



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

1 de 2

Neiva, 13 de Julio de 2017

Señores

CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA

Ciudad

El (Los) suscrito(s):

Dennis Andrea Castro Salazar

con C.C. No. 40093508

Julio Alberto Gasca Puentes

con C.C. No. 12111334

Kelyn Paola Solarte Onofre

con C.C. No. 1124850366

Magnolia Gutiérrez Quiroga

con C.C. No. 55171537

Autor(es) de la tesis y/o trabajo de grado:

Titulado: **VIRUS DEL ZIKA RELACIONADO CON MICROCEFALIA** presentado y aprobado en el año 2017 como requisito para optar al título de:

ESPECIALISTAS EN EPIDEMIOLOGIA

Autorizo (amos) al CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN de la Universidad Surcolombiana para que con fines académicos, muestre al país y el exterior la producción intelectual de la Universidad Surcolombiana, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios puedan consultar el contenido de este trabajo de grado en los sitios web que administra la Universidad, en bases de datos, repositorio digital, catálogos y en otros sitios web, redes y sistemas de información nacionales e internacionales “open access” y en las redes de información con las cuales tenga convenio la Institución.
- Permita la consulta, la reproducción y préstamo a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato Cd-Rom o digital desde internet, intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer, dentro de los términos establecidos en la Ley 23 de 1982, Ley 44 de 1993, Decisión Andina 351 de 1993, Decreto 460 de 1995 y demás normas generales sobre la materia.
- Continúo conservando los correspondientes derechos sin modificación o restricción alguna; puesto que de acuerdo con la legislación colombiana aplicable, el presente es un acuerdo jurídico que en ningún caso conlleva la enajenación del derecho de autor y sus conexos.

Vigilada Mineducación



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

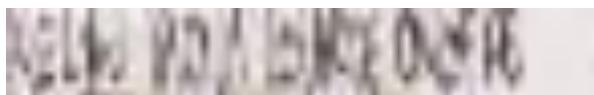
VIGENCIA

2014

PÁGINA

2 de 2

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, "Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores", los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.



EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma KELYN PAOLA SOLARTE ONOFRE



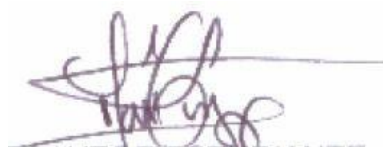
EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma DENNIS ANDREA CASTRO SALAZAR



EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma: JULIO ALBERTO GASCA PUENTES



EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma: MAGNOLIA GUTIERREZ QUIROGA



DESCRIPCIÓN DE LA TESIS Y/O TRABAJOS DE GRADO

CÓDIGO	AP-BIB-FO-07	VERSIÓN	1	VIGENCIA	2014	PÁGINA	1 de 3
---------------	---------------------	----------------	----------	-----------------	-------------	---------------	---------------

TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO: Asociación entre el Virus del Zika y la microcefalia

AUTOR O AUTORES:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Castro Salazar	Dennis Andrea
Gasca Puentes	Julio Alberto
Solarte Onofre	Kelyn Paola
Gutiérrez Quiroga	Magnolia

DIRECTOR Y CODIRECTOR TESIS:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre

ASESOR (ES):

Rodríguez Rodríguez	Jairo Antonio
---------------------	---------------

PARA OPTAR AL TÍTULO DE: ESPECIALISTA EN EPIDEMIOLOGIA

FACULTAD: SALUD

PROGRAMA O POSGRADO: EPIDEMIOLOGIA

CIUDAD: NEIVA

AÑO DE PRESENTACIÓN: 2017

NÚMERO DE PÁGINAS:29

TIPO DE ILUSTRACIONES (Marcar con una X):

Diagramas___Fotografías__ Grabaciones en discos____Ilustraciones en general__X__ Grabados____
Láminas___Litografías___Mapas___ Música impresa____ Planos___Retratos___ Sin ilustraciones____
Tablas o Cuadros_X_

SOFTWARE requerido y/o especializado para la lectura del documento: PDF

MATERIAL ANEXO:

Vigilada mieducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional www.usco.edu.co, link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.



DESCRIPCIÓN DE LA TESIS Y/O TRABAJOS DE GRADO

CÓDIGO	AP-BIB-FO-07	VERSIÓN	1	VIGENCIA	2014	PÁGINA	2 de 3
---------------	---------------------	----------------	----------	-----------------	-------------	---------------	---------------

PREMIO O DISTINCIÓN (En caso de ser LAUREADAS o Meritoria):

PALABRAS CLAVES EN ESPAÑOL E INGLÉS:

Español	Inglés	Español	Inglés
1. Epidemiología	Epidemiology	6. Virus	Virus
2. Microcefalia	Microcephaly	7. Mosquito	Fly
3. Zika	ZIKV	8. Feto	Fetus
4. Infecciones	Infections	9. Malformaciones	Malformations
5. Embarazada	Pregnant	10. Organización Mundial de la Salud	World Health Organization

RESUMEN DEL CONTENIDO: (Máximo 250 palabras)

La siguiente tesis de grado contiene una revisión de tema, sobre la asociación del virus del Zika con el desarrollo de la Microcefalia.

Para la Organización Mundial de la Salud (OMS) la microcefalia es una malformación neonatal caracterizada por una cabeza de tamaño muy inferior a la de otros niños de la misma edad y sexo. Cuando se acompaña de un escaso crecimiento del cerebro, los niños pueden tener problemas de desarrollo discapacitantes

Esta condición puede presentarse cuando hay trastornos genéticos, desnutrición grave y complicaciones de infecciones. Dentro de esta última condición, la infección por el virus Zika en gestantes podría estar asociada con la microcefalia en el recién nacido. Hoy en día se trata de verificar si el virus del Zika está relacionado con este problema, especialmente en América del sur, América central y el Caribe, haciendo énfasis en países como, Brasil, México entre otros.

Al haber en la actualidad poca evidencia de la relación virus del Zika y microcefalia, a través de esta revisión sistemática, se busca identificar si la infección por el virus Zika en la madre durante la etapa de gestación de su hijo se encuentra asociado con el desarrollo de microcefalia en el feto.

La presente investigación cumplió con el objetivo que tiene un estudio epidemiológico en la identificación de los determinantes de las enfermedades, en este caso el virus del Zika, factor que tiene una relación causal directa con problemas de salud como lo es la Microcefalia.

ABSTRACT: (Máximo 250 palabras)

The following thesis contains a review of the following topic: the association of Zika virus with the development of Microcephaly.

According to the World Health Organization (WHO) microcephaly is a neonatal deformity in which children are born with a head of a much smaller size than other children of the same



DESCRIPCIÓN DE LA TESIS Y/O TRABAJOS DE GRADO

CÓDIGO	AP-BIB-FO-07	VERSIÓN	1	VIGENCIA	2014	PÁGINA	3 de 3
--------	--------------	---------	---	----------	------	--------	--------

age and sex. When accompanied by poor brain growth, this may cause children to have disabling developmental problems.

This condition can occur when there are genetic disorders, severe malnutrition and infection complications. Within the latter category, Zika virus infection in pregnant women may be associated with microcephaly in the newborn. Today, it is a question of verifying whether Zika virus is related to this problem, especially in South America, Central America and the Caribbean, and in particular in countries like Brazil and Mexico.

Since there is currently little evidence of the relationship between Zika virus and microcephaly, through this systematic review we aim to identify whether or not infection by Zika virus in the mother during the gestation of her child is associated with the development of microcephaly in the fetus.

The present investigation fulfilled the objective of an epidemiological study in the identification of the determinants of the diseases, in this case the Zika virus, a factor that has a direct causal relationship with health problems such as Microcephaly.

APROBACION DE LA TESIS

Nombre Presidente Jurado: DOLLY CASTRO BETANCOURT

Firma: 

Nombre Jurado:

Firma:

Nombre Jurado:

Firma:

ASOCIACIÓN ENTRE EL VIRUS DEL ZIKA Y LA MICROCEFALIA. UNA
REVISIÓN SISTEMÁTICA

DENIS ANDREA CASTRO SALAZAR
JULIO ALBERTO GASCA PUENTES
KELYN PAOLA SOLARTE ONOFRE
MAGNOLIA GUTIÉRREZ QUIROGA

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA
NEIVA
2017

ASOCIACIÓN ENTRE EL VIRUS DEL ZIKA Y LA MICROCEFALIA. UNA
REVISIÓN SISTEMÁTICA

DENIS ANDREA CASTRO SALAZAR
JULIO ALBERTO GASCA PUENTES
KELYN PAOLA SOLARTE ONOFRE
MAGNOLIA GUTIÉRREZ QUIROGA

Trabajo presentado como requisito para optar al título de Especialista en
Epidemiología

Asesor
JAIRO ANTONIO RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ
Médico
Especialista en Alergia e inmunología clínica
Magíster en Microbiología
Doctor en Higiene y Medicina Tropical

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA
NEIVA
2017

DEDICATORIA

Dedicamos este proyecto de tesis a Dios y a nuestros familiares. A Dios porque ha estado con nosotros a cada paso que hemos dado, cuidándonos y dándonos fortaleza para continuar, a nuestros familiares, quienes a lo largo de nuestra vida han sido apoyo en todo momento. Depositando su entera confianza en cada reto que se nos ha presentado sin dudar ni un solo momento de nuestras capacidades.

DENIS ANDREA
JULIO ALBERTO
KELYN PAOLA
MAGNOLIA

AGRADECIMIENTOS

Los resultados de este proyecto, están dedicados a todas aquellas personas que, de alguna forma, son parte de su culminación.

Nuestros sinceros agradecimientos están dirigidos hacia:

Dolly Castro y Jorge Ramos, docentes de la especialización, quienes con su ayuda desinteresada, nos brindaron información relevante, para realizar nuestra investigación.

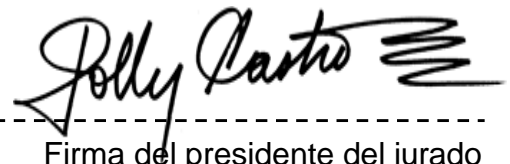
Al director de tesis que nos orientó oportunamente para alcanzar el éxito del proyecto.

A nuestras familias por siempre brindarnos su apoyo, tanto sentimental, como económico.

Gracias Dios, gracias familia por tan oportuno y desinteresado apoyo.

Nota de aceptación:

Aprobado mediante Acta No. 007 del
19 de mayo de 2017



Firma del presidente del jurado

Firma del jurado

Firma del jurado

Neiva, julio del 2017.

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	11
1. OBJETIVO	13
1.1 OBJETIVO GENERAL	13
2. METODOLOGÍA	14
2.1 Tipo y diseño general de estudio	14
2.2 Identificación de estudios	14
2.3 Selección de los estudios	14
3. DISCUSIÓN	18
4. CONCLUSIONES	23
5. RECOMENDACIONES	25
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Revisión preliminar de estudios	15

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Esquema de la posible transmisión del virus Zika a las células nerviosas corticales	19
Figura 2. Comparación de célula Neo cortical con y sin el virus Zika	20

RESUMEN

La siguiente tesis de grado contiene una revisión de tema, sobre la asociación del virus del Zika con el desarrollo de la Microcefalia.

Para la Organización Mundial de la Salud (OMS) la microcefalia es una malformación neonatal caracterizada por una cabeza de tamaño muy inferior a la de otros niños de la misma edad y sexo. Cuando se acompaña de un escaso crecimiento del cerebro, los niños pueden tener problemas de desarrollo discapacitantes

Esta condición puede presentarse cuando hay trastornos genéticos, desnutrición grave y complicaciones de infecciones. Dentro de esta última condición, la infección por el virus Zika en gestantes podría estar asociada con la microcefalia en el recién nacido. Hoy en día se trata de verificar si el virus del Zika está relacionado con este problema, especialmente en América del sur, América central y el Caribe, haciendo énfasis en países como, Brasil, México entre otros.

Al haber en la actualidad poca evidencia de la relación virus del Zika y microcefalia, a través de esta revisión sistemática, se busca identificar si la infección por el virus Zika en la madre durante la etapa de gestación de su hijo se encuentra asociado con el desarrollo de microcefalia en el feto.

La presente investigación cumplió con el objetivo que tiene un estudio epidemiológico en la identificación de los determinantes de las enfermedades, en este caso el virus del Zika, factor que tiene una relación causal directa con problemas de salud como lo es la Microcefalia.

Palabras Claves: Microcefalia, Zika, Infecciones, epidemiología, embarazada, virus, mosquito, feto, malformaciones, Organización Mundial de la Salud

ABSTRACT

The following thesis contains a review of the following topic: the association of Zika virus with the development of Microcephaly.

According to the World Health Organization (WHO) microcephaly is a neonatal deformity in which children are born with a head of a much smaller size than other children of the same age and sex. When accompanied by poor brain growth, this may cause children to have disabling developmental problems.

This condition can occur when there are genetic disorders, severe malnutrition and infection complications. Within the latter category, Zika virus infection in pregnant women may be associated with microcephaly in the newborn. Today, it is a question of verifying whether Zika virus is related to this problem, especially in South America, Central America and the Caribbean, and in particular in countries like Brazil and Mexico.

Since there is currently little evidence of the relationship between Zika virus and microcephaly, through this systematic review we aim to identify whether or not infection by Zika virus in the mother during the gestation of her child is associated with the development of microcephaly in the fetus.

The present investigation fulfilled the objective of an epidemiological study in the identification of the determinants of the diseases, in this case the Zika virus, a factor that has a direct causal relationship with health problems such as Microcephaly.

Key words: Microcephaly, ZIKV, infections, epidemiology, pregnant, virus, fly, fetus, malformations, World Health Organization

INTRODUCCIÓN

Para la Organización Mundial de la Salud (OMS) la microcefalia es una malformación neonatal caracterizada por una cabeza de tamaño muy inferior a la de otros niños de la misma edad y sexo. Cuando se acompaña de un escaso crecimiento del cerebro, los niños pueden tener problemas de desarrollo discapacitantes¹.

Las enfermedades congénitas, incluyendo las microcefalias, tienen etiología compleja y multifactorial, y pueden ser causadas por anomalías cromosómicas, exposiciones a teratógenos ambientales, enfermedades metabólicas, bien como por enfermedades maternas durante la gestación.

Pueden ser primarias, si se presentan al nacimiento, o secundarias, cuando se desarrollan después del nacimiento.² Las microcefalias primarias se caracterizan por tener un perímetro cefálico dos desviaciones estándar (DE) por debajo del promedio específica para sexo y edad gestacional. A pesar de ser práctica, la definición de microcefalia a partir del perímetro cefálico puede incluir cerebros con desarrollo normal^{3,4}.

Esta condición puede presentarse cuando hay trastornos genéticos, desnutrición grave y complicaciones de infecciones. Dentro de esta última condición, la infección por el virus Zika en gestantes podría estar asociada con la microcefalia en el recién nacido. Hoy en día se trata de verificar si el virus del Zika está relacionado con este problema, especialmente en América del sur, América central y el Caribe, haciendo énfasis en países como, Brasil, México entre otros.⁵

Para la OMS (2016), el virus Zika es un flavivirus transmitido por mosquitos que se identificó por vez primera en macacos (Uganda, 1947), a través de una red de monitoreo de la fiebre amarilla. Posteriormente, en 1952, se identificó en el ser humano en Uganda y la República Unida de Tanzania. Se han registrado brotes de enfermedad por este virus en África, las Américas, Asia y el Pacífico.⁶

² Marinho F, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Brasília-DF, Brasil. Microcefalia en Brasil: prevalencia y caracterización de casos a partir del Sistema de Informaciones sobre Nacidos Vivos (Sinasc), 2000-2015. Revista Epidemiol. Serv. Saude, 2016, Ahead of Print

³ World Health Organization. Birth defects surveillance: a manual for programme managers. Geneva: World Health Organization; 2014.

⁴ Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas. Microcefalia no ECLAMC e no Brasil [Internet]. Buenos Aires: Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas; 2015 [citado 2016 Jul 12]. Disponible em: <http://www.eclamc.org/descargas/1. Microcefalia no ECLAMC e no Brasil.docx>

⁵ Kinsman SL, Johnston MV. Congenital anomalies of the central nervous system. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016:chap 591

⁶ Organización Mundial de la Salud [Actualizada Septiembre de 2016; consultado 16 de Febrero de 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/zika/es/>

Entre los años sesenta y los ochenta se detectaron infecciones humanas en África y Asia, generalmente acompañadas de enfermedad leve. El primer gran brote se registró en la Isla de Yap (Estados Federados de Micronesia) en 2007. En julio de 2015 Brasil notificó una asociación entre la infección por el virus de Zika y el síndrome de Guillain-Barré, y en octubre del mismo año su asociación con la microcefalia.⁷

El virus del Zika en su mayoría se transmite por mosquitos (zancudos). Una mujer embarazada puede pasar el virus a su bebé durante el embarazo o cerca de la fecha de parto. Puede propagarse por contacto sexual y también se ha reportado su diseminación a través de transfusiones de sangre. Han aparecido brotes de Zika en Estados Unidos, África, el sudeste asiático, las islas del Pacífico, algunas áreas del Caribe y en América Central y América del Sur.⁸

Conforme a lo establecido por la Organización Mundial de la Salud (OMS), 14 países presentan transmisión autóctona confirmada del virus Zika. Países como Brasil, Chile —insular-, Colombia, El Salvador, Guyana Francesa, Guatemala, Honduras, Martinica, México, Panamá, Paraguay, Puerto Rico, Surinam, Venezuela). En octubre de 2015 se confirmó la introducción y la circulación autóctona del virus Zika (ZIKV) en Colombia.⁹

Ante el incremento de la notificación de recién nacidos con microcefalia en zonas donde circula el virus Zika y su posible relación con este virus, la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) emitió una alerta epidemiológica el 1 de diciembre de 2015. Dicha alerta recomienda a los Estados Miembros que establezcan y mantengan la capacidad para detectar y confirmar casos de infección por virus Zika; preparen los servicios de salud ante una eventual demanda adicional en todos los niveles de atención, incluyendo servicios especializados para síndromes neurológicos, así como también que fortalezcan las actividades de consulta y control prenatal.¹⁰

Al haber en la actualidad todavía poca evidencia de la relación virus del Zika y microcefalia, a través de esta revisión sistemática, se busca identificar si la infección por el virus Zika en la madre durante la etapa de gestación de su hijo se encuentra asociado con el desarrollo de microcefalia en el feto.

⁷ Organización Mundial de la Salud [Septiembre de 2016; consultado 1 de Marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/zika/es/>

⁸ Medline Plus [Página actualizada 27 febrero 2017; Tema revisado 25 julio 2016, Consultado 1 de Marzo de 2017]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/zikavirus.html>

⁹ Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Circular Externa 1000-0004, Enero 12 de 2016.

¹⁰ Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud. Alerta Epidemiológica Síndrome neurológico, anomalías congénitas e infección por virus Zika. Implicaciones para la salud pública en las Américas. 1 de diciembre de 2015.

1. OBJETIVO

1.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar por medio de una revisión de tema, la asociación del virus del Zika con el desarrollo de la Microcefalia.

2. METODOLOGÍA

2.1 TIPO Y DISEÑO GENERAL DE ESTUDIO

Los estudios que se van a incluir dentro de la revisión serán de tipo casos y controles, los cuales representan una estrategia muestral, en la que de manera característica se selecciona a la población en estudio con base en la presencia (caso) o ausencia (control o referente) del evento de interés.

2.2 IDENTIFICACIÓN DE ESTUDIOS

Se realizó una búsqueda de información por sensibilidad, garantizando la exhaustividad al incluir cuatro bases de datos especializados y multidisciplinarias, (Medline-PubMed, Science-Direct, Scielo y Scopus), un motor de búsqueda abierto (Scholar-Google), además de diferentes estrategias de búsqueda, las cuales se construyeron a partir de la identificación de términos sinónimos para Virus Zika y Microcefalia.

Los términos de búsqueda fueron: Microcephaly and Zika, ZIKV and Microcephaly, relación Zika Microcefalia, ZIKV y Microcefalia, Zika Infecciones. Algunas sintaxis empleadas fueron: (Zika[Title/Abstract]) and Microcephaly[Title/Abstract]; TITLE-ABSTR-KEY(Zika) and TITLEABSTR-KEY(Myrocephaly).

2.3 SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Durante esta fase del estudio se aplicaron los siguientes criterios de selección: estudios clínicos, originales, sin restricción de idioma, y que hicieran explícito en el texto algún tipo de relación entre la infección por ZIKV y la Microcefalia. Se debe precisar que también se hizo una búsqueda y tamización de los estudios referenciados en los artículos seleccionados.

Tabla 1. Revisión preliminar de estudios

Autor principal (año)	Tipo de estudio	Año	Título del Documento	Población	Resultado o Recomendaciones
Fatima Marinho	Estudio de casos y controles	2015	Microcefalia en Brasil: prevalencia y caracterización de casos a partir del Sistema de Informaciones sobre Nacidos Vivos (Sinasc), 2000-2015¹¹	Madre y Recién Nacido Vivo	En el periodo de 2000 a 2014 fueron registrados 2,464 nacidos vivos con microcefalia en Brasil, con media anual de 164 casos (desvío estándar=15). En el presente estudio, se destaca el inesperado aumento en el coeficiente de prevalencia de NV con microcefalia, principalmente en la región Nordeste del País, a partir de octubre de 2015. Ese aumento ha sido atribuido a la probable exposición intrauterina al virus Zika. ^{12, 13}
Oliveira A.	Estudio de casos y controles	2016	Infección intrauterina por virus Zika y microcefalia.¹⁴	Dos Mujeres embarazadas con diagnóstico de microcefalia fetal y que tuvieron síntomas asociados a la infección por virus Zika.	El 17 de noviembre, el Ministerio de Salud de Brasil informó de la presencia de ARN del virus Zika en muestras de líquido amniótico recogidas de dos mujeres embarazadas con microcefalia fetal del estado de Paraíba. Este hallazgo fue confirmado por RT-PCR, en el laboratorio de Flavivirus del Instituto Oswaldo Cruz ¹⁵ . Las dos madres tenían síntomas compatibles con la enfermedad del virus Zika en las semanas de gestación 18 y 19. Infección por el virus Zika fetal fue confirmada a través de la detección del genoma del virus Zika por RT-PCR en el líquido amniótico de los dos niños que nacen con microcefalia. La ecografía realizada en la semana 20 de gestación reveló calcificaciones en los cerebros de los fetos, y una repetición de la exploración en la semana 28 de gestación confirmó el diagnóstico de microcefalia.
European Centre for Disease Prevention and Control	Estudio de casos y controles	2015	Epidemia del virus Zika en las Américas: asociación potencial con microcefalia	Recién Nacido Vivo	El 28 de noviembre de 2015, el Ministerio de Salud de Brasil informó de la presencia de genoma del virus Zika en las muestras de sangre y tejidos de un bebé desde el estado de Pará, con microcefalia. El recién nacido presenta con microcefalia y otras anomalías congénitas y murió a los cinco minutos de haber nacido. Se proporcionó la confirmación de la presencia del genoma viral por el Instituto Evandro Chagas, el laboratorio nacional de referencia para los arbovirus en Belém, Pará ¹⁷ . El 24 de noviembre de 2015, las autoridades sanitarias de la Polinesia francesa informó de un aumento inusual de al menos 17 casos de malformaciones del sistema nervioso central en fetos y recién nacidos durante 2014-2015,

¹¹ Fatima marinho, Valdelaine etelvina miranda de aráujo, Denise lopes porto, Helena luna ferreira, Marta roberta santana coelho. Microcefalia en Brasil: prevalencia y caracterización de casos a partir del Sistema de Informaciones sobre Nacidos Vivos (Sinasc), 2000-2015. Epidemiol Serv Saude. 2015;1(105123/S1679-49742016000400004): 2 - 3 - 5 - 8 - 9.

¹² Oliveira WK, Cortez-Escalante J, Oliveira WTGH, Carmo GMI, Henriques CMP, Coelho GE, et al. Increase in reported prevalence of microcephaly in infants born to women living in areas with confirmed Zika Virus transmission during the first trimester of pregnancy: Brazil, 2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016 Mar;65(9):242-7

¹³ Faria NR, Azevedo RSS, Kraemer MUG, Souza R, Cunha MS, Hill SC, et al. Zika virus in the Americas: early epidemiological and genetic findings. Science 2016 Mar;352(6283):345-9.

¹⁴ Oliveira a, Malinger g, Ximenes r, Szejnfeld p, Alves s. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg?. Rev Chilena Infectol. 2016;1(1): 96.

¹⁵ Ministério da Saúde (Brasil). Microcefalia - Ministerio de Salud Divulga Boletim epidemiológico [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2015 [Actualizado 17 de 2015 Nov; 2015 17 de Nov citado]. Disponible de: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/20805-ministerio-dasaudedivulga-boletim-epidemiologico>

¹⁷ Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Oficina Regional para las Américas. Alerta Epidemiológica: Síndrome neurológico, malformaciones congénitas, y la infección por el virus Zika. Implicaciones para la salud pública en las Américas [Internet]. Washington: Organización Mundial de la Salud; 2015 [Actualizado 2015 1 de Dec; citado 2015 Dic 1]. Disponible de: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&Itemid=&gid=32405&lang= línea.

			y el síndrome de Guillain-Barré¹⁶		coincidiendo con los brotes Zika en las islas de la Polinesia Francesa. Las autoridades sanitarias de Polinesia Francesa la hipótesis de que la infección por virus Zika puede estar asociada con estas anomalías si las madres están infectadas durante el primer o segundo trimestre del embarazo ¹⁸ .
Jernej Mlakar, MD, Misa Korva, Ph.D., Nataša Tul.	Estudio de casos y controles	2016	Virus Asociado con microcefalia Zika¹⁹	Madre - Feto	La ecografía realizada a las 29 semanas de gestación reveló microcefalia con calcificaciones en el cerebro fetal y placenta. Posteriormente, la madre solicitó la suspensión del embarazo, se realizó una autopsia fetal. Se observó Microcefalia, con agiria casi completos, hidrocefalia y calcificaciones distróficas multifocales en la corteza y la sustancia blanca subcortical, con el desplazamiento cortical asociada y la inflamación focal leve. ZIKA se encontró en el tejido cerebral fetal en inversa transcriptasa-polimerasa de reacción en cadena (RT-PCR), con resultados consistentes en microscopía electrónica. El genoma completo de ZIKV se recuperó a partir del cerebro fetal.
Lavinia Schuler-Faccini.	Estudio de casos y controles	2016	Posible vínculo entre la infección por el virus del Zika y la microcefalia — Brasil, 2015²⁰	Madre	Entre los primeros 35 casos de microcefalia informados al registro, el 74 % de las madres informó haber tenido una erupción durante el embarazo, el 71 % de los niños presentó microcefalia grave (superior a tres desviaciones estándar por debajo de la media), aproximadamente la mitad padecía al menos una anomalía neurológica y, de los 27 niños que se sometieron a ecografías cerebrales, todos presentaban anomalías. Se está analizando el líquido cefalorraquídeo de todos los niños para detectar la presencia del virus del Zika; los resultados aún no están disponibles. Este aumento de los casos de microcefalia asociados con lesiones cerebrales que suelen observarse en las infecciones congénitas en las áreas afectadas por el virus del Zika sugiere la posibilidad de que exista un vínculo.
Jason A. Tetro	Estudio de casos y controles	2015	Microcefalia la infección y el virus Zika²¹	Recien Nacidos	En el estado de Pernambuco, Brasil, donde el riesgo era más alto, durante los 4 meses de la epidemia del 2% de todos los recién nacidos fueron notificados como los presuntos casos de microcefalia, no sólo los nacidos de mujeres que se sabe han sido infectadas. 4 La mitad de los casos sospechosos se confirmaron por la presencia de cationes calci fi, otras anomalías cerebrales, o ambas cosas. Cómo interpretar los datos ha sido objeto de debate. ²² Las imágenes de ultrasonido estaban disponibles para 42 mujeres, de las cuales 12 (29%) mostraron anomalías en el rango de edades gestacionales en la infección. Nueve mujeres tenían erupción y la viremia en el primer trimestre, y microcefalia fue detectado por ecografía en dos de ellas, lo que corresponde al 22% de riesgo de microcefalia después de la infección sintomática Zika en el primer trimestre. ²³
Thália Velho Barreto de Araújo	Estudio de casos y controles	2016	Zika.- Un estudio de casos de microcefalia y	Recien Nacidos	Un total de 24 de 30 (80 por ciento) de las madres de niños con microcefalia tenían infección por el virus Zika, en comparación con 39 de 61 (64 por ciento) las madres de los controles. Un total de 13 de 32 casos (41 por ciento) dieron positivo para la infección por el virus Zika en la sangre o muestras de líquido cefalorraquídeo y ninguno de los 62 controles dio positivo para la infección por el virus Zika en muestras de sangre.

¹⁶ Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades. La evaluación rápida del riesgo: epidemia del virus Zika en las Américas: asociación potencial con microcefalia y el síndrome de Guillain-Barré - el 10 de diciembre de 2015. Estocolmo: ECDC; 2015. © Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades, Estocolmo, 2015

¹⁸ Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades. Microcefalia en Brasil que pudiera estar vinculada a la epidemia del virus Zika [Internet]. Estocolmo: ECDC; 2015 [citado el 25 de Nov 2015]. Disponible de: http://ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-d32b960-af70113dbb90&ID=1407

¹⁹ Jernej mlakar, Misa korva, Nataša tul, Mara popovic, Mateja poljšak-prijatelj. Virus Asociado con microcefalia Zika. The new england journal of medicine. 2016;374(10): 952 - 958.

²⁰ Lavinia Schuler-Faccini, ; Erlane M. Ribeiro, ; Ian M.L. Feitosa, ; Dafne D.G. Horovitz, ; Denise P. Cavalcanti, ; André Pessoa; Maria Juliana R. Doriqi, ; Joao Monteiro de Pina Neto, ; Hector Y.C. Wanderley, ; Mirlene Cernach, PhD10; Antonette S. El-Husny, PhD; Marcos V.S. Pone,; Cassio L.C. Seroa, MD; Maria Teresa V. Sanseverino, PhD; Brazilian Medical Genetics Society–Zika Embryopathy Task Force. Posible vínculo entre la infección por el virus del Zika y la microcefalia Brasil, 2015. Centers for Disease Control and Prevention

			controles confirma la causalidad del virus²⁴		Además, sólo siete de los 27 casos con microcefalia que tenían un escáner cerebral presentaban anomalías en el cerebro, lo que sugiere que el síndrome del virus Zika congénito puede estar presente en los recién nacidos con microcefalia y sin anomalías cerebrales. La presencia de anticuerpos contra el virus Zika en el líquido cefalorraquídeo indica infección en el sistema nervioso del recién nacido, pero curiosamente no todos los casos de microcefalia tenían anomalías cerebrales.
Simon Cauchemez,	Estudio de casos y controles	2016	Asociación entre el virus Zika y microcefalia en la Polinesia Francesa, 2013-15: un estudio retrospectivo²⁵	Recién Nacidos	Con la infección de la madre con el virus Zika durante el primer trimestre del embarazo, se estima que el riesgo de microcefalia fue de aproximadamente 1%. Este riesgo parece baja en comparación con la de otras infecciones virales asociadas a defectos de nacimiento. Por ejemplo, 13% de las infecciones por citomegalovirus primarias en el embarazo como resultado la enfermedad congénita sintomática en los recién nacidos, 33 el riesgo de síndrome de rubéola congénita varía del 38% al 100% si las madres están infectadas en el primer trimestre del embarazo, 34 y los resultados fetales adversos a nivel mundial se observan en el 10% de las mujeres embarazadas infectadas por el parvovirus B19.
Lindsey R. Baden	Estudio de casos y controles	2016	Virus Zika y microcefalia²⁶	Recién Nacidos	Los resultados de Zika ARN del virus en el líquido amniótico los fetos con microcefalia 40 ,52, 54 y en el tejido cerebral de fetos y recién nacidos con microcefalia, 55,94,95 así como las altas tasas de microcefalia entre los bebés nacidos de madres con antecedente comprobado virus Zika aguda infección por, 69 proporcionar una fuerte evidencia de la vinculación de las microcefalia a la infección por el virus Zika materna. El momento en que el virus Zika y epidemias microcefalia en Brasil 96,97 y la Polinesia Francesa indican que el mayor riesgo de microcefalia se encuentra en el primer trimestre. En informes de casos de microcefalia, documentado infección materna virus Zika la mayoría de las veces se produjo entre los 7 y 13 semanas de gestación, pero en algunos casos se le ocurrió tan tarde como a las 18 semanas de gestación.
Guilherme Calvet	Estudio de casos y controles	2016	La detección y la secuenciación del virus Zika de líquido amniótico de los fetos con microcefalia en Brasil: un estudio de caso²⁷	Mujer Embarazada	Se detectó el genoma del virus Zika en el líquido amniótico de mujeres embarazadas. El virus no se ha detectado en la orina o suero. Después de la secuenciación del genoma completo del virus Zika brasileña aislado del paciente 1, los análisis filogenéticos mostraron que los virus comparte 97-100% de su identidad genómica con linajes aislados durante un brote en la Polinesia Francesa en 2013, y que en ambos sobre y NS5 regiones genómicas, se agruparon con secuencias de Norte y del Sur, el sudeste de Asia y el Pacífico.

²⁴ Thália velho barreto de Araújo. Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil, January to May, 2016: preliminary report of a case-control study. The Lancet. 2016;16(12): 1356–1363.

²⁵ Simon cauchemez, Marianne besnard, Priscillia bompard, Timothée dub, Dominique eyrolle-guignot. Asociación entre el virus Zika y microcefalia en la Polinesia Francesa, 2013-15: un estudio retrospectivo. The Lancet. 2016;387(21): 2125-2132.

²⁶ Eric J. Rubin, Michael F. Greene, and Lindsey R. Baden, . Virus Zika y microcefalia. The New England Journal of Medicine. 2016

²⁷ Guilherme calvet, Renato s aguiar, Adriana so melo, Ivano de filippis, Simone un sampaio. La detección y la secuenciación del virus Zika de líquido amniótico de los fetos con microcefalia en Brasil: un estudio de caso. The Lancet. 2016;653(60): 653-660.

3. DISCUSIÓN

El constante aumento en la cantidad de niños nacidos con microcefalia asociado con el daño cerebral, el cual tiende a observarse en las infecciones congénitas en una región donde recientemente ha ocurrido un brote de un nuevo virus en circulación, sugiere la posibilidad de que exista un vínculo entre esta malformación y el virus del Zika. Con el tiempo se ha reconocido la relación entre infecciones maternas y anomalías congénitas, en especial, cuando la infección ocurre durante las primeras 12 semanas del embarazo.

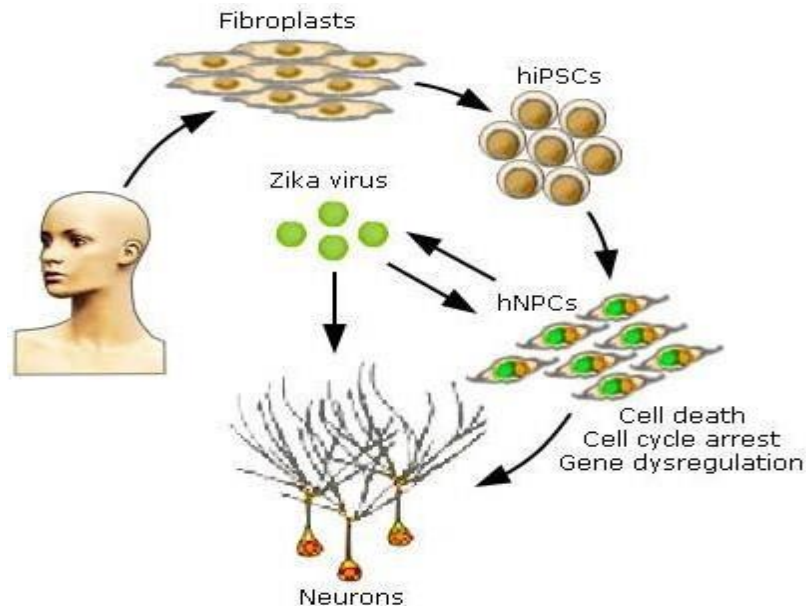
A comienzos de 2015, se identificó un brote del virus del Zika en el noreste de Brasil, una zona donde también circulaba el virus del dengue. Durante el mes de septiembre, comenzaron a salir a la luz una serie de informes que sugerían un aumento en la cantidad de niños nacidos con microcefalia en las áreas afectadas por el virus del Zika, y se identificó el ARN del virus del Zika en el líquido amniótico de dos mujeres cuyos fetos padecían microcefalia, conforme a los hallazgos realizados por medio de ecografías hechas antes del parto.²⁰

En diciembre, la Organización Panamericana de la Salud, informó la identificación del ARN del virus del Zika por medio de una prueba de transcripción reversa de reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR, por sus siglas en inglés) en muestras de líquido amniótico de dos mujeres embarazadas: por medio de una ecografía previa al parto se descubrió que los fetos tenían microcefalia. También confirmó la presencia del ARN del virus del Zika en diversos tejidos temporales, incluido el cerebro, de un niño con microcefalia que murió en el período neonatal inmediato.¹⁹

Aún no está claro cuáles son las células diana directas del virus Zika en el feto humano en desarrollo. Estudios realizados muestran 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 Zika.²⁷

Figura 1. Esquema de la posible transmisión del virus Zika a las células nerviosas corticales



Fuente: Ávila GG, Bécquer PL, Fariñas AL. Zika. El mundo en picada. Periódico Granma.

Una secuencia del genoma ZIKV completa (10.808 nucleótidos) se recuperó a partir de tejido cerebral. El análisis filogenético mostró la mayor identidad (99,7%) con la cepa ZIKV aislada de un paciente desde Polinesia Francesa en 2013 (KJ776791) y ZIKV detectado en Sao Paulo, Brasil, en 2015 (KU321639), seguido de una cepa aislada en Camboya en 2010 (JN860885, con la identidad del 98,3%) y con una cepa del brote en Micronesia en 2007 (EU545988, con el 98% de identidad). En la poliproteína ZIKV, se detectaron 23 polimorfismos en comparación con la cepa de Micronesia y 5 polimorfismos en comparación con la cepa de la Polinesia Francesa; tres cambios de aminoácidos se encontraron en la región NS1 (K940E, T1027A y M1143V), uno en el región NS4B (T2509I), y uno en la región metiltransferasa FtsJ similar (M2634V).

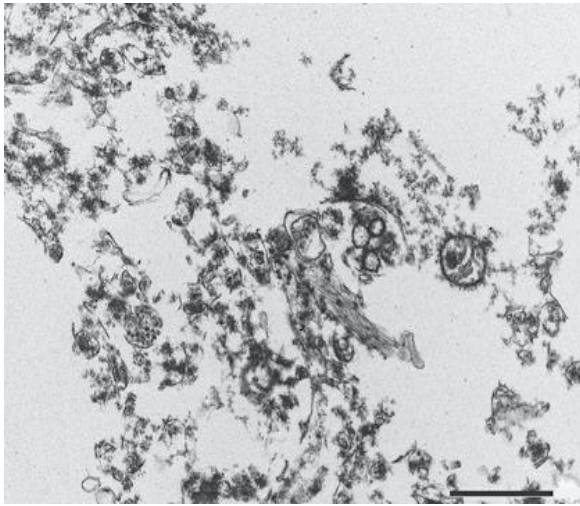


IMAGEN A

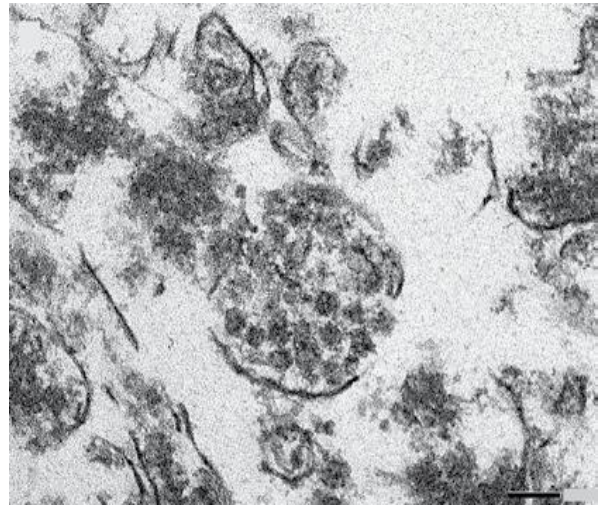


IMAGEN B

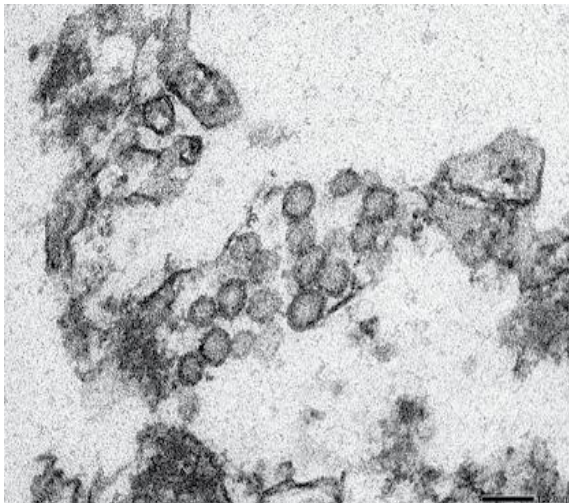


IMAGEN C

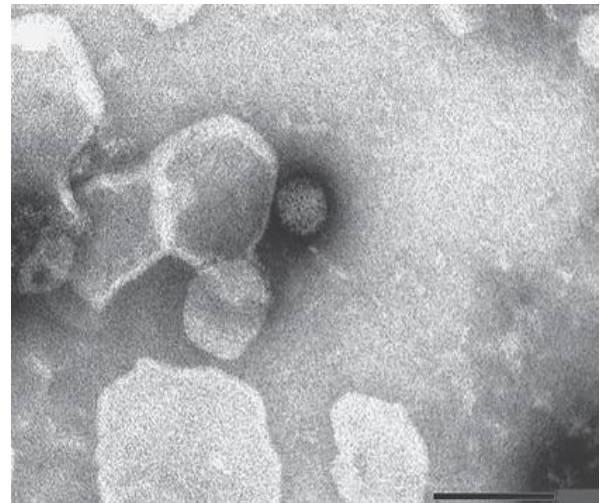


IMAGEN D

Fuente: Jernej mlakar. Virus Asociado con microcefalia Zika. The New England Journal Of Medicine. 2016; 374(10): 952 - 958

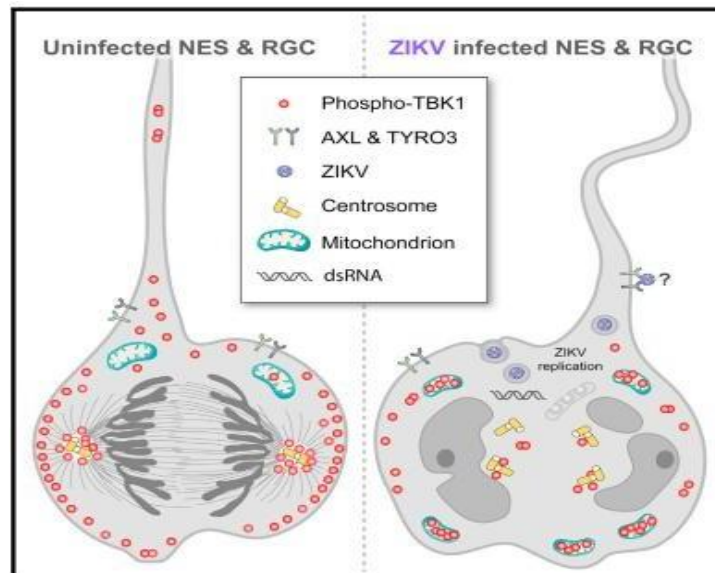
La imagen A muestra una célula cerebral dañada con un grupo de viriones densas ubicadas en el retículo endoplásmico interrumpido. También se observan restos de membranas derivadas de diferentes compartimentos celulares y estructuras filamentosas. Una vista ampliada del área de caja con viriones claramente visibles (flechas) se muestra en la imagen B. En la imagen C, se muestra un grupo de estructuras envueltas con un interior luminoso, es de suponer que indica la replicación viral (flecha). Por último la imagen D muestra una partícula viral teñido negativamente con características morfológicas consistentes con las de los virus Flaviviridae (flecha).¹⁹

Este caso demuestra lesión cerebral fetal grave asociada con la infección Zika con la transmisión vertical. Recientemente, Zika se encontró en el líquido amniótico de dos fetos que se estableció que tenían microcefalia, que era consistente con la *transmisión* intrauterina del virus.^{14, 26, 27} 10 los casos descritos son similares al caso que aquí se presenta y se caracterizaron por severamente afectada SNC y retraso del crecimiento intrauterino bruto. Calcificaciones en la placenta y una baja relación peso-fetal de la placenta, que se observa en este caso, indicar daño potencial a la placenta por el virus.

La presencia de calcificaciones es sugerente de una infección intrauterina, sin embargo, el daño grave del cerebelo, tronco cerebral y tálamo raramente se asocia a una infección congénita.²⁵

Con relación a la causa por la cual el Zika ocasiona Microcefalia en algunos hijos de madres gestantes infectadas con el virus, es que durante el embarazo se ocasiona una desviación de la proteína clave en la división celular neural del feto en desarrollo la cual es la TBK1, que tiene como principal función organizar la división celular de la mitocondria, donde contribuye a iniciar la respuesta inmune. Al faltar esta proteína en la división celular, las células mueren en lugar de formar nuevas células cerebrales, lo que resulta en microcefalia.²⁸

Figura 2. Comparación de célula Neo cortical con y sin el virus Zika



Fuente: Onorati, Li, Liu, Horvath, Lindenbach, Sestan. Zika Virus Disrupts Phospho-TBK1 Localization and Mitosis in Human Neuroepithelial Stem Cells and Radial Glia. Revista Cell Reports.

La falta de casos previos de infección fetal por virus Zika puede explicarse por falta de notificación, adquisición precoz de inmunidad materna en áreas endémicas o la rareza de la enfermedad, hasta ahora. Se han reportado cambios genómicos en el virus, por lo que debe considerarse la posibilidad de una cepa nueva y más virulenta. Hasta que haya un mayor número de casos diagnosticados con confirmación histopatológica, no puede descartarse la posibilidad de otras etiologías.

Como en otras infecciones intrauterinas, es posible que el reporte de casos de microcefalia represente sólo a los niños más afectados y que existan RN con enfermedad menos grave o con compromiso de otros órganos no diagnosticados aún.

4. CONCLUSIONES

La realización de esta investigación fue de mucha ayuda para el grupo de estudiantes de la especialización, puesto que este tipo de revisiones, aunque el autor no realice una búsqueda en todas las bases de datos disponibles. Igualmente este proceso de revisión permitió demostrar el conocimiento de todo el proceso y la competencia técnica en las etapas que lo componen.

Cabe agregar que la presente investigación cumplió con uno de los objetivos que tiene un estudio epidemiológico en la identificación de los determinantes de las enfermedades donde se busca establecer la relación entre determinantes en este caso el virus del Zika y condiciones relacionadas con la salud, permitiendo distinguir los factores que pueden producir cambios en las condiciones de salud, siendo este factor como lo es el virus del Zika el factor que tiene una relación causal directa con problemas de salud como lo es la Microcefalia.

Desde nuestro punto de vista entendemos que la distribución, la frecuencia y la incidencia de un brote epidemiológico en determinado lugar y periodo de tiempo están estrechamente relacionadas con la capacidad de dar respuesta ante un agente causal de la epidemiología hospitalaria. A si como la inhibición de la propagación del mismo en relación con los ministerios de salud sin dejar a un lado al individuo como uno de los protagonistas primordiales. La interacción adecuada y a tiempo de cada uno de estos elementos nos permite crear una barrera ante múltiples agentes invasores. Creemos que hacia allá es que nos conduce la epidemiología hospitalaria.

Con relación al objetivo de estudio el cual fue determinar la asociación del virus del Zika con el desarrollo de la Microcefalia, se logra concluir que si existe asociación ya que una alta proporción de madres de recién nacidos con y sin microcefalia habían sido infectadas con el virus Zika, lo que refleja la rápida propagación de la infección Zika. Sin embargo, cuando se compara la infección por virus Zika confirmada en el laboratorio en los recién nacidos con y sin microcefalia, se evidencia que alrededor de la mitad de los casos con microcefalia tenía virus Zika confirmado en el laboratorio en comparación con ninguno de los controles sanos.

Igualmente la presencia de anticuerpos contra el virus Zika en el líquido cefalorraquídeo indica infección en el sistema nervioso del recién nacido, pero curiosamente no todos los casos de microcefalia tenían anomalías cerebrales.

Por último, la detección de la presencia del virus Zika o anticuerpos en la sangre y el líquido cefalorraquídeo es el único método actual para probar el virus Zika en los recién nacidos, pero la fiabilidad de este método, especialmente cuando se producen las infecciones al principio del embarazo, no se entiende completamente.

5. RECOMENDACIONES

Se recomienda que la infección por virus Zika deba ser considerada como un agente causal posible en casos de microcefalia, especialmente durante los brotes de virus Zika en regiones endémicas.

Realizar toma de muestras en sangre a mujeres que han presentado infección por virus Zika en un embarazo anterior, para descartar la presencia del virus antes de iniciar una nueva gestación.

Recomendar a las EPS realizar demanda inducida a las madres gestantes, antes de las doce semanas de gestación de zonas endémicas. Para hacer seguimiento a posibles casos de Zika que conllevan a la incidencia de microcefalia

Seguimiento a mujeres gestantes que consulten por posible exposición a cualquier síntoma sospechoso de zika, indicar medidas preventivas durante sus controles prenatales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud [Actualizada 2 de Marzo de 2016; consultado 14 de Febrero de 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/microcephaly/es/>
2. Marinho F, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Brasília-DF, Brasil. Microcefalia en Brasil: prevalencia y caracterización de casos a partir del Sistema de Informaciones sobre Nacidos Vivos (Sinasc), 2000-2015. Revista Epidemiol. Serv. Saude, 2016, Ahead of Print
3. World Health Organization. Birth defects surveillance: a manual for programme managers. Geneva: World Health Organization; 2014.
4. Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas. Microcefalia no ECLAMC e no Brasil [Internet]. Buenos Aires: Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas; 2015 [citado 2016 Jul 12]. Disponível em: <http://www.eclamc.org/descargas/1. Microcefalia no ECLAMC e no Brasil.docx>
5. Kinsman SL, Johnston MV. Congenital anomalies of the central nervous system. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016:chap 591
6. Organización Mundial de la Salud [Actualizada Septiembre de 2016; consultado 16 de Febrero de 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/zika/es/>
7. Organización Mundial de la Salud [Septiembre de 2016; consultado 1 de Marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/zika/es/Medline Plus> [Página actualizada 27 febrero 2017; Tema revisado 25 julio 2016, Consultado 1 de Marzo de 2017]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/zikavirus.html>
8. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Circular Externa 1000-0004, Enero 12 de 2016.

9. Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud. Alerta Epidemiológica Síndrome neurológico, anomalías congénitas e infección por virus Zika. Implicaciones para la salud pública en las Américas. 1 de diciembre de 2015.
10. Fatima marinho, Valdelaine etelvina miranda de aráujo, Denise lopes porto, Helena luna ferreira, Marta roberta santana coelho. Microcefalia en Brasil: prevalencia y caracterización de casos a partir del Sistema de Informaciones sobre Nacidos Vivos (Sinasc), 2000-2015. Epidemiol Serv Saude. 2015; 1(105123/S1679-49742016000400004): 2 - 3 - 5 - 8 - 9.
11. Oliveira WK, Cortez-Escalante J, Oliveira WTGH, Carmo GMI, Henriques CMP, Coelho GE, et al. Increase in reported prevalence of microcephaly in infants born to women living in areas with confirmed Zika Virus transmission during the first trimester of pregnancy: Brazil, 2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016 Mar;65(9):242-7
12. Faria NR, Azevedo RSS, Kraemer MUG, Souza R, Cunha MS, Hill SC, et al. Zika virus in the Americas: early epidemiological and genetic findings. Science 2016 Mar;352 (6283):345–9.
13. Oliveira a, Malinger g, Ximenes r, Szejnfeld p, Alves s. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg?. Rev Chilena Infectol. 2016;1(1): 96.
14. Ministério da Saúde (Brasil). Microcefalia - Ministerio de Salud Divulga Boletim epidemiológico [Internet]. Brasilia: Ministério da Saúde; 2015 [Actualizado 17 de 2015 Nov; 2015 17 de Nov citado]. Disponible de: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/20805-ministerio-dasaudedivulga-boletim-epidemiologico>
15. Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades. La evaluación rápida del riesgo: epidemia del virus Zika en las Américas: asociación potencial con microcefalia y el síndrome de Guillain-Barré - el 10 de diciembre de 2015. Estocolmo: ECDC; 2015. © Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades, Estocolmo, 2015

16. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Oficina Regional para las Américas. Alerta Epidemiológica: Síndrome neurológico, malformaciones congénitas, y la infección por el virus Zika. Implicaciones para la salud pública en las Américas [Internet]. Washington: Organización Mundial de la Salud; 2015 [Actualizado 2015 1 de Dic; citado 2015 Dic 1]. Disponible de: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&Itemid=&gid=32405&lang= línea.

17. Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades. Microcefalia en Brasil que pudiera estar vinculada a la epidemia del virus Zika [Internet]. Estocolmo: ECDC; 2015 [citado el 25 de Nov 2015]. Disponible de: http://ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-d32b960-af70113dbb90&ID=1407

18. Jernej Mlakar, Misa korva, Nataša tul, Mara popovic, Mateja poljšak-prijatelj. Virus Asociado con microcefalia Zika. The new england journal of medicine. 2016;374(10): 952 - 958.

19. Lavinia Schuler-Faccini, ; Erlane M. Ribeiro, ; Ian M.L. Feitosa, ; Dafne D.G. Horovitz, ; Denise P. Cavalcanti, ; André Pessoa; Maria Juliana R. Doriqi, ; Joao Ivanildo Neri, ; Joao Monteiro de Pina Neto, ; Hector Y.C. Wanderley, ; Mirlene Cernach,; Antonette S. El-Husny, PhD; Marcos V.S. Pone,; Cassio L.C. Serao, MD; Maria Teresa V. Sanseverino, Brazilian Medical Genetics Society– Zika Embryopathy Task Force. Posible vínculo entre la infección por el virus del Zika y la microcefalia Brasil, 2015. Centers for Disease Control and Prevention

20. Laura c rodrigues. Microcephaly and Zika virus infection. The Lancet. 2016;387 (10033): 2070–2072.

21. Victora CG, Schuler-L Faccini, Matijasevich A, E Ribeiro, Pessoa A, Barros FC Microcefalia en Brasil: cómo interpretar los números reportados? Lanceta de 2016; 387: 621-24.

22. Brasil P, Pereira JP Jr, Gabaglia CR, et al. infección por el virus Zika en embarazada las mujeres en el informe de Río de Janeiro-preliminar. N Engl J Med de 2016; publicado en línea el 4 de marzo DOI: 10.1056 / NEJMoa1602412.

23. Thália velho barreto de araújo. Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil, January to May, 2016: preliminary report of a case-control study. *The Lancet*. 2016;16 (12): 1356–1363.
24. Simon cauchemez, Marianne besnard, Priscillia bompard, Timothée dub, Dominique eyrolle-guignot. Asociación entre el virus Zika y microcefalia en la Polinesia Francesa, 2013-15: un estudio retrospectivo. *The Lancet*. 2016;387(21): 2125-2132.
25. Eric J. Rubin, Michael F. Greene, and Lindsey R. Baden, Virus Zika y microcefalia. *The New England Journal of Medicine*. 2016
26. Guilherme calvet, Renato s aguiar, Adriana so melo, Ivano de filippis, Simone un sampaio. La detección y la secuenciación del virus Zika de líquido amniótico de los fetos con microcefalia en Brasil: un estudio de caso. *The Lancet*. 2016;653(60): 653-660.
27. Tang H. *Cell Stem Cell*. Published. Revisado el 4 de Marzo de 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>.
28. Onorati, Li, Liu, Horvath, Lindenbach, Sestan. Zika Virus Disrupts Phospho-TBK1 Localization and Mitosis in Human Neuroepithelial Stem Cells and Radial Glia. *Revista Cell Reports*. 2016