



# Revista Médica de Trujillo

Publicación oficial de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo - Perú

## Artículo de Revisión

### Transmisión sanguínea de secuencias homólogas del ZIKV a gestantes del primer trimestre como una causa de microcefalia fetal

Transmission of homologous sequences of the ZIKV to first trimester pregnant women as a cause of fetal microcephaly

Fabrizio García Gutierrez<sup>1a</sup>, Angie Gálvez Ocaña<sup>1a</sup>, Libertad Espiritu Martínez<sup>1a</sup>, Josué Eustaquio Cosme<sup>1a</sup>, Lesli García Floriano<sup>1a</sup>, Jorge Florián Basilio<sup>1a</sup>, José García Moreno<sup>1a</sup>, Yuliset Díaz Cubas<sup>1a</sup>, José Gutiérrez Bustamante<sup>1b</sup>

1. Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo a. Estudiante de Medicina b. Especialista en Biología Molecular y Genética.

Citar como: García-Gutierrez F, Gálvez-Ocaña A, Espiritu-Martínez L et al. Transmisión sanguínea de secuencias homólogas del ZIKV a gestantes del primer trimestre como una causa de microcefalia fetal. Rev méd Trujillo 2018;13(1):41-51

Correspondencia: Fabrizio Martin  
García Gutiérrez

Dirección: Avenida Víctor Larco  
Herrera 622 Urb. Vista Alegre  
Código Postal: 13007

Correo Electrónico:  
leo26077\_2@hotmail.com Teléfono:  
963330344

Recibido el 15/11/17

Aceptado el 17/12/18

#### RESUMEN

El virus Zika (ZIKV) es un flavivirus del que se han registrado brotes de enfermedad en varias partes del mundo. En febrero de 2016, Brasil notificó una asociación entre la infección por el virus Zika y la microcefalia, cuya principal característica es la reducción del tamaño de la bóveda craneal, declarándose así dicha infección como emergencia de salud pública de carácter internacional. Se tiene como objetivo explicar el mecanismo por el cual la transmisión sanguínea de secuencias homólogas del ZIKV altera los genes comprometidos en el desarrollo del tubo neural causando microcefalia en el embrión. El ZIKV se contagia a través de la picadura del zancudo perteneciente al género *Aedes* y puede llegar a propagarse por transmisión sexual. El virus infecta las células de Hofbauer y atraviesa la barrera placentaria; posteriormente llega a las células progenitoras neurales donde su material genético es liberado en el citoplasma y transcrito de forma inversa a ADN. La cadena formada se caracteriza por la presencia de secuencias RARE que se insertarían en las regiones promotoras de los genes dependientes de RARE en el ADN del huésped, interrumpiendo el ciclo normal del ácido retinoico. La consecuencia a esto es una alteración en el orden de la expresión de genes implicados en el desarrollo neuronal que desencadena apoptosis en las células progenitoras neurales; considerándose a esta muerte celular la causa principal de la microcefalia. PALABRAS CLAVE: Virus Zika, microcefalia, células de Hofbauer, células progenitoras neurales, secuencias RARE, Ácido retinoico.

#### SUMMARY

The Zika virus (ZIKV) is a flavivirus of which disease outbreaks have been reported in various parts of the world. In February 2016, Brazil reported an association between the infection with the Zika virus and microcephaly, whose main characteristic is the reduction of the cranial vault size, declaring such infection as an emergency of international public health. The objective is to explain the mechanism by which the blood transmission of homologous sequences of the ZIKV alters the genes involved in the development of the neural tube causing microcephaly in the embryo. ZIKV is spread through the bite of the mosquito belonging to the genus *Aedes* and may become spread by sexual transmission. The virus infects Hofbauer cells and crosses the placental barrier; later it reaches the neural progenitor cells where their genetic material is released in the cytoplasm and transcribed inversely to DNA. The chain formed is characterized by the presence of RARE sequences that would be inserted in the promoter regions of genes dependent on RARE in the DNA of the host, interrupting the normal cycle of retinoic acid. The consequence to this is an alteration in the order of gene expression involved in neural development that triggers apoptosis in neural progenitor cells; considering this cellular death the main cause of microcephaly.

KEY WORDS: Zika virus, microcephaly, Hofbauer cells, neural progenitor cells, rare sequences, retinoic acid

## INTRODUCCIÓN

El virus del Zika (ZIKV) fue aislado por primera vez en 1947 en Uganda a partir de un mono de la especie *Macacus rhesus*. En 1954 se reportó el primer caso sintomático en humanos. En la década de los 70, en Nigeria, fue aislado en niños de uno y tres años, quienes padecían fiebre, cefalea y malestar general, que hasta aquel momento, eran síntomas característicos de una enfermedad tropical común<sup>1</sup>.

En el 2013 se presentó en la Polinesia Francesa, llegando a reportar el más alto brote de Zika hasta aquel momento (343 fueron confirmados en laboratorio y 8 de ellos presentaron microcefalia)<sup>2</sup>.

La OMS en febrero de 2016 declaró a la epidemia por ZIKV una emergencia de salud pública de carácter internacional, debido a su extensión a otros países latinoamericanos y al aumento del número de casos de microcefalia y síndrome de Guillain-Barré (SGB) detectados<sup>3</sup>. Sin embargo a la actualidad por declaración de la misma organización dejó de ser catalogada de esa manera.

Numerosos estudios han surgido proponiendo distintos modelos teórico-experimentales acerca de cómo el ZIKV desencadenaría los cuadros de microcefalia, la cual tiene como principal característica la reducción del tamaño de la bóveda craneal y el encéfalo además de presentar un retraso mental a causa de su desarrollo insuficiente.

El presente estudio de investigación muestra la alarmante situación que se vive frente ante esta epidemia en países de entre los cuales se encuentra Perú, destacando a la vez el arduo trabajo de la comunidad científica en tratar de comprender dicha patología, a fin de poder

responder con las medidas sanitarias más adecuadas.

El primer caso importado a nuestro país se presentó un 20 de enero de 2016: paciente varón procedente de Venezuela que inició la enfermedad al llegar al país. El primer caso autóctono fue reportado el 16 de abril del mismo año: una mujer del área de Lima contagiada por transmisión sexual. A la fecha se han reportado 127 en total, de los cuales 100 casos son autóctonos mientras 17 son importados<sup>4</sup>.

De toda la reciente información disponible sobre el ZIKV, se procura comenzar analizando cómo ha repercutido el virus en distintas comunidades en las que se ha presentado; posteriormente, describiremos y explicaremos uno de los mecanismos de afección a nivel embriológico, para concluir analizando el principal factor desencadenante: uno de los posibles mecanismos genéticos del ZIKV y su manera en la que afecta el desarrollo encefálico normal del embrión.

El objetivo de este artículo es explicar la manera en que la transmisión sanguínea de secuencias homólogas del ZIKV a gestantes del primer trimestre alteraría los genes comprometidos en el desarrollo del tubo neural, causando microcefalia en el embrión.

## DESARROLLO Y DISCUSIÓN:

### EPIDEMIOLOGÍA

El virus del Zika (ZIKV) es un virus ARN del género *Flavivirus*<sup>5</sup> del cual se han hallado dos cepas, la cepa africana y la cepa asiática<sup>6</sup>. Este virus fue aislado por primera vez en 1947 en la especie de mono *Macaco rhesus* del bosque Zika en Entebbe, Uganda. Posteriormente, el

virus se aislaría del mosquito *Aedes africanus* en el mismo bosque. En 1956 se confirmaría en el laboratorio la transmisión del virus del Zika por los mosquitos *A. aegypti* a monos y roedores de la zona<sup>7</sup>.

El primer caso sintomático en humanos se detectó en Nigeria en 1954, cuyos síntomas eran fiebre, cefalea y malestar general en niños de 1-3 años. En las décadas siguientes se detectaron varias docenas de casos esporádicos de infección por el virus del Zika en diversos países de África (Uganda, Tanzania, Sierra Leona, República Centroafricana, Egipto, Senegal y Nigeria)<sup>8</sup>. Llega al Asia donde el virus se detectó por primera vez en mosquitos *A. aegypti* en Malasia a finales de los años sesenta del siglo pasado.

En 2015, la Organización Mundial de la Salud (OMS) comunicó por primera vez la transmisión local del virus del Zika en el continente americano y se identificaron casos autóctonos en Brasil.<sup>9</sup> Después de Brasil, se extendió rápidamente a Colombia (octubre de 2015), Surinam (noviembre de 2015), Guatemala, México, Venezuela, Paraguay y Panamá.

En febrero de 2016, la OMS declaró la epidemia por virus del Zika como una emergencia de salud pública de carácter internacional, debido a la extensión a otros países latinoamericanos y al aumento del número de casos de microcefalia y síndrome de Guillain-Barré (SGB) detectados<sup>8</sup>.

### **Distribución del virus Zika en el Perú - Ministerio de salud**

El primer caso importado por virus Zika en el Perú reportado en la semana 4 de enero de 2016 en Lima, se trató de un hombre proveniente de

Venezuela. El primer caso autóctono de Zika se reportó también en una mujer durante la semana 6 del 2016 en Yurimaguas. Hasta el año 2016 se han confirmado 171 casos e infecciones autóctonas en el país, correspondiendo a 126 casos y 45 infecciones asintomáticas<sup>10</sup>.

## **VÍAS DE TRANSMISIÓN PRINCIPALES**

### **Transmisión vectorial**

El ZIKV se contagia a través de la picadura de un mosquito infectado del género *Aedes*<sup>11</sup> distribuidos en regiones tropicales, subtropicales y mediterráneas<sup>12</sup>. Es hasta ahora el principal tipo de transmisión expandido principalmente en países tropicales desde la primera vez que se confirmó su transmisión por este medio en 1956<sup>12</sup>. En un futuro, los principales brotes pueden ser asociados a esta vía debido a la amplia distribución de los vectores<sup>13</sup>.

En los hogares de las personas estos mosquitos desarrollan sus huevos en floreros, depósitos con agua estancada, o cualquier contenedor que no esté adecuadamente sellado<sup>13</sup>. Se alimentan de la sangre de varias aves y mamíferos (incluidos humanos). En el contagio hacia los transmisores, los virus son incubados por medio de la picadura dentro de la piel del nuevo huésped, replicándose en sus células dendríticas causando viremia de transmisión sanguínea<sup>12</sup>.

La naturaleza de los síntomas en los primeros casos registrados era asintomática y luego pasaron a ser bastante similares a los cuadros de las enfermedades tropicales comunes como el dengue<sup>14</sup>.

### **Transmisión sexual**

La transmisión sexual del ZIKV ha llegado a ser confirmada por el creciente número de casos

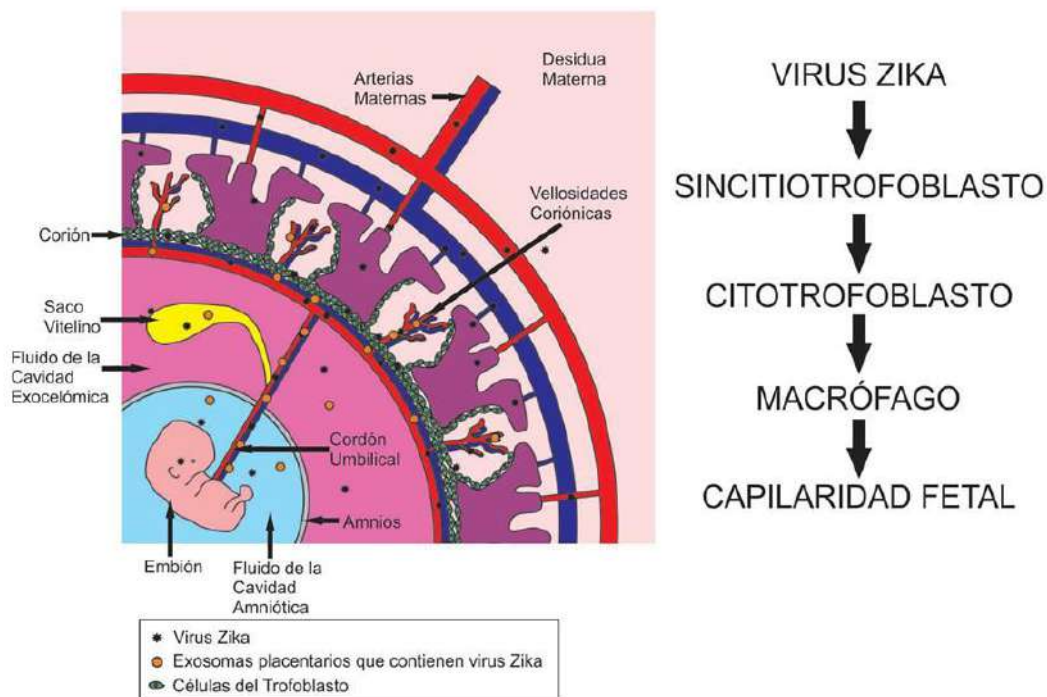
reportados confirmados<sup>15, 16</sup> además de constituir actualmente un importante medio de transmisión del virus<sup>17</sup> por permitir que la transmisión de este se mantenga aun cuando la transmisión vectorial esté limitada por factores temporales o geográficos.

Estudios más exhaustivos han identificado ARN viral en muestras de semen mediante técnicas de PCR - TI, notándose de manera peculiar lo persistente que puede ser el virus en el semen varias semanas después (62 días) , incluso si en la sangre ya daba resultados negativos. Además, pudo determinarse que la carga viral en el semen puede ser 100 000 veces superior a la presente en sangre<sup>14</sup>.

Ha llegado a ser reportada también la presencia del ARN en leche materna de féminas con infección confirmada, sin embargo, estos mostraban ausencia de capacidad replicativa, no hubo casos reportados de infección transmitida por lactancia materna<sup>14</sup>.

### Transmisión transplacentaria

Para que ZIKV pueda llegar al cerebro fetal y causar daños a órganos específicos debe atravesar la barrera materno-fetal, capa, ya que esta capa de células multinucleadas sirve como un filtro para evitar que factores deletéreos alcancen el feto<sup>18</sup>.



**Figura 1:** Transmisión transplacentaria<sup>19</sup>.

Si ZIKV es capaz de atravesar la barrera materno-fetal, influyendo en la integridad de la placenta, probablemente exista un tipo de célula dentro de las vellosidades placentarias que permita la infección<sup>18</sup>, provocando así resultados adversos en el embarazo que

incluyen anomalías cerebrales fetales como microcefalia.

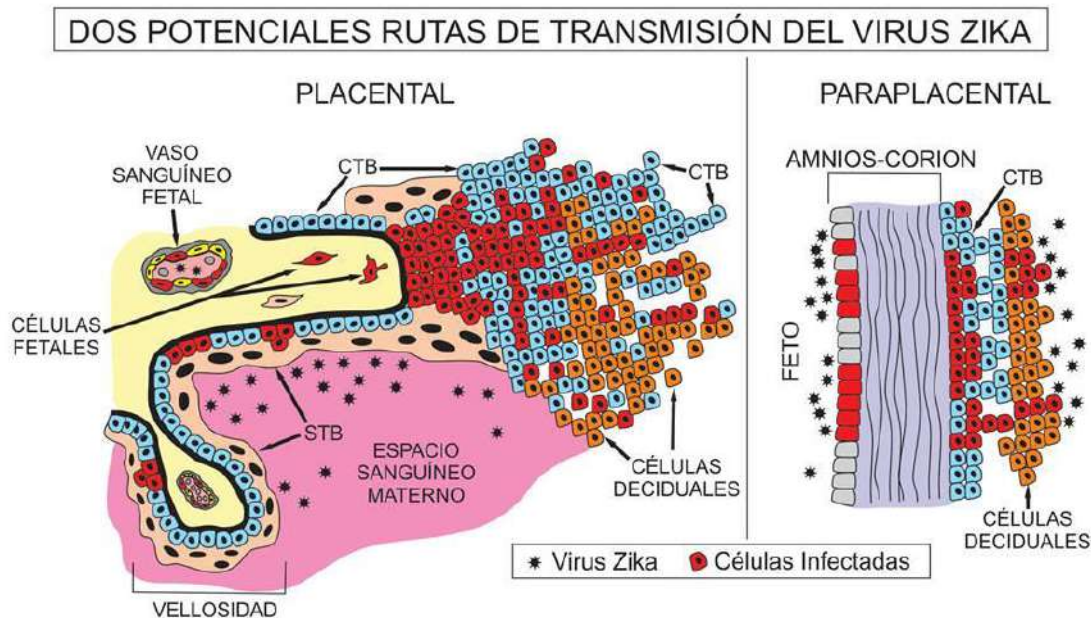
Los datos actuales demuestran que las células de Hofbauer (HC) primarias y sincitiotrofoblasto (citotrofoblastos



diferenciadas [CTBs]) aisladas de placentas a término son permisivas a la infección productiva por ZIKV<sup>20</sup>. Sin embargo, un estudio reciente informó que células sincitiotrofoblasticas primarias aisladas de placentas a término son resistentes a la infección por ZIKV a través de un mecanismo potencial que implica inmunidad antiviral tipo III mediada por IFN<sup>20</sup>.

**¿Cuáles serían los posibles mecanismos por los que ZIKV atraviesa la barrera placentaria e infecta los HC?**

Una explicación es que ZIKV puede infectar inicialmente trofoblastos, replicar y difundir a nivel local dentro de la placenta para involucrar a los HC que permiten mucho más la replicación de ZIKV que las CTBS. Debido a que las células de Hofbauer son permisivas a la infección por ZIKV, se les considera una célula diana clave en la dicha infección dentro de la placenta. Los HC de una madre embarazada, más susceptibles, pueden apoyar mayores niveles de replicación del virus y posterior propagación en el sistema nervioso fetal en desarrollo<sup>20</sup>.



**Figura 2.2:** Modelo de interfaz uterino-placentario que indica la infección por ZIKV de numerosos tipos de células y posibles vías de transmisión<sup>19</sup>.

Una hipótesis alternativa es que los anticuerpos de reacción cruzada se unen a ZIKV y discurren en el tráfico a través de la placenta gracias a un mecanismo mediado por el receptor neonatal Fc para infectar macrófagos placentarios. El hecho de que ZIKV cruce la placenta y replique en HC, las cuales serán liberadas probablemente, haría posible la difusión viral a través de la sangre del cordón umbilical con la posterior infección de las células progenitoras neurales<sup>20</sup>.

Es de destacar que se detectó el antígeno ZIKV dentro de las vellosidades coriónicas y no en la decidua materna. Sobre la base de estos resultados, no parece que los macrófagos deciduales son actores clave en la transmisión de ZIKV en la placenta<sup>21</sup>.

Las HC están programados para limitar la inflamación después de la infección del virus, un mecanismo que es consistente con el medio

ambiente inmune tolerante de la placenta y que apoyaría a la mayor infección de los HC en comparación con los macrófagos maternos. Una hipótesis alternativa es que la relativa escasez de células efectoras en la placenta, que mataría de otro modo macrófagos infectados (por ejemplo, las células T CD8 +), contribuye a un entorno permisivo para la infección y replicación de ZIKV en HC. En conjunto, los datos apoyan la noción de que las HC representan una célula diana clave dentro de la placenta<sup>20</sup>.

En un estudio reciente se encontró que las células trofoblásticas resistieron la infección de ZIKV independientemente de la cepa utilizada, ya que estas células no permitían la replicación del virus, a diferencia de los fibroblastos y HC que son permisivas para la replicación en cultivos aislados *in vitro* y con susceptibilidad *ex vivo* en el contexto de tejidos de la placenta respectivamente<sup>18</sup>.

El Zika virus después de atravesar la placenta infecta a las células progenitoras neurales, células con capacidad más limitada de autorrenovación, expansión y con potencialidad para diferenciarse a pocos tipos de células neurales, a veces unipotentes que serían progenitores neuronales y progenitores gliales es decir células comprometidas a diferenciarse sólo a neuronas o a glía respectivamente. Las células progenitoras neurales se transforman en neuroblastos bipolares, que posteriormente migran y adquieren multipolaridad, estos últimos cuando llegan a su localización final se transforman en neuronas maduras<sup>21</sup>.

## MECANISMO DEL ÁCIDO RETINOICO

El Ácido Retinoico (AR) es un morfógeno producido y secretado durante el desarrollo embrionario encargado de formar un gradiente de concentración que regula la expresión diferencial de genes de una manera dependiente de la concentración<sup>22</sup>.

### Regulación de genes de AR

AR actúa mediante el acoplamiento a los RAR, miembros de la superfamilia de receptores nucleares<sup>23</sup>. Existen tres tipos de RARs (RAR, RAR $\beta$  y RAR $\gamma$ ) que actúan en combinaciones heterodiméricas con receptores retinoides X (RXR, RXR $\beta$  y RXR $\gamma$ ). RXR se une a un estereoisómero, 9-cis-RA, los cuales no se detectan de forma endógena en embriones o tejidos adultos<sup>23</sup>; por lo tanto, se sugirió que RXRs actúan principalmente como proteínas de andamiaje para facilitar la unión del complejo RAR-RXR ADN<sup>23</sup>.

Entonces, en el núcleo los dímeros de RAR / RXR se unen a motivos de ADN conocidas como RARE. Los RARE constan de una repetición directa de una secuencia hexamérica 5'-(A / G) G (G / T) TCA-3' o del otro motivo 5'-(A / G) G (G / T) (G / T) (G / C) A-3', separados por 1, 2 o 5 pares de bases<sup>24</sup>. Los RAR / RXR pueden unirse a los RARE, incluso en ausencia de ligando, reclutando de este modo complejos de co-represores y manteniendo la represión del gen diana.

Cuando hay unión a ligando, un cambio en su conformación inicia la liberación de los co-represores y el reclutamiento del complejo co-activador. Estos inducen la remodelación de la cromatina, descompactandola y facilitando el ensamblaje del complejo de pre-iniciación de la transcripción.

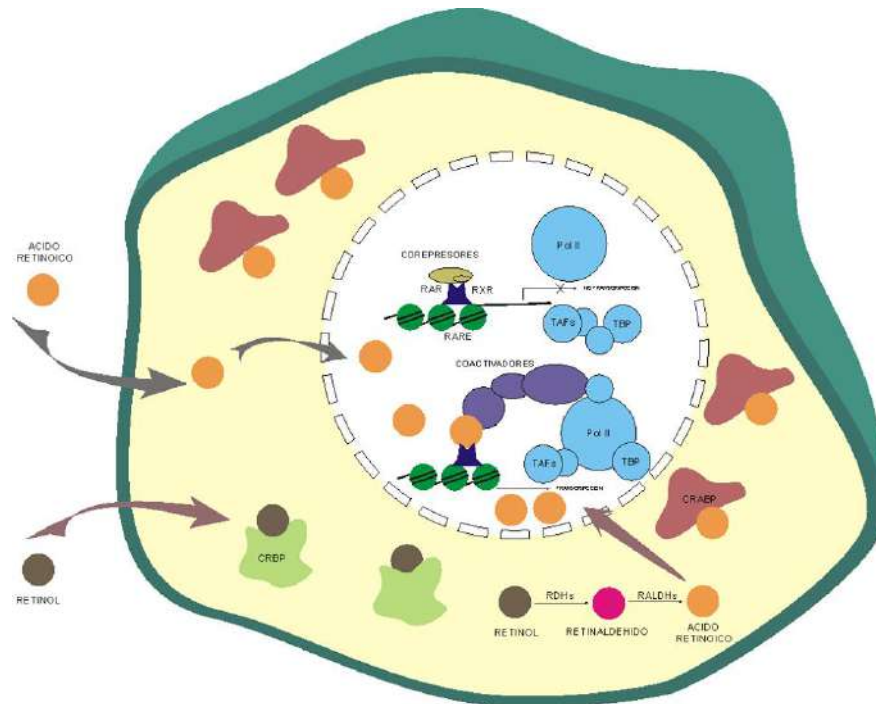


Figura 3.1: Resumen de la vía de señalización de RA<sup>22</sup>.

### Funciones del AR durante el desarrollo

#### Señalización de AR durante el desarrollo posterior del cerebro

Nuevos estudios señalan que la concentración de AR influye de manera directa en el desarrollo embrionario del cerebro posterior. El efecto que produce se relaciona con el patrón de desarrollo del cerebro posterior. Es decir, corresponde al Mesodermo Presomítico y a las Somitas que expresan *Raldh2* cerca de la parte posterior del cerebro caudal<sup>23</sup>.

#### Funciones del AR durante el desarrollo del cerebro anterior

Se ha sugerido que el AR, en combinación con otras moléculas, interviene en el desarrollo del Telencéfalo: con el SHH para impartir identidad ventral y con Wnts / FGFs para imponer un carácter dorsal<sup>23</sup>.

En la señalización del retinoide, Smith et al sugirió que podría ser una señal de regulación difusible en la neurogénesis de la corteza cerebral. El AR producido por las células meníngeas podría difundirse dentro del neuroepitelio, donde puede influir en la proliferación o diferenciación de las células progenitoras y/o en la migración radial a lo largo de las capas corticales.

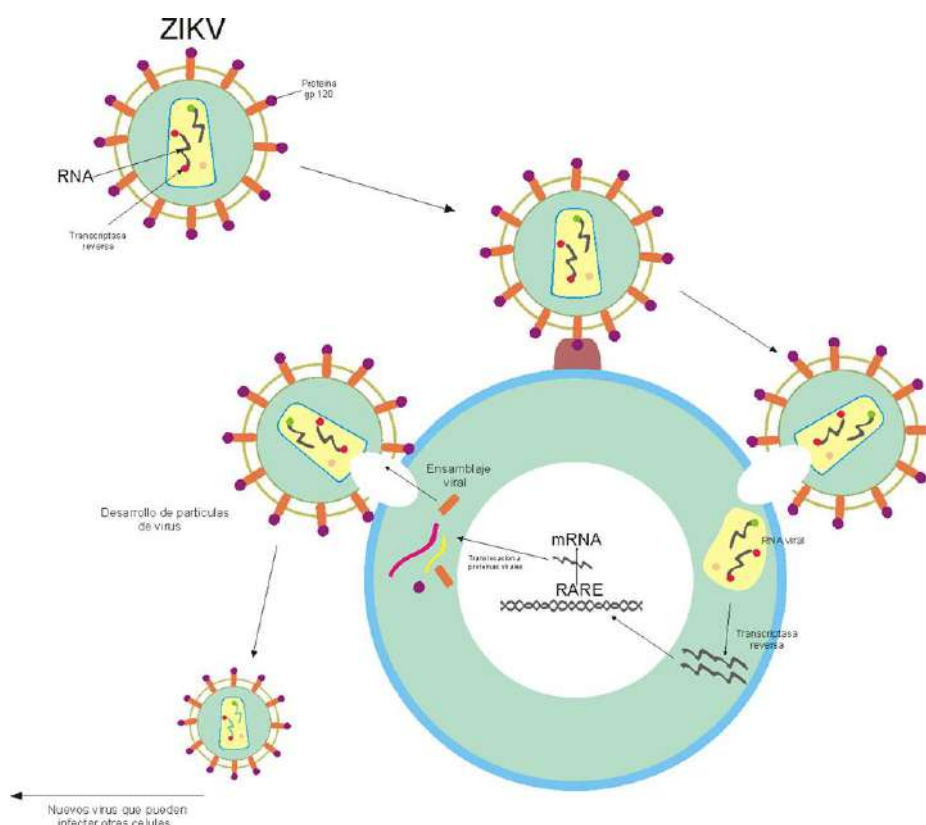
#### ALTERACIÓN DEL MECANISMO DE SEÑALIZACIÓN DEL AR

El evento inicial en la infección por el virus involucra la adhesión a receptores específicos de la superficie celular<sup>24</sup>; es decir, la infección del virus en la célula comienza con la unión de la glicoproteína E con un receptor de la membrana plasmática celular seguida de la penetración de la partícula viral, lo que conduce al desnudamiento y liberación del genoma viral en el citoplasma<sup>25</sup>.

Después de la infección de la célula huésped, los virus envueltos utilizan dos principales vías de penetración: por fusión directa entre la envoltura viral y la membrana plasmática, o por endocitosis<sup>26</sup>. Sin embargo, se cree que para una infección productiva, la entrada viral de los flavivirus se produciría por endocitosis mediada por receptor<sup>27</sup>. Finalmente, la adhesión del virus y la subsiguiente entrada sería impulsada por los cambios conformacionales en la proteína E.

Luego de que el material genético del virus Zika es liberado en el citoplasma, el ARN viral es transcrito de forma inversa, por la Transcriptasa Inversa, en una cadena de ADN

complementario (ADNc). Esta cadena de ADNc presenta múltiples secuencias de Receptores de Ácido Retinoico RARE (5' -AGGTCA-3')<sup>26</sup>. Estas secuencias de consenso RARE se insertarían en las regiones promotoras de los genes dependientes de RARE del ADN del huésped, interrumpiendo el ciclo normal del Ácido Retinoico (AR) y generando un cambio importante en la gradiente del AR. Este cambio va a alterar el orden de la expresión de genes implicados en el desarrollo neuronal, produciendo malformaciones congénitas típicas en el cuadro clínico de la enfermedad producida por el virus ZIKA, tales como la Microcefalia<sup>28</sup>.



**Figura 4.1:** Infección del virus a la célula progenitora neural<sup>29</sup>.

El AR cumple funciones en la proliferación, supervivencia, especificación de supervivencia y especificación neuronal del cerebro anterior y posterior en desarrollo. Si el mecanismo normal de señalización del AR es interrumpido,

causaría un aumento de muerte celular en el encéfalo; esto proporciona una posible evidencia de que el aumento de la apoptosis es un factor desencadenante de la microcefalia.



## Efectos de la desregulación del ácido retinoico

La presencia de microcefalia u otras malformaciones cerebrales en los fetos de las madres infectadas por ZIKV también depende del punto de tiempo de la infección fetal durante la formación del tubo neural, además del total de la carga viral<sup>30</sup>. En informes recientes de los casos con ZIKV-microcefalia, las embarazadas presentan características clínicas de la infección del ZIKV en la décima semana de gestación o más allá y se detectaron características microcefálicas en la ecografía después de la semana 20. Esto coincide con la desregulación de la señalización del AR en las etapas finales de desarrollo cuando las estructuras cerebrales dorsales y las estructuras cerebrales del cerebro posterior se encuentran todavía en desarrollo, y del giro cortical todavía en curso<sup>27</sup>. Unas interrupciones en esta etapa provocarían las características que se observan en ZIKV-microcefalia como se ha señalado anteriormente.

La señalización del AR es crucial en el desarrollo de las estructuras dorsal del cerebro, incluyendo el cerebelo y el tronco cerebral, las estructuras del cerebro anterior de la línea media del cerebro anterior y la corteza. Entonces, una desregulación podría causar las siguientes anomalías cerebrales fetales: Hipoplasia en el cerebelo y en el cerebro anterior como el lóbulo frontal, y la hipogiración de la corteza cerebral<sup>31</sup>.

## CONCLUSIONES

La transmisión vectorial a través del género *Aedes*, ampliamente distribuido a nivel mundial, ha sido un factor determinante en la propagación de la epidemia.

La transmisión sexual juega un rol importante al seguir contribuyendo a la propagación en las

zonas en las cuales el mosquito, por limitaciones climáticas, no puede llegar.

ZIKV atraviesa la barrera placentaria infectando inicialmente los trofoblastos, se replica y difunde a nivel local dentro de la placenta hasta involucrar también a las células de Hofbauer (HC) que a su vez permiten que el ZIKV se replique más eficientemente que las CTBS. Dichas células serían las dianas en la infección ZIKV dentro de la placenta; provocando resultados adversos en el embarazo dentro de los cuales se incluyen anomalías cerebrales fetales como microcefalia.

Se detalló el mecanismo a partir del cual las secuencias homólogas del ZIKV se transforman en ADN complementario, el cual contiene secuencias RARE que alteran la gradiente de Ácido Retinoico. Por consiguiente, se altera la expresión de los genes implicados en el desarrollo del tubo neural teniendo como consecuencia un desarrollo anormal del encéfalo del embrión desencadenando en Microcefalia.

Al insertarse las secuencias homologas del ZIKV en el ADN de las células del tubo neural, se producirá una alteración en la expresión de los genes implicados en el desarrollo del tubo neural ocasionando que haya una menor expresión de estos; posteriormente provocará muerte celular en las células progenitoras neurales disminuyendo así su población. La menor cantidad conlleva a una reducción en el tamaño del romboencéfalo y el telencéfalo ocasionando Microcefalia.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Popuche D, Santana S, Malca N. Epidemiología y complicaciones neurológicas de la infección por el virus del

- Zika: un nuevo virus neurotrófico emergente. *Revista de Neurología*. 2016; 62(7):317-28.
2. 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. *Lancet*. 2016; 387(10033):2125-32.
  3. World Health Organization. Who Zika Virus, Microcephaly and Guillain-Barré Syndrome Situation. [Internet] 2016 [Acceso 21 de noviembre de 2016]. Disponible en: <http://reliefweb.int/report/world/who-zika-virus-microcephaly-and-guillain-barr-syndrome-situation-report-30-june-20161>
  4. Blog da Saúde (Ministério da Saúde; Brazil). Protocolo de vigilância sobre microcefalia e vírus Zika [Internet]. Brasília. 2015 [Acceso 10 de noviembre de 2016]. Disponible en: <http://www.blog.saude.gov.br/agenda-ms/50437-ministerio-da-saude-publica-protocolo-de-vigilancia-sobremicrocefalia-e-virus-zika>.
  5. Younger D. Epidemiology of Zika Virus. *Neurol Clin*. 2016; 34:1049-1056.
  6. Enfissi A, Codrington J, Roosblas J, Kazanji M, Rousset D. Zika virus genome from the Americas. *Lancet*. 2016; 387(10015):227-22.
  7. Braira W, Amjad A, Shazia R, Muhammad I. Zika: As an emergent epidemic. *Asian Pac J Trop Med*. 2016; 9(8):723-29.
  8. Carod-Artal F. Epidemiología y complicaciones neurológicas de la infección por el virus del Zika: un nuevo virus neurotrófico emergente. *Rev Neurol*. 2016; 62: 317-28.
  9. Campos G, Bandeira A, Sardi S. Zika virus outbreak, Bahia, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2015; 21:1885-6.
  10. Ministerio de Salud del Perú. Boletín epidemiológico del Perú. 2016; 25(45):1003-4. 16
  11. Avšič T, Petrovec M. Zika: an old virus with a new face. *Zdrav Var*. 2016; 55(4):228-30.
  12. Demir T, Kilic S. Zika virus: a new arboviral public health problem. *Folia Microbiol*. 2016; 61(6):523-7.
  13. Younger D. Epidemiology of Zika Virus. *Neurologic Clinics*. 2016; 34(4):1049-56.
  14. Carod- Artal J. Epidemiología y complicaciones neurológicas de la infección por el virus del Zika: un nuevo virus neurotrófico emergente – *Rev Neurol*. 2016; 62(7):317- 28.
  15. Fréour T, Mirallié S, Hubert B, Spingart C, Barrière P, Maquart M, et al. Sexual transmission of Zika virus in an entirely asymptomatic couple returning from a Zika epidemic area, *Euro Surveill*. 2016; 21(23).
  16. Davidson A, Slavinski S, Komoto K, Rakeman J, Weiss D. Suspected Female-to-Male Sexual Transmission of Zika Virus. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65:716-717
  17. Althaus C, Low N. How Relevant Is Sexual Transmission of Zika Virus? *PLOS Medicine*. Oct 2016; 13(10):e1002157.
  18. Jurado K, Simon M, Tang Z, Uraki R, Hwang J, Householder S, et al. Zika virus productively infects primary human placenta-specific macrophages. *JCI Insight*. 2016; 1(13).
  19. Adibi J, Zhao Y, Cartus A, Gupta P, Davidson L. Placental Mechanics in the Zika-Microcephaly Relationship. *Cell Host Microbe*. 2016; 20(1).
  20. Quicke K, Bowen J, Johnson E, Schinazi R, Chakraborty R, Suthar M. Zika Virus Infects Human Placental Macrophages. *Cell Host Microbe*. 2016; 20:83-90.
  21. De Pablo F. Células madre neurales, neurogénesis y neuroprotección [Internet]. *Analesranf*. 2016 [Acceso 20 Noviembre del 2016]. Disponible en : <https://www.analesranf.com/index.php/mono/article/viewFile/943/931>
  22. Neurogénesis. Histogénesis de los elementos neuronales y gliales [Internet]. *Monavi*. 2016 [Acceso 20 de Noviembre del 2016]. Disponible en: <http://mural.uv.es/monavi/disco/segundo/histologia/Tema34.pdf>
  23. Rhinn M, Pascal D. Retinoic acid signalling during development. *The Company of Biologists Ltd*. 2012; 139:843-858.
  24. Acosta E, Castilla V, Damonte E. Functional entry of dengue virus into *Aedes albopictus* mosquito cells is dependent on clathrin-mediated endocytosis. *J Gen Virol*. 2008; 89:474-484.
  25. Damonte E. Dengue: un viejo y nuevo desafío para la quimioterapia antiviral. *Revista Química Viva*. 2006 [Acceso 18 noviembre 2016]; 5(2). Disponible en: <http://www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar/v5n2/damonte.htm>
  26. Talarico L. La entrada del virus dengue a la célula como un potencial blanco antiviral: estudio de polisacáridos sulfatados como antivirales. *Química Viva*. 2008; 7(2):113-133.
  27. Kumar A, Singh H, Pareek V, Raza K, Dantham S, Kumar P et al. A Possible Mechanism of Zika Virus Associated

Microcephaly: Imperative Role of Retinoic Acid Response Element (RARE) Consensus Sequence Repeats in the Viral Genome. *Front Hum Neurosci.* 2016; 10(403):2-7.

28. Rojas M, Signore I y Mejías R. Morfógenos durante el desarrollo embrionario de vertebrados. *Int J Morphol.* 2014; 32(1):319- 326.
29. Lamb P. Dibujo de infección por el virus VIH [Internet]. 2016 [Acceso 10 de noviembre 2016]. Disponible en: [http://es.123rf.com/photo\\_29268672\\_dibujo-de-infeccion-por-el-virus-vih.html](http://es.123rf.com/photo_29268672_dibujo-de-infeccion-por-el-virus-vih.html). [Modificado].

30. Bin N. Fichero de medicamentos más utilizados en el embarazo parto y puerperio [Internet].2016 [Acceso 11 de noviembre 2016]. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/259443679/Medios-de-Diagnostico>.
31. Calvet G, Aquiar R, Melo A, Sampaio S, De Flippis I, Fabri A et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *Lancet.* 2016; 16(6):653-60.