

HALLAZGOS NEUROLOGICOS EN NIÑOS DE MADRES CON ANTECEDENTES
DE ZIKA DURANTE EL EMBARAZO EN UN PERIODO COMPRENDIDO ENTRE
AGOSTO DEL 2015 A JUNIO DEL 2017 EN CUCUTA, VILLA DEL ROSARIO Y LOS
PATIOS

PRESENTADO POR:

JIMMY JOHAN CELIS ALVAREZ

INGRID GIANELA GUALTERO RAMIREZ

HEIDY GUEVARA COLMENARES

SANDRA YAZMIN JAIMES BAUTISTA

UNIVERSIDAD DE PAMPLONA

FACULTAD DE SALUD

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

SAN JOSÉ DE CUCUTA – NORTE DE SANTANDER

2017

HALLAZGOS NEUROLÓGICOS EN NIÑOS DE MADRES CON ANTECEDENTES
DE ZIKA DURANTE EL EMBARAZO EN UN PERIODO COMPRENDIDO ENTRE
AGOSTO DEL 2015 A JUNIO DEL 2017 EN CUCUTA, VILLA DEL ROSARIO Y LOS
PATIOS

PRESENTADO POR:

JIMMY JOHAN CELIS ALVAREZ

INGRID GIANELA GUALTERO RAMIREZ

HEIDY GUEVARA COLMENARES

SANDRA YAZMIN JAIMES BAUTISTA

ASESOR CIENTIFICO: DR. GABRIEL SIERRA ROSALES

ASESOR METODOLOGICO: DR. GERMAN WILCHES REINA

UNIVERSIDAD DE PAMPLONA

FACULTAD DE SALUD

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

SAN JOSÉ DE CUCUTA – NORTE DE SANTANDER

2017

Resumen

OBJETIVO: Hallar la prevalencia y describir los hallazgos clínicos en recién nacidos con infección prenatal por el virus del zika, durante el año 2016 en el HUEM

MATERIALES Y METODOS: Estudio transversal, descriptivo, con componente analítico cuya población fue de 549 gestantes con fichas epidemiológicas e historias clínicas de infección prenatal por el virus del zika durante el año 2016 en el HUEM, de acuerdo a los criterios de inclusión se seleccionó una muestra de 70 pacientes con Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) positivo para zika y 70 pacientes con PCR negativo, los datos recolectados fueron analizados estadísticamente por la tabla de contingencia, se halló valor P y OR.

RESULTADOS: Se encontraron 13 recién nacidos con hallazgos clínicos (prevalencia 185.7/1.000) entre esta microcefalia (prevalencia 42.8/1.000), con mayor frecuencia las gestantes se infectaron en el tercer trimestre del embarazo. Además, se calculó un OR: 33.1 y un valor de P: 11.41 implicando un riesgo significativo entre los hallazgos clínicos y la infección prenatal por el ZIKAV.

CONCLUSIONES: El impacto de la infección por el virus del zika durante la gestación en nuestro territorio fue significativo, representando un importante factor de riesgo para la presentación de hallazgos clínicos al nacimiento, entre los que se destaca microcefalia y muerte neonatal.

PALABRAS CLAVES

Hallazgo clínico, recién nacido, infección prenatal, virus Zika, PCR,

Contenido

	Pág.
1. Planteamiento del problema	9
1.1 Formulación del problema	9
1.2 Justificación y antecedentes	9
2. Objetivos.....	12
2.1 Objetivo General.....	12
2.2 Objetivos Específicos	12
4. Marco teórico.....	13
4.1 Población y muestra.....	20
4.1.1 Criterios de inclusión:	21
4.1.2 Criterios de exclusión:.....	21
5. Discusión	45
Conclusiones.....	48
Fortalezas, limitaciones y sesgo	49

Bibliografía.....	50
-------------------	----

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1, Hallazgos clínicos encontrados por cada recién nacido	24
Tabla 2, Variables antropométricas del grupo de pacientes con hallazgos clínicos.....	26
Tabla 3, frecuencia de los hallazgos clínicos en recién nacidos hijos de madres infectadas por el virus zika pcr(+)	27
Tabla 4, hallazgos según trimestre de infección reportado por la madre	31
Tabla 5, Tabla de 2x2	31
Tabla 6, Resultados por variables.....	32
Tabla 7, Cronograma de actividades	42
Tabla 8, Financiamiento	43

Tabla de graficas

	Pág.
Gráfico 1, Algoritmo de selección de la muestra.....	22
Gráfico 2, Edad gestacional de la infección por zika en el grupo PCR+	30

1. Planteamiento del problema

Prevalencia y hallazgos clínicos en recién nacidos con infección prenatal por el virus del ZIKA, durante el año 2016 en el Hospital Universitario Erasmo Meoz.

1.1 Formulación del problema

¿Cuál es la prevalencia y los hallazgos clínicos en recién nacidos con infección prenatal por el virus del ZIKA, durante el año 2016 en el Hospital Universitario Erasmo Meoz?

1.2 Justificación y antecedentes

El zika es una enfermedad viral, febril, aguda, zoonótica, benigna y autolimitada, transmitida por medio de la picadura de la hembra de mosquitos del género Aedes, principalmente el Aedes aegypti, el cual trajo una infección masiva en las Américas al atravesar el Atlántico, hasta llegar a Colombia, cuyo auge comprendió entre finales del 2015 y principios del 2016, registrando altas cifras de infección, sobre todo en áreas de clima tropical con baja altura al nivel del mar.

En Brasil, se entrelazo la presencia de casos con afectación congénita con infección previa del virus en mujeres en estado de embarazo, la más común fue la presencia de microcefalia en los recién nacidos, abriendo una teoría que formuló la hipótesis de una

alteración neurotrópica del ZIKAV en los recién nacidos con estas afecciones, debido al gran número de casos.

De acuerdo al artículo “Zika Virus Associated with Microcephaly” publicado el 10 de marzo del 2016 en el New England Journal of Medicine se reportó un estudio hecho por un grupo de investigadores de Liubliana en el cual se anunció la relación confirmada entre el virus del zika y la microcefalia, al investigar el caso de una embarazada eslovena que se infectó durante una estancia en Brasil.

Se ha publicado el 13 de abril del 2016 el artículo “Zika Virus and Birth Defects — Reviewing the Evidence for Causality” donde se habla del “Síndrome congénito del Zika” y se define como un fenotipo caracterizado por microcefalia severa, calcificaciones intracraneales y otras anomalías cerebrales, a veces acompañados de hallazgos oculares, piel del cuero cabelludo redundante, artrogriposis, y pie zambo.

Desde el inicio de la fase epidémica de la enfermedad hasta la semana epidemiológica 52 del año 2016, se han confirmado 6.363 casos en mujeres y la entidad territorial que ha notificado la mayor proporción de casos confirmados es el departamento Norte de Santander con 16.78% (1068 gestantes confirmadas), seguido por Valle del Cauca con el 12,9% (821 gestantes confirmada) y en las semanas 01 a la 36 del 2017 se confirmaron 18 casos nuevos. De la semana 01 de 2016 a la semana epidemiológica 35 de 2017 se han confirmado 248 casos de microcefalias y otros defectos congénitos del Sistema Nervioso Central asociados al virus Zika.

Basados en los antecedentes de malformaciones congénitas relacionadas con el virus del Zika (ZIKAV) principalmente reportados en Brasil, y viendo la gran cantidad de gestantes infectadas en nuestro departamento, por medio de esta investigación buscamos describir los hallazgos clínicos en recién nacidos con infección prenatal por el ZIKAV en el HUEM, establecer la prevalencia, y aportar información sobre el comportamiento del zika en el neonato dependiendo del trimestre de la gestación en que adquirió la infección.

Este estudio busca poder determinar la relación de los hallazgos clínicos en recién nacidos hijos de madres infectadas durante el embarazo con PCR positivo para el ZIKAV frente a un número de madres sin infección con PCR negativa y de esta manera poder describir las diferentes características clínicas halladas y su fuerza de asociación.

2. Objetivos

2.1 Objetivo General

Hallar la prevalencia y describir los hallazgos clínicos en recién nacidos con infección prenatal por el ZIKAV, durante el año 2016 en el Hospital Universitario Erasmo Meoz.

2.2 Objetivos Específicos

- Determinar la prevalencia de recién nacidos con hallazgos clínicos, hijos de madres con antecedentes de Zika durante el embarazo.
- Calcular la prevalencia de microcefalia en recién nacidos de madres con infección intrauterina de zika confirmada por PCR.
- Describir los hallazgos clínicos encontrados en nuestra población de estudio.
- Cuantificar los casos con hallazgos clínicos dependiendo del trimestre de la gestación en que se infectó la madre.
- Establecer la fuerza de asociación entre la infección prenatal por el virus del zika y la presencia de hallazgos clínicos neonatales.

3. Marco teórico

El zika es una enfermedad causada por el virus Zika (ZIKAV), de curso agudo, benigno y autolimitado, transmitida por mosquitos del género Aedes, principalmente por Aedes aegypti, tanto en un ámbito urbano como selvático.

El agente etiológico es el virus del Zika (ZIKAV), pertenece a la familia Flaviviridae, virus RNA (+) muy cercano filogenéticamente al virus del Dengue, la Fiebre Amarilla, la Encefalitis Japonesa y el virus del Nilo Occidental.

El virus se identificó en 1947 por primera vez en Uganda, específicamente en los bosques de Zika. Se descubrió durante una investigación en un mono Rhesus cuando se llevaba a cabo un estudio sobre la transmisión de la fiebre amarilla en la selva. Los Análisis serológicos confirmaron la infección en seres humanos en Uganda y Tanzania en el año 1952, pero hasta 1968 se aisló el virus en muestras de personas en Nigeria. Además, con análisis genéticos se demostró que existen dos grandes linajes en el virus: el africano y el asiático.

En el 2007 se registró la infección en la isla de Yap, que forma parte de la Micronesia, en el Océano Pacífico. Siendo la primera vez que se detectó el virus fuera de su área geográfica habitual original: África y Asia.

El epicentro de la enfermedad en Latinoamérica se situó en Brasil, en el Estado de Pernambuco, desde donde se extendió a los demás estados. El primer caso de zika en Colombia se presentó el 22 de septiembre de 2015, en Turbaco (Bolívar)

El Zika es una enfermedad autolimitada, por ende, su sintomatología es menos agresiva que el dengue, se presenta con cefalea, fiebre alta, mialgias, artralgias, exantema maculopapular y conjuntivitis no purulenta que puede variar según el cuadro clínico reportado.

Ante el crecimiento de la epidemia, el Ministerio de Salud emitió lineamientos para la gestión de los planes de contingencia contra Zika, atención clínica en embarazadas con infección, pacientes con complicaciones neurológicas y recomendaciones especiales.

Dentro de los primeros artículos que se publicaron sobre la posible relación entre el virus del zika y el desarrollo de malformaciones congénitas encontramos un grupo de investigadores de Liubliana, quienes estudiaron el caso de una embarazada eslovena que se infectó durante una estancia en Brasil.

Mara Popovic, del Instituto de Patología de la Facultad de Medicina de Liubliana, confirmó que el virus se encontró en las neuronas del cerebro del embrión de la mujer quien decidió interrumpir su embarazo, el contagio se dio al comienzo de la gestación.

Con esto se demostraría que el zika ataca sobre todo las células nerviosas del feto, como consecuencia a la reproducción del virus en el cerebro. Y confirmaría las fuertes sospechas

de los expertos sobre la relación de la microcefalia con el virus, el feto puede contagiarse en cualquier fase de la gestación, pero los daños más graves se producen en el primer trimestre del embarazo.

Según los autores Rasmussen y Jamieson, en una revisión llegaron a la conclusión de que existe una relación causal entre la infección prenatal por el virus Zika, microcefalia y otras anomalías cerebrales graves apoyado firmemente por evidencia biológica, incluyendo la identificación de virus Zika en el tejido cerebral de los fetos afectados y lactantes. También se usaron los criterios de Shepard como marco para evaluar si las pruebas disponibles en la actualidad apoyan la hipótesis.

Muchos fetos y recién nacidos con presunta infección congénita tienen un patrón típico, incluye microcefalia severa, calcificaciones intracraneales, y otras anomalías cerebrales, a veces acompañados de hallazgos oculares, piel del cuero cabelludo redundante, artrogriposis, y pie zambo. Estos hallazgos han llevado a los autores a utilizar el término "Síndrome congénito Zika".

Utilizando los criterios que son específicos para la evaluación de teratógenos potenciales y los criterios de Bradford Hill como marcos, se sugiere que se ha acumulado suficiente evidencia para inferir una relación causal entre infección prenatal por el virus Zika y la microcefalia y otras graves anomalías cerebrales.

El fenotipo característico de un neonato con síndrome congénito del zika ha sido reportado en varios estudios como es el caso de 2 neonatos hijos de madres infectadas con Zika en el estado de Paraíba en la región Nordeste de Brasil en los cuales se pudo encontrar microcefalia, importante ventriculomegalia, asimetría de los hemisferios cerebrales, ausencia del vermis cerebeloso, microftalmia, cataratas y artrogriposis severa de piernas y brazos.

Lavinia Schuler-Faccini, Erlane M. Ribeiro y colegas hacen una descripción del posible “síndrome congénito del zika”, reportan un estudio realizado en una cohorte de 35 recién nacidos con microcefalia durante agosto y octubre de 2015, en ocho de los 26 estados de Brasil, las madres de los 35 neonatos habían vivido o visitado las zonas afectadas por el virus Zika durante el embarazo. Tomografías computarizadas y ecografías craneales transfontanelares mostraron un patrón consistente de calcificaciones cerebrales generalizadas, sobre todo en el parénquima periventricular, las áreas del tálamo y en los ganglios basales, asociado en aproximadamente un tercio de los casos con evidencia de anomalías de la migración celular (por ejemplo, lisencefalia, paquigiria). También se informó de frecuente dilatación ventricular secundaria a la atrofia cortical / subcortical. El exceso de piel del cuero cabelludo redundante se informó en 11 casos (31%), esto sugiere una lesión cerebral intrauterina aguda, que detiene el crecimiento cerebral pero no el crecimiento de la piel del cuero cabelludo. Cuatro niños (11%) tenían artrogriposis, indicativo de afectación del sistema nervioso central o periférico.

Megan Reynolds y colegas en su artículo “Vital Signs: Update on Zika Virus Associated Birth Defects and Evaluation of All U.S. Infants with Congenital Zika Virus Exposure U.S. Zika Pregnancy Registry, 2016” estudiaron 972 embarazos con evidencia de laboratorio de una posible infección reciente del virus Zika. En los resultados encontraron defectos de nacimiento en 51 casos (5%), estos fueron reportados en una mayor proporción de fetos o recién nacidos cuyas madres fueron infectadas durante el primer trimestre del embarazo, entre los hallazgos se encontraron anomalías en el cerebro y / o microcefalia, anomalías oculares, los defectos del tubo neural y otras malformaciones tempranas del cerebro.

En una investigación publicada en la revista *Annals of Internal Medicine* el 24 de febrero del 2016 los autores indican que la microcefalia asociada a infección prenatal por el virus del zika se caracteriza por manifestaciones graves, como una marcada atrofia cerebral y dilatación ventricular, extensas calcificaciones intracraneales, disgenesia del cuerpo calloso, y la hipoplasia cerebelosa. Además, hablan de manifestaciones del síndrome congénito del zika que se extienden más allá del sistema nervioso central, incluyendo el deterioro auditivo, así como manifestaciones oculares, tales como manchas de pigmento focal y atrofia coriorretinal.

Existen muchos otros autores que ya han hablado del posible “Síndrome congénito del zika” y lo han caracterizado.

Hablando sobre la fisiopatología Bell y colegas observaron la progresión de la enfermedad directamente en los cerebros de ratones infectados. En base a sus observaciones, el virus infecta ambas: neuronas y glía, produciendo una variedad de inclusiones intracitoplasmáticas, que se denominaron "fábricas de virus". Estas fábricas se originan desde el retículo endoplasmático y están asociadas con otros orgánulos, incluyendo el núcleo y las mitocondrias.

Esas observaciones microscópicas describen lo que hoy conocemos como la autofagia. Como se discutió por Travassos y Carneiro este proceso celular está diseñado para asegurar la homeostasis celular a través de atrapamiento y la eventual eliminación de material celular no deseado. Este mecanismo también se utiliza para combatir la infección viral, aunque la eficiencia varía como resultado de mecanismos reguladores virales. En el caso de la infección por flavivirus, por ejemplo, las interacciones entre el virus y el retículo endoplasmático inducen la autofagia. Sin embargo, estos virus impiden la terminación del proceso de autofagia, proporcionando un ambiente perfecto para la creación de un "fábricas de virus" para maximizar la replicación viral y la amplificación.

Aunque la autofagia no se ha descrito en las células neuronales afectadas por el Zika, fibroblastos de la piel infectados experimentalmente han demostrado que la autofagia ocurre y el virus secuestra este proceso biológico para la replicación. Esto también ofrece un camino potencial para determinar si el virus está directamente, indirectamente, o no implicado en el desarrollo de microcefalia.

Una de las causas de la microcefalia implica una función anormal de los centrosomas. A pesar de estar asociados normalmente con la mitosis, estos orgánulos también están implicados en otros procesos celulares incluyendo la migración, la polaridad y adecuado tráfico de vesículas. En referencia a la microcefalia, la amplificación del número de centrosomas se ha revelado como uno de los inductores de esta condición. Ciertas proteínas tienen un doble papel en la autofagia, así como en la estabilidad del centrosoma. Un ejemplo particular es el gen asociado a la resistencia de la irradiación ultravioleta (UVRAG) el cual está involucrado en la iniciación y la maduración de autofagosomas, así como del centrosoma y estabilidad cromosómica. Otra es la Beclin-1, que desempeña un papel integral en la autofagia y se sabe que contribuye a la estabilidad cromosómica en células de cáncer. En el contexto del desarrollo neuronal del cerebro, un aumento en los centrosomas en ratones da como resultado un retraso en la mitosis, un aumento de la apoptosis, las orientaciones incorrectas de células madre neuronales, la diferenciación neuronal prematura, y una disminución de las células progenitoras. El efecto general reduce tamaño cerebral llevando a la microcefalia.

Aunque los mecanismos de la historia natural de la enfermedad del virus Zika parecen caer en línea con los requisitos para las anomalías en el centrosoma, no existe hasta el momento ninguna prueba para demostrar la causalidad concreta. En particular, la transmisión vertical del virus Zika necesita ser demostrada concretamente, así cualquier efecto directo o indirecto de la infección en el desarrollo neuronal. Los papeles de una adecuada separación del centrosoma, la estabilidad cromosómica, y la autofagia no se limitan al desarrollo neural lo que sugiere que otras posibles secuelas pueden ser posibles.

La otra ruta de neuroinvasión de los Flavivirus es el resultado del transporte axonal neuronal en dirección antero y retrógrada desde la periferia (durante la viremia) a través de la médula espinal o el bulbo olfatorio, dando lugar a la apoptosis de la neurona anterior del cuerno espinal, siendo compatible con los datos de parálisis flácida aguda. El trofoblasto es hábil para reconocer y responder a microorganismos como los virus, a través de los receptores Toll-Like, en especial la activación del TLR-3 produciendo citoquinas, quimioquinas y factores antivirales.

Diferentes estudios han encontrado que el virus del Zika no afectaría al feto al final del embarazo, debido a la producción de interferón tipo III por el sincitiotrofoblasto placentario, el cual juega un rol protector contra la infección por el ZIKAV. Por ende la infección del feto debería ocurrir durante el primer trimestre del embarazo, donde el trofoblasto es más permisivo que en el tercer trimestre, debido a la inmadurez de las vellosidades del trofoblasto, a diferencias en la composición de la placenta no sólo de capas del trofoblasto sino también de células del mesénquima, macrófagos específicos de la placenta (células de Hofbauer) y fibroblastos que responden de diferente forma al $\text{INF } \lambda 1$ o también porque la respuesta del $\text{INF } \lambda 1$, frente al VZ puede estar condicionada por las características del individuo y/o los estadios del embarazo.

3.1 Población y muestra

Universo: Pacientes diagnosticadas con zika durante la gestación en el mundo.

Población de estudio: Pacientes diagnosticadas con zika durante la gestación en el departamento Norte de Santander

Muestreo por conveniencia: Pacientes diagnosticadas con zika por PCR positivo durante la gestación en el Hospital Universitario Erasmo Meoz.

3.1.1 Criterios de inclusión:

Caso clínico confirmado por laboratorio (PCR Positivo).

La gestante debe contar con los paraclínicos básicos prenatales.

El parto debió ser atendido en el HUEM.

3.1.2 Criterios de exclusión:

Gestantes con solicitud de examen de PCR, sin el resultado en la historia clínica.

3.1.2.1 Resultados

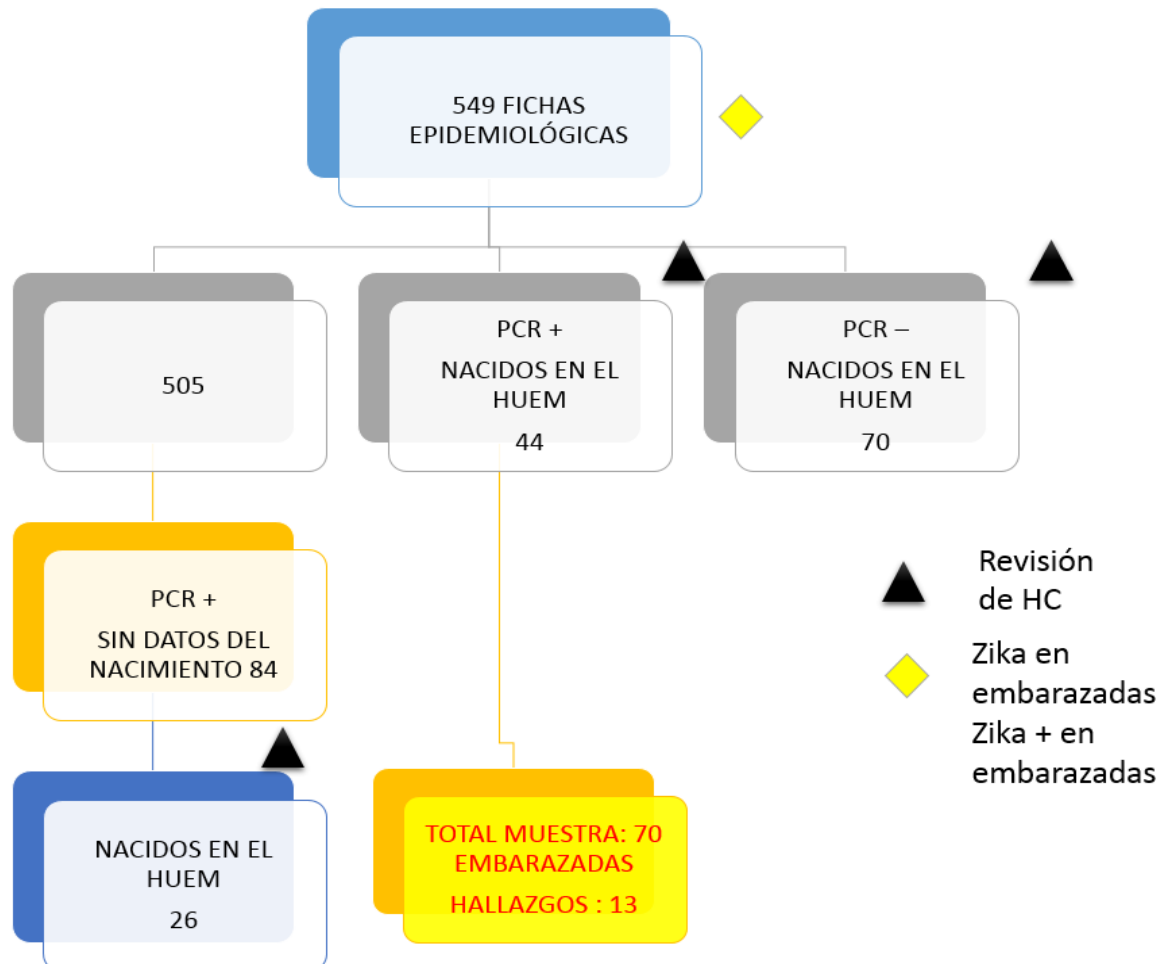


Gráfico 1 Algoritmo de selección de la muestra, fuente autor

Para los 2 grupos de pacientes (PCR+ y PCR-) el intervalo de edad que se encontró entre los 17 a los 44 años, y el rango de mayor frecuencia fue el comprendido entre los 17-23 años.

Con respecto al control del embarazo, la media de controles prenatales fue de 4,65 en el grupo de PCR+ y de 4,47 en el grupo de PCR-, en ambos grupos 12,8% de las gestantes no realizaron control prenatal.

Al analizar los paraclínicos de rutina solicitados en el control prenatal se encontró que de las gestantes con PCR (+) el 78.5% y 95.7% no tenían registros de Ac para rubeola IgG e IgM respectivamente. En el grupo PCR (-), tenían reporte de rubeola IgG positivo 4.2%, negativo 8.5%, el resto no reportó resultados (87%). Para ambos grupos los demás paraclínicos se encontraron dentro de los límites normales.

En la historia clínica neonatal se observó una distribución por sexos muy similar en ambos grupos (PCR+ : 48% femenino y 52% masculino, PCR-: 50% femenino y 50% masculino)

De los 70 neonatos del grupo PCR + 20% fueron productos pretermino. El 80% registraron un peso normal, y 44% una talla en rango de 48-52 cm. El 62.8% tuvieron un perímetro cefálico entre 33-35 cm, correspondiente a valores normales y 44.2 % estuvieron una medida en perímetro torácico en el rango de >34 cm.

En el grupo PCR- el 94% de los niños nacieron a término, el 91% se encontraba en un rango de peso adecuado y el 64% tenían una talla dentro de los límites normales, en los perímetros cefálicos y torácicos tampoco se encontraron alteraciones.

La prevalencia de hallazgos clínicos se calculó por medio del número de casos con hallazgos clínicos (13) y el número de pacientes del grupo que adquirió la infección por el virus del zika durante la gestación (70), dando como resultado una prevalencia de 185.7/1.000, los casos de microcefalia corresponden a 42.8/1.000.

De las 70 pacientes que padecieron la infección por el virus del zika durante la gestación, se encontraron 13 recién nacidos con hallazgos clínicos, los cuales se detallan en la tabla 1 y 2 también podemos apreciar la frecuencia de cada uno de los hallazgos en la tabla 3.

Tabla 1 Hallazgos clínicos encontrados por cada recién nacido, fuente autor

Hallazgos clínicos encontrados por cada recién nacido	
RN 1	SDRRN, displasia renal bilateral, polidactilia y sindactilia en MMII
RN 2	Tabla ósea frontoparietal se insinúa anormal
RN3	Fontanela anterior ligeramente amplia, manos y pies anatómicamente grandes.
RN4	Cuellos rígido, vagina con apertura amplia, extremidades superiores en garra, extremidad inferior izquierda con pie equino, cardiomiopatía, agenesia del cuerpo calloso, ventriculomegalia bilateral, variante de Dandy Walker, coriorretinitis, SDR.

RN5	Macrocefalia. Hidrocefalia, ventriculomegalia, mal estado general, reflejos abolidos, ojos sin apertura, SDR, bradicardia, abdomen distendido. Muerte neonatal.
RN 6	Microcefalia
RN 7	Cráneo mal configurado, cuello corto, baja implantación de pabellón auricular.
RN 8	SDR, microcefalia, bradicardia, tronco y columna encorvados, pie y mano equino varo, retromicrognatia marcada con hipotelorismo, artrogriposis en MMSS y MMII, lordosis marcada, defecto del tubo neural (holoprosencefalia) y muerte en el 1 ^{er} minuto.
RN 9	Atresia esofágica y fistula traqueoesofagica
RN 10	Recurvatum en rodilla derecha
RN 11	SDR, hipospadia, pie equino varo, soplo cardiaco, ventriculomegalia, bradicardia, cianosis, cardiomegalia, comunicación IV. Muerte neonatal.
RN 12	Mielomeningocele, ventriculomegalia bilateral, displasia del vermis cerebeloso y MMII con espasticidad.

RN 13	Microcefalia, calcificaciones cerebrales, ventriculomegalia y pie equino.
-------	---

Tabla 2 Variables antropométricas del grupo de pacientes con hallazgos clínicos, fuente autor

Variables antropométricas del grupo de pacientes con hallazgos clínicos													
	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
	N1	N2	N3	N4	N5	N6	N7	N8	N9	N10	N11	N12	N13
E.	3	4	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	4
G.	6	0	9.3	9	9	9	4.4	3	6.5	3.6	8	7	0
SE	F	M	M	F	M	F	F	M	M	F	M	F	F
XO													
TA	5	5	5	5	4	4	4	3	5	5	4	5	4
LLA	2	2	2	1	0	5	6.6	5	9	4	8	3	7
PE	2	3	2	2	1	2	2	9	2	3	2	3	2
SO	950	100	880	650	500	340	170	80	620	010	150	580	570
PC	3	3	3	3	2	3	3	2	3	3	3	3	2
	5	4	6	4	9	0	0	5	6	4	2	6	9
PT	3	3	3	3	2	3	3	2	3	3	3	3	2
	4	3	2	0	5	0	0	3	2	3	0	4	9

Tabla 3 frecuencia de los hallazgos clínicos en recién nacidos hijos de madres infectadas por el virus zika pcr(+), fuente autor

FRECUENCIA DE LOS HALLAZGOS CLÍNICOS EN RECIÉN NACIDOS HIJOS DE MADRES INFECTADAS POR EL VIRUS ZIKA PCR(+)	
HALLAZGOS CLINICOS POR ECOGRAFIA	FRECUENCIA DEL HALLAZGO
VENTRICULOMEGALIA BILATERAL	5
DISPLASIA DEL VERMIS CEREBELOSO	1
AGENESIA DEL CUERPO CALLOSO	2
HIDROCEFALIA	1
MACROCEFALIA	1
MICROCEFALIA	3
VARIANTE DE DANDY WALKER	1
CALCIFICACIONES CEREBRALES	1
DEFECTO DEL TUBO NEURAL (HOLOPROSENCEFALIA)	1
MIELOMENINGOCELE	1
CORIORETINITIS	1

CARDIOMIOPATÍA	2
ATRESIA ESOFAGICA	1
FISTULA TRAQUEOESOFAGICA	1
DISPLASIA RENAL BILATERAL	1
HALLAZGOS CLÍNICOS POR EXAMEN FISCO FRECUENCIA DEL HALLAZGO	
POLIDACTILIA	1
SINDACTILIA	1
MANOS Y PIES GRANDES	1
EXTREMIDADES SUPERIORES EN GARRA	1
PIE EQUINO	1
MANO EQUINA	1
TRONCO Y COLUMNA ENCORVADOS	1
ARTROGRIPOSIS	1
RECURVATUM EN RODILLA	1
VAGINA AMPLIA	1
HIPOSPADIA	1
TABLA OSEA FRONTOPARIETAL ANORMAL	2

FONTANELA ANTERIOR LIGERAMENTE AMPLIA	1
CUELLO RIGIDO	1
CUELLO CORTO	1
HIPOTELORISMO	1
RETROMICROGNATIA	1
IMPLANTACION BAJA DEL PABELLON AURICULAR	1
REFLEJOS ABOLIDOS	1
MAL ESTADO GENERAL	1
CIANOSIS	1
BRADICARDIA	3
MUERTE NEONATAL	3

Con respecto al momento de la gestación en que se presentó la infección por el virus del zika, realizamos la clasificación en base a los trimestres, en el gráfico 1 se encuentra la edad gestacional a la que se infectaron las pacientes del grupo PCR+. De las 70 gestantes 36% se infectó en el tercer trimestre, 26% no registra datos, 21% en el primer trimestre y 17% en el segundo trimestre.

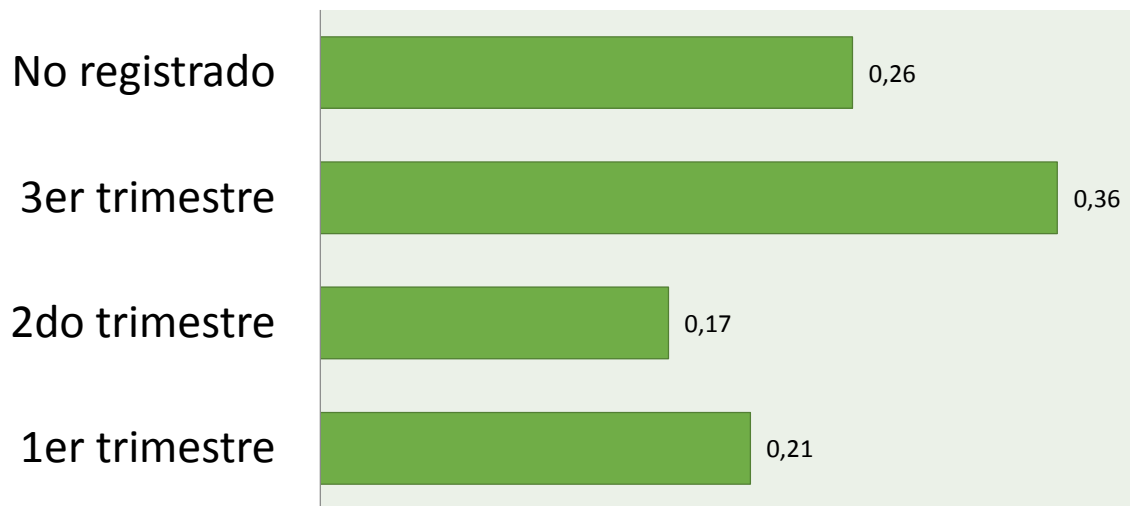


Gráfico 2 Edad gestacional de la infección por zika en el grupo PCR+, fuente autor

La tabla 4 muestra específicamente el grupo de pacientes con hallazgos clínicos y en qué edad gestacional se dio la infección. De las 13 madres con PCR (+) que tuvieron recién nacidos con hallazgos clínicos, 46% (6) no registran datos, 38% (5) tuvieron infección en el primer trimestre, 16% (2) en el segundo y tercer trimestre. Las variables antropométricas aportadas por la historia clínica neonatal en los pacientes con hallazgos clínicos se presentan en la tabla 4

Tabla 4 Hallazgos según trimestre de infección reportado por la madre, fuente autor

TABLA 4: HALLAZGO SEGÚN TRIMESTRE DE INFECCION REPORTADO POR LA MADRE	
TRIMESTRE	FRECUENCIA
Primer trimestre	5
Segundo trimestre	1
Tercer trimestre	1

Para el análisis estadístico se usó la tabla de contingencia (Tabla 5), al encontrarse un valor de 0 en una de las casillas, no se puede hacer el cálculo del OR, por tanto se debe sumar un 0,5 en cada una de las casillas, de esta manera se encontró un OR de 33, 10 lo cual implica un grado de riesgo significativo para desarrollar hallazgos clínicos cuando hay infección prenatal por el virus del zika, se realizó la prueba del Chi cuadrado con un resultado estadísticamente significativo de 11, 41 con una $P < 0,05$.

Tabla 5 Tabla de 2x2, fuente autor

	HALLAZGO CLÍNICO +	HALLAZGOS CLÍNICO -	
PCR ZIKA +	13,5	57,5	71
PCR ZIKA -	0,5	70,5	71
	14	128	142

Operalización de variables

Tabla 6 Resultados por variables, fuente autor

VARIABLE	DEFINICIÓN	ESC	GRUPOS	FUENTE
		ALA		DE DATOS
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Razón	- 15 a 25 años - 26 a 35 años	Historia clínica
Caso confirmado de Zika	Todo caso sospechoso con resultado positivo a virus Zika mediante pruebas de laboratorio avaladas por el INS.	Nominal	Grupo confirmado por laboratorio	Criterios clínicos, epidemiológicos y de laboratorio consignados en HC.
Microcefalia	Anomalía consistente en un desarrollo insuficiente del cráneo a menudo acompañado de atrofia cerebral.	Nominal	- RN con microcefalia. -RN sin microcefalia.	- Historia clínica.
Agente	Cualquier sustancia,	Nominal	<u>Biológicos</u>	-Gestante.

teratógeno	<p>organismo, agente físico o natural</p> <p>estado de deficiencia que, estando presente durante la gestación, puede causar un defecto congénito (DC).</p> <p>Ya sea alteración estructural, funcional o metabólica identificable al nacimiento o más tardíamente y que resulta de un proceso de desarrollo prenatal anormal</p>	<p>: TORCH -</p> <p>toxoplasmosis Laboratorios</p> <p>, sífilis, clínicos.</p> <p>rubeola, - Historia</p> <p>citomegalovirus y herpes clínicos.</p> <p>simple.</p> <p><u>Físicos:</u></p> <p>rayos x.</p> <p><u>Químicos:</u></p> <p>alcohol,</p> <p>tabaquismo,</p> <p>cocaína,</p> <p>marihuana,</p> <p>medicamentos.</p> <p><u>Factores</u></p> <p><u>maternos:</u></p> <p>diabetes,</p> <p>cáncer</p> <p>uterino,</p> <p>madre añosa,</p>
-------------------	--	---

malnutrición.

Genética:

anomalía

numérica,

anomalía

estructural

Periodo	Período de tiempo	Ordin	-Primer	Historia
gestacional	comprendido entre la concepción y el nacimiento. Se mide en semanas, desde el primer día del último ciclo menstrual de la mujer hasta la fecha actual. Un embarazo normal puede ir desde 38 a 42 semanas	al	trimestre -Segundo trimestre -Tercer trimestre	clínica
Tabaquismo	El alto consumo de tabaco, está relacionado con bajo peso al nacer.	Nomi nal	- Fumadoras -No fumadoras	Historia Clínica
Alcoholismo	El consumo de alcohol puede causar trastornos del	Nomi nal	- Alcohólicas	Historia Clínica

	espectro alcohólico fetal.		- No alcohólicas	
Talla del recién nacido en Colombia.	La talla promedio del recién nacido hombre es de 50cm y un poco menor en las niñas.	Razón	-<47 cm -47 a 54 cm ->54 cm	Historia Clínica
Peso del recién nacido en Colombia.	En promedio, el recién nacido pesa 3.200g; este es mayor en los niños que en las niñas.	Razón	-< 2500 gr -2500 a 3000 gr ->3000gr	Historia Clínica
Perímetro cefálico del recién nacido en Colombia.	Estas medidas varían de acuerdo con el tamaño general de los recién nacidos; los límites normales del perímetro cefálico son 34 a 35cm.	Razón	-De 34 a 35cm. -< de 34cm. -> 35cm.	Historia Clínica
Síndrome congénito del zika	Conjunto de signos y síntomas presentes desde el nacimiento que incluyen, además de la microcefalia: -La dilatación de los	Nominal	Recién nacidos que cumplan con las diferentes características clínicas en	Historia Clínica

ventrículos cerebrales. conjunto.

-Calcificaciones intracraneales.

-Problemas visuales y la audición.

- Retraso en el desarrollo.

-

Deformaciones manos, las muñecas y las rodillas.

Artrogriposis	Se caracteriza por la existencia de contracturas congénitas que afectan a varias articulaciones del organismo, sobre todo de los miembros.	Nominal	Recién nacidos con criterios clínicos de alteraciones en articulaciones de miembros	-Historia Clínica - Rx de las extremidades
Pie zambo	Se presenta cuando el pie se curva hacia adentro y hacia abajo	Nominal	Recién nacido con una posición de flexión	Historia Clínica

			plantar, en	
			aducción e	
			inversión, el	
			retropie en	
			varo, con el	
			hueso del	
			tarso calcaneo	
			invertido	
Calcificación	Se caracteriza por	Nomi	-Normal	TAC de
intracraneal	anormales depósitos de	nal	-Anormal	cráneo
	calcio en ciertas zonas del		que pueden	
	cerebro incluyendo el		ser fisiológica	
	ganglio basal y la corteza		o patológica	
	cerebral.			
Ventriculome	Es el aumento de	Nomi	Recien	TAC
galia	tamaño de uno o de los dos	nal	nacidos con	
	ventrículos laterales.		diagnostico	
			posnatal	
			imagenologic	
			o.	
Cuero	Condición del cuero	Nomi	Recien	Valoración
cabelludo	cabelludo que se	nal	nacidos con	del recién

redundante caracteriza por la presencia de unos pliegues simétricos, elevados y contorneados, de 1 a 2 cm de grosor, que hacen que la piel del cuero cabelludo recuerde la superficie del cerebro.

cuero cabelludo nacido.

cabelludo en pliegues elevados gruesos.

Asimetría	Una zona del cerebro	Nomi	Recien	TAC
Cerebral	tiene una capacidad información diferente de la región homóloga correspondiente.	nal	nacidos con	diagnostico posnatal mediante imagenologia diagnostica.

Agenesia del	Es la falta de formación	Nomi	Recien	TAC
cuerpo calloso	de la región cerebral llamada cuerpo calloso, producto de una alteración en el desarrollo embrionario.	na	nacidos con	diagnostico posnatal mediante imagenologia diagnostica.

Disgenesia del cuerpo calloso	Malformación del cuerpo calloso.	Nominal	Recién nacidos con diagnóstico posnatal mediante imagenología diagnóstica.	TAC
Hipoplasia Cerebelosa	Es un trastorno neurológico que consiste en un subdesarrollo del cerebelo.	Nominal	Recién nacidos con diagnóstico posnatal mediante imagenología diagnóstica.	TAC
PCR	Es una técnica de biología molecular, su objetivo es obtener un gran número de copias de un fragmento de ADN particular, partiendo de un mínimo.	Nominal	-Positiva (+) -Negativa (-)	Historia clínica
TAC	Es un procedimiento	Nominal	- Con	Historia

cerebral que utiliza muchos rayos X para crear imágenes de la cabeza, incluso el cráneo, el cerebro, las órbitas o cuencas de los ojos y los senos paranasales

nal hallazgos
- Sin
hallazgos

clínica

Ecografía

Es una técnica de diagnóstico de imagen que permite ver órganos y estructuras blandas del cuerpo, por medio de ondas sonoras que son emitidas a través de un transductor el cual capta el eco de diferentes amplitudes que generan al rebotar en los diversos órganos y estas señales procesadas por un computador dan como resultado imágenes de los

Nomi -Dentro de los límites normales
-Con alguna alteración

Historia
clínica

tejidos examinados.

	ACTIVIDAD	MAYO 2017				JUNIO 2017				JULIO 2017				AGOSTO 2017				SEPTIEMBRE 2017				OCTUBRE 2017			
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
1	Pregunta de Investigación																								
2	Realización de Objetivos																							43	
3	Justificación del Proyecto																								
4	Marco Teórico																								
5	Metodología de investigación																								
6	Lista de Variables																								
7	Creación de Hipótesis																								
8	Toma de Población y muestra																								
	Presentación ante el comité (Facultad)																								
9	Instrumento de recolección de información (formato de datos)																								
10	Plan de Análisis de recolección																								
11	Aspectos éticos del proyecto																								
12	Prueba piloto (Aplicación)																								
13	Ajustes al instrumento de medición																								
14	Socialización del anteproyecto al CIFA																								
15	Aprobación de la investigación por el CIFA																								
16	Aplicación del instrumento de medición																								
17	Tabulación de resultados																								
18	Análisis de resultados																								
19	Socialización de resultados																								

Tabla 8 Financiamiento, fuente autor

ÍTEM	CANTIDAD	DURACIÓN	VALOR TOTAL
Honorarios de investigadores	\$15.000/hora	90 horas	\$ 1'350.000
Tutor científico (Asesorías)	\$40.000/hora	6 horas	\$240.000
Tutor Metodologico	\$40.000/hora	80 horas	3'200.000
Computadores	\$3.000/día	120 días	\$320.000
Internet	\$45.000/mes	5 meses	\$225.000
Impresora	\$35.000/mes	5 meses	\$175.000
Fotocopias	\$50 cada una	160 copias	\$8.000

TOTAL: \$ 5'518.000

4. Discusión

Janet D. Cragan et al analizan el reporte del Registro de Zika en el embarazo en EEUU (USZPR) encontrando 26 bebés y fetos con defectos congénitos entre 442 embarazos de madres con pruebas de laboratorio de una posible infección por el virus del zika durante la gestación (Prevalencia de 58,8 por 1000), en el presente estudio se encontró una prevalencia tres veces mayor, de 185,7 casos por 1000 nacidos vivos, se debe tener en cuenta que el tamaño de la muestra fue menor (70 pacientes con PCR positiva para zika durante la gestación).

La microcefalia fue el hallazgo clínico más frecuente reportado por la USZPR, de los 26 bebés 22 tenían una anomalía cerebral o microcefalia (49.8 por 1,000), valor muy similar al hallado en este estudio donde se encontró una prevalencia de microcefalia de 42,8 por 1000.

Sin embargo las cifras encontradas en el estudio no son las esperadas con respecto al impacto de esta epidemia en Latinoamérica , no se puede establecer con exactitud la causa de la misma, pero aun así los autores consideran que el comportamiento de la infección no fue el mismo por distintos factores como lo son las medidas preventivas que tomó el Gobierno ante la inminente llegada del virus al país, la situación demográfica de Colombia la cual cuenta con una población mucho menor y en su gran porcentaje esta habita en alturas mayores a los 2200 msnm, donde no se encuentra el vector.

Como fortaleza del estudio se tiene que dentro de los criterios de inclusión esta la confirmación por laboratorio (PCR) siendo más fidedignos los resultados, pero así mismo se presentó limitaciones al coincidir con pacientes a las cuales se les tomo la muestra de sangre para realizar la PCR, pero los reportes no llegaron o no se encontraron consignados en la historia clínica o pacientes que por el contrario tenían la confirmación por laboratorio pero sus hijos no nacieron en el HUEM, siendo estas no incluidas en el estudio y representando sesgo para el mismo.

Los hallazgos clínicos encontrados en la presente investigación abarcan un amplio espectro desde recién nacidos con bradicardia hasta graves malformaciones del sistema nervioso central y muerte. Vanessa van der Linden et al, en su informe: “Descripción de 13 bebés que nacieron con infección congénita por el virus del Zika sin microcefalia al nacer entre octubre del 2015 y enero del 2016 – Brasil” reporta 13 pacientes de los estados de Pernambuco y Ceara en los cuales se evidenciaba por laboratorio infección congénita por ZIKAV, sin embargo al nacer presentaron un perímetro cefálico normal, a pesar de que las pruebas de neuroimagen revelaban anomalías cerebrales que concordaban con el síndrome congénito del virus del zika, por lo tanto se les hizo un seguimiento a lo largo del tiempo observándose una desaceleración del crecimiento del perímetro cefálico en 11 bebés de los 13.

Los hallazgos encontrados en el estudio no fueron tan marcados como para encasillarlos en un síndrome congénito del zika en comparación con otros estudios, inclusive se presentaron más casos con características clínicas aisladas, como la atresia esofágica la cual

no ha sido descrita en la literatura en relación al zika. Las historias clínicas empleadas en esta investigación no contaban con TAC ni RMN, lo que representa un sesgo para el estudio. Con respecto a lo anterior un importante punto a abordar es el hecho de que un recién nacido que tenga perímetro cefálico dentro de los rangos normales no significa que este exento de presentar anomalías cerebrales asociadas al zika, por consiguiente, se recomienda para futuros estudios llevar a cabo un seguimiento de los pacientes con el fin de conocer su evolución y además realizar estudios de neuroimagen para una detección de anomalías que no son visibles en el examen físico neonatal.

La literatura médica indica que durante el periodo embrionario que abarca desde la semana tercera a la octava de gestación hay una susceptibilidad marcada a cualquier noxa a la que se exponga por lo tanto mayor riesgo de desarrollar malformaciones mayores, lo que concuerda con lo encontrado en este estudio, no obstante, una limitación se presentó al no encontrarse en la mayoría de las historias clínicas con hallazgos registrada tal información.

Con respecto a la posible relación de causalidad entre la infección por el virus del zika y el desarrollo microcefalia y demás hallazgos, Thalia Velho Barreto de Araújo et al, en su artículo “Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil, January to May, 2016: preliminary report of a case-control study” publicado en The Lancet sugieren dicha relación con un OR de 55,5, presentando una similitud con lo encontrado en este estudio un OR de 33,10 lo que implica un riesgo significativo de hallazgos clínicos al nacimiento en pacientes con infección prenatal por el virus del zika.

Conclusiones

Aunque el impacto de la infección por el virus del zika durante la gestación en nuestro territorio no fue tan significativo, representa un importante factor de riesgo para la presentación de hallazgos clínicos al nacimiento, entre los que se destaca microcefalia y muerte neonatal.

La prevalencia de hallazgos clínicos observada en este estudio arroja un resultado tres veces mayor, mientras que la prevalencia de microcefalia es muy similar a investigaciones realizadas en EEUU.

La presentación del síndrome congénito del zika no es resultado habitual secundario a la infección prenatal por el ZIKAV en la población del presente estudio.

No es posible determinar una asociación entre el trimestre de infección por el ZIKAV y el desarrollo de hallazgos clínicos por falta de registro en las historias clínicas.

Fortalezas, limitaciones y sesgo

Como fortaleza del estudio se tiene que dentro de los criterios de inclusión esta la confirmación por laboratorio (PCR) haciendo más fidedignos los resultados, pero así mismo se presentaron limitaciones al coincidir con pacientes a las cuales se les tomo la muestra de sangre para realizar la PCR, pero los reportes no llegaron o no se encontraron consignados en la historia clínica o pacientes que por el contrario tenían la confirmación por laboratorio pero sus hijos no nacieron en el HUEM, siendo estas no incluidas en el estudio y representando un sesgo para el mismo.

Otras limitaciones fueron que las historias clínicas empleadas en esta investigación no contaban con pruebas de neuroimagen como TAC o RMN, además existían datos que no se encontraban registrados en las mismas, como en trimestre de la infección por zika.

Bibliografía

Hospital Universitario Erasmo Meoz. Guía de Zika. Guías de manejo de Medicina Interna 2017

Sofía Pacheco E, Mackarena Norambuena G, Roberto Olivares C, Mario Luppi N, Pablo Gaete G. Virus Zika. Epidemiología, manifestaciones clínicas y prevención, Rev Hosp Clín Univ Chile 2015; 26: 277 – 84

<https://www.redclinica.cl/Portals/0/Users/014/14/14/655.pdf>

Robert S. Lanciotti, Olga L. Kosoy. Genetic and Serologic Properties of Zika Virus Associated with an Epidemic, Yap State, Micronesia, 2007, CDC (Vol 14). August 2008.

Máncel Enrique Martínez Duran, Natalia Tolosa Pérez, et al. Brote de enfermedad por virus Zika en el municipio de Turbaco, Bolívar, Colombia, 2015 IQEN Informe Quincenal Epidemiológico Nacional. Vol 21 número 17- Bogotá, D.C. – 2015 sep 15,

[http://www.ins.gov.co:81/iqen/IQUEN/IQUEN%20vol%2021%202016%20num%2017.pdf?](http://www.ins.gov.co:81/iqen/IQUEN/IQUEN%20vol%2021%202016%20num%2017.pdf?Mobile=1&Source=%2Fiqen%2F_layouts%2Fmobile%2Fview%2Easpx%3FList%3D310cd845%252Ddb3b%252D433f%252Dbc4b%252Db5b57ba9b1cc%26View%3D9225d2a5%252D06c2%252D4605%252Db269%252D2e96d6123764%26CurrentPage%3D1)

[Mobile=1&Source=%2Fiqen%2F_layouts%2Fmobile%2Fview%2Easpx%3FList%3D310cd845%252Ddb3b%252D433f%252Dbc4b%252Db5b57ba9b1cc%26View%3D9225d2a5%252D06c2%252D4605%252Db269%252D2e96d6123764%26CurrentPage%3D1](http://www.ins.gov.co:81/iqen/IQUEN/IQUEN%20vol%2021%202016%20num%2017.pdf?Mobile=1&Source=%2Fiqen%2F_layouts%2Fmobile%2Fview%2Easpx%3FList%3D310cd845%252Ddb3b%252D433f%252Dbc4b%252Db5b57ba9b1cc%26View%3D9225d2a5%252D06c2%252D4605%252Db269%252D2e96d6123764%26CurrentPage%3D1)

Circular 0000006 de 2016, Instituto Nacional de Salud, 25 de enero del 2016.

Disponible en:

<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/circular-6-de-2016.pdf>

Jernej Mlakar, M.D., Misa Korva, Ph.D. et al., Zika Virus Associated with Microcephaly, New England Journal of Medicine. February 10, 2016.

Sonja A. Rasmussen, M.D., Denise J. Jamieson, M.D., et al., Zika Virus and Birth Defects — Reviewing the Evidence for Causality, *New England Journal of Medicine*. April 16, 2016.

Guilherme Calvet, Renato S Aguiar, et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study, *THE LANCET infectious diseases*. February 17, 2016

Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, et al. Possible Association between Zika Virus Infection and Microcephaly — Brazil, 2015. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6503e2>

Miranda-Filho Dde B, Martelli CM, Ximenes RA, et al. Initial description of the presumed congenital Zika syndrome. *Am J Public Health*. (106): 598-600. 2016.

Megan R. Reynolds, MPH1; Abbey M. Jones, MPH1; Emily E. Petersen, MD et al. Vital Signs: Update on Zika Virus–Associated Birth Defects and Evaluation of All U.S. Infants with Congenital Zika Virus Exposure — U.S. Zika Pregnancy Registry, 2016, *CDC* April 7, 2017 / 66(13);366-373 <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/wr/mm6613e1.htm>

Costa F, Sarno M, Khouri R, et al. Emergence of congenital Zika syndrome: viewpoint from the front lines. *Ann Intern Med*. 2016 February 24

Chan JF, Choi GK, Yip CC, Cheng VC, Yuen KY. Zika fever and congenital Zika syndrome: an unexpected emerging arboviral disease. *J Infect* .2016 March 3

Bell TM, Field EJ, Narang HK. Zika virus infection of the central nervous system of mice. *Arch Gesamte Virusforsch*. (35):183-93. 1971.

Dreux M, Chisari FV. Viruses and the autophagy machinery. *Cell Cycle*.(9):1295-307.2010.

Wilfrido Coronell-Rodríguez, Cindy Arteta-Acosta, et al. Infección por virus del Zika en el embarazo, impacto fetal y neonatal, 8 Noviembre 2016.

Aguilera Ana M. Análisis de tablas de contingencia bidimensionales, Abril 2005.

Janet D. Cragan, MD; Cara T. Mai, DrPH et al. Prevalencia inicial de defectos de nacimiento asociados a la infección congénita por el virus del Zika - Massachusetts, Carolina del Norte y Atlanta, Georgia, 2013-2014, CDC, Informe Semanal de Morbilidad y Mortalidad (MMWR), Marzo 3 de 2017 / 66(8);219-222

Vanessa van der Linden, MD; André Pessoa, MD et al. Descripción de 13 bebés que nacieron con infección congénita por el virus del Zika sin microcefalia al nacer entre octubre del 2015 y enero del 2016 – Brasil, CDC, Informe Semanal de Morbilidad y Mortalidad (MMWR), Diciembre 2 de 2016 /65(47);1343-1348

Sonja A. Rasmussen, M.D., Denise J. Jamieson, M.D., et al., Zika Virus and Birth Defects — Reviewing the Evidence for Causality, New England Journal of Medicine. April 16, 2016.