

**El Zika: Reemergencia en las Américas y algunas secuelas
neuroológicas**

**Presentado por
Leidy Yesenia Rizo Vega**

**Universidad de Pamplona
Cúcuta
2018**

**El Zika: Reemergencia en las Américas y algunas secuelas
neurológicas**

**Presentado por:
Leidy Yesenia Rizo Vega**

**Director:
Reynaldo Gutiérrez Marín**

**Universidad de Pamplona
Cúcuta
2018**

Contenido

Lista de figuras.....	5
Introducción	6
Objetivos	7
Objetivo general.....	7
Objetivos específicos	7
Breve historia sobre el virus Zika	8
Clasificación y características del virus Zika.....	10
Vectores	14
Ciclo de transmisión.....	15
Patogénesis del virus en humanos.....	16
Manifestaciones clínicas	18
Métodos de diagnóstico en laboratorio	19
Tratamiento.....	20
El virus del Zika y su relación con la Microcefalia.....	21
Patogénesis del virus en células fetales.....	23
Relación entre el virus del Zika y el síndrome de Guillain Barré	25
Manifestaciones clínicas	26
Diagnóstico clínico	27
Tratamiento.....	28

Tratamientos específicos.....	28
Secuelas	30
El virus Zika y el Síndrome de Guillain Barré.....	30
Patogenia del virus del Zika y el Síndrome de Guillain Barré.....	31
Conclusiones	33
Referencias bibliográficas.....	34

Lista de figuras

Figura 1 Muestra una Criomicroscopía Electrónica

Figura 2 Muestra un Cladograma donde se observan las cepas de vZika

Figura 3 Mecanismo de ingreso del vZika

Figura 4 Estructura de poli proteína del vZika

Figura 5 Mecanismo propuesto de infección por el virus vZika

Introducción

El virus Zika empezó a generar gran inquietud desde el momento en que se relacionó con alteraciones neurológicas degenerativas, secuelas como el síndrome de Guillain barré y Microcefalia, han llevado al desarrollo de investigaciones que tienen como fin responder múltiples interrogantes que se formularon respecto al virus, su estructura molecular, rutas de transmisión, ecología, así como la respuesta inmunológica del hospedero; dichos estudios también han sido claves para desarrollar en un futuro un medicamento capaz de inhibir la replicación del virus y una vacuna viable, indispensable para frenar el aumento de casos de maternas infectadas y los riesgos que esta enfermedad le acarrea al feto.

Con este trabajo se pretende recopilar información de lo que se sabe actualmente del virus del Zika, su historia epidemiológica, su biología molecular, mecanismo de transmisión, síntomas, patogénesis, diagnóstico y tratamiento, haciendo énfasis en los mecanismos que desencadenan la aparición de Microcefalia y Guillain barré.

Objetivos

Objetivo general

Revisar y recopilar información actualizada sobre el Zika, y la relación con secuelas Neurológicas.

Objetivos específicos

Obtener información acerca de las características biológicas, Fisiopatológicas y epidemiológicas del virus del Zika.

Seleccionar diferentes estudios que relacionen el virus del Zika con casos de Microcefalia y sintetizar la información.

Revisar información de estudios que relacionan los casos de Guillain-barré con la enfermedad del virus Zika.

Breve historia sobre el virus Zika

El primer registro que se tiene de virus Zika (vZika) data del año 1947, cuando se aisló por primera vez de un Macaco Rhesus (mono), mientras se investigaba el virus de la Fiebre amarilla en animales que habitan el bosque Zika ubicado en Uganda (África central), los investigadores observaron en los monos una serie de síntomas, que no eran propios de la enfermedad, al tomar muestras de suero e inocularlo en ratones se logró aislar por primera vez el virus Zika del cerebro de los animales (Sikka, et al., 2016). Posteriormente en el año 1954 en Nigeria, fue reportada la primera infección en humanos (Dick, Kitchen & Haddow, 1952).

Entre los años 1954 a 1981, fue informada evidencia serológica de la infección a humanos en otros países africanos como Uganda, Tanzania, Egipto, República Centro Africana, Sierra Leona y Gabón, y en partes de Asia, incluyendo la India, Malasia, las Filipinas, Tailandia, Vietnam e Indonesia (Acosta, et al., 2016). Sin embargo el primer gran brote se produjo durante el año 2007 en la isla Yap de la Micronesia, seguido del brote en la Polinesia francesa, donde se registraron aproximadamente 10.000 casos. Algunos de esos pacientes presentaron complicaciones neurológicas muy graves, entre ellas Síndrome de Guillan Barré y Meningoencefalitis. (Sikka, et al., 2016).

Según estudios, la cepa causante de estos brotes epidémicos estaba relacionada filogenéticamente con las cepas que causaron los brotes en el sudeste asiático. El virus se extendió rápidamente por toda el área del Pacífico, posteriormente se describieron nuevos casos en las Islas Cook, Nueva Caledonia y la isla de Pascua; Desde entonces, la epidemia ha afectado a la mayor parte de América, una vez ingreso a Sur América por Brasil, logro extenderse rápidamente a Colombia, Surinam, Guatemala, México, Venezuela, Paraguay y Panamá (Carod, 2016).

Ante la primera confirmación en pacientes brasileños en Camaçari, Estado de Bahía, se realizaron estudios moleculares de la cepa viral, demostrando que eran genéticamente similares (99%) a una cepa aislada en la Polinesia francesa, lo cual hace suponer, que fue traído a Brasil por los turistas infectados que llegaron como espectadores a la Copa Mundial de Fútbol en junio / Julio de 2014 (da Silva & Souza, 2016).

El 01 de diciembre de 2015 la OPS (Organización Panamericana de la Salud) emitió la primera alerta epidemiológica. Sobre la posible relación entre el virus Zika y la aparición de afecciones neurológicas, entre ellas el Síndrome de Guillain Barré (SGB), Polineuropatías ascendentes (OPS, 2015). El 13 de enero de 2016 la Organización Mundial de la Salud (OMS) realiza una actualización de esta situación en referencia al aumento inusual de casos de SGB detectados en El Salvador, para ese momento se habían documentado 46 casos de SGB de los cuales dos fallecieron (OMS, 2016). Hasta fines de marzo de 2016, 33 países americanos habían reportado transmisión del virus con un rápido incremento en el número de casos, y es Brasil el primer país en lanzar la alerta por la probable transmisión vertical del virus, asociada a daños neurológicos y Microcefalia en el feto (Perret, 2016).

En Colombia, cuando las entidades de salud aún no se reponían del gran número de personas contagiadas con el virus del Chinkun-gunya, en el año 2015 el virus del Zika ingreso por la costa caribe, desde el primer caso reportado hasta el 23 de enero de 2016 (semana epidemiología 3) causó 20.297 casos, 1.050 confirmados por laboratorio procedentes de 30 entidades territoriales, 17.115 casos confirmados por clínica procedentes de 30 entidades territoriales y 2.132 casos sospechosos procedentes de 33 entidades territoriales (INS, 2016).

Según el informe de actualización epidemiológica de la OPS, emitida el 22 de septiembre del año 2016 desde 2015, 47 países de las Américas confirmaron casos autóctonos por transmisión

vectorial del virus del Zika y cinco países notificaron casos transmitidos sexualmente, desde esa fecha y hasta Agosto del 2017 ningún nuevo país o territorio de las (OPS, 2017)

Clasificación y características del virus Zika

El vZika es un Arbovirus que pertenece al género Flavivirus, familia Flaviviridae (Coronell et al., 2016 p.1) aunque anteriormente se pensaba que hacia parte de un único serotipo, actualmente se sabe que está genética y antigénicamente relacionado con el serogrupo Spondweni donde se incluyen el vZika y el virus Spondwen, este último asociado también con enfermedades a humanos, sin embargo su circulación solo se ha demostrado en África (Haddow , et al., 2016 p.1).

El genoma del vZika consta de una hebra sencilla (monocatenario) de ácido ribonucleico (ARN) de sentido positivo, conformada por aproximadamente 10.794 nucleótidos que sirven de genoma y de ARN mensajero, codificando para 3.419 Aminoácidos aproximadamente (Kuno & Chang, 2007). Dicho ARN es traducido en un polipéptido que se escinde en 3 proteínas estructurales, Cápside (C), Pre-Membrana (Pre-M), Envoltente (E) y siete proteínas no estructurales, la NS1 (352 aa), NS2A (217 aa), NS2B (139 aa), NS3 (619 aa), NS4A (127 aa), NS4B (255 aa) y NS5 (904 aa), estas últimas implicadas en la replicación, ensamble y neutralización de la respuesta innata del huésped (Coronell et al., 2016 p.1)

El Zika es un virus envuelto, de simetría icosaédrica (Fig. 1), la envoltura es conformada por 180 copias de la proteína E (una glicoproteína de 500 aminoácidos), la proteína de membrana M (75 aminoácidos ácidos), o el precursor de membrana (prM) (165 aminoácidos), todas estas embebidas en una bicapa lipídica; La núcleo cápside, está formada por múltiples copias de la proteína C y dentro de ella se alberga el material genético (Sirohi, et al., 2016).

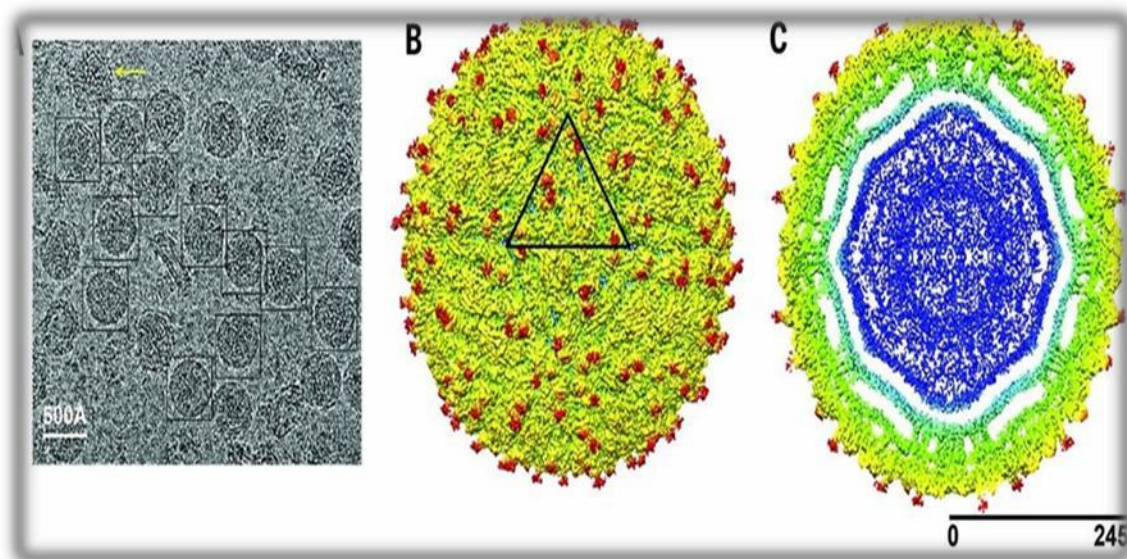


Figura 1. Criomicroscopía electrónica (crio-EM) del virus Zika

Figura 1. Muestra una Criomicroscopía Electrónica (crio-EM) del virus Zika con resolución atómica de 3,8 Å. (A) Se pueden observar partículas virales maduras (lisas), Una partícula de virus parcialmente madura se identifica con la flecha amarilla. (B), se evidencia una representación con sensación de profundidad del virus, la unidad simétrica se identifica por el triángulo negro. (C) y por último se presenta la núcleo-cápside (azul oscuro) la cápside externa tiene un diámetro de 460 Å que está formada por la proteína estructural E (color verde/amarillo); en ciertos lugares de la cápside sobre salen los glicanos unidos a la proteína E (color rojo). La proteína de la cápside C (color celeste/verde) se pone en contacto con un dímero formado por las proteínas E y M (color amarillo/verde) (Sirohi, et al., 2016).

Las proteínas NS2B y NS3 tienen un papel importante en la síntesis proteica y en la replicación del material genético, La NS5, es la proteína estructural más conservada en los Flavivirus, funciona como ARN polimerasa, la proteína de la envoltura (E) está involucrada en

diversos aspectos del ciclo viral, interviene en la unión y fusión a la membrana de la célula diana (Faye, et al., 2014). La RT-PCR (Reacción en cadena de polimerasa -transcriptasa reversa) utilizada en el diagnóstico, va dirigida al fragmento de ARN que codifica para la proteína E y NS5 (Coronell, et al., 2016).

En estudios de Crio micrografía electrónica realizada por Zhang (2013) y su grupo de investigación, se observó que existen solo 10 aminoácidos ubicados en el lugar de glicosilación Asparagina (Asn) 154 de cada una de las glucoproteínas de envoltura, que muestran una diferencia, el resto de la estructura molecular es similar a la de otros flavivirus. Los carbohidratos asociados a este residuo, pueden funcionar como un sitio de unión del virus a las células huésped. Esta región varía no sólo entre las diferentes cepas de virus Zika, sino también en otros Flavivirus, lo que sugiere que los cambios en esta región son un factor determinante en su transmisión, las desigualdades de aminoácidos podría definir los tipos de moléculas a las que el virus se puede anclar y por tanto las distintas células humanas que el virus puede infectar (Zhang, et al., 2013).

Un análisis comparativo de la estructura de la proteína E del virus Zika, realizado por Víctor Kostyuchenko, mostró algunas similitudes estructurales en las secuencias de aminoácidos con el virus del Dengue tipo 2, sin embargo, en otros sitios, su estructura es más similar a los del virus de la Encefalitis Japonesa y el virus del Nilo Occidental, ambos neuro-virulentos (Kostyuchenko, et al., 2016). Sin embargo la diferencia entre el virus del dengue y el virus Zika, radica en que sólo hay un sitio de glicosilación Asn154 en una proteína E en vZika, mientras que virus del dengue tiene dos Asn 67 y Asn153 (Zhang , et al., 2013).

Según la investigación realizada por Wang Lulan (2016), donde se analizaron 41 cepas del virus Zika (30 aisladas de seres humanos, diez de mosquitos y uno de un mono) provenientes de

diferentes regiones geográficas, existen dos linajes, el africano y el asiático (Wang, et al., 2016). El linaje africano Incluye la primera cepa aislada por primera vez el año 1947, mientras que las cepas de virus del linaje asiático están implicadas en los recientes brotes en Yap, Polinesia Francesa, y las Américas (Dowd et al., 2016).

Según estudios moleculares, las cepas causantes del reciente brote en humanos, han evolucionado a partir de la cepa Asiática, dando como resultado dos sub-linajes, el de la Polinesia Francesa y el de la Micronesia, se llegó a esta conclusión por la similitud en algunas de sus pares de bases, parece ser que las mutaciones que han surgido, llevaron a modificaciones significativas en las proteínas estructurales, principalmente la pr-M, estos cambios, han aportado al virus características que le permiten ingresar con mayor facilidad a los organismos, evadir de una manera más eficiente el sistema inmunológico y desarrollar un mayor neurotropismo, esta última característica está directamente relacionada con las diversas complicaciones del sistema nervioso en las personas infectadas en los recientes brotes (Wang, et al., 2016).

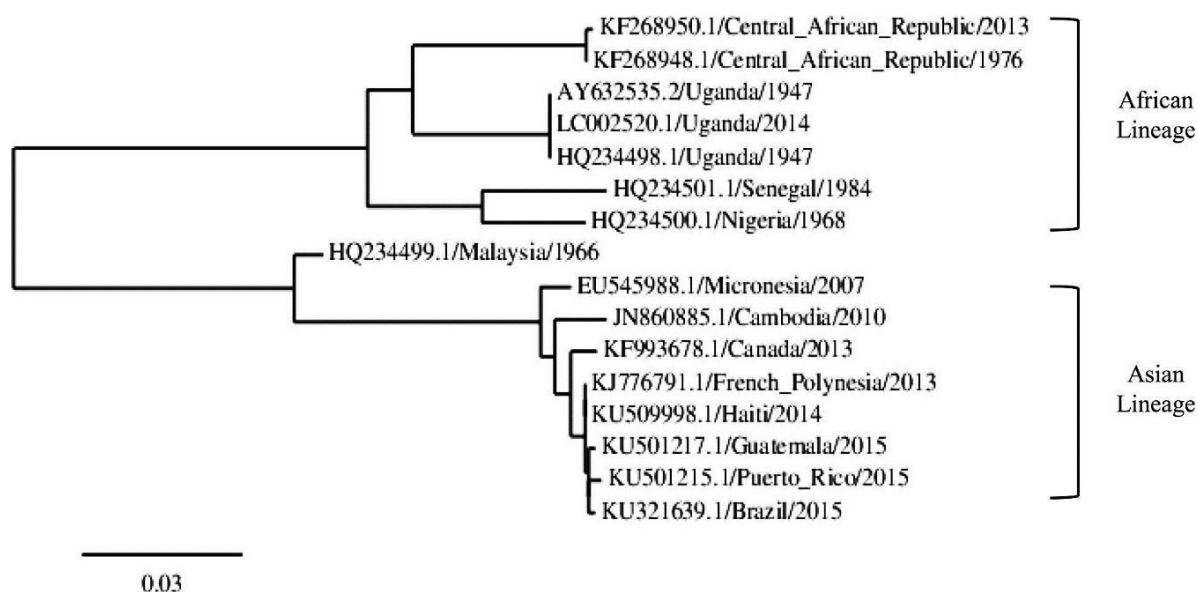


Figura 2. Cladograma de cepas del virus Zika

En la (figura 2) se muestra un Cladograma representativo donde se observan las cepas de vZika, su relación, país y año en el que se aisló. La escala indica 0.03 sustituciones / sitio. El árbol se basó en la secuencia de nucleótidos que codifican para la proteína NS5, fue construido a partir de una alineación múltiple, utilizando Clustal omega y Phylogeny (Saiz, et al., 2016).

Vectores

Los vectores del vZika, son mosquitos pertenecientes a la familia Culicidae, género *Aedes*, infectados con el virus, se han encontrado varias especies capaces de transmitirlo, entre ellos: *A. aegypti*, *A. albopictus*, *A. hensilli*, *A. africanus*, *A. furcifer*, *A. apicoargenteus* y *A. luteocephalus* (Coronell, et al., 2016). Siendo *Aedes aegypti* y *albopictus* los responsable del brote en Colombia (Tolosa, 2016). Son las hembras adultas fecundadas las responsable del contagio vectorial, ya que necesitan nutrientes presentes en la sangre para realizar el proceso de ovoposición (Kantor, 2016). Debido a que la población de estos insectos aumenta cuando hay verano, se ha propuesto que el calentamiento global ha favorecido la re-emergencia y rápida propagación del virus (Acosta, et al., 2016).

Ciclo de transmisión

El vector (mosquito) adquiere el virus al ingerir sangre infectada, su incubación se da de manera extrínseca dentro de las glándulas salivales (Wong, et, al., 2013). El ciclo continua cuando el mosquito pica nuevamente, se han reportado como hospederos patos, roedores, murciélagos, orangutanes, y carabaos (Vorou, 2016). Cuando el vector infectado introduce su probóscide, inyecta su saliva acompañada de sustancias anticoagulantes y lubricantes para facilitar la absorción, antes de succionar la sangre (Kantor, 2016). Al depositar dichas

sustancias inocula las partículas virales en la epidermis y la dermis del nuevo hospedero. El vector puede transmitir la enfermedad por el resto de su vida (Tolosa, 2016).

Han sido reportadas otras vías de transmisión: transfusión sanguínea, contacto sexual, transmisión vertical (materno-fetal) (Besnard et al., 2014). El virus también ha sido aislado de muestras de saliva, leche materna orina y líquido amniótico, sin ser aun comprobada la transmisión por el contacto con estos fluido corporales (Musso et al., 2015). Estudios moleculares han demostrado que el virus es tolerante incluso a 40 grados centígrados y su superficie muestra una gran estabilidad a altas temperaturas (Kostyuchenko, et al., 2016)

Patogénesis del virus en humanos

Los fibroblastos y los queratinocitos, son el primer destino del virus Zika, seguido son infectadas las células de Langerhans (células dendríticas), desde donde se facilita su difusión a diferentes órganos a través del sistema circulatorio. En la adhesión e infección de estas células intervienen como factores de adhesión, DC-SIGN (Dendritic Cell-Specific Intercellular Adhesive Cellule-3-Grabbing Non-integrin) y diversos miembros de la familia de receptores de fosfatidilserina, entre ellos AXL, TYro3 TIM-1 (Hamel, et. al., 2015).

El mecanismo de penetración del genoma en el citoplasma se inicia con la fusión de la envoltura viral y la membrana de la célula huésped (formación de endosoma) (Fig.3), el virión se adhiere a células dendríticas por la unión a glicoproteínas específicas e ínsita a las células a ingresarlo, mediante un proceso de endocitosis mediada por clatrin, una vez dentro de su citoplasma, en los endosomas celulares se desencadena un proceso favorecido por el pH ácido, dentro de ellos se elimina la núcleo cápside y se libera el genoma (ARN) dentro del citoplasma, donde es traducido y replicado dentro del retículo endoplasmático en una única poli- proteína (fig. 4) que se escinde proteolíticamente en las proteínas virales estructurales y las no estructurales (NS1 a NS5), algunas de estas proteínas forman una maquinaria de replicación de ARN, donde se producen más genomas, utilizando la copia de ARN del genoma viral como una plantilla. La maduración de los genomas se da dentro del aparato de Golgi proceso en el que interviene la enzima Furina (proteasa), De importancia clave en la escisión proteolítica de prM que da como resultado el péptido pr y la proteína M, también favorece la maduración de los viriones, en dichos organelos los virus son ensamblados y empaquetados en vesículas quedando ensamblados y

listos para salir, mediante un proceso de gemación, una vez salen de la célula continúa el ciclo infeccioso en otras células (Sikka, et. al., 2016).

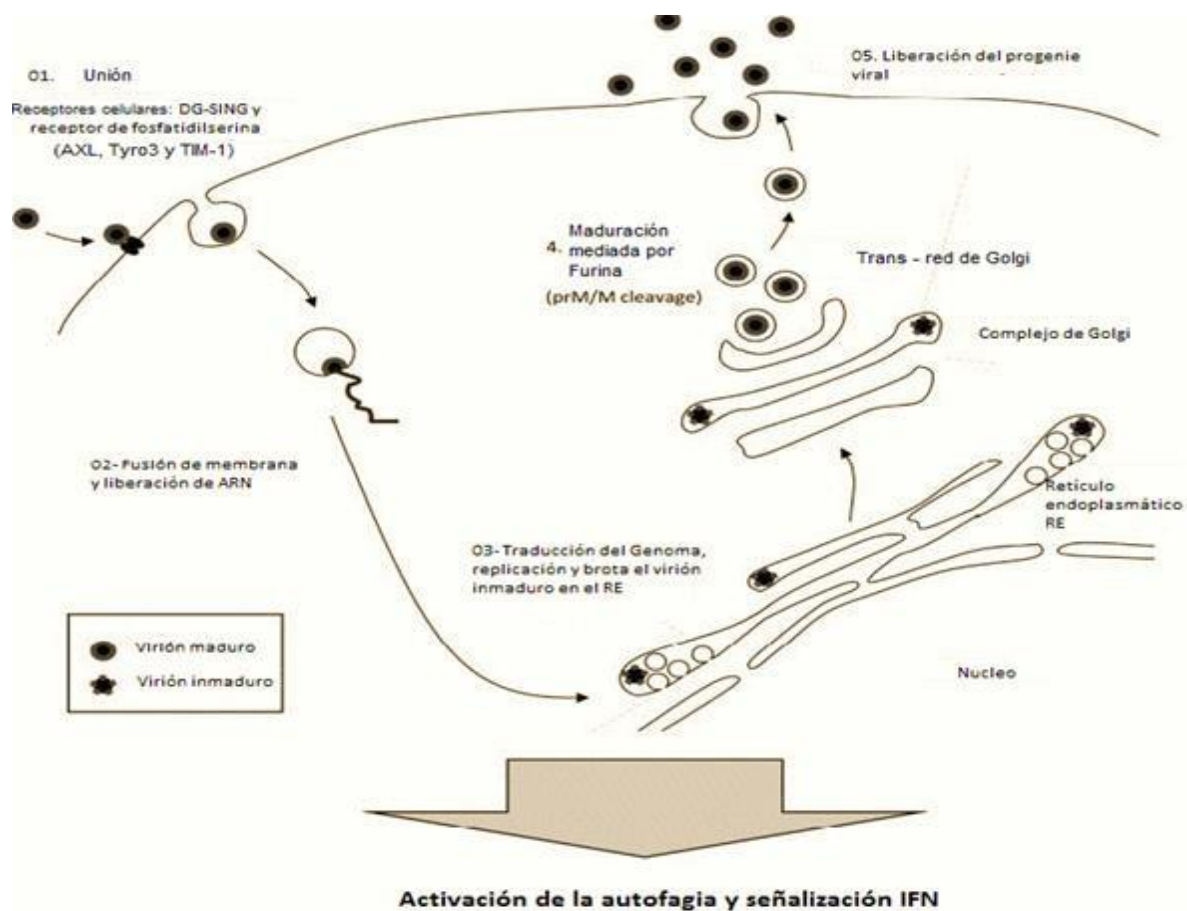


Figura 3. Muestra el mecanismo de ingreso del vZika y su proceso de replicación (Saiz, et. al., 2016)

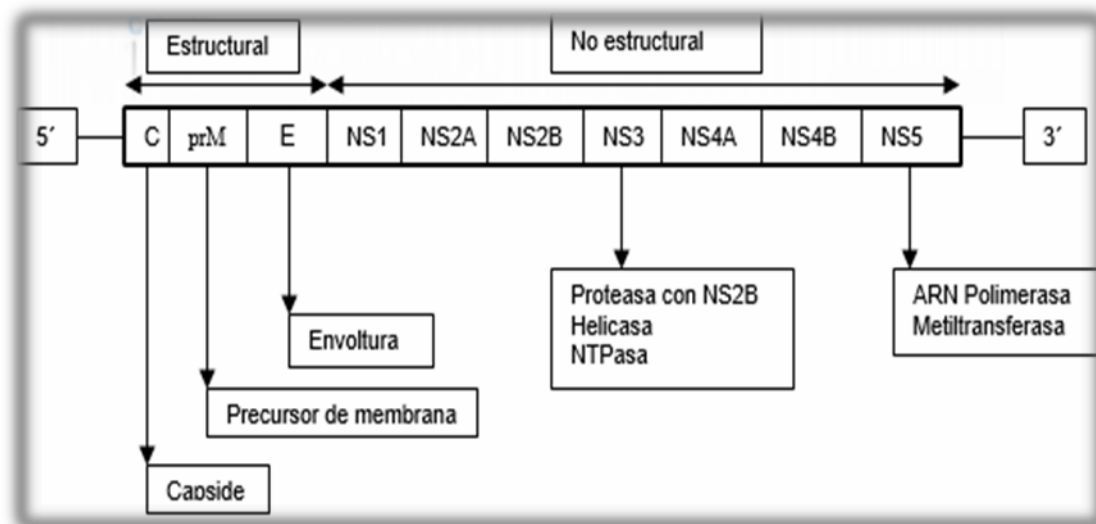


Figura 4. Estructura de poliproteína resultado de la traducción de material genético (ARN) del vZika (Acosta, et. al., 2016).

Manifestaciones clínicas

Esta enfermedad se caracteriza por un período de incubación entre 3-12 días, algunos pacientes infectados pueden permanecer asintomáticos después de contraer el virus; Su sintomatología se caracteriza por fiebre, artralgia, conjuntivitis, mialgia, dolor de cabeza y erupción maculopapular característica de la enfermedad, se pueden presentar todos los síntomas o solo algunos de ellos, otros síntomas menos comunes incluyen dolor retro orbital, inflamación y vómitos, las manifestaciones clínicas duran alrededor de 1-5 días (Sikka, et. al., 2016). La tasa de hospitalización y complicaciones es baja, la mortalidad en Colombia es nula, su gravedad se relaciona con secuelas neurológicas en pacientes que han padecido la enfermedad y en hijos de madres que han sido infectadas durante la gestación (Tolosa, 2016).

Métodos de diagnóstico en laboratorio

El diagnóstico de Zika es fundamentalmente clínico, basándose en los síntomas, realizando un examen físico, un recuento sanguíneo completo.

Las pruebas de laboratorio pueden ser directas o indirectas, con los métodos directos se aísla el virus, su genoma o alguna de sus proteínas, el más utilizado es la Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcriptasa Inversa (RT-PCR), para este examen la muestra debe ser tomada durante la fase aguda de la enfermedad, es decir entre los primeros cinco días desde la presentación de los síntomas, según el INS este es el método de diagnóstico más efectivo (Tolosa, 2016), la RT-PCR tiene una alta sensibilidad y especificidad, hasta del 100%, esta prueba se puede realizar con muestras biológicas tales como suero, líquido cefalorraquídeo, líquido amniótico y saliva aunque suele ser lo ideal utilizar muestras de orina (Lahorgue, et. al., 2016).

Con los métodos indirectos se buscan las “huellas” que ha dejado el virus en el sistema inmunológico del hospedero, entre estos se encuentra el Ensayo de Inmuno absorción ligado a Enzimas (ELISA) para la detección de Inmunoglobulina M (IgM), es útil durante la fase de convalecencia (después de 6 días desde la aparición de los síntomas), Esta prueba se limita a detectar si hay presencia de *flavivirus* (Tolosa, 2016)., por esto es muy probable que se presente una reactividad cruzada de los anticuerpos con otro virus como el dengue y la fiebre amarilla, comunes en Colombia (Beltrán, Chacón, Moreno, Pereyra, 2016), Eso limita el uso de la serología, el cultivo viral no se realiza rutinariamente debido a sus altos costos, la necesidad de laboratorios especializados y lo difícil de su manejo, ya que se debe disponer de cultivos celulares para su aislamiento, actualmente no hay una prueba de detección antigénica

específica disponible (Musso, et. Al., 2015).

En Colombia las áreas rurales solo tienen acceso a centros de salud nivel I donde no cuentan con los equipos necesarios para realizar pruebas especializadas, esto limita el diagnóstico de la enfermedad y la recopilación de datos.

Tratamiento.

El tratamiento se enfoca en controlar los síntomas; las erupciones se manejan con calmantes tópicos y la fiebre y malestar general con analgésicos, evitando al máximo los llamados AINES (antiinflamatorios no esteroideos) debido al riesgo de posibles hemorragias (Tolosa, 2016).

Se han realizado algunos trabajos identificando los diferentes serotipos con el fin de neutralizarlos, pero aún no hay vacuna disponible (Dowd et al., 2016).

En cuanto al control de la replicación viral dentro del huésped se han realizados algunos estudios, que han arrojado resultados positivos para el control de su multiplicación, es el caso de la Cloroquina (una 4-aminoquinolina), utilizada en el tratamiento de la Malaria, este medicamento es una base débil que se importa rápidamente a las células, aumentando su pH, Rodrigo Delvecchio (2016) y su grupo de investigación realizaron estudios con este medicamento y lograron determinar que es efectivo disminuyendo el número de células infectadas con vZika y tiene la capacidad de llegar al cerebro (atraviesa barrera hematoencefálica), esto es un factor muy favorable teniendo en cuenta el neurotropismo del virus, no causa efectos adversos en mujeres en gestación, ni en el feto, se observó una fuerte reducción en la liberación de partículas virales cuando el fármaco se suministró durante las

primeras etapas de la infección ya que la cloroquina inhibe la acidificación del endosoma, cambiando los niveles del pH (aumentándolos) necesarios para la fusión de la proteína de envoltura del virus con la membrana endosomal, La cloroquina también fue eficaz en la disminución de la liberación del virus, aunque en un número no muy significativo estadísticamente, además se observó que el medicamento inhibe la infección de las células madre neuronales (en células neuronales de ratón). El efecto protector de la cloroquina sobre las células madre y las progenitoras comprometidas, es una característica innovadora de este compuesto, ya que sería prescrito a mujeres en edad fértil que viajan a países afectados y a mujeres que planean embarazarse en áreas endémicas. Esto reduciría las posibilidades de infección y, por tanto, de daño fetal, especialmente al cerebro en desarrollo (Delvecchio, et. al., 2016)

En otro estudio se utilizó el sofosbuvir en ratones infectados con el virus, este medicamento utilizado en pacientes con hepatitis C crónica, se probó eficacia en el control del vZika, este compuesto ataca la ARN polimerasa viral indispensable en la síntesis del ARN (Sacramento, et.al., 2017). En estudios realizados por Ferreira (2017) y su equipo se encontró que este medicamento suministrado a ratones en dosis previamente establecidas para el control del virus de la hepatitis C, muestra una efectividad del 60% al 90% siendo mayor su efectividad si es suministrado en estados tempranos de la infección, disminuyendo la presencia de partículas virales en el plasma sanguíneo, el bazo, el riñón y el cerebro; también se observó que previno el deterioro neuromotor agudo provocado por vZika, y la pérdida de la memoria (Ferreira, et al., 2017).

El virus del Zika y su relación con la Microcefalia

La microcefalia es una malformación craneal que se presenta en niños recién nacidos, caracterizada por una cabeza de tamaño muy inferior a su edad, talla y sexo, estos niños presentan problemas de desarrollo discapacitantes. La microcefalia puede ser leve o grave (Saad & Driesschel, 2016), el crecimiento craneal está íntimamente ligado al crecimiento cerebral, por tanto un deficiente crecimiento cerebral, bien primario (enfermedades cerebrales primarias) o una detención del crecimiento secundaria a procesos intercurrentes (como infecciones gestacionales), va a condicionar la presencia de una microcefalia por microencefalia (Herrero & Cabrera, 2008).

Aunque la mortalidad por el virus Zika es baja y la hospitalización de las personas infectadas es poco frecuente, se ha convertido en una de las principales preocupaciones debido a su transmisión vertical (materno-fetal) (Rodríguez & Willamil, 2016). A partir de la relación causal, establecida entre la alta incidencia de casos de microcefalia en los recién nacidos de madres infectadas con vZika durante el embarazo, se planteó la hipótesis de una posible transmisión transplacentaria, esta vía de transmisión ha sido confirmada por la detección del genoma viral, en la sangre materna, líquido amniótico, y el tejido o fluido corporal de los recién nacidos con microcefalia (Lahorgue et. al., 2016).

Entre las consecuencias de la infección con Zika durante el embarazo además de la Microcefalia están, la muerte fetal, el retraso del crecimiento intrauterino, calcificaciones cerebrales y otras lesiones del sistema nervioso central (SNC), hipoplasia macular, anomalías en el volumen del líquido amniótico (oligohidramnios), insuficiencia placentaria y alteraciones

en el flujo arterial umbilical y cerebral (Perret, 2016). La infección por vZika durante el primer trimestre del embarazo tiene una alta probabilidad de secuelas en el sistema nervioso central del niño, debido a que ese periodo es crucial para el desarrollo neurológico del feto (Cauchemez et. al., 2016).

Después de la reemergencia del Zika, es Brasil el primer país de Sur América en lanzar una alerta mundial, acerca de la relación entre el contagio de madres gestantes y malformaciones cerebrales, reportando que se habían aumentado los casos de recién nacidos con Microcefalia, al mismo tiempo que aumentaron los casos de Zika en el país. Hasta finales de febrero de 2016, la incidencia fue 20 veces superior a la registrada en años anteriores, con esas evidencias epidemiológicas se empezó a relacionar la infección por el virus y los casos de microcefalia.

En noviembre de 2015, se identificó por primera vez el ARN del virus del Zika en el líquido amniótico de dos mujeres embarazadas que vivían en el estado de Paraíba (Brasil) cuyos fetos presentaban microcefalia. Las gestantes resultaron infectadas en las semanas 18 y 19 de gestación. La ecografía gestacional de la semana 20 detectó calcificaciones cerebrales y con la ecografía de la semana 28 se confirmó microcefalia; En la semana 28, la RT-PCR fue negativa en el suero y la orina en ambas madres y positiva en el líquido amniótico (Carod, 2016)

En el estudio “impairsgrowth in human neurospheres and brainorganoids” realizado por Patricia Garcez y colaboradores, fueron infectadas células madre neurales, neurosféricas y organoides cerebrales, con este estudio se observó que células pluripotenciales se infectaron con el virus después de 24 horas, lo que sugiere que estas células intervienen en la proliferación de la infección, con el fin de investigar los efectos de vZika durante la diferenciación neural, Las células ya infectadas se cultivaron como neurosféricas, generando estructuras con anomalías

morfológicas y desprendimiento de células después de 6 días in vitro, solo unas pocas neuroesferas sobrevivieron, el virus se unió a las membranas e ingreso a las células, posteriormente se presentó una apoptosis celular, estos resultados confirman que vZika induce la muerte en células madre neurales, durante dicho estudio también fueron infectados organoides con vZika dando como resultado la reducción del crecimiento en un 40% en comparación con los no infectados (Garcez et. al., 2016).

Patogénesis del virus en células fetales

Estudios in vitro han demostrado que el virus atraviesa la capa de citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto ubicadas en las vellosidades de la placenta, una vez ingresa muestra afinidad por las células hofbauer (macrófagos placentarios) y fibroblastos (Quicke et.al., 2016). La entrada del virus a estas células es mediada por su afinidad a la proteína AXL (familia de receptores TAM), otras moléculas que son blanco de la infección son, DC-SIGN, AXL, TYRO3 y TIM-1, estudios recientes realizados in vitro, han demostrado que la proteína AXL se sobre expresa durante el desarrollo de todas las células cerebrales humanas (células Gliales), incluyendo glía radial, astrocitos, endoteliales y microglía. Curiosamente, estas células con una proteína AXL altamente expresada son particularmente vulnerables a la infección por el virus Zika. La infección viral en los macrófagos placentarios induce la producción de interferón tipo I y citoquinas proinflamatorias, que da como resultado una expresión génica antiviral y altera el desarrollo de la neurogénesis y las vías apoptóticas, conduciendo a la detención del ciclo celular en las células pluripotenciales y causando la muerte de las células nerviosas en desarrollo, estudios recientes han planteado la posibilidad de que el ARN viral se une a la molécula TLR, esto llevaría a una desregulación de 41 genes, de

la neurogénesis, la diferenciación y la apoptosis. (Faizan et.al., 2016). Una disminución en la población de neuronas corticales y dorsales, de las células progenitoras del prosencéfalo y de las células madre pluripotentes llevan a un estancamiento en el desarrollo del cerebro fetal (Cugola et. al., 2016). Estudios realizados han demostrado que el daño que causa el virus en el feto está relacionado más con la detención del crecimiento cerebral y no con el daño y colapso de estructuras neurales preformadas, esto permite deducir que entre más tarde en el desarrollo fetal se adquiriera el virus, menor será el daño causado (Tang et. al., 2016). Y es precisamente esa actividad apoptótica que produce el virus sobre las células neuronales en proceso de crecimiento y diferenciación celular, la base del trabajo de investigación “Zika virus has oncolytic activity against glioblastoma stem cells” (Zhu, 2017) en el que se infectaron in vitro células de glioblastoma (GSC) con virus Zika, y se inocularon ratones con el mismo tipo de tumor, dando como resultado la infección y muerte de las células madre del tumor. Los efectos específicos del vZika contra las GSC no es una propiedad general de los flavivirus neurotrópicos, ya que el virus del Nilo Occidental ataca indiscriminadamente tanto al tumor como a las células neurales normales, estos resultados abren el camino para más investigaciones para que en un futuro el vZika pueda ser utilizado como oncolítico (Zhu, et. al., 2017).

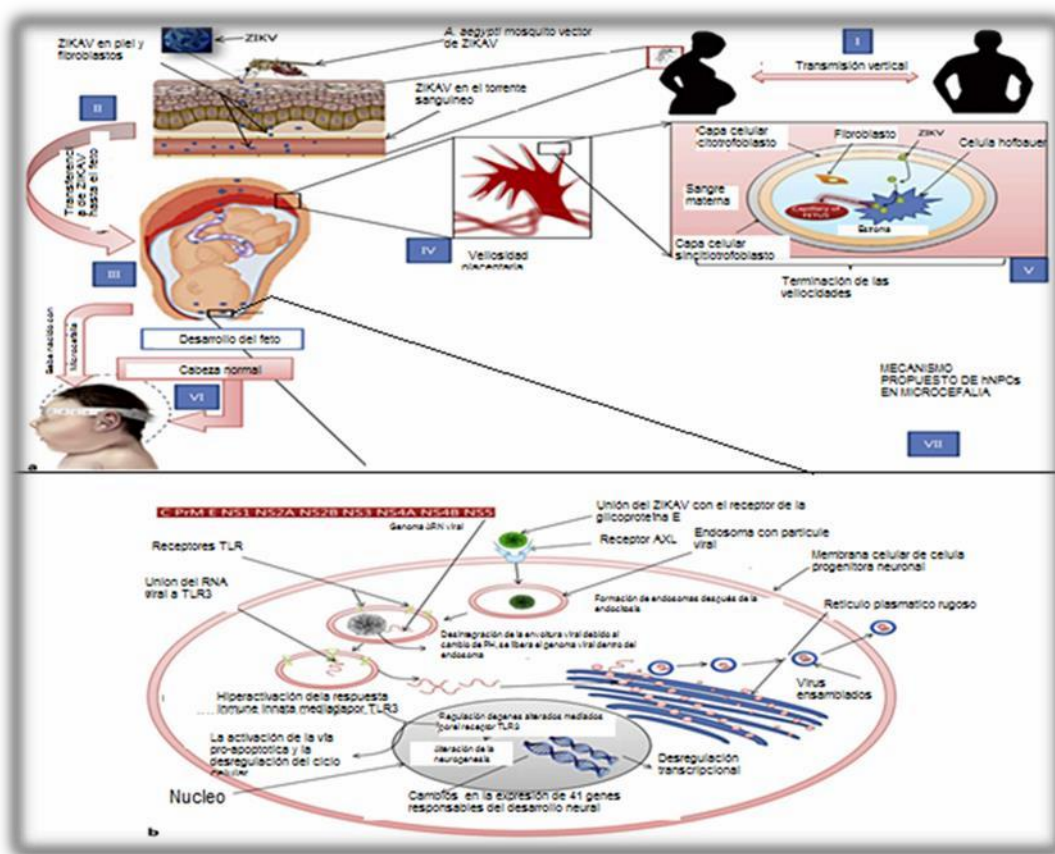


Figura 5. Mecanismo propuesto de infección por el virus Zika y su replicación para microcefalia (Faizan et. al., 2017).

Relación entre el virus del Zika y el síndrome de Guillain Barré

El síndrome de Guillain Barré (SGB) es una polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda de origen autoinmune, se presenta cuando un organismo infeccioso, induce una respuesta inmunológica tanto humoral como celular, contra la mielina y/o los axones de los nervios periféricos; La mielina es una lipoproteína que envuelve el axón de las neuronas causando un efecto aislante, los pacientes que desarrollan esta enfermedad, presentan una interrupción de impulso nervioso (Mendoza & Blancas, 2010). La respuesta inmunológica cruzada se presenta debido a la homología entre antígenos del virus, con los del tejido neuronal.

La reacción inmune contra el antígeno “blanco” en la superficie de la membrana o mielina, resulta en neuropatía desmielinizante inflamatoria aguda o si reacciona contra antígenos contenidos en la membrana del axón, en la forma axonal aguda (Puga, Sánchez & Bravo, 2003).

Manifestaciones clínicas

Los síntomas van desde debilidad en las extremidades, pérdida de los reflejos y según sea su gravedad el paciente puede quedar totalmente paralizado, perdiendo incluso la capacidad de hablar, respirar y de deglutir (Acosta, et. al., 2016). Generalmente los síntomas inician con debilidad ascendente simétrica y reflejos disminuidos o ausentes, la debilidad puede afectar el diafragma, causando dificultad respiratoria, por esto entre el 10% al 30% de los pacientes requieren ventilación mecánica; Entre el 50% y el 89% de los pacientes se quejan de dolor grave que a menudo es peor por la noche y puede ser difícil de controlar, además de debilidad, otros síntomas son, arritmias cardíacas, inestabilidad, sudoración anormal, hipotensión ortostática, retención urinaria y diparesia Facial (en el 50% de los pacientes). Aunque se ha observado que el síndrome es más probable en personas entre los 40 a 50 años, se puede presentar a cualquier edad, desde niños hasta ancianos (Estridge & Iskander, 2015).

Según lo revisado por Juan Pérez (2006), desde el punto de vista fisiopatológico el Síndrome de Guillain Barré se clasifica en cuatro subgrupos:

- **Polineuropatía sensitivo motora desmielinizante aguda:** La desmielinización mediada por macrófagos y linfocitos T.

- **Neuropatía motora axonal aguda (NMAA):** el daño se presenta a nivel axonal mediado por macrófagos, hay bloqueo de los canales iónicos en el axolema, la infiltración linfocitaria puede ser escasa o nula. La NMAA se asocia con infección por *Campylobacter jejuni* y según un estudio de casos realizado por Cao-Lormeau (2016) esta es la clase de SGB que más afecta a los pacientes después de padecer Zika.
- **Neuropatía sensitiva motora axonal aguda (NSMAA):** Se presenta una lesión severa de los axones sensitivos y motores con escaso infiltrado linfocitario, sin desmielinización; los cambios se extienden a las porciones proximales de las raíces nerviosas; se relaciona con inicio fulminante y déficits sensitivos.
- **Síndrome de Miller Fisher.** Puede ser desencadenado por cepas de *C. jejuni*, con presencia de anticuerpos Inmunoglobulina G (IgG) para gangliósido GQ1b en el 96 por ciento de los casos. Los anticuerpos reconocen epítopes expresados en regiones de los nervios oculomotores, células ganglionares de raíces dorsales y neuronas del cerebelo (Perez, 2006).

Diagnóstico clínico

En etapas tempranas el diagnóstico de SGB es difícil, es importante realizar un diagnóstico diferencial ya que los síntomas son similares a los que se presentan con enfermedades como: mielopatía aguda, envenenamiento por arsénico, botulismo, citomegalovirus, neuropatía, enfermedad crítica o miopatía, difteria, lyme, polirradiculitis, miastenia gravis, intoxicación paralítica por mariscos, la poliomiелitis, la porfiria, hipofosfatemia grave, envenenamiento con talio, neuropatía vasculitis y Virus del oeste del Nilo (Estridge & Iskander, 2015).

El diagnóstico debe ser confirmado con estudios electrodiagnósticos, punción lumbar y el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR), en los pacientes con SGB hay disociación albumino-citológica, recuento celular inferior a 10 células y niveles elevados de las proteínas (hasta llegar a 1800 mg / dL en comparación con el rango normal de 15 a 45 mg / dL) este examen se puede realizar a partir de la primera semana. Otros estudios importantes en el diagnóstico son: estudios neurofisiológicos, pruebas inmunológicas y resonancia magnética (RM) (Casares, herrera, infante & Varela, 2007).

Tratamiento

Pérez (2006) sugiere que una vez se sospecha clínicamente del SGB, el paciente debe ser hospitalizado para realizarle un estricto seguimiento médico, vigilando deglución y fonación, manejo del dolor y aspiraciones frecuentes y ventilación de ser necesario, dependiendo de su estado. Dado que las parestesias y las disestesias son principalmente nocturnas, puede ser suministrado hipnóticos y/o analgésicos. Otras medidas están dirigidas al control de las infecciones sobre agregadas mediante la adecuada escogencia de antibióticos y el empleo de gastroprotectores, en cuanto a la nutrición: es necesario mantener un buen aporte hídrico, electrolítico y nutrientes adecuados, los anticoagulantes (heparina) pueden ser necesarios en dosis profilácticas y el suministro de complejo B (Vit. B1, B6, B12) y Betametasona, es muy importante realizar terapia física cuando termine el período de progresión, para ayudar a una pronta recuperación y evitar secuelas.

Tratamientos específicos

Según lo publicado por Mendoza (2010) el tratamiento del SGB incluye la plasmaféresis (PF) e inmunoglobulina intravenosa (GGIV) y Esteroides:

Inmunoglobulina (GGIV) disminuye el tiempo de recuperación. La GGIV en el SGB protege contra agentes infecciosos, suprime los procesos inflamatorios e inmunológicos y produce efecto inhibitorio de la cascada del complemento. Se han propuesto potenciales mecanismos de acción como son el bloqueo de los receptores Fc en macrófagos que previenen el ataque por los auto anticuerpos y regulación en la producción de citosinas y células T.

Plasmaféresis (PMF). También es llamada recambio de plasma, es un técnica que permite la separación de la sangre en su componente celular y plasmática para posteriormente sustituir el plasma con una solución de reemplazo (plasma fresco congelado, albúmina, coloides o cristaloides) y transfundirse de nuevo con las células sanguíneas al paciente. También se puede realizar usando filtros especiales, evitando usar plasma exógeno, este procedimiento tiene como fin disminuir la tasa de inmunocomplejos circulantes u otros componentes presentes en el plasma que intervienen en la respuesta inmunológica patológica, estudios han demostrado que este tratamiento también incrementa la fuerza muscular, disminuyendo el requerimiento de ventilación mecánica.

Esteroides: los corticoesteroides reducen el proceso inflamatorio y disminuyen el daño neuronal en la inflamación neuropática, sin embargo incrementan el riesgo de susceptibilidad a infecciones, por esto no son muy utilizados actualmente en el tratamiento.

Debido a la alta demanda de cuidados clínicos, médicos y medicamentos que se utilizan en un paciente con SGB, esta enfermedad tiene importantes implicaciones económicas (Leis & Stokic, 2016).

Secuelas

Alrededor del 85% de los pacientes con SGB logra recuperarse, la fatiga es el síntoma más común y persistente después del tratamiento, también puede presentarse entumecimiento de los pies y los dedos, y debilidad leve bifacial. (Estridge, Iskander, 2015).

Es importante no suministrar vacunas durante la fase aguda de la enfermedad y durante un período de 1 año o más después de la aparición de este síndrome (Casares, et. al., 2007).

El virus Zika y el Síndrome de Guillain Barré

Desde los primeros casos de Zika en la Polinesia Francesa durante los años 2013 y 2014 se observó un incremento en la incidencia del síndrome de Guillain Barré y otros trastornos neurológicos. Al iniciar la epidemia en Brasil se registró un aumento de un 20% de los casos de SGB durante 2015, en comparación con los años previos. En los primeros meses de 2016, Colombia, El Salvador, Surinam y Venezuela comunicaron un aumento inusual en el número de casos, Colombia registraba en los años previos un promedio anual de 223 casos de SGB, después de la llegada del virus en solo nueve semanas se notificaron 201 casos (Carod, 2016) Esto prendió la alerta en las entidades públicas incrementando estrategias de control y manejo de los casos.

Patogenia del virus del Zika y el Síndrome de Guillain Barré

Buscando responder el interrogante sobre la relación entre la aparición del virus Zika y el aumento de casos de Guillain barré, se han planteado varias hipótesis, una de ellas hace referencia a una posible “confusión” o entrecruzamiento inmunológico por parte del sistema inmunológico del afectado, debido a que el virus durante su replicación incorpora gangliosidos (glucolípidos) a su estructura, estas moléculas se encuentran en la membrana de las células nerviosas por lo tanto dichas células se convierten en antígenos para el sistema inmunológico de los hospederos del virus (Anaya et. al., 2016). Los gangliosidos, en particular GM1, GD1a, GD1b, y GT1, son especialmente abundantes en el cerebro, la concentración de estos compuestos es de aproximadamente cinco veces mayor en la materia gris que en la sustancia blanca, y su expresión se correlaciona con la neurogénesis, sinaptogénesis, la transmisión sináptica, y la proliferación celular (Kolter, 2012). Otra de las hipótesis que busca explicar la relación entre las dos enfermedades propone que las células B productoras normalmente de anticuerpos anti-gangliósido ('reactividad normal') sufren mutaciones espontáneas en el gen V, de ese modo se da una re-configuración de sus sitios de unión, conduciendo a un aumento de la afinidad y especificidad por los gangliosidos de unión, lo que lleva a la producción de una respuesta inflamatoria (Lardone, Yuki, Irazoqui & Nores, 2016). A pesar de que en el SGB predomine una respuesta humoral sobre aquella mediada por células, al menos en la fase progresiva de la lesión del nervio y en las formas axonales, los mecanismos de interacción entre los factores infecciosos y del hospedero que conducen a una respuesta autoinmune no son completamente conocidos (Anaya et. al., 2016).

El Dr Juan Manuel Anaya (2016) Director del Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA) de la Universidad del Rosario en Colombia, afirma que el aumento de la aparición de casos de SGB no solo están relacionados con la aparición del vZika, también influyen en su aparición algunos factores como, la dieta, el estilo de vida, el uso y/o abuso de fármacos, la contaminación, el contacto con productos químicos, las infecciones conjuntas con otros microorganismos, el estrés y en general todos los factores ambientales internos y externos (Acosta, et. al., 2016). En el estudio realizado por Styczynski (2017) y su grupo de colaboradores llegaron a las mismas conclusiones al observar que hay una estrecha relación entre exposiciones infecciosas previas, como carga viral inicial infecciosa o respuesta inmunológica del huésped, previa a la infección por vZika, pueden potenciar la aparición del SGB.

Es importante resaltar que el Guillain barré no es la única secuela neurológica relacionada a la infección con el vZika, otras enfermedades como la encefalitis y mielitis transversa también se pueden presentar, como es mencionado en el informe de los investigadores del proyecto RAIZ (Respuesta Autoinmune en Individuos Infectados por Zika), pertenecientes al CREA de la Universidad del Rosario, quienes además lograron identificar dos grupos de pacientes en función del tiempo de aparición del SGB, los que presentan el síndrome muy rápidamente luego de la infección (el mismo día o algunos días después) y aquellos que lo desarrollan tardíamente (10 a 14 días después), se ha planteado la hipótesis de que en los primeros, el SGB sería generado directamente por el virus mediante un mecanismo de neurotoxicidad, mientras que en los segundos, el síndrome sería la consecuencia de una respuesta (Anaya, 2016).

Conclusiones

La evidencia acumulada hasta la fecha deja ver un marcado neurotropismo del virus del Zika, que lleva a secuelas neurológicas complejas después de la infección.

Estudios enfocados en crear una vacuna son muy necesarios, para frenar una generación con daños neuronales.

Al no existir una vacuna contra el virus del Zika, los esfuerzos deben estar destinados a proteger a las mujeres embarazadas de su contagio, con mecanismos de barrera contra el mosquito, así como intensificar campañas de información y concientización de no viajar a ciudades endémicas y recalcar el contagio por contacto sexual, es importante que dichas campañas perduren con el tiempo y no abarquen solo el periodo del pico epidemiológico.

En las regiones de importación susceptibles, se hace necesaria una vigilancia, aislamiento y cuarentena adecuados, para detener la propagación de la enfermedad.

Es necesario encontrar pruebas de fácil acceso y manejo, que no presenten reactividad cruzada, esto con el fin de tener un registro epidemiológico más certero y si bien es un hecho que la falta de inmunidad previa en la población, influyo en la gravedad y complicaciones de la epidemia.

Hay factores externos diferentes al virus que unidos a la infección por el vZika aumentan el riesgo de desarrollar el SGB, con estos datos sería adecuado que se realizara un protocolo que aconseje un manejo y seguimiento adecuado a pacientes que tienen un mayor riesgo.

Referencias bibliográficas

1. Acosta, Y., Monsalve, D., Rodríguez, Y., Gunturiz, M., Ramirez, C., González, D., Rodríguez, M., Rojas, A., Chaparro, P., Anaya, J. (2016). AUTOINMUNIDAD NEUROLÓGICA EN LOS TIEMPOS DEL ZIKA. *Revista Medicina*. Vol. 38 No. 2 (113) Págs. 187-200. ISSN: 0120-5498.
2. Anaya, J., Ramirez, C., Salgado I. (2016). ¿Cuál es la relación entre Zika y el Síndrome de Guillain-Barré?. Recuperado de <http://www.urosario.edu.co/UCD/Relacion-entre-el-Sindrome-de-Guillain-Barre/Documento/ZICA-y-SGB-universidad-del-rosario/>.
3. Anaya, J., Ramirez, C., Salgado, I., Chang, C., Ansari, A. & Gershwin, E. (2016). Zika virus and neurological autoimmunity: the putative role of gangliosides. *BMC Med*.14:49.
4. Anaya, J., Santana, C., Salgado, I., Chang, C., Ansari, A. & Gershwin, M. (2016). Zika virus and neurological autoimmunity: the putative role of gangliosides. *BMC*. DOI: 10.1186/s12916-016-0601-y.
5. Beltrán, S., Chacon, S., Moreno, E., Pereyra, J. (2016). Clinical and differential diagnosis: Dengue, chikungunya and Zika. *Revista Médica del Hospital General de México*. <https://doi.org/10.1016/j.hgmx.2016.09.011>.
6. Besnard, M., Lastere, S., Teissier, A., Cao-Lormeau, V., Musso, D. (2014). Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia. *Euro Surveill*. 19: 20751.
7. Cao, V-M., Blake, A., Mons, S., Lastère, S., Roche, C., Vanhomwegen, J. (2016). Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Europe PMC Funders Author Manuscripts*. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00562-6.
8. Carod, F. (2016). Epidemiología y complicaciones neurológicas de la infección por el virus del Zika: un nuevo virus neurotrófico emergente. *REV NEUROL*. 62:317-328.
9. Casares, F., Herrera, L., Infante, F., Varela, A. (2007). Síndrome de Guillain-barré. Actualización acerca del diagnóstico y tratamiento. *Camagüey versión On-line* ISSN 1025-0255 AMC vol.11 no.3.

10. Cauchemez, S., Besnard, M., Bompard, P., Dub, T., Guillemette, P., Eyrolle, D. (2013). Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia. *The Lancet*. 387: 2125– 2132.
11. Coronell, W., Arteta, C., Suárez, M., Burgos, M., Rubio, T., Sarmiento, M., & Corzo, C. (2016). Infección por virus del Zika en el embarazo, impacto fetal y neonatal. *Rev Chilena Infectol*. 2016; 33 (6): 665-673.
12. Cugola, F., Fernandes, I., Russo, F. (2016). The Brazilian Zika virus strain causes birth defects in experimental models. *Nature*. 534(7606):267–271.
13. Da Silva, L., De Souza, A. (2016). Zika virus: what do we know about the viral structure, mechanisms of transmission, and neurological outcomes?. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. Doi: 10.1590/0037-8682-0150-2016.
14. Delvecchio, R., Higa, L., Pezzuto, P., Valadão, A., Garcez, P., Monteiro, F., Loiola, E., Dias, A., Silva, F. (2016). Chloroquine, an Endocytosis Blocking Agent, Inhibits Zika Virus Infection in Different Cell Models. *Viruses*. Vol 8:12. doi:10.3390/v8120322.
15. Dick, G., Kitchen, S., Haddow, A. (1952). Zika virus isolations and serological specificity. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, Volume 46. Pages 509–520.
16. Dowd, K., De Maso, C., Pelc, R., Diamond, M., Ledgerwood, J., Pierson. (2016). Broadly Neutralizing Activity of Zika Virus-Immune Sera Identifies a Single Viral Serotype. *Cell Reports*. volumen 16. p1485–1491. recuperado de [http://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247\(16\)30980-9](http://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247(16)30980-9).
17. Faizan, M., MohdAbdullah, A., Ali, S., Naqvi, I., Ahmed, A., Parveen, S. (2017). Zika Virus-Induced Microcephaly and Its Possible Molecular Mechanism. *Revista Intervirology*. DOI: 10.1159/000452950.
18. Faizan, I., Abdullah, M., Ali, S., Naqvi, I., Ahmed, A. (2016). Zika Virus-Induced Microcephaly and Its Possible Molecular Mechanism. *Intervirology*. 59:152-158.
19. Faye, O., Freire, C., Iamarino, A., Velasco, J., Diallo, M., Zanotto, P., Alpha, A. (2014). Molecular Evolution of Zika Virus during Its Emergence in the 20th Century. *Revista Plos*. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002636>.

20. Ferreira, A., Zaverucha-do Valle, C., Reis, Barbosa P., Rangel, Y., Mattos, M., de Paiva, P., Sacramento, C., de Castro, H., Campanati, L., Tanuri, A., Brüning, K., Bozza, F., Bozza, P., Moreno, T. (2017). Sofosbuvir protects Zika virus-infected mice from mortality, preventing short- and long- term sequelae. *Informes científicos*. volumen 7, Número de artículo: 9409. doi: 10.1038 / s41598-017-09797-8.

21. Garcez P., Correia, E., Madeiro, R., Higa, L., Trindade, P., Delvecchio R., Minardi, J., Brindeiro, R., Tanuri, A., Rehen, S. (2016). Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids. *Science*. 10.1126/science.aaf6116. recuperado de http://www.scienceintheclassroom.org/sites/default/files/research-papers/science.aaf6116.full_.pdf.

22. Haddow, A., Nasar, F., Guzmán, H., Ponlawat, A., Jarman, R., Tesh, R. & Tejedor, S., Gubler, D. (2016). Genetic Characterization of Spondweni and Zika Viruses and Susceptibility of Geographically Distinct Strains of *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus* and *Culex quinquefasciatus* (Diptera: Culicidae) to Spondweni Virus. *PLoS NEGL*. doi: 10.1371.

23. Hamel, R., Dejarnac, O., Wichit, S., Ekchariyawat, P., Neyret, A., Luplertlop, N. (2015). Biology of Zika virus infection in human skin cells. *J Virol*. 89: 8880–8896.

24. Instituto Nacional de Salud. 2016. Zika. Boletín Epidemiológico semanal, semana 3. Recuperado de <http://www.ins.gov.co/boletin-epidemiologico/Boletn%20Epidemiologico/2016%20Boletin%20epidemiologico%20semana%203.pdf>.

25. Kantor, I. (2016). Dengue, Zika y Chikungunya. *Medicina (B. Aires)* vol.76 no.2. 76: 00-00 I. ISSN 0025-7680.

26. Kolter, T. (2012). Ganglioside Biochemistry. *ISRN biochemistry*. doi: 10.5402/2012/506160. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4393008/>.

27. Kostyuchenko, V., Lim, E., Zhang, S., Fibriansah, G., Ng, T., Ooi, J., Shi, J & Lok, S. (2016). Structure of the thermally stable Zika virus. *Nature*. doi:10.1038/nature17994.

28. Kuno, G., Chang, GJ. (2007). sequencing and genomic characterization of Bagaza, Kedougou, and Zikaviruses. *Archives of Virology*. DOI 10.1007/s00705-006-0903-z.

29. Lahorgue, M., Regina, C., Marinowicb, D., Kalil, F., Holmer, H., Comerlato, M., Ávila, P., Bernardi, R., Costa, Jaderson. (2016). Microcephaly and Zika virus: a clinical and epidemiological analysis of the current outbreak in Brazil. *Jornal de pediatria*. 92(3):230-240. Recuperado de <http://www.scielo.br/pdf/jped/v92n3/0021-7557-jped-92-03-0230.pdf>.
30. Lardone Ricardo, Yuki Nobuhiro, Irazoqui Fernando, Nores Gustavo. 2016. Individual restriction of fine specificity variability in anti-GM1 IgG Antibodies associated with Guillain- Barre syndrome. *Scientific Reports*. 6: 19901. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4730213/>.
31. Leis, A. & Stokic Dobrivoje, S. (2016), Zika Virus and Guillain–Barre Syndrome: Is There Sufficient Evidence for Causality?, *NCBI* ; 7: 170
32. Martí, M. & Cabrera, J. (2008). Macro- y microcefalia. trastornos del crecimiento craneal Sección de Neuropediatria. *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neurología Pediátrica*. Recuperado de <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/25-macromicrocefalia.pdf>.
33. Mendoza. D., Blancas. L., Gutiérrez J. (2010). Síndrome de Guillain-Barré revista de alergia, asma e inmunología pediátrica. Vol. 19, Núm. 2 pp 56-63. Recuperado de <http://www.medigraphic.com/pdfs/alergia/al-2010/al102c.pdf>.
34. Musso, D., Roche, C., Nhan, Tu-Xuan, Robin Emilie, Teissier Anita, Cao-Lormeau Van- Mai. 2015. Detection of Zika virus in saliva. *Revista Clinical Virology*. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2015.04.021>.
35. Organización Mundial de la Salud - Organización Panamericana de la Salud. (2016). Aumento inusual de Síndrome de Guillain-Barre (SGB) en El Salvador. en: Recuperado de https://www.google.com.co/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjju-brNvXAhWHRt8KHREvDx0QFggkMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.paho.org%2Fhq%2Findex.php%3Foption%3Dcom_docman%26task%3Ddoc_download%26Itemid%3D270%26gid%3D32876%26lang%3Des&usq=AOvVaw3ux2ncsE70LCaBI6E6erb3.
36. Organización Panamericana de la Salud Zika-Actualización epidemiológica. (2017). Recuperado de https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=

4 0948&lang=es.

37. Organización Panamericana de la Salud. (2015). Alerta epidemiológica. Síndrome neurológico, anomalías congénitas e infección por virus Zika. Implicaciones para la salud pública en las Américas. Recuperado de https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32404&lang=es.

38. Pérez, J. (2006). Síndrome de Guillain Barré (SGB) Actualización. Recuperado de https://www.acnweb.org/acta/2006_22_2_201.pdf.

39. Pérez, J. (2016). Síndrome de Guillain Barré (SGB) Actualización. Acta Neurol Colomb Vol. 22. 22:201-208.

40. Perret, C. (2016). Virus Zika, ¿culpable o inocente?. Revista chilena de infectología. vol.33 no.2.

41. Puga, M., Sánchez, Padrón A., Bravo R. (2003). Síndrome de Guillain Barré. Revista Cubana de Medicina Militar. versión On-line 32(2):137-42.

42. Quicke, K., Bowen, J., Johnson, E., McDonald, C., Ma, H., O'Neal, J. (2016). Zika Virus Infects Human Placental Macrophages. Cell Host & Microbe. 20: 83 - 90. Recuperado de [http://www.cell.com/cell-host-microbe/pdf/S1931-3128\(16\)30211-6.pdf](http://www.cell.com/cell-host-microbe/pdf/S1931-3128(16)30211-6.pdf).

43. Robert, E., Iskander, M. (2015). Understanding Guillain-Barré síndrome, Journal of the American Academy of Physician Assistants. Volume 28, p 19–22, doi: 10.1097/01.JAA.0000466585.10595.f5.

44. Rodríguez, A. & Willamil, W. (2016). El reto de Zika en Colombia y América Latina: Una urgencia sanitaria internacional. Infectio. 20(2):59-61.

45. Saad, C , van den Driessche P. & Junling Ma. 2016. Estimation of Zika virus prevalence by appearance of microcephaly Autor de correo electrónico. BMC. 16 : 754 DOI: 10.1186 / s12879 - 016 - 2076 - z.

46. Sacramento. C., de Melo. G., de Freitas. C., Rocha. N., Bôas. L., Miranda. M., Fintelman- Rodrigues. N., Marttorelli. A., Ferreira. A., Barbosa-Lima. G., et. al. (2017). The clinically approved antiviral drug sofosbuvir inhibits Zika virus replication. Scientific Reports. Article number: 40920 (2017) doi:10.1038/srep40920.

47. Saiz, J., Vázquez, Á., Blázquez, A., Merino, T., Escribano, E., Martín, M. (2016). Zika Virus: the Latest New comer. Front Microbiol. V:7: 496. PMID: PMC4835484.

48. Sikka, V., Kumar, V., Popli, R., Galwankar, S., Kelkar, D., Sawicki, S., Stawicki, S., & Papadimos, T. (2016) The Emergence of Zika Virus as a Global Health Security Threat: A Review and a Consensus Statement of the INDUSEM Jointworking Group. *Journal of Global Infectious Diseases*. 8:1:3-15. Recuperado de <http://www.jgid.org/article.asp?issn=0974-777X;year=2016;volume=8;issue=1;spage=3;epage=15;aulast=Sikka>.
49. 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*. Vol. 352, Issue 6284, pp. 467-470 DOI: 10.1126/science.aaf5316.
50. Styczynski, A., Malta, J., Krow, E., Percio, J., Nóbrega, M., Vargas, A., Lanzieri, T., Leite, P., Staples, E., Fischer, M., Powers, A., Chang, G., Coelho, G. (2017). Increased rates of Guillain-Barre´ syndrome associated with Zika virus outbreak in the Salvador metropolitan area, Brazil. *PLoS Negl Trop Dis* 11(8): e0005869.
51. Tang, H., Hammack, C., Ogden, S. (2016). Zika virus infects human cortical neural progenitors and attenuates their growth. *Cell Host Microbe*. doi: 10.1016/j.chom.2016.05.015. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5166429/>.
52. Tolosa, N. (2016). protocolo de vigilancia en salud pública, enfermedad por virus zika. Instituto Nacional de Salud. PRO-R02.056. Recuperado de https://www.clinicadelamujer.com.co/files/protocolo_zika.pdf.
53. Vorou, R. (2016). Zika virus, vectors, reservoirs, amplifying hosts, and their potential to spread worldwide: what we know and what we should investigate urgently. *International Journal of Infectious Diseases*. Volúmen 48, Páginas 85-90.
54. Wang Lulan., Stephanie G. Valderramos., Aiping Wu Songying Ouyang Li Chunfeng, Patricia Brasil, Myrna Bonaldo, Thomas Coates, Karin Nielsen-Saines, Taijiao Jiang From Mosquitos to Humans: Genetic Evolution of Zika Virus Zika DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2016.04.0>
55. Wong, P., Li, M., Chong, C., Ng, L., Tan, C. (2013). *Aedes* (Stegomyia) albopictus (Skuse): un vector de virus Zika en Singapur. *PLoS*. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002348>.

56. Zhang, X., Ge, P., Yu, X., Brannan, JM., Bi, G., Zhang, Q., Schein, S., Zhou, ZH. (2013). Cryo-EM structure of the mature dengue virus at 3.5-Å resolution. *Nature Struct. Mol. Biol.* 20, 105 - 110 (2013).

57. Zhu, Z., Gorman, M., McKenzie, L., Chai, J., Hubert, C., Prager, B., Fernandez, E., Richner, J., Zhang, R., Shan, C., Wang, X., Shi, P., Diamond, M., Rich, J., Chheda, M. (2017). Zika virus has oncolytic activity against glioblastoma stem cells. DOI: 10.1084/jem.20171093. Recuperado de <http://jem.rupress.org/content/early/2017/09/05/jem.20171093>.

