

Neurozika, de las ciencias básicas a la práctica clínica. Revisión de la literatura

Neurozika, from the basic science to the clinical practice. Literature review

Harry Pachajoa (1,2), Yuri Takeuchi Tan (3), Andres Zea (4), Estephania Candelo (5), Valeria Valencia (6), Juan Contreras (7), Akemi Arango (5)

RESUMEN

El virus del zika (VZ) hace parte de la familia Flaviviridae y de los Spondweni serocomplejo; es transmitido principalmente por la familia de vectores Aedes. El primer reporte de una enfermedad exantemática desconocida fue llevado a cabo en Brasil en el año 2014 y posteriormente se reconoció como la infección por VZ en mayo del 2015. Para mayo del 2015, dicha infección se había extendido por Brasil y en noviembre de aquel año se confirmó la asociación de microcefalia y anomalías congénitas durante el embarazo. Con posterioridad se han reportado múltiples alteraciones neurológicas en la población pediátrica, como microcefalia; alteraciones corticoespinales; síntomas neuromusculares; disquinesias; atrofia coriorretiniana con coloboma macular; nistagmus; glaucoma congénito e hipoacusia neurosensorial asociada con atrofia o displasia cortical; ventriculomegalia; calcificaciones; hipoplasia de tallo y del cerebelo con compromiso del vermix; pérdida del volumen de la sustancia blanca; disgenesia del cuerpo calloso e hidrocefalia; malformación de Dandy Walker y adelgazamiento de la porción torácica y de la médula espinal hacia el aspecto ventral; alteraciones todas que explican los signos clínicos del síndrome del VZ congénito. En los adultos se ha documentado el síndrome de Guillain-Barré con una incidencia de dos a tres casos por cada 10000 infecciones y, en menor medida, se han reportado casos de mielitis y encefalitis por la infección con el VZ. Adicionalmente, se han descrito alteraciones del comportamiento, disminución del nivel de conciencia, convulsiones y meningismo. Por último, las menos frecuentemente reportadas hasta el momento son la encefalomielitis aguda diseminada, la parálisis facial periférica y la mielorradiculopatía.

PALABRAS CLAVE: infección por el virus del zika; virus zika; microcefalia; síndrome de Guillain Barré; pérdida auditiva funcional (DeCS)

SUMMARY

Zika virus (ZV) is a member of the Flaviviridae family and part of the Spondweni serocomplex, mainly transmitted by the Aedes vector family. The first case report of an unknown exanthematous disease was identified in Brazil and subsequently, it was recognized as ZV infection in December 2014. By May 2015, ZV spread throughout Brazil and in November 2015 the association with microcephaly and congenital abnormalities during pregnancy, was confirmed. Subsequently, multiple neurological alterations have been reported among the pediatric population such as microcephaly, corticospinal alterations, neuromuscular symptoms, dyskinesia, chorioretinal atrophy with macular coloboma, nystagmus, congenital glaucoma, sensorineural hearing loss and cortical dysplasia, ventriculomegaly, calcifications, hypoplasia of the brain stem and cerebellum with affection of the vermis, white matter alteration, dysgenesis of the corpus callosum and hydrocephalus, Dandy Walker malformation, thinning of the thoracic portion and spinal cord may explain the clinical signs of congenital ZV syndrome. Also, Guillain-Barré syndrome has been documented in adults with an incidence of 2 to 3 cases

- (1) Servicio de Genética, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia;
- (2) Centro de Investigación en Anomalías Congénitas y Enfermedades Raras (Ciacer), Universidad Icesi, Cali, Colombia.
- (3) Servicio de Neurología, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia.
- (4) Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
- (5) Centro de Investigaciones Clínicas, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia.
- (6) Residente de Neurología, Universidad Icesi, Cali, Colombia.
- (7) Residente de Medicina Interna, Universidad Icesi, Cali, Colombia.

per 10,000 infections and, less frequently, myelitis and encephalitis have been reported. Additionally, behaviour impairments have been described as well as decreased level of consciousness, seizures and meningism. Finally, the least frequent manifestations reported so far are acute disseminated encephalomyelitis, peripheral facial palsy and myeloradiculopathy.

KEYWORDS: zika virus infection; zika virus; microcephaly; Guillain-Barre syndrome; hearing loss (MeSH).

INTRODUCCIÓN

En esta revisión se describe la historia del VZ desde su aparición en la selva Zika, su paso por la Polinesia francesa, las islas del Pacífico y, finalmente, su llegada a las Américas, describiendo los avances en el proceso de aislamiento, identificación y tipificación filogenética del virus. Adicionalmente, se hace un recuento de los diferentes modelos que han dilucidado la fisiopatología de esta enfermedad. Con este recuento desde las ciencias básicas se explica cuáles son las diferentes manifestaciones neurológicas de la enfermedad por el VZ reportadas en estudios observacionales en población pediátrica y adulta, con gran profundidad en las manifestaciones y los desordenes clínicos causados por este virus.

GENERALIDADES

El virus del Zika (VZ) es miembro del serocomplejo de la familia de los flavivirus. Es un virus artrópodo con relevancia en salud pública que causa enfermedades como el dengue, la fiebre amarilla y la fiebre del virus del Nilo Occidental (1); es transmitido, principalmente, por el vector del género *Aedes* (2). En 1947 fue aislado por primera vez en un macaque rhesus de la selva Zika, en el noreste de Uganda y fue clasificado a partir de la secuencia de análisis de dos genotipos de África y Asia (1). La vigilancia entomológica y virológica ha reportado la presencia de VZ en estado enzoótico en varios países de estos dos continentes (1) y su circulación periódica es reportada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) desde 1968 (1). La evidencia serológica y entomológica indica que la primera infección en humanos se produjo en la población africana de Uganda (3); con posterioridad, en Nigeria (1971) y en Sierra Leona (4,5). Subsecuentemente, se presentaron otras infecciones en el resto del continente, con diseminación al continente asiático en el que Malasia fue el primer país en reportar la infección por VZ (1977), seguido por Indonesia (1978) (6,7).

Antes de abril del 2007, cuando hubo una epidemia de VZ en la isla de Yap, en Micronesia, solo se habían reportado 14 casos en humanos habían sido reportados. La pandemia conllevó 49 casos confirmados y que el 73% de los residentes mayores de tres años tuvieron evidencia serológica (8). Se presentó primero en África, Asia y las islas del Pacífico,

y luego en las Américas y el Pacífico, sin que se documentaran anomalías congénitas (9). Diferentes estudios sugieren que hubo múltiples eventos de recombinación que representaron la pérdida y la ganancia de sitios terminales de glicosilación en la proteína E, que podría incrementar la inefectividad del mosquito y el tropismo por las células neuronales (1). Adicionalmente, se identificaron grupos de distintos VZ que mostraron un ancestro común de Uganda, seguido de dos eventos en el oriente y en el oeste africanos (1). Ya entre el 2013 y el 2014, el genotipo del VZ asiático se expandió en las islas del Pacífico y causó la epidemia que se conoce como “fiebre del VZ de la Polinesia francesa”, la epidemia más larga causada por un arbovirus diferente del dengue que se haya reportado hasta el momento. El VZ también se expandió a otras islas del Pacífico, hacia la isla de Nueva Caledonia, las islas Cook, Tahití y las islas de Pascua (10). Finalmente, el primer caso del virus en las Américas fue reportado en Chile, en la punta este del triángulo de la Polinesia, entre enero y mayo del 2014 (10), al documentarse que las cepas del VZ identificadas en la isla de Pascua se relacionaban estrechamente con las encontradas en la Polinesia francesa, lo que sugiere que el patrón de transmisión y la introducción del VZ en las Américas provino de esta última (10).

En diciembre del 2014 se reportó en Brasil la primera enfermedad exantemática de origen desconocido, la cual fue identificada como infección por VZ (11). En mayo del 2015 se expandió a través del país y estuvo potencialmente asociada con casos de microcefalia en noviembre del 2015. El análisis del reloj filogenético y molecular reveló una única introducción del VZ en las Américas, entre mayo y diciembre del 2013, que concuerda con la fecha en que el vector se introdujo en la isla de Pascua, y se estima que pudo haber un portador del genotipo del VZ asiático, lo cual causó doce meses después la epidemia en Brasil (10,12). Subsecuentemente, el VZ se diseminó con rapidez por Suramérica y los países del Caribe, y en enero del 2016 ya se habían reportado 30.000 casos de infección por VZ, aproximadamente seis meses después del pico máximo de epidemia en Brasil, al reportarse que el 93% de los casos en el noreste del país se debían a la transmisión local (12). Después de la epidemia de las Américas, la OMS declaró la emergencia de salud pública internacional en febrero del 2016 (13).

NEUROPATOGÉNESIS EN EL SÍNDROME CONGÉNITO POR ZIKA

A raíz de la asociación entre microcefalia y enfermedades congénitas durante el embarazo, se declaró emergencia pública, tras confirmarse la presencia del virus en el tejido cerebral fetal (14-16), el fluido amniótico (17) y la placenta, lo que ratificaba la transmisión vertical (18). Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado el alto tropismo del virus por las células neuronales (19), dado que tiene como blanco las células neuroprogenitoras derivadas de las células madre pluripotenciales. Cuando los neuroprogenitores son infectados por el VZ, la actividad apoptótica aumenta, lo que genera una desregulación en la progresión del ciclo celular, y ello a su vez conlleva que disminuya la proliferación de los neuroprogenitores, quizá debido a una alteración transcripcional de las vías metabólicas relacionadas con el ciclo celular (20). Modelos animales han mostrado que el VZ tiene efectos marcados en el desarrollo cerebral que son el origen de una disminución apreciable de los neuroprogenitores primarios encargados del desarrollo de la corteza cerebral, lo que genera una disminución marcada de las células fetales asociada con múltiples mutaciones en genes directamente relacionados con la progresión del ciclo celular y la disminución significativa en la expresión de los genes de microcefalina CDK5RAP2, CASC5, ASPM, CENPJ, STIL, CEP135 y STIL (21). Así pues, el primer reporte de la mutación del gen CDK5RAP2 fue detectada y reportada en un caso de infección congénita por el VZ (22) relacionado con microcefalia primaria dialélica o disminución de la expresión del gen, el cual codifica para una proteína que mide la nucleación de los microtúbulos y la cohesión de los centriolos (23).

MICROCEFALIA

Antes del 2015, la prevalencia anual de casos de microcefalia reportada en Brasil era inferior a 200 casos (24). Entre noviembre del 2015 y el 30 de enero del 2016 se registraron 4783 casos sospechosos de microcefalia, incluyendo muertes fetales. En estudios posteriores, se confirmaron 404 casos (36,6%) de microcefalia, de 1103 casos que fueron evaluados clínicamente, y mediante pruebas de laboratorio tan solo 15 recién nacidos presentaron infección por VZ. La mayoría de los casos probables que fueron investigados presentaron una proporción significativa de diagnóstico erróneo; probablemente se sobrestimó la prevalencia (25).

En Colombia, por su parte, la epidemia por VZ comenzó en agosto del 2015, sin embargo, la evidencia de la infección confirmada en laboratorio no fue reportada sino hasta octubre de ese mismo año. Para abril del 2016 ya se habían reportado 65 726 casos sospechosos, de los cuales solo 2482 (4%) fueron confirmados con reacción

en cadena con transcriptasa (PCR-RT, por sus siglas en inglés). Adicionalmente, se notificaron 11 944 embarazos con sospecha de infección por VZ, de los cuales fueron confirmados 1484 (12%). De esta población, 50 recién nacidos fueron registrados con posible síndrome congénito, pero solo se confirmaron 4 (8%) casos (26). En Colombia, la prevalencia estimada antes de la introducción del virus en el país fue de 0,3 a 3,1 por 10 000 nacimientos, con un promedio de 1,8 (IC 95%: 1,7-1,8) por 10 000 nacimientos (27); no obstante, la estimación después de la epidemia no se ha descrito hasta el momento (figura 1).

ALTERACIONES VISUALES, HIPOACUSIA Y OTROS TRASTORNOS NEUROLÓGICOS EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

Las alteraciones del neurodesarrollo suelen ser frecuentes en pacientes con zika congénito. Las manifestaciones motoras se pueden dividir en alteraciones corticoespinales (64%), síntomas neuromusculares (31%) y síntomas disquinéticos (5%) (tabla 1) (28). También se ha encontrado asociación con epilepsia (69%), disfagia (60%), persistencia de los reflejos primitivos, trastornos de la visión (39%) (29) manifestados como atrofia coriorretiniana con coloboma macular, con cambios pigmentarios, estrabismo, *nistagmus*, glaucoma congénito (30) y alteraciones auditivas (11%) (29), principalmente secundario a hipoacusia neurosensorial (31). En concordancia con la sintomatología observada, los hallazgos imagenológicos muestran atrofia o displasia cortical, ventriculomegalia y calcificaciones entre la sustancia gris y la blanca, con compromiso de los núcleos de la base, hipoplasia de tallo y del cerebelo con compromiso del vermix, pérdida del volumen de la sustancia blanca, disgenesia de cuerpo calloso e hidrocefalia (22, 28, 32), malformación de Dandy Walker, así como adelgazamiento de la porción torácica y de la médula espinal hacia el aspecto ventral (29) (figura 1).

NEUROPATOGÉNESIS DEL VIRUS ZIKA EN ADULTOS

En pacientes con infección aguda, el espectro de neurozika comprende manifestaciones clínicas neurológicas heterogéneas que afectan al sistema nervioso central o al periférico, además de los pares craneales. Los mecanismos neuropatogénicos del VZ no son del todo conocidos, aunque se ha demostrado que puede causar daño mediante dos mecanismos: infección viral directa y daño mediado por el sistema inmune. En la patología viral, el virus se replica en la célula y genera la destrucción de la membrana plasmática y la liberación de los viriones, lo que genera la muerte de las células infectadas. En el daño mediado por la inmunidad existe una activación incontrolable del sistema inmune



Figura 1. Espectro fenotípico del síndrome congénito por Infección del virus zika

A. Desproporción craneofacial, retrognatía, apariencia de cuello corto. **B.** Implantación alta del cabello, pestañas y cejas prominentes, microcefalia, apariencia de proptosis, frente estrecha con depresiones bilaterales. **C y D.** Hiperplasia gingival con frenillo lingual superior. **E.** Desproporción craneofacial, disminución del tamaño vertical del cráneo, cabalgamiento de las suturas con prominencia de la región supraorbitaria, retrognatía, exceso de los pliegues nucales, cuello corto. **F y H.** Hiperextensión del tronco, espasticidad, tremor distal, puños cerrados, hipertonia, disminución de la extensión de los codos, hoyuelos en los codos, luxación congénita de la rodilla irreductible, artrogriposis. **G.** Clinodactilia, hipoplasia del quinto metatarsiano, hipoplasia ungueal del quinto artejo. **I.** Talo valgo bilateral, pie en mecedora bilateral, clinodactilia primero y segundo artejo del pie, 5.o y 4.o desviación radial, segundo y tercer artejo con desviación ulnar, prominencia de los calcáneos.

humoral de sus células y moléculas efectoras (citoquinas proinflamatorias), lo cual origina un mayor daño tisular. En el mecanismo de daño neurológico del paciente adulto se ha identificado que el virus tiene la capacidad de invadir las células neuronales y afectar las células del sistema nervioso, incluidas las células madre neurales, los astrocitos, las células precursoras de oligodendrocitos y la microglía (33). La expresión de las proteínas virales del VZ tiene diferentes efectos citopáticos, como alteraciones del ciclo celular, inhibición de la proliferación celular, apoptosis de células del sistema nervioso (34) e inhibición de los receptores tipo RIG-I, sensores de ARN viral necesarios para iniciar una respuesta inmune innata mediante la producción de IFN tipo I (35).

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

La enfermedad por VZ tiene un espectro de síntomas heterogéneos, desde una infección completamente asintomática en el 80% de los casos, cuadro febril exantemático,

cefalea o manifestaciones gastrointestinales, hasta síntomas neurológicos severos. La infección por VZ se confirma usando RT-PCR y se realiza manejo de soporte, ya que no existe tratamientos antivirales específicos para este.

VIRUS ZIKA Y SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) es un trastorno neurológico en el que la activación anormal del sistema inmune resulta en el daño del sistema nervioso periférico (34), una parálisis neuromuscular rápidamente ascendente, alteraciones sensitivas y neuropatía craneal. Suele ser precedido por una infección respiratoria o gastrointestinal en la que se considera que existe una pérdida de tolerancia inmunológica a los autoantígenos (36), lo cual genera que anticuerpos que se unen a epítopos en la superficie externa de la mielina, activen el sistema de complemento y macrófagos y, posteriormente, la destrucción de la mielina y una insuficiencia de la conducción nerviosa (37). En la patogé-

Tabla 1. Hallazgos clínicos de la infección congénita por el virus zika
Describe los hallazgos clínicos (síntomas y signos) de la infección congénita por el VZ durante el neurodesarrollo, estos se dividen en corticoespinales, neuromusculares y disquinéticos. Fuente: Autores

	Corticoespinales	Neuromusculares	Disqueticos
Frecuencia	64%	31%	5%
Síntomas	Motoneurona superior	Motoneurona inferior	Movimientos involuntarios
Hiperreflexia/clonus	X	-	Variable
Hiporreflexia	-	X	Variable
Hipertonicidad	X	-	Variable
Hipotonicidad	-	X	Variable
Espasticidad	X	X	
Otros	Piernas cruzadas Pulgares corticales, Irritabilidad para los estímulos	Brazos flexionados y hombros elevados	
Signos	Babinsky y Hoffman	Tórax estrecho y corto en forma de campana Hipotonicidad en manos y pies	Protrusión frecuente de la lengua y boca
Comorbilidades		Epilepsia (69%) - Disfagia (60%) - Reflejos primitivos - Hipoacusia neurosensorial (11%)	
		Trastornos de la visión (39%) Atrofia corioretiniana con coloboma macular con cambios pigmentarios Estrabismo Nistagmus Glaucoma congénito Hipoacusia neurosensorial	
Imágenes diagnósticas		TAC o RMN Calcificaciones entre la unión de la sustancia blanca y gris de forma variable, menos frecuente en tallo, cerebelo y mesencéfalo, displasia cortical desde pequeñas y locales a grandes y difusas bihemisféricas (agiria, paquiagiria, pérdida del volumen de sustancia blanca o hidrocefalia). Hipoplasia de la fosa posterior, reducción del volumen del vermis cerebeloso. Digénesis del cuerpo calloso.	

nesis del SGB asociado con el VZ se consideran múltiples mecanismos como el mimetismo molecular, la inmunidad humoral y celular y el neurotropismo viral para las células neuronales y gliales (38). En el mimetismo molecular, las poliproteínas de VZ comparten péptidos con proteínas humanas, por lo que títulos altos de anticuerpos contra el VZ provocan una reactividad cruzada entre el componente viral y los gangliósidos de la membrana neuronal (39). Se ha sugerido que el rápido inicio del SGB después de la infección por VZ es una característica distintiva útil que refleja mecanismos parainfecciosos en la patogenia (34,40).

La incidencia estimada del SGB asociado con infección por VZ es de 2-3 casos por cada 10 000 infecciones, similar a la de SGB por infección por *Campylobacter* (41). Las

manifestaciones aparecen 5-10 días después de la infección inicial por VZ; se ha descrito la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda, la neuropatía axónica motora aguda y el síndrome de Miller-Fisher como subtipos del SGB asociado CON VZ (42). El pronóstico es similar al SGB asociado con otros procesos infecciosos o no infecciosos. No obstante, se han hecho hallazgos que sugieren que este síndrome asociado con VZ puede generar mayor morbilidad y neuropatía craneal con mayor frecuencia (43). En Colombia se han descrito las características clínicas de los casos de SGB en el contexto de infección por VZ en 68 pacientes, en seis hospitales colombianos (44); 97% de los pacientes presentaron síntomas compatibles con la infección antes del inicio del SGB con un rango entre síntomas de siete días

en promedio. La mitad de los pacientes presentó parálisis facial bilateral y el 67% contaba con estudios de conducción nerviosa y electromiografía, los cuales en su mayoría eran compatibles con el subtipo de polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda del SGB. De esta manera se logró respaldar el rol de la infección por VZ en la presentación del SGB en Colombia (44). Por otro lado, se ha descrito que los pacientes con SGB e infección concomitante (zika y chikunguña) presentaban una enfermedad más agresiva y estancias hospitalarias prolongadas, y que si bien la infección por VZ puede causar manifestaciones del sistema nervioso central y periférico, el SGB predomina en los pacientes con infección por VZ (45).

ENCEFALITIS Y ENCEFALOPATÍA POR VIRUS ZIKA

La mayor complicación neurológica relacionada con VZ es el síndrome congénito caracterizado por microcefalia, probablemente secundario a un efecto tóxico directo del virus en la neurogénesis (46). Se han documentado diferentes enfermedades neurológicas secundarias a otros arbovirus tales como chikunguña, dengue y VZ. Al evaluar 201 pacientes con probable infección arbovirus, de los cuales 148 fueron confirmados, el 28% presentó infección por VZ, asociado en un 76% con debilidad, 61% con cefalea y 61% con cuadriparesia (45).

VIRUS ZIKA Y MIELITIS

Es importante resaltar la importancia de casos de mielitis y encefalitis en pacientes con infección por VZ, debido a que la mayoría de casos reportados ocurre en la adultez media, en individuos en quienes posteriormente a un cuadro viral característico, surgen los síntomas asociados con mielitis (46,47); 2% de los pacientes con mono infección por VZ presentaron una mediana de 12 días antes del inicio de los síntomas neurológicos. Los principales hallazgos neurológicos descritos fueron paraparesia, cuadriparesia, compromiso sensorial y esfinteriano; sin embargo, estos fueron descritos en conjunto con pacientes con chikunguña y dengue. En otro estudio, los síndromes neurológicos asociados con enfermedad por VZ representaron el 1,1% (38); se registraron seis casos de mielitis transversa, con una mediana de edad de 22,5 años, siendo más frecuente en hombres, con un intervalo entre la infección por VZ y el inicio de los síntomas neurológicos de 32 días. Todos los pacientes presentaron hiperreflexia y un nivel sensitivo torácico definido asociado con síntomas autonómicos como alteraciones del ritmo cardíaco y labilidad de la presión arterial.

Para el diagnóstico se dispone de la medición de anticuerpos y RT-PCR sérica de VZ (48,49), y se ha reportado RT-PCR de VZ en LCR (48). Con relación al manejo

recibido, el uso de esteroide con metilprednisolona 1 g/día endovenoso por cinco días reportó un egreso sin déficit motor, pero con necesidad de manejo farmacológico por calambres y espasmos musculares (46), y en otros reportes se ha descrito el uso de plasmáferesis ante la no mejoría, con una recuperación de la fuerza de 4/5 a la salida del paciente.

OTRAS COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS RELACIONADAS CON EL VIRUS ZIKA

El 7% de los pacientes con mono infección por VZ presentó encefalitis (45). En estos casos la sintomatología por VZ se caracterizó por fiebre y rash, con posterior aparición de síntomas neurológicos después de una mediana aproximada de 5 días. Las manifestaciones clínicas más frecuentes descritas fueron las alteraciones del comportamiento, la disminución del nivel de conciencia, convulsiones y meningismo. En Río de Janeiro se reportó el primer caso de encefalitis fatal por infección por VZ, en una paciente de 47 años en quien la infección tuvo un curso clínico leve (49). El estudio colombiano de Anaya y colaboradores reportó tres casos de encefalitis en pacientes que tenían una edad media de 33 años, historia de infección por otro arbovirus, alteración del nivel de conciencia y fiebre. En cuanto a las pruebas diagnósticas, en la literatura se reporta pleocitosis en LCR, hiperproteinorraquia y RT-PCR positiva. En las neuroimágenes se ha evidenciado que hay casos sin alteraciones, y también pueden documentarse lesiones corticales que incluyen hiperintensidades de la sustancia blanca subcortical en la secuencia FLAIR e hiperintensidades puntiformes múltiples en DWI (38,45,50). Un número de pacientes fue tratado con aciclovir por sospecha de encefalitis por herpesvirus, con un tiempo de hospitalización de 17 días, y más de la mitad presentó déficit motor o cognitivo al alta. Otras manifestaciones neurológicas raras reportadas incluyen encefalomielitis aguda diseminada (ADEM), parálisis facial periférica y mielorradiculopatía (43).

CONCLUSIÓN

El virus zika se encuentra dentro de las enfermedades arbovirales de vigilancia epidemiológica con posibilidad de generar complicaciones neurológicas con secuelas en la población pediátrica y compromiso neurológico moderado a severo en adultos. Se cree que el neurotropismo viral es responsable de las manifestaciones neurológicas en la población infantil, al influir en la replicación celular del sistema nervioso central e impactar la expresión de genes relacionados con la evolución natural del ciclo celular, haciendo manifiestas las características fenotípicas y las manifestaciones clínicas a lo largo del proceso de neurodesarrollo. En la población adulta se ha relacionado el compromiso de

los precursores celulares, así como las alteraciones propiamente citopáticas sobre la progresión del ciclo celular. Por consiguiente, sigue siendo importante su sospecha clínica y el estrecho seguimiento debido a su posible fuente de discapacidad cognitiva y física de origen viral.

Conflicto de interés

No se informó ningún conflicto de intereses potencial relevante para este artículo.

REFERENCIAS

- Faye O, Freire CCM, Iamarino A, Faye O, de Oliveira JVC, Diallo M, et al. Molecular evolution of Zika virus during its emergence in the 20(th) century. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(1):e2636. doi: 10.1371/journal.pntd.0002636.
- Hayes EB. Zika virus outside Africa. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(9):1347-50. doi: 10.3201/eid1509.090442.
- McCrae AW, Kirya BG. Yellow fever and Zika virus epizootics and enzootics in Uganda. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1982;76(4):552-62. doi: 10.1016/0035-9203(82)90161-4.
- Fagbami AH. Zika virus infections in Nigeria: virological and seroepidemiological investigations in Oyo State. *J Hyg (Lond)*. 1979;83(2):213-9. doi: 10.1017/s0022172400025997.
- Robin Y, Mouchet J. [Serological and entomological study on yellow fever in Sierra Leone]. *Bull Soc Pathol Exot Filiales*. 1975 Jun;68(3):249-58. Francés.
- Marchette NJ, Garcia R, Rudnick A. Isolation of Zika virus from *Aedes aegypti* mosquitoes in Malaysia. *Am J Trop Med Hyg*. 1969;18(3):411-5. doi: 10.4269/ajtmh.1969.18.411.
- Olson JG, Ksiazek TG, Suhandiman, Triwibowo. Zika virus, a cause of fever in Central Java, Indonesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1981;75(3):389-93. doi: 10.1016/0035-9203(81)90100-0.
- Duffy MR, Chen T-H, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med*. 2009;360(24):2536-43. doi: 10.1056/NEJMoa0805715.
- Fauci AS, Morens DM. Zika Virus in the Americas--Yet another arbovirus threat. *N Engl J Med*. 2016;374(7):601-4. doi: 10.1056/NEJMp1600297.
- Tognarelli J, Ulloa S, Villagra E, Lagos J, Aguayo C, Fasce R, et al. A report on the outbreak of Zika virus on Easter Island, South Pacific, 2014. *Arch Virol* 2016;161(3):665-8. doi: 10.1007/s00705-015-2695-5.
- Lowe R, Barcellos C, Brasil P, Cruz OG, Honório NA, Kuper H, et al. The Zika virus epidemic in Brazil: from discovery to future implications. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(1). doi: 10.3390/ijerph15010096.
- Faria NR, Azevedo RDS, Kraemer MUG, Souza R, Cunha MS, Hill SC, et al. Zika virus in the Americas: Early epidemiological and genetic findings. *Science*. 2016;352(6283):345-9. doi: 10.1126/science.aaf5036.
- WHO director-general summarizes the outcome of the Emergency Committee regarding clusters of microcephaly and Guillain-Barré syndrome. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/detail/01-02-2016-who-director-general-summarizes-the-outcome-of-the-emergency-committee-regarding-clusters-of-microcephaly-and-guillain-barré-syndrome>
- Mlakar J, Korva M, Tul N, Popović M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J, et al. Zika virus associated with microcephaly. *N Engl J Med*. 2016;374(10):951-8. doi: 10.1056/NEJMoa1600651.
- Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IML, Horovitz DDG, Cavalcanti DP, Pessoa A, et al. Possible association between Zika virus infection and microcephaly - Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(3):59-62. doi: 10.15585/mmwr.mm6503e2.
- Wang J-N, Ling F. Zika virus infection and microcephaly: evidence for a causal link. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(10). doi: 10.3390/ijerph13101031.
- Calvet G, Aguiar RS, Melo ASO, Sampaio SA, de Filippis I, Fabri A, et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(6):653-60. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00095-5.
- Besnard M, Lastere S, Teissier A, Cao-Lormeau V, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill*. 2014;19(13):20751.
- Tang H, Hammack C, Ogden SC, Wen Z, Qian X, Li Y, et al. Zika virus infects human cortical neural progenitors and attenuates their growth. *Cell Stem Cell*. 2016;18(5):587-90. doi: 10.1016/j.stem.2016.02.016.
- Tang H, Hammack C, Ogden SC, Wen Z, Qian X, Li Y, et al. Zika virus infects human cortical neural progenitors and attenuates their growth. *Cell Stem Cell*. 2016;18(5):587-90. doi: 10.1016/j.stem.2016.02.016.
- Wu K-Y, Zuo G-L, Li X-F, Ye Q, Deng Y-Q, Huang X-Y, et al. Vertical transmission of Zika virus targeting the radial glial cells affects cortex development of offspring mice. *Cell Res*. 2016;26(6):645-54. doi: 10.1038/cr.2016.58.
- Candelo E, Sanz A, Ramírez-Montaña D, Díaz-Ordoñez L, Granados A, Rosso F, et al. A possible association between Zika virus infection and CDK5RAP2 mutations. *IBRO Rep*. 2019;6:S470-1. doi: 10.1016/j.ibror.2019.07.1482.
- Fong K-W, Choi Y-K, Rattner JB, Qi RZ. CDK5RAP2 is a pericentriolar protein that functions in centrosomal attachment of the gamma-tubulin ring complex. *Mol Biol Cell*. 2008;19(1):115-25. doi: 10.1091/mbc.e07-04-0371.
- Cosme HW, Lima LS, Barbosa LG. Prevalencia de anomalias congénitas e factores asociados em recém-nascidos do município de São Paulo no período de 2010 a 2014. *Rev Paul Pediatr*. 2017;35(1):33-8. doi: 10.1590/1984-0462/2017;35;1;00002.
- Victoria CG, Schuler-Faccini L, Matijasevich A, Ribeiro E, Pessoa A, Barros FC. Microcephaly in Brazil: how to interpret reported numbers? *Lancet Lond Engl*. 2016;387(10019):621-4. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00273-7.
- Pacheco O, Beltrán M, Nelson CA, Valencia D, Tolosa N, Farr SL, et al. Zika virus disease in Colombia - Preliminary report. *N Engl J Med*. 2016;383(6):e44. doi: 10.1056/NEJMoa1604037.
- Candelo E, Caicedo G, Feinstein MM, Pachajoa H, Candelo E, Caicedo G, et al. Microcephaly in Colombia before the Zika outbreak: A systematic literature review. *Biomédica*. 2018;38:127-34. doi: 10.7705/biomedica.v38i0.4413.
- van der Linden V, Lins OG, de Lima Petribu NC, de Melo ACMG, Moore J, Rasmussen SA, et al. Diaphragmatic paralysis: Evaluation in infants with congenital Zika syndrome. *Birth De-*

- fects Res. 2019;111(19):1577-83. doi: 10.1002/bdr2.1597.
29. Pereira HVFS, Dos Santos SP, Amâncio APRL, de Oliveira-Szejnfeld PS, Flor EO, de Sales Tavares J, et al. Neurological outcomes of congenital Zika syndrome in toddlers and preschoolers: a case series. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(5):378-87. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30041-9.
 30. Guevara JG, Agarwal-Sinha S. Ocular abnormalities in congenital Zika syndrome: a case report, and review of the literature. *J Med Case Reports*. 2018;12(1):161. doi: 10.1186/s13256-018-1679-
 31. Leal M de C, Muniz LF, Caldas Neto S da S, van der Linden V, Ramos RCF, Leal M de C, et al. Sensorineural hearing loss in a case of congenital Zika virus. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2020;86(4):513-5. doi: 10.1016/j.bjorl.2016.06.001.
 32. Candelo E, Caicedo G, Rosso F, Ballesteros A, Orrego J, Escobar L, et al. First report case with negative genetic study (array CGH, exome sequencing) in patients with vertical transmission of Zika virus infection and associated brain abnormalities. *Appl Clin Genet*. 2019;12:141-50. doi: 10.2147/TACG.S190661.
 33. Cumberworth SL, Barrie JA, Cunningham ME, de Figueiredo DPG, Schultz V, Wilder-Smith AJ, et al. Zika virus tropism and interactions in myelinating neural cell cultures: CNS cells and myelin are preferentially affected. *Acta Neuropathol Commun*. 2017;5(1):50. doi: 10.1186/s40478-017-0450-8.
 34. Acosta-Ampudia Y, Monsalve DM, Castillo-Medina LF, Rodríguez Y, Pacheco Y, Halstead S, et al. Autoimmune neurological conditions associated with Zika virus infection. *Front Mol Neurosci*. 2018;11. doi: 10.3389/fnmol.2018.00116.
 35. Oshiumi H, Kouwaki T, Seya T. Accessory factors of cytoplasmic viral RNA sensors required for antiviral innate immune response. *Front Immunol*. 2016;7. doi: 10.3389/fimmu.2016.00200.
 36. Tam CC, O'Brien SJ, Petersen I, Islam A, Hayward A, Rodrigues LC. Guillain-Barré syndrome and preceding infection with campylobacter, influenza and Epstein-Barr virus in the general practice research database. *PLoS One*. 2007;2(4):e344. doi: 10.1371/journal.pone.0000344.
 37. Yuki N, Hartung H-P. Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366(24):2294-304. doi: 10.1056/NEJMra1114525. Erratum in: *N Engl J Med*. 2012;367(17):1673.
 38. Anaya J-M, Rodríguez Y, Monsalve DM, Vega D, Ojeda E, González-Bravo D, et al. A comprehensive analysis and immunobiology of autoimmune neurological syndromes during the Zika virus outbreak in Cúcuta, Colombia. *J Autoimmun*. 2017;77:123-38. doi: 10.1016/j.jaut.2016.12.007.
 39. Cao-Lormeau V-M, Blake A, Mons S, Lastère S, Roche C, Vanhomwegen J, et al. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *The Lancet*. 2016;387(10027):1531-9. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00562-6.
 40. Styczynski AR, Malta JMAS, Krow-Lucal ER, Percio J, Nóbrega ME, Vargas A, et al. Increased rates of Guillain-Barré syndrome associated with Zika virus outbreak in the Salvador metropolitan area, Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(8):e0005869. doi: 10.1371/journal.pntd.0005869.
 41. Mier-Y-Teran-Romero L, Delorey MJ, Sejvar JJ, Johansson MA. Guillain-Barré syndrome risk among individuals infected with Zika virus: a multi-country assessment. *BMC Med*. 2018;16(1):67. doi: 10.1186/s12916-018-1052-4.
 42. Musso D, Ko AI, Baud D. Zika virus infection - after the pandemic. *N Engl J Med*. 2019;381(15):1444-57. doi: 10.1056/NEJMra1808246.
 43. Muñoz LS, Parra B, Pardo CA. Neuroviruses emerging in the Americas study. Neurological implications of Zika virus infection in adults. *J Infect Dis*. 2017 16;216(Suppl 10):S897-905. doi: 10.1093/infdis/jix511. Erratum in: *J Infect Dis*. 2018 Mar 28;217(8):1334.
 44. Parra B, Lizarazo J, Jiménez-Arango JA, Zea-Vera AF, González-Manrique G, Vargas J, et al. Guillain-Barré syndrome associated with Zika virus infection in Colombia. *N Engl J Med*. 2016;375(16):1513-23. doi: 10.1056/NEJMoa1605564.
 45. Brito Ferreira ML, Militão de Albuquerque MFP, de Brito CAA, de Oliveira França RF, Porto Moreira AJ, de Moraes Machado MÍ, et al. Neurological disease in adults with Zika and chikungunya virus infection in Northeast Brazil: a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2020;19(10):826-39. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30232-5.
 46. Neri VC, Xavier MF, Barros PO, Melo Bento C, Marignier R, Papais Alvarenga R. Case report: Acute transverse myelitis after Zika virus infection. *Am J Trop Med Hyg*. 2018;99(6):1419-21. doi: 10.4269/ajtmh.17-0938.
 47. Palacios E, Clavijo-Prado C, Ruiz A, Arias Antun A, Julián Duran E. Longitudinal extensive transverse myelitis and Zika virus: A diagnostic challenge in a hospital in Colombia. *Neurol Barc Spain*. 2019;34(3):204-6. doi: 10.1016/j.nrl.2016.08.006.
 48. Mécharles S, Herrmann C, Poullain P, Tran T-H, Deschamps N, Mathon G, et al. Acute myelitis due to Zika virus infection. *Lancet Lond Engl*. 2016;387(10026):1481. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00644-9.
 49. Soares CN, Brasil P, Carrera RM, Sequeira P, de Filippis AB, Borges VA, et al. Fatal encephalitis associated with Zika virus infection in an adult. *J Clin Virol*. 2016;83:63-5. doi: 10.1016/j.jcv.2016.08.297.
 - Carteaux G, Maquart M, Bedet A, Contou D, Brugières P, Fourati S, et al. Zika virus associated with meningoencephalitis. *N Engl J Med*. 2016;374(16):1595-6. doi: 10.1056/NEJMc1602964.