REVISTA SALUD, HISTORIA Y SANIDAD ON-LINE
ISSN 1909-2407

INFECCIÓN POR ZIKV: REVISIÓN DE LA LITERATURA.

Infection by zikv: review of literature.

Yardany Rafael Mendez[1], Jonathan Siabato A[2] Peter Stain Vargas[3], Mauricio Solano[4], Laura Suárez Chaparro[5].

1. Médico Especialista en Medicina Interna Universidad del Rosario Colombia, Docente Escuela de Medicina, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia.(UPTC), Médico Internista Hospital Regional de Duitama, Colombia. yardanymendezf@yahoo.es

2,3,4,5 Estudiantes Medicina Escuela de Medicina, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia.(UPTC)

Recibido: 01/12/2016 Revisado: 20/02/2017 Aceptado: 20/06/2017

COMO CITAR ESTE ARTÍCULO: Méndez YR, Siabato J, Vargas PE, Solano M, Suarez L. Infección por ZIKV: revisión de la literatura. Rev.salud.hist.sanid.on-line 2017;12(3): 53-63 (Septiembre-Diciembre). Disponible en http://www.shs.agenf.org/ Fecha de consulta ( ).

Los textos publicados en esta revista pueden ser reproducidos citando las fuentes. Todos los contenidos de los artículos publicados, son responsabilidad de sus autores.
Copyright. Revista Salud Historia y Sanidad © Grupo de Investigación en Salud Pública GISP-AGENF.ORG Tunja 2017.

RESUMEN

El virus del Zika (ZIKV) es un Arbovirus del género Flavivirus, que ha cobrado gran importancia en los últimos años por los reportes de contagio en áreas originalmente no endémicas, como América Latina, además del impacto económico, social y cultural derivados de las posibles secuelas congénitas. Esta revisión aborda de manera integral los avances relacionados con la clínica, fisiopatología, diagnóstico, tratamiento y una revisión de las posibles complicaciones generales y perinatales como la microcefalia documentadas de la infección por el virus del Zika.

Palabras clave: Virus del Zika, Flavivirus, Microcefalia.

ABSTRACT

virus Zika (ZIKV) is an arbovirus of the flavivirus genus, which has gained great importance in recent years by reports of infection in originally non-endemic areas such as Latin America, as well as economic, social and cultural impact arising from possible congenital sequelae. This review addresses comprehensively advances related to clinical, pathophysiology, diagnosis, treatment and a review of possible general and perinatal complications such as microcephaly documented infection Zika virus.

Keywords: Zika virus, Flavivirus, Microcephaly

1. INTRODUCCIÓN.

El virus Zika es un arbovirus que pertenece a la familia *Flaviviridae,* género *Flavivirus,* filogenéticamente cercano al virus del dengue, la fiebre amarilla, la encefalitis japonesa, o el virus del Nilo Occidental (1). Se compone de una sola hebra de ARN de sentido positivo. (2).

Estudios genéticos han demostrado dos linajes principales de este virus, Africano y Asiático. El virus se transmite por picadura de mosquitos del género Aedes. Se han aislado muestras en mosquitos de *Aedes aegypti, Aedes africanus, Aedes apicoargenteus, Aedes furcifer, Aedes luteocephalus y Aedes vitattus*, tanto en el ámbito urbano como en el selvático (2-3). La infección está ampliamente distribuida debido a que las condiciones climáticas cambiantes favorecen la propagación de vectores que viven y se reproducen en agua estancada cerca de humanos. *Aedes aegypti* se encuentra distribuido en toda América con excepción de Chile (4).

Los mosquitos adquieren el virus a partir de un huésped virémico. En los humanos picados por un mosquito infectado, los síntomas de enfermedad aparecen generalmente después de un periodo de incubación de tres a doce días. Los grupos de alto riesgo son mujeres embarazadas, los niños y los ancianos ya que son más propensos al contagio del virus (5). Los reservorios de la enfermedad son los monos Rhesus, manteniendo la enfermedad en un ciclo selvático mono-mosquito (4).

Análisis filogenéticos del virus establecieron, que la variante circulante de América latina del ZIKV son homólogos y constituye un nuevo clado americano dentro del linaje asiático, estudios también demostraron secciones conservadas de aminoácidos con las variantes

africanas y asiáticos, lo que podría explicar características especiales de mejora de la patogenicidad y eficacia de la transmisión (6) .

2. EPIDEMIOLOGÍA

Desde 1947 en Uganda, el virus del Zika fue aislado del mono Rhesus en un bosque que lleva el mismo nombre (1), en Nigeria (1968) fue aislado en humanos; se reportaron casos en varios países Africanos, continente donde se ha considerado endémico al igual que en el Sudeste Asiático. Desde entonces, se ha extendido a la Polinesia Francesa, Nueva Caledonia, Islas Cook, Isla de Pascua (Chile), y posteriormente a Brasil y Colombia (7-9).

En 1977 se reportaron 7 casos que con un cuadro clínico agudo y autolimitado con síntomas consistente en: fiebre, dolor de cabeza, malestar general, dolor de estómago, mareos, anorexia y erupción maculopapular. (7,10-12) a diferencia del nuevo reporte de 2007 en el estado de Yap, Estados Federados de Micronesia se reportó una epidemia constituida por síntomas como erupción, artralgias y como nuevo síntoma conjuntivitis, es así como las muestras se enviaron para la confirmación de dicho diagnóstico a los centros para el Control y Prevención de Enfermedades , los resultados para la epidemia en Yap fueron concluyentes con ZIKV (7,13).

Los vectores están distribuidos en gran parte del mundo, lo que facilita el riesgo de contagio a gran parte de la población. Algunos autores atribuyen como factores de riesgo de mayor relevancia fenómenos naturales, el cambio climático, fenómeno del niño y la niña para los sucesos ocurridos recientemente con relación a los brotes dados en Latinoamérica (3,14-15), a pesar de no tener evidencia científica que lo respalde. Aún no se reporta algún factor de riesgo desencadenante del aumento y reporte de los casos, de aparición en 2015 y 2016.

Según las directrices de la OMS, en Colombia es obligatorio reportar los casos sospechosos de ZIKV y mostrar los datos en los reportes epidemiológicos. Además de incluir los embarazos con la infección como de alto riesgo (14,16).

A partir de la semana 40 del 2015 hasta la semana número 18 del 2016 se han reportado 4867 casos confirmados; los departamentos más afectados fueron: Norte de Santander, Huila, Tolima, Antioquia, Cundinamarca, Valle del Cauca y Córdoba, que sumados registran el 60,6% de los casos reportados. Siendo el sexo femenino el género que más destaca y el grupo de edad entre los 20 y 30 años de edad. En Boyacá se han descrito 60 casos correspondientes a 1,23% del total de los confirmados, de los cuales 12 de ellos son mujeres gestantes (17). Un último estudio epidemiológico realizado en base a los datos obtenidos del INS muestra que solo el 4% de la notificación total fueron positivos por RT-PRC y de las mujeres embarazadas del total de casos reportados el 8% mostro positividad

en RT-PCR , el departamento que más incidencia mostro fue 665 por 100 000 habitantes (18).

3. FISIOPATOLOGÍA

Los *flavivirus* se replican inicialmente en células dendríticas que se ubican cerca del sitio de inoculación del vector, para posteriormente extenderse a ganglios linfáticos y torrente sanguíneo. La replicación del virus se localiza en el citoplasma de la célula infectada, sin embargo se ha encontrado material genético del virus en otros orgánelos celulares como es en las mitocondrias y en los núcleos (19-20).

El proceso de estrés del retículo endoplasmático, inducido por la remodelación de su membrana y por la acumulación de factores virales con la consecuente activación de una respuesta de señalización celular conocida como respuesta de la proteína desplegada (UPR) y el proceso de la autofagia en células infectadas muestran una estrecha relación que podrían resultar en un beneficio para la replicación y patogénesis del virus (21).

La replicación de los *flavivirus* se realiza en asociación con estructuras de membrana intracelulares, con el fin de crear orgánelos similares que permitan establecer un ambiente apropiado para la replicación viral (22).

Entre las estructuras celulares que destacan para lograr esta replicación viral se encuentra el retículo endoplasmático, orgánelo esencial que interviene en el plegamiento de proteínas, la biosíntesis de lípidos y en la homeostasis del calcio (23). Un desarrollo inadecuado en el plegamiento de las proteínas lleva a la activación de la respuesta a proteínas desplegadas, UPR, el cual busca recuperar el funcionamiento normal de la célula, si la célula no consigue este equilibrio nuevamente se dirige hacia el proceso de la apoptosis (24).

Es así como el papel de la UPR durante las infecciones por *flavivirus* se ha asociado con factores que contribuyen a la creación de un ambiente más favorable para la replicación, al fomentar la expresión de chaperonas, a la biogénesis de la membrana y a la formación de transportadores de aminoácidos que ayudan a la replicación del virus, además se ha encontrado un papel protector del proceso de autofagia en algunos miembros del género *flavivirus* (25).

Las propiedades patológicas de Zika fueron descritos por primera vez en 1952, cuando se demostró el tropismo del virus por tejido cerebral en un experimento realizado en ratones que sugería que el virus puede cruzar la barrera hematoencefálica. Estos resultados fueron confirmados en 1972 cuando se documentó la progresión de la enfermedad en los cerebros de ratones infectados directamente. El virus infecta neuronas y células de la glía produciendo una variedad de inclusiones intracitoplasmáticas denominadas fábricas de virus (24).

Respecto a los mecanismo moleculares por los cuales se explicaría los cambios cerebrales; estudios con células madres de cerebro en condiciones normales vs contagiados con prototipo MR766 ZIKV (sepa original de Uganda aislada de monos), demostró una disminución en el crecimiento de organelos del tejido infectado respecto al normal lo cual demostraría los efectos perjudiciales del ZIKV en el desarrollo cerebral con una reducción de crecimiento de 45.6%, de igual manera mostró una preferencia por la infección de las células derivadas de células neuroprogenitoras con una posterior activación TLR3 (Toll Like Receptor tipo 3) que conlleva a una fase apoptótica y una completa desregulación de la neurogenesis (26).

Por otra parte una de las causas de la microcefalia implica una función anormal de los centrosomas. Aunque normalmente están asociados con la mitosis, estos orgánelos también están implicados en otros procesos celulares, incluyendo la migración, la polaridad y el tráfico adecuado de vesículas (21, 27).

En el desarrollo cerebral de ratones, un aumento en los centrosomas produce un retraso en la mitosis, aumento de la apoptosis, incorrecta migración de células madre neural, diferenciación neuronal prematura, y una disminución en las células progenitoras. (28) El efecto general reduce la formación de materia cerebral que conduce a la reducción de tamaño del cerebro indicativo de microcefalia (21). Un estudio ha indicado que la infección materna durante el primer trimestre podría llevar a un mayor riesgo de microcefalia fetal (4).

4. CLÍNICA

Se menciona en la historia del ZIKV, que el cuadro clínico precoz de la infección fue de corta duración, establecido por un cuadro febril autolimitado leve, acompañado por una erupción maculopapular, sin ningún otro síntoma a destacar, presentándose una clínica muy inespecífica para lograr acertar al diagnóstico (29).

Reportes posteriores de viajeros a áreas endémicas como la Polinesia han descrito un cuadro clínico más completo, definido por erupción maculopapular difusa con prurito leve en cara, tronco y miembros superiores e inferiores con febrícula de 37.8, conjuntivitis, malestar general, mialgia, artralgia, edema de tobillo, axilar y adenopatías inguinales (30,31).

El hemograma de estos pacientes se evidencia leucopenias, monocitosis, trombocitopenias, pero en algunos pacientes el hemograma, transaminasas, creatinina, y tasa de sedimentación eritrocitaria puede ser normal (30).

Luego de un manejo adecuado, la fiebre y la erupción cutánea puede resolver a las 48 horas. La debilidad, malestar general, sangrado gingival y la mialgia puede durar incluso hasta las 72 horas, mientras que las linfadenopatías permanecen por 2 semanas (30).

5. RECUPERACIÓN Y SECUELAS

5.1. COMPLICACIONES PERINATALES

En el año 2015 el gobierno de Brasil informó un aumento de los casos de ZIKV en 18 de sus 20 estados, posteriormente se informó un aumento de los casos de microcefalia; En la práctica clínica un perímetro cefálico por debajo de dos desviaciones estándar para la media poblacional se considera microcefalia pero los estudios que reporta microcefalia en ZIKV lo utilizan como criterio solo en un 0.5% (32,33). Estos pacientes en sus tomografías se evidenciaron calcificaciones cerebrales presumiblemente por infecciones del ZIKV en útero (transmisión vertical) de igual manera se reportó 3 pacientes con retinopatía consistente en pérdida del reflejo foveal y aumento considerable del pigmento macular, incluso se reportó un caso de atrofia neuro-retiniana (34).

La microcefalia se define por una reducción del volumen cerebral, frecuentemente está asociada con discapacidad intelectual, discapacidad motora, trastornos del habla, afectación neurocognitiva, y problemas de comportamiento. Entre las causas desencadenantes se incluyen: factores genéticos, infecciones intrauterinas (como rubéola, toxoplasmosis, citomegalovirus), desnutrición materna y la exposición de la madre a tóxicos durante la gestación, como al consumo de alcohol (35,36).

Con el objetivo de encontrar un inhibidor de la replicación viral, se pudo establecer que al infectar los ratones knock-out con el ZIKV estos presentaban encefalitis aguda neutrofílica con presencia de antígenos virales que se acumulan en las neuronas del cerebro y la médula espinal; también se observaron niveles altos del ARN del virus en bazo, hígado, riñón y testículos de los ratones, demostrando la preferencia del virus por el tejido neural (37).

En las ecografías fetales de 2 maternas con ZIKV confirmado serológicamente se evidenció atrofia cerebral con calcificaciones gruesas de la sustancia blanca de lóbulos frontales, el núcleo caudado y el cerebelo, disgenesia del cuerpo calloso y agrandamiento la cisterna magna, asimetría entre los hemisferios, cataratas, y calcificaciones intraoculares (38). Son necesarios más estudios con grupos de muestras más grandes con infección vertical de ZIKV para encontrar una asociación más clara.

En otro reporte se expuso el caso de una materna con 10 semanas de embarazo con un cuadro clínico sugerente de infección por ZIKV y posteriormente en ecografías realizadas a las 28 semanas de gestación se reconocen alteraciones fetales , pero no es sino a la semana 32 donde se confirma un retraso en el crecimiento fetal además de una circunferencia

cefálica que traduce a microcefalia, dilatación de los ventrículos y calcificaciones ,en el lapso de la semana 28 a la 32 la paciente presenta otro síntoma consistente en disminución de los movimientos fetales. La paciente decide interrupción del embarazo y se realiza estudio del feto donde se muestra: microcefalia, hidrocefalia, calcificaciones en la corteza, y un estudio de microscopia electrónica e inmunofluorescencia además de estudio de secuenciación del virus donde se muestra fuerte neurotropismo del mismo (39).

5.2 OTRAS COMPLICACIONES

También se han documentado casos de síndrome de Guillain-Barré presumiblemente inducida por infección de ZIKV con clínica de reumatismo articular agudo, déficit neurológico, debilidad muscular ascendente, tetraparesia de predominio en los miembros inferiores, con parestesia de las extremidades, mialgia difusa, y una parálisis facial periférica bilateral asimétrica. La electromiografía confirmó un trastorno difuso desmielinizante con bloqueo de la conducción y la denervación aguda sin anomalías axonales (40).

Se cree que la recuperación de la infección ZIKV en adultos sanos se asocia con la restauración de las cantidades normales de células inmunes en la periferia y la función normal de las células presentadoras de antígenos objetivos principales de la infección ZIKV (30).

6. DIAGNÓSTICO

Para la confirmación serológica de la infección se usan pruebas de inmunofluorescencia indirecta en los que se puede realizar un diagnóstico temprano solo cuando la carga alcanza por debajo de las 103 copias/ml (3-35 días luego del inicio de la sintomatología). Se ha demostrado la reacción cruzada del Dengue para las pruebas de ELISA Anti DEN-IgG-Anti DEN-IgM (41) por lo que todos los casos clínicos y serológicos con sospecha de Dengue deben ser estudiados para ZIKV (42).

Para el caso de la enfermedad en el feto, el diagnóstico se puede realizar además mediante la extracción de líquido amniótico y posterior RT- PCR, y acompañamiento ecocardiografico para ver retraso en los percentiles de crecimiento y microcefalia (43,44), dado que tiene poca utilidad clinica, no es de uso rutinario y solo se recomienda hacerse posterior a las 15 y antes de las 24 semanas de gestación dado que tiene menor riesgo. (45) La transmisión por donaciones de sangre no se ha establecido aún, debido a que hay donantes asintomáticos (74%) y no se realizan pruebas serológicas para ZIKV en algunos centros especializados (46). También se ha informado de la potencial transmisión sexual del ZIKV esto en asociación epidemiológica de pacientes que viajaron a zonas endémicas y al volver a zonas no endémicas como EE.UU y el norte de Europa sus parejas tenían

sintomatología similar, las altas cargas virales también fueron encontradas en el semen y la orina de un paciente con hematospermia (47).

7. TRATAMIENTO

Aunque no hay tratamiento específico para la infección ZIKV Se recomienda el uso de liquidos endovenosos y paracetamol o dipirona para el manejo de la fiebre y tratamiento del dolor. Si hay erupción cutánea con picazón, usar antihistamínicos. La aspirina y otros fármacos antiinflamatorios no se recomiendan debido al riesgo de complicaciones hemorrágicas. No existen vacunas para ZIKV, las medidas de control se basan en la eliminación de los focos de reproducción de mosquitos vectores (48).

Las estrategias preventivas para disminuir el riesgo de infección con ZIKV como la eliminación de fuentes de agua estancada en el perímetro de las viviendas, el uso de insecticidas para mosquitos y de ropa que cubra la mayor cantidad de piel. Los repelentes que contienen DEET e Icaridin se consideran seguros para las gestantes por lo cual está recomendado su uso (49).

Entre las últimas estrategias de desarrollo de contramedidas médicas (MCM) propuestas a corto plazo, encontramos el ensayo de fármacos antivirales, diseñado para atacar y neutralizar los anticuerpos y en especial para interferir sobre los receptores de tipo Fc pertenecientes a la super-familia de las inmunoglobulinas. Estrategia que se debe evaluar para beneficio del grupo con mayor riesgo, como es el caso de las mujeres embarazadas y que se encuentren en su primer o segundo trimestre (35,43).

Hay evidencia de que el galato de epigalocatequina, un polifenol presente en el té verde tienen actividad antiviral para muchos virus, incluyendo el virus de la inmunodeficiencia humana, el *virus herpes simple*, *virus de la influenza y el virus de la hepatitis C.* Estos estudios demostraron que el galato de epigalocatequina actúa principalmente mediante la inhibición de la entrada del virus en la célula huésped. Al evaluar el efecto del galato de epigalocatequina sobre la entrada ZIKV en células Vero E6 indica que este compuesto tiene actividad virucida potente contra la ZIKV lo que puede plantearse como una terapéutica futura (50-52).

Actualmente se encuentran en estudio factores de restricción conocidos como IFITM que inhiben la replicación de una gran cantidad de virus, se ha demostrado que los IFITM1 e IFITM3, estudios in vitro han demostrado que las células que expresan el IFITM2-IFITM3 bloquean la replicación del ZIKV respecto a los controles que no la expresan de igual manera disminuyó la mortalidad celular por infección de ZIKV, IFITM1 también reduce la expresión viral pero en menor medida que IFITM3 (53).

El mecanismo de acción por el cual restringe la replicación viral es mediante el bloqueo formación de poros de fusión para el ingreso del genoma viral y sus proteínas, se cree que

la acción de las IFITMs es antes de la fusión con el genoma viral pero aún no está claro si tiene acción después del afusión. Sin duda este es un gran avance para el desarrollo de medicamentos antivirales que podría controlar la morbi-mortalidad de estos pacientes (53).

CONFLICTO DE INTERES

Manifestamos que el grupo de investigación Epidemiologia clínica de la UPTC desarrolla de manera independiente esta investigación, la cual se adelantó con recursos propios; durante el diseño y ejecución hasta la redacción del manuscrito no han incidido intereses o valores distintos a los que normalmente se aceptan desde la perspectiva bioética en investigación, por lo que no existe de parte de los autores ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Dick G, Kitchen S, Haddow A. Zika virus isolations and serological specificity. Trans R SocTrop Med Hyg. 1952; 46(5): 509-520.
2. Guodong L, Xiaoyan G, Goul EA. Factors responsible for the emergence of arboviruses;strategies, challenges and limitations for their control. Emerging Microbes & Infections. 2015; 4(3): e18.
3. Rivera García O. Aedes aegypti, virus dengue, chinkugunia, zika y el cambio climático. Máxima alerta médica y oficial. REDVET. Revista Electrónica de Veterinaria. 2014; 15(10): 151-210.
4. Salvador F, Fujita. Entry routes for Zika virus in Brazil after 2014 world 452 cup: New possibilities. Travel Med Infect Dis. 2015 Nov 14; 14: 49-51.
5. Thornton GK, Woods CG. Primary microcephaly: do all roads lead to Rome? Trends Genet. 2009; 25(11): 501–510.
6. Qing Y, Zhong-Yu L, Jian-Fen H, Tao J, Xiao-Feng L, Cheng-Feng Q. Genomic characterization and phylogenetic analysis of Zika virus circulating in the Americas. Infection, Genetics and Evolution. 2016; 43: 43-49.
7. 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. Emerging Infectious Diseases. 2008; 14(8). 1232-1239
8. Simpsom DI. Zika Virus Infection In Man. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1964; 58(4): 335-338
9. WHO. Weekly epidemiological recordRelevé épidémiologique hebdomadaire. 2015;(90): 609-616.
10. AH. F. Zika virus infections in Nigeria: virological and seroepidemiological investigations in Oyo State. J Hyg (Lond). 1979; 83(2): 213-219.
11. Olson J, Ksiazek T, Suhandiman , Triwibowo. Zika virus, a cause of fever in Central Java, Indonesia..Trans R Soc Trop Med Hyg. 1981; 75(3): 389–393.
12. WG. B. Zika virus infection experimentally induced in a human voluntee. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1956; 50(5): 442-448.
13. Petersen LR, Jamieson DJ, Powers AM, Honein MA. Zika Virus. N Engl J Med. 2016; 374(16): 1552-1563.
14. WHO. Organizacion Mundial De la Salud. [Online]. [cited 2016 8 de febrero de 2016. Available from: http://www.who.int/csr/research-and-development/r_d_zika_involvement/es/
15. Moore D, Causey O, Carey D, Reddy S, Cooke A, Akinkugbe F, et al. Arthropod-borne viral infections of man in Nigeria 1964-1970. Ann Trop Med Parasitol. 1975; 69(1): 49-64.
16. Ministerio de salud y protecion social. Gestantes con zika deben catalogarse como embarazos de

alto riesgo. [Online].; 2016 [cited 2016 [Boletin de Prensa No 002 de 2016.].
17. Instituto nacional de salud. boletín epidemiológico semanal Semana epidemiológica número 18 de 2016 (01 may. al 07 may.). [Online]. Available from: http://www.ins.gov.co/boletin-epidemiologico/Boletn%20Epidemiolgico/2016%20Boletin%20epidemiologico
18. Pacheco O, Beltrán M, Nelson C, Valencia D, Tolosa N, Farr SL, et al. Zika Virus Disease in Colombia —Preliminary Report. NEJM. 2016.
19. Hayes E. Zika Virus Outside Africa. Emerging Infectious Diseases. 2009; 15(9): 1347-1350.
20. Blázquez AB, Escribano Romero E, Merino Ramos T, Saiz JC, Martín-Acebes MA. Stress responses in flavivirus-infected cells: activation of unfolded protein response and autophagy. Front Microbiol. 2014; 5: 266.
21. Diamond M, Shrestha B, Mehlhop , Sitati E, Engle M. Innate and adaptive immune responses determine protection against disseminated infection by West Nile encephalitis virus. Viral Immunol. 2003; 16(3): 259–278.
22. Paul D, R. B. Architecture and biogenesis of plus-strand RNA virus replication factories. World J. Virol. 2013; 2(2): 32–48.
23. Buckley A, Gould E. Detection of virus-specific antigen in the nuclei or nucleoli of cells infected with Zika or Langat virus. J Gen Virol. 1988; 69: 84-86.
24. Bell T, Field , Narang H. Zika virus infection of the central nervous system of mice. Arch Gesamte Virusforsch. 1971; 35: 183-193.
25. Ambrose RL, Mackenzie JM. Flaviviral regulation of the unfolded protein response: can stress be beneficial? Future Virol. 2013; 8(11): 1095-1119.
26. Dang J, Tiwari SK, Lichinchi G, Qin Y, Patil VS, Eroshkin AM, et al. Zika Virus Depletes Neurol Progenitors in human cerebral organoids through activation of the innate inmune receptor TLR3. Cell Sterm Cell. 2016; 19: 1-8.
27. Liu C, Schroder M, Kaufman RJ. Ligand-independent dimerization activates the stress response kinases IRE1 and PERK in the lumen of the endoplasmic reticulum. J. Biol. Chem. 2000; 275(32): 24881-24885.
28. Marthiens V, Rujano M, Pennetier C, Tessier S, Paul-Gilloteaux P, Basto R. Centrosome amplification causes microcephaly. Nat Cell Biol. 2013; 5(7): 731-740.
29. Wikan N, Smith D. Zika virus: history of a newly emerging arbovirus. The Lancet Infectious Diseases. 2016; 16(7): e119 - e126.
30. Zammarchi L, Giulia S, Mantella A, Bartolozzi D, Tappe D. Zika virus infections imported to Italy: clinical, immunological and virological findings, and public health implications. Journal of Clinical Virology. 2015; 63: 32-35.
31. Goorhuis AJ, von Eije K, Douma R, Rijnberg N, Van Vugt MSC, Grobush M. Zika virus and the risk of imported infection in returned travelers: Implications for clinical care.ravel Medicine and Infectious Disease. Travel Med Infect Dis. 2016; 14(1): 13-15
32. Nishiura H, Mizumoto K, Rock K, al. e. A theoretical estimate of the risk of microcephaly during pregnancy with Zika virus infection. Epidemics. 2016; 15: 66-70.
33. Nunes M, Carlini C, Marinowic D, Neto F, Fiori H, Scotta M, et al. Microcephaly and Zika virus: a clinical and epidemiological analysis of the current outbreak in Brazil. J Pediatr (Rio J). 2016; 92(3): 230-240.
34. Ventura CV, Maia M, Bravo-Filho V, Góis dL, Belfort R. Zika virus in Brazil and macular atrophy in a child with microcephaly. 2016; 387(10015): 228.
35. Malone R, Homan J, Callahan M, Glasspool-Malone J, Damodaran L, Schneider A, et al. Zika Virus: Medical Countermeasure Development Challenges. PLoS Negl Trop Dis. ; 10(3): e0004530.
36. Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, Dub T, Guillemette-Artur P, Eyrolle-Guignot D, et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-15: a retrospective

study. Lancet. 2016; 387(10033): 2125-2132.
37. Zmurko J, Marques R, al. SD, Verbeken E, Suzanne JF, Neyts J. The Viral Polymerase Inhibitor 7-Deaza-2'- C-Methyladenosine Is a Potent Inhibitor of In Vitro Zika Virus Replication and Delays Disease Progression in a Robust Mouse Infection Model. PLOS Neglected TropicaL. 2009; 10(5): e0004695.
38. Melo O, Malinger G, Ximenes P, Szejnfeld R, Alves Sampaio S, Bispo A. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: Tip of the iceberg? Ultrasound Obstet Gynecol. 2016; 47(1): 6-7.
39. Mlakar J, Korva M, Tul N, al e. Zika Virus With Microcephaly. NEJM. 2016; 374: 951-958.
40. Oehler E, Watrin L, Larre P, Leparc-Goffart I, Lastère S, Valour F, et al. Zika virus infection complicated by guillain-barré syndrome – case report, French Polynesia, december 2013. Eurosurveillance. 2014; 19(9).
41. Tappe D, Rissland J, Gabriel M, Emmerich P, Gunther S, Held G, et al. First case of laboratory-confirmed Zika virus infection imported into Europe, November 2013. Eurosurveillance. 2014; 19(4): pii: 20685.
42. Pan American Health Organization. World Health Organization. Zika virus (ZIKAV) surveillance in the Americas: interim guidance for laboratory detection and diagnosis. Washington D.C.:; 2015.
43. Oliveira Melo AS, Malinger G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Alves Sampaio S, Bispo de Filippis AM. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg?. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016; 47(1): 6-7.
44. Besnard M, Lastère S, Teissier A, Cao-Lormeau V, Musso D. Evidence of perinatal transmission of zika virus, French Polynesia, december 2013 and february 2014. Eurosurveillance. 2014; 19(13).
45. Petersen EE SJMDDea. Interim Guidelines for Pregnant Women During a Zika Virus Outbreak - United States, 2016. MMWR Morb Mortal Wkly Re 2016; 65(2): 30–33.
46. Kashima S, Slavov SN, Covas DT. Zika virus and its implication in transfusion safety. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2016; 38(1): 90-91.
47. Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Potential Sexual Transmission of Zika Virus. Emerg Infect Dis. 2015; 21(2): 359–361.
48. Zanluca C, Dos Santos C. Zika virus - an overview. Microbes Infect. 2016; 18(5): 295-301.
49. Stagg D, Hurst HM. Zika Virus and Pregnancy. Nursing for Women's Health. 2016; 20(3): 299-304.
50. Calland N, Albecka A, Belouzard S, Wychowski C, Duverlie G, Descamps V, et al. Epigallocatechin-3-gallate is a new inhibitor of hepatitis C virus entry. Hepatology. 2012; 55(3): 720–729.
51. Chow HHS, Cai Y, Hakim IA, Crowell JA, Shahi F, Brooks CA, et al. Pharmacokinetics and safety of green tea polyphenols after multiple-dose administration of epigallocatechin gallate and polyphenon E in healthy individuals. Clin Cancer Res. 2003; 9(9):3312-3319.
52. Carneiro B, Batista M, Braga A, Noqueira M, Rahal he green tea molecule EGCG inhibits Zika virus entry. Virology. 2016 Jun 23; 496: 215-218.
53. Savidis G, Perreira J, Portmann J, Meraner P, Guo Z, Green S, et al. The IFITMs Inhibit Zika Virus Replication. Cell Reports. 2016,; 15(11): 2323-2330.