
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

REVISIÓN: INFECCIÓN POR VIRUS ZIKA Y SUS POSIBLES EFECTOS.

REVIEW: ZIKA VIRUS INFECTION: MAIN OUTCOMES AND COMPLICATIONS.

Nicole Fritzsche¹, Claudia Hinojosa¹, Pablo Gaete^{2,3}

¹Interna de medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile

²Médico Infectólogo, Universidad de Chile, Santiago, Chile

³Profesor Instructor, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile

RESUMEN

Introducción: El objetivo de esta revisión es entregar al lector, una visión general sobre el origen, clasificación y patologías asociadas a ZIKV para comprender las eventuales implicancias en el corto y mediano plazo de esta infección.

Cuerpo de la revisión: La connotación internacional tanto en el ámbito científico como periodístico, han posicionado a la infección por virus Zika (ZIKV) y sus posibles efectos como un tema relevante en los últimos meses. Uno de los efectos más importantes, es que se ha relacionado con el aumento de casos de microcefalia en las regiones del norte de Brasil.

Diversos estudios han reportado asociaciones entre la infección por este virus y sus implicancias en los recién nacidos de madres infectadas durante su embarazo. Entre ellas, destaca además de la microcefalia, lesiones oftalmológicas, hidrops y muerte fetal. Además se han descrito otras asociaciones en adultos en el ámbito neurológico, tales como Síndrome de Guillain-Barré y meningoencefalitis.

Discusión: La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha decretado una alerta internacional sobre el virus y ha puesto hincapié en las medidas de prevención para los viajeros a las zonas en donde se han confirmado casos, dado que aún no existe una vacuna ni tratamiento específico para combatirlo.

PALABRAS CLAVE: virus zika; aedes; microcefalia; síndrome guillain-barré.

ABSTRACT

Introduction: This review's goal is to provide the reader with an overview about the origins, classification and conditions associated to the Zika virus infection, and thus understand both mid and long term consequences of this infection.

Review's body: International turmoil both in mainstream media and scientific circles has established the Zika virus (ZIKV) infection and its potential complications as one of the main news topics on recent months. One of its most relevant consequences has been its relationship to the microcephaly outbreak on north Brazil last year. Numerous studies have reported associations between the ZIKV infection and its repercussions on new-borns of mothers infected during pregnancy. Among them, besides microcephaly, ophthalmic lesions, hydrops and stillbirth have also taken the spotlight. Other neurologic associations have also been reported on adults, such as Guillain-Barré Syndrome and meningoencephalitis.

Discussion: World Health Organization (WHO) has issued an international warning on the outbreak, and has emphasised usage of prevention measures for travellers on outbreak zones, given there is no vaccine nor specific treatment to tackle it.

KEYWORDS: zika virus; aedes; microcephaly; guillain-barré syndrome.

INTRODUCCIÓN

El 1 de febrero de 2016 la OMS emitió una alerta de relevancia internacional sobre el aumento de casos de contagio de ZIKV y la fuerte sospecha de relación causal entre éste con anomalías congénitas y trastornos neurológicos, que ha estado ocurriendo desde el año 2015 en Brasil⁽¹⁾. Este fenómeno es de vital importancia si se considera que hasta la fecha 31 países de las Américas confirmaron casos autóctonos de infección por ZIKV⁽²⁾. Recientemente, en marzo de 2016 se confirma el primer caso autóctono por transmisión sexual en Chile⁽³⁾. El objetivo de esta revisión es entregar al lector, una visión general sobre el origen, clasificación y patologías asociadas a ZIKV para comprender las eventuales implicancias en el corto y mediano plazo de esta infección.

CUERPO DE LA REVISIÓN

Para mayor comprensión del tema, realizamos una revisión bibliográfica no sistemática:

Características del ZIKV

El virus Zika (ZIKV) pertenece a la familia Flaviviridae, Arbovirus, y está compuesto de RNA en cadena simple. Se han descrito dos principales linajes, uno asiático y otro africano, los cuales están compuestos por varias subclases^(4,5).

ZIKV recibió su nombre dada la zona geográfica en la cual se aisló por primera vez en el año 1947, a partir de un mono Rhesus centinela en el bosque Zika de Uganda, durante un estudio que se realizaba en la zona⁽⁶⁾. ZIKV es transmitido por picaduras de mosquitos del género *Aedes*, principalmente *Aedes aegypti*, sin embargo, también se ha aislado de otras variedades de mosquito^(7,8).

Posterior a la picadura por estos artrópodos hematófagos, el virus se reproduce en este vector sin afectarlo y luego es transmitido durante la siguiente extracción de sangre por el mosquito⁽⁹⁾. Estos artrópodos tienen actividad diurna, viven cerca de las casas y depositan sus huevos en recipientes que contengan aguas estancadas⁽¹⁰⁾. Al igual que los virus del dengue y el chikungunya, infecciones por ZIKV pueden ocurrir en cualquier época del año en zonas tropicales y subtropicales, dependiendo del grado de actividad de los diversos mosquitos que participan de su transmisión⁽¹¹⁾.

El periodo de incubación del virus es desconocido, datos preliminares sugieren un periodo similar a otros Flavivirus, el cual se estima de 2 semanas⁽¹²⁾. Se cree que este virus afecta a todos los grupos de edad y ambos sexos⁽¹¹⁾. En

Brasil, ZIKV circulante fue analizado filogenéticamente a partir de dos casos de Bahía, los cuales fueron confirmados como los primeros casos de transmisión autóctona en un paciente que el virus fue identificado como un genotipo asiático⁽¹³⁾. También se realizó la primera secuenciación genómica a partir de una transmisión autóctona⁽¹⁴⁾.

Casos anteriores

Hasta el año 2007, sólo habían 14 casos documentados de ZIKV, hasta el brote ocurrido en Yap, Micronesia. Este brote representó la transmisión del virus fuera de África y Asia. En esa ocasión no hubo hospitalizaciones, complicaciones hemorrágicas ni muertes debidas a ZIKV⁽¹⁵⁾. Poco después, en el año 2013, se detectó un brote del virus en la Polinesia francesa, el cual luego se extendió hasta Isla de Pascua en el año 2014⁽¹⁶⁾.

En la Polinesia francesa durante diez semanas hubo un estimado de 19.000 casos sospechosos y a marzo del 2014, 30.000 casos sospechosos^(17,18).

Llegada del virus a Brasil

Se ha tratado de establecer cómo llegó el virus a Brasil. Una teoría, es que el virus fue introducido al país durante el Campeonato mundial de fútbol del año 2014, dada la cercanía de fechas entre el evento y los casos reportados⁽¹³⁾.

La hipótesis es que el virus habría llegado a través de los turistas asiáticos, los cuales alcanzaron un gran número en varios estados del país o por turistas chilenos, dado los casos de ZIKV que se habían presentado ese año en Isla de Pascua^(19,20).

En un trabajo se demostró, en el brote de la isla de Yap, que la transmisibilidad de la infección por ZIKV parecen ser comparables a los de los virus del dengue y chikungunya. Dado que estos virus comparten su vector, este hallazgo indica que la replicación ZIKV dentro del vector es tal vez comparable^(21,22).

Presentación clínica

Son asintomáticos hasta un 80% de los infectados^(21,23). Los síntomas y signos asociados a la infección por ZIKV son inespecíficos y fácilmente confundibles con otras infecciones por arbovirus. Se ha descrito fiebre, rash maculopapular autolimitado de duración menor a una semana, conjuntivitis, cefalea, mialgias y prurito⁽²⁴⁾. Menos frecuentemente dolor retro-orbitario, anorexia, dolor abdominal, náuseas y vómitos⁽²⁵⁾.

Recientemente se ha descrito el hallazgo de linfadenopatías inespecíficas en Brasil y en febrero de 2016 en un caso en Chile, destaca la presencia de linfonodos post auriculares bilaterales⁽²⁶⁾. La OMS ha establecido los síntomas para un caso sospechoso, entre ellos se encuentra: eritema o aumento de la temperatura mayor a 37,2° C acompañado de cualquiera de los siguientes síntomas que no puedan ser explicados por otra causa, artralgias o mialgias, conjuntivitis no purulenta, hiperemia conjuntival, cefalea y malestar general⁽²⁴⁾.

Diagnóstico

Actualmente se está utilizando la reacción de transcripción reversa de cadena de polimerasa (RT-PCR) para detectar el RNA viral, test de ELISA para inmunoglobulina IgM y un ensayo de neutralización de reducción de placas (PRNT) para anticuerpos contra ZIKV⁽²⁷⁾. Los Centros para el control y la Prevención de enfermedades –Centers for Disease Control and Prevention (CDC)- recomiendan para los recién nacidos que están siendo evaluados por sospecha de infección congénita del virus, pruebas moleculares y serológicas. El RT-PCR debe ser efectuado desde muestras de suero del cordón umbilical o directamente del recién nacido hasta los dos días posteriores al nacimiento.

Para determinar que un niño tiene una infección congénita del virus, debe identificarse el RNA del virus o el antígeno viral en alguna muestra de líquido amniótico, placenta o cordón umbilical^(28,29).

Transmisión sexual

Ha sido documentada la transmisión vía sexual de ZIKV basándose en informes de casos: el primero fue el de un hombre a una mujer, en que el contacto sexual se produjo unos días antes de la aparición de los síntomas en el varón⁽³⁰⁾. Otro informe habla sobre seis casos confirmados y de probable transmisión sexual de ZIKV desde viajeros varones a sus parejas, no viajaron, por lo que no sería un evento tan infrecuente⁽³¹⁾.

Se realizó un reporte de replicación de ZIKV aislado en semen por lo menos 2 semanas y posiblemente hasta 10 semanas después del inicio de síntomas. Muestras de plasma obtenidas al mismo tiempo y sometidas a RT-PCR no detectaron virus. Estos resultados sugieren que la replicación viral puede haber ocurrido en el tracto genital. El hombre no tenía contactos sexuales. Debido a que ninguna otra prueba se llevó a cabo, se desconoce la duración de la persistencia de ZIKV en semen⁽³²⁾. Es

recomendable que hombres que viven o han viajado a zonas de transmisión activa del virus y tienen una pareja embarazada favorezcan el uso de condones o abstención de actividad sexual durante el embarazo. A la fecha no se han reportado casos de transmisión de mujeres infectadas a sus parejas sexuales⁽²⁸⁾.

ZIKV y embarazo

El 22 de octubre del 2015, las autoridades de salud del estado de Pernambuco en el noreste de Brasil, dieron la alerta sobre un aumento de casos de microcefalia desde agosto del 2015 al presente^(33,34).

El ministerio de salud de Brasil ha informado que desde el 22 de octubre de 2015 hasta el 27 de febrero de 2016, se notificaron 5.909 casos sospechosos de microcefalia y otras malformaciones del sistema nervioso central entre los recién nacidos en todo el país. Se han investigado 1.687 casos (29% del total de casos notificados) entre los que se han identificado 641 casos confirmados de microcefalia y/o otras malformaciones del sistema nervioso central (SNC) con evidencia sugerente de infección congénita y se han descartado 1.046 casos. Otros 4.222 casos notificados de microcefalia siguen siendo objeto de investigación.

La microcefalia congénita puede ser causada por varios factores, entre ellos destacan, trastornos genéticos, exposición a productos químicos, lesión cerebral, consumo de drogas teratogénicas e infecciones intrauterinas^(35,36).

Desde los datos obtenidos las mujeres podrían infectarse del virus en cualquier de los tres trimestres de su embarazo⁽¹²⁾. La asociación de ZIKV con microcefalia se sustenta en diversos reportes, en Brasil se realizó un estudio prospectivo, en el cual se recogieron los datos clínicos y ecográficos de 88 mujeres embarazadas que presentaron sintomatología sugerente de infección por ZIKV, entre septiembre a febrero de 2016, de éstas, 72 (82%) dieron positivo para ZIKV en sangre, orina o ambos. El momento de la infección aguda ZIKV varió de 5 a 38 semanas de gestación.

Se les realizó ultrasonografía fetal a 42 mujeres ZIKV-positivos (58%) y a todas las mujeres ZIKV-negativas. Se detectaron anomalías fetales por ecografía Doppler en 12 de las 42 mujeres ZIKV-positivos (29%) y en ninguna de las 16 mujeres ZIKV-negativo.

Hasta la fecha 8 de las 42 mujeres a quienes se realizó la ecografía fetal han dado a luz y los hallazgos ecográficos han sido confirmados⁽³⁷⁾. Otro estudio habría demostrado una relación entre infección materna de ZIKV con

microcefalia fetal y calcificaciones intracraneales⁽³⁸⁾. Uno de los casos en los cuales se ha podido establecer una probable asociación entre la infección por este virus y lesiones neurológicas, fue en un reporte de caso de una mujer eslovena embarazada que vivió hasta la 29 semana de gestación en el norte de Brasil. Durante el primer trimestre presentó síntomas que hicieron sospechar una infección por ZIKV, pero no se realizaron pruebas de diagnóstico virológico. Al regresar a su país se detectaron a la ultrasonografía lesiones cerebrales entre ellas calcificaciones, microcefalia y placenta subdesarrollada. Se interrumpió el embarazo y se realizaron estudios en el cerebro fetal. El número de copias virales que se detectaron en el cerebro fueron sustancialmente superiores a los descritos en muestras de suero de pacientes infectados adultos, pero similares a los valores de las muestras obtenidas de semen⁽³⁹⁾.

Confirmación de ZIKV en fetos

Diversos estudios han mostrado presencia del virus en tejidos de fetos, mortinatos y mortineonatos. En diciembre de 2015, el CDC realizó una evaluación histopatológica y pruebas de laboratorio a muestras de cerebro y otros tejidos de la autopsia de recién nacidos con microcefalia (nacidos a las 36 y 38 semanas de gestación) que fallecieron 20 horas después del nacimiento y dos abortos involuntarios (de 11 y 13 semanas) para la búsqueda viral se ensayaron por RT-PCR y por inmunohistoquímica utilizando un anticuerpo policlonal de ratón. Los cuatro casos fueron positivos por RT-PCR, mientras que en los recién nacidos, sólo el tejido cerebral fue positivo por RT-PCR para ZIKV. Las muestras de dos de los cuatro casos fueron positivas por inmunohistoquímica: el antígeno viral se observó en las células gliales de un recién nacido, y dentro de las vellosidades coriónicas de uno de los abortos involuntarios. El ensayo del virus de dengue fue negativa por RT-PCR en las muestras de todos los casos⁽⁴⁰⁾.

También en Brasil, fue posible detectar genoma del virus en líquido amniótico de dos mujeres embarazadas. Paralelamente, el virus no fue detectado en la orina o suero. Las pacientes habían presentado manifestaciones clínicas compatibles con el virus, a las 18 semanas y 10 semanas de gestación, respectivamente⁽⁴¹⁾. En tanto, un grupo de investigadores demostró que una cepa de ZIKV (MR766), infecta eficazmente células progenitoras neurales humanas (hNPCs) derivadas de células madre pluripotentes inducidas. Observaron que estas células neurales liberaron partículas infecciosas del virus. El virus provocó muerte celular y desregulación del ciclo celular, resultando en un

crecimiento defectuoso de las hNPCs⁽⁴²⁾.

ZIKV y otros parénquimas

Otra arista de la infección por este virus en recién nacidos, se ha dado en la esfera oftalmológica. Un estudio brasileño realizado en el estado nororiental de Bahía, de 29 recién nacidos con microcefalia con presunto diagnóstico de ZIKV, en los cuales se descartaron otras infecciones congénitas, se encontró que un 34,5% de ellos (10 de los 29) presentaba daño en su visión. Las lesiones más comunes fueron manchas de pigmento y atrofia coriorretiniana que tendía a ubicarse en el polo posterior del ojo, incluyendo hipoplasia del nervio óptico, subluxación del cristalino y un caso de coloboma del iris bilateral⁽⁴³⁾.

Recientemente se reportó un caso de una mujer de 20 años, embarazada, a quien se realizaron ecografías, en las cuales se evidenció microcefalia, hidranencefalia con un parénquima cortical residual, calcificaciones intracraneales, lesiones destructivas de la fosa posterior, hidrotórax, ascitis y edema subcutáneo. Se realizó un parto inducido en la semana 32 de gestación, dando como resultado una recién nacida fallecida, con signos de microcefalia y artrogriposis. Se realizó RT-PCR a muestras de corteza cerebral, bulbo raquídeo, líquido cefalorraquídeo y amniótico, en los cuales se detectó el gen NS5 de cepas de ZIKV pertenecientes al linaje asiático. Este caso muestra un probable vínculo entre la infección por ZIKV e hidrops y muerte fetal, además de microcefalia⁽⁴⁴⁾.

ZIKV y recién nacidos

Se recomienda realizar pruebas para detectar ZIKV en recién nacidos:

- I. Con microcefalia o calcificaciones intracraneales, nacidos de mujeres que viajaron o residen en una zona epidemiológicamente compatible con transmisión del virus.
- II. Hijos de madres con resultados positivos o ambiguos respecto a infección por ZIKV.

Para los neonatos con evidencia de laboratorio de una posible infección congénita, se recomienda una evaluación clínica adicional y seguimiento:

- I. Examen físico completo, incluyendo una cuidadosa medición de la circunferencia craneana, longitud, peso, y la evaluación de la edad gestacional.

- II. Evaluación de anomalías neurológicas, rasgos dismórficos, esplenomegalia, hepatomegalia, y erupción cutánea u otras lesiones de la piel. Si se observa alguna anomalía, se recomienda derivar con un especialista.
- III. Ecografía del cráneo, a menos que resultados de ecografías prenatales realizadas durante el tercer trimestre no hayan mostrado anomalías en cerebro.
- IV. Evaluación de la audición mediante pruebas de emisiones otoacústicas evocadas o prueba de respuesta auditiva del tronco cerebral, ya sea antes del alta del hospital o dentro de 1 mes después del nacimiento.
- V. Evaluación oftalmológica, incluyendo fondo de ojo, ya sea antes del alta del hospital o dentro de 1 mes después del nacimiento.
- VI. Otras evaluaciones específicas para la presentación clínica del lactante.

Para los niños con microcefalia o calcificaciones intracraneales, la evaluación adicional incluye:

- I. Consulta con un genetista clínico o dismorfologista.
- II. Consulta con un neurólogo pediátrico para evaluar neuroimágenes u otro estudio adicional.
- III. Pruebas para otras infecciones congénitas como sífilis, toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, herpes simple.
- IV. Recuento sanguíneo completo, recuento de plaquetas y función hepática, incluyendo alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa y bilirrubinemia.
- V. Considerar causas teratogénicas, buscando anomalías congénitas adicionales a microcefalia⁽⁴⁵⁾.

ZIKV y Síndrome Guillain-Barré

Existe un incremento en los reportes del Síndrome de Guillain-Barré (GBS) asociados a ZIKV debido a brotes recientes en Brasil, El Salvador, Colombia, Surinam, Venezuela y Puerto Rico (46,47). Un 76% de los casos de GBS en Venezuela (n=66) poseen una historia compatible con infección por el ZIKV, el cual fue detectado por RT-PCR en tres pacientes. Mientras que en Brasil, se registraron 1.708 casos de GBS en Brasil el año 2015, un aumento del 19%, en comparación con los 1.439 casos del año anterior. En tanto, en Martinica, dos personas con GBS fueron confirmadas de estar infectadas por ZIKV a través de RT-PCR positiva en muestras de orina⁽⁴⁶⁾.

En la Polinesia Francesa, de 42 personas con GBS confirmada, 37 (88%) informaron una historia clínica con síntomas compatibles con enfermedad por ZIKV, con una mediana de 6 días antes de la aparición de síntomas neurológicos. Por otra parte, el 93% de los casos reportó

presencia de IgM. La evolución de estos pacientes con ZIKV y el síndrome de Guillain-Barré fue en general favorable, con una fase aguda rápida⁽⁴⁷⁾.

ZIKV y HIV

Se han descrito diferentes niveles de complicaciones en los pacientes VIH con enfermedades endémicas en regiones tropicales. Recientemente se realizó el primer reporte de un paciente con VIH el cual desarrolló sólo síntomas leves y se recuperó sin complicaciones hasta el momento, sin grandes alteraciones en los exámenes de laboratorio. Una posible explicación que detallan los investigadores sobre la pobre sintomatología en este paciente, es que estaba en tratamiento antirretroviral combinado durante los últimos diez años, con buen estado inmunológico. Plantean que podría haber tenido una presentación completamente diferente si este paciente hubiese estado en inmunodepresión severa⁽⁴⁸⁾.

Tratamiento

Aún no existe tratamiento antiviral ni vacuna disponible para las infecciones por ZIKV. Actualmente se realiza tratamiento de sostén en los niños con infección congénita y manejo sintomático en los adultos infectados⁽⁴⁹⁾.

RESULTADOS

La OMS ha difundido medidas de precaución que se pueden tomar frente a la situación epidemiológica existente: evitar las picaduras de los mosquitos utilizando repelentes de insectos, usar ropa que cubra la mayor parte del cuerpo, de preferencia de colores claros, barreras físicas como pantallas protectoras, puertas y ventanas cerradas, cubrir o limpiar los contenedores que puedan acumular agua, tales como cubos, barriles, macetas, etc. Ojalá eliminar estos posibles criaderos de mosquitos.

Estas medidas deben ser aplicadas tanto los habitantes de las zonas en las cuales existe transmisión autóctona, como a los viajeros hacia estas zonas.^(49,50)

Correspondencia

Nicole Fritzsche V.

n_fritzsche@ug.uchile.cl

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para la realización de este trabajo.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación a este trabajo.

Información sobre el artículo

Recibido el 30 de junio de 2016.

Aceptado el 25 de septiembre de 2016.

Publicado el 20 de diciembre de 2016.

Referencias

1. World Health Organization. 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]. [Citado el 1 febrero 2016] Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/1st-emergency-committee-zika/en/>.
2. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Actualización Epidemiológica, 3 de marzo de 2016, Washington, D.C. OPS/OMS. 2016.
3. Ministerio de Salud [www.web.minsal.cl]. Destacados: 26 de marzo de 2016. [acceso 10 de agosto 2016]. MINSAL confirma primer caso de Virus Zika autóctono, transmitido por vía sexual en Chile. Disponible en: <http://web.minsal.cl/minsal-confirma-primer-caso-de-virus-zika-autoctono-transmitido-por-via-sexual-en-chile>.
4. Hayes EB. Zika virus outside Africa. *Emerg Infect Dis* 2009; 15:1347-1350.
5. Rodriguez-Morales AJ. Zika: the new arbovirus threat for Latin America. *J Infect Dev Ctries* 2015;9:684-5.
6. Dick GW, Kitchen SF, Haddock AJ. Zika virus. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1952; 46:509-20.
7. Boorman J, Porterfield J. A simple technique for infection of mosquitoes with viruses. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1956 May; 50(3): 238-42.
8. Diagne CT, Diallo D, Faye O, Ba Y, Faye O, et al. Potential of selected Senegalese Aedes spp. mosquitoes (Diptera: Culicidae) to transmit Zika virus. *BMC Infect Dis*. 2015 Nov 2;15:492.
9. Ios S, Mallet HP, Goffart L, et al. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med Mal infect*. 2014 Jul;44(7):302-307.
10. Getachew D, Tekie H, Gebre-Michael T, et al. Breeding sites of Aedes aegypti: Potential Dengue Vectors in Dire Dawa, East Ethiopia. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2015;2015:70 6276.
11. Pastula DM, Smith DE, Beckman JD, Tyler KL. Four emerging arboviral diseases in North America: Jamestown Canyon, Powassan, chikungunya, and Zika virus diseases. *J. Neurovirol*. 2016 Jun;22(3):257-60.

12. Meaney-Delman D, Rasmussen S, Staples J, et al. Zika Virus and Pregnancy: What Obstetric Health Care Providers Need to Know. *Obstet Gynecol* 2016; 0: 1–7.
13. Zanluca C, Melo VC, Mosimann AL, Santos GI, Santos CN, Luz K. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2015 Jun;110(4):569-72
14. Cunha MS, Esposito DL, Rocco IM, Maeda AY, Vasami FG, Nogueira JS et al. First Complete Genome Sequence of Zika Virus (Flaviviridae, Flavivirus) from an Autochthonous Transmission in Brazil. *Genome Announc*. 2016. 3; 4(2).
15. Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med*. 2009 Jun 11;360(24):2536-43.
16. Cao-Lormeau VM, Musso D. Emerging arboviruses in the Pacific. *Lancet* 2014 Nov 1; 384(9954):1571-2.
17. Centre D'hygiene et de salubrite publique.[<http://www.hygiene-publique.gov.pf>] 2013-2014. Bulletins de surveillance sanitaire en polynésie française et documents associés. [acceso 11 de abril 2016]. Disponible en: <http://www.hygiene-publique.gov.pf/spip.php?article120>.
18. Tognarelli J, Ulloa S, Villagra E, et al. A report on the outbreak of zika virus on Easter Island, South Pacific, 2014. *Arch Virol*. 2016 Mar;161(3):665-8.
19. Scassi F. Entry routes for Zika virus in Brazil after 2014 world cup: New possibilities. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2016;14,49-51.
20. Nishiura H, Kinoshita R, Mizumoto K, et al. Short Communication: Transmission potential of Zika virus infection in the South Pacific. *Intern J Infect Dis*. 2016;45:95-97.
21. Musso D, Nilles EJ, Cao-Lormeau VM. Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:595–6.
22. Marchette NJ, Garcia R, Rudnick A. Isolation of Zika virus from *Aedes aegypti* mosquitoes in Malaysia. *Am J Trop Med Hyg* 1969;18:411-5.
23. Petersen EE, Staples JE, Meaney-Delman D, et al. Interim Guidelines for Pregnant Women During a Zika Virus Outbreak—United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016 Jan 22;65(2):30-3.
24. Pan American Health Organization [www.paho.org]. Epidemiological alert. 1 December 2015. Neurological syndrome, congenital malformations, and Zika virus infection. Implications for public health in the Americas. [Acceso 10 de marzo 2016]. Disponible en: www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32405&lang=en.
25. Ginier M, Neumayr A, Günther S, Schmidt-Chanasit J, Blum J. Zika without symptoms in returning travellers: What are the implications?. *Travel Med Infect Dis*. 2016 Jan-Feb;14(1):16-2.
26. Weitzel T, Cortes C. Zika Virus Infection in Presenting with Postauricular Lymphadenopathy. *Am J Trop Med Hyg*. 2016;95(2):255-256.
27. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Velez JO, Lambert AJ, Johnson AJ, et al. Genetic and Serologic Properties of Zika Virus Associated with an Epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis*. 2008 Aug;14(8):1232-9.
28. Staples JE, Dziuban EJ, Fischer M, Cragan JD, Rasmussen SA, Cannon MJ et al. Interim Guidelines for the Evaluation and Testing of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection — United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016 Jan 29;65(3):63-7.
29. Besnard M, Lastere S, Teissier A, Cao-Lormeau V, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill* 2014;19(13):20751.
30. Foy BD, Kobylinski KC, Chilson Foy JL, et al. Probable non-vector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis*. 2011 May;17(5):880-2.
31. Hills SL, Russell K, Hennessey M, Williams C, Oster AM, Fischer M, et al. Transmission of Zika Virus Through Sexual Contact with Travelers to Areas of Ongoing Transmission — Continental United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016 Mar 4;65(8):215-6.
32. Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau V-M. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis*. 2015 Feb;21(2):359-61.

33. Ministério da Saúde. [www.saude.gov.br]. 2015. Protocolo de atenção à saúde e resposta à ocorrência de microcefalia relacionada à infecção pelo vírus Zika Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde – Brasília. [acceso 15 marzo 2016]. Disponible en: www.saude.gov.br/svs.
34. Campos GS, Bandeira AC, Sardi SI. Zika virus outbreak, Bahia, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2015; 21: 1885–86.
35. Centro de operações de emergências em saúde pública sobre microcefalias. [www.combateaedes.saude.gov.br] Informe epidemiológico nº 15 – semana epidemiológica 08/2016 (21 a 27/02/2016) - Monitoramento dos casos de microcefalia no brasil. [acceso 15 abril 2016]. Disponible en: http://combateaedes.saude.gov.br/images/pdf/informe_mi_crocefalia_epidemiologico15.pdf
36. Woods CG, Parker A. Investigating microcephaly. *Arch Dis Child*. 2013 Sep;98(9):707-13.
37. Meaney-Delman D, Rasmussen S, Staples J, Oduyebo T, Ellington S, Petersen E, et al. Zika Virus and Pregnancy: What Obstetric Health Care Providers Need to Know. *Obstet Gynecol*. 2016 Apr;127(4):642-8.
38. Brasil P, Pereira JP Jr, Raja Gabaglia C, Damasceno L, Wakimoto M, Ribeiro Nogueira RM et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro — Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2016 Mar 4. DOI: 10.1056/NEJMoa1602412.
39. Marris C, Olson G, Saade G, Hankins G, Wen T, Patel J, et al. Zika Virus and Pregnancy: A Review of the Literature and Clinical Considerations. *Am J Perinatol*. 2016 Jun;33(7):625-39.
40. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popović M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med*. 2016 Mar 10;374(10):951-8.
41. Martines RB, Bhatnagar J, Keating MK, Silva-Flannery L, Muehlenbachs A, Gary J et al. Evidence of Zika Virus Infection in Brain and Placental Tissues from Two Congenitally Infected Newborns and Two Fetal Losses — Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016 Feb 19;65(6):159-60.
42. Tang H, Hammack C, Ogden SC, Wen Z, Qian X, Li Y et al. Zika Virus Infects Human Cortical Neural Progenitors and Attenuates Their Growth. *Cell Stem Cell*. 2016 May 5;18(5):587-90.
43. de Paula Freitas B, de Oliveira Dias JR, Prazeres J, Sacramento GA, Ko AI, Maia M, et al. Ocular Findings in Infants With Microcephaly Associated With Presumed Zika Virus Congenital Infection in Salvador, Brazil. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134(5):529-535.
44. Sarno M, Sacramento GA, Khouri R, et al. Zika Virus Infection and Stillbirths: A Case of Hydrops Fetalis, Hydranencephaly and Fetal Demise. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016 Feb 25;10(2):e0004517.
45. World Health Organization [www.who.int.es]. Zika situation report. 19 February 2016. Zika virus microcephaly and Guillain Barré Syndrome. [acceso 20 marzo 2016]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204454/1/zikasit_rep_19Feb2016_eng.pdf
46. Broutet N, Krauer F, Riesen M, Khalakdina A, Almiron M, Aldighieri S, et al. Zika Virus as a Cause of Neurologic Disorders. *N Engl J Med*. 2016 Apr 21;374(16):1506-9.
47. Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, Lastère S, Roche C, Vanhomwegen J et al. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet*. 2016 Apr 9;387(10027):1531-9.
48. Calvet GA, Filippis AM, Mendonça MC, Sequeira PC, Siqueira AM, Veloso VG et al. First detection of autochthonous Zika virus transmission in a HIV-infected patient in Rio de Janeiro, Brazil. *J Clin Virol*. 2016 Jan;74:1-3.
49. Organización Mundial de la Salud. [www.who.int] Centro de Prensa. Nota descriptiva. Febrero 2016. Enfermedad por el virus Zika. [acceso 10 marzo 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/zika/es/>.

50. Ahmad SS, Amin TN, Ustianowski A. Zika virus: Management of infection and risk. *BMJ* 2016 Feb 26;352:i1062.