

MICROCEFALIA ASOCIADA A LA INFECCIÓN CONGÉNITA DEL VIRUS DEL
ZIKA –SERIE DE CASOS

LUISA MARÍA NIÑO DAZA
CATHERIN SALAZAR SILVA

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACION EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
NEIVA, HUILA
2019

MICROCEFALIA ASOCIADA A LA INFECCIÓN CONGÉNITA DEL VIRUS DEL
ZIKA –SERIE DE CASOS

LUISA MARÍA NIÑO DAZA
CATHERIN SALAZAR SILVA

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Especialista en
Ginecología y Obstetricia

FIDEL ERNESTO FERREIRA NARVAEZ
Perinatólogo. Profesor asistente. Departamento de Ginecología y Obstetricia.
Universidad Surcolombiana. Coordinador Unidad de Alto Riesgo Obstétrico.
Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Neiva, Colombia.

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACION EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
NEIVA, HUILA
2019

Nota de aceptación:

Aprobado

Firma del presidente del jurado

Neiva, Enero del 2019

DEDICATORIA

A Dios todopoderoso por darme salud, sabiduría y entendimiento para este logro.

A mis padres y hermano por su infinito amor, confianza y apoyo cada día de este largo camino, porque son mi vida entera y porque todo esto es para ellos.

A mi compañero de la vida, por ser mi mejor amigo y estar presente siempre para mí.

A mi familia, por su ayuda y amor incondicional.

LUISA MARIA

A mi familia por su sacrificio, esfuerzo y amor constante

A mi esposo por su apoyo incondicional y compañía

A mis compañeros y amigos que compartieron conmigo cada momento de este camino.

CATHERIN

AGRADECIMIENTOS

Las autoras expresan sus agradecimientos a:

Al Doctor FIDEL ERNESTO FERREIRA NARVAEZ, Perinatólogo. Profesor asistente. Departamento de Ginecología y Obstetricia. Universidad Surcolombiana. Coordinador Unidad de Alto Riesgo Obstétrico. Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Neiva, Colombia., por su permanente asesoría y acompañamiento.

A la Universidad Surcolombiana por darnos la oportunidad de ofrecer esta Especialización en nuestra región.

A todos, los participantes Mil Gracias...

CONTENIDO

	pág.
INTRODUCCION	14
1. JUSTIFICACIÓN	15
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
2.1 DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA	17
3. OBJETIVOS	20
3.1 OBJETIVO GENERAL	20
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
4. ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS	21
5. MARCO TEÓRICO	23
5.1 GENERALIDADES	23
5.2 DEFINICIONES	24
5.2.1 Síndrome congénito asociado a la infección por el virus del Zika	24
5.2.2 Aborto o muerte fetal asociado a la infección por el virus del Zika	25
5.2.3 Transmisión vertical del virus del Zika sin síndrome congénito	25

	pág.	
5.3	HISTORIA E INFECTOLOGÍA	25
5.4	ESPECTRO CLÍNICO	28
5.4.1	Forma clásica	28
5.4.2	Manifestaciones neurológicas	29
5.5	ZIKA CONGÉNITA	29
5.5.1	Aspectos clínicos	30
5.6	DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO	31
5.7	DIAGNÓSTICO POR NEUROIMAGEN	32
5.8	VACUNA	33
6.	METODOLOGÍA	35
6.1	TIPO DE INVESTIGACIÓN	35
6.2	POBLACIÓN Y MUESTRA	35
6.3	TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	35
6.4	INSTRUMENTO	36
6.5	CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	37
6.5.1	Criterios de inclusión	37
6.5.2	Criterios de exclusión	37
6.6	VARIABLES	38
6.7	CONSIDERACIONES ÉTICAS	40

		pág.
7.	DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS	41
7.1	CASO 1	42
7.2	CASO 2	43
7.3	CASO 3	43
7.4	CASO 4	43
7.5	CASO 5	44
7.6	CASO 6	44
7.7	CASO 7	44
7.8	CASO 8	45
7.9	CASO 9	45
7.10	CASO 10	45
7.11	CASO 11	46
7.12	CASO 12	46
7.13	CASO 13	47
7.14	CASO 14	47
7.15	CASO 15	47
7.16	CASO 16	47
8.	RESULTADOS	49

	pág.
9. DISCUSIÓN	51
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53

LISTA DE TABLAS

	pág.
Tabla 1 Generalidades de los casos presentados	41

RESUMEN

Con el presente estudio de serie de casos se pretende dar a conocer y correlacionar las alteraciones en el sistema nervioso central diagnosticados prenatalmente en pacientes con antecedente de exposición al virus Zika durante el brote presentado en el Departamento del Huila , que fueron atendidas en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo y a las que fue posible realizar un seguimiento y de esta manera aportar conocimiento sobre la patología y poder enriquecer estrategias de prevención que se vienen creando en diferentes países.

Se realizó una revisión retrospectiva de 16 casos de microcefalia diagnosticados en la consulta prenatal del hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, Huila, Colombia, entre los meses de marzo a julio de 2016, observados luego del brote de infección por ZIKV reportado.

Estudio observacional, descriptivo tipo serie de casos, retrospectivo.

Población y muestra: Pacientes cuyos fetos fueron diagnosticados con microcefalia de acuerdo a la circunferencia cefálica detectada por ecografía en el control prenatal de perinatología del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo entre los meses de marzo y julio de 2016 y se incluyeron en el estudio todos los casos encontrados.

Los casos descritos ocurrieron durante la explosiva epidemia de zika registrada en Colombia desde octubre de 2015 hasta julio de 2016. Las 16 gestantes presentadas en la presente serie de casos, a quienes se logró llevar algún seguimiento, coinciden en el tiempo en el que adquirieron la infección debido a la epidemia declarada.

Durante los controles prenatales, ecografías y juntas médicas, las pacientes registraron mediciones del perímetro cefálico fetal por debajo del promedio esperado según la edad gestacional, en algunos casos hasta -5 DE para la media, por lo tanto, la sospecha de microcefalia congénita se diagnosticó entre el segundo y tercer trimestre del embarazo. Concomitante con la microcefalia diagnosticada por ecografía también se identificó ventriculomegalia/colpocefalia en todos los casos, las calcificaciones intracerebrales fueron observadas en diez casos, las cataratas en dos y la holoproncefalia en uno.

Palabras Claves: Virus Zika, microcefalia, Zika y embarazo, casos.

SUMMARY

With the present case series study we intend to present and correlate alterations in the central nervous system diagnosed prenatally in patients with a history of Zika virus exposure during the outbreak presented in the Department of Huila, who were treated at the University Hospital Hernando Moncaleano Perdomo and to which it was possible to follow up and thus provide knowledge about the pathology and to enrich prevention strategies that are being created in different countries.

A retrospective review of 16 cases of microcephaly diagnosed in the prenatal clinic of the Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva University Hospital, Huila, Colombia, was conducted between the months of March to July 2016, observed after the reported outbreak of ZIKV infection.

Observational study, descriptive type case series, retrospective.

Population and sample: Patients whose fetuses were diagnosed with microcephaly according to the cephalic circumference detected by ultrasound in the prenatal perinatology control of the Hernando Moncaleano Perdomo University Hospital between March and July 2016 and the study was included in all cases Found

The cases described occurred during the explosive Zika epidemic registered in Colombia from October 2015 to July 2016. The 16 pregnant women presented in this case series, who were followed up, coincide in the time they acquired the infection due to the declared epidemic.

During prenatal control, ultrasounds and medical meetings, patients recorded measurements of the fetal head circumference below the expected average according to gestational age, in some cases up to -5 SD for the mean, therefore the suspicion of congenital microcephaly was diagnosed between the second and third trimesters of pregnancy. Concomitant with microcephaly diagnosed by ultrasound, ventriculomegaly / colpocephaly was also identified in all cases, intracerebral calcifications were observed in ten cases, cataracts in two and holoproncephaly in one.

Key words: Virus Zika, microcephaly, Zika and pregnancy, cases

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de Zika es una arbovirosis transmitida por mosquitos del género *Aedes*. El virus pertenece a la familia *Flaviviridae*, al igual que aquellos del dengue o la fiebre amarilla. Se conoce desde 1947, cuando fue aislado por primera vez en Uganda. Hasta 2007 se produjeron brotes esporádicos pequeños de la infección por el virus de Zika en África y Asia, pero a partir de entonces se informaron varias epidemias, como en Micronesia y la Polinesia francesa. En el continente americano, los primeros casos autóctonos se detectaron en marzo de 2015, en Brasil. La infección se diseminó en forma rápida a la mayor parte de los países del Caribe, América Central y Sudamérica. Habitualmente, los síntomas de la infección por el virus Zika son leves y auto limitados; sin embargo, desde 2013 aumentó la incidencia de síntomas neurológicos, como el síndrome de Guillain-Barré. Además, en Brasil, la infección se asoció con el incremento de casos de microcefalia y alteraciones oculares graves en recién nacidos.

Esta investigación pretende realizar una descripción clínica, en términos de la historia natural de la enfermedad, de diez y seis casos de mujeres gestantes con infección del virus Zika, que fueron evaluadas en el contexto del brote de Zika en el Huila - Colombia, lo que apoyaría aún más la asociación entre los trastornos en el sistema nervioso central y la infección por Zika prenatal, específicamente la microcefalia, el hallazgo más llamativo y la más grave consecuencia de la infección perinatal.

1. JUSTIFICACIÓN

La infección por virus del Zika es la última de una serie reciente de infecciones emergentes globalizadas; desde su aparición y descubrimiento hasta la actualidad, ha reportado características particulares como es el caso de su alta variabilidad, gran adaptabilidad a vectores y hospederos, así como su asociación con enfermedades neurológicas y malformaciones del feto, lo que la ha convertido en uno de los mayores retos para la salud global en cuanto a prevención, detección y prospección de control. La génesis de tal preocupación ocurre en el continente Latinoamericano por la emergencia emitida en Brasil, cuando debido a la superposición temporal y geográfica con el brote del virus del Zika en curso, se despertó una nueva amenaza consistente en un aumento de casos de microcefalia congénita, a términos epidémicos, que desataron preocupación internacional, aunque anteriormente en el brote reportado en la Polinesia Francesa se reportaron algunos casos, pero en menor grado comparados con los de Brasil; por lo que en febrero de 2016 la Organización Mundial de la salud OMS declaró que en relación con la epidemia que se inició en Brasil "el grupo de casos de microcefalia y otros trastornos neurológicos constituye una emergencia de salud pública de interés internacional" (4).

Asimismo, las malformaciones congénitas a las cuales se les atribuye responsabilidad al virus del Zika, específicamente la Microcefalia, significa un problema de gran envergadura no sólo para la Salud Pública por la carga asistencial que estos pacientes con perímetro cefálico disminuido acarrearán en el presente y futuro inmediatos en cuanto a su tratamiento y rehabilitación, sino también para las familias en las que nacen estos niños en situación de discapacidad, niños en menor o mayor proporción con deficiencias mentales, visuales, auditivas y pobre desarrollo cognoscitivo y motor, que a largo plazo significarán más empobrecimiento y subdesarrollo en el país.

El Departamento del Huila, uno de los 32 departamentos de Colombia, está ubicado al suroccidente del país en la región Andina, tiene una población estimada de acuerdo con el DANE de 1.173.991 habitantes. Por su diversidad de pisos térmicos la región huilense se encuentra entre los 2.000 y 2.500 (msnm) lo que la categoriza como región idónea para la proliferación de vectores de infecciones virales como es el caso del virus del Zika, tal y como lo demuestra el reporte situacional del Ministerio de Salud Nacional ubicándolo en tercer lugar de mayor incidencia de la enfermedad en el país (2); esto sumado a la alta frecuencia de mujeres gestantes a lo largo de todo el Departamento, representa una necesidad contundente para investigaciones que pretendan abordar descriptivamente los eventos adversos ocasionados por infecciones virales tipo Zika gestacional como es el caso de la microcefalia congénita, tema central de la presente serie de casos, y que actualmente en el

territorio nacional y en menor medida en el departamental, no se tiene evidencia científica suficiente que haga énfasis en todas las condiciones y circunstancias que se presentaron alrededor de la enfermedad.

La sospecha de que existe una relación entre la infección por Zika y la microcefalia, es una urgente preocupación sanitaria a nivel mundial. No está claro cuáles son las células diana directas del Zika en el feto humano en desarrollo. El seguimiento de estos casos nuevos de infección por Zika en mujeres gestantes, nos permitirá describir las anomalías en el SNC fetal, su edad de aparición, características específicas y así formular posibles mecanismos de enfermedad, orientar el seguimiento y gestión óptima de las madres afectadas por esta infección durante la gestación y, por último, generar una guía clínica sólida para los clínicos a quienes les interese.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

2.1 DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

Históricamente, el virus del Zika fue aislado por primera vez en abril de 1947 en Uganda, específicamente en el bosque de Zika, lo cual explica su nombre; el segundo aislamiento se realizó en una gran cantidad de mosquitos *Aedes Africanus* hacia el año de 1948 y la primera persona infectada se reportó en el año 1954 en Nigeria. Previo al año 2007 los casos reportados se presentaron aisladamente, a partir de ese año, varios brotes de gran importancia se han venido originando. En el año 2012 en la isla Yap de Micronesia, se conoció por primera vez la presencia del virus del Zika fuera de África y el sudeste asiático, donde los datos epidemiológicos de este brote documentaron un 73% de los residentes de la isla infectados y un aumento de 20 veces lo esperado en la incidencia del síndrome de Guillain-Barré, así como meningoencefalitis y mielitis aguda. En el año 2014 el virus del Zika se propaga a través del océano Pacífico hacia la Polinesia Francesa, donde se estima que 28.000 casos ocurrieron en una población de 270.000 habitantes, posteriormente paso por las Islas Cook, la isla de Pascua y hacia el año 2015 coloniza el caribe, América Central y América del Sur donde el brote epidémico ha causado niveles pandémicos⁽¹⁾.

El flavivirus Zika transmitido por el mosquito *Aedes*, causa una infección en humanos que generalmente presentan uno o más de los siguientes síntomas: fiebre baja, artralgia, erupción cutánea, dolor de cabeza y mialgia. Sin embargo, la mayoría de las infecciones son asintomáticas. Los trastornos neurológicos asociados con la infección por Zika incluyen microcefalia congénita y manifestaciones en adultos como el síndrome de Guillain-Barré, mielitis aguda y meningoencefalitis.

El primer brote de Zika en el continente Americano ocurrió en Brasil, donde su transmisión autóctona estuvo confirmada en el año 2015 y se extendió rápidamente por las Américas, llevando a casos autóctonos en 40 países de este continente antes del 13 de octubre de 2016 (OMS OPS, 2016). La cepa responsable de la epidemia en Brasil y en otras partes de América del Sur y Centroamérica es filogenéticamente idéntica a la que causó la epidemia en la Polinesia Francesa, y por la amplia distribución de *Aedes Aegypti*, el transmisor principal del virus, y otras especies de *Aedes*, se ha facilitado la propagación de la enfermedad. Los casos de infecciones por virus Zika son generalmente asintomáticos; el cuadro clínico incluye fiebre, erupción maculopapular, artralgia, rash y conjuntivitis no supurativa; además, este último brote coincidió tanto en el tiempo como en la localización geográfica con un aumento en el número de niños nacidos con microcefalia y otras malformaciones del sistema nervioso central, demostrado por un aumento en el número de lactantes

con un desarrollo anormal del cerebro en el nordeste de Brasil, productos de madres que contrajeron la infección y presentaron los síntomas durante el primer trimestre del embarazo.

En Colombia el Ministerio Nacional de Salud confirmó los casos de muestras serológicas positivas mediante (RT-PCR) del brote de agosto de 2015. Durante el recorrido de este tiempo, agosto 9 del año 2015 hasta abril 2 de 2016, el Ministerio de Salud Nacional informó un total de 65,726 casos de infecciones por virus del Zika, de los cuales 2.485 (4%) fueron confirmados mediante la prueba RT-PCR; en cuanto a mujeres gestantes, el informe indica que 11.944 fueron notificadas con la infección por el virus del Zika, y de ellas 1.484 (12%) dieron positivo para la prueba RT-PCR; datos adicionales informan que los casos aumentaron considerablemente en la semana epidemiológica número 5 (enero 31 a febrero 6). Los casos se han distribuido por todo el espacio geográfico del país, con una incidencia más alta en la Isla de San Andrés y Providencia, seguido por el Departamento de Norte de Santander y en tercer lugar el Departamento del Huila. Para los casos de Microcefalia congénita, el Ministerio de Salud Nacional informó que desde el 1 de enero hasta el 28 de abril se han notificado al sistema de vigilancia epidemiológica 50 casos de niños con defectos de nacimiento y su asociación con infección del virus del Zika gestacional aún se encuentra en investigación ⁽²⁾.

Aunque existen estas coincidencias en tiempo y espacio con la epidemia del virus y la microcefalia congénita, es importante tener en cuenta que el virus Zika no es el único patógeno asociado con la microcefalia del recién nacido. Otros patógenos, como el citomegalovirus, los virus del herpes simple tipo 1 y 2, el virus varicela-zoster, el virus de la inmunodeficiencia humana, el virus chikungunya, la toxoplasmosis y la sífilis congénita, también se han descrito como causantes de malformaciones congénitas que oportunamente deben ser descartadas para atribuir la responsabilidad de la malformación a la infección por virus Zika ⁽³⁾.

Con el presente estudio de serie de casos se pretende dar a conocer y correlacionar las alteraciones en el sistema nervioso central diagnosticados prenatalmente en pacientes con antecedente de exposición al virus Zika durante el brote presentado en el Departamento del Huila - Colombia, que fueron atendidas en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo y a las que fue posible realizar un seguimiento y de esta manera aportar conocimiento sobre la patología y poder enriquecer estrategias de prevención que se vienen creando en diferentes países.

Considerando lo expuesto surge el siguiente interrogante:

¿Qué tipo de alteraciones en el sistema nervioso central están presentes en fetos de mujeres embarazadas expuestas al virus Zika durante el brote de 2015 presentado en Huila - Colombia?

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Identificar y reportar las anomalías observadas en fetos de mujeres embarazadas con antecedente de exposición al virus Zika que fueron atendidas en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Describir las manifestaciones clínicas al inicio y durante la evolución de la enfermedad en las mujeres embarazadas con sospecha de microcefalia

Describir los procesos diagnósticos llevados a cabo en cada caso (ecografía, resonancia magnética fetal, estudio histopatológico, Estudios serológicos y moleculares)

Reportar los hallazgos patológicos encontrados en los recién nacidos

4. ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

La transmisión del virus al feto ha sido documentada en todos los trimestres de la gestación; y se ha detectado el ARN viral en tejido fetal de abortos tempranos, en líquido amniótico, en neonatos a término y en la placenta. El patrón de anomalías congénitas asociadas a la infección perinatal por Zika, entre las que se incluyen microcefalia, ventriculomegalia, calcificaciones peri ventriculares e intraparenquimales, agenesia o digénesis del cuerpo calloso, alteraciones del desarrollo cortical, atrofia cerebral, alteraciones del cerebelo y del tronco encefálico, anomalías oculares, artrogriposis y restricción de crecimiento intrauterino se reconoce hoy como el síndrome congénito por Zika ⁽⁵⁾.

Las series de casos que han ido apareciendo en los últimos años han descrito diversas características clínicas presentes en los fetos y neonatos afectados por el síndrome congénito por Zika. El estudio más grande fue publicado por França y col, en el que 1.501 casos sospechosos reportados en el Ministerio de Salud de Brasil fueron estudiados y clasificados en 5 categorías (caso definitivo, altamente probable, moderadamente probable, algo probable o descartado), en base a los resultados de neuroimágenes y laboratorio, para infección por virus del Zika. Se encontró pocas diferencias clínicas, antropométricas y de supervivencia entre los cuatro grupos con diagnóstico definitivo o probable, mientras que, en comparación con estos, los casos descartados para Zika presentaron circunferencias craneanas más grandes, menor mortalidad en la primera semana y menos tendencia a una historia de rash durante el embarazo⁽⁶⁾. Esto último coincide con otras publicaciones que también han apuntado una probable relación entre la historia de rash, principalmente durante el primer trimestre de la gestación, y el riesgo de presentar microcefalia y otras malformaciones cerebrales fetales. Por otro lado, se ha hallado que el antecedente de rash en el tercer trimestre se ha asociado con anomalías del cerebro, a pesar de tener cabezas de tamaño normal ⁽⁷⁾.

Teniendo en cuenta que Brasil ha sido el país más afectado en Suramérica con la epidemia de Zika, los estudios de este país son referencia investigativa para el continente; en cuyo caso han realizado innumerables seguimientos a gestantes y sus productos víctimas de la infección. Este es el caso un estudio prospectivo en Campina Grande, en donde se observó la segunda mayor prevalencia de microcefalia congénita en todo el territorio brasileiro. Allí se observaron más de 150 mujeres embarazadas con síntomas de la infección por virus del Zika. El estudio reporta la evaluación de 11 niños expuestos a la infección por ZIKV intrauterino y describe sus lesiones cerebrales prenatales, posnatales y otras anomalías del desarrollo. El resumen de los resultados expresó que todas las mujeres embarazadas, excepto la madre de uno de los pacientes tenía antecedentes de erupción cutánea al comienzo del embarazo, apareciendo con un tiempo de

gestación mediano de 9,5 semanas, lo que sugiere una infección temprana por Zika. Tres de los 11 neonatos fallecieron, uno tuvo un daño cerebral más grave y una mayor carga viral en los tejidos cerebrales en comparación con los otros dos pacientes. La mediana del perímetro cefálico al nacer fue de 31 cm, un valor inferior al límite para considerar un caso de microcefalia. Sin embargo, encontraron recién nacidos con lesiones cerebrales graves con perímetro cefálico normal.

Los hallazgos más frecuentes en las ecografías abdominal y transvaginal realizadas fueron atrofia cerebral grave asociada con microcefalia fetal en 9 de los 11 pacientes; la ventriculomegalia leve, moderada o severa y usualmente asimétrica encontrada en 10 pacientes. El informe concluye demostrando la variabilidad fenotípica con respecto a la presencia de microcefalia observada, así como el grado de daño cerebral y estructuras cerebrales afectadas con infección congénita de Zika. Aunque la mayoría de los lactantes tenían microcefalia por medida de circunferencia de la cabeza, algunos pacientes tenían una medida que era consistente con su edad gestacional, ya que la atrofia cerebral se compensaba por un agrandamiento en el tamaño ventricular. Algunos pacientes presentaron atrofia cerebral leve y calcificaciones, y otros presentaron malformaciones más graves, como la ausencia del tálamo y la lisencefalia. La infección causada por Zika durante el embarazo causó daño cerebral, principalmente caracterizada por la disminución del desarrollo cortical y la atrofia ⁽⁸⁾.

Otro estudio experimental realizado con embriones de pollo explicó el mecanismo mediante el cual el virus Zika puede afectar el SNC de los fetos. Inocularon una cepa de virus Zika tomada de un *Aedes Aegypti* de México. Encontraron mortalidad al tercer día, cosecharon una proporción de los embriones para saber si se estaba replicando la infección, encontrando que las secuelas eran dosis dependientes, pues los embriones con menos carga viral inoculada sobrevivieron hasta 20 días más; los embriones infectados en día 13 sobrevivieron. Esto es un aporte importante, pues en varios estudios se sugiere que la carga viral está relacionada con mayor daño en el SNC del feto y que la infección a temprana edad gestacional afecta con mayor severidad ⁽⁹⁾.

5. MARCO TEÓRICO

5.1 GENERALIDADES

Las enfermedades tropicales presentan una alta prevalencia en regiones tropicales y subtropicales. Algunas se generan y propagan en el trópico, en zonas generalmente ubicadas por debajo de los 2.200 metros sobre el nivel del mar (msnm), afectan mayormente a las poblaciones pobres y marginalizadas de las regiones en desarrollo. Las enfermedades transmitidas por vectores se encuentran en este grupo, donde el vector está previamente contagiado por el agente causal; se les atribuye el nombre de arbovirus a los virus que son transmitidos por artrópodos y que comprenden a más de cien especies que pueden causar enfermedad en los seres humanos y en los animales; vectores que tienen una gran capacidad de difusión y propagación, cuando las condiciones ambientales son favorables y cuando concomitantemente existen condiciones de susceptibilidad en el hospedero, constituyendo lo que la ciencia ha denominado como “Historia natural de la enfermedad” (Leavell y Clark, 1958), en este caso, de las enfermedades transmitidas por vectores.

En la actualidad, los flavivirus –genoma formado por una sola cadena de ARN- son los responsables de importantes enfermedades para la salud humana y animal, favorecidos por el comercio y el movimiento humano ⁽¹⁰⁾. El virus Zika constituye una de las emergencias sanitarias más grandes de los últimos tiempos y una problemática de salud pública que ha encendido las alarmas de la organización mundial de la salud, no sólo por su rápida expansión y propagación, sino también por las consecuencias que su aparición en Latinoamérica ha generado. La literatura científica ha dilucidado que la infección congénita por el virus del Zika puede causar microcefalia y anomalías cerebrales graves; dichos hallazgos fueron realizados posterior al primer brote de Zika presentado en América Latina, específicamente en Brasil, en donde se estimó un aumento a más del doble de casos de microcefalia desde finales de noviembre de 2015 hasta comienzos de febrero de 2016, relacionados con infección por Zika prenatal. En julio de 2016, 1.638 casos de síndrome congénito asociado a la infección por virus del Zika fueron confirmados en Brasil, con casos reportados de este trastorno en Colombia, El Salvador, Guyana Francesa, Martinica, Panamá, Puerto Rico y Estados Unidos⁽⁷⁾. Las pruebas clínicas, epidemiológicas y de laboratorio llevaron a los investigadores a concluir que la infección intrauterina por virus del Zika era una causa de la microcefalia congénita y graves anomalías cerebrales, por lo cual tomó fuerza la hipótesis de que la infección por el virus del Zika se puede transmitir de modo vertical.

5.2 DEFINICIONES

Según la OMS se han establecido definiciones provisionales elaboradas en el curso de la epidemia en la Región de las Américas:

5.2.1 Síndrome congénito asociado a la infección por el virus del Zika:

- Caso de síndrome congénito sospechoso de estar asociado a la infección por el virus del Zika:

Recién nacido vivo que presente: microcefalia (medida de circunferencia craneal occipitofrontal por debajo de -2 desviaciones estándar a las 24 horas después de nacer, según referencias estandarizadas de acuerdo a edad gestacional y sexo), o alguna malformación congénita del sistema nervioso central; y cuya madre, durante el embarazo, haya tenido antecedente de residencia o viaje a un área con presencia de vectores del virus del Zika, o haya tenido relaciones sexuales sin protección con una pareja con antecedente de residencia o viaje a un área con presencia de vectores del virus del Zika.

- Caso de síndrome congénito probable de estar asociado a la infección por el virus del Zika:

Recién nacido vivo que cumpla con los criterios de caso de síndrome congénito sospechoso de estar asociado a la infección por el virus del Zika; y presente alteraciones morfológicas intracraneales diagnosticadas por cualquier método de imagen, excluidas otras posibles causas conocidas; o cuya madre haya presentado exantema durante el embarazo.

- Caso de síndrome congénito confirmado de estar asociado a la infección por el virus del Zika:

Recién nacido vivo de cualquier edad gestacional que cumpla con los criterios de caso de síndrome congénito sospechoso de estar asociado a la infección por el virus del Zika; y en quien se haya confirmado por laboratorio la infección por virus del Zika, independiente de la detección de otros agentes.

5.2.2 Aborto o muerte fetal asociado a la infección por el virus del Zika.

- Aborto o muerte fetal con sospecha de asociación a la infección por el virus del Zika: Producto de un aborto o muerte fetal de una gestante que durante el embarazo haya presentado exantema, y que tenga antecedente de residencia o viaje a un área con presencia de vectores para el virus del Zika; o haya tenido relaciones sexuales sin protección durante el embarazo con una pareja con antecedente de residencia o viaje a un área con presencia de vectores para el virus del Zika.

- Aborto o muerte fetal con confirmación de asociación a la infección por el virus del Zika: Todo caso sospechoso en el que se confirme la infección por el virus del Zika a partir de muestras de sangre u orina de la gestante o puérpera o de tejidos del producto de aborto o muerte fetal.

5.2.3 Transmisión vertical del virus del Zika sin síndrome congénito.

- Sospecha de transmisión vertical del virus del Zika sin síndrome congénito: Recién nacido vivo de cualquier edad gestacional que no cumpla con los criterios de la definición de caso sospechoso de síndrome congénito asociado al virus del Zika, y cuya madre haya sido clasificada como caso sospechoso, probable o confirmado de enfermedad por el virus del Zika durante el embarazo.

- Probable transmisión vertical sin síndrome congénito: Recién nacido vivo que cumpla con los criterios de caso sospechoso de infección del virus Zika por transmisión vertical y en cuya muestra de sangre de cordón haya sido detectada IgM anti-ZIKV por ELISA o ARN del virus por PCR.

- Caso confirmado de transmisión vertical o perinatal sin síndrome congénito: Recién nacido vivo que cumpla con los criterios de caso sospechoso de infección del virus del Zika por transmisión vertical y en cuya muestra de suero haya sido detectada IgM anti-ZIKV por ELISA.

5.3 HISTORIA E INFECTOLOGÍA

El virus Zika fue descubierto por primera vez en 1947 en monos, en el bosque Zika (Uganda, África), y la infección humana se identificó en 1952. A lo largo de los años, se detectaron casos esporádicos en diferentes países, pero la primera epidemia del virus Zika sólo ocurrió en 2007, en Micronesia y las islas Yap. La segunda epidemia fue notificada en 2013 en Polinesia Francesa, y la tercera comenzó en Brasil, donde

se detectó inicialmente en Bahía, Nordeste de Brasil, en marzo de 2015. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), para el 18 de enero de 2017, 76 países y territorios, especialmente en América Latina, habían reportado evidencia de transmisión del virus Zika transmitida por mosquitos.

El diagnóstico de la infección por el virus Zika es difícil porque es asintomático en tres de cuatro personas infectadas, y las manifestaciones clínicas son inespecíficas (por ejemplo, erupción cutánea, fiebre, astenia, conjuntivitis). Hay dos linajes principales del virus Zika, el africano, reportado recientemente en Guinea-Bissau, y el asiático, reportado desde Asia y el Pacífico Occidental a las Américas y Cabo Verde. Las complicaciones neurológicas se han relacionado sólo con cepas asiáticas después de 2007⁽¹²⁾.

En la segunda mitad de 2015, en Pernambuco, Noreste de Brasil, se identificó un aumento significativo en el número de casos de microcefalia congénita y se notificó al Secretario de Salud del Estado y al Ministerio de Salud de Brasil. Los estudios de imagen de estos casos revelaron hallazgos sugerentes de infección congénita pero frecuentemente no típicos de las infecciones por TORCH (sífilis, toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus y herpes). El pico de casos fue en noviembre de 2015, disminuyendo gradualmente a lo largo del año 2016, pero extendiéndose por todo Brasil, convirtiéndose en la segunda región en presentar la mayor incidencia de número de casos. En Pernambuco, la incidencia más alta fue en la semana epidemiológica 46 de noviembre de 2015 (197 casos sospechosos). A partir de ese período, evolucionó con reducción, con pequeñas fluctuaciones.

En un primer momento, se propusieron muchas hipótesis sobre el factor causal de esta epidemia de microcefalia congénita, pero un creciente cuerpo de evidencias comenzó a ser recolectado para una relación con la epidemia del virus Zika del primer semestre. Esta hipótesis se planteó por primera vez en Pernambuco. En noviembre de 2015, el virus Zika fue aislado del cerebro y del líquido cefalorraquídeo de niños con microcefalia congénita e identificados en el líquido amniótico y placenta de las madres que presentaban síntomas de la infección durante su embarazo ⁽³⁾. Hasta la llegada del virus en Brasil, no se había reportado la asociación entre el virus Zika y la microcefalia. Algunos casos fueron identificados posterior y retrospectivamente en Polinesia Francesa, en noviembre de 2015. El 1 de febrero de 2016, la OMS declaró al virus Zika como una emergencia de salud pública mundial⁽⁴⁾.

En la actualidad, la relación entre el virus Zika y la microcefalia está bien establecido, así como los hallazgos más característicos del síndrome congénito de Zika (por ejemplo, microcefalia, artrogriposis, oftalmológicas y auditivas anormalidades). Sin

embargo, el espectro de gravedad de la enfermedad, que también tiene casos menos graves (sin microcefalia), sólo ha comenzado a ser reconocido.

Hasta el 18 de enero de 2017, 29 países habían notificado microcéfalos y otras malformaciones del sistema nervioso central. Después de Brasil, Colombia y Estados Unidos fueron los países con mayor número de casos (78 y 41, respectivamente) ⁽⁴⁾.

Las principales anomalías de la imagen encontradas en los casos moderados a graves de niños microcefálicos con infección congénita por el virus Zika son las calcificaciones en la unión entre la sustancia blanca cortical y subcortical y las malformaciones del desarrollo cortical (pachygyria o polimicrogyria, predominantemente en los lóbulos frontales). Otros hallazgos frecuentes de imágenes son ventriculomegalia; disminución en los volúmenes del cerebro, del tronco encefálico y del cerebelo; ampliación de la cisterna magna y del espacio subaracnoideo extraaxial; anomalías del cuerpo calloso (hipo- génesis e hipoplasia); y retraso mielinización. En la médula espinal, las principales anomalías son el espesor reducido y la reducción de las raíces nerviosas anteriores del cono medular ⁽¹³⁾.

Las pruebas inmunológicas específicas para el virus Zika están todavía en fase de desarrollo e investigación, por lo tanto, no son completamente confiables y no están disponibles para su uso en la rutina clínica. Por lo tanto, el papel de los pediatras, ginecólogos y radiólogos es extremadamente importante en el reconocimiento de los principales hallazgos del patrón clínico y radiológico identificado a partir de casos confirmados y probables del síndrome congénito de Zika. El radiólogo se vuelve aún más esencial para el reconocimiento y sugerencia del diagnóstico en casos leves, sin microcefalia y sin antecedentes epidemiológicos de la enfermedad (es decir, erupción materna durante el embarazo), cuando el ginecólogo y pediatra no sospecha la enfermedad debido a signos inespecíficos y síntomas. De esta manera, las pruebas de laboratorio para la confirmación de la enfermedad se pueden realizar más pronto, teniendo en cuenta la ventana corta y aún desconocida de la prueba específica de IgM para el virus Zika.

No hay un tratamiento específico para la microcefalia. Una vez que se reconoce la enfermedad, la rehabilitación debe iniciarse inmediatamente, especialmente en los casos menos graves, proporcionando la posibilidad de un mejor desarrollo neuropsicomotor para los niños afectados y el apoyo a sus familias. Por el momento, la prevención sigue siendo la única forma de controlar la enfermedad, mientras que una vacuna o un medicamento no se desarrolla y la fisiopatología no se entiende completamente ⁽¹²⁾. El saneamiento es la mejor manera de controlar el vector,

evitando sitios de agua estancada. Además, el uso de ropa de manga larga y repelente de insectos, por ejemplo, también se recomienda. Las mujeres deben usar preservativos durante todo el embarazo en todas las relaciones sexuales, debido a la posibilidad de transmisión sexual.

Además de la microcefalia congénita, se han observado complicaciones neurológicas en adultos. Por ejemplo, en 21 países, según la OMS, hubo un aumento en la incidencia del síndrome de Guillain-Barré. También se han identificado mielitis y encefalitis ⁽¹²⁾.

El 18 de noviembre de 2016, el director general del Comité de Emergencia sobre el virus Zika, la microcefalia y otros trastornos neurológicos declaró el fin de la Emergencia de Salud Pública de Interés Internacional (PHEIC). Aunque en algunos países o en algunas partes de los países se ha observado una disminución de los casos de infección por el virus Zika, la vigilancia debe mantenerse elevada⁽⁴⁾.

5.4 ESPECTRO CLÍNICO

5.4.1 Forma clásica. El periodo de incubación de la infección oscila entre 3 a 12 días. En los pacientes sintomáticos, las manifestaciones más frecuentes son sarpullido maculopapular, fiebre leve, artralgia, mialgia, cefalea y hiperemia conjuntiva no purulenta. La fiebre es típicamente de baja intensidad (<38,5 °C) o ausente, a menudo sólo subjetivamente reportada por el paciente, que ocurre de forma intermitente durante las primeras 48 horas de la enfermedad, pero no persistente como se menciona en las formas clásicas de dengue. La fiebre elevada puede ocurrir con menos frecuencia y en casos neurológicos.

La erupción cutánea surge temprano en las primeras 48 horas del inicio de los síntomas, a diferencia de otros arbovirus como el dengue que aparecen después de 3-4 días de fiebre. La erupción puede presentar diferentes patrones e intensidades, pero suele ser del tipo morbiliforme, comenzando en la cara y avanzando rápidamente hacia el tronco, los miembros superiores y finalmente los miembros inferiores, en forma aditiva.

En mujeres embarazadas la manifestación principal es la presencia de exantema. En el estudio de Brasil que incluyó a 72 mujeres embarazadas con RT-PCR positiva para Zika, el exantema estaba presente en el 100% de los casos, prurito en el 96%, artralgia en el 64%, conjuntivitis en el 58%, cefalea en el 53% Dolor retro-orbital en el 49%, mialgia en el 41% y edema en el 35% ⁽⁸⁾.

El diagnóstico diferencial debe hacerse principalmente con dengue, chikungunya, sarampión y rubéola con prioridad.

5.4.2 Manifestaciones neurológicas. La aparición de casos neurológicos potencialmente asociados con el virus Zika se describió inicialmente en Polinesia francesa en 2013, con informes de 39 casos de EGB surgidos después de la epidemia, pero sin aislamiento del virus.

En el noreste de Brasil, un aumento de los casos neurológicos se observó a partir de abril de 2015. La confirmación de la asociación ocurrió en el estado de Pernambuco, donde siete pacientes en seis muestras de suero y uno en fluido cerebrospinal (CSF) presentaron resultados positivos para Zika por RT-PCR y aislamiento viral. De estos casos, cuatro tuvieron un diagnóstico de síndrome de Guillain-Barré, dos de encefalomielitis diseminada aguda y uno de meningoencefalitis ⁽¹³⁾.

Recientemente, 41 casos neurológicos descritos en 2013 con GBS de Polinesia Francesa tuvieron confirmación serológica en muestras de suero almacenadas. El patrón de neuropatía axonal motora aguda predominó entre los casos (74%). El tiempo medio entre la infección y el desarrollo de síntomas neurológicos fue de 6 días.

El primer informe de la patogénesis del virus fue descrito por Dick GW et al. En un modelo animal publicado en 1952. La inoculación del virus Zika en ratones desencadenó debilidad motora y parálisis de miembros con replicación viral detectada en el tejido cerebral, sugiriendo un virus neurotrópico ⁽³⁾.

Basado en una revisión de observaciones, cohorte, estudios de casos y controles, existe un fuerte consenso científico que el virus Zika es una causa de microcefalia y otras complicaciones neurológicas que, en conjunto, constituyen el síndrome del virus Zika congénito.

5.5 ZIKA CONGÉNITA

El síndrome congénito de Zika es una enfermedad que aún no ha sido completamente aclarada y que ha sido recientemente descrita, asociada con la extendida epidemia de microcefalia en Brasil. Sus aspectos clínicos y de laboratorio se han definido hasta ahora, a través de informes de casos ya publicados. Sin

embargo, no se sabe si existe un espectro más amplio de aspectos clínicos que los ya encontrados, y la microcefalia es sólo la punta del iceberg de este síndrome. A continuación se describen los hallazgos clínicos de pacientes con diagnóstico de Zika confirmado en el periodo prenatal con infecciones TORCH descartadas ⁽¹²⁾.

5.5.1 Aspectos clínicos

- Generalidades: La mayoría de los recién nacidos nacen a término, con una tasa de prematuridad similar a la población general. Se observa una mayor tendencia entre las niñas (alrededor del 60%).
- Condiciones de nacimiento: A pesar de ser recién nacidos (RN) con malformaciones significativas del sistema nervioso, la necesidad de algún procedimiento de reanimación en la sala de partos es similar a la población general. Los niños que nacen con malformaciones asociadas, además de la microcefalia, necesitan más apoyo al nacer.
- Peso al nacer: En relación con el peso al nacer, existe un mayor porcentaje de recién nacidos con peso al nacer inferior a 2500 g, considerados de bajo peso, que alcanzan hasta el 30%. Se sabe que la cabeza del RN pesa 1/4 de su peso y esto debe influir en el peso al nacer; sin embargo, no se puede descartar la posibilidad de infección viral intrauterina que tenga una influencia sobre el crecimiento fetal, similar a otras infecciones congénitas.
- Microcefalia: Este es un signo neurológico importante relacionado con la reducción del volumen cerebral asociado con alteraciones en el desarrollo neuropsicomotor. Es un evento raro, presente en el 0,56% de la población infantil. Puede estar presente al nacer, clasificado como primario, relacionado con causas genéticas o secundarias, relacionado con agentes etiológicos que causan daño al cerebro fetal en desarrollo, tales como infecciones del grupo TORCH y agentes teratogénicos. La microcefalia asociada con Zika se clasificaría como congénita, secundaria a la infección por el virus durante los primeros meses de gestación. Se observa que hasta el 80% de la microcefalia de estos recién nacidos se considera microcefalia grave, con perímetro cefálico $<-3DE$ en promedio para la edad gestacional y el sexo. El perímetro cefálico medio varía entre 27 y 29 cm, lo que sugiere que el virus es responsable de una lesión cerebral significativa con atrofia cortical expresiva. La fontanela anterior es pequeña y la posterior algunas veces cerrada. En las formas más severas, hay una redundancia de la piel del cuero cabelludo formando pliegues, por el crecimiento continuo de la piel con desaceleración del crecimiento craneal ⁽¹²⁾.

- Exámenes neurológicos: Las anomalías neurológicas son las principales manifestaciones clínicas e incluyen alteraciones del tono muscular con hipertonía y espasticidad. Son niños irritables con hiperexistencia y temblores. Las convulsiones son más frecuentes después del período neonatal. Aunque los pacientes son dados de alta del hospital con una dieta oral, se observa que algunos pacientes presentan disfasia debido a la falta de coordinación en la succión / deglución.
- Alteraciones visuales: Se pueden encontrar microftalmia, cataratas y calcificaciones intraoculares. Los estudios informan hasta el 30% de los pacientes con sospecha de infección congénita Zika que presentan alteraciones en la oftalmoscopia indirecta como la atrofia corneal y la deposición de pigmentos en la zona macular y la hipoplasia del disco óptico, la palidez y la excavación papilar.
- Cambios en la audición: Todavía no hay estudios que informen cambios en la audición en neonatos con Zika congénita; sin embargo, la presencia de microcefalia es un indicador de riesgo de pérdida auditiva y en estos casos la audiometría de respuesta evocada por el tronco encefálico (BERA) debe ser el examen elegido debido a la mayor prevalencia de pérdidas auditivas retrococleares que son unificables en la EOAE.
- Malformaciones asociadas: En el 15% de los pacientes, se encuentran otras malformaciones, como la artrogriposis de la cadera y los miembros, los pies torcidos congénitos y algunos casos raros de parálisis diafragmática unilateral. Por lo general, estas malformaciones ocurren juntas, acompañando a la microcefalia. Los resultados son dos formas de presentación de Zika congénita, una con sólo microcefalia y otra forma más severa, con microcefalia y estas malformaciones asociadas.

A diferencia de otras infecciones congénitas, principalmente del grupo TORCH, no se observaron hepatoesplenomegalia o alteraciones hematológicas, lo que sugiere fuertemente el neurotropismo del virus al sistema nervioso.

5.6 DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El diagnóstico definitivo de infección congénita por el virus Zika depende del aislamiento del virus en cultivo viral, pero esto depende de la muestra analizada y de la carga viral. El virus Zika, el virus del dengue (DENV) y el virus chikungunya (CHIKV) comparten síntomas similares de infección; Por lo tanto, el diagnóstico de

laboratorio es una herramienta esencial para la confirmación de la enfermedad, el manejo del paciente y las medidas de prevención de la salud pública. Entre los flavivirus, el virus Zika y el DENV están estrechamente relacionados, por lo que el diagnóstico serológico de Zika es un reto, sobre todo en pacientes en los que Zika fue la infección por flavivirus secundario ⁽¹⁴⁾.

Los pasos recomendados para llegar a un diagnóstico en las embarazadas son los mismos que los recomendados para la población general. El diagnóstico exige la detección del virus en el suero materno mediante RT-PCR en los siete días posteriores a la aparición de los síntomas. El virus de Zika también se puede detectar en muestras de orina recogidas durante la fase aguda de la enfermedad, y ello hasta transcurridas tres semanas después de la aparición de los síntomas. El diagnóstico mediante RT-PCR también se puede utilizar para detectar el ARN del virus en la saliva y en el líquido amniótico, aunque no se recomienda utilizar este tipo de muestras como primera opción para las pruebas diagnósticas. Asimismo, se pueden realizar pruebas serológicas para diagnosticar el virus: a partir del séptimo día tras el inicio de los síntomas, es posible detectar anticuerpos de tipo IgM mediante ensayos de inmunoabsorción enzimática (ELISA) o inmunofluorescencia. Tras la primoinfección por un flavivirus, hay muy pocas reacciones cruzadas en las pruebas serológicas con otros virus genéticamente relacionados. En cambio, cuando el sujeto ha estado infectado por otros flavivirus, la probabilidad de que se produzca una reacción cruzada es más alta. Teniendo en cuenta que una proporción sustancial de la población que vive en zonas con transmisión activa del virus de Zika muy probablemente haya estado expuesta a otros flavivirus (especialmente al virus del dengue y al de la fiebre amarilla, entre otras vías mediante la vacunación), es posible que se den estas reacciones cruzadas y falsos positivos en las pruebas ⁽⁵⁾.

5.7 DIAGNÓSTICO POR NEUROIMAGEN

El diagnóstico de síndrome congénito de Zika comienza en el período prenatal mediante pruebas de laboratorio y se complementa con ecografía obstétrica. Esto se solicita a todas las mujeres embarazadas con antecedentes de enfermedad viral exantemática en áreas endémicas. Se considera un caso sospechoso cuando la ecografía obstétrica del paciente muestra un feto con circunferencia craneal (CC) inferior a dos desviaciones estándar (<2 DP) por debajo de la media para la edad gestacional o con alteración en el sistema nervioso central (SNC) sugestiva de infección congénita, siempre y cuando se descarten otras infecciones congénitas. Las alteraciones más frecuentes son la ventriculomegalia bilateral, las calcificaciones intracraneales y las alteraciones del surco ^{(3) (15)}.

Después del nacimiento, la ecografía transfontanelar es la prueba diagnóstica indicada, la cual revela las mismas alteraciones observadas en la ecografía fetal, así como la hipoplasia cerebelosa, la atrofia cortical, y los casos aún más graves de trastornos de la migración neuronal, la lisencéfalia ⁽¹²⁾.

La tomografía computarizada (TC) del cráneo confirma estas malformaciones cerebrales. Sin embargo, visualiza mejor la hipoplasia cerebelosa. Otros hallazgos incluyen hipoplasia del tronco cerebral y hipodensidad de la sustancia blanca. Estos hallazgos podrán sugerir fuertemente que la lesión cerebral causada por el virus se produjo en las etapas iniciales del desarrollo del cerebro fetal en los primeros meses de gestación ^{(8) (15)}.

Es importante enfatizar que la TC expone al recién nacido a una gran carga de radiación, requiere sedación y es un examen costoso en el sistema de salud. Por lo tanto, como el primer examen neuroimagen del recién nacido con sospecha de Zika congénita, se sugiere ultrasonografía transfontanelar; y la TC debe reservarse para algunos casos o en el seguimiento de estos niños según indicación.

5.8 VACUNA

La prevención de anomalías congénitas mediante la vacunación de mujeres durante el embarazo enfrenta varios desafíos. En primer lugar, para proteger al feto en desarrollo, se debe lograr una inmunidad protectora antes del momento de máxima vulnerabilidad, que es probablemente durante el primer y principios del segundo trimestre (aunque se han reportado complicaciones resultantes de infecciones posteriores en el embarazo). Aunque la replicación de las vacunas de virus vivos puede ser protectora después de una sola dosis, generalmente no son buenos candidatos para las vacunas administradas durante el embarazo. Las subunidades recombinantes inactivadas, y otras vacunas no replicantes, más apropiadas para su uso durante el embarazo, usualmente requieren dosis múltiples para lograr inmunidad protectora, retrasando así la inmunidad efectiva más allá de la ventana de máxima vulnerabilidad para el feto.

En segundo lugar, la inocuidad de las vacunas y la inmunogenicidad se establecen generalmente en adultos no embarazados antes de considerar la vacunación de las mujeres embarazadas - una práctica estándar que retrasa el uso de vacunas en esta última población hasta que se ofrezcan algunas garantías de seguridad. Por lo tanto, es probable que la vacunación de las mujeres en edad fértil (y los hombres con el fin de prevenir la transmisión sexual) sería la estrategia óptima inicial de salud pública. A largo plazo, puede ser aconsejable vacunar a las poblaciones pediátricas,

mucho antes de su primer contacto sexual. La adopción de esta estrategia dependerá de la durabilidad de la protección ofrecida por una vacuna Zika aun en camino y en creación ⁽¹¹⁾.

6. METODOLOGÍA

Se realizó una revisión retrospectiva de 16 casos de microcefalia diagnosticados en la consulta prenatal del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, Huila, Colombia, entre los meses de marzo a julio de 2016, observados luego del brote de infección por ZIKV reportado por el Instituto nacional de salud en noviembre de 2015.

Se realizó seguimiento hasta el momento del parto y se registraran los hallazgos encontrados en los recién nacidos.

6.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN

Estudio observacional, descriptivo tipo serie de casos, retrospectivo.

6.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

Pacientes cuyos fetos fueron diagnosticados con microcefalia de acuerdo a la circunferencia cefálica detectada por ecografía en el control prenatal de perinatología del Hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo entre los meses de marzo y julio de 2016 y se incluyeron el en estudio todos los casos encontrados.

6.3 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Los datos fueron recolectados de los registros de historias clínicas de control prenatal del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo y se digitalizaron en un documento Excel, diseñado con las variables requeridas para cumplir los objetivos.

6.4 INSTRUMENTO

Documento digital en formato Excel

TABLA DATOS GENERALES												
#CASO	NOMBRE	#DOCUMENTO	TELEFONO	DIRECCION	EDAD	PARIDAD	EPS	FUR	FPP	EG - DIAGNOSTICO ZIKA	FECHA DE LA INFECCION	SINTOMAS

#CASO	EDAD (Materna/años)	EDAD GESTACIONAL AL INICIO DE LOS SINTOMAS*	FECHA DE LA INFECCION	EDAD GESTACIONAL -CON SOSPECHA DE MICROCEFALIA (PRENATAL) EN -2.DE.PC	SEROLOGIAS-TORCH PRENATAL**	PCR ZIKA LIQUIDO AMNIOTICO	PCR ZIKA EN SANGRE FETAL	PCR PARA ZIKA EN TEJIDO***	PCR GRUPO TORCH EN TEJIDO	CARIOTIPO	EDAD GESTACIONAL AL NACIMIENTO (semanas)	PESO AL NACER (Gramos)	Apgar (1/5 min)	PCal nacimiento cm (Percentil)	IVE

#CASO	ECOGRAFIAS								
	N. ECOGRAFIA	FECHA	EG FUR - ECO	EG BIOM	DBP	HC (mm)	AC	LF	PFE (GR)

#CASO	ALTERACIONES EN SCN				
	MICROCEFALIA	VENTRICULOMEGALIA /COLPOCEFALIA	CALCIFICACIONES INTRACEREBRALES	CATARATAS	HOLOPROCENCEFALIA

6.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

6.5.1 Criterios de inclusión:

- Gestantes cuyos fetos fueron diagnosticados por ecografía prenatal con microcefalia (medida de la circunferencia cefálica menor a 2 desviaciones estándar por debajo de la media para la edad gestacional)
- Embarazos únicos

6.5.2 Criterios de exclusión:

- Pacientes que se nieguen a estar en el estudio y por ende no firman el consentimiento informado
- Gestantes que no cumplen con la definición operativa de microcefalia

6.6 VARIABLES

VARIABLE	SUB VARIABLE	DEFINICION	CATEGORIAS		NIVEL DE MEDICION	INDICADORES
			unidades de medicion	valor normal		
Informacion general	Edad materna	Edad en años cumplidos desde la fecha de nacimiento	Años	NA	Cuantitativa discreta	Medidas de tendencia central - medidas de dispersion
	Edad gestacional al inicio de los sintomas	Edad de un embrión o feto en semanas desde el primer día de la última menstruación o cálculo realizado por ecografía, en el momento cuando iniciaron los síntomas que configuran el caso.	Semanas	NA	cuantitativa, discreta.	Medidas de tendencia central - medidas de dispersion
	Fecha de la infección	Fecha en que iniciaron los síntomas que que configuran el caso.	Fecha	NA	Cuantitativa Discreta	Medidas de tendencia central - medidas de dispersion
	Edad gestacional con sospecha de microcefalia	Edad de un embrión o feto en semanas desde el primer día de la última menstruación o cálculo realizado por ecografía, en el momento cuando se sospecha déficit de crecimiento de perímetro cefálico fetal, entre -1 y -2 DE para la edad gestacional	Semanas	NA	cuantitativa, discreta.	Medidas de tendencia central - medidas de dispersion
	Procedencia	Ciudad de origen de una persona	NA	NA	Cualitativa, nominal, politomica.	frecuencia, moda, porcentajes

Laboratorios	Serologia Prenatal	Estudios serologicos en sangre materna, realizados en el control prenatal para Sifilis, hepatitis B, toxoplasma, HIV y Rubeola.	Positivo / Negativo	Na	Cualitativa, ordinal.	frecuencia, moda, porcentajes
	PCR ZIKV en liquido amniotico	Reaccion en cadena de la polimerasa , tecnica biomolecular cuyo objetivo es obtener un gran numero de copias de un fragmento de DNA - RNA en particular y asi identificarlo con mayor facilidad (ZIKV, TOXOPLASMA, RUBROLA, HERPES, CMV)	Positivo / Negativo	Na	Cualitativa, ordinal.	frecuencia, moda, porcentajes
	PCR ZIKV en tejido		Positivo / Negativo	Na	Cualitativa, ordinal.	frecuencia, moda, porcentajes
	PCR TORCH en Tejido		Positivo / Negativo	Na	Cualitativa, ordinal.	frecuencia, moda, porcentajes
	Cariotipo	Esquema de los cromosomas de una celula metafasica ordenados de acuerdo a su morfologia y tamaño que estan caracterizados y representan a los individuos de una especie y asi poder analizar anomalias numericas y estructurales.	NA	NA	Cualitativa, nominal, politomica.	frecuencia, moda, porcentajes
Informacion del recién nacido	edad gestacional al nacimiento	Se mide en semanas, desde el primer día del último ciclo menstrual de la mujer hasta la fecha actual y da la edad fetal al momento del parto	Semanas	1 a 42	cuantitativa, discreta.	Medidas de tendencia central - medidas de dispersion
	Peso al nacer	peso de un bebé inmediatamente después de su nacimiento. Tiene correlación directa con la edad a la que nació el bebé	PEG - NEG- GEG		cualitativa, ordinal.	frecuencia, moda, porcentajes
	Test de APGAR	El test de Apgar es un examen clínico que se realiza al recién nacido después del parto, en donde el medico realiza una prueba en la que se valoran 5 parámetros para obtener una primera valoración simple, y clínica sobre el estado general del neonato después del parto. El test lleva el nombre por Virginia Apgar, especializada en obstetricia. El recién nacido es evaluado de acuerdo a cinco parámetros fisisoanatómicos simples, que son: Tono muscular. Esfuerzo respiratorio. Frecuencia cardíaca. Reflejos. Color de la piel.	0 A 10		cualitativa, ordinal.	frecuencia, moda, porcentajes
	Perimetro cefalico	peso de un bebé inmediatamente después de su nacimiento. Tiene correlación directa con la edad a la que nació el bebé	PEG - NEG- GEG		cualitativa, ordinal.	frecuencia, moda, porcentajes
	Alteraciones ecografias en el SNC	Deformidad congenita en el sistema nervioso central como resultado de un error en la produccion y evolucion de las estructuras anatomicas.	NA		Cualitativa, nominal, politomica.	frecuencia, moda, porcentajes
	IVE	Interrupcion voluntaria del embarazo,, en colombia es un derecho reglamentado por la sentencia T - 355 que consiste en un procedimiento para ponerle fin a un embarazo de manera conciente a un embarazo en curso, solo en 3 circunstancias especificas; 1. cuando el embarazo pone en riesgo la salud fisica o mental - de la madre, 2. cuando el embarazo es resultado de una violacion o incesto, 3. cuando hay malformaciones del feto que son incompatibles con la vida fuera del utero.	SI/NO		Cualitativa, nominal, dicotomica	frecuencia, moda, porcentajes

6.7 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Esta investigación considera los aspectos éticos de protección hacia los pacientes bajo lo estipulado en el ministerio de la protección social, lo mismo que para obedecer lo dispuesto por la declaración universal sobre bioética y derechos humanos de la UNESCO, además esta se ajusta a los estándares de buenas prácticas clínicas y de confidencialidad. En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio deberá prevalecer el criterio de respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

7. DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS

Tabla 1. Generalidades de los casos presentados

Alteraciones neurológicas	Microcefalia (n=16)	Ventriculomegalia/Colpocefalia (n=16)	Calcificaciones intracerebrales (n=10)	Cataratas (n=3)	Holoprocencefalia (n=1)
Características socio-demográficas					
Media de edad (años)	24 SD 7	24 SD 7	24 SD 6,8	25 SD 2,8	23
Tipo de afiliación al SGSSS					
Subsidiado	62,5%	62,5%	60%	100%	100%
Contributivo	37,5%	37,5%	40%	0	0
Características de la Gestación					
1 embarazo	50%	50%	60%	33%	0
2 o más embarazos	50%	50%	40%	67%	100%
Media edad gestacional al momento de la infección	8 SD 2	8 SD 2	8,3 SD 2,05	9 SD 1,4	3
Signos y Síntomas					
Fiebre	87,5%	87,5%	80%	66,7%	100%
Rash	87,5%	87,5%	80%	66,7%	100%
Eritema Conjuntival	56,3%	56,3%	40%	33,3%	100%
Dolor articular	31,3%	31,3%	20%	33,3%	0

Fuente: datos recolectados por los autores

La tabla anterior se presenta con las variables en las cuales se completó la información con los dieciséis (16) casos presentados, comparándolas entre el tipo de malformación presentada, como Microcefalia con 16 casos, Ventriculomegalia/Colpocefalia con 16 casos, Calcificaciones intracerebrales con 10 casos, Cataratas con 3 casos y Holoprocencefalia con 1 caso. En una visión general, las características socio-demográficas de las pacientes, todas en su mayoría pertenecen al régimen subsidiado, teniendo en cuenta que, al Hospital Universitario de Neiva, siendo una Empresa Social del Estado, atiende mayormente usuarios de este régimen, quienes no tienen posibilidades de pagar su propia

seguridad social, lo que vagamente podría aproximarnos al estrato socioeconómico de las pacientes, siendo solo una aproximación por el tamaño tan pequeño de la muestra. La media de edad de las pacientes en general fue de 24 años con una desviación estándar de 7 años, con un rango mínimo de 15 años y máximo de 40 años, en lo cual se puede apreciar además del pequeño tamaño de muestra, la heterogeneidad de los datos.

Respecto a las características de la gestación, el 50% de las pacientes eran primíparas y el restante, múltiparas, por lo cual no se puede hacer comparación general; en los casos de cataratas y holoprocencéfalia, más de la mitad eran múltiparas. La media de edad gestacional al momento de la infección fue de 8 semanas con una desviación estándar de 2 semanas, mostrando que todas las infecciones descritas fueron presentadas en el primer trimestre del embarazo, en el caso de holoprocencefalia, la infección se presentó en la tercera semana.

Los signos y síntomas más presentados fueron fiebre y rash, los cuales fueron simultáneos en todos los casos descritos, es decir, todas las pacientes que presentaron fiebre también presentaron rash; el eritema conjuntival fue el segundo síntoma más presentado, siendo menos prevalente en los casos de cataratas, sin embargo, son solo tres casos, por tanto, no se pueden establecer las diferencias entre los casos. El signo menos presentado fue el dolor articular, siendo en general el de menor porcentaje general de los pacientes con Zika.

7.1 CASO 1

Paciente de 39 años de edad que presentó a las nueve semanas de gestación síntomas de infección viral compatibles con zika consistentes en fiebre, rash, eritema conjuntival y dolor articular. Las pruebas serológicas rutinarias del grupo TORCH en el primer control prenatal dieron negativas. Se diagnosticó sospecha de microcefalia a las 24 semanas de gestación, y cinco semanas después se practicó la interrupción voluntaria del embarazo mediante cesrea. Los resultados de PCR para zika en tejido cerebral del feto y placenta dieron positivo; y para el grupo TORCH resultaron negativos. En el diagnóstico prenatal por ecografía el feto fue declarado con microcefalia y ventriculomegalia; la microcefalia fue detectada desde la ecografía 3 realizada a las 24 semanas de vida prenatal en donde el perímetro cefálico midió 19,8 cm y posteriormente la ecografía 4 realizada a las 27 semanas de gestación en cuyo caso el perímetro cefálico midió 22,1 cm. Al momento del nacimiento se halló un perímetro cefálico de 22,5 cm (< P3).

7.2 CASO 2

Paciente de 23 años de edad sin antecedentes de paridad que presentó a las tres semanas de gestación síntomas de infección por virus del Zika. Las pruebas serológicas del grupo TORCH durante el primer semestre del embarazo fueron negativas y los estudios de PCR realizados en tejido cerebral, placenta y líquido amniótico fueron positivos sospechando entonces microcefalia a las 14 semanas de gestación. En la junta médica realizada a las 15 semanas de edad gestacional se halló un perímetro cefálico de 93 mm. La paciente optó por la interrupción voluntaria del embarazo a las 18,2 semanas, el cual se realizó mediante parto vaginal y el perímetro cefálico del feto medido al nacimiento fue menor al percentil 3 para la edad gestacional (21 cm). Los síntomas registrados por la paciente fueron rash, fiebre y eritema conjuntival, excluyendo el dolor articular, y los hallazgos encontrados mediante ecografía fueron microcefalia, ventriculomegalia y holoproncefalia. El estudio PCR del grupo TORCH practicada en tejido dio positivo para toxoplasmosis.

7.3 CASO 3

Paciente de 22 años de edad que registró eritema conjuntival, rash y fiebre a las 8,2 semanas de gestación. Los exámenes de serología para el grupo TORCH fueron negativos, la sospecha de microcefalia prenatal fue declarada a las 23 semanas de gestación por ecografía que arrojó como resultado un perímetro cefálico de 194 mm, por lo cual se practicó la interrupción voluntaria del embarazo a las 26 semanas por vía vaginal. Las pruebas realizadas en placenta y tejido cerebral mediante PCR para zika tuvieron resultado positivo, el perímetro cefálico registrado al momento de la interrupción fue de 23 cm (< P3), y las anomalías detectadas en el SNC mediante ecografía fueron ventriculomegalia y microcefalia.

7.4 CASO 4

Paciente de 26 años de edad que se diagnosticó con sospecha de microcefalia prenatal a las 21 semanas de embarazo por ecografía. Los síntomas registrados por la paciente fueron fiebre y rash los cuales se presentaron durante la semana 10. Los paraclínicos realizados de serología del grupo TORCH y PCR para zika en líquido amniótico dieron resultado negativo. Los hallazgos de anomalías en el SNC fueron calcificaciones intracerebrales, ventriculomegalia y la microcefalia prenatal. La junta médica realizada a las 30 semanas de edad gestacional determinó un perímetro cefálico de 224 mm, valor entre -3 y -4 DE para la media. No se tienen datos del nacimiento.

7.5 CASO 5

Paciente de 21 años de edad que presentó durante la semana 10 de gestación síntomas consistentes con fiebre, eritema conjuntival, dolor articular y fiebre. Se diagnosticó con sospecha de microcefalia congénita durante la semana 20 debido a que la ecografía identificó un perímetro cefálico fetal de 168 mm y las pruebas serológicas para el grupo TORCH dieron resultado negativo. Los hallazgos encontrados mediante ecografía fueron ventriculomegalia, microcefalia y calcificaciones intracraneales. Durante la junta médica realizada a las 33 semanas de edad gestacional se identificó un perímetro cefálico de 234 mm, es decir entre -2 y -4 DE. El embarazo se llegó a término y el nacimiento se produjo a las 39,4 semanas de gestación mediante parto vaginal. El perímetro cefálico medido en el recién nacido fue de 29 cm (< P3), el puntaje de la prueba de apgar fue 9-10 tomada al minuto 1 y 5 respectivamente.

7.6 CASO 6

Paciente de 23 años de edad con antecedente de paridad que presentó síntomas (fiebre y rash) asociados a infección por virus del zika durante la semana 10 de vida prenatal. Los resultados de la prueba de serología para el grupo TORCH dieron negativo, las anomalías encontradas en la ecografía practicada fueron cataratas, microcefalia, calcificaciones cerebrales y ventriculomegalia; los resultados de la prueba PCR para zika realizada en tejido cerebral y placenta dieron positivo. El diagnóstico de sospecha de microcefalia congénita fue realizado durante la semana 25, durante la semana 26 mediante junta médica y con base a la ecografía se identificó un perímetro cefálico de 212 mm, entre -2 y -3 DE para la media y la interrupción voluntaria del embarazo se llevó a cabo en la semana 27. El perímetro cefálico medido al momento del nacimiento fue de 22 cm, valor inferior al percentil 3.

7.7 CASO 7

Paciente de 19 años de edad que durante la semana 8 de gestación presentó los siguientes síntomas concordantes con infección por virus del zika: rash, fiebre y eritema conjuntival. En el control prenatal del primer trimestre se descartó infección por el grupo TORCH y los hallazgos en el SNC encontrados mediante ecografía diagnosticaron ventriculomegalia y microcefalia a las 20 semanas de gestación. Durante la semana 26 se realizó junta médica y allí se identificó un perímetro cefálico de 211 mm, -2 DE para la media. La paciente optó por la interrupción

voluntaria del embarazo a las 27,5 semanas de vida prenatal y la medida del perímetro cefálico del feto al momento del nacimiento fue de 22cm (< P3).

7.8 CASO 8

Paciente de 18 años de edad asintomática para la infección por virus zika durante la gestación, por lo tanto no se tiene registro de la fecha en la que contrajo la infección, presentó resultado negativo al examen de serología para el grupo TORCH y también negativo al examen PCR en líquido amniótico, sin embargo la sospecha de diagnóstico de microcefalia prenatal se dio en la semana 18 de vida prenatal, dado a que el perímetro cefálico del feto medido mediante ecografía fue 141 mm, -2 DE para la media, posteriormente la junta médica realizada a las 27 semanas encontró un perímetro cefálico de 220 mm, entre -2 y -3 DE para la media. Las anomalías en el SNC encontradas mediante ecografía fueron ventriculomegalia, calcificaciones cerebrales y microcefalia. No se practicó pruebas en tejido cerebral y placenta porque el embarazo llegó a término en la semana 38. El perímetro cefálico medido en el momento del nacimiento fue 31 cm (< P3) y el puntaje para la prueba apgar fue 8-10 tomada al minuto 1 y 5 posterior al nacimiento.

7.9 CASO 9

Paciente de 20 años de edad que presentó síntomas consistentes con la infección del virus zika a las 8 semanas de gestación (fiebre, rash y eritema conjuntival). La paciente tuvo resultado negativo a la prueba de serológica del grupo TORCH y mediante ecografía realizada en la semana 24 se detectaron calcificaciones intracerebrales, ventriculomegalia y microcefalia, esta última debido a que la medición del perímetro cefálico fue de 215 mm, valor que se encuentra entre la media y -2 DE. En la junta médica realizada a las 32 semanas de gestación se encontró un perímetro cefálico de 26 mm, entre -3 y -4 DE para la media. El nacimiento se produjo en la semana 38 mediante parto vaginal, el perímetro cefálico del neonato en ese momento fue de 30 cm (< P3) y el puntaje de la prueba apgar fue 8-10 en el minuto 1 y 5 respectivamente.

7.10 CASO 10

Paciente de 29 años de edad que presento los siguientes síntomas a las 8 semanas de gestación: Dolor articular, fiebre y rash. Los exámenes paraclínicos practicados dieron negativo para la serología del grupo TORCH prenatal, PCR para zika en

sangre fetal, PCR para zika en placenta y PCR del grupo TORCH en tejido. Los hallazgos detectados mediante ecografía en la semana 21 fueron ventriculomegalia y microcefalia, esta última se identificó por un perímetro cefálico fetal de 182 mm. Durante la semana 28 de edad gestacional se encontró un perímetro cefálico de 244 mm, es decir entre la media y -2 DE. El nacimiento se produjo a las 30 semanas de edad gestacional, el perímetro cefálico medido fue 25 cm (< P3) y el puntaje para la prueba apgar fue 8-10 tomada al minuto 1 y 5 respectivamente.

7.11 CASO 11

Paciente de 48 años de edad con registro de síntomas asociados a infección por virus del zika a las 9 semanas de edad gestacional (rash y fiebre). La prueba de serología del grupo TORCH y la PCR para zika en líquido amniótico tuvieron resultado negativo. Las anomalías detectadas por ecografía fueron calcificaciones intracerebrales y microcefalia, por lo cual el diagnóstico de sospecha de microcefalia se produjo en la semana 24 debido a un perímetro cefálico fetal de 193 mm, es decir entre la media y -2 DE. Las juntas médicas realizadas durante las semanas 27, 30 y 35 identificaron perímetros cefálicos entre -2 y -5 DE para la media. El embarazo llegó a término a las 38 semanas de edad gestacional mediante parto vaginal, el perímetro cefálico del neonato en dicho momento fue de 28 cm (< P3) y el puntaje para la prueba apgar fue 8-10 tomada al minuto 1 y 5 posterior al nacimiento.

7.12 CASO 12

Paciente de 28 años de edad que presentó a las 8 semanas de gestación todos los síntomas para la definición operativa de caso de infección por virus Zika (Rash, eritema conjuntival, fiebre y dolor articular). El resultado de los paraclínicos practicados fueron negativo para serología del grupo TORCH y negativo para PCR en líquido amniótico. La edad gestacional en la que se sospechó microcefalia prenatal fue 21 semanas dada a que la ecografía realizada evidenció cataratas, calcificaciones intracerebrales, ventriculomegalia y microcefalia. La microcefalia se identificó debido a un perímetro cefálico de 182 mm en dicha semana, y para la semana 35 la medición fue 260 mm, entre -2 y -3 DE para la media. No hay datos de edad gestacional al nacimiento ni mediciones del perímetro cefálico.

7.13 CASO 13

Paciente de 23 años de edad que presentó a las 8 semanas de gestación todos los síntomas asociados a la infección por virus zika (fiebre, dolor articular, rash y eritema conjuntival). Los estudios de serología del grupo TORCH practicado durante el primer trimestre y la prueba PCR de zika en sangre fetal obtuvieron resultado negativo. Se encontraron anomalías en SNC mediante ecografía consistentes con microcefalia y ventriculomegalia, por lo tanto, la sospecha de microcefalia prenatal se dio a las 26 semanas de edad gestacional. El nacimiento se dio a las 39 semanas de edad gestacional, el perímetro cefálico midió 30 cm (< P3) y el puntaje ante la prueba apgar fue 8-10 tomada a minuto 1 y 5 respectivamente.

7.14 CASO 14

Paciente de 23 años de edad que no presentó síntomas de infección por virus del zika. Los estudios de serología para el grupo TORCH y la prueba PCR para zika en sangre fetal dieron resultado negativo. Mediante ecografía se realizaron los siguientes diagnósticos a las 30 semanas de edad gestacional: Ventriculomegalia, calcificaciones intracerebrales, cataratas y microcefalia. Este último diagnóstico se efectuó con base a un perímetro cefálico en ese momento de 241 mm, entre -2 y -3 DE para la media. La junta médica realizada a las 31 semanas de vida prenatal identificó un perímetro cefálico de 228 mm, entre -2 y -3 DE para la media. No se tiene información sobre nacimiento ni medición del perímetro cefálico.

7.15 CASO 15

Paciente de 22 años de edad que a las 4 semanas de edad gestacional presentó fiebre, rash y eritema conjuntival. La prueba de serología para TORCH realizada durante el primer trimestre del embarazo dio resultado negativo. Mediante ecografía se diagnosticó ventriculomegalia, calcificaciones intracerebrales y microcefalia a las 25 semanas de gestación en cuyo momento se encontró un perímetro cefálico de 181 mm. No hay información sobre el nacimiento ni resultado final.

7.16 CASO 16

Paciente de 15 años de edad que presentó inicio de síntomas asociados a la infección por virus del zika (fiebre y rash) a las 7 semanas de edad gestacional. Los exámenes paraclínicos de serología para el grupo TORCH y PCR para zika en

líquido amniótico obtuvieron resultado negativo. Mediante ecografía se diagnosticó calcificaciones intracerebrales, ventriculomegalia y microcefalia a las 25 semanas de vida prenatal. La junta médica realizada a las 27 semanas de vida prenatal halló un perímetro cefálico de 225 mm, valor que se encuentra entre la media y -2 DE. No hay información sobre nacimiento y resultado final.

8. RESULTADOS

Los casos descritos ocurrieron durante la explosiva epidemia de zika registrada en Colombia desde octubre de 2015 hasta julio de 2016. Aunque no es posible saber con exactitud cuántas personas llegaron a ser contagiadas, el Instituto Nacional de Salud considera que aproximadamente 18.117 correspondieron a mujeres en embarazo que resultaron en no menos de 318 niños con defectos congénitos. Las 16 gestantes presentadas en la presente serie de casos, a quienes se logró llevar algún seguimiento, coinciden en el tiempo en el que adquirieron la infección debido a la epidemia declarada, el lugar en el que la adquirieron puesto que el Huila es un departamento endémico para la circulación del vector y también en el resultado final que presentaron, algunas con mayor severidad que otras.

Teniendo en cuenta el carácter asintomático o leve de la infección por virus del zika, se encuentra que la fiebre y el rash son los síntomas principales presentes en el 87,5% de los casos, seguido en menor proporción por el eritema conjuntival y el dolor articular. La fecha del inicio de síntomas en las gestantes estudiadas oscila entre las 3 y las 10 semanas de edad gestacional, excepto en dos casos para los cuales por tratarse de pacientes asintomáticas no se tiene dicho registro; sin embargo, no es posible determinar con exactitud la fecha de la infección teniendo en cuenta el periodo de incubación del virus que según la literatura se encuentra entre 2 y 14 días. Aún así se trata de infecciones contraídas durante el primer trimestre del embarazo, tiempo en el que se producen los estadios iniciales del desarrollo de la corteza cerebral y las fases tempranas de neuro-desarrollo, lo que implica un importante impacto en la integridad del feto.

En todos los casos se tomaron pruebas serológicas rutinarias en el primer control prenatal de acuerdo a la normatividad vigente para sífilis, toxoplasma, hepatitis B y VIH, y en todos se obtuvo resultado negativo. La prueba de PCR para zika se practicó en tejido cerebral y placenta para los cinco casos que tuvieron interrupción voluntaria del embarazo, en cuyos casos el resultado fue positivo y uno de ellos tuvo resultado positivo para el estudio de PCR del grupo TORCH en tejido, específicamente toxoplasma.

Durante los controles prenatales, ecografías y juntas médicas, las pacientes registraron mediciones del perímetro cefálico fetal por debajo del promedio esperado según la edad gestacional, en algunos casos hasta -5 DE para la media, por lo tanto, la sospecha de microcefalia congénita se diagnosticó entre el segundo y tercer trimestre del embarazo. Concomitante con la microcefalia diagnosticada por ecografía también se identificó ventriculomegalia/colpocefalia en todos los casos, las calcificaciones intracerebrales fueron observadas en diez casos, las cataratas

en dos y la holoproncefalia en uno. Los dos casos asintomáticos presentaron tres y cuatro de las anomalías en el SNC enunciadas.

Las mediciones del perímetro cefálico al momento del nacimiento fueron inferiores al percentil 3 en once pacientes, las restantes cinco pacientes carecen de información al respecto. No se presentaron bebés prematuros, exceptuando las cinco interrupciones voluntarias del embarazo, y uno de los recién nacidos presentó bajo peso al nacer (1.620 mg); la vía del parto fue mayormente vaginal.

9. DISCUSIÓN

El síndrome congénito por infección del virus Zika es un espectro de alteraciones que incluyen defectos de nacimiento (como la microcefalia) y otros problemas de la salud y del desarrollo. Por lo tanto, no se puede considerar a la microcefalia como el único hallazgo presente en los pacientes afectados por la infección, en este caso en el binomio madre-hijo.

La fiebre mayor a 38°C y las erupciones cutáneas maculopapulares parecen ser los principales síntomas manifestados por todas las pacientes, en nuestra serie de casos 14 de las 16 gestantes refirieron esta sintomatología lo que da lugar a destacar la importancia de los síntomas en el diagnóstico diferencial, sin desconocer los estudios de laboratorio como es el caso de la prueba TORCH según la normatividad vigente y el protocolo de atención para el primer trimestre de embarazo.

La microcefalia es uno de los hallazgos no sólo más graves sino también más llamativos como consecuencia de la infección prenatal, sin embargo, no se deben desconocer los demás diagnósticos asociados a la enfermedad que repercuten considerablemente en el desarrollo integral del recién nacido. En los casos estudiados la microcefalia severa (más de 3 DE por debajo de la media) observada al momento del nacimiento por la infección intrauterina por virus del Zika puede estar acompañada de hallazgos consistentes con la secuencia de disrupción cerebral fetal (FBDS - fetal brain disruption sequence). La secuencia de disrupción cerebral fetal se caracteriza por microcefalia grave, sutura craneal superpuesta, hueso occipital prominente y cuero cabelludo redundante. A menudo hay una desproporción craneofacial extrema con depresión de los huesos frontales y parietales, que aumentan considerablemente de volumen. Típicamente, se observa que los fetos afectados tienen circunferencias craneales decrecientes en el útero, por lo tanto, el diagnóstico presuntivo mediante ecografía es acertado en todos los casos.

A efectos de discusión, estos componentes clínicos pueden dividirse en componentes estructurales y funcionales que reconocen la superposición entre estas categorías. Los componentes estructurales incluyen morfología craneal, anomalías cerebrales, anomalías oculares y contracturas congénitas. Los componentes funcionales están exclusivamente relacionados con el deterioro neurológico. Se ha observado restricción del crecimiento intrauterino y bajo peso al nacer en lactantes con infección congénita presunta y confirmada por laboratorio por Zika. Sin embargo, no se ha determinado su relación con el fenotipo del síndrome congénito del Zika y el mecanismo patogénico que utiliza.

Numerosos estudios han develado la predilección del virus por las células neurales, y sus hipótesis plantean que por este neurotropismo el virus acceda directamente al cerebro y dañe su desarrollo, para esto el virus zika deberá estar presente en los estadíos iniciales de la gestación, es decir en la fase prematura del desarrollo de la corteza cerebral. La ruta de entrada del virus Zika podría ser: a través de las glándulas secretoras uterinas; fuga del virus 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. Por otro lado, la infección puede transmitirse a través del semen, lo que brindaría otro acceso al embrión tempranamente. En nuestra serie de casos se entrevee que la infección se dio en el primer trimestre del embarazo lo que apoyaría dicha hipótesis.

Otros estudios advierten el efecto directo del virus zika sobre la placenta, algunos datos sugieren que la placenta sintetiza y secreta moléculas que son esenciales para el desarrollo normal del cerebro. El virus zika probablemente interrumpe la señal de síntesis molecular de proteínas, neuropéptidos, ARNs no codificantes o citocinas, en las capas externas de la placenta (vellosidades coriónicas), lo cual podría causar o contribuir a la microcefalia. En cinco de los diez y seis casos descritos hubo interrupción voluntaria del embarazo, y en estos casos se practicaron pruebas de PCR en tejido neural y placenta encontrándose positivos para Zika. Este hallazgo apoya la hipótesis de que la respuesta pro inflamatoria de la placenta podría haber interrumpido el desarrollo embrionario de los casos estudiados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Imperato PJ, Imperato PJ. The Convergence of a Virus , Mosquitoes , and Human Travel in Globalizing the Zika Epidemic. *J Community Health*. 2016
2. Lucía M, Martínez O. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública Enfermedad por Virus Zika.
3. Adibi JJ, Jr ETAM, Cartus A, Beigi RH. Teratogenic effects of the Zika virus and the role of the placenta. *Lancet [Internet]*. 2016;387(10027):1587–90. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00650-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00650-4)
4. Guillain-barré SDE. Informe sobre la situación. 2016;1–6.
5. Fiorentino DG, Montero FJ. The Zika Virus and Pregnancy. *Curr Obstet Gynecol Rep [Internet]*. 2016;234–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s13669-016-0171-1>
6. França GVA, Schuler-Faccini L, Oliveira WK, Henriques CMP, Carmo EH, Pedi VD, et al. Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. *Lancet (London, England)*. 2016;388(10047):891–7.
7. Brasil P, Pereira JP, Moreira ME, Nogueira RMR, Damasceno L, Wakimoto M, et al. *new england journal*. 2016;2321–34.
8. Rogéria S, Moura M, Rabello LP, Gonzaga CE, Malinger G, Ximenes R, et al. Congenital Zika Virus Infection Beyond Neonatal Microcephaly. 2016;1–10.
9. Goodfellow FT, Simchick G, Zhao Q, Hodge T, Brindley MA, Stice SL. Zika Virus Induced Mortality and Microcephaly. 2016;25(22):1691–7.
10. Shi P. Molecular Virology and Control of Flaviviruses *Molecular Virology and Control of Flaviviruses*.
11. Zelandia N. Prevención de la transmisión sexual del virus de Zika. 2016;1–6.
12. Clinical P, Aspects R. Maria de Fátima Viana Vasco Aragão.
13. Medicine D, Neurology C. cMRI. 2014
14. Plan SR. STRATEGIC RESPONSE PLAN. 2017;(DECEMBER).
15. Herlânio F, Carvalho C, Cordeiro KM, Peixoto AB, Tonni G, Moron AF, et al.

Associated ultrasonographic findings in fetuses with microcephaly because of suspected Zika virus (ZIKV) infection during pregnancy. 2016;(January).