

DEPÓSITO LEGAL ppi 201502ZU4666
Esta publicación científica en formato digital
es continuidad de la revista impresa
ISSN 0041-8811

Revista de la Universidad del Zulia

Fundada en 1947
por el Dr. Jesús Enrique Lossada



Ciencias

Exactas

Naturales

y de la Salud

Año 12 N° 33
Mayo - Agosto 2021
Tercera Época
Maracaibo-Venezuela

Neuroinfección y patologías neurológicas por el virus Zika. Una revisión

Rita Briones *
Marcela Cobeña **
Viviana Moreira ***

RESUMEN

La patogénesis del Virus Zika (ZIKV) actualmente no está bien dilucidada. Sin embargo, estudios realizados sugieren que se inicia al infectar las células dendríticas cerca del sitio de la inoculación de la picadura del mosquito infectado con el virus; posteriormente se propaga por los ganglios linfáticos y finalmente al torrente sanguíneo, por medio del cual llega a ejercer su acción. El objetivo de este artículo es describir el mecanismo de neuroinfección y patologías neurológicas por el virus zika, para lo cual se realizó una revisión bibliográfica sistemática. Dentro de esta acción patógena resalta su predilección por los tejidos nerviosos, aceptando al flavivirus como altamente neurotrópico. Se tiene como ruta principal la neuroinvasión como un proceso que involucra múltiples pasos en la disrupción de uniones intercelulares herméticas, a través de la alteración de la claudina y su paso a través de la barrera hematoencefálica, los plexos coroides y la glía; esto favorece las alteraciones neurológicas producidas como resultado de la infección in útero. De estas alteraciones, la microcefalia es la que reviste mayor importancia, por lo cual la sospecha de que existe una relación entre infección por el virus del zika y microcefalia, así como con Síndrome de Guillain-Barre, mielitis y meningoencefalitis viral, lo que ubica al virus como neurótropo por excelencia. En conclusión, los datos apuntan a una importante asociación entre infección por Zika y patología neurológica, por lo que representa un blanco de estudio a fin de prevenir su transmisión y reducir el desarrollo durante la gestación.

PALABRAS CLAVE: Virus Zika; Neuroinfección; Patología Neurológica.

* Hospital Verdi Cevallos Balda de Portoviejo, Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0002-9225-1747> E-mail: rita.briones@hotmail.com

** Hospital los Ceibos. Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social. ORCID: <https://orcid.org/0003-4762-8586>

*** Hospital Verdi Cevallos Balda de Portoviejo, Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-15360-253x>

Recibido: 02/12/2020

Aceptado: 10/02/2021

Neuroinfection and neurological pathologies by the Zika virus. A review

ABSTRACT

The pathogenesis of the Zika Virus (ZIKV) is currently not well understood. However, studies have suggested that it begins when dendritic cells are infected near the site of inoculation of the bite of the mosquito infected with the virus; later it spreads through the lymph nodes and finally to the bloodstream, through which it comes to exert its action. The objective of this article is to describe the mechanism of neuroinfection and neurological pathologies caused by the Zika virus, for which a systematic bibliographic review was carried out. Within this pathogenic action, its predilection for nervous tissues stands out, accepting flavivirus as highly neurotropic. The main route is neuroinvasion as a process that involves multiple steps in the disruption of hermetic intercellular junctions, through the alteration of claudin and its passage through the blood-brain barrier, the choroid plexuses and the glia; this favors the neurological alterations produced as a result of in utero infection. Of these alterations, microcephaly is the most important, which is why the suspicion that there is a relationship between Zika virus infection and microcephaly, as well as Guillain-Barre syndrome, myelitis and viral meningoencephalitis, which locates the virus as the neurotrope par excellence. In conclusion, the data point to an important association between Zika infection and neurological pathology, which is why it represents a target of study in order to prevent its transmission and reduce development during pregnancy.

KEY WORDS: Zika virus; Neuroinfection; Neurological Pathology.

Introducción

El objetivo de este artículo es describir el mecanismo de neuroinfección y patologías neurológicas por el Virus Zika (ZIKV o VZ), para lo cual se realizó una revisión bibliográfica sistemática. El VZ es un virión icosaédrico encapsulado conformado por RNA positivo monocatenario no segmentado, miembro de la familia flaviviridae y género flavivirus, transmitido mediante relaciones sexuales y por mosquitos de la especie *Aedes* spp. tal como *Ae. aegypti*, *Ae. hensilli* y *Ae. luteocephalus*. Las partículas del VZ se unen a la superficie de las

células diana a través de interacciones entre las glicoproteínas de superficie viral y receptores de superficie celular del huésped (Moreno, 2016; White, 2016).

Mediante endocitosis, el RNA viral es internalizado activando la respuesta celular innata del huésped; seguida de una compleja interacción que incluye liberación de interferón y proteínas desde el retículo endoplásmico, autofagia y apoptosis. En infecciones en vivo, suele atacar una variedad de células como las células dendríticas y macrófagos endoteliales y neuronales (Moreno, 2016; White, 2016)

En octubre de 2015, Brasil comunicó la existencia de un aumento marcado reciente de casos de microcefalia y otras anomalías cerebrales, asociados a la circulación de virus Zika en el estado de Pernambuco, también se confirmó la transmisión autóctona en Colombia, El Salvador, Guatemala, México, Paraguay, Suriname y Venezuela.

La patogénesis del ZIKV actualmente no está muy bien dilucidada. Sin embargo, estudios realizados sugieren que se inicia al infectar las células dendríticas cerca del sitio de la inoculación de la picadura del mosquito infectado por dicho virus, posteriormente éste se propaga por los ganglios linfáticos y finalmente al torrente sanguíneo. Se ha descrito en esta fase, el hallazgo de antígenos del virus en núcleos de células infectadas. Hasta la fecha, ZIKV infeccioso se ha detectado en la sangre humana tan pronto como el día de inicio de la enfermedad y el ácido nucleico viral se ha detectado tan tarde como 11 días después de la aparición. Dicho virus puede ser inhibido artificialmente por compuestos químicos, tales como permanganato de potasio y éter, así como también por temperaturas mayores a 60°C y se neutraliza eficazmente con etanol al 10% (Núñez, 2016).

Debido a la asociación epidemiológica detectada en los últimos años entre brotes de zika y conglomerados de otras enfermedades autoinmunes y neurológicas, principalmente Guillain-Barré (SGB) y microcefalia, el 1ero de febrero de 2016 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que el virus representa una emergencia de salud pública de importancia internacional (Forlenza, 2017).

Generalmente, la sospecha de síndrome neurológico se da fuera del período de viremia, no obstante, se recomienda intentar la detección viral en suero o en orina mediante PCR, así como la detección de anticuerpos IgM en muestra de suero por ELISA. También puede realizarse el

análisis virológico y la detección de anticuerpos IgM contra ZIKV en muestra de líquido cefalorraquídeo obtenida por indicación médica, dependiendo del momento que se realice la toma de muestra (OPS-OMS, 2016).

1. Neurotropismo del virus Zika

La neuroinvasión de Zika es un proceso que involucra múltiples pasos, una de las rutas, es la disrupción de las uniones intercelulares herméticas (UIH), a través de la alteración de la claudina, promoviendo el transporte del virus que se encuentran libres o dentro de los linfocitos o neutrófilos a través de la barrera hemato-encefálica, los plexos coroides y las células de la glía (Bai, 2010).

La otra ruta de neuroinvasión es el resultado del transporte axonal neuronal en dirección antero y retrógrada desde la periferia, a través de la médula espinal o el bulbo olfatorio, dando lugar a apoptosis de la neurona anterior del cuerno espinal, siendo compatible con los datos de parálisis flácida aguda. Se han considerado como potenciales receptores para la entrada del virus al SNC, receptores transmembrana, tipo RMM (receptor de membrana de manosa) en los astrocitos y microglía, y el DC-SIGN o CD209 (Dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing non-integrin) en las células dendríticas, células perivasculares del SNC y vasos cerebrales. Sin embargo, estos receptores no son considerados buenos candidatos debido a que no son expresados por las neuronas ni por axones de los nervios periféricos (Coronell, 2016; Obara, 2013).

El virus infecta y se replica en las células humanas de la piel. Al igual que ocurre con otros arbovirus, los fibroblastos de la piel, queratinocitos y células dendríticas inmaduras se convierten en sus células blanco. La entrada del virus a las células está mediada por los receptores DC-SIGN y los receptores de tirosina-kinasa: TIM (TIM-1, TIM-4) y TAM (AXL, Tyro 3). Los receptores AXL son expresados por fibroblastos cutáneos, queratinocitos epidérmicos, macrófagos y células del endotelio vascular; mientras que los receptores Tyro 3 son expresados por neuronas centrales (Miner, 2015).

Por otro lado, la activación de los receptores TAM, junto con la respuesta del interferón β (INF- β), reducen la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, contribuyendo al buen

funcionamiento de ésta e impidiendo la entrada del virus al SNC. En infecciones por flavivirus, se ha observado una regulación negativa de los receptores TAM, en especial de los AXL; esto produce una disminución de la integridad de la BHE en su capa basal con pérdida de la unión de células endoteliales de la microvasculatura cerebral, lo que permitiendo la entrada y replicación del virus al SNC (Miner, 2015).

2. Alteraciones neurológicas por la infección del virus Zika

2.1. Microcefalia y trasmisión congénita del virus Zika

La microcefalia es un defecto neurológico congénito caracterizado por disminución del perímetro cefálico del neonato debido a enlentecimiento del crecimiento del cerebro con relación a su edad y sexo. Puede presentarse al nacer o durante los primeros años de vida y se asocia con alteración del desarrollo mental (White, 2016).

La asociación entre Zika y anomalías fetales ha requerido de estudios rigurosos. La evidencia actual sugiere que al igual que citomegalovirus, virus zika puede haber desarrollado distintas formas para superar la defensa trofoblástica, con una predilección neuronal del feto, causando anomalías en el neurodesarrollo; por ellos, la activación del sistema inmune materno (MIA) por infecciones, factores tóxicos y ambientales pueden afectar la gestación e incrementar el riesgo a desarrollar problemas fetales (White, 2016).

Se ha descrito la propiedad del trofoblasto para reconocer y responder a microorganismos virales, a través de la expresión del TLR (Toll Like Receptor), en especial la activación del TLR-3, produciendo citoquinas, quimioquinas y factores antivirales. Diferentes estudios han encontrado que virus del Zika no afectaría al feto al final del embarazo, debido a la producción de interferón tipo III por el sincicio-trofoblasto placentario, el cual juega un rol protector contra la infección por el VZ (Bayer, 2016).

Con base en lo anterior, la infección del feto debería ocurrir durante el primer trimestre del embarazo, donde el trofoblasto es más permisivo para el Virus que en el tercer trimestre, debido a la inmadurez de las vellosidades del trofoblasto, a diferencia en la composición de la placenta no sólo de capas del trofoblasto sino también de células del mesénquima, macrófagos específicos de placenta (células de Hofbauer) y fibroblastos que responden de diferente forma al

INF λ 1 o también porque su respuesta, frente al virus puede estar condicionada por características del individuo y estadios del embarazo (Bayer, 2016).

El mecanismo por el cual el Virus Zika causa alteraciones neurológicas fetales aún es desconocido. Sin embargo, se plantean dos hipótesis por las cuales evade la respuesta inmune trofoblástica (INF λ 1) (Coronell, 2016):

Por un lado, el virus es neurotrópico, para que esto suceda debería estar presente en estadios iniciales del desarrollo de la corteza cerebral. Sin embargo, en esta fase temprana del neuro-desarrollo, el embrión no tiene intercambio directo con la circulación materna, la cual empieza a partir de la semana 10 de gestación, por lo cual, la ruta de entrada del VZ podría ser a través de las glándulas secretoras uterinas; fuga del VZ por los tapones de trofoblasto; por el saco amniótico y saco vitelino o similar al virus del dengue a través de exosomas placentarios, alcanzando el neuroepitelio del embrión o del feto. Además, el virus VZ puede transmitirse a través del semen, lo que brindaría otro acceso al embrión tempranamente (Adibi, 2016; Coronell, 2016).

Por otro lado, se encuentra el efecto directo del virus sobre la placenta. Algunos datos sugieren que la placenta sintetiza y secreta moléculas esenciales para el desarrollo normal del cerebro. El VZ, probablemente interrumpe la señal de síntesis molecular de proteínas, neuropéptidos, ARNs no codificantes o citocinas, en capas externas de la placenta (vellosidades coriónicas), lo cual podría causar o contribuir a la microcefalia. Estos planteamientos estarían soportados por dos escenarios: el primero, donde la respuesta pro-inflamatoria de la placenta podría interrumpir el desarrollo del cerebro embrionario; y el segundo es la interrupción de las moléculas o vías específicas sintetizadas por la placenta, la que conlleva a una mutación de los genes MCPHI-12, CEP63 y CASC5 originando sobreexpresión (Adibi, 2016; Coronell, 2016).

Aunado a ello, el neurotropismo está relacionado con la presencia de receptores que permiten la entrada del virus a la célula. Basado en el conocimiento de la infección del CMV, cuya neuroinvasión está mediada por las integrinas y el EGFR (Endotelial Growth Factor Receptor) en células gliales, se hipotetiza, que estas mismas células podrían selectivamente expresar proteínas promotoras de la entrada del Virus y causar la infección durante la neurogénesis. Los receptores DC-SIGN, TAM (AXL y Tyro3) y TIM-1, median la entrada viral,

de ahí que la expresión de receptores AXL se ha encontrado en células del endotelio vascular, macrófagos, astrocitos, células gliales y microglia durante el desarrollo cerebral (Hamen, 2015).

Los receptores TAM, junto con el interferón β , reducen la permeabilidad de la BHE. La pérdida de su función por infecciones por flavivirus produce una disminución de la integridad de la barrera en su capa basal y pérdida de la unión de células endoteliales de la microvasculatura cerebral, permitiendo la entrada del virus al cerebro. El AXL es conocido por mediar la entrada del VZ y dengue a las células de la piel humana; además, muestra una alta expresión en las células de la glia radial, comparado con la expresión de los otros receptores como TYRO3 y DC-SIGN. Nowakowski et al. (2016), encontraron que el receptor AXL se expresa con un patrón reproducible en la corteza cerebral, ventrículos, zona subventricular externa, axones terminales de la glia radial y cerca de las meninges.

De manera concreta, la microcefalia se explica como el resultado de una depleción de la población glial y células madres neurales en el cerebro en desarrollo, ya sea por muerte celular o por diferenciación prematura (Nowakowski, 2016; Barkovich, 2012; Coronell, 2016). Sin embargo, no está claro cuáles son las células diana directas del virus zika en el feto humano en desarrollo.

En ciertos estudios se muestra que una cepa, la MR766, analizada serialmente en células de mono y 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 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 (Lugones, 2016; Tang, 2016).

Ahora bien, los análisis patológicos de algunos de los fetos o lactantes menores afectados, incrementan la comprensión de la patogénesis de la infección por virus Zika congénito. En un estudio el RNA del virus Zika, esos antígenos fueron detectados en el análisis patológico del tejido cerebral de dos recién nacidos con microcefalia y tejidos placentarios de dos mortinatos.

Así mismo, en recién nacidos la detección del RNA del virus por RT-PCR y cambios histopatológicos de infección fue limitada al cerebro. En otra autopsia realizada al término del embarazo el virus se evidenció por el método de RT-PCR, inmunofluorescencia y microscopia electrónica en el tejido cerebral (Raminer, 2016; Torres, 2017).

2.2. Síndrome de Guillain-Barré por Virus Zika

Esta polineuropatía aguda inflamatoria desmielinizante axonal, es la causa más común de parálisis generalizada aguda o subaguda, presente en todos los países del mundo, afectando a niños y adultos de ambos sexos. En muchos casos puede estar precedido de historia de infección. Se estima que la incidencia anual del SGB oscila entre 1,1 y 1,8 casos por 100.000 habitantes por año. En América del Norte y Europa, la enfermedad es más común entre adultos de sexo masculino, con incidencia aumentada de manera constante con la edad y tasa de letalidad esperada de 5% (OMS, 2018).

El 60% de los casos que se reportan como SGB son precedidos por una leve infección respiratoria, gastrointestinal o inmunización de una a tres semanas antes de la aparición de los síntomas neurológicos (Moreno, 2016; Solomon, 2016; White, 2016).

En su forma típica, el síndrome de Guillain-Barré se presenta como parálisis muscular distal y simétrica, ascendente y progresiva, subaguda, con ausencia de reflejos. Clínicamente, el SGB clásico constituye una parálisis flácida aguda, que puede afectar las cuatro extremidades, con o sin compromiso de pares craneales. En la actualidad, el SGB se considera un grupo heterogéneo de enfermedades del sistema nervioso periférico mediadas por mecanismos inmunológicos, que aparece particularmente después de infecciones. El SGB en su forma clásica es una polirradiculoneuritis desmielinizante aguda; otras variantes clínicas incluyen el síndrome de Miller Fisher (oftalmoplejía, ataxia y ausencia de reflejos miotáticos), formas de predominio disautonómico y otras variantes asimétricas o focales, como las paraparéticas, faríngeo-cervicobraquial y bulbar (Willison, 2016; Van Der Meche, 2001).

Debido a la complejidad de las variantes, ante la sospecha clínica de SGB, se recomienda hacer una exploración neurológica sistemática, detallada y en profundidad, para detectar las formas atípicas que pueden estar subdiagnosticadas y subnotificadas (OMS, 2018).

Teniendo en cuenta la asociación detectada entre Zika y Guillain-Barré como principal forma de afectación neurológica de este virus, toda vez que un paciente que resida o haya viajado a zonas con circulación de Zika presente un cuadro clínico que afecta el sistema nervioso, por tanto, debe considerarse la infección por virus Zika como diagnóstico diferencial, al igual que en el caso de parejas sexuales de viajeros que hayan tenido relaciones sexuales sin protección (Forlenza, 2017).

Su tratamiento incluye tratamiento inmunoterapéutico (plasmaféresis o inmunoglobulinas), rehabilitación temprana, tratamiento del dolor, prevención de la trombosis venosa profunda, aspectos nutricionales, detección precoz de disautonomía y dificultad respiratoria, además del manejo de otras enfermedades concomitantes que pueda presentar el paciente. Tanto la plasmaféresis como las inmunoglobulinas han mostrado ser eficaces, con indicaciones clínicas que incluyen aquellos pacientes con SGB que presenten incapacidad de deambular sin apoyo dentro de las tres primeras semanas de iniciados los síntomas (OMS, 2018; Willison, 2016).

Un estudio realizado a partir del brote en la Polinesia Francesa obtuvo información sobre las características clínicas y neurofisiológicas de los casos, estimando que el riesgo de SGB fue 0,24 por 1 000 infecciones por virus Zika, partiendo de una tasa de ataque de 66% en la población general (Cao-Lormeau, 2016; Forlenza, 2017).

2.3. Otras manifestaciones neurológicas asociadas a la infección in útero por virus Zika

Anomalías identificadas mediante ultrasonido fetal o resonancia magnética nuclear incluyen atrofia cerebral cortical o subcortical y asimetría, hidranencefalia, ventriculomegalia, alteraciones de migración neuronal, calcificaciones cerebrales, estructuras cerebrales anormalmente formadas o ausentes como cuerpo calloso, tálamo, protuberancia, vermis cerebeloso y tallo cerebral (Torres, 2017).

Se ha observado exceso de piel del cuero cabelludo sugestivo de un síndrome de disrupción en el crecimiento del cerebro, más tarde pueden desarrollar irritabilidad, hipertonía, disfagia y convulsiones. Como la información de los niños con infección congénita de Zika es

limitada no se sabe cuáles son todas las manifestaciones neurológicas que podrían ocurrir, por ejemplo, discapacidad intelectual en ausencia de microcefalia o alteraciones estructurales. Se afirma que, aunque el virus Zika parece exhibir cierta preferencia por sistema nervioso, no debe excluirse la posibilidad de afectación de otros órganos (Torres, 2017; Culjat, 2016; Gioula, 2016; Karwowski, 2016).

Por otro lado, la mielitis es una patología desmielinizante inflamatoria aguda de la médula espinal, que en la mayoría de los casos se presenta como expresión de Esclerosis Múltiple; se denomina Mielitis Transversa por la presentación de las lesiones en un plano transversal, de forma asimétrica y corta extensión en la médula espinal. Las manifestaciones clínicas se presentan en horas o días, caracterizadas por paraparesia o paraplejía ascendente que pueden ser simétricas o asimétricas, hipoestesia en pies, nivel sensitivo en tronco, disfunción de esfínteres y signo de Babinski bilateral (Solomon, 2016; White, 2016; Wikan, 2016; Barkovich, 2012; Miranda, 2016; Moreno, 2016; White, 2016; Hamel, 2015)

Conclusiones

El virus Zika es un flavivirus productor de virosis sistémica parecida al dengue y chikungunya, con asociada patogenicidad de infección en sistema nervioso central, categorizándose como virus neurótropo; tal neurotropismo incluye la infección in útero y graves consecuencias neonatales.

La ruta principal es la neuroinvasión, proceso que involucra múltiples pasos en la disrupción de las uniones intercelulares herméticas, a través de la alteración de la claudina y su paso a través de la barrera hematoencefálica, plexos coroides y células de la glía.

La asociación entre Zika y anomalías fetales ha requerido de estudios rigurosos; por ello, la evidencia actual sugiere que al igual que virus Zika puede haber desarrollado distintas formas para superar la defensa trofoblástica, con predilección en lesión del tejido neuronal del feto, causando anomalías en el neurodesarrollo.

Entre estas anomalías se encuentra la microcefalia, lo cual fue publicado por organismos internacionales como un problema de salud pública que requiere atención especializada y sistemas de vigilancia epidemiológica permanente en todas las regiones del

mundo; sin dejar de mencionar la importante asociación con Síndrome de Guillain-Barre, mielitis y meningoencefalitis viral.

Referencias

- Adibi J., Marques E., Cartus A., Beigi R. (2016). Teratogenic effects of the Zika virus and the role of the placenta. *The Lancet*; 387 (10027): 1587-90.
- Bai F., Kong K., Dai J., Qian F., Zhang L., Brown C R. et al. (2010). A paradoxical role for neutrophils in the pathogenesis of West Nile virus. *J Infect Dis.* 202 (12): 1804-12.
- Barkovich A., Guerrini R., Kuzniecky R., Jackson G., Dobyns W. (2012). A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. *Brain*; 135 (5): 1348-69.
- Bayer A., Lennemann N., Ouyang Y., Bramley J., Morosky S. et al. (2016). Type III interferons produced by human placental trophoblasts confer protection against Zika virus infection. *Cell Host Microbe.* 19 (5): 705-12.
- Cao-Lormeau V., Blake, A., Mons, S., Lastère, C., Roche V., et al. (2016). Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *The Lancet*, 387 (10027): 1531-1539.
- Coronell W., Arteta C., Suárez F., Burgos M., Rubio C. et al. (2016). Infección por virus del Zika en el embarazo, impacto fetal y neonatal. *Revista chilena de infectología*, 33(6), 665-673.
- Culjat M., Darling S E., Nerurkar V., Ching N., Kumar M., Min S., et al. (2016). Clinical and imaging findings in an infant with Zika embryopathy. *Clin Infect Dis.* 63 (6): 805-811.
- Forlenza R. (2017). Enfermedad por virus Zika. *Alcances en neurología Zika virus disease. Scope in neurology.* 9 (2): 63-67.
- Gioula G., Nunes M., Zafeiriou D. (2016). An emerging cause of concern in Europe: Zika virus, the developing CNS and the pediatric neurologist. *Eur J Paediatr Neurol*; 20 (4): 497-9.
- Hamel R., Dejarnac O., Wichit S., Ekchariyawat P., Neyret A., Luplertlop N., et al. (2015). Biology of Zika virus infection in human skin cells. *J Virol*; 89 (17): 8880-96.
- Karwowski M., Nelson J., Staples J. et al. (2016). Zika Virus Disease: A CDC Update for Pediatric Health Care Providers. *Pediatrics.* 137(5): 223-301.
- Lugones M., Ramírez M. (2016). Infección por virus zika en el embarazo y microcefalia. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología.* 42 (1):54-62.

- Miner J., Daniels B., Shrestha B., Proenca J., Lew E., Lazear H. et al. (2015). The TAM receptor Mertk protects against neuroinvasive viral infection by maintaining blood-brain barrier integrity. *Nat Med*; 21 (12): 1464-72
- Miranda D., Martelli C., Ximenes R., Araújo T., Rocha M., Ramos R. et al. (2016). Initial description of the presumed congenital Zika syndrome. *Am J Public Health*; 106 (4): 598-600.
- Moreno D., Zavala M., Santamaría D. Santibáñez R. (2016). Manifestaciones Neurológicas Asociadas a Infección por Virus Zika. *Revista Ecuatoriana de Neurología*. 25 (3): 13-21.
- Nowakowski T., Pollen A., Di Lullo E., Sandoval C., Bershteyn M., Kriegstein A. (2016). Expression analysis highlights axl as a candidate Zika virus entry receptor in neural stem cells. *Cell Stem Cell*; 18 (5): 591-6.
- Núñez E., Vásquez M., Beltrán B., Padgett D. (2016). Virus Zika en Centroamérica y sus complicaciones. *Acta Med Peru*. 33(1):42-9.
- Obara C., Dowd K., Ledgerwood J., Pierson T. (2013). Impact of viral attachment factor expression on antibody-mediated neutralization of flaviviruses. *Virology*; 437 (1): 20-7.
- Organización Mundial de la Salud-Organización Panamericana de la Salud. (2016). Guía para la vigilancia de la enfermedad por el virus Zika y sus complicaciones. Washington. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=rdmore&cid=7919&Itemid=41484.
- Organización Mundial de la Salud-Organización Panamericana de la Salud. (2018). Guía para la vigilancia de la enfermedad por el virus del Zika y sus complicaciones. Edición 2018. Washington. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49518/9789275320198_spa.pdf?sequence=2&is.
- Raminer J., Sene A., Richner J., et al. (2016). Zika Virus Infection in Mice Causes Panuveitis with Shedding of Virus in Tears. *Cell Reports*. 16 (3): 208-18.
- Solomon I., Milner D., Folkerth R. (2016). Neuropathology for Zika virus infection. *J Neuroinfect Dis*. 7 (2) 54-66.
- Tang H., Hammack C., Ogden S., Wen Z., Qian X., et al. (2016). (2016). *Cell Stem Cell*. Célula madre celular. 18 (5): 587-90.
- Torres A. (2017). Enfermedad por virus de Zika y sus complicaciones neurológicas. *Pediatr Panamá*. 46 (2): 41-45.
- Van der Meché F., Van Doorn P., Meulstee J., Jennekens F. (2001). GBS-consensus group of the Dutch Neuromuscular Research Support Centre. Diagnostic and classification criteria for the Guillain-Barré syndrome. *Eur Neurol*. 45(3):133-9.

White M., Wollebo H., Beckham J., Tyler K., Khalili K. (2016). Zika virus: An emerging neuropathological agent. *Ann Neurol*; 80(4): 479-89

Wikan N., Smith D. (2016). Zika virus: history of a newly emerging arbovirus. *Lancet Infect Dis*. 16(7):119-126.

Willison H., Jacobs B., Van Doorn P. (2016). Guillain-Barré syndrome. *The Lancet*. 388 (10045):717-27.