

Infección por virus zika en el embarazo y microcefalia

zika virus infection, pregnancy and microcephaly

Miguel Lugones Botell, Marieta Ramírez Bermúdez

Policlínico Universitario "26 de Julio", Playa. La Habana, Cuba

RESUMEN

Los vectores son organismos vivos que pueden transmitir enfermedades infecciosas. Los mosquitos son los vectores de enfermedades mejor conocidos. El objetivo de esta revisión es realizar una revisión actualizada sobre la enfermedad transmitida por el virus zika. Las alteraciones inmunitarias y hormonales que tienen lugar durante el embarazo hacen que las infecciones sean más graves. La infección intrauterina puede provocar la muerte del feto, aborto espontáneo y parto de feto muerto. Además, puede interferir en el desarrollo del feto, provocar lesiones u originar malformaciones congénitas en el cerebro (cerebro pequeño, etc.) entre otras. La infección por el virus zika es una enfermedad correlacionada con la picadura del *Aedes aegypti* o *Aedes albopictus*. Para la transmisión de la enfermedad deben estar presentes simultáneamente: el virus, el vector y el hospedero susceptible. La Organización Mundial de la Salud ha emitido una alerta epidemiológica contra el virus zika por la relación con el aumento de recién nacidos con microcefalia. Ante esta situación, esta institución refuerza las recomendaciones previas emitidas sobre enfermedades transmitidas por el mismo vector tales como dengue, chikungunya y zika. Urge a los estados miembros en los que circula el mosquito *Aedes* que continúen con sus esfuerzos para implementar una estrategia efectiva de comunicación con la población para reducir la densidad del vector.

Palabras clave: virus zika; enfermedad; microcefalia.

ABSTRACT

Vectors are living organisms which may transmit infectious disease. Mosquitoes are the best known infectious disease vectors. The purpose of the study is to carry out an updated review about disease caused by the zika virus. Immune and hormone disorders occurring during pregnancy enhance the severity of infection. Intrauterine infection may result in fetal death, spontaneous abortion or stillbirth. It may also interfere with fetal development, cause lesions or bring about congenital malformations of the brain (small brain, etc.) among other effects. zika virus infection is a disease caused by the bite of *Aedes aegypti* or *Aedes albopictus* mosquitoes. In order for transmission to occur, three factors should be present simultaneously: the virus, the vector and a susceptible host. The World Health Organization has issued an epidemiological alert against the zika virus, due to its relationship to an increase in the number of babies born with microcephaly. In view of this situation, WHO has reinforced previous recommendations about diseases transmitted by the same vector, such as dengue, chikungunya and zika. Member states with circulation of *Aedes* mosquitoes are urged to carry on their efforts to implement an effective communication strategy aimed at reducing the density of the vector.

Key words: zika virus; disease; microcephaly.

INTRODUCCIÓN

Los vectores son organismos vivos que pueden transmitir enfermedades infecciosas entre personas, o de animales a personas. Muchos de esos vectores son insectos hematófagos que ingieren los microorganismos patógenos junto con la sangre de un portador infectado (persona o animal), y posteriormente los inoculan a un nuevo portador al ingerir su sangre. Los mosquitos son los vectores de enfermedades mejor conocidos. Estas son algunas de las enfermedades transmitidas por mosquitos:¹

- *Aedes*
 - o Dengue
 - o Fiebre del Valle del Rift
 - o Fiebre amarilla
 - o Chikungunya
- *Anopheles*
 - o Paludismo
- *Culex*
 - o Encefalitis japonesa
 - o Filariasis linfática
 - o Fiebre del Nilo Occidental

Como es conocido, los virus son microorganismos que carecen de estructura celular, por lo que están considerados la forma de vida más simple. Son fragmentos de ácido nucleico, DNA o RNA, que contienen la información genética del virus. Están rodeados por una envoltura de proteínas, denominada cápside, alrededor de ella envolviéndola; se puede encontrar en algunos virus una envoltura de lípidos denominada peplo.² La replicación viral conlleva a menudo, daño para el huésped,³ lo cual resulta muy importante considerar en la mujer embarazada.

El 100 % de los virus se consideran parásitos forzados, pues por sí solos no pueden obtener ni almacenar energía. Infectan las células introduciéndose a través de la membrana celular. Una vez dentro, se reproducen y generan nuevos virus. Estos son capaces de multiplicarse en una célula y replicarse en otras.²

Tienen un tamaño tan pequeño, que sólo se pueden observar a través de un microscopio electrónico. Su tamaño oscila entre 24 y 300 nanómetros, y al igual que las bacterias, son invisibles al ojo humano.²

Los virus infectan todas las formas de vida. Fuera del huésped son inertes; una vez dentro, comienza una fase dinámica en la que se replican, utilizan las enzimas de la célula huésped, sus ácidos nucleicos, aminoácidos y mecanismos de reproducción.

Las infecciones adquiridas durante el embarazo o inmediatamente al nacimiento repercuten en la morbilidad y mortalidad de las gestantes y de los futuros niños. Estas infecciones impactan en la salud (abortos, deficiencias, malformaciones, muerte, etc.), con un alto costo biológico, social y económico.

La mujer embarazada está expuesta a contraer una variedad de infecciones, tanto bacterianas, como virales y/o parasitarias que representan un riesgo para la propia gestante, para el feto y/o el recién nacido.^{4,5}

Las partículas víricas entran al cuerpo del huésped de muchas formas:⁶ a través de secreciones respiratorias infectadas, inhalación de gotitas de Pflügge (mayores de 4 micras) que se originan al hablar, toser o estornudar y que no suelen alcanzar distancias superiores a metro y medio (rinovirus). Pueden entrar, además, por medio de la comida y agua (hepatitis A), por transferencia directa procedente de otros huéspedes infectados (VIH); también por picaduras de vectores y fómites donde el virus puede vivir varias horas.

Los virus tienen una especificidad por el huésped basada en su capacidad y tipo de adherencia a la célula huésped. Como ejemplo se puede señalar que el virus de la gripe se adhiere a través de la hemaglutinina a la glucoproteína (ácido siálico) a la membrana celular de las células epiteliales de la mucosa respiratoria (fosas nasales, nasofaringe, orofaringe y tráquea) y de los eritrocitos. El retrovirus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se adhiere a la molécula CD4+ en las células T; el rinovirus a la molécula de adherencia intercelular-1; el reovirus tipo 3 al receptor hormonas-adrenérgicas. Resultado de la infección lítica, después de la replicación del virus dentro del huésped, la liberación de las partículas víricas provoca lisis de la célula y destrucción, como el virus de la polio o de la gripe.³

En las infecciones persistentes la célula puede continuar viva y liberar partículas víricas lentamente como en la hepatitis B y la persona infectada actúa como portador asintomático. En las infecciones latentes, el virus permanece quiescente y el material genético del virus permanece en el citoplasma como en el herpes o puede ser incorporado en el genoma de la célula huésped (retrovirus).³ En la infección por VIH, la activación antigénica de las células infectadas puede ser la señal que desencadene la inactivación del estado de latencia.⁶

La transmisión de estas infecciones de la madre al hijo puede ocurrir:^{7,8}

- Durante el embarazo, principalmente por vía transplacentaria y menos por vía ascendente, lo que ocasiona infecciones congénitas en el niño.
- Durante el parto, a través del contacto con secreciones infectadas en el canal del parto, lo que provoca infecciones perinatales.
- Después del parto, a través de la lactancia materna o contacto con secreciones maternas, puede acarrear infecciones posnatales.

Estas tres vías de transmisión constituyen la llamada transmisión vertical de infecciones.

INFECCIONES VIRALES OBSTÉTRICAS Y PERINATALES

Las alteraciones inmunitarias y hormonales que tienen lugar durante el embarazo hacen que las infecciones sean más graves.⁶ La infección intrauterina puede provocar la muerte del feto, aborto espontáneo y parto de feto muerto. Además, puede interferir en el desarrollo del feto, provocar lesiones u originar malformaciones congénitas en el cerebro (cerebro pequeño, etc.). Afectará al corazón (conducto arterioso permeable, defecto del tabique interventricular), ojos (catarata y microftalmia) y oídos (sordera, afectación del órgano de Corti), como en el caso de la rubéola congénita; además, 25 % de estos niños sufren diabetes mellitus insulino dependiente. En caso de infección por citomegalovirus, se encuentran en ellos enfermedades como la hepato-esplenomegalia, púrpura trombocitopénica y anemia, sordera y retraso mental. El parvovirus humano provoca en ocasiones lesiones o muerte del feto en 10 % de los casos, el feto infectado sufre anemia, ascitis y hepatoesplenomegalia (*hidrops fetalis*).

Algunas infecciones del lactante se producen en o alrededor del momento del parto, el feto puede sufrir exposición directa durante el paso a través del canal del parto infectado. En el período posnatal inmediato, la fuente de infección es la sangre de la madre o su leche, como en la hepatitis B y en la infección por virus linfotrofo de la célula T humana tipo 1, HTLV1. Existen virus ligados con enfermedades crónicas, como la esclerosis múltiple y enfermedades degenerativas. Algunos virus tardan mucho tiempo en originar síntomas, y producen las llamadas enfermedades víricas lentas, como la enfermedad de *Creutzfeldt-Jacob* y el kuru, en las que se destruye el cerebro gradualmente.^{6,7}

ONCOGÉNESIS

El daño en la oncogénesis que pueda producirse en un embarazo a consecuencia de una infección es un aspecto importante. Se conocen más de 20 oncogenes de retrovirus.⁵ Por ejemplo: retrovirus de la leucemia de células T del hombre VLTH 1 y 2. Pueden pasar de una célula a otra, dentro del mismo huésped o de un huésped a otro, mediante transmisión vertical (madres a hijos) por herencia, a través de placenta o leche; o transmisión horizontal, a través de la saliva o la orina. El retrovirus del papiloma humano VPH presenta más de 100 variedades. Las infecciones por VPH a nivel genital son muy comunes en mujeres y hombres. Se clasifican como

- VPH de alto riesgo u oncogénicos (causan cambios precancerosos en cérvix, cáncer cérvico-uterino, vaginal y vulvar, además de cáncer anal y de pene) incluyen los tipos VPH 16,18,31 y 45.
- VPH de bajo riesgo (que no causan cáncer) como verrugas, lesiones benignas y curables. El tipo 6 y 11 son la causa de verrugas genitales y de papilomatosis respiratoria recurrente.⁶

La necesidad de conocer el agente infeccioso durante el embarazo y su detección en el recién nacido es sustancial para indicar un tratamiento oportuno y/o las medidas preventivas necesarias que tienden a disminuir la morbimortalidad y es fundamental para el pronóstico del niño, integrante de nuestra sociedad. Considerando lo extenso del tema, esta revisión sólo se referirá a la infección por virus de zika.

INFECCIÓN POR EL VIRUS ZIKA

La infección por el virus zika es una enfermedad causada por un arbovirus del género flavivirus (familia *Flaviviridae*), muy cercano filogenéticamente a virus como el dengue, fiebre amarilla, encefalitis japonesa, o el virus del Nilo Occidental. Correlacionada con la picadura del *Aedes aegypti* o *Aedes albopictus*, el mismo vector del dengue, la fiebre Amarilla y el chikungunya. Para la transmisión de la enfermedad deben estar presentes, simultáneamente: el virus, el vector y el hospedero susceptible. El virus ha sido también aislado en el semen y hay reporte de casos transmitidos a través del contacto sexual.

¿CÓMO SE TRANSMITE?

Se transmite por la picadura de mosquitos del género *Aedes*, tanto en ámbito urbano como selvático.^{8,9} En general, el virus necesita un vector que es el mosquito, para infectar a las personas. Sin embargo, se ha aislado el virus en el semen y se ha documentado la transmisión de persona a persona por vía sexual. El impacto de este tipo de transmisión en salud pública aún no ha sido evaluado y, de acuerdo a la evidencia disponible, se trataría de un mecanismo poco frecuente de propagación de la enfermedad.¹⁰

El zika podría transmitirse por vía sanguínea, pero es un mecanismo de transmisión infrecuente. En ese sentido, se deben seguir las recomendaciones habituales para realizar transfusiones seguras (con donantes voluntarios sanos, por ejemplo).

¿DESDE CUÁNDO SE CONOCE?

El virus se aisló por primera en la Floresta zika en Uganda (1947), en un mono *Rhesus* durante un estudio sobre la transmisión de la fiebre amarilla selvática.⁸ Aunque la infección en seres humanos se demostró por estudios serológicos en Uganda y Tanzania (1952).^{9,11,12} Sólo hasta 1968 se logró aislar el virus a partir de muestras humanas en Nigeria.^{13,14}

En el año 2007 tuvo lugar el primer brote importante de infección por virus zika en la Isla de Yap (Micronesia) en la que se notificaron 185 casos sospechosos, de los que se confirmaron 49 y 59 se consideraron probables. El brote se prolongó durante 13 semanas (de abril a julio). El vector que se identificó como posiblemente implicado fue *Aedes hensilii*, aunque no se pudo demostrar la presencia del virus en el mosquito.^{8,9}

Posteriormente, se registró un brote en la Polinesia Francesa, que inició a finales de octubre de 2013. Se registraron alrededor de 10 000 casos, de los cuales aproximadamente 70 fueron graves, con complicaciones neurológicas (síndrome de Guillain Barré, meningoencefalitis) o autoinmunes (púrpura trombopénica, leucopenia). Se llevó a cabo una investigación para determinar la asociación entre estas complicaciones y la coinfección primaria o secundaria por otros flavivirus, especialmente el virus del dengue. Los vectores relacionados fueron *Aedes aegypti* y *Aedes polynesiensis*. En el 2014, se registraron también casos en Nueva Caledonia y en Islas Cook.^{8,9} Igualmente, Chile y Brasil han confirmado casos de transmisión de virus zika¹⁵⁻¹⁹ En febrero de 2014, las autoridades de salud pública de Chile confirmaron un caso de transmisión autóctona de infección por virus zika en la isla de Pascua (Chile).⁸ Esta coincidió con la presencia de otros focos de transmisión en islas del Pacífico: Polinesia Francesa, Nueva Caledonia, e Islas Cook.²⁰⁻²²

Los recientes brotes de fiebre por virus zika en distintas regiones del mundo, demuestran la potencialidad de este arbovirus para propagarse por los territorios en los que existen vectores potenciales (*Aedes*).

La diferencia de síntomas entre el virus de zika, chikungunya y dengue se muestran en la figura 1.

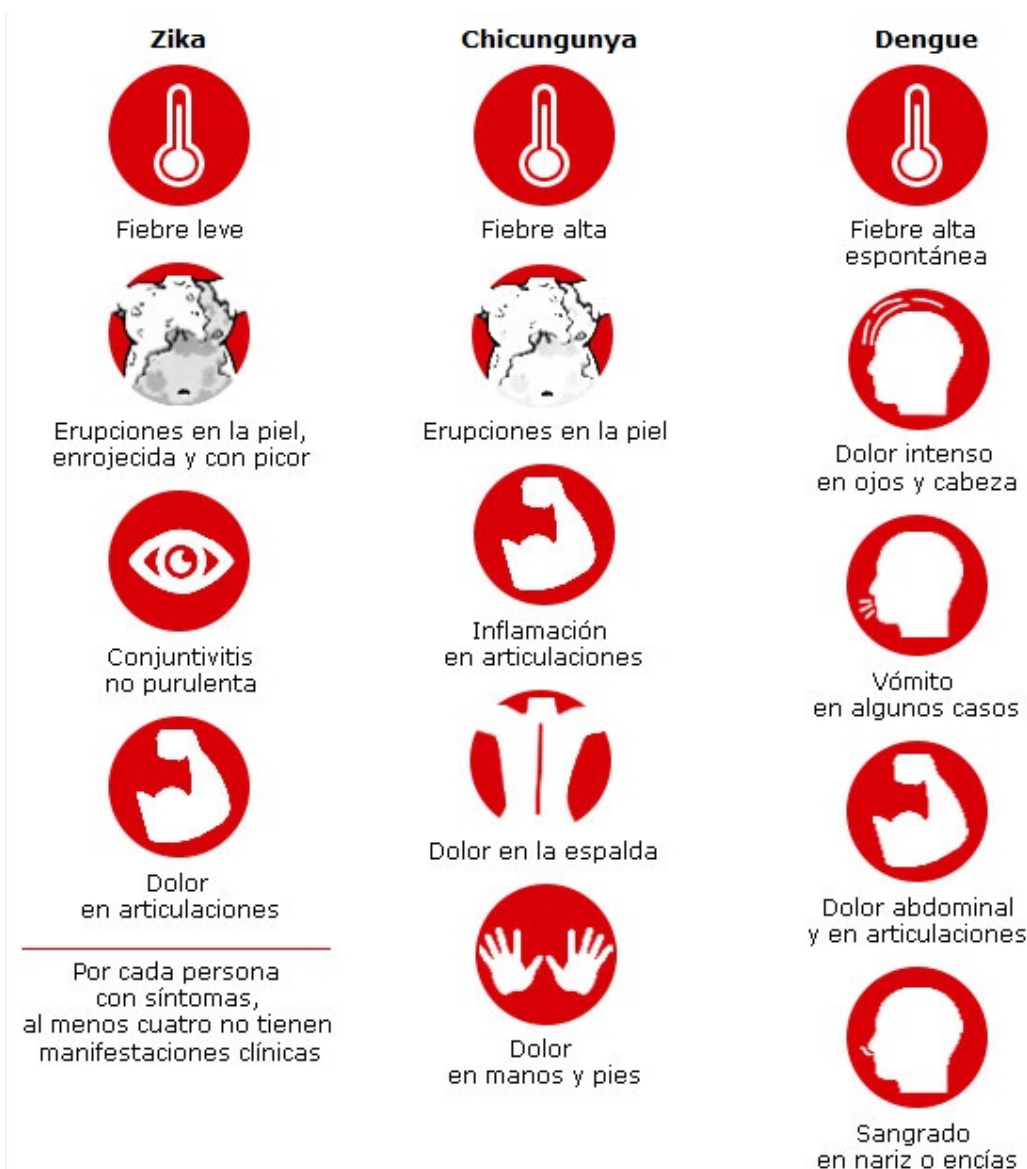


Fig. 1. Principales síntomas entre el zika, chicungunya, dengue.

SÍNTOMAS²³

El período de incubación de esta enfermedad suele oscilar entre tres y doce días. Luego aparecen los síntomas. Sin embargo, la infección también puede presentarse de forma asintomática. Según un estudio publicado en la revista médica The New England, una de cuatro personas desarrolla síntomas.²³

Generalmente los síntomas duran entre cuatro y siete días y pueden confundirse con los del dengue. Pueden darse casos de co-infección por virus zika y dengue en el mismo paciente. En comparación con el dengue, la infección por virus zika ocasiona una clínica más leve, el inicio de la fiebre es más agudo y su duración más corta; y no se han observado casos de choque o hemorragia grave.⁹ Los síntomas más comunes del zika son: fiebre leve y exantema. Suele acompañarse de

conjuntivitis, dolor muscular o en las articulaciones, con un malestar general que comienza entre dos y siete días después de la picadura de un mosquito infectado. La infección suele generar fiebre leve, sarpullidos, conjuntivitis y dolores musculares.

En los casos en los que las señales que revelan la enfermedad son moderados, la persona puede tener fiebre de menos de 39°C, dolor de cabeza, debilidad, dolor muscular y en las articulaciones, inflamación que suele concentrarse en manos y pies, conjuntivitis no purulenta, edema en los miembros inferiores y erupción en la piel, que tiende a comenzar en el rostro y luego se extiende por todo el cuerpo.

Se presentan con menos frecuencia vómitos, diarrea, dolor abdominal y falta de apetito. Se recomienda el uso de paracetamol, no de aspirinas porque puede causar sangrado.²³

TRATAMIENTO⁹

No hay tratamiento específico para la fiebre por virus zika hasta el momento, aunque en algunos países como Estados Unidos ya realizan pruebas en humanos para una vacuna contra el mismo.

Por ello, el tratamiento es fundamentalmente sintomático.

El tratamiento sintomático y de soporte incluye reposo y el uso de acetaminofén o paracetamol para el alivio de la fiebre. También se pueden administrar antihistamínicos para controlar el prurito asociado habitualmente a la erupción maculopapular.

No se aconseja el uso de aspirina debido al riesgo de sangrado y el riesgo de desarrollar síndrome de Reye en niños menores de 12 años de edad.

Los pacientes deben ingerir abundante líquido para reponer la depleción por sudoración, vómitos y otras pérdidas insensibles.

Es necesario mantenerse alejado del paciente al menos durante la primera semana de la enfermedad para evitar el contagio.

AISLAMIENTO DE LOS PACIENTES⁹

Para evitar la transmisión a otras personas debe evitarse el contacto del paciente infectado por el virus zika con mosquitos del género *Aedes*, al menos durante la primera semana de la enfermedad (fase virémica). Se recomienda la utilización de mosquiteros que pueden o no ser impregnados con insecticida o permanecer en un lugar protegido con mallas antimosquitos. El personal sanitario que atienda a pacientes infectados por virus zika debe protegerse de las picaduras con repelentes, además de usar mangas y pantalón largos.

RECOMENDACIONES⁹

Dada la presencia del mosquito transmisor de la enfermedad en la Región de las Américas, y ante la gran movilidad de personas dentro y fuera de la Región, existen las condiciones apropiadas para la diseminación del virus zika en las Américas. Ante esta situación, la OPS/OMS refuerza las recomendaciones previas emitidas sobre enfermedades transmitidas por el mismo vector tales como dengue, chikungunya. Urge a los Estados Miembros en los que circula el mosquito *Aedes* continuar con sus esfuerzos para implementar una estrategia efectiva de comunicación con la población para reducir la densidad del vector.⁹

VIGILANCIA⁹

La vigilancia de fiebre por virus zika debe desarrollarse a partir de la vigilancia existente para el dengue y chikungunya, teniendo en cuenta las diferencias en la presentación clínica. Según corresponda a la situación epidemiológica del país, la vigilancia debe estar orientada a detectar la introducción del virus zika en un área, a rastrear la dispersión de la fiebre por virus zika una vez introducida o vigilar la enfermedad cuando esta se ha establecido.⁸

MICROCEFALIA²⁴

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha emitido una alerta epidemiológica contra el virus zika por la relación con el aumento de recién nacidos con microcefalia.²⁴ El comunicado recomienda que los 140 países miembros, implementen sus estrategias para controlar el mosquito *Aedes aegypti* que transmite el virus, portador además del dengue y chikungunya.²⁴

Según el último informe, nueve países habían confirmado la presencia del zika: Brasil, Chile, Colombia, El Salvador, Guatemala, México, Paraguay, Surinam y Venezuela.²⁴ Al llegar a Brasil al principio de este año, las autoridades no dieron mucha importancia a este virus ya que sus síntomas no parecían tan graves, como fiebre baja, prurito y manchas rojas por el cuerpo. Sin embargo, el Ministerio de Salud brasileño ha confirmado la relación con la epidemia de casos de microcefalia en el país,²⁴⁻²⁸ con casi 3 000 casos reportados hasta fines de diciembre de 2015, según se ha reportado.²⁹ Los profesionales de la salud deben estar alertas a los hallazgos ultrasonográficos fetales, particularmente el tamaño cerebral y cefálico, al realizar estos exámenes en gestantes que residen o han visitado recientemente las áreas donde se conoce la prevalencia del virus zika. Evidencias de las descripciones de casos, sugieren que las mujeres con síntomas de la enfermedad deben ser sometidas a pruebas de la presencia del virus y, si se halla positividad, el feto debe ser evaluado por los potenciales efectos sobre el desarrollo cerebral. En la evaluación de un feto con microcefalia, deben considerarse las calcificaciones cerebrales, anomalías oculares y/o hipoplasias cerebelosa. Deben considerarse las pruebas maternas y de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del líquido amniótico para detección del virus zika.²⁹

La sospecha de que existe una relación entre la infección por el virus del zika -un flavivirus reemergente- y la microcefalia, es una urgente preocupación sanitaria a nivel mundial. No está claro cuáles son las células diana directas del virus zika en el feto humano en desarrollo. En este estudio se muestra que una cepa, la MR766, analizada serialmente en células de mono y de mosquito, infecta eficientemente a células neuronales progenitoras humanas derivadas de células madre pluripotentes inducidas. Las NPC infectadas liberan partículas infecciosas del virus. La infección incrementa la muerte celular y desregula la progresión del ciclo celular, con lo que se reduce el crecimiento de las células neuronales progenitoras humanas.

El análisis global de la expresión genética de las células neuronales progenitoras humanas infectadas muestra desregulación transcripcional, sobre todo de las vías relacionadas con el ciclo celular. Los resultados identifican estas células como dianas directas del virus zika³⁰ (Fig. 2).

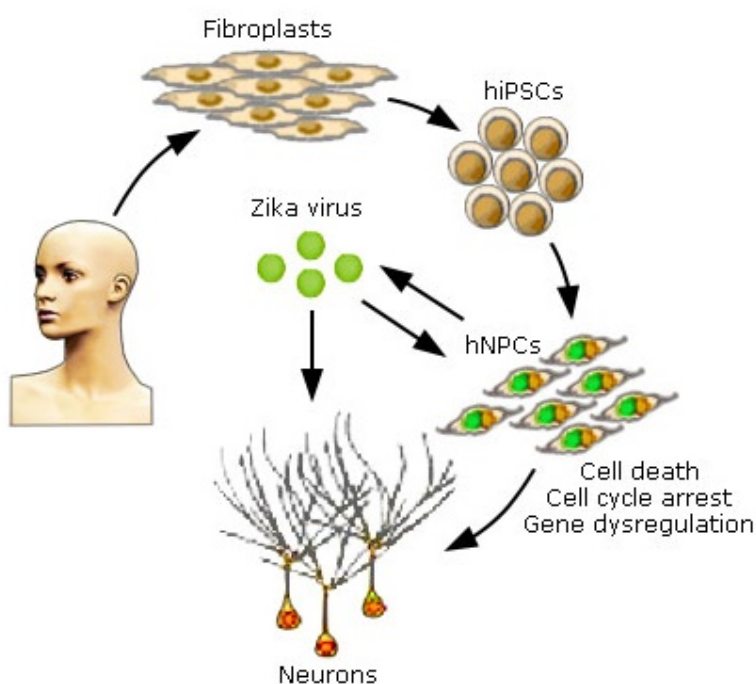


Fig. 2. Esquema de la posible transmisión del virus zika a las células nerviosas corticales.

También existen evidencias de posible relación con la ocurrencia de abortos involuntarios y otros daños en la corteza cerebral fetal. ³¹

DIEZ MESES CON EL zika

El virus zika llegó a Brasil en marzo de 2015,²⁸ y desde octubre, el número de bebés recién nacidos diagnosticados con microcefalia aumentó drásticamente. Hace cinco años, se registraban cinco casos cada 100 000 nacidos con este diagnóstico; ahora se registran casi 100. ²⁸ El médico especialista en enfermedades infecciosas José Cerbino Neto, del Instituto Nacional de Infectología "Evandro Chagas" declara que al principio ha sido difícil establecer una relación entre el virus zika y la

microcefalia porque esta enfermedad también tiene otras causas infecciosas y no había relatos anteriores sobre la relación del zika con una malformación congénita.

La microcefalia se caracteriza por un perímetro cefálico menor que lo normal, de 33 centímetros entre recién nacidos, lo que impide el desarrollo del sistema nervioso al reducirse la masa encefálica. La microcefalia puede causar el deterioro cognitivo y motor.^{26,27} Se sospecha que el zika atraviesa la placenta y 'se alimenta' del líquido amniótico en donde crece el feto por lo que afecta su formación cerebral.^{26,27}

La OMS pide que los países preparen los servicios de salud ante una eventual demanda adicional en todos los niveles de atención sanitaria y una demanda más alta de servicios especializados para la atención de síndromes neurológicos. Además, pide una atención especial para las mujeres embarazadas y que fortalezcan las actividades de consulta y control prenatal. Hasta ahora, el Ministerio de Salud brasileño sospecha que el riesgo se asocia a los primeros tres meses de embarazo.²⁴

El documento de la OMS también señala tres muertes registradas por el zika (dos adultos y un recién nacido) como factores que llevaron a emitir la alerta. Los análisis del Instituto "Evandro Chagas" indican que este virus puede haber contribuido al empeoramiento de los casos y las muertes. Es la primera relación del zika con muertes.²⁴

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Enfermedades transmitidas por vectores. Internet. [citado 10 de enero de 2016] (aprox. 1 p) Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs387/es/>
2. Infecciones por virus. Causas. [citado 27 de diciembre de 2015]. (aprox. 2p) Disponible en: <http://josantonius.blogspot.com/2011/01/enfermedades-causadas-por-virus-causas.html>
3. Mims C, Playfair J, Roitt, I et al. Microbiología médica. 2da.Edición. Editorial Harcourt Brace Mosby. 1999:18-25:287-94.
4. Brabin B. Epidemiology of infections in pregnancy. Rev Infect Dis. 1985;7 (5):579-603.
5. Abarca KV: Infecciones en la mujer embarazada transmisibles al feto. Rev Chil Infect. 2003;20(Supl 1):S41 - S46.
6. Ledesma-Ramírez MLP: Enfermedad viral y embarazo. Revista Mexicana de Anestesiología. 2010;33(Supl. 1), Abril-Junio 2010:S40-S44
7. Mims C, Playfair J, Roitt. Microbiología médica. 2da. Edición. Editorial Harcourt Brace Mosby. 1999:18-25,287-294.
8. Cuba. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. Biblioteca Médica Nacional. Infección por virus zika. Bibliomed Suplemento Especial [Internet]. 2015 Jun [27 de diciembre de 2015]:[aprox. 7p.]. Disponible en: <http://files.sld.cu/bmn/files/2015/06/bibliomed-suplemento-especial-junio-2015.pdf>

9. Organización Panamericana de la Salud (OPS) / Organización Mundial de la Salud (OMS). Alerta Epidemiológica Infección por virus zika 7 de mayo de 2015. (Aproximado 9p.) [citado 29 de diciembre de 2015]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=&gid=30076&lang=es.
10. zika. Lo que hay que saber sobre el virus que circula en las Américas. [Citado 14 de enero de 2016] (Aproximado 4 p). Disponible en: <http://boletinaldia.sld.cu/aldia/2016/01/13/zika-lo-que-hay-que-saber-sobre-el-virus-que-circula-en-las-americas/>
11. Dick GW, Kitchen SF, Haddow AJ. zika virus isolations and serological specificity. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1952;46:509-20.
12. Dick GW. zika virus pathogenicity and physical properties. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1952;46:521-34.
13. Moore DL, Causey OR, Carey DE, Reddy S, Cooke AR, Akinkugbe FM, et al. Arthropod-borne viral infection of man in Nigeria, 1964-1970. Ann Trop Med Parasitol. 1975;69:49-64.
14. Fagbami AH. zika virus infections in Nigeria: virological and seroepidemiological investigations in Oyo State. J Hyg (Lond). 1979;83:213-9.
15. Cao-Lormeau VM, Roche C, Teissier A, Robin E, Berry AL, Mallet HP. zika virus, French polynesia, South pacific, 2013 [carta]. Emerg Infect Dis [Internet]. 2014 Jun [citado 27 de diciembre de 2015];20(6):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4036769/>
16. Derraik JG, Slaney D. Notes on zika virus - an emerging pathogen now present in the South Pacific. Aust Nz J Publ Health [Internet]. 2015 [citado 27 de diciembre de 2015];39(1):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1753-6405.12302/pdf>
17. Dupont-Rouzeyrol M, O'Connor O, Calvez E, Daures M, John M, Gourinat A, et al. Co-infection with zika and Dengue Viruses in 2 Patients, New Caledonia, 2014. Emerg Infect Dis [Internet]. 2015 Feb [citado 15 Jun 2015];21(2):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=aph&AN=100786114&lang=es&site=ehost-live>
18. Faye O, Freire CC, Iamarino A, Faye O, de Oliveira JV, Diallo M. Molecular evolution of zika virus during its emergence in the 20(th) century. PLoS Negl Trop Dis [Internet]. 2014 [citado 27 de diciembre de 2015];8(1):[aprox. 26 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3888466/>
19. Foy BD, Kobylinski KC, Chilson Foy JL, Blitvich BJ, Travassos da Rosa A, Haddow AD, et al. Probable non-vector-borne transmission of zika virus, Colorado, USA. Emerg Infect Dis [Internet]. 2011 May [citado 27 de diciembre de 2015];17(5):[aprox. 20 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3321795>

20. Duffy M, Tai-Ho C, Thane W. Zika Virus Outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med*. 2009;360:2536-43. [citado 29 de diciembre de 2015];17(5):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0805715>

21. Monitoring current threats: ECDC Communicable Disease Threats Report (CDTR), week 10/2014. [citado 29 de diciembre de 2015];17(5):[aprox. 8 p.]. Disponible en: http://ecdc.europa.eu/en/press/news/_layouts/forms/News_DispatchForm.aspx?List=8db7286c-fe2d-476c-9133-18ff4cb1b568&ID=966

22. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Rapid risk assessment: zika virus infection outbreak, French Polynesia. 14 February 2014. Stockholm: ECDC; 2014. [citado 29 de diciembre de 2015];17(5):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zika-virus-French-Polynesia-rapid-risk-assessment.pdf>

23. Continúan afectaciones por virus zika en Latinoamérica. Cubadebate. 28 de noviembre de 2015. [Citado 30 de diciembre de 2015] (Aproximado 2 p) Disponible en: <http://www.cubadebate.cu/noticias/2015/11/28/continuan-afectaciones-por-virus-zika-en-latinoamerica/>

24. La OMS emite una alerta global contra el virus zika. El mundo.es Internet. 4 de diciembre de 2015. [Citado 30 de diciembre de 2015.] (Aproximado 4 p.) Disponible en: <http://www.elmundo.es/salud/2015/12/04/566182b746163f63258b459e.html>

25. Preocupante aumento de bebés nacidos por culpa de virus zika. Bebesymas.com. Internet. [Citado 30 de diciembre de 2015]: [aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://www.bebesymas.com//recien-nacido/preocupante-aumento-de-bebes-nacidos-con-la-cabeza-pequena-por-culpa-del-virus-zika>

26. Otro virus al que deben estar atentas las embarazadas Sitios Ginecobs 21 de diciembre de 2015. Aproximado 2 p. Citado 30 de diciembre de 2015. Disponible en: http://www.sld.cu/sitios/ginecobs/verpost.php?blog=http://articulos.sld.cu/ginecobs/&post_id=4862&c=28&tipo=2&idblog=37&p=1&n=dc

27. El virus al que deben estar atentas las embarazadas que viajen a Brasil. Boletín al día.sld.cu [Citado 30 de diciembre de 2015]: [aprox. 4 p] Disponible en: <http://boletinaldia.sld.cu/aldia/2015/12/16/el-virus-al-que-deben-estar-atentas-las-embarazadas-que-viajen-a-brasil/>

28. El virus al que deben estar atentas las embarazadas que viajen a Brasil. Diario Salud. Internet. [Citado 30 de diciembre de 2015]: [aprox. 3 p] Disponible en: <http://www.diariosalud.net/content/view/26711/525/>

29. Emiten alerta sobre virus zika y salud materno infantil. [Citado 14 de enero de 2016]: [aprox. 1 p] Disponible en: http://www.sld.cu/verpost.php?blog=http://articulos.sld.cu/ginecobs/&post_id=4923&tipo=1&opc_mostrar=2_&n=dc

30. Tang H. Cell Stem Cell. Published online March 04, 2016. zika Virus Infects Human Cortical Neural Progenitors and Attenuates Their Growth. [Citado 25 de marzo de 2016]: [aprox. 5 p]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1934590916001065>

31. Ávila GG, Bécquer PL, Fariñas AL. zika. El mundo en picada. Periódico Granma. 12 de marzo de 2016 [Citado 26 de marzo de 2016]: [aprox. 2 p] Disponible en: <http://www.granma.cu/mundo/2016-03-10/zika-el-mundo-en-picada-10-03-2016-20-03-11>

Recibido: 26 marzo 2016.
Aprobado: 22 mayo 2016.

Miguel Lugones Botell. Policlínico Universitario "26 de Julio", Playa. La Habana, Cuba. Correo electrónico: lugones@infomed.sld.cu