

**SÍNDROME CONGÉNITO ASOCIADO A VIRUS ZIKA:  
REVISIÓN DE LA LITERATURA**

**Autores:**

Alexandra Covo Juan

acovo@unbosque.edu.co

Laura Rangel Rodriguez

lrangelr@unbosque.edu.co

**Tutor científico:**

Sigrid Camacho

Máster en Ciencias Biomédicas

Instituto de Virología

“Trabajo de grado presentado para optar el título de médico cirujano”

Universidad El Bosque

Escuela Colombiana de Medicina

Semillero de Virología

Bogotá D.C. 2019

*“La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.”*

### **Agradecimientos**

A todas aquellas madres que durante su gestación fueron afectadas por el virus del Zika y a sus hijos, en ellos se inspira este proyecto. Gracias.

**Tabla de contenido**

Listado de abreviaturas	6
Introducción	10
Revisión de la literatura	11
Virología	11
Historia	15
Epidemiología	17
Evidencia celular de infección por ZIKV	18
Evidencia de infección en ratones	21
Evidencia de infección en monos	22
Neotropismo en humanos	23
Rol de la placenta en infección por ZIKV	25
Problema de estudio	27
Justificación	28
Objetivos	29
Propósito	30
Metodología	31
Variables	33
Hipótesis	34
Aspectos éticos	35
Organigrama	36
Cronograma	37
Presupuesto	38
Resultados	39
Síndrome Congénito asociado a virus Zika	49
Discusión	51
Conclusiones	54
Referencias bibliográficas	57

**Tabla de ilustraciones**

Tabla 1. Pruebas, especímenes y tiempos	14
Figura 1. Migración del ZIKV en la historia	16
Figura 2. RNA del virus Zika en placenta y encéfalo	41
Tabla 2. Resultados características clínicas	43
Tabla 3. Hallazgos al examen físico e imagenológicos posteriores a infección por virus Zika en neonatos	45
Tabla 4. Infección por virus Zika en cada trimestre del embarazo y sus repercusiones en el neonato	47
Figura 3. Tropismo del Zika en diferentes tejidos, órganos fluidos corporales	49

### **Listado de abreviaturas**

AXL (AXL receptor tyrosine kinase/receptor tirosin quinasa AXL)

C (cápside)

CASC5 (proteína CASC5)

CEP63 (centrosomal protein 63/proteína centrosomal 63)

DC-SIGN (cluster of differentiation/cúmulo de diferenciación)

DENV (virus Dengue)

E (envoltura)

INF (interferón)

LCR (líquido ceforraquídeo)

MDA-5 (melanoma differentiation-associated protein 5/proteína asociada a diferenciación de melanoma 5)

MCPH1-12 (microcefalina 1)

NAT (nucleic acid test/pruebas de ácido nucleico)

NPC (neural progenitor cells/células progenitoras neurales)

NS ( non-structural/no estructurales)

PAMPs (Pathogen-associated molecular patterns/patrones moleculares asociados a patógenos)

prM (precursores de membrana)

PRNT (plaque reduction neutralization test/prueba de neutralización de reducción de placas)

RIG-I (I-like receptors/receptores I-like)

RT-PCR (reverse transcription polymerase chain reaction/reacción en cadena de la

polimerasa con transcriptasa inversa)

TIM-1 (T-cell immunoglobulin and mucin domain 1/inmunoglobulina de células T y dominio de mucina 1)

TLR3 (toll-like receptors/receptores toll-like) Tyro3 (tyrosine protein kinase receptor/receptores tirosin quinasa)

ZIKV (virus Zika)

## Resumen

El Zika, es un arbovirus de cadena sencilla de RNA perteneciente al género Flavivirus y familia Flaviviridae. Data del año 1947, luego de su descubrimiento en el Bosque del Zika en Uganda con posterior distribución a Asia, responsable de un brote en Suramérica para el año 2015 ingresando por Brasil. Se transmite a través de artrópodos infectados, siendo su principal vector el Aedes, contando con otras rutas de infección como las transfusiones, la vía sexual y vertical, lo que significa de madre a hijo. Adicionalmente se ha aislado en saliva, lágrimas, secreciones genitales femeninas, líquido cefalorraquídeo, líquido amniótico, leche materna y orina, sin conocer su capacidad para infectar, pero con un potencial diagnóstico por su mayor duración respecto al suero. Yace su importancia en su relación con el síndrome congénito, siendo su principal hallazgo la microcefalia. Este se ha estudiado a partir de modelos en células, animales y reportes de caso en humanos, por medio de los cuales se ha corroborado su capacidad de alterar la neurogénesis, penetrar a través de la placenta y causar muerte neuronal en el periodo de gestación.

Palabras clave: Zika; Virus; Flavivirus; Arbovirus; Microcefalia; Aedes



**Abstract**

Zika, is an arbovirus belonging to the family Flaviviridae, genus Flavivirus. It was first discovered from the Zika forest in Uganda in 1947, with posterior migration to Asia and responsible for 2015 outbreaks in South America entering through Brazil. It is primarily transmitted by the bite of an infected aedes mosquito, but it can also be transmitted by blood transfusions, sexual activity or vertical which means mother to son. It has been isolated in saliva, tears, feminine cervical secretions, cerebrospinal fluid, amniotic fluid, human milk and urine; Without knowing its potential infectivity but with a potential for diagnosis, because of its persistence longer than in blood serum. The importance of this virus belongs to its relation with the congenital syndrome, characterized by microcephaly. Cellular and animal models with human case reports have studied and shown its neurotoxic potential, capacity to enter the placenta and disruption of neurogenesis in the gestational period.

Key words: Zika; Virus; Flavivirus; Arbovirus; Microcephaly; Aedes

## **Introducción**

Cada día se hace más común la infección por virus Zika (ZIKV) en Colombia y en nuestro continente en general. El número de casos reportados en América ha ido en descenso, no obstante el impacto de los picos de la infección sigue siendo tangible. Malformaciones congénitas que han sido identificadas en muchos casos como síndromes en países del tercer mundo, ocasionan cada vez más dificultad para la población en general, desde el aspecto económico hasta el psicológico, social y familiar de las personas afectadas. La siguiente revisión de la literatura tiene como objetivo establecer la asociación entre la infección por el virus del Zika en mujeres gestantes y las diferentes manifestaciones identificadas en los productos de éstos embarazos. A través del planteamiento de rutas de transmisión conocidas, de la identificación de los fluidos corporales de los cuales puede aislarse el virus, del estudio de la historia para entender cómo el virus del Zika ha llegado a nuestro medio, y de la búsqueda de evidencia de Síndrome congénito asociado a virus Zika en animales y humanos, se pretende esclarecer la relación entre el aumento de casos de ciertas malformaciones congénitas y el incremento de infecciones por ZIKV en gestantes en la población de América en general.

## Revisión de la literatura

### *Virología*

El Zika (ZIKV) es un virus con un genoma de cadena sencilla de RNA con sentido positivo, compuesta por 10.794 nucleótidos, los cuales codifican para 3.419 aminoácidos. Posee un solo marco abierto de lectura, que codifica para proteínas estructurales como las de la cápside (C), el precursor de membrana (prM), y la envoltura (E), encargadas de formar la estructura en virus maduros y codifica para 7 proteínas no estructurales (NS), implicadas en la replicación viral, pero que no forman parte del virión. Este marco se encuentra flanqueado por dos regiones no codificantes (5' y 3' UTR) (5'-C-prM-E-NS1-NS2A-NS2B-NS3-NS4A-NS4B-NS5-3'). (Faye et al., 2014).

El ZIKV pertenece al género Flavivirus y familia Flaviviridae (Chan et al., 2016), es un arbovirus, término utilizado para referirse a los virus de diversas familias transmitidos por artrópodos (Hunt., 2016); en este grupo encontramos virus como la fiebre amarilla, dengue, West Nile, encefalitis japonesa y Chikungunya.

El principal vector de transmisión son los mosquitos, siendo el más importante y común el *Aedes*, aunque se ha encontrado transmisión por *Anopheles*, *Culex*, *Eretmapodites* y *Mansonia* (Diagne et al., 2015) (Wong et al., 2013) (Ledermann., 2014).

Se han descrito dos ciclos de transmisión, un ciclo selvático siendo el vector principal *Aedes africanus* y un ciclo urbano caracterizado por el *Ae. aegypti* y *Ae. Albopictus* (Althouse et al., 2016). Como reservorio animal se han propuesto los primates principalmente y se han descrito otros mamíferos incluyendo cebras, roedores y elefantes (Wolfe et al., 2001).

La transmisión de los arbovirus, específicamente del ZIKV, se puede dividir en dos ciclos: un ciclo extrínseco que comprende el período en el cual el mosquito hembra de *Aedes* se alimenta de la sangre de un humano en fase virémica, para su posterior replicación en células epiteliales intestinales del mosquito, luego migra a las glándulas salivales incubándose alrededor 5-10 días, periodo en el cual es posible identificar virus en la saliva del mosquito, adquiriendo la facultad de ser potencialmente infectante (Li et al., 2012). El ciclo intrínseco se da cuando el mosquito infecta al humano y se replica en células huésped susceptibles (Wolfe et al., 2001), inicialmente en los queratinocitos, células de Langerhans y fibroblastos (Hamel et al., 2015). Esto lleva a desencadenar una respuesta inmune innata, seguida de un aumento de la expresión de INF alfa y beta, y a la activación de la respuesta inmune dirigida. Adicionalmente el virus es capaz de inducir la autofagia de las células del huésped y aumentar así su replicación. Finalmente, la infección se disemina desde los ganglios linfáticos y el tejido local, a órganos y sistemas lejanos incluyendo SNC, músculo esquelético, miocardio y placenta (Faye et al., 2014).

Con respecto transmisión no relacionada a vectores, encontramos varias rutas. Una es vía transfusión, detectada durante la epidemia en la Polinesia Francesa donde se

encontró RNA del virus en 2,8% de los donantes asintomáticos (Musso et al., 2014).

Otra es la transmisión sexual, especialmente cuando hay hematospermia (Foy et al., 2011), lo que constituye un grave problema por el curso asintomático que facilita la transmisión del hombre a la mujer con posterior infección del feto de forma vertical por vía transplacentaria (Schuler-Faccini, 2016).

Adicionalmente el virus se ha aislado en saliva y orina evidenciándose una concentración mayor que en suero. En orina se ha detectado carga viral desde la primera semana hasta la sexta semana luego del inicio del cuadro clínico (Paz-Bailey et al., 2019), y aunque actualmente se desconoce su transmisión por esta vía, puede ser de utilidad para detección de la enfermedad (Bonaldo et al., 2016).

El RNA del virus Zika ha sido detectado en sangre, orina, semen, saliva, secreciones de genitales femeninos, líquido cefalorraquídeo, líquido amniótico y leche materna a través de RT-PCR (Colt., 2017). En individuos no gestantes con infección por el virus del Zika, el ARN del virus suele detectarse hasta los 14 días luego de la infección, con un máximo reportado de 54 días (Paz-Bailey, 2019). En la orina a partir de la primera semana de infección hasta máximo de 6 semanas, encontrado que existe replicación del virus en el momento de la enfermedad sintomática. En el semen el ARN del virus del Zika se puede detectar cuando ya no se detecta en la sangre, generalmente se elimina a partir del primer mes hasta aproximadamente tres meses del inicio del cuadro (Driggers et al., 2016). Adicionalmente se ha visto replicación del virus en el semen hasta 7 días después del inicio de la enfermedad (Gourinat et al., 2015). Se ha descrito la transmisión sexual del virus del Zika hasta 41 días después del inicio de los síntomas

de un compañero. La carga viral en el semen puede ser alta; en un informe, la carga viral en el semen más de dos semanas después del inicio de los síntomas fue aproximadamente 100,000 veces la de la sangre o la orina (Visseaux et al., 2016). Se puede encontrar en las secreciones del tracto genital femenino, principalmente en moco cervical, durante una enfermedad sintomática. El ARN del virus del Zika también se ha detectado en el moco cervical 14 días después del inicio de la enfermedad. En saliva hasta 91 días después del inicio de la enfermedad y en lágrimas hasta 30 días después del inicio de la enfermedad (Musso et al., 2015).

Prueba molecular	Fluido corporal	Tiempo de detección
RT-PCR (Tiempo real)	Suero, sangre total, LCR, orina, líquido amniótico	Primeras 6 semanas después de inicio síntomas
Prueba serológica IgM	Suero	A partir del día 4 desde inicio de síntomas hasta 12 semanas después
Prueba molecular NAT	Suero, orina, líquido amniótico	<14 días desde inicio de síntomas
MAC ELISA	Suero, LCR	A partir del día 4 hasta 12 semanas
PRNT	Suero	Utilizar cuando NAT es negativa e IgM (+) para confirmar el diagnóstico

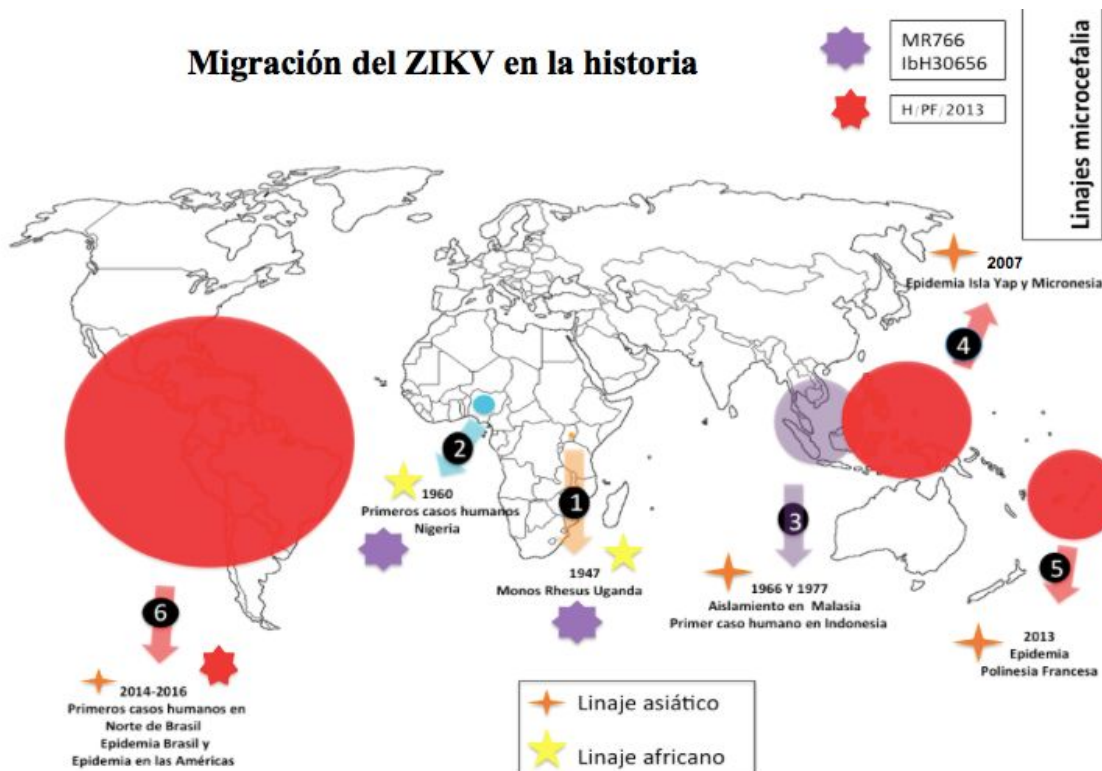
**Tabla 1. Pruebas moleculares y tiempos de detección de acuerdo a tipo de muestra**

*(Musso et al., 2015)*

*Historia*

El virus del Zika data desde 1947, a partir de su descubrimiento en los monos Rhesus en el Bosque Zika de Uganda (Dick et al., 1952). Seguido fue aislado en 1948, el ZIKV en el *Aedes africanus* (Dick et al., 1952) y entre 1952-1954 se reportaron los primeros casos en seres humanos en Uganda y Tanzania (Dick et al., 1952) (Downs., 1956). Durante las siguientes décadas, se sigue estudiando el virus del Zika y en 1966 se aísla por primera vez en el *Aedes aegypti* en Malasia (Marchette et al., 1969), y se notificaron 7 casos de Zika en Indonesia para el año 1977 (Olson et al., 1981). No obstante, el primer gran brote de Zika se da en el año 2007 en la Isla de Yap, ubicada en el Pacífico, donde se estima que el 73% de los habitantes fueron infectados (Duffy et al., 2009) (Roth., 2014) (Diallo., 2014). Entre 2013-2014 se reportan casos en otras islas del Pacífico, Polinesia Francesa, Isla de Pascua, las Islas Cook y Nueva Caledonia (Besnard., 2014), y se presenta un brote de fiebre, rash cutáneo, y artralgias en Brasil (Campos et al., 2015). Posterior a esto en el 2015, se confirma por primera vez a través de pruebas de laboratorio la circulación del ZIKV en Brasil, siendo éste el primer caso de infección en América. Respecto a su entrada en Brasil se plantean dos hipótesis, a través del mundial de fútbol entre junio y julio del 2014 (Noronha et al., 2016), sin embargo no hubo participación de países endémicos para ZIKV. Por lo que se plantea, entrada en 2014 por una carrera de canotaje que tuvo lugar en Río de Janeiro a la cual asistieron países con circulación de ZIKV como la Polinesia Francesa e Islas de Pascua (Musso., 2015).

Probablemente desde Brasil se inició la propagación del ZIKV por América, con lo que en febrero de 2015 se diagnosticaron casos autóctonos en 48 territorios, de los cuales 28 fueron del sur y América central (WHO., 2016). Durante el mismo año, Colombia confirma casos de infección por Zika, y Brasil reporta un inusual aumento de casos de neonatos con microcefalia (Sanchez, 2017). Más tarde, Suriname, El Salvador, Guatemala, México, Paraguay y Venezuela notifican casos de infección por Zika confirmados por laboratorio (Sanchez, 2017) y lo mismo ocurre luego con otros países de América Central como Honduras y Puerto Rico. Y en el 2016, se detectan casos de transmisión intrauterina del virus Zika en mujeres embarazadas en Brasil cuyos fetos fueron diagnosticados con microcefalia (Sanchez, 2017).



**Figura 1. Migración del ZIKV en la historia (Sanchez, 2017)**



1. 1947: Descubrimiento del virus en Monos rhesus en Bosque de Zika Uganda, linaje africano con cepas aisladas para microcefalia MR766 y ibH30656
2. 1960: Primeros casos humanos en Nigeria
3. 1966 - 1977: primeros casos en Asia, linaje asiático, cepas aislada en microcefalia H/PF/2013
4. 2007: Epidemia Isla de Yap y Micronesia
5. 2013: Epidemia Polinesia Francesa
6. 2014-2016: Epidemia en Brasil y Américas

### *Epidemiología*

Desde el año 2015 hasta el 4 de enero del año 2018 en Colombia, se han reportado 98.803 casos autóctonos sospechosos, 9.927 casos autóctonos confirmados, una incidencia de 223,49 y 248 casos confirmados de síndrome congénito asociado a infección por Zika. No se reportó ningún caso importado ni muertes por Zika en el país (OPS.,2017).

En comparación a países vecinos como Bolivia, Ecuador, Perú y Venezuela, Colombia presenta el mayor número de casos autóctonos sospechosos y confirmados, el número más alto de casos de síndrome congénito asociado a Zika y una mayor incidencia. Mientras que Ecuador, Perú y Bolivia reportan casos importados, Colombia no presenta ninguno. En estos países tampoco han ocurrido muertes asociadas a infección por virus Zika que se hayan notificado (OPS.,2017).

En el mismo período mencionado en América Latina y el Caribe se reportaron, en total, 583.451 casos por transmisión autóctona sospechosos y 223.477 confirmados, 6.329 casos importados, 20 muertes asociadas a infección por virus Zika y 3.720 casos confirmados de síndrome congénito asociado a Zika (OPS.,2017).

*Evidencia celular de infección por ZIKV*

Con respecto a la evidencia sobre los efectos del ZIKV a nivel celular, en la literatura se ha visto que las células de la piel son permisivas a la infección y replicación del virus. En éstas se han encontrado diferentes receptores involucrados en la infección y replicación del virus como lo son DC-SIGN, AXL, Tyro3 y TIM-1, reportados igualmente como facilitadores de la entrada viral del DENV (Kuno et al., 2007) (Meertens et al., 2012). Tanto los fibroblastos como los queratinocitos han demostrado ser permisivos a la infección. Evidenciando in vitro que la infección de fibroblastos involucra numerosas copias de RNA, indicando replicación activa (Hamel., 2015). Por otro lado la infección de los queratinocitos desencadena la formación de vacuolas citoplasmáticas y la presencia de núcleos picnóticos en el estrato granuloso, indicando un proceso de apoptosis. De la misma forma, se demostró permisividad por parte de las células dendríticas (Hamel., 2015) (Driggers, et al., 2016).

Por otro lado para reforzar la hipótesis de la permisividad, se ha visto que la formación de autofagosomas en los fibroblastos aumenta la replicación de ZIKV, degradando y reciclando los componentes citoplasmáticos y aumentando así la replicación y diseminación del virus (Hamel., 2015) (Xie., 2007). Adicionalmente cuando se añade 3-metiladenina, inhibidor de autofagia, se disminuye el número de copias virales. Ello sugiere que el ZIKV aumenta su replicación por medio de la inducción de autofagia en las células del huésped (Goodwin, et al., 1993).

Sin embargo, se ha visto que el ZIKV induce una respuesta innata antiviral en los fibroblastos por medio de secreción de INF I y II los cuales actúan como inhibidores de la replicación del virus (Honda., 2005). Esto se da por medio del reconocimiento de PAMPs RIG-I, MDA-5 y TLR3 (Goodwin, et al., 1993), moléculas que coordinan la reacción inmune contra el ZIKV y desencadenan la producción de INF I (Hamel., 2015)

En otro estudio se diseñó un modelo *in vitro* de organoides. En el cual imitaron el neurodesarrollo al diferenciar células a neuronas, con la finalidad de imitar el neurodesarrollo y exponer los organoides frente al virus. Se encontró que al día 18 de infección, el ZIKV infecta a las células progenitoras neurales (NPC) y previamente, en el día 14, a los organoides del cerebro frontal (Qian., 2016) (Lancaster.,2014) (Roost., 2015). Hacia el día 18 la infección llevaba a una disminución general del tamaño de los organoides y se da una reducción dramática de la zona ventricular a causa de la muerte celular y supresión de proliferación de NPC, ello asociado a un aumento del volumen del lumen de los ventrículos (Qian et al., 2016). Por otro lado se observó el descenso en las células progenitoras es dosis-dependiente, a mayor viremia mayor reducción. Debido a lo anterior, se concluye que en etapas tempranas del desarrollo, como primer trimestre de embarazo, el virus desencadena una reducción significativa de la zona ventricular y grosor de las capas neuronales, ocasionando microcefalia (Quian., et al 2016).

Por otro lado, se demostró que el ZIKV exhibe un tropismo específico por las NPC, incluyendo células de la glía, células progenitora intermedias y astrocitos, y que la infección de NPC es progresiva, llevando a mayor infección con el paso del tiempo. Por esto, una dosis muy baja y transitoria de ZIKV *in útero* puede tener un efecto

prolongado y creciente en el tiempo (Cauchemez et al., 2016). De hecho, un solo día de exposición demostró efectos que imitan la microcefalia como reducción en el grosor de las capas neuronales y aumento del lumen ventricular. Al igual que muerte de NPC, se evidenció aumento de la apoptosis y supresión de la proliferación de NPC infectados (Cauchemez et al., 2016; Faria et al., 2016) (Calvet., 2016) (Quian et al., 2016).

En el siguiente estudio se utilizaron células humanas pluripotenciales cultivadas y diferenciadas en células neuronales (neuroesferas) con el fin de explorar las consecuencias del ZIKV durante la neurogénesis y crecimiento cerebral. Se encontró que las neuroesferas infectadas no se desarrollaban de forma correcta, sino dismórfica al infectarse. Pocas neuroesferas sobrevivieron, sus células se volvieron de aspecto vacuolado y núcleos apoptóticos, lo que indica que la infección lleva a muerte celular de las células madre e impide la formación de las neuroesferas (Foy et al., 2016). Se detectó, igualmente, disminución del crecimiento de organoides neuronales en un 40% (Haddow et al., 2012).

Sumado a esto, se realizó una comparación con la infección de las células por DENV 2 encontrando que en comparación con el ZIKV no hubo aumento de caspasas, indicativas de apoptosis, no hubo disminución del crecimiento de organoides ni tampoco malformación de las neuroesferas, lo que sugiere que los efectos no se pueden atribuir a todo el grupo de flavivirus (Calvet., 2016) (Duffy., 2009) . Los organoides y las neuroesferas son el modelo que permite simular de forma más cercana la neurogénesis en el primer trimestre, por ello se concluye que esta ventana de tiempo es en la que se ven mayores afecciones del desarrollo cerebral (Garcez et al., 2016).

*Evidencia de infección en ratones*

Existen diferentes cepas del virus del Zika. Se ha visto cómo específicamente la cepa africana MR766 es capaz de afectar el desarrollo del cerebro humano al atacar las células precursoras neurales, así generando microcefalia (Xu et al., 2014). Recientemente diversos estudios en ratones han demostrado que la cepa asiática, SZ01, puede ocasionar también el mismo efecto sobre células precursoras neuronales (Xu et al., 2014). Esta cepa se replica de forma eficiente en el cerebro embrionario de los ratones. La infección descrita conduce a la detención del ciclo celular, apoptosis e inhibición de la diferenciación de las células precursoras neuronales resultando en el adelgazamiento cortical y microcefalia (Arai et al., 2011). Se comprobó que el ZIKV se replica de forma eficiente en cerebro embrionario de ratones y causa microcefalia con pruebas de RT-PCR e inmunohistoquímica, utilizadas para la detección del virus en cerebros embrionarios de ratones luego de inyectarse en el ventrículo lateral de cada uno de estos una cantidad medida de la cepa del virus (Zhang et al., 2014).

Se ha visto también cómo el virus del Zika, específicamente la cepa asiática SZ01, infecta células precursoras neuronales y causa muerte celular. Esto se ha comprobado también a través de estudios en modelos murinos (Mlakar et al., 2016). Con el fin de determinar si la muerte celular contribuye a la formación de cerebros más pequeños, se examinaron rebanadas de cerebro embrionario de ratones con marcadores celulares incluyendo Sox2 y Pax6, marcadores para células progenitoras apicales y células gliales radiales. Las células infectadas eran positivas para Sox2 y Pax6, lo que sugiere que

ZIKV principalmente infecta células precursoras neuronales, lo que lleva a concluir que hay relación entre la muerte celular y los cerebros pequeños (Mlakar et al., 2016).

Existe evidencia de que la cepa del virus del Zika de Brasil ha sido capaz de causar microcefalia en ratones (Mlakar et al., 2016). Para evaluar la relación causal entre la infección congénita de ZIKV y los defectos de nacimiento, se utilizó un modelo experimental en el que 6 ratones embarazadas fueron infectadas con la cepa ZIKVBR. Los tejidos embrionarios fueron susceptibles a la infección, ocasionando signos de microcefalia y malformaciones corticales (Calvet et al., 2016). Algo relevante, es que la cepa ZIKVBR también indujo apoptosis neuronal y se vio relacionada al subdesarrollo cerebral, al igual que la cepa asiática (Mlakar et al., 2016).

#### *Evidencia de infección en monos*

Los humanos y los monos Rhesus poseen similitudes en su desarrollo fetal, biológico y placentario, características que no comparten con los roedores (Coffey et al., 2016). En un estudio realizado en la universidad de California, se inocularon 2 monos Rhesus no embarazadas con cepas de ZIKV de Brasil. Los animales no experimentaron sintomatología clínica como en humanos, sin embargo manifestaron viremia de corta duración y desarrollaron anticuerpos neutralizantes (Coffey et al., 2016) (Boltz., 2016). Se encontró viremia prolongada de predominio en sangre completa versus plasma y RNA viral en tejidos linfáticos por hasta 14 días (Dudley, 2016).

*Neurotropismo en humanos*

El virus del Zika es un virus neurotrópico que se dirige particularmente a las células progenitoras neurales (Costello et al., 2016). Estudios placentarios murinos y humanos respaldan la hipótesis de que la infección materna causa infección placentaria y lesión, seguida por la transmisión del virus al cerebro del feto, donde causa apoptosis de las células progenitoras neuronales e interrumpe la proliferación, migración y diferenciación neuronal, lo que obstruye el crecimiento cerebral y reduce la viabilidad de las células neuronales (Tabata et al., 2016). El virus del Zika también se asocia con una mayor tasa de pérdida fetal durante el embarazo, incluidos los nacidos muertos. La insuficiencia placentaria es el mecanismo postulado para inducir la pérdida fetal más adelante en el embarazo; sin embargo, la inflamación placentaria significativa no se ha descrito hasta la fecha (Martines et al., 2016).

En Brasil describió hallazgos histopatológicos en tejido de dos recién nacidos que murieron poco después del nacimiento con microcefalia y artrogriposis severa y tejido de un bebé microcefálico que murió a la edad de dos meses (Hazin et al., 2016). En muchos casos, las madres vivían en Brasil y tenían síntomas característicos de la infección por el virus del Zika en el primer trimestre. Los bebés nacieron a las 36, 37 y 38 semanas de gestación.

Se observaron múltiples malformaciones congénitas, que incluyen una amplia gama de anomalías cerebrales, malformaciones craneofaciales, craneosinostosis, hipoplasia pulmonar y contracturas congénitas múltiples, consistentes con la secuencia de

deformación de aquinesia fetal o artrogriposis severa. En estos tres casos, hubo evidencia inmunohistoquímica y molecular de persistencia del virus en el cerebro. También en Brasil, de 117 niños nacidos vivos de mujeres infectadas con el virus del Zika, la tasa general de hallazgos adversos fue del 42 por ciento. Los hallazgos incluyeron imágenes anormales del cerebro (24%), examen neurológico anormal (21%), tamaño reducido para la edad gestacional (9%), anomalías oculares (7%), disfagia (3%), microcefalia (3%), evaluación auditiva anormal (3%), convulsiones clínicas (3 %) y otros dismorfismos (10 %).

El rango de neuropatología incluyó ventriculomegalia, lisencefalia e hipoplasia cerebelosa, todas las cuales se han observado en otros casos estudiados (Gilmore et al., 2012). Se encontraron también calcificaciones, gliosis y necrosis. La presencia de necrosis sugiere daño celular continuo. Es probable que los patrones de lesión se sigan tanto de la lesión celular en el momento de la infección como del daño posterior a medida que se desarrolla el cerebro. La evidencia de modelos de cultivo celular, sugiere que la célula precursora neuronal es un objetivo crucial en la infección por el virus del Zika, que resulta en la muerte celular. Se ha informado que la pérdida de estas células al principio del desarrollo reduce sustancialmente el número de neuronas generadas y da como resultado cerebros pequeños sin rotación cortical (Hazin et al., 2016).



*Rol de la placenta en infección por ZIKV*

La placenta juega un rol importante en la patogénesis de la microcefalia por ZIKV; por un lado se plantea un rol protector de ésta y por otro su mediación en la infección, por lo que se encuentran principalmente dos hipótesis.

La primera es la hipótesis de transferencia directa, la cual parte de las características neurotrópicas del virus; El virus ingresa vía placentaria lesionando el tejido cerebral en formación. Esto implicaría aislamiento del virus en tejido cerebral de forma temprana, sin embargo el flujo sanguíneo materno entra en contacto con el feto desde la semana 10, por lo que se descarta la transferencia directa como puerta de entrada y se plantea que es a través de las secreciones de glándulas uterinas, por dehiscencias en los tapones del trofoblasto o difusión preconcepcional al saco amniótico o vitelino en formación por el semen (Adibi., 2016). Una vez el virus sobrepasa la barrera trofoblástica pasa a formar parte de un inmunocomplejo con anticuerpos no neutralizantes que lo transportan a través de la placenta. Los responsables del transporte son los exosomas, producidos en el retículo endoplásmico trofoblástico (Sabapatha., 2006).

La segunda, es la hipótesis que plantea la mediación de la placenta, en la cual la respuesta de la placenta contra el virus favorece la aparición de microcefalia y de lesiones cerebrales, principalmente por alteración de las señales provenientes de la placenta que contribuyen con la formación cerebral. Lo hace perturbando la producción de señales producidas en las vellosidades coriónicas. Los genes propuestos, que se ven

alterados son MCPH1-12, CEP63 y CASC5. (Marques et al., 2016). Apoyando esta hipótesis se ha visto que macrófagos de la placenta son permisivos a la infección por ZIKV (Quicke et al., 2016; Abidi et al., 2016). Sustentando lo anterior, se encontró en un estudio anatomopatológico de la placenta de una gestante infectada con ZIKV en la semana 11 de embarazo que las células de Hofbauer (macrófagos placentarios) contenían virus en su estroma y ocasionó hiperplasia. (Rosenberg et al; 2017)

Por otro lado, se ha encontrado que la placenta podría ser resistente a la infección en el embarazo tardío, identificando que se aumenta la expresión de genes con respuesta de Interferón III (IL-29, IFI44L, IFNL1).

Con respecto a las alteraciones histopatológicas presentes en la placenta se describe un estudio que consistió en la infección de cinco primates con una cepa de ZIKV en tres diferentes etapas de la gestación comparado con un control. Los hallazgos histopatológicos en la placenta fueron: Remodelación de las arterias espirales con aumento del depósito de fibrina y disminución del lumen, alteración en la perfusión con disminución del flujo sanguíneo materno, disminución de la permeabilidad al oxígeno debido a lesión de vellosidades, aumento de citoquinas y activación de macrófagos e Infartos y calcificaciones (Hirsch et al; 2018) (Adibiet al: 2016) (Zare et al ; 2017).

### **Problema de estudio**

Hace 10 años, el Síndrome congénito asociado virus Zika era un enigma para todos nosotros. En primer lugar, no se había presentado la suficiente cantidad de casos como para poder investigar de manera más profunda la relación entre las alteraciones fetales durante el embarazo y la infección por el virus. En segundo lugar, nadie imaginó el impacto que podría llegar a tener el virus en América Latina y el Caribe. Actualmente, existe cada vez más información asociada al tema en mención; no obstante, se trata de mucha información dispersa, diferentes estudios en diferentes lugares del mundo que en muchas ocasiones están asociados entre ellos.

Es por esto que decidimos llevar a cabo esta revisión en la cual se integra diferente información para llegar a entender de manera más audaz qué es lo que ocurre cuando una mujer gestante es infectada por el virus, cómo se propaga, cómo ocurre la infección, los lugares del mundo en los cuales han existido epidemias, cómo llegó hasta nuestro continente y la manera en que puede llegar a afectarnos siendo un país del tercer mundo. Para fundamentar teóricamente y empíricamente esta revisión utilizamos 104 estudios, dentro de los cuales encontramos revisiones, reportes de entidades, reportes de caso y estudios experimentales, todos analizados en aras de integrar información para poder entender por qué el Síndrome congénito asociado a virus Zika, estudiado en diferentes contextos, encuentra relación entre sí.

## Justificación

La importancia de la investigación del Síndrome congénito asociado a virus Zika recae en el impacto que generó la infección por ZIKV en la población sudamericana, centroamericana y en zonas del trópico. En países denominados tercermundistas como Colombia el impacto llega a ser caótico, no solo por las repercusiones sobre la población misma, sino por la forma como el sistema de salud y la economía se ven afectados. Desde el año 2015 hasta el 4 de enero del año 2018 en Colombia, se han reportado 98.803 casos autóctonos sospechosos, 9.927 casos autóctonos confirmados, una incidencia de 223,49 y 248 casos confirmados de síndrome congénito asociado a infección por Zika. En el mismo período mencionado en América Latina y el Caribe se reportaron, en total, 583.451 casos por transmisión autóctona sospechosos y 223.477 confirmados, 6.329 casos importados, 20 muertes asociadas a infección por virus Zika y 3.720 casos confirmados de síndrome congénito asociado a Zika (OPS.,2018). Las cifras son significativas teniendo en cuenta que la infección en mujeres embarazadas generará fetos con alteraciones, ello debido al neurotropismo del virus. A futuro, existirán muchas más personas con microcefalia, anencefalia, entre otros defectos congénitos que afectan económicamente a los diferentes países, así como la calidad de vida desde el punto de vista psicosocial de las familias afectadas. Adicionalmente la importancia recae en realizar una recopilación de la información disponible hasta la fecha sobre la fisiopatología y el neurotropismo del virus, con el fin de dilucidar los vacíos en el conocimiento, dar paso a nuevas investigaciones y desarrollar métodos tanto de prevención como terapéuticos.

## **Objetivos**

### *Objetivo general*

- Caracterizar la relación entre el Zika y sus mecanismos para el desarrollo del síndrome congénito por Zika con el fin de reunir la información disponible y encontrar los vacíos en el conocimiento.

### *Objetivos específicos*

1. Identificar las rutas de transmisión reportadas y el aislamiento en los diferentes fluidos corporales del ZIKV.
2. Recopilar la historia del Zika desde su descubrimiento hasta la fecha, revisando la ruta de entrada a Suramérica y epidemiología.
3. Reunir estudios que expliquen los mecanismos de desarrollo del Síndrome Congénito por Zika en modelos animales, celulares, moleculares y reporte de casos en humanos que

### **Propósito**

El propósito de la revisión es estudiar e integrar la información existente asociada a infección por virus Zika en el embarazo y al síndrome congénito que se ha visto relacionada a ésta, a través de la búsqueda de revisiones sistemáticas, estudios de casos, reportes de casos clínicos y estudios experimentales que nos proporcionen el material suficiente para poder escoger la información más significativa entre todos. Adicionalmente identificar los vacíos en la información para dar pie a nuevas investigaciones.

## Metodología

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica en la base de datos MEDLINE con el fin de identificar revisiones sistemáticas, estudios de casos, reportes de casos clínicos y estudios experimentales acerca de la relación del virus del Zika y el desarrollo de Síndrome congénito por Zika. Se realizó una búsqueda de términos en inglés de artículos publicados desde el año 2008 al 2018 utilizando el algoritmo de búsqueda (((("Zika Virus"[Mesh]) AND "Microcephaly"[Mesh]) AND "Syndrome"[Mesh])) AND "congenital" [Subheading] y los términos MeSH ("Zika Virus"[Mesh]) AND "Microcephaly"[Mesh] , ("Syndrome"[Mesh]) AND "Zika Virus Infection"[Mesh], ("Zika Virus"[Mesh]) AND "History"[Mesh] , ("Zika Virus"[Mesh]) AND "Pregnancy"[Mesh], (("Zika Virus"[Mesh])) AND "Americas"[Mesh] , ("Fetus"[Mesh]) AND "Zika Virus"[Mesh], ("Zika Virus"[Mesh]) AND "Central Nervous System"[Mesh], adicionalmente de cada uno de los artículos se buscó en las referencias, bibliografía adicional. Otros buscadores usados fueron, el Instituto Nacional de salud de Colombia, reportes epidemiológicos de la OPS/OMS para el virus del Zika y, CDC de Atlanta.

104 estudios fueron seleccionados e incluidos en esta revisión, entre estos 18 revisiones en que se abarca la fisiopatología, once acerca de la virología, seis de evidencia animales (monos y ratones), tres de la historia, dos revisiones sistemáticas, tres acerca del rol de la placenta y cuatro de la evidencia disponible en células; se consultaron dos entidades de control epidemiológico, el CDC y la OMS; se incluye información de seis

reportes de caso en Brasil, uno en Indonesia, otro en Malasia, Puerto Rico, Colombia y uno en Trinidad; por último, se evaluaron cuatro estudios experimentales en animales (ratones y monos), un estudio experimental virológico, diez acerca de la fisiopatología del virus, seis del rol de placenta y ocho estudios en células.



*Estudios que seleccionados para la realización de revisión de Síndrome congénito asociado a Virus Zika.*

Los criterios de inclusión seleccionados fueron: estudios publicados entre los años 2008-2019; para el tipo de estudios se seleccionaron: revisiones sistemáticas, reportes de caso y estudios experimentales; idioma Inglés o Español; artículos publicados en revistas indexadas, se incluyeron estudios de todo el mundo. Respecto a la población estudiada, se seleccionaron estudios que tomaran madres embarazadas con infección detectada clínicamente, inmunológicamente o microbiológicamente de infección por ZIKA y recién nacidos, mortinatos o fetos producto de aborto hijos de



madres con ZIKA en la gestación. Se excluyeron casos asociados a otras enfermedades que hacen parte del STORCH o factores de riesgo que se vean asociados a microcefalia.

### **Variables**

Debido a que se trata de una revisión de la literatura, no existen variables dependientes o independientes asociadas.

### **Hipótesis**

Hipótesis nula, no aplica para el tipo de trabajo.

### **Aspectos éticos**

No se realizaron procedimientos que exigieran experimentación humana, motivo por el cual no existió vulneración de la declaración de Helsinki en su última versión.

### Organigrama



**Cronograma**

Semestre	Actividades	Año	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	
Séptimo	Generalidades Virología	2016													
	Selección del tema														
	Revisión de la literatura														
	Selección de artículos														
	Inicio de escrito con generalidades del virus														
	Revisión de la historia y escrito														
	Revisión de la epidemiología y escrito														
Octavo	Correcciones del semestre														
Revisión sobre evidencia del Síndrome congénito por ZIKV y escrito															
Revisión de estudios en células sobre patogénesis del Síndrome y escrito															
Revisión de estudios en animales sobre patogénesis del Síndrome y escrito															
Noveno	Correcciones del semestre	2017													
	Revisión de reportes de casos en humanos y escrito														
	Revisión acerca del neurotropismo del virus y escrito														
	Revisión sobre hipótesis del rol de la placenta en la infección y escrito														
	Realización de esquemas														
Décimo	Correcciones del semestre														
Finalización de esquemas															
Once	Organización del documento final y correcciones	2018													

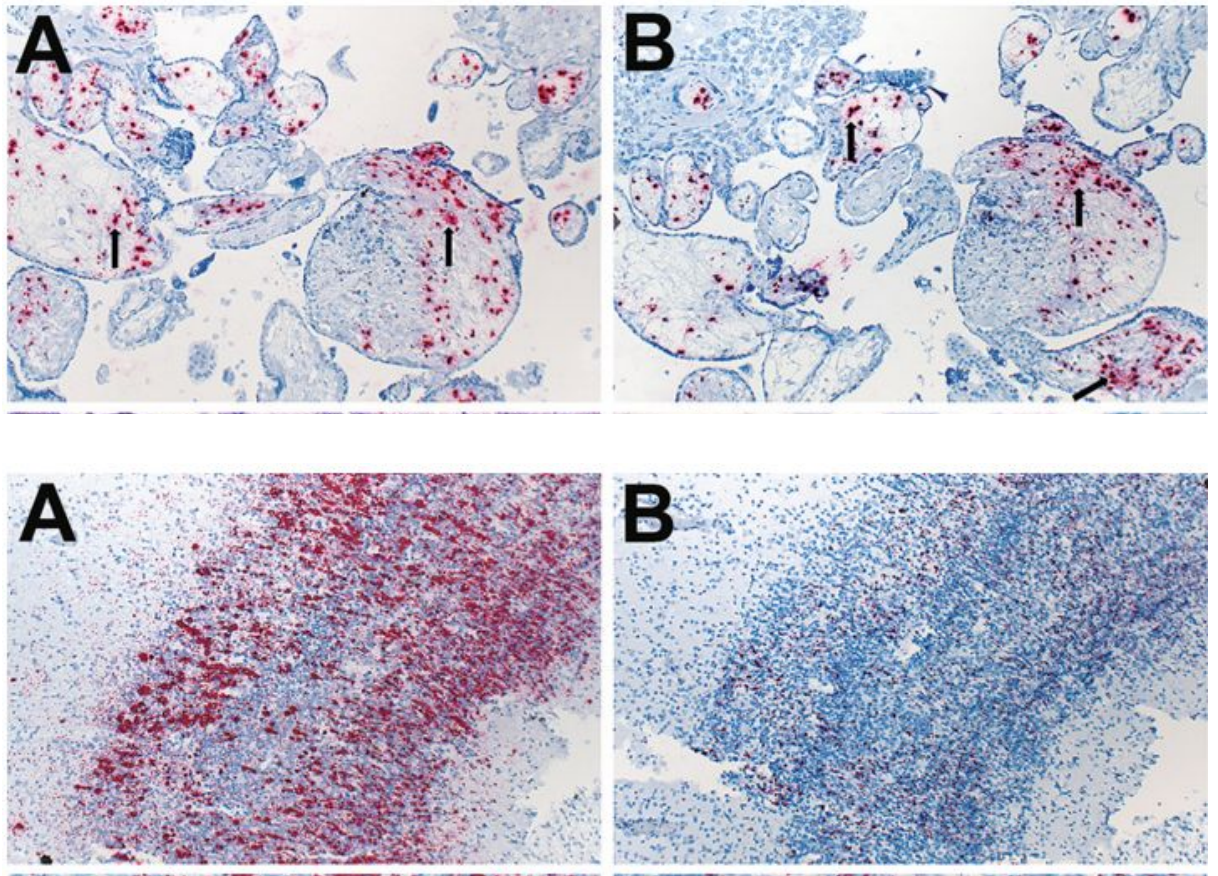
### **Presupuesto**

No fue necesario un presupuesto para realizar la revisión. Toda la información fue extraída de bases de datos para lo cual no fue necesario realizar inversiones de tipo monetario.

## Resultados

Respecto a la replicación del ZIKV y su tropismo por la placenta y encéfalo, se realizó un estudio en el cual se analizaron cerebros de 8 pacientes fallecidos con microcefalia, 24 tejidos fetales y placentarios de madres con ZIKV, todos sometidos a RT PCR para confirmar la infección, demostrando que el ZIKV se replica y persiste en cerebros fetales y placentas. (Bhatnagar., 2017).

Adicionalmente, queda claro que después de cruzar la placenta, el ZIKV es neurotrópico, así lo confirma el hallazgo de RNA viral y partículas de flavivirus en los cerebros de niños con microcefalia por ZIKV (Mlakar., 2016). Se ha también demostrado en especies de ratones permisivas a la infección o por medio de la inducción de células pluripotenciales a tejido neuronal, que el virus alcanza el cerebro y se replica, causando apoptosis neuronal (Qian., 2016; Tang., 2016), presentando mayor concentración viral durante el pico de la neurogénesis (semana 16-18), predominante en zonas ventriculares y subventriculares donde se encuentra la glía radial y neuronas, lo que muestra que el virus infecta las células de la glía a través de la zona germinal (Retallack., 2016) .



**Figura 2. Localización del RNA del virus Zika en placenta y encéfalo (Mlakar., 2016).**

*Localización de RNA de ZIKV (color rojo) en vellosidades coriónicas. Se observa predominio del virus en las células de Hofbauer (flechas). Tomado de un paciente producto de aborto espontáneo a las 11 semanas.*

*a) Magnificado*

*a) RNA del ZIKV (color rojo) en corteza cerebral de niño con microcefalia a las 26 semanas de gestación.*

*b) Magnificado*



En la epidemia emergente de Zika del 2015 en Brasil, no solo se desencadenó un síndrome febril generalizado entre las arbovirosis con la presencia adicional de conjuntivitis aséptica, sino el Síndrome congénito por ZIKV, que se ha presentado con microcefalia severa, perímetro cefálico por debajo de 3 desviaciones estándar, disminución de la masa encefálica con calcificaciones subcorticales, daño ocular, pie equino varo aducto o artrogriposis e hipertonía (Lage., 2019).

<b>Características clínicas</b>	<b>Porcentaje de aparición</b>
Hipertonía/espasticidad	90.1%
Hiperreflexia	73.3%
Artrogriposis	10.8%
Actividad epileptogénica	56.3%
Pérdida auditiva	17.3%
Alteración visual	14.1%
Disfagia	36.3%
Irritabilidad	27.5%
Problemas del sueño	9.8%
Epilepsia	48%
Microcefalia severa	54.9%
<b>Hallazgos neuroimagen</b>	<b>Porcentaje de aparición</b>
Atrofia cerebral	92.1%
Ventriculomegalia	92,10%
Malformaciones de la corteza cerebral	85.1%
Calcificaciones corticales y subcorticales	80.2%

***Tabla 2. Resultados características clínicas del Síndrome congénito por ZIKV y porcentaje de aparición (Lage., 2019).***

*Descripción de los hallazgos clínicos y neuroimagenológicos con su respectivo porcentaje de aparición en hijos de madres con reporte de sintomatología compatible con ZIKV durante el embarazo. Estudio de cohorte retrospectiva realizado en El Salvador Brasil entre noviembre de 2015 y septiembre de 2016.*

Dentro de los estudios encontrados que describen las manifestaciones y presentación clínica del Síndrome congénito por ZIKV, se encuentra una cohorte retrospectiva, realizada en el centro de rehabilitación en El Salvador, Brazil. En el periodo comprendido entre noviembre de 2015 a septiembre del 2016, se realizó una descripción de las características clínicas encontradas y su porcentaje de aparición en 102 hijos de madres que reportaron sintomatología compatible con ZIKV durante el embarazo, residentes de área endémica y con exámenes infecciosos prenatales negativos (Tabla 2), donde se evidencio que los hallazgos más frecuentes en neuroimagen son la atrofia cerebral (92,1%), ventriculomegalia (92,1%), malformación de la corteza cerebral (85,1%) y calcificaciones corticales y subcorticales (80.2%). Respecto a los hallazgos clínicos más frecuentes se encontró hipertonia y espasticidad (90,1%), hiperreflexia (73,3%), actividad epileptogénica (56.3%) y microcefalia severa (54,9%) (Lage., 2019).

Tipo de hallazgo	Hallazgo
<b>Examen físico</b>	Microcefalia Irritabilidad Anencefalia Artrogriposis Cutis girata Agenesia del cuerpo calloso Manifestaciones oftalmológicas Hipertonía e hiperreflexia Espasticidad Tremor/convulsiones
<b>Oculares</b>	Pérdida de reflejo foveal Pigmento moteado focal Atrofia coriorretiniana Atrofia macular Anomalías del nervio óptico Coloboma del iris
<b>Imagenológicos</b>	Calcificaciones intracerebrales Alteración de la migración neuronal Lisencefalia Dilatación ventricular Hidranencefalia Agenesia de cuerpo calloso Hidrops fetalis

***Tabla 3. Hallazgos al examen físico e imagenológicos posteriores a infección por virus Zika en neonatos (Kowalczyk., 2016), (De Fatima Vasco Aragao., 2016).***

*Se describen los hallazgos más comunes en nacidos vivos, así como hallazgos imagenológicos en tejido cerebral.*

Dentro de los reportes más completos a la fecha, se encuentran tres series de casos de síndrome congénito por ZIKV. Los datos fueron recopilados , en el primero de 35 hijos de madres infectadas en el Brazil para 2015, en el segundo de 48 niños con sospecha de síndrome congénito por ZIKV en Brasil con seguimiento del primer al octavo mes de vida y el tercero de 104 niños nacidos con microcefalia en Pernambuco Brasil para 2015; donde aproximadamente dos tercios de los pacientes presentaron microcefalia severa, desproporción craneofacial en (95,8%), depresión biparietal (83,3%), occipucio prominente (75%), exceso de piel en región nugal (47,9%) y calcificaciones con localización subcortical, hallado en imágenes neurológicas (Moura da Silva., 2016), (Schuler-Faccini., 2016), (Albuquerque., 2016), (Vasco., 2016), (Sarno., 2017), (Soares., 2016) (Wiwanitkit et al., 2016). Adicionalmente, se encontró que el 16.7% de los fetos presentaban calcificaciones de forma prenatal y postnatal, y hallazgos como calcificaciones subcorticales, aumento de espacio ventricular, adelgazamiento de la corteza, polimicrogiria, ausencia de cuerpo calloso, disminución en la mielina e hipoplasia cerebelar (Wiwanitkit., 2016), (Moore., 2017). Otros hallazgos descritos por tomografía se encontraron en un estudio realizado en 23 niños con síndrome congénito por ZIKV en el estado de Pernambuco Brazil entre septiembre y diciembre del 2015, mostrando calcificaciones intracraniales en el lóbulo frontal (69 al 78%) y en el lóbulo parietal (83 al 87%), calcificaciones localizadas en la unión corticomédular (53 al 86%). Las calcificaciones con una configuración puntiforme (72 al 100%), localizadas en los ganglios basales (65%) y en el tálamo (43%). Como algo de resaltar todos presentaban ventriculomegalia, con un 53% de forma severa y compromiso del ventrículo lateral en el 43% (Hazin., 2016). Dentro de las alteraciones oculares frecuentemente reportadas, se encuentran la atrofia coriorretiniana, atrofia del nervio

óptico, con un reporte de anormalidad ocular en el 24% al 55% de los pacientes estudiados (Freitas., 2016), (Jürgens., 2017), (Ventura., 2016). En otros de los estudios, con muestra poblacional de más de 30 pacientes, se encontró que el pie equino varo aducto ocurrió en alrededor del 10% y artrogriposis en alrededor del 13% (Kowalczyk., 2016), (Van der Linden., 2016). Siendo estos los hallazgos clínicos asociados a la infección congénita por ZIKV .

Infección en cada trimestre	TRIMESTRE I y II Semana 0 - 26	TRIMESTRE III Semana 27- 40
Manifestación	Neonato	Microcefalia Anencefalia Artrogriposis Cutis girata Agenesia del cuerpo calloso Manifestaciones oftalmológicas Hipertonía e hiperreflexia Espasticidad Tremor/convulsiones
		Retardo mental Sordera neurosensorial Lesiones oftalmológicas

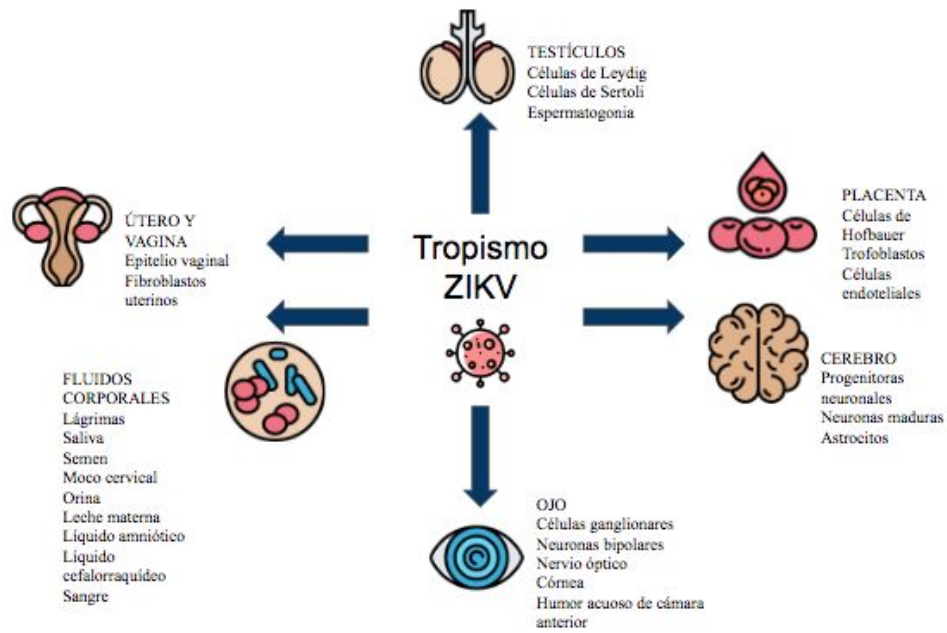
**Tabla 4. Infección por virus Zika en cada trimestre del embarazo y sus repercusiones en el neonato (Campos., 2017).**

*La transmisión del virus al cerebro del feto ocasiona apoptosis de las células progenitoras neuronales e interrumpe la proliferación, migración y diferenciación*

*neuronal, lo que obstruye el crecimiento cerebral y reduce la viabilidad de las células neuronales. En la tabla 4 se describen las repercusiones de la infección en el cerebro fetal en el primer y segundo trimestre y tercer trimestre de embarazo.*

En cuanto a la prevalencia de microcefalia en hijos de madres con ZIKV durante el embarazo, Campos y colaboradores realizó una revisión sistemática en el 2017 (Campos., 2017), que incluyó 75 estudios y tres metaanálisis, para un total de 2941 embarazos de madres con ZIKV y un total de 2648 nacidos vivos. Los resultados concluyeron que la prevalencia de microcefalia se encuentra entre el 2.3% (95% IC = 1.0–5.3%) considerando los embarazos, sin incluir las pérdidas, y 2.7% (95% IC= 1.2–6.0%) considerando solo los nacidos vivos. Comparándolo con otra revisión sistemática realizada en la Polinesia Francesa, la cual arrojó resultados similares en prevalencia de microcefalia en madres con ZIKV durante el embarazo (Cauchemez., 2017) y en una revisión similar que se llevó a cabo en Puerto Rico, se documentó igualmente una prevalencia de 2.3% (Ellington., 2016).

Tanto estudios humanos modelos animales (ratones y primates no humanos) han detectado ZIKV en células de la placenta, incluidas células de Hofbauer, endoteliales trofoblastos, en células progenitoras neuronales, neuronas maduras y astrocitos tejidos oculares, específicamente la córnea, la retina, el nervio óptico y el humor acuoso de la cámara anterior. la espermatogonia, células de Sertoli y las células de Leydig, el semen y los fibroblastos uterinos.



**Figura 3. Tropismo del Zika en diferentes tejidos, órganos fluidos corporales (Musso et al., 2015).**

*El extenso tropismo da como resultado la detección de ZIKV en múltiples fluidos corporales, incluidos las lágrimas, el líquido conjuntival, la saliva, el semen, el moco cervical, la orina, la leche materna, el líquido amniótico, el líquido cefalorraquídeo y la sangre como tal.*



*Síndrome Congénito asociado a virus Zika*

La microcefalia congénita o primaria es un término que describe el defecto estructural por el cual el cráneo del feto o recién nacido tiene una circunferencia menor a la esperada comparada con otros fetos o recién nacidos de la misma edad gestacional, sexo y raza (De Silva et al., 2017).

Puede diagnosticarse de forma prenatal o al nacimiento, definiéndose como la circunferencia occipito-frontal reducida en más de dos desviaciones estándar respecto a la media para edad y sexo o menos del percentil 3 para edad y sexo (CDC.,2018) (WHO.,2016) (NCEZID.,2016). Adicionalmente se describe la microcefalia severa, considerada la reducción en más de 3 desviaciones estándar para edad y sexo respecto a la media (Opitz et al.,1990) (Swaiman., 2012) (Roche et al., 1987). La anterior se explica por una reducción patológica tanto del tamaño cerebral, como del volumen, por un desarrollo inadecuado, el cual dependiendo del grado puede asociarse con discapacidad intelectual (Dolk., 1991).

Específicamente, cuando la microcefalia se relaciona con ZIKV, los hallazgos más frecuentes son adelgazamiento de la corteza, ventrículos aumentados de tamaño y aumento de las colecciones de líquido extra axial, calcificaciones cerebrales entre el córtex y subcortex, patrones de giros anormales, ausencia o hipoplasia del cuerpo calloso, hipoplasia del cerebelo o vermis cerebeloso. (Abendajo., 2017) (Hazin et al., 2016) (Vasco Aragao et al., 2016) (Soares., 2016)

Se habla del Síndrome congénito por ZIKV cuando el cuadro está conformado por 5 hallazgos: microcefalia severa en la cual el cráneo está parcialmente colapsado, disminución del tejido cerebral, daños oculares, contracturas congénitas como (artrogriposis) e hipertonía (CDC., 2018). Dentro de las alteraciones oculares se describe la microftalmia, coloboma, calcificaciones intraoculares, hipoplasia, atrofia del nervio óptico y cicatrices maculares. (De Paula., 2016) (Ventura 2016) (Verçosa., 2017).

## Discusión

El síndrome congénito por ZIKV, se caracteriza por la presencia de microcefalia severa, disminución del tejido cerebral, contracturas congénitas e hipertonía (CDC., 2018). Se encuentran diferentes estudios, que buscan demostrar la afinidad por el sistema nervioso del virus, llegando todos a la conclusión de su gran neurotropismo. Con el fin de demostrarlo se han planteado modelos de organoides y neuroesferas, en donde lo que se busca es imitar el neurodesarrollo de forma in vitro, encontrando que el virus infecta las células neuroprogenitoras, llevando a una reducción de la corteza cerebral, supresión de la proliferación neuronal, muerte neuronal y crecimiento dismórfico (Quian., 2016; Lancaster.,2014; Haddow et al., 2012). Adicionalmente demostrando que es un fenómeno dosis dependiente, a mayor viremia, mayor reducción de la masa cerebral y de forma impactante demostrando que solo un día de exposición puede tener un efecto prolongado y lesivo sobre el tejido (Cauchemez et al., 2016; Faria et al., 2016). Finalmente con el fin demostrar la presencia y replicación activa del virus, se han realizado estudios por medio de inmuno hibridación, evidenciando la presencia del virus en el tejido cerebral de fetos con microcefalia, mostrando su replicación y persistencia en los tejidos (Mlakar., 2016; Bhatnagar., 2017, Noronha 2016).

Respecto a las manifestaciones clínicas encontradas en el Síndrome congénito por ZIKA, se han realizado estudios estimando la prevalencia de microcefalia en fetos infectados, encontrando en diferentes un promedio del 2,3%, en los tres estudios más grandes que lo estudiaron (Campos., 2017; Cauchemez., 2017; Ellington., 2016). Se encuentran dos estudios, los cuales se concentraron en dilucidar los hallazgos clínicos más frecuentes del síndrome congénito por ZIKV, encontrando entre éstos que los hallazgos más frecuentes son la hipertonía, hiperreflexia, actividad epileptogénica y microcefalia severa. Menos frecuente las alteraciones visuales,

pérdida auditiva, artrogriposis y alteraciones del sueño (Lage., 2019) (Moore., 2017). Frente a los hallazgos en imágenes neurológicas, los estudios coinciden en reportar que el hallazgo más frecuente y característico de la infección por ZIKV son las calcificaciones subcorticales (Moore., 2017) seguido de la atrofia cerebral y ventriculomegalia (Lage., 2019).

Con respecto al tropismo del virus, en estudios realizados en humanos y modelos animales (ratones y primates no humanos), han detectado ZIKV en células de la placenta, incluidas células de Hofbauer ,células endoteliales y trofoblastos, en células progenitoras neuronales, neuronas maduras y astrocitos, tejidos oculares, específicamente la córnea, la retina, el nervio óptico y el humor acuoso de la cámara anterior. El virus de Zika también tiene tropismo por la espermatogonia, las células de Sertoli y las células de Leydig, el semen y los fibroblastos uterinos. El extenso tropismo da como resultado la detección de ZIKV en múltiples fluidos corporales, incluidos las lágrimas, el líquido conjuntival, la saliva, el semen, el moco cervical, la orina, la leche materna, el líquido amniótico, el líquido cefalorraquídeo y la sangre como tal (Miner., 2017).Sin embargo en pacientes no gestantes que tienen infección por el virus Zika, se ha detectado el ARN de virus hasta 14 días posteriores a la infección, con un máximo reportado de 54 días si se tienen en cuenta los diferentes fluidos corporales (Paz-Bailey, 2019). En el semen, el ARN del virus del Zika, por medio de la PCR,se puede detectar hasta aproximadamente tres meses después del inicio del cuadro, cuando ya no es detectable en sangre, y en la orina hasta 6 semanas después de la infección (Driggers at al., 2016). En el moco cervical, por otro lado, puede ser encontrado hasta 14 días después del inicio de la enfermedad. En saliva hasta 91 días después del inicio de la enfermedad y en lágrimas hasta 30 días después del inicio de la misma (Musso et al., 2015).

En cuanto al rol de la placenta en la infección del ZIKA, por ahora lo único que es claro, es el tropismo del virus por la misma (Bhatnagar., 2017). Frente a su rol en la infección existen dos

hipótesis, una que sustenta el rol protector de ésta y otra que plantea su permisividad a la infección. Respecto a su permisividad se plantea un transporte del virus por los exosomas, con lo cual sería un facilitador de la infección (Sabapatha., 2006), otro, por medio de la perturbación de señales producidas en las vellosidades coriónicas que promueven el neurodesarrollo y adicionalmente la permisividad evidenciada de las células de Hofbauer a la infección (Quicke et al., 2016; Abidi et al.,2016). Y en cuanto a su rol protector, se plantea que la placenta puede ser resistente a la infección, por medio de la expresión de genes que aumentan la producción de INF tipo III (Hirsch et al; 2018). Concluyendo así, que aún son necesarios más estudios para inclinarse por alguna de éstas hipótesis.

Las limitaciones de esta revisión narrativa, por consiguiente, se enfocan principalmente en el rol de la placenta en la patogénesis del Síndrome congénito asociado a virus Zika puesto que no existe bibliografía suficientemente clara para establecer este punto. Como segunda limitación, es importante tener en cuenta que en Colombia se encuentra un mayor número de casos reportados en comparación a sus países vecinos, pero ello puede estar asociado al desarrollo de un sistema que se ha perfeccionado para identificar infecciones por virus Zika. Como tercera limitación identificada, podemos decir que no es posible establecer con seguridad una manera de detener la propagación del virus alrededor del mundo; la transmisión sexual del virus es un hecho, sin embargo existen pacientes asintomáticos que pueden transmitir el ZIKV de esta manera. Adicionalmente, no se incluyen en esta revisión artículos que hablen del impacto que los pacientes con Síndrome congénito asociado a virus Zika durante el embarazo tienen a futuro en las poblaciones afectadas y finalmente muchos de los estudios incluyen a hijos de madres con presunción clínica de infección por ZIKA sin confirmación serológica; además al

inicio de la epidemia no se estableció claramente la definición de microcefalia, por lo que las definiciones varían de acuerdo al estudio entre 2015-2016.

## Conclusiones

La importancia de reconocer al ZIKV como un patógeno potencialmente disruptor de la neurogénesis y del desarrollo se hace cada vez mayor, motivo por el cual es necesario mantenernos al tanto de las cifras epidemiológicas en el mundo, descartar la etiología del ZIKV en todos los casos de microcefalia en regiones endémicas e insistir en la prevención de la enfermedad teniendo en cuenta las diferentes vías de transmisión.

Es importante no solo conocer la microcefalia como su principal secuela, sino tener en cuenta que existe un Síndrome congénito por ZIKV, el cual está pobremente descrito, pero que sabemos que consta de 5 hallazgos: microcefalia severa con cráneo parcialmente colapsado, disminución del tejido cerebral, daños oculares de diferentes variaciones, contracturas congénitas e hipertonía.

Adicionalmente, es fundamental tener presente el número de casos confirmados y sospechosos que existen en Colombia, Centroamérica y América del Sur, puesto que además de ser significativos posicionan las zonas mencionadas como zonas de riesgo para infección por ZIKV. En Colombia, específicamente, podemos identificar un número de casos reportados que supera aquél de sus países vecinos. Podría estar asociado a un sistema que se ha ido perfeccionando para identificar infecciones por virus Zika, lo que explicaría también el mayor número de casos reportados de Síndrome Congénito asociado a Zika. No obstante, estos números deben ser tenidos en cuenta para

continuar con las alarmas encendidas en el país con respecto a la identificación de este tipo de infección.

Es de vital importancia conocer la historia de las infecciones por virus Zika, ya que si se analiza su trayectoria, podemos concluir que podría seguir propagándose a distintas partes del mundo, sobretodo porque ya no es necesario el mosquito como vector, sino que la especie humana puede transmitir el virus a través del semen y a través de la mucosa vaginal. Lo anterior hace que no solo las zonas endémicas se encuentren en riesgo, sino que representa un riesgo para el planeta Tierra en general. Además de ello, la microcefalia se ha visto asociada a infecciones por virus Zika en el primer trimestre de embarazo, y la infección se estaría produciendo desde momentos muy tempranos en la gestación si se tiene en cuenta que el virus puede ser transmitido sexualmente. Es por ello que las infecciones por virus Zika y su impacto en la población deben ser consideradas una problemática mundial.

Con respecto a investigaciones realizadas en modelos murinos y monos, podemos decir que las cepas que se han inoculado en éstos nos han guiado para entender la forma como el virus se comporta en humanos y el neurotropismo que explica la microcefalia asociada a infección por ZIKV y el Síndrome Congénito descrito.

Por otro lado se hace necesario esclarecer el rol de la placenta en la investigación, ya que es un tema controversial y podría proveer información respecto al tratamiento. Sea por transferencia directa o con la placenta como mediador, se puede decir que la



placenta juega un papel importante en la patogénesis de microcefalia por virus Zika, y debe ser estudiada a mayor profundidad.

Por último, del ZIKV y su asociación a microcefalia y Síndrome Congénito existe todavía mucho por explorar y aclarar. No obstante, mientras logramos entender del todo ciertos puntos que no se tienen claros con respecto a lo anterior, se debe reconocer el efecto de la infección por virus ZIKV en zonas endémicas, de la necesidad de crear estrategias para detener la propagación del virus en el mundo, y de la prevención y promoción necesarias para evitar que las consecuencias biológicas, psicológicas y sociales sean de mayor impacto para las poblaciones afectadas.

**Referencias bibliográficas**

Adebanjo, T. (2017). Interim Guidance for the Diagnosis, Evaluation, and Management of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection — United States. *MMWR*, [online] 66, pp.1089–1099. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5689094/> [Accessed 7 Apr. 2018].

Adibi J, Marques E, Cartus A, Beigi R. Teratogenic effects of the Zika virus and the role of the placenta. *The Lancet*. 2016;387(10027):1587-1590.

Adibi J, Zhao Y, Cartus A, Gupta P, Davidson L. Placental Mechanics in the Zika-Microcephaly Relationship. *Cell Host & Microbe*. 2016;20(1):9-11.

Albuquerque M. Microcephaly in Infants, Pernambuco State, Brazil, 2015. *Emerging Infectious Diseases*. 2016;22(6):1090-1093.

Althouse B, Vasilakis N, Sall A, Diallo M, Weaver S, Hanley K. Potential for Zika Virus to Establish a Sylvatic Transmission Cycle in the Americas. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2016;10(12):e0005055.

Arai, Y., Pulvers, J.N., Haffner, C., Schilling, B., Nusslein, I., Calegari, F., and Huttner, W.B. (2011). Neural stem and progenitor cells shorten S-phase on commitment to neuron production. *Nat. Commun.* 2, 154.

Besnard M, Lastère S, Teissier A, Cao-Lormeau V, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Eurosurveillance*. 2014;19(13):20751.

Bhatnagar J, Rabeneck D, Martines R, Reagan-Steiner S, Ermias Y, Estetter L et al. Zika Virus RNA Replication and Persistence in Brain and Placental Tissue. 2017.

Boltz D, Curry P, Baker R. Development of models for Zika virus infection in mice and Rhesus macaques using a contemporary virus strain. *International Journal of Infectious Diseases*. 2016;53:16.

Bonaldo MC, Ribeiro IP, Lima NS, Santos AAC dos, Menezes LSR, Cruz SOD da, et al. Isolation of Infective Zika Virus from Urine and Saliva of Patients in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. el 24 de junio de 2016;10(6):e0004816.

Calvet, G., Aguiar, R.S., Melo, A.S., Sampaio, S.A., de Filippis, I., Fabri, A., Araujo, E.S., de Sequeira, P.C., de Mendonça, M.C., de Oliveira, L., et al. (2016). Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *Lancet Infect. Dis*. Published online February 17, 2016. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00095-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00095-5).

Coelho A, Crovella S. Microcephaly Prevalence in Infants Born to Zika Virus-Infected Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(8):1714.

Campos G, Bandeira A, Sardi S. Zika Virus Outbreak, Bahia, Brazil. *Emerging Infectious Diseases*. 2015;21(10):1885-1886.

Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, Dub T, Guillemette-Artur P, Eyrolle-Guignot D et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013–15: a retrospective study. *The Lancet*. 2016;387(10033):2125-2132.

Coffey L, Keesler R, Pesavento P, Woolard K, Singapuri A, Watanabe J et al. Intraamniotic Zika virus inoculation of pregnant rhesus macaques produces fetal neurologic disease. *Nature Communications*. 2018;9(1).

Colt S, Garcia-Casal MN, Peña-Rosas JP, Finkelstein JL, Rayco-Solon P, Prinzo ZCW, et al. Transmission of Zika virus through breast milk and other breastfeeding-related bodily-fluids: A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. abr de 2017;11(4):e0005528.

CDC. (2018). *Congenital Zika Syndrome & Other Birth Defects*. [online] Available at: <https://www.cdc.gov/pregnancy/zika/testing-follow-up/zika-syndrome-birth-defects.html> [Accessed 13 Apr. 2018].

Chan JFW, Choi GKY, Yip CCY, Cheng VCC, Yuen K-Y. Zika fever and congenital Zika syndrome: An unexpected emerging arboviral disease. *J Infect.* mayo de 2016;72(5):507–24.

Hazin A, Poretti A, Di Cavalcanti Souza Cruz D, Tenorio M, van der Linden A, Pena L et al. Computed Tomographic Findings in Microcephaly Associated with Zika Virus. *New England Journal of Medicine.* 2016;374(22):2193-2195.

De Fatima Vasco Aragao M, van der Linden V, Brainer-Lima AM, et al. Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. *BMJ* 2016;353:i1901. 10.1136/bmj.i1901 [[PMC free article](#)][[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]

De Paula Freitas B, de Oliveira Dias JR, Prazeres J, et al. Ocular findings in infants with microcephaly associated with presumed Zika virus congenital infection in Salvador, Brazil. *JAMA Ophthalmol* 2016;134:529–35. 10.1001/jamaophthalmol.2016.0267 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]

De Silva, M. (2017). Congenital microcephaly: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of safety data after maternal immunisation. *Vaccine*, [online] 35, pp.6472–6482. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5710988/> [Accessed 2 Apr. 2018].

Musso D, Roche C, Nhan T, Robin E, Teissier A, Cao-Lormeau V. Detection of Zika virus in saliva. *Journal of Clinical Virology*. 2015;68:53-55.

Gourinat A, O'Connor O, Calvez E, Goarant C, Dupont-Rouzeyrol M. Detection of Zika Virus in Urine. *Emerging Infectious Diseases*. 2015;21(1):84-86.

Costello A, Dua T, Duran P, Gülmezoglu M, Oladapo O, Perea W et al. Defining the syndrome associated with congenital Zika virus infection. *Bulletin of the World Health Organization*. 2016;94(6):406-406A.

Diagne C, Diallo D, Faye O, Ba Y, Faye O, Gaye A et al. Potential of selected Senegalese *Aedes* spp. mosquitoes (Diptera: Culicidae) to transmit Zika virus. *BMC Infectious Diseases*. 2015;15(1).

Diallo D, Sall AA, Diagne CT, Faye O, Faye O, Ba Y, et al. Zika virus emergence in mosquitoes in southeastern Senegal, 2011. *PloS One*. 2014;9(10):e109442.

Dick G, Kitchen S, Haddock A. Zika Virus (I). Isolations and serological specificity. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1952;46(5):509-520.

Dolk H. The predictive value of microcephaly during the first year of life for mental retardation at seven years. *Dev Med Child Neurol.* 1991;33:974–983. [[PubMed](#)]

Downs W, Theiler M, Anderson C. Neutralizing Antibodies against Certain Viruses in the Sera of Residents of Trinidad, B.W.I. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.* 1956;5(4):626-641.

Duffy M, Chen T, Hancock W, Powers A, Kool J, Lanciotti R et al. Zika Virus Outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *New England Journal of Medicine.* 2009;360(24):2536-2543.

Driggers R, Ho C, Korhonen E, Kuivanen S, Jääskeläinen A, Smura T et al. Zika Virus Infection With Prolonged Maternal Viremia and Fetal Brain Abnormalities. *Obstetric Anesthesia Digest.* 2017;37(1):51.

Driggers RW, Ho CY, Korhonen EM, Kuivanen S, Jääskeläinen AJ, Smura T, Rosenberg A, Hill DA, DeBiasi RL, Vezina G, Timofeev J, Rodriguez FJ, Levanov L, Razak J, Iyengar P, Hennenfent A, Kennedy R, Lanciotti R, du Plessis A, Vapalahti O *N Engl J Med.* 2016;374(22):2142.

Dudley D, Aliota M, Mohr E, Weiler A, Lehrer-Brey G, Weisgrau K et al. A rhesus macaque model of Asian-lineage Zika virus infection. *Nature Communications.* 2016;7:12204.

Ellington S. Estimating the Number of Pregnant Women Infected With Zika Virus and Expected Infants With Microcephaly Following the Zika Virus Outbreak in Puerto Rico, 2016. *JAMA*. 2016.

Faria N, Azevedo R, Kraemer M, Souza R, Cunha M, Hill S et al. Zika virus in the Americas: Early epidemiological and genetic findings. 2016.

Faye O, Freire CCM, Iamarino A, Faye O, Oliveira JVC de, Diallo M, et al. Molecular Evolution of Zika Virus during Its Emergence in the 20th Century. *PLoS Negl Trop Dis*. ene de 2014;8(1):e2636.

Foy BD, Kobylinski KC, Foy JLC, Blitvich BJ, Travassos da Rosa A, Haddow AD, et al. Probable Non-Vector-borne Transmission of Zika Virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis*. mayo de 2011;17(5):880-2.

Garcez, P. (2016). Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids. *Science*, 352.

Gasperi G, Bellini R, Malacrida AR, Crisanti A, Dottori M, Aksoy S. A New Threat Looming over the Mediterranean Basin: Emergence of Viral Diseases Transmitted by



*Aedes albopictus* Mosquitoes. *PLoS Negl Trop Dis.* el 27 de septiembre de 2012;6(9):e1836.

Gilmore E, Walsh C. Genetic causes of microcephaly and lessons for neuronal development. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Developmental Biology.* 2012;2(4):461-478.

Goodwin, T.J., Schroeder, W.F., Wolf, D.A., and Moyer, M.P. (1993). Rotating-wall vessel coculture of small intestine as a prelude to tissue modeling: aspects of simulated microgravity. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 202, 181–192.

Gourinat A-C, O'Connor O, Calvez E, Goarant C, Dupont-Rouzeyrol M. Detection of Zika Virus in Urine. *Emerg Infect Dis.* enero de 2015;21(1):84–6.

Haddow, A.D., Schuh, A.J., Yasuda, C.Y., Kasper, M.R., Heang, V., Huy, R., Guzman, H., Tesh, R.B., and Weaver, S.C. (2012). Genetic characterization of Zika virus strains: geographic expansion of the Asian lineage. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 6, e1477.

Hamel R, Dejarnac O, Wichit S, Ekchariyawat P, Neyret A, Luplertlop N, et al. Biology of Zika Virus Infection in Human Skin Cells. *J Virol.* septiembre de 2015;89(17):8880–96.

Hazin A, Poretti A, Di Cavalcanti Souza Cruz D, Tenorio M, van der Linden A, Pena L et al. Computed Tomographic Findings in Microcephaly Associated with Zika Virus. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(22):2193-2195.

Hirsch A, Roberts V, Grigsby P, Haese N, Schabel M, Wang X et al. Zika virus infection in pregnant rhesus macaques causes placental dysfunction and immunopathology. *Nature Communications*. 2018;9(1).

Honda K, Yanai H, Negishi H, Asagiri M, Sato M, Mizutani T, Shimada N, Ohba Y, Takaoka A, Yoshida N, Taniguchi T. 2005. IRF-7 is the master regulator of type-I interferon-dependent immune responses. *Nature* 434:772–777.  
<http://dx.doi.org/10.1038/nature03464>

Hunt M. *Arboviruses*. South Carolina: University South Carolina; 2016.

Jürgens I, Rey A. Ocular findings in patients with microcephaly can suggest presumed congenital zika virus infection. *Acta Ophthalmologica*. 2017;96(4):423-424.

Kowalczyk B, Felús J. Arthrogryposis: an update on clinical aspects, etiology, and treatment strategies. *Archives of Medical Science*. 2016;1:10-24.

Kuno G, Chang G-JJ. Full-length sequencing and genomic characterization of Bagaza, Kedougou, and Zika viruses. *Arch Virol*. 2007;152(4):687–96.

Kuno G, Chang GJ, Tsuchiya KR, Karabatsos N, Cropp CB. 1998.

Phylogeny of the genus Flavivirus. *J Virol* 72:73–83.

Lage M, Carvalho A, Ventura P, Taguchi T, Fernandes A, Pinho S et al. Clinical, Neuroimaging, and Neurophysiological Findings in Children with Microcephaly Related to Congenital Zika Virus Infection. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019;16(3):309.

Lancaster, M.A., and Knoblich, J.A. (2014). Organogenesis in a dish: modeling development and disease using organoid technologies. *Science* 345, 1247125

Ledermann JP, Guillaumot L, Yug L, Saweyog SC, Tided M, Machieng P, et al. *Aedes hensilli* as a Potential Vector of Chikungunya and Zika Viruses. *PLoS Negl Trop Dis*. el 9 de octubre de 2014;8(10):e3188.

Li MI, Wong PSJ, Ng LC, Tan CH. Oral Susceptibility of Singapore *Aedes* (*Stegomyia*) *aegypti* (Linnaeus) to Zika Virus. *PLoS Negl Trop Dis*. ago de 2012;6(8):e 1792.

Marchette NJ, Garcia R, Rudnick A. Isolation of Zika virus from *Aedes aegypti* mosquitoes in Malaysia. *Am J Trop Med Hyg*. mayo de 1969;18(3):411–5.

Martines RB, Bhatnagar J, de Oliveira Ramos AM, Davi HP, Iglezias SD, Kanamura CT, Keating MK, Hale G, Silva-Flannery L, Muehlenbachs A, Ritter J, Gary J, Rollin D, Goldsmith CS, Reagan-Steiner S, Ermias Y, Suzuki T, Luz KG, de Oliveira WK, Lanciotti R, Lambert A, Shieh WJ, Zaki SR Lancet (2016); Pathology of congenital Zika syndrome in Brazil: a case series.

Meertens L, Carnec X, Lecoin MP, Ramdasi R, Guivel-Benhassine F, Lew E, Lemke G, Schwartz O, Amara A. 2012. The TIM and TAM families of phosphatidylserine receptors mediate dengue virus entry. Cell Host Microbe 12:544 –557.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2012.08.009>.

Mlakar J, Korva M, Tul N, Popović M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. New England Journal of Medicine. 2016;374(10):951-958.

Miner J. Zika virus pathogenesis and tissue tropism. Cell Host Microbe . 2017 February 08; 21(2): 134–142.

Miranda-Filho D, Marques ET, Turchi Martelli CM, Alves JG, Huisman TA, Microcephaly Epidemic Research Group N Engl J Med. 2016;374(22):2193. Epub 2016 Apr 6.

Moore C, Staples J, Dobyns W, Pessoa A, Ventura C, Fonseca E et al. Characterizing the Pattern of Anomalies in Congenital Zika Syndrome for Pediatric Clinicians. *JAMA Pediatrics*. 2017;171(3):288.

Moura da Silva A, Ganz J, Sousa P, Doriqui M, Ribeiro M, Branco M et al. Early Growth and Neurologic Outcomes of Infants with Probable Congenital Zika Virus Syndrome. *Emerging Infectious Diseases*. 2016;22(11):1953-1956.

Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau V-M. Potential Sexual Transmission of Zika Virus. *Emerg Infect Dis*. febrero de 2015;21(2):359–61.

Musso D, Roche C, Nhan T-X, Robin E, Teissier A, Cao-Lormeau V-M. Detection of Zika virus in saliva. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. julio de 2015;68:53–5.

National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID) CfDCaP. Congenital microcephaly case definitions; 2016.

Noronha L, Zanluca C, Azevedo MLV, Luz KG, dos Santos CND. Zika virus damages the human placental barrier and presents marked fetal neurotropism. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. mayo de 2016;111(5):287–93.

Olson, J.G., Ksiazek, T.G., Suhandiman, Triwibowo, 1981. Zika virus, a cause of fever in Central Java, Indonesia. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 75, 389e393.

Opitz J.M., Holt M.C. Microcephaly: general considerations and aids to nosology. *J Craniofac Genet Dev Biol.* 1990;10:175–204. [[PubMed](#)]

Organization WHO. Assessment of infants with microcephaly in the context of Zika virus; 2016.

Paula Freitas B, de Oliveira Dias J, Prazeres J, Sacramento G, Ko A, Maia M et al. Ocular Findings in Infants With Microcephaly Associated With Presumed Zika Virus Congenital Infection in Salvador, Brazil. *JAMA.* 2016

Paz-Bailey G, Rosenberg E, Doyle K, Munoz-Jordan J, Santiago G, Klein L et al. Persistence of Zika Virus in Body Fluids — Final Report. *New England Journal of Medicine.* 2019;380(2):198-199.

Qian et al., Brain-Region-Specific Organoids Using Mini-bioreactors for Modeling ZIKV Exposure, *Cell* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2016.04.032>

Retallack H. Zika Virus in the Human Placenta and Developing Brain: Cell Tropism and Drug Inhibition. *bioRxiv.* 2016.

Roche A.F., Mukherjee D., Guo S.M., Moore W.M. Head circumference reference data: birth to 18 years. *Pediatrics*. 1987;79:706–712. [[PubMed](#)]

Roost, M.S., van Iperen, L., Ariyurek, Y., Buermans, H.P., Arindrarto, W., Devalla, H.D., Passier, R., Mummery, C.L., Carlotti, F., de Koning, E.J., et al. (2015). KeyGenes, a tool to probe tissue differentiation using a human fetal transcriptional atlas. *Stem Cell Reports* 4, 1112–1124

Rosenberg A, Yu W, Hill D, Reyes C, Schwartz D. Placental Pathology of Zika Virus: Viral Infection of the Placenta Induces Villous Stromal Macrophage (Hofbauer Cell) Proliferation and Hyperplasia. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2017;141(1):43-48.

Roth A, Mercier A, Lepers C, Hoy D, Duituturaga S, Benyon E et al. Concurrent outbreaks of dengue, chikungunya and Zika virus infections – an unprecedented epidemic wave of mosquito-borne viruses in the Pacific 2012–2014. *Eurosurveillance*. 2014;19(41).

R. S. Lanciotti et al., *Emerg. Infect. Dis.* 14, 1232–1239 (2008).

Sabapatha A, Gercel-Taylor C, Taylor D. Specific Isolation of Placenta-Derived Exosomes from the Circulation of Pregnant Women and Their Immunoregulatory Consequences. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2006;56(5-6):345-355.

Sanchez J. OPS OMS | Zika - Actualización Epidemiológica Regional de la OPS (Américas) 10 de marzo de 2017 [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2017 [cited 15 April 2017]. Available from: [http://www2.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&id=11599&Itemid=41691&lang=es](http://www2.paho.org/hq/index.php?option=com_content&id=11599&Itemid=41691&lang=es)

Santa Cruz G., Frau G., Faa G. Case report of microcephaly. *Zentralbl Allg Pathol*. 1983;127:163–168. [PubMed]

Sarno M, Aquino M, Pimentel K, Cabral R, Costa G, Bastos F et al. Progressive lesions of central nervous system in microcephalic fetuses with suspected congenital Zika virus syndrome. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2017;50(6):717-722.

Schuler-Faccini L, Ribeiro E, Feitosa I, Horovitz D, Cavalcanti D, Pessoa A et al. Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly — Brazil, 2015. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2016;65(3):59-62.



Soares de Oliveira-Szejnfeld P, Levine D, Melo A, Amorim M, Batista A, Chimelli L et al. Congenital Brain Abnormalities and Zika Virus: What the Radiologist Can Expect to See Prenatally and Postnatally. *Radiology*. 2016;281(1):203-218.

Swaiman KF AS, Ferriero DM, Schor NF. Swaiman's pediatric neurology: principles and practice; 2012.

Tabata, T., Pettit, M., Puerta-Guardo, H., Michlmayr, D., Wang, C., Fang-Hoover, J., Harris, E. and Pereira, L. (2016). Zika Virus Targets Different Primary Human Placental Cells, Suggesting Two Routes for Vertical Transmission. *Cell Host & Microbe*, 20(2), pp.155-166.

Tang H. Zika Virus Infects Human Cortical Neural Progenitors and Attenuates Their Growth. *Cell Stem Cell*. 2016;.

Vasco Aragao M d. Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. *BMJ*. 2016;.

Van der Linden V, Filho E, Lins O, van der Linden A, Aragão M, Brainer-Lima A et al. Congenital Zika syndrome with arthrogryposis: retrospective case series study. *BMJ*. 2016;:i3899.

Ventura C, Maia M, Travassos S, Martins T, Patriota F, Nunes M et al. Risk Factors Associated With the Ophthalmoscopic Findings Identified in Infants With Presumed Zika Virus Congenital Infection. *JAMA Ophthalmology*. 2016;134(8):912.

Visseaux, B., Mortier, E., Houhou-Fidouh, N., Briclher, S., Collin, G., Larrouy, L., Charpentier, C. and Descamps, D. (2016). Zika virus in the female genital tract. *The Lancet Infectious Diseases*, 16(11), p.1220.

Ventura CV, Maia M, Ventura BV, et al. Ophthalmological findings in infants with microcephaly and presumable intra-uterus Zika virus infection. *Arq Bras Oftalmol* 2016;79:1–3. [[PubMed](#)]

Verçosa I, Carneiro P, Verçosa R, et al. The visual system in infants with microcephaly related to presumed congenital Zika syndrome. *J AAPOS* 2017;21:300–304.e1. 10.1016/j.jaapos.2017.05.024[[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]

Vorou R. Zika virus, vectors, reservoirs, amplifying hosts, and their potential to spread worldwide: what we know and what we should investigate urgently. *Int J Infect Dis*. e1 1 de julio de 2016;48:85–90.

Wiwanitkit V. Neonatal neuroradiological aspects in Zika virus infection. *Child's Nervous System*. 2016;32(8):1349-1349.

Wolfe N, Kilbourn A, Spielman A, Gubler D, Cropp B, Andau M et al. Sylvatic transmission of arboviruses among Bornean orangutans. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2001;64(5):310-316.

Wong P-SJ, Li MI, Chong C-S, Ng L-C, Tan C-H. *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse): a potential vector of Zika virus in Singapore. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(8):e2348.

Wong P-SJ, Li MI, Chong C-S, Ng L-C, Tan C-H. *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse): a potential vector of Zika virus in Singapore. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(8):e2348.

WHO statement on the first meeting of the International Health Regulations (2005) (IHR 2005) Emergency Committee on Zika virus and observed increase in neurological disorders and neonatal malformations [Internet]. World Health Organization. 2017 [cited 16 April 2017]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/1st-emergency-committee-zika/en/>

Xie Z, Klionsky DJ. 2007. Autophagosome formation: core machinery and adaptations. *Nat Cell Biol* 9:1102–1109. <http://dx.doi.org/10.1038/ncb1007-1102>.

Xu, D., Zhang, F., Wang, Y., Sun, Y., and Xu, Z. 2014. Microcephaly-associated protein WDR62 regulates neurogenesis through JNK1 in the developing neocortex. *Cell Rep.* 6, 104–116.

Zare Mehrjardi M, Shobeirian F. The role of the placenta in prenatally acquired Zika virus infection. *VirusDisease.* 2017;28(3):247-249.

Zhang, F., Xu, D., Yuan, L., Sun, Y., and Xu, Z. (2014). Epigenetic regulation of *Atrophin1* by lysine-specific demethylase 1 is required for cortical progenitor maintenance. *Nat. Commun.* 5, 5815.