el Sistema de Información de Nacimientos Vivos (SINASC), que recolecta la información sobre todos los nacimientos a escala nacional y es estimada para tener >95% cubierto (Duffy M. et. al., 2009). De acuerdo a la Organización Mundial de Salud (OMS) Multicentro del Estudio de Referencia en Crecimiento, la microcefalia es correspondiente a una cabeza con una circunferencia de 30.3 cm en mujeres y 30.7 cm en hombres (de Onis, M. et. al., 2004).

Durante 2000-2014, un promedio de 157.3 casos de microcefalia fueron registrados en SINASC por año. En octubre 22 del 2015, la Secretaria de Salud del estado de Pernambuco, en la región Norte realizó informes del Ministerio de Brasil de Salud (MoH) por un marcado incremento en el número de recién nacidos con microcefalia en el estado, donde se han reportado 26 casos desde agosto del 2015. En los últimos días de octubre, la región Noroeste del estado de Paraíba y Rio Grande (Norte) reportaron un incremento en casos de microcefalia (Salvador, F. y Fujita, D., 2016). En octubre 29 del 2015, MoH reporto el evento como una potencial Emergencia de Salud Pública de Preocupación Internacional. En Noviembre 19 del 2015, en el sistema se han incluido

todos los recién nacidos con cabeza con una circunferencia ≤ 33 cm. Hacia el 2015, el MoH definió la Microcefalia como todo aquel recién nacido con una cabeza de circunferencia ≤ 32 cm; la definición es actualmente usada a escala nacional (Musso, D. et. al., 2015).

El MoH y la Secretaria de Salud de los estados afectados han sido liderados por un conjunto de investigación para caracterizar e identificar la etiología del brote, con el soporte de los institutos nacionales de investigación. Los reportes presentes, temporales y geoespaciales, han evidenciado que existen enlaces de la transmisión del Virus del Zika con el incremento de la prevalencia por microcefalia en Brasil. Dos análisis fueron conducidos. El primero, comparando el número de casos por microcefalia identificados a través de un anuncio del sistema de vigilancia durante enero 1 del 2015 y enero 7 del 2016, con la media del número de casos reportados por SINASC durante 2000-2014 en 19 jurisdicciones, y comparando la prevalencia por microcefalia en estados que ya ha sido confirmada la transmisión del Virus del Zika, con la prevalencia en estados sin confirmación de la transmisión del virus del Zika. El segundo análisis, examinando las ocurrencias de casos por microcefalia en los tres estados con el más alto reporte de prevalencia de recién nacidos con microcefalia, para la estimación del tiempo de embarazo cuando se dio la exposición al virus del Zika (Wanderson, K. et. al., 2016).

La media anual del número de casos de microcefalia en recién nacido reportado por el SINASC durante 2000-2014 estaba calculado y comparado con el número de casos ocurridos durante enero 1 de 2015 a enero 7 del 2016, e identificado a través del sistema de vigilancia por microcefalia. La prevalencia de nacimientos con microcefalia fue obtenida promediando el total del número de nacimientos vivos del SINASC en el 2009 al 2013 (Wanderson, K. et. al., 2016).

Para identificar la exposición potencial con el Virus del Zika durante el embarazo, tomando un promedio 38 semanas de gestación, los conteos semanales de casos de microcefalia reportados en el 2015 en los estados de Bahía, Paraíba y Pernambuco, que han tenido un incremento arriba de la media entre el 2000 al 2014 (Campos, G. et. al., 2015).

Un total de 574 casos de microcefalia han ocurrido durante enero 1 del 2015 a enero 7 del 2016, fueron identificadas y registradas en el sistema de vigilancia de microcefalia en 19 estados. Entre estas, 58.5% (336) fueron en mujeres. El promedio de la circunferencia de la cabeza era de 19 cm (SD = 1.4 cm). Durante 2000 al 2014, la media anual por el número de casos de microcefalia reportados en SINASC es de 157.3, y las regiones, oscilando por 13 en el Centro Oeste, por 65.2 en el Sudoeste (Tabla 2). Durante el 2015 al 2016, 12 estados han reportado casos de

microcefalia en exceso por 3 SDs encima del historial promedio (Figura 8) (Schuler-Faccini, L. et. al., 2016).

Tabla 8. Número de infantes con microcefalia. Promedio anual * durante el periodo 2000-2014 comparado con el 2015, prevalencia de microcefalia en 2015, y número de estados con reporte confirmado de transmisión del Virus de Zika, * por región 19 estados, Brasil, 2015 (Wanderson, K. et. al., 2016).

Región	2000 - 2014				2015			
	No. de estados	Promedio anual de número de casos	SD	Número de casos totales	SDs por arriba de la media	Promedio de número de nacimientos vivos	Prevalencia de Microcefalia en nacimientos ³	Numero de estados reportados confirmados para la transmisión del virus del Zika
Norte	2	14.1	4.7	11	-0.7	310,508	0.4	2
Noroeste	9	43.5	5.6	471	76.3	842,270	5.6	8
Sureste	3	65.2	6.8	58	-1.1	1,137,408	0.5	2
Sur	1	21.5	6.2	3	-3.0	376,599	0.1	0
Centro Oeste	4	13.0	5.1	31	3.5	226,500	1.4	3
Total	19	157.3	17.7	574	23.6	2,893,285	2.0	15

Abreviaciones:

SD = desviación estándar

* Se define como la cabeza con una circunferencia ≥ 3 por debajo de la media para la edad y el sexo.

x Confirmada por PCR-TR

³ Casos de microcefalia por 10,000 nacimientos vivos

Durante Enero 1 del 2015 y Enero 7 del 2016, la transmisión del Virus del Zika ha sido confirmada por medio de la Reacción en Cadena de la Polimerasa en Tiempo Real (RT-PCR) en 15 de los 19 estados incluidos en el análisis, entre estos 15 estados, en general la prevalencia de nacimientos con microcefalia es de 2.80 por 10,000 nacimientos vivos, comparados con 0.60 en los cuatro estados sin confirmación de la transmisión del virus del Zika. En general la prevalencia de nacimientos con microcefalia prevalece en los 12 estados reportados con casos de microcefalia >3 SDs encima del historial en el periodo 2000 – 2014, la media estaba en 4.61 por 10,000 nacimientos. Los dos estados con el más alto número de prevalencia es Pernambuco con 14.62 y Paraíba con 10.82 (Mlakar, J. et. al., 2016).



Figura 12. Casos reportados de microcefalia en Brasil 2000-2016. Ubicaciones de nueve estados con casos reportados de microcefalia en 2015 de más de 3 desviaciones estándar y los tres estados que exceden 20 desviaciones estándar por encima de la media del número de casos reportados anualmente durante el 2000-2014-Brasil, 1 de enero de 2015-7 de enero de 2016 (Wanderson, K. et. al., 2016).

Durante las semanas 18 a 39 de la epidemiología, correspondiente a mediados de mayo y principios de octubre del 2015, Pernambuco reporto de 0 a 4 casos de microcefalia por semana (figura 13). El número de casos llegó a la punta por 27 casos por semana, durante la semana 46 de la epidemiología a mitad de noviembre. Un brote por una enfermedad clínica, en donde reportan erupción en la piel, es compatible con la enfermedad del Virus del Zika, estos casos se han reportado en Pernambuco en diciembre 2014, los cuales se han confirmado que efectivamente es enfermedad por Virus del Zika en la semana 20 de la epidemiología del 2015. (Schuler-Faccini, L. et. al., 2016).

Los estados de Paraíba y Bahía han reportado un incremento abrupto en el número de recién nacidos con microcefalia en las semanas 45 y 47 de la epidemiología, y ambos estados han reportado ocurrencias similares de brote de erupciones en la piel clínicamente compatible con el virus del Zika por infección durante mayo 2015 (figura 13). En los estados de Bahía y Paraíba, los casos reportados de microcefalia en recién nacidos durante la semana 42 de la epidemiología en 2015 (Zanluca, C. et. al., 2015).

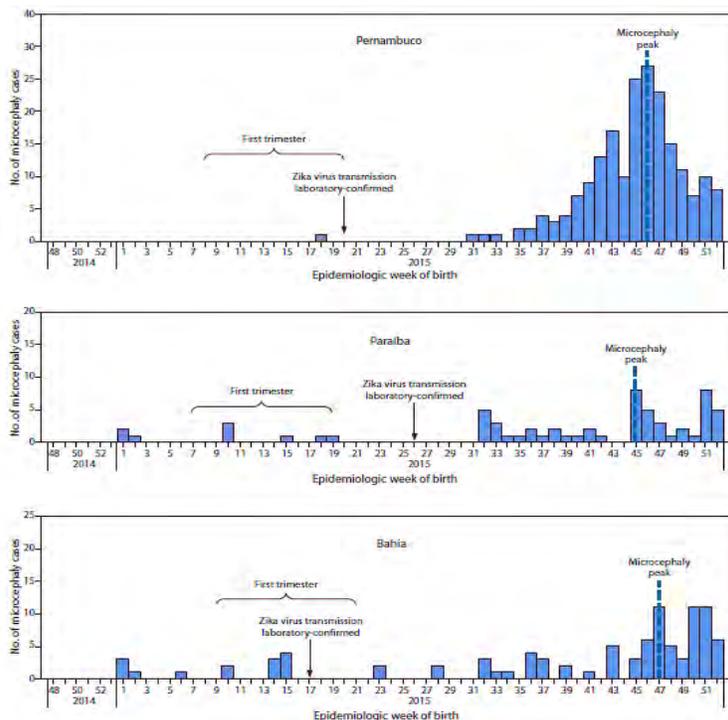


Figura 13 Casos de microcefalia en recién nacidos por la transmisión del Virus Zika confirmada por el laboratorio en los estados de Pernambuco, Paraíba y Bahía, Brasil, 2015 (Wanderson, K. et. al., 2016).

En México, la Dirección General de Epidemiología (DGE) ha desarrollado un algoritmo para el diagnóstico de ZIKV, mientras que las muestras de sangre como “caso probable” han sido analizadas en el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica (INDRE) y Laboratorios de Salud Pública del Estado (Dirección General de Epidemiología, 2016). Se registraron un total de 84 casos confirmados de ZIKV por PCR entre octubre de 2015 y de enero de 2016 en México (Fig. 13). El número de casos semanales en el periodo octubre-diciembre de 2015 se mantuvo relativamente constante. Del total de casos, 53 corresponde a mujeres, 6 de ellas (11% de las mujeres) estaban embarazadas, y 31 hombres. La edad de los pacientes confirmados es variable, desde 8 años a 90 años, con una media global de 35.4 años (SD = 13.9). Los síntomas clínicos más frecuentes fueron fiebre, poliartralgia, exantema, dolor de cabeza, conjuntivitis, mialgia, picazón y escalofríos o temblores Tabla 3 (Jimenez, M. et. al., 2016).

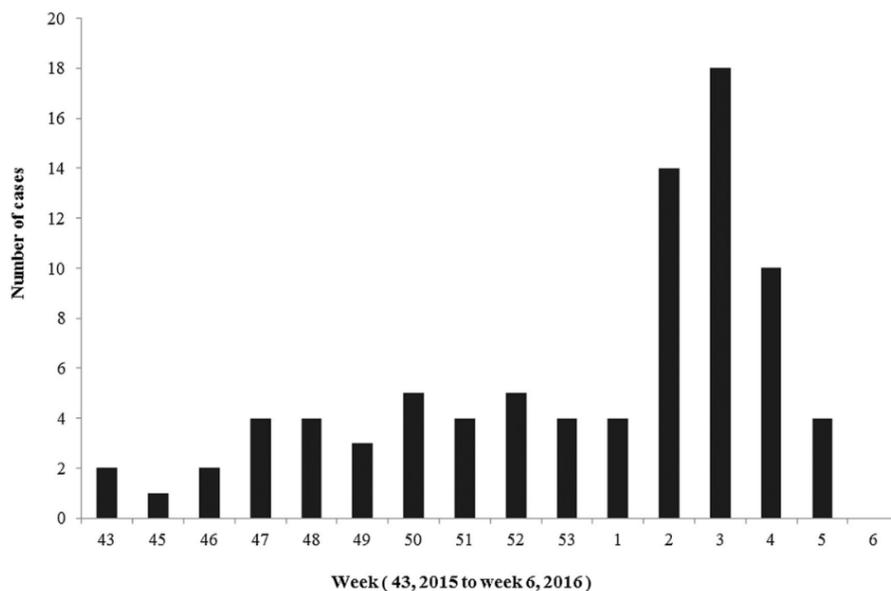


Figura 14. Casos confirmados de ZIKV en México por semana epidemiológica. (Haque, U. et. al., 2016).

Tabla 9. Reporte de síntomas de los pacientes confirmados con Virus ZIKA en México para la muestra total y sexo. (Haque, U. et. al., 2016).

Síntomas	Categorías	Total (N=84) Casos (%)	Mujeres (N=53) Casos (%)	Hombres (N=31) Casos (%)	Valor-P ^a
Fiebre		81 (96.4)	50 (94.3)	31 (100)	0.29 (F)
Poliartralgia	Leve-moderada	59 (70.2)	40 (75.5)	19 (61.3)	0.17
	Severa	19 (22.6)	15 (28.3)	4 (12.9)	0.17 (F)
	Cualquier (Bajo-severa)	67 (79.8)	46 (86.8)	21 (67.7)	0.03
Dolor	Dolor muscular	43 (51.2)	31 (58.5)	12 (38.7)	0.08
	Dolor en la espalda	14 (16.7)	10 (18.9)	4 (12.9)	0.47
	Dolor abdominal	16 (19.0)	10 (18.9)	6 (19.4)	0.95
	Cualquier (muscular-abdominal)	55 (65.5)	35 (66.0)	20 (64.5)	0.88
Exantema (erupción)		77 (91.7)	48 (90.6)	29 (93.5)	1.00 (F)
Dolor de cabeza		75 (89.3)	46 (86.8)	29 (93.5)	0.47 (F)
Conjuntivitis		71 (84.5)	44 (83.0)	27 (87.1)	0.75 (F)
Mialgia		69 (82.1)	43 (81.1)	26 (83.9)	0.75
Picazón		65 (77.4)	44 (83.0)	21 (67.7)	0.10
Artritis		17 (20.2)	12 (22.6)	5 (16.1)	0.47
Enfermedad Escalofríos o temblores		26 (31.0)	18 (34.0)	8 (25.8)	0.43
		55 (65.5)	34 (64.2)	21 (67.7)	0.73
Fotofobia		34 (4.5)	23 (43.4)	11 (35.5)	0.47
Diarrea		14 (16.7)	8 (15.1)	6 (19.4)	0.61
Congestión nasal		13 (15.5)	11 (20.8)	2 (6.5)	0.11 (F)
Tos		16 (19.0)	12 (22.6)	4 (12.9)	0.27
Faringitis		16 (19.0)	12 (22.6)	4 (12.9)	0.27
Otros^a		7 (8.3)	7 (13.2)	0 (0.0)	0.04 (F)

^a Incluyendo vómito y sangrado
^b Valor-P, ya sea basado en la prueba exacta de Fisher o la prueba de Chi-cuadrada de Pearson (Prueba exacta de Fisher=F).

Ya que se han reportado un número mayor de casos en Chiapas, un estado que limita con Guatemala se ha realizado una comparación de los síntomas entre el estado de Chiapas frente a otros estados (combinado) (Tabla. 4) en donde se observan diferencias significativas sólo para exantema y conjuntivitis, los pacientes de Chiapas mostraron una mayor prevalencia en éstos dos síntomas (Haque, U. et. al., 2016).

Tabla 10. Reporte de síntomas de los pacientes confirmados con Virus ZIKA en México para la muestra total y sexo. (Haque, U. et. al., 2016).

Síntomas	Categorías	Total (N=84) Casos (%)	Chiapas (N=45) Casos (%)	Otros (N=39) Casos (%)	Valor-P*
Fiebre		81 (96.4)	44 (97.8)	37 (94.9)	0.59 (F)
Poliartralgia	Leve-moderada	59 (70.2)	30 (66.7)	29 (74.4)	0.44
	Severa	19 (22.6)	10 (22.2)	9 (23.1)	0.92
	Cualquier (Bajo-severa)	67 (79.8)	34 (75.6)	33 (84.6)	0.30
Dolor	Dolor muscular	43 (51.2)	19 (42.2)	24 (61.5)	0.07
	Dolor en la espalda	14 (16.7)	6 (13.3)	8 (20.5)	0.37
	Dolor abdominal	16 (19.0)	9 (20.0)	7 (17.9)	0.81
	Cualquier (muscular-abdominal)	55 (65.5)	27 (60.0)	28 (71.8)	0.25
Exantema (erupción)		77 (91.7)	44 (97.8)	33 (84.6)	0.04 (F)
Dolor de cabeza		75 (89.3)	39 (86.7)	36 (92.3)	0.49 (F)
Conjuntivitis		71 (84.5)	42 (93.3)	29 (74.4)	0.01
Mialgia		69 (82.1)	38 (84.4)	31 (79.5)	0.55
Picazón		65 (77.4)	37 (82.2)	28 (71.8)	0.25
Artritis		17 (20.2)	10 (22.2)	7 (17.9)	0.62
Enfermedad		26 (31.0)	13 (28.9)	13 (33.3)	0.66
Escalofríos o temblores		55 (65.5)	27 (60.0)	28 (71.8)	0.25
Fotofobia		34 (4.5)	17 (37.8)	17 (43.6)	0.58
Diarrea		14 (16.7)	6 (13.3)	8 (20.5)	0.37
Congestión nasal		13 (15.5)	8 (17.8)	5 (12.8)	0.53
Tos		16 (19.0)	9 (17.8)	7 (17.9)	0.81
Faringitis		16 (19.0)	8 (17.8)	8 (20.5)	0.75
Otros^a		7 (8.3)	4 (8.9)	3 (7.7)	1.00 (F)

^a Incluyendo vómito y sangrado
* Valor-P, ya sea basado en la prueba exacta de Fisher o la prueba de Chi-cuadrada de Pearson (Prueba exacta de Fisher=F).

Las anomalías congénitas, incluyendo la microcefalia, tiene una compleja etiología así como multifactorial, y puede ser causado por infección durante el embarazo como bien es el trastorno microsomal, exposición de toxinas ambientales, enfermedades metabólicas. La relación entre el brote de la enfermedad del Virus del Zika y el incremento en reportes de prevalencia por microcefalia en Brasil, sugiere una relación entre estos dos eventos epidemiológicos (Birth defects surveillance: a manual for programme managers, 2016).

La hipótesis se fortalece por reciente evidencia virológica. En Noviembre 17 del 2015, el Laboratorio del Instituto Oswaldo Cruz en Rio de Janeiro, Brasil, reportó la detección de RNA del Virus del Zika por medio de RT-PCR en muestras de líquido amniótico recolectado de dos mujeres embarazadas en el estado de Paraíba cuyos fetos fueron encontrados que tenían microcefalia y calcificación cerebral por el ultrasonido fetal, y reportados por síntomas compatibles con la enfermedad del Virus del Zika en la semana 18 y 19 de gestación (Agência Fiocruz de Notícias, 2016). En Noviembre 18 del 2015, el Instituto Evandro Chagas en Pará, Brasil, reportó RNA del Virus del Zika identificado en sangre y muestras tisulares, recolectadas de un recién nacido con microcefalia que murió poco después del nacimiento. En adición, en

Enero 12 del 2016, MoH reportó RT-PCR confirmados por infección del Virus del Zika en dos recién nacidos muertos con microcefalia y malformación en el sistema nervioso, los cuales murieron durante las primeras horas de vida, han sido determinadas para investigación en la Universidad Federal de Rio Grande del Norte en Natal, Brasil, en colaboración con CDC (Instituto Evandro Chagas, 2016).

El repentino y marcado incremento en la prevalencia de nacimientos con microcefalia en múltiples estados en Brasil temporalmente asociados con la transmisión por Virus del Zika ha provisto evidencia adicional en infecciones durante el primer trimestre de embarazo; el Virus del Zika ha tenido asociación con infecciones congénitas, y ha sido recuperado en tejido neural. Esta es una necesidad para investigación adicional para la confirmación con el vínculo entre la infección por Virus del Zika y la Microcefalia (Mlakar, J. et. al., 2016).

Hasta el 28 de febrero de 2016, han sido reportados 8 casos de la infección ZIKV en la China continental, además de Japón. Por otra parte, ZIKV ha prevalecido en el sudeste de Asia desde hace mucho tiempo y se puede estar dando una expansión geográfica dentro del linaje asiático (Liu, S. y Zhang, B., 2016).

10. TRANSMISIÓN

Tabla 11. Posibles rutas de transmisión de ZIKA, no transmitidas por vectores. (Chan, J. et. al., 2016).

Rutas de transmisión	de	Descubrimiento	Medidas específicas de control
Transfusión de sangre		2.8% (42/1505) de los donantes asintomáticos en la Polinesia Francesa (21 noviembre 2013-17 febrero 2014) con pruebas positivas para ZIKV por RT-PCR.	<p>Áreas endémicas/epidémicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ensayo de ácidos nucleicos universal de los donantes de sangre. Interrupción temporal de la donación de sangre (importación de productos sanguíneos de regiones no endémicas). <p>Zonas no endémicas/epidémicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> Cuestionario previo a la donación para identificar a los donantes con antecedentes de viaje a áreas endémicas/epidémicas. Aplazamiento para donantes de sangre que han viajado a áreas endémicas dentro de los 14 días anteriores. Auto informe de los síntomas después de la donación de sangre (11/14 donantes desarrollaron síntomas después de 3-10 días de la donación de sangre, siendo ZIKV-RT-PCR positivos).
Semen		ZIKV ha sido aislado por RT-PCR y cultivo celular (células Vero) para los pacientes de la Polinesia Francesa (Tahití) que presentaron hematospérma. Científicos en América adquirieron la infección de ZIKV en Senegal y desarrollaron prostatitis y hematospérma. Después del regreso a Estados Unidos, su esposa (nunca viajó a África y Asia) desarrollaron síntomas y evidencias serológica de infección de ZIKV después de tener relaciones sexuales con el paciente. La carga viral en el semen (107 copias/mL) puede ser más alta que en la orina (103 copias/mL) y muestras de suero (no detectables) y puede durar 62 días.	<p>Áreas endémicas/epidémicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> Usar métodos de barrera a menos que se trate de concebir. <p>Zonas no endémicas/epidémicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> Las personas que regresan de zonas endémicas/epidémicas deben utilizar métodos de barrera.
Perinatal/Transplacentaria		Se han tenido 2 casos de transmisión perinatal reportados en la Polinesia Francesa. La transmisión preliminar epidemiológica y virológica apoyan la evidencia transplacentaria de ZIKA que conduce a la microcefalia y otras anomalías congénitas.	<p>Áreas endémicas/epidemiológicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> Evitar las picaduras de mosquito. La evaluación por ultrasonido para la detección oportuna de complicaciones intrauterinas. Algunas autoridades recomiendan a las mujeres para retrasar el embarazo por lo menos 6 a 12 meses. <p>Zonas no endémicas/epidémicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> Evitar o aplazar el viaje a áreas endémicas/epidémicas. Evitar las picaduras de mosquitos.
Amamantamiento		Muestras de leche materna de mujeres infectadas fueron inoculadas en células Vero dando positivo para el RNA viral mediante RT-PCR, pero las partículas de replicación del virus no se detectaron.	Aplazar la lactancia materna en madres infectadas hasta la desaparición del virus en la leche materna y los fluidos corporales (sangre, orina y saliva).
Saliva		Ha sido detectado RNA viral en saliva de pacientes infectados, pero se desconoce si las partículas de virus de replicación pueden ser detectados.	Evitar la exposición a la saliva de los pacientes infectados hasta la desaparición del virus.
Mordedura de monos		Sospecha de transmisión después de una mordedura de mono.	Evitar contactos con animales infectados.
Otros (reportes por otros flavivirus)		Mucocutáneos: DENV y WNV. Hemodíalisis: WNV Trasplante de órganos (trasplante de células Hematopoyéticas y trasplante de órganos): DENV y WNV.	Evitar la exposición con pacientes infectados, mucocutánea, de sangre y fluidos corporales. Cuestionarios para identificar a los pacientes con antecedentes de viajes a áreas endémicas. Pruebas virológicas +/- uso de máquina de hemodíalisis separada. Los órganos donados, especialmente los riñones de los individuos con antecedentes de viaje a áreas afectadas deben de ser probados para el ZIKV, ya que el virus puede persistir en el tracto genitourinario.

El virus de Zika se propaga primordialmente a las personas a través de la picadura de un mosquito hembra infectado del género *Aedes*, y sobre todo de *Aedes aegypti* en las regiones tropicales (OMS., 2016).

CICLO DE TRANSMISIÓN

El dengue, el chikungunya y el zika son transmitidos por el mosquito aedes aegypti y la forma en que lo pasan a los seres humanos es la misma.



PRIMERA SEMANA SEGUNDA SEMANA

● Mosquito pone huevos en una acumulación de agua limpia.

● Nacen entre 200 y 500 mosquitos que buscan chupar sangre.

● Mosquitos pican a personas que tienen el virus.

TERCERA SEMANA

● El virus pasa del intestino de los mosquitos a su saliva.
● Al picar a una persona, el mosquito le pasa el virus.

CUARTA SEMANA

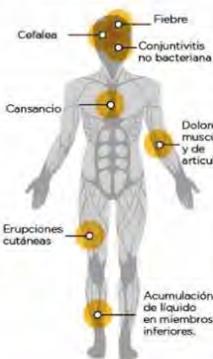
● La persona picada por el mosquito que portaba el virus comienza a presentar síntomas.

QUINTA SEMANA

● La persona ha producido anticuerpos y el virus que porta ya no es transmisible.

ZIKA

Síntomas comunes



Menos frecuentes:

dolor detrás de los globos oculares, vómito, diarrea y dolor abdominal.

Periodo de incubación: 3-12 días después de la picadura de un mosquito infectado.

Duración:

4 a 7 días. La infección puede presentarse de forma asintomática o clínica moderada. Los síntomas desaparecen por sí solos, sin ningún tratamiento.

Cabe aclarar que el aedes aegypti puede trasladarse hasta 100 metros a la redonda

FUENTE: Leonel Argüello, epidemiólogo / OPS.

DENGUE

Síntomas comunes



Periodo de incubación:

4 a 10 días después de la picadura de un mosquito infectado.

Duración:

2 a 7 días

Fase grave:

Es potencialmente mortal. Los signos que advierten complicación se presentan entre 3 y 7 días después de los primeros síntomas y se acompañan de un descenso de la temperatura corporal (menos de 38 °C), acompañado de dolor abdominal intenso, vómitos persistentes, respiración acelerada, hemorragias en las encías, fatiga, inquietud y presencia de sangre en el vómito. Las siguientes 24 a 48 horas de la etapa crítica pueden ser letales.

CHIKUNGUNYA

Síntomas comunes



Otros efectos:

Los dolores articulares suelen ser muy debilitantes, pero generalmente desaparecen en pocos días. La mayoría de los pacientes se recuperan completamente, pero en algunos casos los dolores articulares pueden durar varios meses, o incluso años. Las complicaciones graves no son frecuentes, pero en personas mayores la enfermedad puede contribuir a la muerte.

Figura 15. Ciclo de transmisión de flavivirus por picadura de mosquito. (<http://www.elnuevodiario.com.ni/infografia/3317/>).

El Zika ha sido aislado en la sangre de los infectados, por lo cual puede ser transmitido a través de la donación de sangre, siendo el mecanismo de transmisión menos frecuente. La transmisión perinatal también ha sido reportada (Dick, G. et. al., 1952). El Zika también se ha aislado en semen, por lo cual es posible el contagio por transmisión sexual. Así como el Virus también se ha encontrado en saliva y orina, mas no se han encontrado datos de transmisión por aerosoles y lactancia (Musso, D. et. al., 2014).

A principios de 2016, en Estados Unidos, se documentó la transmisión sexual de la infección por ZIKV, mujeres que contrajeron la enfermedad, no tenían antecedentes de viajes a zonas infectadas, sin embargo sus compañeros habían viajado a zonas endémicas, lo que sugiere una enfermedad de transmisión sexual (Tavernise, S., 2016).

11. SIGNOS Y SÍNTOMAS

La infección se caracteriza por la aparición brusca de fiebre, erupciones cutáneas, conjuntivitis, dolores musculares y articulares, malestar y cefaleas suelen durar entre 2 y 7 días. En algunos casos existe edema en las extremidades, dolor retro-orbital, iridociclitis, vértigo, lífadenopatía inguinal y axilar. El virus puede propagarse a la sangre-cerebro y la barrera ocular, causando síntomas clínicos oculares (Fontes, M., 2016).

Durante los grandes brotes que se han producido en la Polinesia francesa en 2013 y el Brasil en 2015, las autoridades sanitarias nacionales notificaron potenciales complicaciones neurológicas y autoinmunes de la enfermedad por el virus de Zika. Los organismos que están investigando estos brotes están encontrando pruebas cada vez más numerosas de una relación entre el virus de Zika y la microcefalia (OMS., 2016).

12. DIAGNÓSTICO

La infección por el virus de Zika puede sospecharse a partir de los síntomas y los antecedentes recientes, además que leucopenia y trombocitopenia han sido reportados en la mayoría de los casos. La información clínica, el destino de los viajes realizados y las actividades deben de ser

evaluados junto a los resultados de laboratorio. Sin embargo, su confirmación requiere pruebas de laboratorio para detectar la presencia de RNA del virus en la sangre u otras muestras biológicas, como la orina o saliva (Demir, T. y Kilic, S., 2016).

El diagnóstico puede realizarse por medio de test moleculares y serológicos, incluyendo la Reacción en Cadena de Polimerasa de Transcripción Reversa (RT-PCR) por RNA del Virus del Zika, e Inmunoglobulina (IgM), ELISA (Ensayo por Inmunoabsorción Ligado a Enzimas) y Prueba de Neutralización por Reducción de Placas (PRNT) por anticuerpos del Virus Zika (Staples, J. et. al., 2016).

12.1. PRUEBAS SEROLÓGICAS

Las pruebas de detección directa y pruebas de diagnóstico por anticuerpos (IgM y la prueba de neutralización por reducción de placas PRNT), así como el aislamiento del virus, pueden realizarse en el suero y líquido cefalorraquídeo. El aislamiento del virus requiere un laboratorio de Nivel 3, situación que requiere mucho tiempo, en cambio, los métodos serológicos son de uso rutinario, similar con otras enfermedades por *Arbovirus* (Tognarelli, J. et. al., 2014). Aunque la respuesta específica de IgM y los anticuerpos neutralizantes se desarrollan hacia el final de la primera semana de la enfermedad, también se ha informado de la detección de anticuerpos por ELISA en el tercer día de la infección. Debe de tenerse en cuenta que la IgM no es específica para el ZIKV, y que ésta sea positiva podría ser resultado de a) reacción cruzada con el Dengue, JEV, Virus del Nilo Occidental, b) falsos positivos debido a la vacuna contra la Fiebre Amarilla y c) infección aguda de los Flavivirus (Gibbons, L. et. al., 2012). Por su parte, la PRNT, los cuerpos neutralizantes se pueden observar en las infecciones por flavivirus recientes y la reacción cruzada se puede observar por el Virus de la Fiebre Amarilla y la vacuna de JEV. En tal caso, la infección ZIKV se confirma por la presencia de anticuerpos neutralizantes mayores a cuatro o más del título al Virus Dengue, los valores menores a cuatro son considerados como resultados de la prueba limítrofe y se deben realizar repetidas pruebas después de 2 semanas (Hayes, E., 2009).

12.2. PRUEBAS MOLECULARES

Las pruebas moleculares sugiere la detección de RNA viral en el suero después de la primera semana de los síntomas. La viremia generalmente dura unos pocos días, pero a veces puede prolongarse a 10 días. Como la detección de virus por RT-PCR en la sangre es difícil debido a la corta duración de la viremia, la orina es una muestra valiosa para la detección de virus por RT-PCR con la ventaja de que la excreción del virus dura hasta 3 semanas después del desarrollo de los síntomas (Castilla, E. et. al., 2010). Se ha informado que el virus podría ser detectado por periodos más largos en el líquido seminal en comparación con la sangre, ya que existen casos en los que el virus se ha identificado en los días 27 y 62 después del inicio de los síntomas positivos de ZIKV. Ácido nucleico viral también ha sido aislado de la saliva, en tales casos, se utiliza un hisopo de algodón seco para el muestreo (Gourinat, A. et. al., 2015).

12.3. DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN CONGÉNITA

El virus puede ser detectado por TR-PCR a partir de líquido amniótico, líquido cefalorraquídeo fetal, sangre del cordón umbilical, sangre del recién nacido en el segundo día de nacimiento, así como de la placenta. El virus no sería detectado por RT-PCR si el periodo de viremia se ha acabado para el recién nacido que está expuesto al virus durante el embarazo. Por lo tanto se recomienda llevar a cabo la detección de IgM del ZIKV con ELISA en la sangre de lactantes y muestras de líquido cefalorraquídeo, así como muestras sanguíneas maternas (Beasley, D., 2005). Los anticuerpos IgM del virus del Dengue también deben de ser detectados en los casos de ZIKV sospechosos, ya que pueden existir falsos positivos por reacción cruzada con otros flavivirus. La PRNT se debe realizar en la confirmación de las pruebas serológicas positivas y determinación de anticuerpos neutralizantes específicos contra ZIKV (Wong, P. et. al., 2013).

Se ha informado que el virus no se detectó en las muestras de sangre y orina materna de los fetos con microcefalia, pero en el líquido amniótico se ha identificado en un 97-100% de similitud genómica con la cepa de la Polinesia Francesa (Calvet, G. et. al., 2016).

13. TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

No hay ningún agente antiviral específico para tratar la infección. No se recomienda los antiinflamatorios no esteroideos y aspirina, ya que pueden aumentar el sangrado. Aunque los casos clínicos progresan ligeramente, los pacientes también deben de ser controlados contra el riesgo de la coagulopatía y el desarrollo de insuficiencia orgánica múltiple (Demir, T. y Kilic, S., 2016).

La prevención contra las picaduras del mosquito se puede llevar a cabo usando ropa con manga larga y pantalones, usar mosquiteros en la cama y siempre que salgan cubrir la piel con repelente de mosquitos, el Etilo Butilacetilaminopropano (EBAAP), es altamente recomendado para niños menores de 2 años de edad; el N-N dietil-meta-toluamida (DEET) no es recomendable para niños menores de 3 meses, pero se ha informado que puede utilizarse por mujeres embarazadas hasta en una concentración del 50%; la Icaridina es la mejor opción para adultos y mujeres embarazadas, se debe tener en cuenta que solamente brindan protección durante 10 horas (Scully y Robinson., 2016).

En áreas afectadas por el Zika, los gobiernos locales han tenido que rociar insecticidas en jardines. Aunque el uso de insecticidas es exitoso para contrarrestar varios parásitos agrícolas, la técnica no tiene el mismo efecto contra los mosquitos. Las investigaciones tienen el propósito de transformar la información genética de los mosquitos, la cual hará que ya no sean hospedadores apropiados para patógenos, sin embargo no se han probado mosquitos con esta nueva tecnología en el campo (Wikan, N. et. al., 2015).

13.1. VACUNAS

Un grupo de compañías e institutos han empezado a trabajar en la Vacuna contra el Zika (Tabla 6). El Instituto Butantan en Brasil tiene como objetivo desarrollar la vacuna en tiempo record y el Instituto Nacional de Estados Unidos de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID) en enero realizó un llamado para la comunidad de científicos en investigación del Zika. El presidente de los Estados Unidos, Barack Obama, en febrero, planteó una inversión por 1.8 billones de dólares en una fundación de emergencia para el desarrollo de la vacuna, así como para el control y educación pública del mosquito (Ayres, C., 2016).

Tabla 12. Institutos y Compañías seleccionadas, para iniciar la búsqueda de la Vacuna contra el Zika (Waltz., 2016).

Compañía	Descripción de modalidad terapéutica	Estado
Sanofi Pasteur (León, Francia)	Pretende impulsar la vacuna ChimeriVax, vacuna recombinante construida con el virus envuelto atenuado de la fiebre amarilla, en genes que se expresaran por el Virus, con métodos de otras vacunas	Desarrollo aun no iniciado por el comienzo de ensayos clínicos
Instituto Butantan (São Paulo, Brasil)	Dos vacunas candidatas: vacuna inactivada: en desarrollo por el Instituto Butantan y vacuna atenuada en asociación con el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos.	Crecimiento del Virus del Zika
NIAID	Vacuna basada en DNA enfocado al Virus del Oeste del Nilo y vacuna atenuada enfocada al Virus del Dengue	Preclínica
Farmacéuticas (Plymouth Meeting, Pensilvania) & GeneOne Life Science (Seúl, Korea del Sur)	Vacuna de DNA codificada por la superficie y/o proteínas de la cápside	Ingreso en estudios preclínicos en 4Q 2015 Fase 1 clínica iniciada planeada en 4Q 2016
Biotecnología Hawái (Honolulu, Hawái)	Subunidades proteicas virales recombinantes resultado en vacunas no replicante	Preclínica
Protein Sciences Corporation (Meriden, Connecticut)	Proteína recombinante	Espera de iniciación de estudios clínicos en humanos dentro de los siguientes dos meses
Instituto Jenner (Oxford, Reino Unido)	Subunidad de vacuna que consiste en la recombinación no replicante en simios, codificación de adenovirus en las proteínas de superficie del Virus del Zika	Planificación para estudios preclínicos internos en Abril 2016
NewLink Genetics (Ames, Iowa)	Sin vida, sin replicación, vacuna de partículas de virus intactos	No divulgada
Bharat Biotech (Hyderabad, India)	Dos candidatos: una vacuna inactivada y la otra usando antígenos de superficie recombinantes del el virus	Estudios preclínicos en animales
PaxVax	Varios Virus como candidatos para la vacuna	Preparado para estudios preclínicos en animales

Debido a que las vacunas se producen en muchos años y a través de ensayos clínicos, se pueden retomar algunos conocimientos adquiridos para el trabajo con vacunas de otros Flavivirus tal como el Dengue, la Fiebre Amarilla y el virus del Occidente del Nilo, sin embargo se sabe muy poco acerca del Zika y no se sabe si la vacuna requiere alguna tecnología especial (Demir, T. y Kilic, S., 2016).

13.2. MOSQUITOS TRANSGÉNICOS

En enero de 2016 Brasil se convirtió en el primer lugar en autorizar el programa de crecimiento de mosquitos transgénicos para su liberación en el medio ambiente, como una medida de salud contra el brote del virus del Zika. La ciudad de Piracicaba en Brasil fue el punto para el trabajo de colaboración con la base Oxitec de Reino Unido para la liberación de un mosquito transgénico *Aedes aegypti*, en el Parque Maltón. (Faria, N. et. al., 2016).



Figura 16. *Aedes aegypti* machos genéticamente modificados por Oxitec, liberados en Piracicaba, Brasil (Waltz, E., 2016).

Estados Unidos y China han intentado usar mosquitos esterilizados, introduciendo *Wolbachia pipienyis*, una bacteria que hace del mosquito un discípulo de crianza. El apareamiento de machos con hembras salvajes en el laboratorio de crianza, da como resultado, huevos sin cromosomas paternos. En Lexington, Kentucky, tienen un campo de investigación de parejas de mosquitos *Aedes albopictus*, la compañía está en espera de aprobación por la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos (EPA). En 2015 en Guangzhou, China, desarrolló una tecnología parecida (Kindhauser, M. et. al., 2016).

Oxitec tiene pensada la modificación genética del mosquito (GM). El mosquito transgénico *Aedes aegypti* OX513A, lleva un gen codificado activado por tetraciclina, un represor de la transcripción tTA, una proteína cuyo alto nivel de expresión deteriora el desarrollo celular. El crecimiento de las larvas de mosquito en presencia de tetraciclina permite el crecimiento de lotes de mosquitos transgénicos, mientras que en la ausencia del antibiótico, las larvas mueren; durante el crecimiento de la pupa, los machos son separados y ordenados, siendo liberados en el ambiente, cuando estos se aparean con hembras silvestres resulta una patogenicidad la cual muere

después de alcanzar la etapa reproductiva. Oxitec demostró que el mosquito OX513A reduce el mosquito salvaje de un 80 a 90% en el campo de ensayo en Panamá, las Islas Caimán y Janeiro, en Brasil. En 2014 la compañía recibió la aprobación por la Comisión Nacional Técnica de Bioseguridad de Brasil (CTNMio) para la comercialización del mosquito GM. La ciudad de Piracicaba en el Estado de São Paulo, se ha asociado con Oxitec en Abril del 2015, reduciendo en un 85% el número de larvas en comparación a áreas sin tratar (Waltz., 2016).

Oxitec es tecnología presente con algunas incógnitas. Esto es poco claro el costo beneficio debido una larga transportación a un gran número de mosquitos para cada destino, es un obstáculo más de logística y gastos considerables. Al parecer es lógico que la reducción del vector haría decrecer la enfermedad, pero otros factores están involucrados, si las personas no hacen inmunidad hacia el virus, puedes tener muy pocos mosquitos y tener un brote (Waltz., 2016).

14. SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ (GBS)

El virus del Zika, puede favorecer un trastorno neurológico grave, el Síndrome de Guillain-Barré, enfermedad poco frecuente en la que el sistema inmunitario daña las neuronas y causa debilidad muscular en piernas y brazos y a veces parálisis (CDC., 2016).

Respecto al Síndrome de Guillain-Barré, en Brasil, Colombia, El Salvador, Suriname y Venezuela tienen un aumento en los reportes. Brasil reporto 1,708 casos en 2015 y 1,439 casos en 2014, representando un aumento del 19%. Colombia, que normalmente tiene 242 casos anuales, tiene ya reportados 86 casos en la primera semana del 2016, y a finales de enero del 2016. Se ha reportado que Colombia es el primer país en muertes por Zika según el Instituto Nacional de Salud (The guardian, 2016).

14.1. SÍNTOMAS

Los síntomas incluyen debilidad en los brazos y en las piernas que normalmente es el mismo en ambos lados del cuerpo. En algunos casos, los músculos del rostro que controlan el movimiento de los ojos o la acción de tragar también pueden debilitarse. En los casos más graves, ésta debilidad muscular puede afectar la respiración, y a veces las personas necesitan de un tubo respiratorio que les ayude a respirar (CDC., 2016).

Estos síntomas pueden durar algunas semanas o varios meses. Si bien la mayoría de las personas se recuperan del Síndrome, algunas manifiestan daños permanentes y 1 de 20 casos terminan en la muerte (CDC., 2016).

15. MICROCEFALIA

La microcefalia es una malformación neonatal que se define como una cabeza de tamaño mucho más pequeña en comparación con otros bebés de la misma edad y sexo, si esto se combina con un mal crecimiento del cerebro, los bebés con microcefalia pueden tener discapacidades en su desarrollo. La presentación clínica de la microcefalia, puede ir de leve a grave. No hay pruebas específicas para determinar si un bebé va a nacer con microcefalia, pero la ecografía en el tercer trimestre del embarazo a veces puede identificar el problema (CIDRAP, 2016).

Desde la identificación del Virus de Zika en el estado de Pernambuco Brasil a principios de 2015, un aumento en el número de niños con microcefalia en Brasil se observó por primera vez en septiembre de 2015, un año después del reconocimiento de la transmisión del Virus de Zika en el país; teniendo un seguimiento por un la similitud ocurrida en la Polinesia Francesa, por el brote en 2013 y 2014 (Rasmussen, S. et. al., 2016). El 17 de noviembre de 2015, el Ministerio de Salud de Brasil informó de la presencia de RNA de ZIKV en muestras de líquido amniótico tomado de dos mujeres embarazadas en el estado de Paraíba, cuyo feto mostro microcefalia, las dos madres tenían síntomas compatibles con la enfermedad ZIKV en la semanas 18 y 19 de gestación, en la semana 20 la ecografía reveló calcificación en los cerebros de los fetos y en la semana 28 es confirmado el diagnóstico de microcefalia; sin embargo las muestras de suero y orina de las madres fueron negativas para la detección genómica de ZIKV, pero la amniocentesis

fue positiva para ambos casos con una carga viral de 10,000 veces más alto que lo encontrado en la sangre de adultos con infección aguda y exantema (Liuzzi, G. et. al., 2016).

A Principios de 2016, la tasa de incidencia de la microcefalia se ha incremento 20 veces, llegando a 99.7 casos por cada 100,000 recién nacidos, de los cuales, 76 fueron decesos. La posible asociación del Zika con la microcefalia es controversial, ya que jamás se ha demostrado que los flavivirus causen defectos de nacimiento en seres humanos por lo que las investigaciones en Brasil y Colombia están en proceso; además que no existen informes de problemas durante el embarazo o durante el parto en el brote anterior en las Islas del Pacifico (Fernández, I. et. al., 2016).



Figura 17. Recién nacido con Microcefalia. (Vogel, G., 2016).

En Brasil, mientras el número de casos anuales de microcefalia fueron consistentes por debajo de 200 hasta antes de 2015, entre la mitad del 2015 y el 30 de enero de 2016, 4,783 casos de sospecha de microcefalia fueron reportados, de los cuales 404 casos (36.2%) se confirmaron

como microcefalia, y en 17 de éstos casos identificados con virus del Zika, mientras los otros están en proceso de investigación (OMS, 2016).

Además de la asociación con infección por ZIKV, se han asociado otras causas a la microcefalia, sugiriendo la exposición a varios teratógenos durante las primeras semanas de embarazo, incluyendo toxinas, drogas, alcohol, vacunas e infecciones que pueden incluir el Síndrome de STORCH (Sífilis, Toxoplasmosis, Rubeola, Citomegalovirus y Virus del Herpes) y la posibilidad de una coinfección por otros agentes semejantes al Dengue y Chikungunya (Soares, S. et. al., 2016).

15.1. EXPOSICIÓN A TERATÓGENOS COMO CAUSA DE MICROCEFALIA

Se han utilizado dos enfoques dirigidos a la identificación de teratógenos que pueden provocar microcefalia en embriones. Primero, la identificación a una exposición de compuestos que inducen defectos y segundo, haciendo uso de los datos epidemiológicos para confirmar una asociación. Muchos teratógenos se identificaron por medio de la exposición a virus, como ejemplo el Virus de la Rubéola, que se identificó después de que un oftalmólogo señalara que los bebés cuyas madres habían tenido la enfermedad durante el embarazo, se ocasionaba cataratas en los bebés; y el uso excesivo de alcohol, se identificó como un teratógeno tras un patrón característico de malformaciones, que llegó a ser conocido como Síndrome de alcoholismo fetal. Por el contrario, algunos teratógenos han sido identificados en base a los estudios epidemiológicos, por ejemplo, el ácido valpróico se identificó como un teratógeno después de un estudio mostró su asociación con espina bífida, si se usaba éste medicamento en el primer trimestre de embarazo (Carey, J. et. al., 2009).

15.1.1. CRITERIOS DE SHEPARD

En 1994, Thomas Shepard, un pionero en el campo de la teratología, propuso un conjunto de siete criterios para la “Prueba” de Teratogenicidad humana (Tabla 7). Estos criterios han sido utilizados para guiar discusiones sobre la causalidad relacionados con los teratógenos (Shepard, T., 1994).

Tabla 13. Criterios de Shepard como prueba de Teratogenicidad en humanos de la relación entre la infección por el virus Zika y microcefalia y otras anomalías del cerebro.* (Rasmussen, S. et. al., 2016).

No.	Criterio	Evidencia	¿Se reunió el criterio?
1	La exposición al agente ha demostrado tiempos críticos una o más veces durante el desarrollo prenatal	En base a los informes de casos, series de casos y estudios epidemiológicos de la microcefalia que están asociados con la infección por el virus Zika o presunta confirmada por laboratorio, el momento de la infección por el virus Zika asociado con microcefalia severa y calcificaciones intracraneales parece estar en el final del primer trimestre o principios segundo trimestre.	si
2	Hallazgos consistentes por ≥ 2 estudios epidemiológicos de alta calidad, con el control de factores de confusión, un número suficiente, la exclusión de los factores de sesgo positivo y negativo, estudios prospectivos y si es posible, el riesgo relativo ≥ 6	Sobre la base de los datos procedentes de Brasil, la asociación temporal y geográfica entre la enfermedad y los casos de microcefalia del virus Zika es fuerte. Se han publicado dos estudios epidemiológicos. En un estudio en Brasil que utilizó un diseño de cohorte prospectivo, el 29% de las mujeres con infección por el virus Zika en cualquier momento durante el embarazo tenían anomalías en la ecografía prenatal, algunas de las cuales no han sido confirmadas después del nacimiento, en un estudio en la Polinesia Francesa, 2 casos de microcefalia, el uso de serologías, los datos estadísticos y los modelos matemáticos sugieren que el 1% de los fetos y los bebés nacidos de mujeres con infección por el virus Zika durante el primer trimestre tenía microcefalia; la razón de riesgo en este análisis fue de aproximadamente 50, en comparación con la prevalencia de la microcefalia. No hay otros estudios epidemiológicos que hayan examinado esta asociación hasta la fecha.	Parcialmente
3	Selección cuidadosa de los casos clínicos; defecto o síndrome específico, si está presente, es muy útil	El fenotipo ha sido bien caracterizado en fetos y recién nacidos con infección congénita por el virus Zika, incluyendo microcefalia y otras anomalías cerebrales graves, la piel del cuero cabelludo redundante, hallazgos oculares, artrogriposis, y el pie zambo. El fenotipo en algunos niños parece ser consistente con la interrupción cerebro fetal, que se ha observado después de la infección con otro teratógenos virales.	Si
4	La exposición del medio ambiente rara que se asocia con defectos raros	Los informes de los fetos y recién nacidos con microcefalia que nacen de mujeres con breves períodos de viaje a países con transmisión activa del virus Zika son consistentes con ser el virus Zika una exposición rara. El defecto, microcefalia congénita, es poco frecuente, con una prevalencia de nacimientos de aproximadamente 6 casos por cada 10.000 recién nacidos vivos, según los datos de los sistemas de vigilancia de malformaciones congénitas en los Estados Unidos.	Si
5	Teratogenicidad animales en de experimentación importante pero no esencial	No hay resultados de un modelo animal con infección por el virus Zika durante el embarazo y los efectos sobre el feto aún no han sido publicados.	No
6	La asociación debe tener sentido biológico	Los resultados son similares a los observados después de la infección prenatal con algún otro teratógeno viral (por ejemplo, Citomegalovirus, Virus de la Rubéola). Los modelos animales han demostrado que el virus Zika es neurotrópico, que apoya plausibilidad biológica. La evidencia de que el virus Zika infecta las células progenitoras neurales y produce la muerte celular y el crecimiento anormal, junto con la evidencia de virus Zika en los cerebros de fetos y recién nacidos con microcefalia, sobre la base de la tinción Inmunohistoquímica y la identificación de RNA del virus Zika y el virus vivo, proporciona una fuerte plausibilidad biológica.	Si
7	La prueba en un sistema experimental en el que el agente actúa en el mismo estado	Este criterio se aplica a una exposición de medicamento o químico, no a los agentes infecciosos.	NA

* Los criterios enumerados aquí fueron propuestos por Shepard. Los criterios 1, 2 y 3 o criterios 1, 3, y 4 se consideran esenciales, mientras que los criterios 5, 6 y 7 son útiles pero no esenciales. Evidencia parcial es insuficiente para satisfacer un criterio. NA es no aplicable.

De acuerdo con estos criterios, se establece la causalidad exposición rara, raro defecto, cuando se cumplan los criterios 1, 3 y 4; y un enfoque epidemiológico cuando sean los criterios 1, 2 y 3. La microcefalia severa y otras anomalías cerebrales que se han observado en muchos recién nacidos son consistentes en que la infección ha ocurrido en el primer trimestre o a principios del segundo trimestre de embarazo (Martines, R. et. al., 2016). Varios informes de casos, así como estudios han demostrado que las mujeres que tenían fetos o recién nacidos con anomalías congénitas del cerebro y basándose por la confirmación de la madre a la exposición del Virus de Zika, se cree que es debido a la infección por ZIKV. Por lo tanto se llegó a la conclusión que el primer criterio de Shepard se ha cumplido (Driggers, R. et. al., 2016).

En un estudio llevado a cabo durante el brote en Brasil, 88 mujeres embarazadas que habían tenido erupción en la piel 5 días antes, se tomaron muestras para RNA de Virus de Zika, entre las 72 mujeres que resultaron positivas, 42 se sometieron a una ecografía perinatal, en las que fueron observadas anomalías fetales en 12 (29%); mientras que ninguna de las 16 mujeres que resultaron negativas, presentaban anomalías fetales. Las anomalías observadas en las ecografías variaron ampliamente, y algunos hallazgos carecieron de confirmación posnatal (Kleber, W. et. al., 2016).

Un análisis retrospectivo después del brote en 2013-2014 por el Virus de Zika en la Polinesia Francesa, identificó 8 casos de microcefalia; los autores utilizaron datos serológicos, datos estadísticos y modelos matemáticos para estimar que el 1% de los fetos y neonatos nacidos de las madres infectadas con el virus de Zika durante el primer trimestre de embarazo tubo microcefalia, una prevalencia aproximadamente 50 veces más alta. Sin embargo, esta estimación se basó en número pequeños (Reefhuis, J. et. al., 2016). Aunque estos estudios proporcionan pruebas importantes en apoyo de una relación causal entre el virus Zika y la microcefalia, así como otras anomalías cerebrales, ambos tienen limitaciones, y por lo tanto no cumplen los criterios estrictos establecidos por Shepard, llegando a la conclusión que el segundo criterio de Shepard no se cumple satisfactoriamente (Cauchemez, S. et. al., 2016).

Muchos fetos y recién nacidos con presunta infección congénita del virus ZIKV manifiestan un patrón típico, en el cual se incluye microcefalia severa, calcificaciones intracraneales, entre otras anomalías cerebrales, a veces acompañándose de hallazgos oculares, piel de cuero cabelludo, artrogriposis y pie deforme; a estos hallazgos se les ha determinado como "Síndrome congénito del Zika" (Costa, F. et. al., 2016).

El cuarto criterio significa que un defecto raro que ocurre después de una exposición rara durante el embarazo implica causalidad debido a la escasa probabilidad de que los dos eventos no hayan ocurrido juntos. La microcefalia es un defecto raro que ocurre en 6 bebés por cada 10,000 recién nacidos vivos en los Estados Unidos (Bale, J., 2009).

En el quinto criterio, los modelos animales han demostrado que el virus del ZIKV es neurotrópico (Tang, H. et. al., 2016). El sexto criterio nos habla que la asociación debe tener un sentido biológico, cumplido claramente. La evidencia patológica apoya la asociación; el RNA del Zika se ha encontrado dañando células mononucleares (células de la Glia y neuronas) en los cerebros de los recién nacidos con microcefalia, además virus vivos se han cultivado desde el cerebro de un feto con grandes anomalías cerebrales después de la infección materna a las 11 semanas de gestación. El ZIKA infecta eficazmente células progenitoras neuronales produciendo la muerte celular y crecimiento anormal, teniendo un posible mecanismo de microcefalia (Oliveira, A. et. al., 2016). El séptimo criterio, habla de una prueba en un grupo experimental en el cual el agente actuó de forma natural, lo que está dirigido a la exposición de medicamentos o productos químicos y no aplica para agentes infecciosos (Corona, J. et. al., 2001).

De acuerdo con lo anterior mencionado, los criterios de Shepard 1, 3 y 4 se han cumplido, considerados suficientemente para la identificación de un agente teratógeno. Otro marco de referencia para evaluar la causalidad, son los Criterios de Bradford Hill.

Tabla 14. Criterios de Bradford Hill para la prueba de causalidad de la microcefalia y otras anomalías del cerebro. (Rasmussen, S. et. al., 2016).

Criterio	Evidencia	¿Se ha reunido el criterio?
<i>Fuerza de la asociación</i>	Un reciente estudio epidemiológico de la Polinesia Francesa sugiere una fuerte asociación entre la infección por el virus del Zika prenatal y la microcefalia (razón de riesgo estimado: aproximadamente 50). El aumento sustancial en el número de casos de microcefalia y otras anomalías cerebrales que se han asociado con el brote del virus ZIKV en Brasil sugiere una fuerte asociación.	Si
<i>Consistencia</i>	Los dos estudios epidemiológicos, uno de Brasil y uno de la Polinesia Francesa, apoyan la asociación entre la infección por el virus de Zika prenatal y la microcefalia, así como otras anomalías cerebrales graves.	Si
<i>Especificidad</i>	Existen otras causas de la microcefalia; sin embargo, en base a las descripciones clínicas que están disponibles para un pequeño número de recién nacidos con infección por el virus de Zika, el fenotipo clínico parece ser una forma inusual de la secuencia de la interrupción del cerebro del feto.	Si
<i>Temporalidad</i>	La infección por ZIKV en las madres precede a que los fetos o recién nacidos tengan microcefalia u otras anomalías cerebrales. Los brotes de Zika en Brasil y la Polinesia Francesa precedieron al aumento del número de casos de microcefalia.	Si
<i>Gradiente biológico</i>	La infección ha sido un fenómeno que está presente o ausente, no existe una relación dosis-respuesta. No se disponen de datos con respecto a si las mujeres con una carga viral elevada tienen un mayor riesgo de resultados adversos del embarazo o durante el nacimiento.	NA
<i>Plausibilidad</i>	Los resultados son similares a los observados después de la infección prenatal con algún teratógeno viral (por ejemplo, Citomegalovirus y Virus de la Rubeola). La evidencia de que el virus Zika infecta las células progenitoras neurales y produce la muerte celular así como el crecimiento anormal, junto con la evidencia que se han encontrado virus ZIKV en los cerebros de los fetos y recién nacidos con microcefalia, basándose en la tinción inmunohistoquímica, así como la identificación de RNA del virus y el virus vivo, proporciona una fuerte plausibilidad biológica.	Si
<i>Coherencia</i>	No hay resultados publicados en un modelo animal de los efectos del virus ZIKV sobre el embarazo, pero los modelos animales han demostrado que el virus ZIKV es neurotrópico, un hallazgo que ha sido consistente por la infección prenatal causando microcefalia y otras anomalías cerebrales. El virus ZIKV infecta las células progenitoras neurales y produce muerte celular, así como crecimiento anormal, un hallazgo que ha sido consistente con una relación causal entre la infección por el virus ZIKV y la microcefalia.	Si
<i>Experimentos</i>	No hay modelos experimentales en animales de la Teratogenicidad del virus ZIKV.	No
<i>Analogía</i>	No se ha demostrado que otros flavivirus cause defectos de nacimiento de forma definitiva en los seres humanos, pero el virus de la Encefalitis japonesa, ha demostrado que causa muerte fetal y anomalías cerebrales en animales. Los resultados son similares a los observados después de la infección prenatal con otros teratógenos virales (por ejemplo, Citomegalovirus, Virus de la Rubeola).	Si

15.2. REPORTE DE UN CASO

A mediados de octubre del 2015, una mujer europea de 25 años de edad llegó al Departamento de Perinatología en el Centro de la Universidad de Medicina de Ljubljana, Slovenia; ella tenía un embarazo el cual había comenzado a finales de febrero de 2015. Durante la semana 13 de gestación, ella reporto fiebre alta, dolor musculoesquelético y retroocular, prurito, rash maculopapular. Debido a que en la comunidad que habitaba hubo una epidemia de ZIKV, se sospecha de una infección por el virus, sin embargo no se llevó a cabo la prueba diagnóstica. Se realizaron ecografías en la semana 14 y 20 de gestación, mostrando normal el crecimiento así como la anatomía del feto. La paciente regreso a Europa a las 28 semanas de gestación, y se realizó una ecografía a las 29 semanas de gestación, las cuales mostraron los primero signos de anomalías fetales, además de que ella notó una disminución en los movimientos fetales. La ecografía que se realizó a las 32 semanas de gestación confirmó un retraso del crecimiento fetal con líquido amniótico normal, espesor de placenta normal con numerosas calcificaciones, una cabeza con circunferencia por debajo de la media normal para la edad gestacional, dilatación ventricular moderada (Fig. 18 A y B) (Mlakar, J. et. al., 2016).

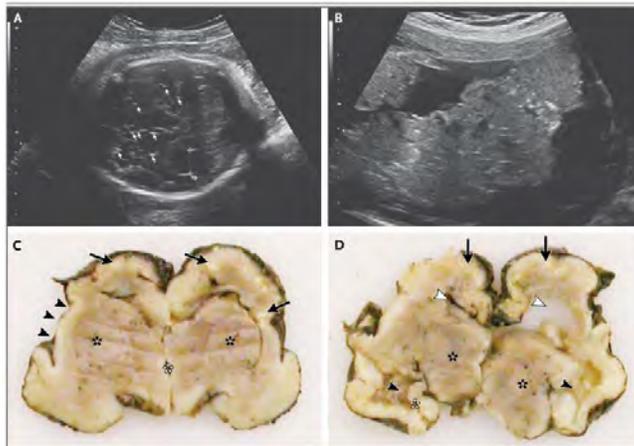


Figura 18. Imágenes ecográficas prenatales y fotografías de los cortes cerebrales de un caso. A. se muestran numerosas calcificaciones en diversas partes del cerebro (algunas marcadas con flechas). B. se muestran numerosas calcificaciones en la placenta. C. se muestran calcificaciones multifocales corticales y subcorticales, así como pérdida casi completa de la corteza. El desarrollo de los ganglios basales se desarrollan mal delineados (asteriscos negros), y las fisuras con ampliamente abiertas en ambos lados (asterisco blanco). D. se muestra el cuerpo dilatado de los ventrículos laterales (triángulo blanco); el izquierdo está contraído. Cuernos temporales de los ventrículos laterales (triángulos blancos) los cuales también están dilatados. El tálamo (asteriscos negros) y el hipocampo izquierdo (asterisco blanco) están bien desarrollados, mientras que la estructura contralateral no es reconocible debido a la autólisis. (Mlakar, J. et. al., 2016).

La historia clínica levantó sospecha de infección viral fetal. La madre solicitó el término del embarazo y la interrupción se realizó a las 32 semanas de gestación. Se llevó a cabo la autopsia del feto, del cual la única anomalía externa que se observó fue microcefalia. El examen macroscópico del SNC reveló un peso del cerebro de 84 g, lo que indicó 4 SD por debajo de la media, fisuras ampliamente abiertas y un pequeño cerebelo y tallo cerebral. Se observó argiria casi completa e hidrocefalia interna de los ventrículos laterales. Se encontraron numerosas calcificaciones de tamaño variable en la corteza y la sustancia blanca subcortical de los lóbulos frontal, parietal, occipital y los núcleos subcorticales estaban bien desarrollados (Fig. 18 C y D). A pesar que existió autólisis, el examen microscópico reveló una arquitectura celular apropiada del cerebro del feto. Las características más importantes fueron las características histopatológicas de las calcificaciones en la corteza y subcorteza, en ocasiones asociado con desplazamiento cortical (Fig. 19 A y B). Se encontraron células microgliales activadas y algunos macrófagos que expresan HLA-DR en la mayor parte de la materia gris y blanca del cerebro Fig. 19 D. Dispersos leves compuestos de células T y algunas células B estaban presentes en la sustancia blanca subcortical. El cerebelo, el tronco del encéfalo y la médula espinal no mostraron inflamación ni calcificaciones. El tronco del encéfalo y la médula espinal mostraron degeneración en las partes descendentes largas, especialmente el tracto corticoespinal lateral, mientras que las columnas dorsales ascendentes estaban bien conservadas Fig. 19 F. El examen histológico de la placenta confirmó calcificaciones en las vellosidades, pero sin inflamación. Un cariotipo fetal mostró un perfil normal 46XY (masculino) (Mlakar, J. et. al., 2016).

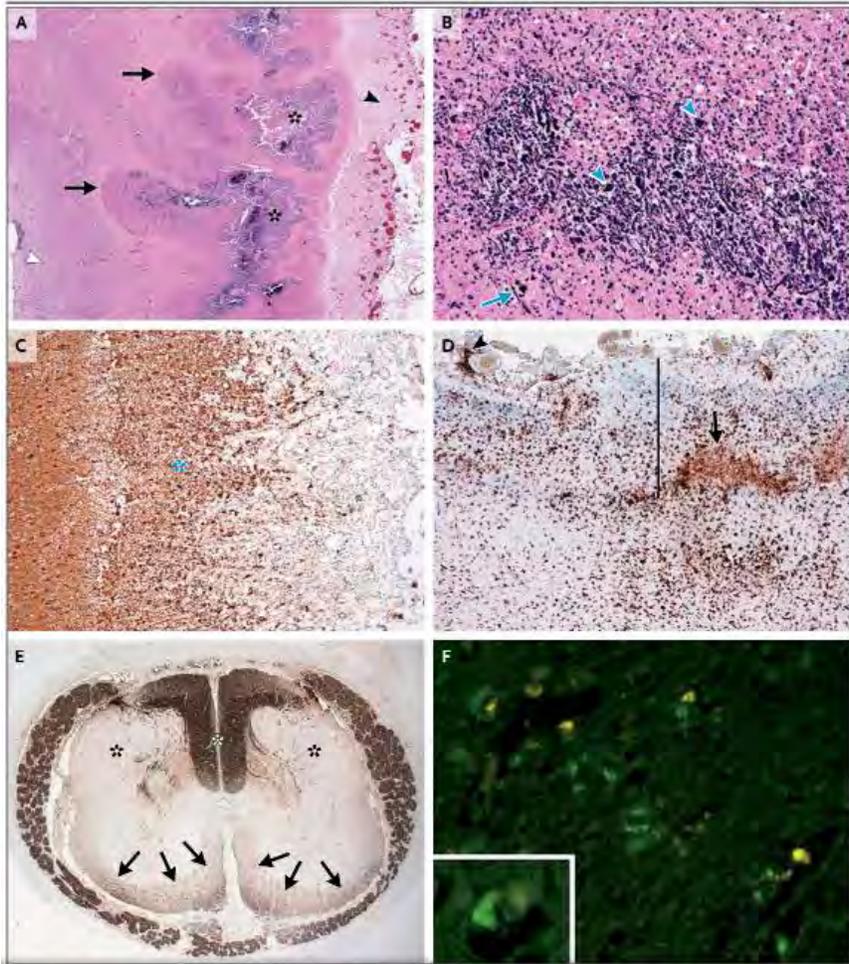


Figura 19. Análisis microscópico de tejido cerebral de un caso. A. leptomeninges engrosadas (triángulo negro) y calcificaciones corticales y subcorticales irregulares (asteriscos) asociados con desplazamiento cortical (flechas), con matriz germinativa conservado (triángulo blanco). B. muestra un mayor aumento de las calcificaciones con estructuras filamentosas (flecha), que posiblemente representa, los axones y dendritas dañados, así como estructuras ovales y poligonales (triángulos), que posiblemente representan incrustaciones, cuerpos de células neuronales dañadas (tinción de hematoxilina A y B). C. Inmunohistoquímica de astrocitos reactivos que han proliferado extendiéndose en el espacio subaracnoideo (asterisco) (proteína ácida fibrilar glial, clon 6F2 [Dako]). D. marcaje inmunohistoquímico de numerosas células microgliales y macrófagos activados en la corteza y la sustancia blanca subcortical (parte inferior de la figura). E. tinción Inmunohistoquímica de neurofilamentos de los axones en una sección transversal de la medula espinal lumbar con severa degeneración walleriana de los tractos corticoespinales laterales (asteriscos) tractos descendentes (flechas), y de las vías ascendentes bien conservadas. F. inmunofluorescencia indirecta de tejido cerebral, se muestra una reacción intracitoplasmática granular verde. Las señales de color amarillo adyacentes a los gránulos verdes indican. (Mlakar, J., Korva, M., Tul, N., Popović, M., Poljšak-Prijatelj, M., Mraz, J., Kolenc, M., Rus, K., Vipotnik, T., Vodusek, V., Vizkaj, A., Pižem, J., Petrovec, M., Županc, T., 2016).

El análisis de las secciones del cerebro en microscopía electrónica mostro un mal conservado del tejido cerebral, en el cual se presentó con células rotas y lisadas, grupos con una densidad parecida a virus de aproximadamente 50 nm las cuales se encontraron en vesículas citoplasmáticas dañadas. En la periferia se han visto partículas de virus homogeneizados con una medición de 42 a 54 nm con características morfológicas que pertenecen a la familia *Flaviviridae* Fig. 20 (Mlakar, J. et. al., 2016).

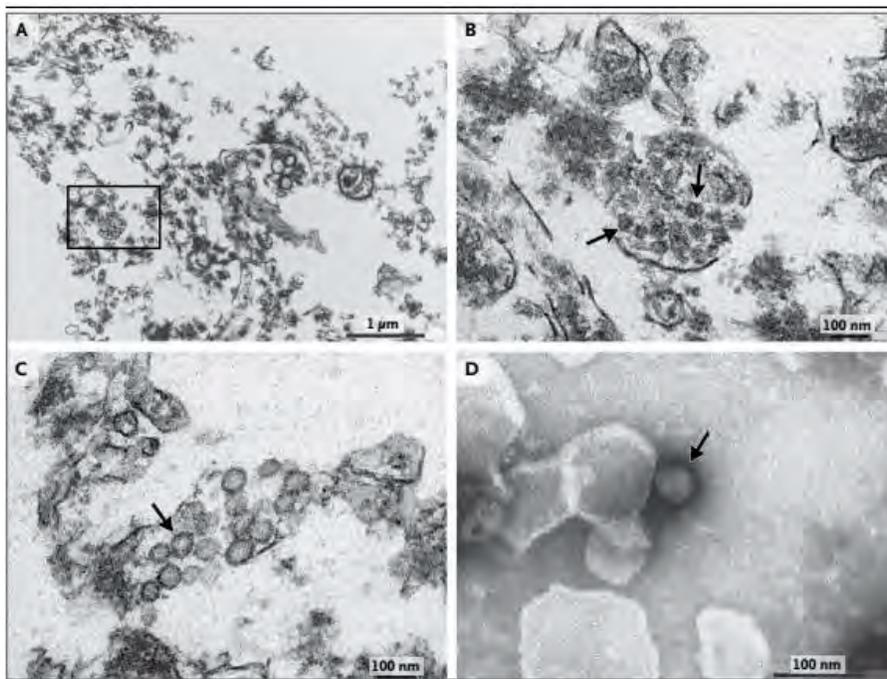


Figura 20. Microscopia electrónica de secciones ultrafinas de cerebro fetal y tinción de partículas similares a Flavivirus. El panel A muestra una célula cerebral dañada con un grupo de viriones densas ubicadas en el retículo endoplásmico interrumpido. También se observan restos de membranas derivadas de diferentes compartimentos celulares y estructuras filamentosas. Una vista ampliada del área en donde se encuentran claramente viriones visibles (flechas) se muestra en el panel B. el panel C muestra un grupo de estructuras envueltas con un interior luminoso, lo que supone que indica la replicación viral (flecha). El panel D muestra una partícula viral teñida negativamente con características morfológicas parecidas a los virus *Flaviviridae* (flecha). (Mlakar, J. et. al., 2016).

16. CONCLUSIÓN

En ausencia de una vacuna contra el ZIKV, es importante la prevención por la picadura de los mosquitos. Se requieren estrategias para la prevención de la propagación por transfusiones de sangre y a través del contacto sexual.

El desarrollo y la disponibilidad de pruebas de diagnóstico específicas y rápidas para el ZIKV permitirán una mayor vigilancia y evaluaciones del nivel de riesgo para la microcefalia, síndrome de Guillan-Barre y otras complicaciones que están aún en discusión.

La diferencia más importante de ZIKV de otras infecciones por Arbovirus es su capacidad para afectar al feto a través de la placenta en mujeres embarazadas. La razón principal de la importancia mundial para la epidemia en curso del ZIKV es la relación con microcefalia. El desarrollo y la introducción de pruebas diagnósticas específicas y rápidas serán útiles para la detección de microcefalia, GBS, y otros riesgos asociados con ZIKV.

17. REFERENCIAS

- Armstrong, P., Hennessey, M., Adams, M., Cherry, C., Chiu, S., Harrist, A. (2016)** Travel-associated zika virus disease cases among U.S. Residents—United States: January 2015–February 2016. *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 65(11), 286–289.
- Atkinson, B., Hearn, P., Afrough, B., (2016).** Detection of Zika virus in semen. *Emerg Infect Dis J.* 22, 940.
- Ayres, C. (2016)** Identification of Zika virus vectors and implications for control. *Lancet Infect Dis.* 16, 278–279.
- Bale, J. (2009).** Fetal infections and brain development. *Clin Perinatol.* 36, 639-653.
- Beasley, D. (2005).** *J. Virol.* 79, 8339–8347.
- Bell, T., Field, E., Narang, H. (1971).** Zika virus infection of the central nervous system of mice. *Arch Gesamte Virusforsch.* 35, 183-193.
- Bernard, M., Lastere, S., Teissier, A., Cao-Lormeau, V., Musso, D. (2014).** Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill.* 19, 20751.
- Cabello, R., (2007).** *Microbiología y parasitología humana: Bases etiológicas de las enfermedades infecciosas y parasitarias.* México, DF: Ed. Médica Panamericana, 3ª ed., p.p. 558-569.
- Calvet, G., Filippis, A., Mendoça, M., Sequeira, P., Siqueira, A., Veloso, V., Nogueira, R., Brasil, P. (2016),** First detection of autochthonous Zika virus transmission in aHIV-infected patient in Rio de Janeiro, Brazil. *Journal of Clinical Virology*, 74, 1-3.
- Calvet, G., Aguiar, R., Melo, A., Sampaio, S., de Filippis, I., Fabri, A., Araujo, E., de Sequeira, P., de Mendonça, M., de Oliveira, L., Tschoeke, D., Schrago, C., Thompson, F., Brasil, P., Dos Santos, F., Nogueira, R., Tanuri, A., de Filippis, M. (2016).** Detection and sequencing of zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *Lancet Infect Dis.* 10.1016/S1473-3099(16).

Calvez, E., Guillaumot, L., Millet, L., Marie, J., Bossin, H., Rama, V., Faamoe, A., Kilama, S., Teurlai, M., Mathieu-Daude, F., Dupont-Rouzeyrol, M. (2016). Genetic Diversity and Phylogeny of *Aedes aegypti*, the Main Arbovirus Vector in the Pacific. *PLoS Negl Trop Dis.* 10(1).

Campos, G., Bandeira, A., Sardi, S. (2015). Zika virus outbreak, Bahia, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 21, 1885–1886.

Carey, J., Martinez, L., Balken, E., Leen-Mitchell, M., Robertson, J. (2009). Determination of human teratogenicity by the astute clinician method: review of illustrative agents and a proposal of guidelines. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 85, 63-68.

Castilla, E., Orioli, I., Luquetti, D., Dutra, M. (2010). Manual de Preenchimento e de Codificação de Anomalias Congênitas no Campo 34 da DN (SINASC). ECLAMC: Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênitas. INaGeMP no IOC; Rio de Janeiro.

Cauchemez, S., Besnard, M., Bompard, P. (2016). Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-15: a retrospective study. *Lancet.*

Chambers, T., Hahn, C., Galler, R., Rice, C. (1990) Flavivirus genome organization, expression, and replication. *Ann Rev Microbiol.* 44, 649–688

Chan, J., Choi, G., Yip, C., Cheng, V., Yuen, K. (2016). Zika fever and congenital Zika syndrome: An unexpected emerging arboviral disease. *Journal of Infection.* XX, 1-18.

Corona, J., Corona, E., Romero, E., Hernández, J., Bobadilla, L., Corona, A. (2001). Report and review of the fetal brain disruption sequence. *Eur J Pediatr.* 160, 664-667.

Costa, F., Sarno, M., Khouri, R. (2016). Emergence of congenital Zika syndrome: viewpoint from the front lines. *Ann Intern Med.* 164(10):689-91.

Dan, L. (2012), *Harrison: principios de medicina interna*, México DF, México: Mc Graw Hill, 18ª ed., p.p. 45-61.

Demir, T., Kilic, S. (2016), Zika virus: a new arboviral public health problem. *Folia Microbiol.* 523-527.

de Onis, M., Garza, C., Victora, C., Onyango, A., Frongillo, E., Martinez, J. (2004). The WHO Multicentre Growth Reference Study: planning, study design, and methodology. *Food Nutr Bull.* 25, 15–26.

- Dick, G., Kitchen S., Haddow, A. (1952).** Zika virus (I). Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 46, 509–520.
- Dick G. (1952).** Zika virus. II. Pathogenicity and physical properties. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 46, 521–534.
- D'Ortenzio, E., Matheron, S., de Lamballerie, X. (2016).** Evidence of sexual transmission of zika virus. *N Engl J Med.* 374, 2195–2198.
- Driggers, R., Ho, C., Korhonen, E. (2016).** Zika virus infection with prolonged maternal viremia and fetal brain abnormalities. *N Engl J Med.* 374: 2142-51
- Duffy M., Chen, T., Hancock, W. (2009).** Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med.*, 360, 2536–2543.
- Faria, N., Azevedo, S., Kraemer, M., (2016).** Zika virus in the Americas: early epidemiological and genetic findings. *Science.* 352, 345–349.
- Faye, O. Freire CC, Iamarino A, Faye O, de Oliveira JV, Diallo M, et. al. (2014).** PLOS Negl. Trop. Dis. 8, e2636.
- Fernández, I., Díaz, E., López, H., Alpuche, C. (2016),** Chikungunya and zika virus dissemination in the Americas: different arboviruses reflecting the same spreading routes and poor vector-control policies. *Wolters Kluwer Health, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.* 29(00), 1-8.
- Fernández, I., Danis, R., Casas M. (2015).** Historical inability to control *Aedes aegypti* as a main contributor of fast dispersal of chikungunya outbreaks in Latin America. *Antiviral Res.* 124, 30–42.
- Fontes, M. (2016).** Zika virus-related hypertensive iridocyclitis. *Arq Bras Oftalmol* 79(1), 63.
- Foy, B., Kobylinski, K., Foy, J. (2011).** Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis.* 17, 880.
- Franquet, T., Berrocal, T. (2006).** Imágenes diagnósticas en la infección. México DF, México: Ed. Médica Panamericana., p.p. 95-99.
- Gibbons, L., Belizan, J., Lauer, J., Betran, A., Meriardi, M., Althabe, F. (2012).** Inequities in the use of cesarean section deliveries in the world. *Am J Obstet Gynecol* 206(331), 1–19.

- Gourinat, A., O'Connor, O., Calvez, E., Goarant, C., Dupont-Rouzeyrol, M. (2015).** Detection of zika virus in urine. *Emerg Infect Dis.* 21(1), 84–86.
- Haddow, A., Williams, M., Woodall, J., Simpson, D., Goma, L. (1964).** Twelve isolations of Zika virus from *Aedes (Stegomyia) africanus* (Theobald) taken in and above a Uganda forest. *Bulletin of the World Health Organization*, 31(1), 57–69.
- Haque, U., Ball, J., Zhang, W., Hossain, M., Treviño, J. (2016),** Clinical and spatial features of Zika virus in Mexico. *Acta Tropica.* 162, 5-10.
- Hayes, E. (2009),** Zika Virus Outside Africa. *Emerging Infectious Diseases.* 15(9), 1347-1350.
- Ingraham, J., Ingraham, C. (2008),** *Introducción a la microbiología. II*, México DF, México: Reverte, p.p. 630.
- Jimenez, M., De la Garza, A., Rodriguez, J., Luna, N., Ruiz, C., Díaz, J., Lopez, I., Kuri, P. (2016).** Clinical and Epidemiological Characterization of Laboratory Confirmed Autochthonous Cases of Zika Virus Disease in Mexico. *PLoS Curr.*
- Jones, K., Smith, D. (1973).** Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet.* 302, 999-1001.
- Kenneth, R. (2011),** *Sherris: microbiología médica*, México DF, México: Mc Graw Hill, 5ª ed., p.p. 215-224.
- Kashima, S., Slavov, S., Covas, D. (2015),** Zika virus and its implication in transfusion safety. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 38(1), 90-91.
- Kindhauser, M., Allen, T., Frank, V., Santhana, R., Dye, C. (2016),** Zika: the origin and spread of a mosquito-borne virus. *Bull World Health Organ* ([http://www.who.int/bulletin/online first/16-171082/en](http://www.who.int/bulletin/online_first/16-171082/en)).
- Kleber, W., Cortez, J., De Oliveira, W. (2016).** 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.* 65, 242-247.
- Kuhn, R. (2002).** Cell 108, 717–725.
- Lammer, E., Sever, L., Oakley, G. (1987).** Teratogen update: valproic acid. *Teratology.* 35, 465-73.

- Lanciotti, R., Lambert, A., Holodniy, M., (2016).** Phylogeny of Zika virus in western hemisphere. *Emerg Infect Dis.* 22, 933–935.
- Lanciotti, R., Lambert, A. (2016).** Phylogenetic analysis of chikungunya virus strains circulating in the western hemisphere. *Am J Trop Med Hyg.* 94, 800–803.
- Lazear, H., Stringer, E., Silva, A. (2016),** The Emerging Zika Virus Epidemic in the Americas: Research Priorities, *Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).*
- Liu, S., Zhang, B. (2016),** Zika virus: a flavivirus caused pandemics in Latin America. *virologica sinica*, 1-2.
- Liuzzi, G., Puro, V., Lanini, S., Vairo, F., Nicastrì, E., Capobianchi, M., Di Caro, A., Ppiacentini, M., Zumla, A., Ippolito, G. (2016),** Zika virus and microcephaly: is the correlation, causal or coincidental? *National Institute for Infectious Diseases “Lazzaro Spallanzani”*, 292(00149), 1-8.
- Macnamara, N. (1954),** Zika virus: a report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 48, 139-145.
- Marcondes, C., Ximenes, M. (2016),** Zika virus in Brazil and the danger of infestation by *Aedes* (*Stegomyia*) mosquitoes. *Rev Soc Bras Med Trop.* 49(1),4–10.
- Martines, R., Bhatnagar, J., Keating, M. (2016).** Notes from the field: evidence of Zika virus infection in brain and placental tissues from two congenitally infected newborns and two fetal losses — Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 65, 159-60.
- Meaney-Delman, D., Hills, S., Williams, C. (2016).** Zika virus infection among U.S. pregnant travelers — August 2015–February 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 65, 211-214.
- Messina, J., Kraemer, M., Brady, O., Pigott, D., Shearer, F., Weiss, D. (2016),** Mapping global environmental suitability for Zika virus. *Elife* 5.
- Miranda-Filho, D., Martelli, C., Ximenes, R. (2016).** Initial description of the presumed congenital Zika syndrome. *Am J Public Health.* 106, 598-600.
- Mitchell, A. (2010).** Proton-pump inhibitors and birth defects — some reassurance, but more needed. *N Engl J Med.* 363, 2161-2163.

Mlakar, J., Korva, M., Tul, N., Popović, M., Poljšak-Prijatelj, M., Mraz, J., Kolenc, M., Rus, K., Vipotnik, T., Vodusek, V., Vizjak, A., Pižem, J., Petrovec, M., Županc, T. (2016). Zika Virus Associated with Microcephaly. *The New England Journal of Medicine*, 374(10), 951-958.

Monaghan, A., Morin, C., Steinhoff, D., Wilhelmi, O., Hayden, M., Quattrochi, D. (2016). On the seasonal occurrence and abundance of the Zika virus vector mosquito *Aedes aegypti* in the contiguous United States. *PLoS Curr.* 8.

Musso, D., Cao-Lormeau, V., Gubler, D. (2015). Zika virus: following the path of dengue and chikungunya?. *Lancet.* 386, 243–244.

Musso, D., Nhan, T., Robin, E. (2014). Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro Surveill.* 19, 20771.

Musso, D., Roche, C., Robin, E., Nhan, T., Teissier, A., Cao-Lormeau, V. (2015). Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg. Infect. Dis.* 21(2), 359–361.

Oehler, E., Watrin, L., Larre, P. (2014). Zika virus infection complicated by Guillain-Barré syndrome—case report, French Polynesia, December 2013. *Euro Surveill.* 19 (9), 20720.

O’Leary, D., Kuhn, S., Kniss, K. (2006). Birth outcomes following West Nile Virus infection of pregnant women in the United States: 2003-2004. *Pediatrics*, 117(3), 537-545.

Oliveira, A., Malinger, G., Ximenes, R., Szejnfeld, P., Alves, S., Bispo, A. (2016). Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 47, 6-7.

Paixão, E., Rodrigues, L. (2016). What we need to know about Zika virus. *British Journal of Hospital Medicine*, 77(3), 124-125.

Paixão, E., Barreto, F., Teixeira, M., Conceição, M., Rodrigues, L. (2016). History, Epidemiology, and Clinical Manifestations of Zika: A Systematic Review. *Peer Reviewed*, 106(4), 606-612.

Paul, L., Carlin, E., Jenkins, M., Tan, A., Barcellona, C., Nicholson, C., Trautmann, L., Michael, S., Isern, S. (2016). Dengue virus antibodies enhance Zika virus infection. *bioRxiv*. (<http://biorxiv.org/content/early/2016/04/25/050112>).

- Perera, R., Khaliq, M., Kuhn, R. (2008).** Closing the door for flaviviruses: entry as a target for antiviral drug design. *Antivir Res.* 80(1), 11–22.
- Pascal, I. (2016).** The Convergence of a Virus, Mosquitoes, and Human Travel in Globalizing the Zika Epidemic. *Cross Mark.* 41(3):674-679.
- Petersen, L., Jamieson, D., Powers, A., Honein, M. (2016).** Zika virus. *N Engl J Med.* 374, 1552–1563.
- Petersen, E., Wilson, M., Touch, S., McCloskey, B., Mwaba, P., Bates, M., Dar, O., Mattes, F., Kidd, M., Ippolito, G., Azhar, E., Zumla, A. (2016).** Rapid Spread of Zika Virus in The Americas - Implications for Public Health Preparedness for Mass Gatherings at the 2016 Brazil Olympic Games. *International Journal of Infectious Diseases.* 44, 11-15.
- Pierson, T., Diamond, M. (2012).** *Curr. Opin. Virol.* 2, 168–175.
- Pokidysheva, E. (2006).** *Cell.* 124, 485–493.
- Rasmussen, S., Jamieson, D., Honein, M., Petersen, L. (2016).** Zika Virus and Birth Defects — Reviewing the Evidence for Causality. *The New England Journal of Medicine,* 1-7.
- Reefhuis, J., Gilboa, S., Johansson, M. (2016).** Projecting month of birth for at risk infants after Zika virus disease outbreaks. *Emerg Infect Dis.* 22(5), 828-832.
- Rodríguez, A. (2016).** Diagnosis, management and follow-up of pregnant women with Zika virus infection: A preliminary report of the ZIKERNCOL cohort study on Sincelejo, Colombia. *Travel Medicine and Infectious Disease,* XX, 1-4.
- Rodríguez, A., Haque, U., Ball, J., García, C., Galindo, M., Sabogal, J. (2016).** Spatial distribution of Zika virus infection in northeastern Colombia. *World Health Organ* (<http://dx.doi.org/10.2471/BLT.16.176529>).
- Romero, R. (2007).** *Microbiología y parasitología humana: Bases etiológicas de las enfermedades infecciosas y parasitarias,* México DF, México: Médica Panamericana, p.p. 465.
- Rovid, A., Roth, J., Galyon, J., Lofstedt, J., Lenardon, M. (2011).** Enfermedades Emergentes y Exóticas de los Animales, Estados Unidos: CFSPH Iowa State University., p.p. 130-141.
- Saint, C. (2016).** WHO issues guidelines on blood in Zika areas. *The New York Times.* CLXV(57148), A5.

Salvador, F., Fujita, D. (2016). Entry routes for Zika virus in Brazil after 2014 world cup: new possibilities. *Travel Med Infect Dis.* 14, 49–51.

Samarasekera U., Triunfol M. (2016). Concern over Zika virus grips the world. *Lancet*, 387, 521–524.

Schuler-Faccini, L., Ribeiro, E., Feitosa, I. (2016). Possible association between Zika virus infection and microcephaly—Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 65, 59–62.

Scully, C., Robinson, A. (2016). Check before you travel: Zika virus – another emerging global health threat. *British Dental Journal*, 220 (5), 265-267.

Shepard, T. (1994). “Proof” of human teratogenicity. *Teratology.* 50, 97-98.

Shors, T. (2009). Virus: estudio molecular con orientación clínica, México DF, México: Médica Panamericana, p.p. 59.

Sirohi, D., Chen, Z., Sun, L., Klose, T., Pierson, T., Rossmann, M., Kuhn, R. (2016). The 3.8 Å resolution cryo-EM structure of Zika virus. *Science*, 352 (6284), 467-470.

Soares, S., Regis, C., Gomes, R. (2016). Microcephaly in northeast Brazil: a review of 16 208 births between 2012 and 2015. *Bull World Health Organ.* k

Staples, J., Dziuban, E., Fischer, M. (2016). Interim guidelines for the evaluation and testing of infants with possible congenital Zika virus infection — United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 65, 63–67.

Tang, H., Hammack, C., Ogden, S. (2016). Zika virus infects human cortical neural progenitors and attenuates their growth. *Cell Stem Cell.* 18(5), 587-590.

Taveira, J. (2009). *Red Book Atlas de enfermedades infecciosas en pediatría.* México DF, México. Ed. Médica Panamericana., p.p. 363-365.

Tavernise, S. (2016). Fourteen new reports of sexual transmission of Zika in US. *The New York Times.* CLXV(57142), A3.

Teixeira, M., da Conceição, N., Costa, M., de Oliveira, W., Nunes, M., Rodrigues, L. (2016). The epidemic of Zika virus-related microcephaly in Brazil: detection, control, etiology, and future scenarios. *Am J Public Health.* 106, 601-605.

- Tognarelli, J., Ulloas, S., Villagra, E. (2014).** A report on the outbreak of Zika virus on Easter Island, South Pacific. *Arch Virol.* 161(3), 665-8.
- Tortora, G., Funke, B., Case, C. (2007).** *Introducción a la microbiología*. México DF, México: Ed. Médica Panamericana, 9ª ed., p.p. 654-662.
- Ventura, C., Maia, M., Bravo-Filho, V., Góis, A., Belfort, R. (2016).** Zika virus in Brazil and macular atrophy in a child with microcephaly. *Lancet.* 387, 228.
- Vogel, G. (2016).** Evidence grows for Zika virus as pregnancy danger: Lab experiments and new clinical data suggest that fast-spreading virus attacks developing brain. *SCIENCE*, 351, 1123-1124.
- Waltz, E. (2016).** GM mosquitoes fire first salvo against Zika virus. *Nature Biotechnology*, 34(3), 221-222.
- Wanderson, K., Cortez, J., Tenório, W., Ikeda, G., Pessanha, C., Evelim, G., Vinicius, G. (2016).** 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. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 65 (9), 242-247.
- Webster, W. (1998).** Teratogen update: congenital rubella. *Teratology.* 58, 13-23.
- Wikan, N., Suputtamongkol, Y., Yoksan, S., Smith, D., Auewarakul, P. (2015).** Immunological evidence of Zika virus transmission in Thailand. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 9(2), 141-144.
- Wong, P., Li, M., Chong, C., Ng, L., Tan, C. (2013).** *Aedes* (Stegomyia) albopictus (Skuse): a potential vector of ZIKV in Singapore. *PLoS Negl Trop Dis.* 7, 2348.
- Yu et, I. (2008).** *Science* 319, 1834–1837.
- Zanluca, C., de Melo, V., Mosimann, A., (2015).** First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 110, 569–572.
- Zhang, X. (2013).** *Nat. Struct. Mol. Biol.* 20, 105–110.
- Zhang, X, (2013).** *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 110, 6795–6799.
- Zhang, Y. (2003).** *EMBO J.* 22, 2604–2613.

URL

Agência Fiocruz de Notícias. Consultado el día 10 de junio de 2016. Disponible en: **<https://agencia.fiocruz.br/fiocruz-identifica-v%C3%ADrus-zika-em-dois-casos-de-microcefalia>**.

Centros para el Control y Prevención de Enfermedades. Acerca de la enfermedad por el virus del Zika. Consultado el día 11 de Marzo del 2016. Disponible en: **<http://espanol.cdc.gov/enes/zika/about/index.html>**

Birth defects surveillance: a manual for programme managers. Consultado el día 8 de Octubre de 21016. Disponible en: **http://www.who.int/nutrition/publications/birthdefects_manual/en/**

CIDRAP (2016). WHO gives overview of Zika impact; Brazil cites 300 more microcephaly cases. Consultado el día 22 de agosto de 2016. Disponible en: **<http://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2016/02/who-gives-overview-zika-impact-brazil-cites-300-more-microcephaly-cases>**.

Comisión Nacional para la Vigilancia Epidemiológica. Infección por virus Zika, síndrome neurológico y anomalías congénitas. Sistema Nacional para la Vigilancia Epidemiológica, Secretaría de Salud. Consultado el día 8 de Octubre de 2016. Disponible: **http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/avisos/2015/zika/Aviso_ZIKA_SX_-NEUROLOGICO_101215.pdf**.

Dirección General de Epidemiología (2016). Secretaría de Salud Lineamientos estandarizados para la vigilancia epidemiológica y diagnóstico por laboratorio de la enfermedad por el virus del Zika. Versión 3.0. Consultado el día 14 Julio de 2016. Disponible: **http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/lineamientos/2016/lineamientos_ve_y_labvirus_zika.pdf**

Instituto Evandro Chagas. Consultado el día 10 de Junio de 2016. Disponible en: <http://www.iec.gov.br/index.php/destaque/index/762>.

Organización Mundial de la Salud. Enfermedad por el virus del Zika. Consultado el día 11 de Marzo del 2016. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/zika/es/>

OMS. Reporte de la situación del virus del Zika. Consultado el día 11 de Marzo del 2016. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204348/1/zikasitrep_5Feb2016_eng.pdf?ua=1.

Pan American Health Organization. Consultado el 3 de Octubre de 2016. Disponible en: www.paho.org/zikavirus

Portal saúde. Consultado en día 8 de Octubre de 2016. Disponible en: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/fevereiro/04/2016-004%EF%BF%BDDengue-SE3.pdf>

Secretaría de Salud, 2016. México Zika Update in Mexico 2016. Consultado el 28 de Mayo de 2016. Disponible en: <http://www.sinave.gob.mx/>

The guardian. Colombia confirms first three deaths of patients infected with Zika virus. Consultado el día 5 de Octubre de 2016. Disponible en: <https://www.theguardian.com/world/2016/feb/04/colombia-zika-virus-first-deaths-patients>