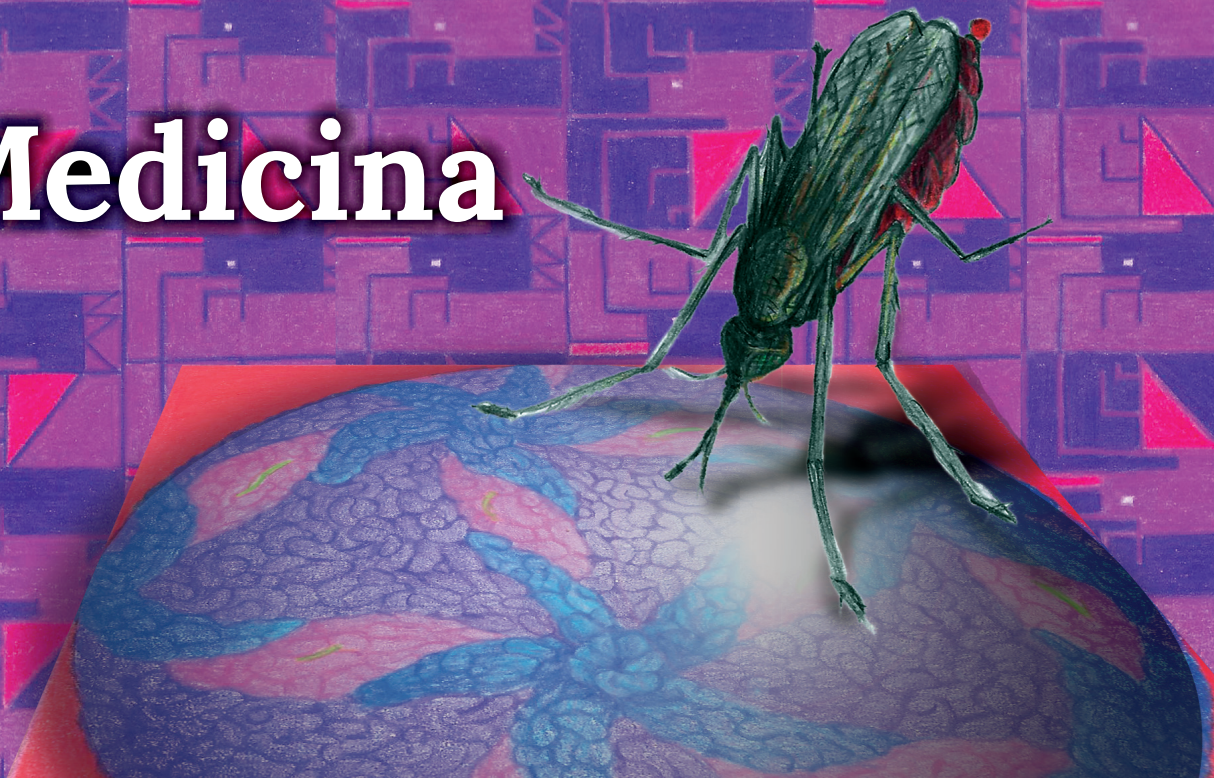


# Medicina



## Control de la infección por el virus del Zika: una perspectiva hacia la medicina natural

### Zika Virus Infection Control: A Perspective Towards Natural Medicine

“

**Palabras clave:**

Virus del Zika, Infección, Tratamiento, Extracto vegetal.

**Keywords:**

Zika virus, Infection, Treatment, vegetal extract

”

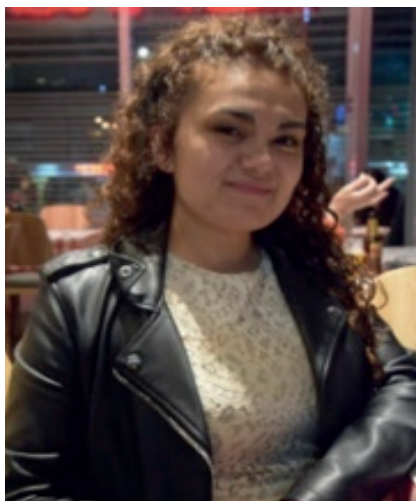
Denis Sofía León Colmenares<sup>1</sup>  
Anny Karely Rodríguez Fersaca<sup>2</sup>  
Monica Losada Barragán<sup>2</sup>  
Felio Jesús Bello García<sup>3</sup>  
Orlando Alfredo Torres García<sup>4</sup>  
Ana Luisa Muñoz Ramírez<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Universidad Antonio Nariño/ Facultad de Ciencias, Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup> Universidad Antonio Nariño/ Facultad de Ciencias, Bogotá, Colombia./ [analuisa.munoz@uan.edu.co](mailto:analuisa.munoz@uan.edu.co)

<sup>3</sup> Universidad de La Salle/ Facultad de Ciencias Agrícolas y Ganaderas, Programa de Medicina Veterinaria, Bogotá, Colombia

<sup>4</sup> Universidad Antonio Nariño/ Facultad de Medicina Veterinaria, Bogotá, Colombia.



### **Denis Sofía León Colmenares**

Estudiante del programa de Bioquímica de la Universidad Antonio Nariño. Su interés en la investigación se enfoca en cultivos celulares e infecciones virales.

dleon90@uan.edu.co

### **Resumen**

La infección por el virus Zika es una problemática a nivel mundial que puede incluso conllevar a la muerte. Sin embargo, no existe un tratamiento específico. Este artículo tiene como objetivo revisar los extractos vegetales que han demostrado inhibir la proliferación de este virus, in vitro, como posible estrategia terapéutica.

### **Summary**

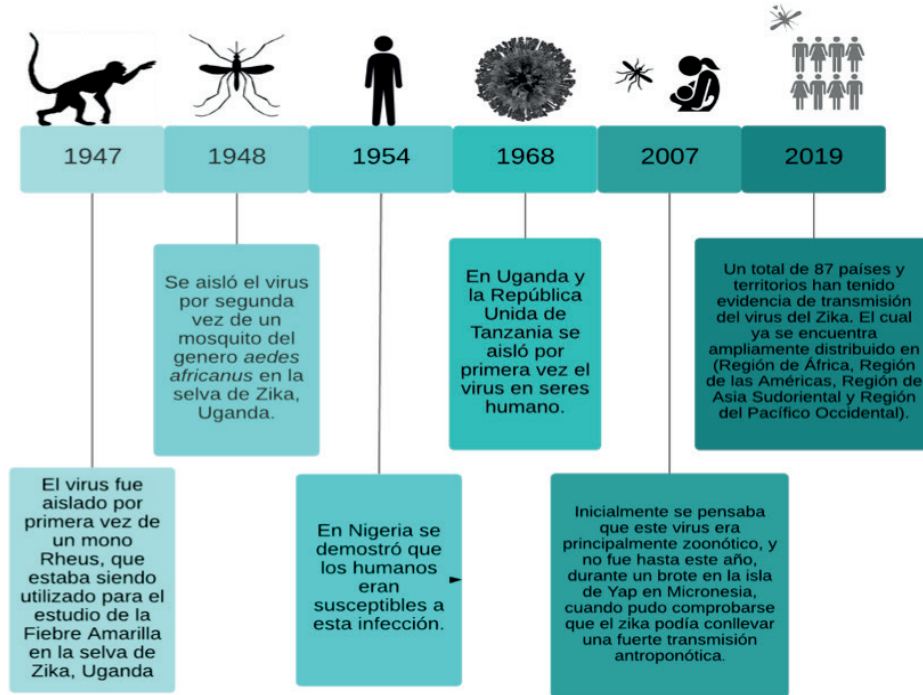
Zika virus infection is a worldwide problem, it can have severe complications such as death. However, there is no specific treatment. This article aims to review the plant extracts that have been shown to inhibit the proliferation of this virus, in vitro, as a possible therapeutic strategy.

### **Introducción**

El virus del Zika (ZIKV) tiene como principales características: una envoltura, una cápside icosaédrica que a su vez contiene el RNA de cadena sencilla (material genético).

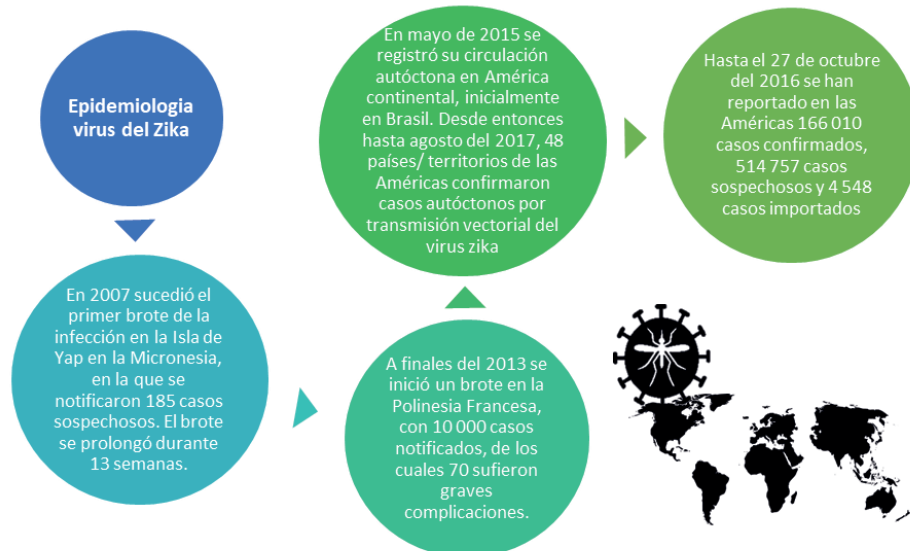
Perteneciente a la familia Flaviviridae y al género Flavivirus, adicionalmente es clasificado como un arbovirus por ser transmitido a través de vectores artrópodos (Ledermann *et al.*, 2014). En primera instancia, se llegó a pensar que este virus era zoonótico (es decir, que el reservorio de este virus era un animal vertebrado no humano), sin embargo, aproximadamente seis décadas después, surgió un brote en la isla de Yap en la Micronesia donde se comprobó que el Zika podía conllevar una fuerte transmisión antroponótica (Figura 1). De tal modo, que a día de hoy es conocido que el reservorio es el ser humano, y el agente transmisor o vector es un insecto, específicamente, mosquitos *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* (Vazeille, Dehecq & Failloux, 2018), de amplia circulación en América Latina (OPS/OMS, 2019)

Figura 1. Cronología del descubrimiento del virus del Zika.



Fuente: elaboración propia.

Figura 2. Resumen epidemiológico de la infección por Zika, a nivel mundial.



Fuente: elaboración propia.

El virus del Zika está distribuido por casi todo el mundo (Figura 2), y más ampliamente en América, donde se conoció el primer infectado en el año 2014, procedente de la isla chilena de Pascua, desde entonces 48 países del continente han documentado la transmisión autóctona de la enfermedad. 76 territorios han notificado casos de Zika por transmisión vectorial, 59 han notificado situaciones de brote, 13 han documentado casos de transmisión persona a persona (Jineth et al., 2017).

En 2015 se identificó el primer brote en el país, en el municipio de Turbaco (Bolívar). A partir de esta fecha, inició el registro epidemiológico, que para el cierre de 2016 arrojó 106.659 casos y durante el año 2017 2.130 casos, de los cuales 595 fueron de alto riesgo, 388 madres gestantes, 166 menores de un año y 41 adultos mayores, habiendo presentado, síndromes neurológicos, principalmente Guillan-Barré, 90 personas. Adicionalmente, se notificó el fallecimiento de 31 personas infectadas, 21 de ellas fueron muertes perinatales debido a defectos congénitos (Jineth et al., 2017).

A pesar de que la notificación de la circulación de este virus en el país fue hace algunos años, aun en el 2019 se reportaron 284 casos repartidos por 521 municipios del país, lo cual demuestra que este virus aún sigue circulando, siendo un alto factor de riesgo.

Por otro lado, según la literatura, el virus está conformado por proteínas estructurales y no estructurales. Las **proteínas estructurales** son tres: Proteínas C, M y E.

## 1. Estructura y replicación

La proteína **C**, la cual comprende la **cápside viral**, es la responsable de proteger el material genético del virus. La proteína **M (de membrana)** se encuentra en la superficie viral, tiene como principal rol conservar la estructura viral. La proteína **E (envoltura)** es la proteína principal

**A pesar de que la notificación de la circulación de este virus en el país fue ya hace algunos años, aun en el 2019 se reportaron 284 casos repartidos por 521 municipios del país**

de la superficie del virión y está implicada en la unión a la célula huésped y en la posterior fusión de membranas (Wong, Poon & Wong, 2016).

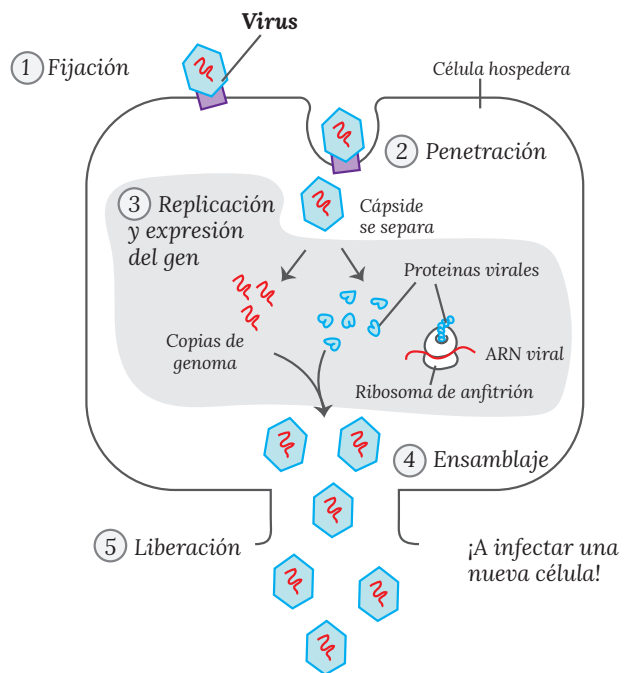
El virus también está conformado por siete **proteínas no estructurales**: NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B y NS5:

Las proteínas no estructurales **NS1 y NS5** forman un complejo que ayuda a la replicación del virus y además representan un importante papel en la evasión de la inmunidad del huésped (Wang, Thurmond et al., 2017). Las proteínas **NS2B y NS3** tienen un papel importante en la síntesis proteica y en la replicación del material genético, además NS3 es de suprema importancia para la replicación viral y el procesamiento de poliproteínas. La **NS2A**, promueve el ensamblaje y la replicación viral *in vitro* (Velandia & Castellanos, 2011). Las proteínas **NS4A y NS4B** la replicación del ARN. NS4A induce autofagia y protege las células huésped de la muerte

durante la infección, por otro lado, NS4B funciona como modulador de los gránulos de estrés en las células huésped (Wong *et al.*, 2016).

El ciclo del virus inicia cuando este ingresa en el mosquito mediante su ingesta por la previa picadura de un hospedero infectado –en el interior del mosquito–, el virus se dirige hacia las células del intestino medio donde iniciará su replicación, para lo cual se requiere un periodo de tiempo entre 7 a 14 días contados desde el momento en que el mosquito ingiere la sangre infectada. La fase de replicación termina cuando el mosquito pica nuevamente e infecta a un hospedero (Quintero *et al.*, 2010). Para ello, el ARN viral es liberado, diseminándose a través de la hemolinfa (líquido circulatorio de los artrópodos y moluscos, análogo a la sangre de los vertebrados) a los órganos blanco secundarios (tráquea, cuerpo graso, musculatura torácica, ovarios, sistema nervioso). Finalmente alcanza a las glándulas salivares, el órgano más importante para una transmisión efectiva, ya que desde allí el virus es liberado en la saliva durante la picadura del mosquito a un nuevo hospedero (Salazar *et al.*, 2007).

Fuente: Adaptado de: Khan Academy (s.f.).



Para que se dé la infección en el nuevo hospedero, el virus debe ingresar a las células epiteliales siendo principalmente los queratinocitos y las células dendríticas inmaduras sus células blanco, a las cuales ingresa por endocitosis y en donde intervienen varios receptores como, por ejemplo glicosaminoglicanos (GAG), heparán sulfato y DC-SIGN, son los principalmente descritos, así como los receptores de tirosina-kinasa: TIM (TIM-1, TIM-4) y TAM (Licourt & Saínz, 2018; Rodríguez *et al.*, 2019), sin embargo, aún existen muchos vacíos al respecto. En el ambiente ácido del endosoma, se inicia la maduración viral.

Esta maduración comprende una reorganización estructural (dimerización) de la proteína E, fijándola y posteriormente fusionando las membranas, dando vía libre para que se pueda liberar el genoma (ARN) en el citoplasma, donde se produce la replicación viral y la liberación al medio extracelular (Figura 3) (Hasan *et al.*,

Figura 3. Diagrama general del ciclo de vida de un virus.

2018). Una vez se liberan sus partículas virales para la posterior infección de otras células, estas pueden llegar al sistema nervioso central, infectando los astrocitos, la microglía y las células dendríticas, entre otras, en este caso interactúan con receptores transmembranales, tipo RMM (receptor de membrana de manosa) DC-SIGN o CD209 (adhesión intercelular específica de células dendríticas no integrina) estos receptores se han reportado como potenciales para la entrada de los Flavivirus al SNC y así mismo su replicación (Licourt & Saínez, 2018), explicando así el porqué de las manifestaciones neurológicas.

## 2. Diagnóstico

El periodo de incubación (tiempo transcurrido entre la exposición y la aparición de los síntomas) estimado de la enfermedad por el virus de Zika es de 3 a 14 días (OMS, 2018). El paciente puede tener una sospecha de infección de acuerdo a los síntomas que presenten o si ha viajado a zonas donde haya una amplia posibilidad de transmisión o una alta población de los mosquitos Aedes vectores, sin embargo, es necesario realizar pruebas diagnósticas de laboratorio mediante muestras de sangre, orina o semen, como lo son la **RT-PCR** (reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa reversa), mediante esta técnica se permite la detección específica del ARN viral. Sin embargo, esta prueba es útil en promedio en los primeros cinco días de la infección, desde que el paciente presenta síntomas de sospecha de la infección (Cabezas & García, 2017). La prueba diagnóstica que más se utiliza es el análisis serológico, mediante ensayos ELISA el cual consiste en el uso de antígenos específicos del virus del Zika para la **determinación de los anticuerpos IgM**, esto a partir del día 6 después de que inician los síntomas, este ensayo presenta una alta sensi-

bilidad y especificidad. En particular puede ayudar a diferenciar entre infecciones por Zika, dengue y chikungunya, los cuales presentan síntomas parecidos y son endémicos en las mismas regiones geográficas (Borena *et al.*, 2017).

## 3. Síntomas

Los síntomas que generalmente se presentan por la infección del virus del Zika, son leves y consisten en fiebre, erupciones cutáneas, conjuntivitis sin secreción, dolores musculares y articulares, debilidad, fatiga, vómito, diarrea, dolor abdominal, malestar y dolores de cabeza, su duración oscila entre los 2 a 7 días (OPS/OMS, 2018). **Si el paciente presenta estos síntomas y se le confirma el diagnóstico, debe evitar la ingesta de aspirina debido a que existe cierto riesgo de hemorragias** (BBC, 2016).

## 4. Complicaciones

Un factor determinante en la circulación y mantenimiento del virus es la relación vector - vertebrado, lo que favorece la propagación incontrolada de este agente infeccioso a través de amplias regiones a nivel mundial, debido a tres

factores de gran impacto, **el primero** es la desmedida proliferación de la población de su principal vector, mosquitos de la especie *Aedes*. **El segundo** factor es la cantidad de reservorios (recipiente grande, generalmente cerrado, que sirve para contener huevos del mosquito) del mosquito existentes y **el tercero**, la facilidad de los mosquitos vectores para transferir este Flavivirus, haciendo que sea baja la probabilidad de su erradicación.

Otros factores implicados en el exacerbado aumento de la circulación del virus son: ambientales, tales como el calentamiento global; sociales, tales como el crecimiento poblacional, la colonización desmedida y la pobreza, en consecuencia, habrá un mayor número de personas infectadas, quienes pueden manifestar sintomatología leve, y del mismo modo, pueden surgir una serie de complicaciones, como lo son:

#### **Guillain-Barré**

Se trata de una afección poco frecuente, en la cual el sistema inmunitario ataca el sistema nervioso periférico, produciendo debilidad muscular y una pérdida de sensibilidad en las extremidades. La aparición de esta enfermedad general-

mente se debe a infecciones por bacterias o virus. No existe una cura para este síndrome, pero el tratamiento con inmunoglobulinas puede mejorar los síntomas eliminando los auto anticuerpos (OMS, 2016). La sintomatología que se puede presentar además de lo ya mencionado anteriormente, corresponde a parestesias (cosquilleo en las extremidades) y parálisis facial. Además, se estima que la mediana del tiempo entre el inicio de los síntomas de infección por Zika y el inicio del síndrome de Guillain-Barré es de 7 días.

Por otro lado, si se revisa la epidemiología en Colombia correspondiente a este síndrome con relación a la infección viral, se encuentra que en el periodo 2009-2015 ocurrieron más o menos 250 casos de Guillain-Barré por año, aproximadamente 20 por mes, y justo en el año 2016, cuando se dio el brote por el virus del Zika, los casos de esta afección aumentaron de manera considerable, pues ya no eran 20 por mes, sino 90. De 2603 infectados por el virus, 401 presentaron síndromes neurológicos, de los cuales 270 correspondían a Guillain-Barré (Parra *et al.*, 2016).

A parte de las importantes complicaciones que se puedan llegar a tener al contraer esta enfermedad, también están presentes otros problemas, como lo son, las implicaciones económicas que esta pueda llegar a generar. Se estima que los costos de una persona que contrae esta enfermedad pueden llegar a ser de 242 millones o superiores (PNUD, 2017). Igualmente, si se revisan las complicaciones a nivel social, se tiene que las personas que contraen esta enfermedad se ven obligadas muchas veces a abandonar su vida cotidiana y empezar a depender de alguien en todos los aspectos, debido a las consecuencias motoras. Según la velocidad con la que la enfermedad degenera el sistema nervioso del paciente, y

en algunas ocasiones pueden ser víctimas de exclusión por parte de sus congéneres (Cantillo *et al.*, 2016)

### **Encefalitis**

Se refiere al proceso inflamatorio en el sistema nervioso central (SNC) a consecuencia de la infección del tejido cerebral causada por distintos virus, uno de ellos es el Zika. Su sintomatología incluye fiebre, cefalea, fotosensibilidad, rigidez de la nuca, náusea y vómitos, cabe señalar que en los casos de mayor gravedad se puede presentar, confusión, convulsiones, parálisis e incluso coma (OMS, 2017) El tratamiento antiviral hasta ahora es el más utilizado (Sánchez *et al.*, n.d.), los más frecuentemente utilizados en el tratamiento de la encefalitis son: El Aciclovir (Zovirax), Ganciclovir (Cytovene) y Foscarnet (Foscavir) (Banfi, 2003). Esta enfermedad tiene un importante impacto familiar, social e incluso laboral, esto debido a que se puede producir una pérdida de la independencia funcional, teniendo repercusiones en estas áreas, generando una sobrecarga en su entorno más cercano y la imposibilidad de seguir cumpliendo con sus funciones laborales y académicas de forma normal y regular (María Ibarbia, 2019).

### **Microcefalia en neonatos**

Es una malformación neonatal que se distingue por un escaso crecimiento de la cabeza después del parto, siendo una de las complicaciones con mayor incidencia. Esta afección puede ocurrir debido a la infección por el virus del Zika a una mujer en estado de embarazo. La microcefalia, va acompañada de un limitado crecimiento cerebral, convulsiones, problemas en el desarrollo, exhibiendo algunas discapacidades físicas y de aprendizaje (OMS, 2017),

**A parte de las importantes complicaciones que se puedan llegar a tener al contraer esta enfermedad, también están presentes otros problemas, como lo son, las implicaciones económicas**

como lo son la pérdida de visión y audición, y dificultad para alimentarse (McGrath *et al.*, 2017). La infección viral por Zika en la madre durante el primer trimestre del embarazo, tiene más probabilidades de afectar el sistema nervioso central del bebe, debido a que es una etapa crucial para su desarrollo neurológico (Faizan *et al.*, 2016). En Colombia, entre la primera semana epidemiológica de 2015 a la primera de 2018 se notificaron a la OMS un total de 248 casos, y a nivel continental (América) un total de 27 países reportaron, entre los años 2015-2018, 3.720 niños nacidos con síndrome congénito asociado a la infección por Zika (Rica & Salvador, 2017).

Una vez se diagnostica a la madre gestante como infec-



tada por el virus del Zika, se sugiere realizar una RT-PCR en el líquido amniótico, así como imágenes diagnósticas al feto y una ecografía de detalle anatómico, para realizar el debido dictamen médico (Coronell-Rodríguez *et al.*, 2016). Se sabe que la eventualidad de que los neonatos con microcefalia mueran durante el primer año de vida es de un 20% y una esperanza de vida promedio de 35 años después del primer año (PNUD, 2017). Si un neonato logra sobrevivir con esta malformación congénita durante varios años, su entorno familiar se verá afectado, principalmente de manera económica, debido a que, según lo reportado, el costo médico de por vida por cada paciente afectado remonta los 180.004 dólares y se estima que los gastos no médicos son de aproximadamente 133.812 dólares. Por otro lado, se tiene en cuenta la pérdida de productividad por parte de los familiares debido a la condición del paciente y su necesidad de tener una constante vigilancia. Como se puede ver, la microcefalia no solo afecta al paciente si no también afecta gravemente a su entorno familiar (PNUD, 2017).

### **5. Tratamiento e importancia de la medicina natural**

A pesar de que esta infección viral fue descrita hace muchos años y ha tenido una gran importancia a nivel mundial, hasta el día de hoy no se implementa ningún tratamiento eficaz y específico. Es por ello que, cuando se identifica a una persona infectada por este virus, el tratamiento a seguir es únicamente sintomático, teniendo en cuenta la situación de cada paciente se recomienda mantenerse hidratado y en reposo. En cuanto al dolor y la fiebre, es tratada únicamente con acetaminofén o paracetamol. El uso de antihistamínicos se limita únicamente a pacientes que presenten comezón (OPS, s.f.). Sin embargo, es importante contar siempre con una prescripción médica a la hora de consumir cualquier medicamento dado que algunos medicamentos antiinflamatorios, incluso el ácido acetilsalicílico, pueden causar hemorragias y complicar más la situación del paciente (BBC, 2016).

Esta infección viral no ha podido erradicarse debido a la inexistencia de una vacuna o tratamiento específico. Una posible razón es que a la hora de elaborar una vacuna para su tratamiento, se deben tener en cuenta ciertas consideraciones que podrían complicar el desarrollo y evaluación de los candidatos vacunables, por ejemplo: (1) la viremia de corta duración (entre 5-7 días) que presentan los pacientes; (2) el riesgo de microcefalia en las embarazadas infectadas; (3) y el riesgo potencial de que el Zika sea el responsable de enfermedades neurológicas autoinmunes (síndrome de Guillain-Barré) (Reina, 2018). Sin embargo, en la actualidad se desarrollan estudios para la elaboración de una vacuna frente al virus del Zika que incluyen cierta variedad como, por ejemplo, la vacuna de ADN plasmídico, desarrollada por Larocca *et al.*, y esta contiene los genes que se codifican para las proteínas M y E procedentes de una cepa brasileña del virus del Zika. Esta vacuna se ha probado en ratones Balb/c inoculados intramuscularmente con

50g de ADN. Con una sola dosis se induce una protección completa a las 4 u 8 semanas post vacunación, esto tras la inyección de 105 partículas/ml del plasmido, lo que finalmente ha demostrado que la protección procede solo de la producción de anticuerpos IgG-específicos (Larocca et al., 2016). Las vacunas de ARNm actúan como un vector no infeccioso que no se integra en el genoma celular del huésped y que está designado para expresar eficientemente la proteína que se desee, por lo cual Richner et al. han elaborado una posible vacuna en la que actúan un conjunto de nanopartículas lipídicas rodeando y encapsulando al ARNm que codifica el virus. Lo que realizará este ARNm no amplificante, será minimizar la activación del sistema inmune innato. La administración de 2 dosis (0 y 4 semanas) de esta vacuna en ratones indujo elevados niveles de anticuerpos neutralizantes frente a la proteína E que protegía completamente a los ratones de la infección exógena (Richner et al., 2017). Son necesarios estudios fase II y fase III para validar los resultados de estas vacunas y definir su aplicación como herramienta de control frente a esta infección. Por otro lado, uno de los principales objetivos de varias de estas organizaciones es buscar estrategias terapéuticas para tratarla, esto con el fin de disminuir las complicaciones asociadas a anomalías fetales y el síndrome de Guillain-Barré que son los más incidentes a nivel mundial.

Es por ello que el desarrollo de estrategias terapéuticas es importante y necesario, esto incluye el uso de extractos de plantas naturales como posibles compuestos antiinfecciosos, en algunos países asiáticos y africanos los emplean como su herramienta de atención primaria en salud debido a condiciones económicas, culturales y geográficas. Basados en las prácticas médicas tradicionales, creencias y conocimientos de la cultura indígena, se ha informado acerca de la actividad antiviral de los productos

naturales fundamentados en el conocimiento, experiencia y prácticas, tratando infecciones y diferentes enfermedades en animales y humanos, por ello tienden a convertirse en la materia prima del desarrollo de medicamentos (Betancur-Galvis et al., 1999).

Existen múltiples estudios que apoyan esta premisa, por ejemplo: Las hojas del té verde contiene grandes cantidades de un polifenol llamado galato de epigalocatequina, el cual ha demostrado tener actividad antiviral frente a muchos virus, incluido el virus del Zika, este compuesto actúa inhibiendo la entrada del virus en la célula huésped, lo cual fue probado en la línea celular Vero E6 a una concentración comprendida entre los 5 a 200  $\mu$ M del extracto,

**los autores obtienen con sus resultados que el posible mecanismo de esta inhibición está dado por la interacción directa del fármaco con la envoltura lipídica, lo que lleva a una destrucción de la partícula viral**

(Carneiro *et al.*, 2016). En otro estudio se realizó la identificación de las enzimas importantes para la infección del virus del Zika, y encontraron las proteasas NS2B-NS3, sobre ellas probaron la quercetina, que es un flavonoide, que se encuentra en varias frutas, verduras y granos, este compuesto fue utilizado a varias concentraciones, y finalmente lograron concluir que actúa como un inhibidor no competitivo, lo cual quiere decir que es un inhibidor que se une al sitio alostérico, sin superponerse con el sitio de unión al sustrato de las proteasas y según lo reportado es capaz de inhibirlas, por ende podría inhibir la proliferación viral (Roy, Lim & Song, 2016).

Se realizó el estudio del posible efecto antiviral contra cepas de Zika, de una planta proveniente de la isla reuñón (Francia), llamada *A. theiformis*, este extracto fue utilizado a una concentración de  $500 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  sobre células Vero, manteniendo una viabilidad del 95%, y se determinó que el extracto de esta planta ejerce un efecto antiviral contra cepas de Zika y los cuatro serotipos del dengue, y se caracterizó su posible mecanismo, el cual consistiría en alterar la unión de las partículas virales a la membrana de la célula huésped, impidiendo por tanto la infección (Clain *et al.*, 2018).

La *Ocimum basilicum*, comúnmente conocida como albahaca, es una hierba utilizada en varios países en sus comidas diarias. Los autores Singh *et al.*, utilizaron su extracto a diferentes diluciones, 1:16, 1:32, 1:64, 1: 128, 1: 256 y 1: 512 sobre células Vero E6 sembradas a una concentración de  $1.5 \times 10^5$  células/pozo, para demostrar su potencial antiviral contra el virus del Zika, y según los resultados pudieron concluir que el extracto si inhibe la proliferación del virus en este tipo de células, finalmente, esta inhibición varía del 13 al 97% dependiendo de la dilución de extracto que se emplee, siendo la dilución 1:16 la que más porcentaje de inhibición mostró, una reducción del 97% en la infectividad del virus (2019).

Por último, la *Lippia alba* es una planta aromática, con la cual se realizaron estudios para determinar si presenta actividad antiviral frente a células de **insectos** C6/36 y de **mamíferos** Vero-E6, para establecer ello, utilizaron los aceites esenciales obtenidos de la totalidad de la planta a concentraciones desde  $5.22 \mu\text{g}/\text{ml}$  hasta  $400.8 \mu\text{g}/\text{ml}$  y finalmente, se determinó que a una concentración de  $13.36 \mu\text{g}/\text{ml}$  presentan una actividad antiviral óptima contra el virus del Zika (Quispe, 2018).

Por último, lo que tienen en común todas estas plantas, es la presencia de ciertos metabolitos secundarios, llamados polifenoles y flavonoides, los cuales ya han sido reportados como potenciales antivirales, y según lo mencionado en los párrafos anteriores se puede reafirmar dicha premisa, lo que difiere en cada caso es el diseño experimental que se empleó, sin embargo, en todos los casos, los resultados fueron positivos, concluyendo así que la estrategia terapéutica antiviral partiendo de extractos vegetales es viable y sostenible económicamente.

## Conclusión

Las infecciones virales son una problemática que aún está vigente y en algunas regiones tiene más relevancia debido a la cantidad de casos o a las importantes complicaciones que se están presentando o se presentaron en su momento. Debido a esto es importante la investigación y búsqueda de medicamentos o una vacuna que pueda disminuir la incidencia de casos. En este sentido los extractos vegetales se constituyen en una fuente natural y amplia de potenciales moléculas, que como ya se evidenció en los resultados anteriormente descritos, pueden tener un potencial en la actividad antiviral y específicamente contra el Zika.

## Referencias Bibliográficas

- BBC (2016). ¿Cuáles son los síntomas del virus zika y qué hacer si lo tienes? BBC Mundo. Recuperado de: [[https://www.bbc.com/mundo/noticias/2016/01/160113\\_zika\\_preguntas\\_sintomas\\_mosquito\\_ab](https://www.bbc.com/mundo/noticias/2016/01/160113_zika_preguntas_sintomas_mosquito_ab)].
- OMS (2018). Guía para la vigilancia de la enfermedad por el virus del Zika y sus complicaciones. Recuperado de: [[https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49518/9789275320198\\_spa.pdf?sequence=2&isAllowed=y](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49518/9789275320198_spa.pdf?sequence=2&isAllowed=y)].
- Banfi, P. A. (2003). Encefalitis: ¿cuáles y cómo tratar? Revista Chilena de Infectología, Vol. 20, pp. 28-33. DOI: [<https://doi.org/10.4067/s0716-10182003020100004>].
- Betancur-Galvis, L. A., Saez, J., Granados, H., Salazar, A. & Ossa, J. E. (1999). Antitumor and Antiviral Activity of Colombian Medicinal Plant Extracts. Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. Borena, W., Hofer, T., Stiasny, K., Aberle, S. W., Gaber, M., von Laer, D. & Schennach, H. (2017). No molecular or serological evidence of Zikavirus infection among healthy blood donors living in or travelling to regions where Aedes albopictus circulates. PLoS ONE, 12(5). DOI: [<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178175>].
- Cabezas, C. & García, P. (2017). Diagnóstico de la infección por el virus zika. Anales de La Facultad de Medicina, 78(1), 89. Recuperado de: [<https://doi.org/10.15381/anales.v78i1.13028>].
- Cantillo, E. V., Castro Ravelo, M., Cristina, M., Sierra, D., Johana, L., Carpio, P. & Pereira Gutiérrez, R. P. (2016). Síndrome de Guillain-Barré: Aprendiendo a vivir con una discapacidad residual Guillain-Barré syndrome: Learning to live with a residual disability. Barranquilla (Col.), 32(2), pp. 350-362.
- Carneiro, B. M., Batista, M. N., Braga, A. C. S., Nogueira, M. L. & Rahal, P. (2016). The green tea molecule EGCG inhibits Zika virus entry. Virology, 496, pp. 215-218. DOI: [<https://doi.org/10.1016/j.virol.2016.06.012>].
- Clain, E., Sinigaglia, L., Koishi, A. C. et al. (2018). Extract from Aphloia theiformis, an edible indigenous plant from Reunion Island, impairs Zika virus attachment to the host cell surface. Scientific Reports, 8(1), pp. 1-12. DOI: [<https://doi.org/10.1038/s41598-018-29183-2>].
- Coronell-Rodríguez, W., Arteta-Acosta, C., Suárez-Fuentes, M. A., Burgos-Rolon, M. C., Rubio-Sotomayor, M. T., Sarmiento-Gutiérrez, M. & Corzo-Díaz, C. (2016). Zika virus infection in pregnancy, fetal and neonatal impact. Revista Chilena de Infectología, 33(6), pp. 665-673. DOI: [<https://doi.org/10.4067/S0716-10182016000600009>].
- OMS (2018). Enfermedad por el virus de Zika. Recuperado de: [<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/zika-virus>].
- Quispe Bravo, E. (2018). Actividad inhibitoria de los aceites esenciales de Lippia alba contra el virus zika en células VERO - 76 y C6/36 de Aedes albopictus. Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos.
- María Ibarbia, A. I. (2019). Evaluación e intervención neuropsicológica en un caso de encefalitis autoinmune por anticuerpos contra los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). Trabajo final de Máster de Neuropsicología. Universitat Oberta de Catalunya. Faizan, M. I., Abdullah, M., Ali, S., Naqvi, I. H., Ahmed, A. & Parveen, S. (2016). Zika Virus-Induced Microcephaly and Its Possible Molecular Mechanism. Intervirology, 59(3), pp. 152-158. DOI: [<https://doi.org/10.1159/000452950>].
- Hasan, S. S., Sevana, M., Kuhn, R. J. & Rossmann, M. G. (2018). Structural biology of Zika virus and other flaviviruses. Nature Structural and Molecular Biology, Vol. 25, pp. 13-20. DOI: [<https://doi.org/10.1038/s41594-017-0010-8>].
- Rodríguez Reyes, J. (2017). Informe de evento, enfermedad por virus zika. Colombia. Recuperado de: [<https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/ZIKA%202017.pdf>].
- Karely Rodriguez, A., Muñoz, A. L., Segura, N. A., Rangel, H. R., Bello, F. & Karely Rodríguez, A. (2019). Molecular characteristics and replication mechanism of Dengue, Zika and Chikungunya arboviruses, and their treatments with natural extracts from plants. Journal, 18. DOI: [<https://doi.org/10.17179/excli2019-1825>].
- Khan Academy (s.f.). Introducción a los virus. Qué es un virus. La estructura de un virus y cómo infecta la célula. Recuperado de: [<https://es.khanacademy.org/science/high-school-biology/hs-human-body-systems/hs-the-immune-system/a/intro-to-viruses>].
- Larocca, R. A., Abbink, P., Peron, J. P. S., Zanutto, P. M. D. A. et al. (2016). Vaccine protection against Zika virus from Brazil. Nature, 536(7617), pp. 474-478. DOI: [<https://doi.org/10.1038/nature18952>].

- Ledermann, J. P., Guillaumot, L., Yug, L., Saweyog, S. C. et al. (2014). Aedes hensilli as a Potential Vector of Chikungunya and Zika Viruses. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 8(10). DOI: [<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003188>].
- McGrath, E. L., Rossi, S. L., Gao, J., Widen, S. G. et al. (2017). Differential Responses of Human Fetal Brain Neural Stem Cells to Zika Virus Infection. *Stem Cell Reports*, 8(3), pp. 715-727. DOI: [<https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2017.01.008>].
- OMS (2017). Microcefalia. Recuperado de: [<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/microcephaly>].
- OPS/OMS (2020). ¿Cuándo se detectó el virus Zika por primera vez? Organización Panamericana de la Salud. Recuperado de: [[https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=10958:2015-icuan-do-se-detecto-el-virus-zika-por-primera-vez&Itemid=41464&lang=en](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=10958:2015-icuan-do-se-detecto-el-virus-zika-por-primera-vez&Itemid=41464&lang=en)].
- Parra, B., Lizarazo, J., Jiménez-Arango, J. A., Zea-Vera, A. F. et al. (2016). Guillain-Barré syndrome associated with Zika virus infection in Colombia. *New England Journal of Medicine*, 375(16), pp. 1513-1523. DOI: [<https://doi.org/10.1056/NEJMoal605564>].
- PNUD (2017). Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD) en alianza con la Federación Internacional de Sociedades de la Cruz Roja y de la Media Luna Roja (FICR). Reina, J. (2018). Current status of vaccines against Zika virus. *Vacunas*, 19(1), pp. 18-23. DOI: [<https://doi.org/10.1016/j.vacun.2017.05.004>].
- Rica, C. & Salvador, E. (2017). Zika-Actualización Epidemiológica. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Recuperado de: [[www.paho.org](http://www.paho.org)].
- Richner, J. M., Himansu, S., Dowd, K. A., Butler, S. L., Salazar, V. et al. (2017). Modified RNA Vaccines Protect against Zika Virus Infection. *Cell*, 168(6), pp. 1114-1125.e10. DOI: [<https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.02.017>].
- Roy, A., Lim, L. & Song, J. (2016). Identification of quercetin from fruits to immediately fight Zika. *BioRxiv*, 074559. DOI: [<https://doi.org/10.1101/074559>].
- Salazar, M. I., Richardson, J. H., Sánchez-Vargas, I., Olson, K. E. & Beaty, B. J. (2007). Dengue virus type 2: Replication and tropisms in orally infected Aedes aegypti mosquitoes. *BMC Microbiology*, 7. DOI: [<https://doi.org/10.1186/1471-2180-7-9>].
- Sánchez, E., Álvarez, C., Bermeo, A., Jiménez, P., Sánchez, E. et al. (2016). Encefalitis virales. Asociación Colombiana de Neurología. Recuperado de: [<https://www.acnweb.org/guia/g6cap14.pdf>].
- OMS (2016). Síndrome de Guillain-Barré. Recuperado de: [<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/guillain-barré-syndrome>].
- Singh, P., Chakraborty, P., He, D. H. & Mergia, A. (2019). Extract prepared from the leaves of Ocimum basilicum inhibits the entry of Zika virus. DOI: [[https://doi.org/10.4149/av\\_2019\\_307](https://doi.org/10.4149/av_2019_307)].
- OPS (s.f.). Sobre el virus de Zika ¿Qué es la enfermedad por el virus del Zika? Recuperado de: [<https://www.paho.org/es/temas/zika#:~:text=La%20fiebre%20del%20Zika%20es,no%20purulenta%20que%20ocurre%20entre>].
- Vazeille, M., Dehecq, J.-S. & Failloux, A. B. (2018). Vectorial status of the Asian tiger mosquito Aedes albopictus of La Réunion Island for Zika virus. *Medical and Veterinary Entomology*, 32(2), pp. 251-254. DOI: [<https://doi.org/10.1111/mve.12284>].
- Quintero Gil, D. C., Osorio Benítez, J. E. & Marlén Martínez-Gutiérrez, M. (2010). Vector competence: Entomological considerations and its implications on the epidemiology of Dengue. *Iatreia* vol. 23 no.2 Medellín Apr./Jun. Recuperado de: [[http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0121-07932010000200006](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-07932010000200006)].
- Velandia, M. L. & Castellanos, J. E. (2011). Virus del dengue: estructura y ciclo viral Dengue virus: structure and viral cycle (Vol. 15).
- Licourt, D. & Sainz, L. (2018). Virus Zika: una alerta para la prevención. *Rev. Ciencias Médicas*, 22(3), Pinar del Río. Recuperado de: [[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-31942018000300023](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942018000300023)].
- Wang, A., Thurmond, S., Islas, L., Hui, K. & Hai, R. (2017). Zika virus genome biology and molecular pathogenesis. *Emerging Microbes & Infections*, 6(1), pp. 1-6. DOI: [<https://doi.org/10.1038/emi.2016.141>].
- Wong, S. S. Y., Poon, R. W. S. & Wong, S. C. Y. (2016). Zika virus infection-the next wave after dengue? *Journal of the Formosan Medical Association*, Vol. 115, pp. 226-242. DOI: [<https://doi.org/10.1016/j.jfma.2016.02.002>].