



# VIGILANCIA DE FETOS DE GESTANTES CON DIAGNÓSTICO DE ZIKA EN EL PERÍODO DEL 2016 EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO ERASMO MEOZ

Autores:

Mildreth Juliana Acuña Rojas

Yurley Daniela Duarte Nariño

Universidad de Pamplona

Facultad de Salud

Medicina

San José de Cúcuta

2016



# VIGILANCIA DE FETOS DE GESTANTES CON DIAGNÓSTICO DE ZIKA EN EL PERÍODO DEL 2016 EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO ERASMO MEOZ

Autores:

Mildreth Juliana Acuña Rojas

Yurley Daniela Duarte Nariño

Estudiantes de décimo semestre de medicina de la Universidad de Pamplona, Colombia

TRABAJO DE GRADO

Dirigido por:

Samuel Enrique Bautista Vargas

Médico perinatólogo del Hospital Universitario Erasmo Meoz, Cúcuta Norte de Santander

Maria Victoria Figueroa Ramírez

Bacterióloga, docente de investigación de la Universidad de Pamplona

Universidad de Pamplona

Facultad de Salud

Medicina

San José de Cúcuta

2016

## CONTENIDO

	Pág.
RESUMEN.....	4
<b>1. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA</b>	<b>7</b>
<b>1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>8</b>
<b>1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA</b>	<b>9</b>
<b>1.3 JUSTIFICACIÓN</b>	<b>10</b>
<b>1.4. OBJETIVOS</b>	<b>11</b>
1.4.1 Objetivo general	11
1.4.2 Objetivos específicos	11
<b>2. MARCO REFERENCIAL</b>	<b>12</b>
<b>2.1 ANTECEDENTES</b>	<b>12</b>
<b>2.2 MARCO TEORICO</b>	<b>19</b>
<b>3. MARCO METODOLÓGICO</b>	<b>30</b>
<b>4. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES</b>	<b>33</b>
<b>5. PRESUPUESTO</b>	<b>35</b>
<b>6. RESULTADOS</b>	<b>38</b>
<b>7. DISCUSIÓN</b>	<b>42</b>
<b>8. CONCLUSIONES</b>	<b>45</b>
<b>9. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>46</b>
<b>10. ANEXOS</b>	<b>50</b>

## TÍTULO:

### **Vigilancia de fetos de gestantes con diagnóstico de Zika en el período del 2016 en el Hospital Universitario Erasmo Meoz.**

## RESUMEN

**Objetivo:** Describir la presencia de malformaciones en los fetos de gestantes infectadas con el virus Zika del Hospital Universitario Erasmo Meoz (HUEM). **Materiales y métodos:** Se llevó a cabo un estudio de diseño descriptivo prospectivo, donde se seleccionaron 193 pacientes que asistieron con probable diagnóstico de Zika durante el 2016 (desde el primero de febrero hasta el treinta y uno de diciembre) al servicio de alto riesgo del HUEM por medio de muestreo no probabilístico, se aplicó el instrumento, se tuvieron en cuenta los criterios de inclusión y criterios de exclusión, quedó una muestra de 116 gestantes, de esas pacientes, 7 salieron del estudio por pérdida de seguimiento, finalmente se revisaron las historias clínicas de las 109 pacientes que participaron en el estudio. **Resultados:** De una muestra de 109 gestantes diagnosticadas con Zika, se evidenció que el síntoma más común fue el rash, el cual estuvo presente en 99 pacientes. Se observaron 6 fetos con malformaciones, lo que equivale a una tasa de incidencia de 5,5% para el servicio de alto riesgo del HUEM; cuatro de las gestantes presentaron la infección durante el primer trimestre y dos en el segundo trimestre. En las ecografías se observó microcefalia, ventriculomegalia bilateral, alteraciones en la fosa posterior, agenesia del cuerpo calloso y RCIU. **Conclusiones:** Literatura reciente ha demostrado el aumento de la incidencia de malformaciones en fetos cuyas madres estuvieron infectadas en el transcurso de la gestación por el virus Zika. El presente estudio refiere el nexo entre la infección y la presentación de malformaciones en los fetos, las cuales se observaron en mayor proporción durante el primer

trimestre de embarazo, constituyendo un factor de riesgo importante para malformaciones congénitas.

**Palabras clave:** Zika, malformaciones, microcefalia.

## ABSTRACT

**Objective:** To describe the presence of malformations in the fetuses of pregnant women infected with Zika virus of the University Hospital Erasmo Meoz (HUEM). **Materials and methods:** A prospective descriptive design study was carried out, where 193 patients were selected who attended, with probable diagnosis of Zika during 2016 (from February the first to December thirty first), to the high risk service of HUEM by means of non-probabilistic sampling, the instrument was applied considering the inclusion and exclusion criteria. A sample of 11 patients was left of which 7 patients were excluded due to loss of tracking, finally 109 clinical records of the remaining patients that participated in the study were checked **Results:** After analyzing the sample of 109 pregnant diagnosed with Zika it showed that the most usual symptom was the rash, manifested in 99 patients. Six malformed fetus were observed which is equivalent to an incidence rate of 5,5% to the high risk service of the HUEM; 4 of the patients has the infection in the first trimester while the 2 patients remaining had in the second trimester. The ultrasound showed microcephaly, bilateral ventriculomegaly, alterations in the posterior fossa, agenesis of the corpus callosum and IUGR. **Conclusions:** Recent literature has demonstrated the growth in the incidence of malformations in fetus which mothers were infected by Zika virus during their pregnancy. This study refers to the nexus between the infection by Zika and the presence of malformations in the fetuses, which were more frequent during the first trimester, constituting an important risk factor for congenital malformations.

**Key words:** Zika, malformations, microcephaly.

## 1. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

### 1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El virus del Zika fue identificado por primera vez en África en la década de 1950 como proveniente de la región ecuatorial que abarca de África a Asia. En 2014 el virus se propagó al este a través del Océano Pacífico hacia la Polinesia Francesa, y después hacia la Isla de Pascua para llegar en 2015 y 2016 a América Central, el Caribe y América del sur, donde el brote epidémico del Zika ha alcanzado niveles pandémicos.

A partir de Febrero de 2015 empezó la epidemia de Zika en Brasil, según el informe epidemiológico que abarcaba del 17 de enero del 2016 a 23 de enero de 2016, se notificaron 4.180 casos distribuidos en 830 municipios en este país. Inicialmente causó escasa alarma ya que los síntomas del virus son por lo general mucho menos severos que los del dengue. Pero a final de 2015, los investigadores comenzaron a sospechar que el virus del Zika tenía que ver con el pronunciado aumento en los casos de microcefalia, ya que en el transcurso del mismo año la incidencia de microcefalia, entendida como un perímetro cefálico menor de 32 centímetros, aumentó exponencialmente.

En países que se encuentran a menos de 2.200 metros sobre el nivel del mar, ambiente idóneo para el desarrollo del vector transmisor del virus del Zika, *aedes aegypti* y *aedes albopictus*, se han iniciado medidas de prevención debido a la alarmante situación que se vive en Brasil por causa de dicho virus.

En el contexto de Colombia, según cálculos del ministerio, se esperaban alrededor de 650.000 casos de Zika, hasta el momento en que se planteó el estudio (Enero de 2016) se habían registrado 13.531 casos en 178 municipios de 28 departamentos; además se esperaba que de acuerdo a los índices de Brasil, en el país se identificaran cerca de 400 casos de microcefalia a causa del virus. Aunque para ese momento no se habían presentado menores con microcefalia, iniciaron la observación 550 gestantes.

Norte de Santander, es una zona que cumple los criterios necesarios para el desarrollo del vector transmisor del virus del Zika, a lo largo del tiempo se ha caracterizado por ser significativa epidemiológicamente, por ende, los centros asistenciales se alertaron ante la sospecha de infecciones en gestantes.

En lo corrido del año 2016 se identificaron gestantes en el Hospital Universitario Erasmo Meoz que habían sido reportadas como sospechosas de infección por virus de Zika, en ellas se siguió un protocolo de manejo en pro de buscar anomalías morfológicas en los fetos.

## 1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

### Pregunta:

¿Hay efectos en los recién nacidos debido a la presencia del virus del Zika en las gestantes?

### 1.3 JUSTIFICACIÓN

El presente estudio se realizó para vigilar a las gestantes con diagnóstico de Zika en el Hospital Universitario Erasmo Meoz (HUEM) y observar si los recién nacidos presentaban alguna anomalía morfológica. El estudio se llevó a cabo en Cúcuta, Norte de Santander, lugar donde se encontraron la mayoría de casos reportados.

La investigación espera contribuir en el área de la medicina para mostrar si hay algún tipo de daño morfológico en los recién nacidos de gestantes diagnosticadas con Zika; ya que el estudio se realizó con seguimiento sólo durante el embarazo se pretende ser el punto de partida para futuras investigaciones en etapa posnatal que generen más conocimiento respecto al tema.

Con el estudio se beneficiarían diferentes grupos poblacionales, las gestantes tendrían conocimiento de una posible complicación en su recién nacido, por ende, se preocuparían por la prevención de la enfermedad; los profesionales de la salud ampliarían su conocimiento, lo cual generaría la necesidad de investigar e idear estrategias nuevas para el manejo de la patología; las entidades encargadas de vigilancia epidemiológica se involucrarían activamente en pro de disminuir la incidencia de la enfermedad.

## 1.4 OBJETIVOS

### 1.4.1 OBJETIVO GENERAL

Describir la presencia de malformaciones en los fetos de gestantes infectadas con el virus Zika del Hospital Universitario Erasmo Meoz.

### 1.4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Distinguir el síntoma que más se evidencia en la infección por virus del Zika en la gestante.
- Determinar la frecuencia de malformaciones según la edad gestacional en que se presentó la infección por el virus Zika en las gestantes.
- Identificar la edad gestacional a partir del cual se realiza el hallazgo de microcefalia mediante ecografía.

## 2. MARCO REFERENCIAL

### 2.1 ANTECEDENTES

La primera vez que se habló de Zika fue en 1947, año en el cual se aisló por primera vez el virus de un mono mientras se investigaba acerca de fiebre amarilla, en el Bosque de Zika en Uganda, el segundo aislamiento se hizo en 1948 en el mismo bosque pero en esta ocasión en una gran cantidad de mosquitos.

La infección por virus del Zika en humanos se demostró en 1954, en Nigeria, posteriormente en 1960 hubo reportes de casos esporádicos en Asia y África, seguido de Malasia en 1969, Indonesia en 1981 y Pakistán en 1983. El primer gran brote de Zika fue en la Isla de Yap, Estados Federados de Micronesia en 2007; en 2010 se reportaron pocos casos en Camboya y en 2013 en Tailandia; el segundo gran brote ocurrió en la Polinesia Francesa en octubre de 2013, también se notificaron casos en diversas islas Bora-Bora, Moorea, Raitea, Tahaa, Tahiti, Nuku-Hiva y Arutua y en Nueva Caledonia (Nueva Zelanda), el brote afectó a las Islas Cook, también se declararon casos en la Isla de Pascua (Chile) en 2014. El 29 de abril de 2015, investigadores de la Universidad Federal de Bahía en Brasil reportaron la identificación de VZIK en la región Camaçari y desde entonces se han reportado casos a lo largo del territorio Brasileiro. (Carvajal, Peña, Oletta, 2015).

Las propiedades patológicas de Zika fueron descritos por primera vez en 1952, cuando Dicky y otros demostraron tropismo viral al cerebro en ratones infectados por vía intraperitoneal,

el estudio fue complementado en 1972 por Bell y colaboradores, en base a sus observaciones, el virus infecta tanto neuronas como células gliales. Las neuronas y las células acompañantes (glia) observadas al microscopio tenían cuerpos intracelulares (inclusiones citoplasmáticas), esto ocurre cuando las células realizan un proceso llamado autofagia, un mecanismo a través del cual las células consumen material del exterior para destruirlo.

Los flavivirus como el virus Zika inducen la autofagia mediante interacción con el retículo endoplasmático, proporcionando un ambiente perfecto para la creación de "fábricas virales" para maximizar la replicación y amplificación viral. En el contexto del desarrollo del cerebro neural, un aumento en los centrosomas en ratones da como resultado un retraso en la mitosis, un aumento de la apoptosis, la orientación inadecuada de células madres neurales, diferenciación neuronal prematura, y una disminución en las células progenitoras. Una de las causas de la microcefalia implica la función anormal de los centrosomas, la amplificación del número de estos centrosomas se ha revelado como uno de los inductores de esta condición. El efecto general reduce la formación de materia cerebral que conduce a la reducción de tamaño del cerebro indicativo de microcefalia. (Tetro, 2015).

Durante el 2015 se creó el grupo de trabajo de embriopatía por Zika por parte de la Sociedad Brasileña de genética médica, este grupo se encargó de hacer un seguimiento en una cohorte de 35 recién nacidos con microcefalia entre agosto y octubre de 2015, las madres de los 35 recién nacidos tuvieron Zika o estuvieron en zonas endémicas; se realizó amniocentesis a las pacientes y todas dieron resultado positivo en la PCR-TR para Zika, de esta manera se generó la

correlación entre el virus y la microcefalia, estos estudios debido al gran aumento de casos de microcefalia. (Schuler-Faccini et al, 2016).

En un estudio en Brasil, se examinaron dos mujeres embarazadas del estado de Paraíba cuyos fetos fueron diagnosticados con microcefalia. Las mujeres padecieron de síntomas relacionados con la infección por el virus Zika. Aunque ambos pacientes tuvieron resultados de sangre negativos para el virus Zika, la amniocentesis y PCR en tiempo real, realizado después del diagnóstico de ultrasonido de microcefalia fetal y analizada en la Fundación Oswaldo Cruz, Río de Janeiro, Brasil, fue positivo para el virus Zika identificando en genotipo asiático en ambos casos.

En el caso 1, la ecografía fetal se realizó a las 30.1 semanas de gestación. La circunferencia de la cabeza (HC) fue de 246 mm (2,6 SD por debajo del valor esperado) y el peso se estimó en 1,179 g (percentil 21). La circunferencia abdominal y el largo del fémur era normal, las anomalías eran limitadas al cerebro donde se observó atrofia cerebral con gruesas calcificaciones que implican la sustancia blanca de los lóbulos frontales, incluyendo el núcleo caudado, vasos lentostriatal y el cerebelo. Además disgenesia vermiana y del cuerpo calloso y cisterna magna ampliada.

En el caso 2, la ecografía fetal fue realizada a las 29,2 semanas de gestación. HC fue de 229 mm (3,1 SD por debajo del valor esperado) y estima el peso fetal era 1,018 g (19º percentil). AC estaba por debajo del percentil 3, pero FL fue normal. Los hemisferios cerebrales fueron marcadamente asimétricos con ventriculomegalia unilateral severa, el desplazamiento de la línea

media, el adelgazamiento del parénquima del lado dilatado, se visualizó insuficiencia del cuerpo calloso y la casi completa desaparición o falta de desarrollo de los tálamos. La protuberancia y el tronco cerebral eran finos y continuos con una pequeña masa no homogénea en la posición de los ganglios basales. Las calcificaciones cerebrales eran más sutiles que en el caso 1 y situados alrededor de los ventrículos laterales y cuarto ventrículo. Ambos ojos tenían cataratas y calcificaciones intraoculares, y un ojo era más pequeño que el otro. Ambos casos mostraron algunos vínculos similares con casos de CMV, pero con un patrón más grave y destructivo y carecían de los nódulos característicos de la toxoplasmosis. (Melo et al, 2016).

The new england journal of medicine en febrero de 2016 publicó un estudio de una mujer europea embarazada que presentó un síndrome compatible con infección por el virus Zika desarrollado a las 13 semanas de gestación mientras trabajaba en el noreste de Brasil. Posteriormente regresó a Europa, donde realizaron exámenes ecográficos que mostraron microcefalia del feto y calcificaciones cerebrales como se había visto en otros casos relacionados con virus del Zika; la paciente eligió una terminación voluntaria del embarazo. Los resultados de la autopsia del cerebro del feto incluían un pequeño cerebro (peso, 84 g), una completa ausencia de circunvoluciones, la dilatación severa de los dos ventrículos laterales, calcificaciones distróficas en toda la corteza cerebral e hipoplasia del tallo y la médula espinal, incluyendo degeneración walleriana de los tractos espinales descendentes largos.

Se visualizaron las partículas consistentes con virus Zika en microscopía electrónica, y una gran cantidad de ARN genómico viral estaba presente en el cerebro pero no en otros órganos. La secuencia viral era similar a la de otros aislados de virus Zika recientes. No se

encontró evidencia de anormalidades genéticas fetales ni se encontraron otros patógenos. (Rubin et al, 2016).

Dada la inminente relación epidemiológica entre el virus del Zika y las anormalidades cerebrales de los recién nacidos se han disparado estudios y reportes de casos observados. En neonatos que presentaron microcefalia, atrofia cerebral, ampliación ventricular y calcificaciones intracraneales se comprobó que eran positivos para la infección por Zika, además se observaron defectos oculares como cataratas, cuero cabelludo rugoso, contracturas articulares, disgenesia del vermix, ampliación de la cisterna magna, ventriculomegalia unilateral y agenesia del tálamo. En embarazos que resultaron en pérdida fetal también se reportó Zika positivo pero se desconoce el mecanismo por el cual ocasiona el aborto. (Meaney-Delman et al, 2016)

En Rio de Janeiro se estudiaron un total de 88 mujeres quienes se inscribieron a partir de septiembre de 2015 a febrero de 2016, de estas 88 mujeres, 72 (82%) dieron positivo a ZIKV en la sangre, orina, o ambos. El momento de la infección aguda ZIKV varió de 5 a 38 semanas de gestación.

En la presentación clínica en todas las mujeres embarazadas había erupción ya que era un criterio de inclusión; el otro hallazgo frecuente fue prurito, que fue visto en el 94% de las mujeres del estudio. El siguiente hallazgo más frecuente fue artralgia, del que se informó en el 65% de las mujeres ZIKA positivo y en el 41% de ZIKV-negativas mujeres. Infección conjuntival estuvo presente en el 58% de las mujeres ZIKV-positivos, y en un porcentaje mucho menor (19%) de ZIKV-negativo las mujeres, lo que sugiere que este síntoma es una

característica clínica específica de ZIKV infección. Otros signos y síntomas encontrados fueron linfadenopatía, la fiebre aunque no era un hallazgo muy importante, por lo general era a corto plazo y de bajo grado de 37,5 a 38.0 °C; otros hallazgos raros fueron vistos en el 7% en las mujeres ZIKV-positivos, náuseas o vómitos, sangrado principalmente gingival.

Se realizaron ecografías fetales en 42 mujeres ZIKV-positivos (58%) y en todas las mujeres ZIKV-negativo. Mediante ecografía Doppler se observaron anomalías fetales en 12 de los 42 ZIKV-positivas las mujeres (29%) y en ninguno de los 16 la mujer ZIKV-negativas. Se hallaron efectos adversos, incluidas las muertes fetales a las 36 y 38 semanas de gestación (2 fetos), restricción en el crecimiento intrauterino con o sin microcefalia (5 fetos), calcificaciones ventriculares u otra lesión en el sistema nervioso central (7 fetos) y anormal volumen de líquido amniótico o flujo de la arteria cerebral o umbilical (7 fetos). (Brasil et al, 2016).

En base a las anormalidades observadas, la CDC recomendó a las gestantes posponer viajes a áreas endémicas del virus Zika, si finalmente viajan se recomienda el uso de repelente para mosquitos, ropa manga larga y pantalones y dormir con toldillo; las mujeres embarazadas deben tener relaciones sexuales con preservativos debido a la transmisión sexual del virus y mujeres que quieran quedar en embarazo, considerar la decisión por las posibles complicaciones para el feto. (Meaney-Delman et al, 2016).

La microcefalia puede ser detectada antes del nacimiento, mediante ecografía o ultrasonografía; después de las 15 semanas de gestación se puede realizar una amniocentesis para

comprobar la presencia del virus en el líquido amniótico. En caso de infección por Zika en una gestante podría considerarse la realización de ultrasonidos cada 3-4 semanas.

En un artículo publicado por New England Journal of Medicine el 13 de Abril de 2016, se acepta por completo la relación del virus del Zika con la microcefalia en base a los criterios de Shepard's; el primer criterio dice que debe existir la exposición a un agente en un período crítico durante el desarrollo prenatal; el segundo criterio dice que se requieren 2 estudios epidemiológicos de alta calidad que soporten la asociación; el tercer criterio dice que debe existir una cuidadosa delimitación de los casos clínicos con los hallazgos específicos del síndrome o defectos; el cuarto criterio dice que debe existir una exposición rara al ambiente con consecuencias de un defecto raro; los tres criterios restantes no son imprescindibles para realizar la asociación, estos son, teratogenicidad comprobada en animales, asociación en sentido biológico y prueba en un sistema experimental de que el agente actúa en el mismo estado. (Rasmussen et al, 2016).

En Colombia, país endémico para flavivirus, se han propuesto medidas de prevención y se han empezado a despertar las ganas de comprobar la asociación entre el virus del Zika con la microcefalia y demás malformaciones neonatales.

Cúcuta siendo una ciudad de referencia por la cantidad de casos de Zika presentados está vigilando a las gestantes positivas o sospechosas para Zika con el fin de establecer el nexo epidemiológico.

## 2.2 MARCO TEÓRICO

**Microcefalia:** La microcefalia es una malformación neonatal caracterizada por un crecimiento anormal del perímetro cefálico, estando este por debajo de 3 Desviaciones estándar, para la media de edad, sexo y edad gestacional. Cuando se acompaña de un escaso crecimiento del cerebro, los niños pueden presentar convulsiones y problemas de desarrollo, discapacidades físicas y de aprendizaje cuando crecen.

**Zika:** es un virus emergente transmitido por mosquitos que se identificó por vez primera en Uganda en 1947 en macacos de la India a través de una red de monitoreo de la fiebre amarilla selvática. Posteriormente, en 1952, se identificó en el ser humano en Uganda y la República Unida de Tanzania. Se han registrado brotes de enfermedad por este virus en África, las Américas, Asia y el Pacífico. Género: Flavivirus. Vector: mosquitos Aedes (que habitualmente pican por la mañana y al atardecer/anocheecer).

**Malformación:** es una alteración de la forma producida por un trastorno del desarrollo. Así, las malformaciones pueden concebirse como el resultado de una reacción patológica propia de las estructuras biológicas en desarrollo. Esto significa que concluido el desarrollo deja de existir la posibilidad de que se produzca una malformación.

**Atrofia cerebral:** Es la disminución del tamaño de un órgano por pérdida de masa protoplasmática, en la atrofia cerebral las superficies cortical y endotelial tienden a acercarse entre sí, los surcos se ensanchan y las circunvoluciones se adelgazan (especialmente en los

lóbulos frontales), el sistema ventricular se dilata y el espacio perivascular se amplía (perceptible a veces en forma de cribas).

**Perímetro cefálico:** Es la medición del perímetro de la cabeza de un niño en su parte más grande. Se mide con una cinta métrica que se coloca en la frente y va dando la vuelta alrededor de la cabeza pasando por la parte más posterior del occipucio.

Dado que a partir de Febrero de 2015 empezó la epidemia de Zika en Brasil y se relacionó con el aumento de la incidencia de microcefalia se han llevado a cabo estudios con el fin de hallar una explicación; sin embargo el virus **Zika** no es algo nuevo, ya que fue aislado por primera vez en abril de 1947 en un mono centinela, en el bosque Zika en Uganda, de allí su nombre. Zika significa "cubierto" en la lengua Luganda. El segundo aislamiento se hizo en una gran cantidad de mosquitos *Aedes africanus* en enero de 1948 en el mismo bosque demostrándose infección en un ser humano en Nigeria en 1954; previo al año 2007 los casos reportados eran esporádicos, a partir de ese año, se han descrito dos brotes de importancia, en el año 2012 en la isla Yap, Micronesia y más recientemente (años 2013, 2014, 2015), las epidemias se han producido en la Polinesia, Isla de Pascua (Chile), las Islas Cook y Nueva Caledonia. Recientemente se ha descrito un brote por VIKV en las Américas, específicamente en el norte de Brasil.

La investigación de Faye Oumar y colaboradores, arrojo resultados que indican, que ZIKV pudo haber experimentado una recombinación en la naturaleza y después de emerger en Uganda a principios del siglo XX, se movió a África Occidental y Asia en la primera mitad del siglo, sin ninguna preferencia clara por huésped y especies de vectores.

Entre el 7 de octubre de 2013 y 06 de abril de 2014, ocho mil setecientos cincuenta casos, 8.750, sospechosos de infección VZIK fueron reportados por la red centinela de vigilancia de la Polinesia Francesa, se confirmaron 383 casos y se estimaron en 32.000 las personas que acudieron a una consulta por la enfermedad. Durante el brote, 74 pacientes presentaron síntomas neurológicos o autoinmunes, después de un episodio de síntomas compatibles con Guillain-Barré, 37 casos tenían antecedentes consistentes con haber tenido infección por VZIK.

ZIKV pertenece a la familia Flaviviridae del género flavivirus, es una arbovirosis, transmitida por mosquitos del género Aedes, siendo las de mayor importancia el Aedes aegyptis y A. albopictus. Se ha reportado transmisión materno infantil (transplacentaria), potencialmente por lactancia materna (el VZIK se ha aislado en leche materna), por exposición ocupacional en laboratorio y potencialmente por sangre. Hay un caso descrito por exposición a semen durante relaciones sexuales. El reservorio de la enfermedad son presumiblemente los monos, manteniendo la enfermedad en un ciclo selvático mono-mosquito.

La infección por VIKV tiene un periodo de incubación es de 2 a 13 días; la enfermedad se caracteriza por fiebre de 37,8 °C - 38,5 °C; artralgias, en particular de pequeñas articulaciones; mialgias, cefalea; dolor retro ocular; conjuntivitis no purulenta; y erupción maculo papular; además las complicaciones hemorrágicas y neurológicas son raras. Estos síntomas duran de 4 a 7 días, y son autolimitados.

El diagnóstico de la enfermedad se basa principalmente en la detección de ARN del VZIK en el suero mediante el uso de PCR- TR. Aunque IgM contra el virus puede ser detectada por ELISA, el diagnóstico de laboratorio es difícil si hay baja viremia y por reacción cruzada de los anticuerpos con otros flavivirus incluyendo el virus del dengue, requiriéndose confirmación por ensayo de neutralización. El período de viremia no ha sido establecido, pero se cree que es corto, permitiendo la detección del virus durante los primeros 3 a 5 días después de iniciados los síntomas.

La infección por virus Zika se ha visto asociado a diferentes complicaciones neurológicas, entre ellas la **microcefalia** que se refiere a un perímetro cefálico significativamente menor que la media para la edad y el sexo del bebé; es decir que tenga más de tres desviaciones estándar por debajo de la media o menos de 42cm de circunferencia al completar su crecimiento.

Las causas de la microcefalia son variadas, puede ser debido a exposición a sustancias nocivas durante el desarrollo fetal o quizá puede estar asociada a síndromes genéticos. Según la etiología la microcefalia puede deberse en primer lugar, a un Defecto primario en el desarrollo cerebral, con menor número y tamaño de células nerviosas, de carácter genético, como es el caso de la Microcefalia primitiva esencial, Malformaciones cerebrales, Trastornos cromosómicos, Síndromes de Down, Edward, Patau, Síndromes de Seckel, Cornelia de Lange, Smith-Lemli-Opitz, Síndrome de Rett, Síndrome de Angelman y otros trastornos de migración neuronal. En segundo lugar, a un Defecto en el desarrollo cerebral en la época prenatal, por efectos de agentes nocivos como las Radiaciones, Ingesta de tóxicos y Enfermedades maternas. En tercer lugar, a la Detención del crecimiento cerebral tras infecciones prenatales, incluidos la infección por

Rubeola, Varicela, Herpes, Citomegalovirus y Toxoplasmosis. En cuarto lugar, a la Detención del crecimiento cerebral tras infecciones postnatales, ejemplos, Meningoencefalitis víricas, Encefalitis víricas, Meningitis bacterianas, Meningitis tuberculosa y Absceso cerebral. En quinto lugar, a la Detención del crecimiento cerebral tras otras situaciones como la Anoxia-hipoxia, Alteraciones vasculares, Alteraciones hidroelectrolíticas, Alteraciones metabólicas, intoxicaciones, Estados carenciales y Traumatismos craneoencefálicos. Por último, al Cierre precoz de todas las suturas craneales presente al nacimiento.

La mayoría de los niños con este trastorno padecen retraso mental, sin embargo, algunos tienen inteligencia normal. Además hay síntomas relacionados con la etiología del proceso en los que encontramos Convulsiones, Ceguera, Sordera, Trastornos psicológicos, Malformaciones viscerales, Alteraciones del tono muscular, Defectos motores, Dificultades en la alimentación, Trastornos del movimiento, Llanto agudo, Espasticidad y Retraso del desarrollo.

El diagnóstico de la microcefalia se puede realizar antes del nacimiento mediante ecografías, sin embargo hay casos en los cuales no es detectable antes del tercer trimestre. En el examen físico se incluye el examen de cráneo, en el cual se medirá el perímetro cefálico y la comprobación de percentiles, la valoración de la configuración del cráneo y la palpación de suturas y fontanelas (según edad). La exploración neurológica habitual se hace la valoración de la actividad sensitivo-motora, tono, coordinación, marcha, sensibilidad, presencia de movimientos anormales, déficit sensorial, valoración de pares craneales, estado de reflejos.

En aquellos casos en los que haya sospecha de microcefalia Se deben realizar los siguientes exámenes, ecografía transfontanelar, TC con ventana abierta/ IRM craneal, Fondo de ojo, Hemograma, bioquímica sanguínea, serología vírica, serología TORCH, Rx de esqueleto, EEG, PEV, velocidad de conducción nerviosa, Aminoácidos y ácidos orgánicos en sangre, orina y LCR, estudios de cariotipo y molecular específico y determinación enzimática en leucocitos o fibroblastos.

No existe un tratamiento definitivo para la microcefalia, se limita a tratar la sintomatología y a la rehabilitación, estimulación y educación especial.

La microcefalia se considera una **malformación** congénita, el término malformación se refiere a anomalías del desarrollo embrionario que están presentes en el momento del nacimiento. Acontecen por alteración de los mecanismos que intervienen en la diferenciación de cada elemento, mecanismos como proliferación, evaginación, migración, reabsorción y crecimiento, junto a otros que no son más que movimientos encaminados a conseguir la ordenación y relación apropiada entre los diferentes elementos. En unos casos las malformaciones se muestran en evidencias macroscópicas y en otros desde el punto de vista morfológico son microscópicas.

Una malformación puede ser absoluta cuando se desarrolla desde el momento de la fecundación hasta la tercera semana de gestación, en algunos casos conlleva a la muerte y expulsión abortiva del feto; o también puede ser una gran malformación cuando la alteración en

el desarrollo ocurre entre la cuarta y octava semana de gestación, durante este período se altera la formación adecuada de órganos y sistemas.

Las infecciones del sistema nervioso fetal se diferencian de las del niño mayor y las del adulto en que ellas actúan sobre el sistema nervioso mientras se está desarrollando. Las manifestaciones de la infección difieren en dependencia de la edad del feto al momento de la agresión. En general, las infecciones durante los primeros dos semestres resultarán en malformaciones congénitas, mientras que las que ocurran en el tercer trimestre se manifestarán como lesiones destructivas. Existen dos vías fundamentales para la transmisión de la infección al feto. Las bacterias usualmente ascienden desde el cuello hasta el líquido amniótico y otros como virus generalmente son transmitidos vía transplacentaria como el caso del virus Zika.

Hablar de microcefalia se relaciona estrechamente con el **perímetro cefálico**, la exploración de la cabeza es una etapa esencial del examen de rutina de cualquier recién nacido, en el estudio de Bray et al, se observó que el tamaño de la cabeza se correlaciona con el volumen intracraneal. Es un indicador del desarrollo neurológico al medir indirectamente la masa cerebral. En los prematuros se espera un aumento de 0.1 a 0.6 cm a la semana; sin embargo, es normal que durante la primera semana de vida extrauterina, el perímetro disminuya alrededor de 0.5 cm, debido a la pérdida de líquido extracelular. En los recién nacidos a término se espera una ganancia promedio de 0.5 cm a la semana durante los tres primeros meses de vida. Cuando el aumento es mayor a 1.25 cm a la semana es un signo de sospecha de hidrocefalia o hemorragia intraventricular. Por el contrario, si la ganancia es mínima o nula, podría existir una patología neurológica asociada con microcefalia.

Mediante el PC se considera el crecimiento del cráneo y de sus estructuras internas, y, en un sentido amplio, la medición del PC constituye el medio más sencillo y disponible que contribuye a evaluar el desarrollo del sistema nervioso central (SNC). Además, también constituye el parámetro de crecimiento más importante para predecir el neurodesarrollo posterior del niño.

No existe una definición absoluta de normalidad del PC, por lo que para conocer lo adecuado del tamaño y del crecimiento de la cabeza se precisa comparar las medidas obtenidas en el paciente individual con las obtenidas en una población del mismo sexo y edad gestacional (EG).

Aunque acostumbramos a representar el PC en percentiles, y así se expresa en la mayoría de las gráficas publicadas, es más útil expresarlo en desviaciones estándar (DE) (puntuaciones Z), ya que permiten mostrar mejor el grado de desviación en los intervalos superior e inferior. Se considera que el PC es normal cuando se encuentra en la zona de la curva comprendida entre dos DE por encima y por debajo de la media.

Varios factores anatómicos determinan el tamaño de la cabeza, entre estos están el grosor de la piel, de los tejidos blandos y de los huesos del cráneo; La capacidad de las suturas para expandirse; y el volumen de las diferentes estructuras y elementos intracraneales: espacios subaracnoideos, ventrículos, sangre intravascular y parénquima cerebral.

Aunque un amplio intervalo del tamaño de la cabeza es compatible con una función cognitiva normal, diversos estudios han mostrado que la presencia de microcefalia o la disminución del ritmo de crecimiento durante los primeros meses de vida se asocia con una peor evolución neuropsicológica o cognitiva en etapas más tardías, en poblaciones no seleccionadas, en la población escolar y, como se esperaba, en grupos de riesgo. En los prematuros, el PC se correlaciona estrechamente con los volúmenes de la sustancia blanca y de la sustancia gris del cerebro al alta de Neonatología, y estos volúmenes se correlacionan con el neurodesarrollo, particularmente con los índices de desarrollo mental a los 18-20 meses. La relación entre microcefalia y pobre desarrollo cognitivo posterior permanece tras corregir factores de confusión como el nivel social y educativo de los padres. Un aspecto importante es que el valor predictivo del PC depende de la magnitud de la desviación respecto de la media. Un estudio de una población no seleccionada, demostró que un PC inferior a 2 DE tiene un pobre poder predictivo de retraso mental, mientras que este poder mejora marcadamente cuando el PC es inferior a 3 DE. Es posible que, debido a que la mayoría de los estudios ha utilizado como definición de microcefalia un PC inferior a 2 DE, la asociación entre microcefalia y la inteligencia no sea tan espectacular como indicaron los estudios iniciales. El conjunto de datos disponibles señala que la microcefalia refleja habitualmente cambios patológicos en la estructura cerebral que tienen lugar generalmente durante la vida fetal, perinatal o posnatal, y que se asocia con retraso mental y, en menor medida, con parálisis cerebral. Su repercusión sobre la inteligencia parece depender de la extensión y la naturaleza de la patología subyacente. En ausencia de patología estructural, o cuando la microcefalia representa el extremo de la curva de distribución normal para el PC, la inteligencia puede ser normal.

Además de la microcefalia y por ende la disminución del perímetro cefálico, también se puede presentar **atrofia cerebral** en los fetos de madres infectadas con Zika. La atrofia cerebral es la disminución del tamaño del cerebro, en la atrofia cerebral las superficies cortical y endimaria tienden a acercarse entre sí, los surcos se ensanchan y las circunvoluciones se adelgazan (especialmente en los lóbulos frontales), el sistema ventricular se dilata y el espacio perivascular se amplía (perceptible a veces en forma de cribas).

La atrofia cerebral puede producirse por alteraciones congénitas del desarrollo, por deficiencia trófica persistente, por trastornos del metabolismo de dicho parénquima, por estados carenciales, por alteraciones de naturaleza físico-química, por la acción de factores tóxicos e infecciosos, por la acción de virus intracelulares y, en fin, por causas traumáticas. La reducción del número de las células es un carácter esencial así como en otros casos la anormal distribución de ellas.

Desde el punto de vista clínico la atrofia cerebral se traduce por un cuadro evidentemente polimorfo y difuso. Las manifestaciones clínicas de la atrofia cerebral pueden ser generalizadas que surgen de la pérdida de las células cerebrales en todo el cerebro y se caracteriza por presentar cambios en el estado de ánimo, la personalidad o el comportamiento, Dificultad con el juicio o pensamiento abstracto, Dificultad con la memoria, el pensamiento, hablar, la comprensión, la escritura o la lectura, Desorientación y Discapacidades de aprendizaje; las manifestaciones locales se deben a la pérdida de células cerebrales en un área específica del cerebro, e incluye visión borrosa o doble, afasia, Alteración del equilibrio y la coordinación y Debilidad localizada, pérdida de sensibilidad o parálisis.

En la atrofia generalizada se estudia la dilatación ventricular para lo cual se utiliza el índice propuesto por Evans, que consiste en establecer la relación entre el diámetro máximo trasversal de la prolongación ventricular anterior y el máximo diámetro trasverso endocraneano, en la misma película. Para Evans, es esta la región en que mejor se aprecia la atrofia. El diámetro ventricular normal propuesto varía, según el autor, entre 2,5 y 4,4 con un promedio de 3,4 cm. y una desviación estándar de más o menos 0.44. El valor normal del índice propuesto varía de 0.16 a 0.29 con un valor medio de 0.23 y una desviación estándar de más o menos 0.04.

Este índice es más significativo que la simple medición del diámetro transversal como lo ha hecho Davidoff. Los errores debido a la proyección son despreciables en la práctica (hacen variar apenas en un cuatro o cinco por ciento el valor del índice). Este índice de Evans nos permite, entonces, evaluar el verdadero grado de distensión de los ventrículos y, en consecuencia, el grado de la atrofia cerebral. Los estudios por imágenes desempeñan un papel esencial en la evaluación de pacientes con infecciones congénitas del sistema nervioso central, entre los cuales tenemos el ultrasonido encefálico, la TAC y la resonancia magnética.

### 3. MARCO METODOLÓGICO

#### 3.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Estudio de diseño descriptivo prospectivo

#### 3.2. IDENTIFICACIÓN Y/O DEFINICIÓN DE CASOS O SUJETOS A INVESTIGAR

Gestantes con diagnóstico de virus Zika, que asisten al servicio de alto riesgo del Hospital Universitario Erasmo Meoz entre el primero de febrero y treinta y uno de diciembre de 2016

#### 3.3. DESCRIPCIÓN DEL UNIVERSO

Gestantes que consultan al servicio de alto riesgo del Hospital Universitario Erasmo Meoz

#### 3.4. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Gestantes con diagnóstico de virus Zika que asisten al servicio de alto riesgo del Hospital Universitario Erasmo Meoz

#### 3.5. DELIMITACIÓN DE LA MUESTRA

La población corresponde a 193 pacientes con probable diagnóstico de infección por Zika que consultaron durante el 2016 (desde el primero de febrero hasta el treinta y uno de diciembre) a servicio de alto riesgo del Hospital Universitario Erasmo Meoz, se aplicó el instrumento de recolección de datos, salieron del estudio 77 pacientes, 53 por información deficiente, 4 por tener información repetida y 20 que no cumplían criterios de inclusión, quedó una muestra de 116 gestantes con diagnóstico de Zika, de ellas salieron 7 por pérdida del seguimiento, quedando finalmente 109 pacientes.

##### 3.5.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Gestantes con resultado positivo para virus Zika mediante RT – PCR en plasma o líquido amniótico

- Gestantes que hayan estado en los últimos 15 días antes del inicio de los síntomas en lugares de menos de 2.200 mts snm con confirmación de circulación autóctona del virus Zika y presente uno o más de los siguientes síntomas que no se expliquen por otras condiciones médicas: exantema, T° axilar mayor de 37.2° C, prurito, artralgias, mialgias, cefalea, malestar general

### 3.5.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Gestantes con resultados negativos para virus del Zika en plasma o líquido amniótico
- Gestantes asintomáticas con nexo epidemiológico
- Gestantes asintomáticas sin nexo epidemiológico y sin RT – PCR para virus del Zika.
- Gestantes con información deficiente en el instrumento de recolección de datos.

### 3.6 TIPO DE MUESTREO

Muestreo no probabilístico por conveniencia.

### 3.7 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS, EXPLICACIÓN DE INSTRUMENTOS

1. Revisión de historias clínicas de las gestantes
2. Aplicación de la encuesta de recolección de datos desarrollada por los investigadores
  - El grupo de investigadores diseñó una encuesta de recolección de datos (Anexo 1), aprobada por un especialista en perinatología; la aplicación se llevó a cabo en el servicio de alto riesgo del Hospital Universitario Erasmo Meoz a aquellas gestantes con sospecha de infección por virus Zika.
  - El instrumento utilizado para la recolección de datos tenía los siguientes ítems: información personal, fórmula obstétrica, antecedentes personales, familiares, exposición a tóxicos, grupo

TORCH, resultados ecográficos, edad gestacional en la cual presento Zika, síntomas durante la infección por Zika.

### 3.8 TÉCNICAS DE ANÁLISIS DE DATOS

Los datos se analizaron, tabularon y graficaron en Excel.

### 3.9 ASPECTO ÉTICO

- RESOLUCION 1995 DE 1999: “Por la cual se establecen normas para el manejo de la Historia Clínica”.
- RESOLUCIÓN 8430 de 1993: "Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud".

## 4. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

**Tabla 4.1. Cronograma y descripción de actividades**

MESES 2016												
ACTIVIDAD	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
I		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
II		X	X	X	X		X	X	X	X	X	
III											X	X
MESES 2017												
ACTIVIDAD	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
IV	X	X										
V			X	X	X							
VI						X	X					
VII								X	X			
VIII										X		

### Descripción de actividades:

- I. Aplicación del instrumento en el servicio de alto riesgo del HUEM.
- II. Entrevistas con las pacientes y revisión de historias clínicas.
- III. Clasificar la población general y determinar la muestra.
- IV. Ordenar y agrupar información.
- V. Tabular la información y graficar resultados
- VI. Análisis de datos obtenidos.
- VII. Realización del trabajo de grado y del artículo.
- VIII. Ponencia final.

## 5. PRESUPUESTO

Rubros	Fuentes		Total (\$)
	Unipamplona (\$)	Externas (\$)	
Personal	72.800.000,00		72.800.000,00
Equipos a adquirir	2.200.000,00		2.200.000,00
Equipos de uso propios	200.000,00		200.000,00
Materiales de consumo	780.000,00		780.000,00
Salidas de campo	499.200,00		499.200,00
<b>Total (\$)</b>	<b>76.479.200,00</b>		<b>76.479.200,00</b>

# REF	Nombre del investigador	Formación académica	Función en el proyecto	Dedicación Hora/semana
1	Samuel Enrique Bautista	Sub-especialista	Investigador principal	5
2	Daniela Duarte Nariño	Estudiante de medicina	Auxiliar de Investigacion	10
3	Juliana Acuña Rojas	Estudiante de medicina	Auxiliar de Investigacion	10

# REF	Horas	Fuentes		Total (\$)
		Unipamplona (\$)	Externa (\$)	
1	5	1.000.000	0	52.000.000
2	10	200.000	0	10.400.000
3	10	200.000	0	10.400.000
<b>Total (\$)</b>	<b>25</b>	<b>1.400.000</b>	<b>0</b>	<b>72.800.000</b>

Cantidad	Descripcion del equipo	Justificación
1	Computador Portatil	Almacenamiento y analisis de datos

#equ	Fuentes		Total (\$)
	Unipamplona (\$)	Externa 1 (\$)	
1	2.200.000	0	2.200.000
<b>Total (\$)</b>	2.200.000	0	2.200.000

Cantidad	Descripción del equipo	Unipamplona (\$)
2	Computadores portatiles	200.000
	<b>Total (\$)</b>	200.000

# referencia	Materiales	Justificación
1	Fotocopias de datos estadísticos	Recopilación de información
2	Papelería, folletos y material didáctico	Socialización a entidades, receptores de pacientes. Línea base Consentimiento informado Material didáctico
3	Resma de papel	Impresiones, material de socialización, material didáctico.
4	Impresiones	Para proyecto de investigación

# referencia	Fuentes	
	Unipamplona (\$)	Otra entidad (\$)
1	300.000,00	
2	200.000,00	
3	30.000,00	
4	250.000,00	
<b>Total (\$)</b>	780.000,00	

# Referencia	Actividad	Justificacion	Cantidad
1	Desplazamiento a HUEM	Recoleccion de datos	208
2	Desplazamiento a Clinica San Jose	Recoleccion de datos	104

#equ	Fuentes	
	Unipamplona (\$)	Externa (\$)
1	332.800,00	
2	166.400,00	
<b>Total (\$)</b>	<b>499.200,00</b>	

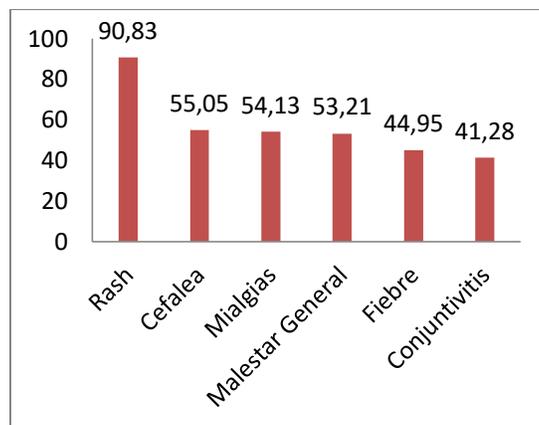
## 6. RESULTADOS

Con el análisis de los resultados de las 109 pacientes obtenidas durante el año de estudio, se determinaron 6 casos de anormalidades cerebrales y/o microcefalia, con una tasa de incidencia de 5,5% para el servicio de alto riesgo del Hospital Universitario Erasmo Meoz, presentando una tasa mayor a la de los estudios realizados en Brasil, donde un estudio de 117 pacientes con infección por ZIKV presentaron una incidencia de microcefalia del 4%. Al comparar con los datos existentes en Colombia del Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (*SIVIGILA*), *el cual hace parte del* Instituto Nacional de Salud, para el año 2016 en todo el territorio se reportaron un total de 72 casos de microcefalia, de los cuales 6 corresponden a la institución donde realizamos nuestro estudio, representado así el 8.3% de todos los casos nacionales, ésta es una cifra representativa porque pertenece a una sola institución dentro del país. Al analizar los datos del año se determinó que el promedio de edad de las pacientes del estudio fue 25 años, en el rango de edades de 15 -20 se encontraron 24 pacientes, de 21 a 30 años 61 pacientes, de 31 a 40 años 23 pacientes y una paciente de edad superior a 40 años (Tabla 1).

Clase	Rango de edad	Frecuencia
1	15 - 20	24
2	21 - 30	61
3	31 - 40	23
4	> 40	1

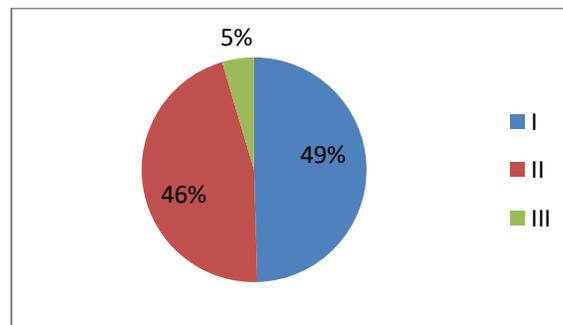
**Tabla 1:** Rango de edad de las pacientes con infección por ZIKV que ingresaron al servicio de perinatología del HUEM, durante el año 2016.

En cuanto a la sintomatología que presentaron las pacientes con infección por ZIKV que ingresaron al servicio de alto riesgo del HUEM, durante el año 2016, el síntoma más común fue el rash, que estuvo presente en 99 de las 109, seguido de cefalea, mialgias, malestar general, fiebre y conjuntivitis respectivamente, en la gráfica 1 se muestra el porcentaje para cada síntoma.



**Gráfica 1:** Porcentaje de los síntomas que presentaron las pacientes con infección por ZIKV

Respecto al trimestre del embarazo en que las gestantes presentaron la infección por ZIKV, se observaron 54 en el primer trimestre, 50 en el segundo trimestre y 5 en el tercer trimestre, que corresponden al 49,54%, 45,87% y 4,59% respectivamente (Gráfica 2).

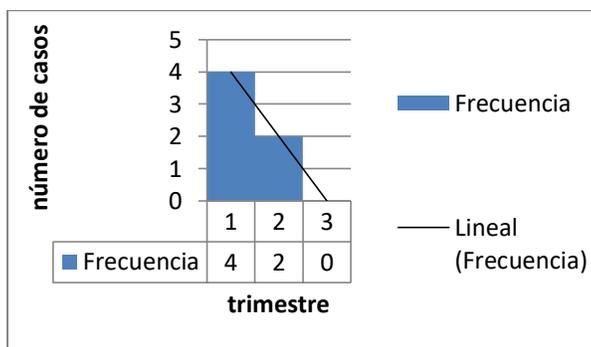


**Gráfica 2:** Porcentaje según el trimestre de embarazo en que las pacientes presentaron infección por ZIKV

Durante el estudio se hallaron un total de 6 casos de gestantes cuyos productos presentaron alteraciones del desarrollo normal (tabla 2). Caso 1, feto diagnosticado con RCIU y microcefalia a las 25,2 SG con DBP 55mm y HC 220mm en Percentil 2 por medio de ecografía obstétrica (EO). Caso 2, pretérmino de 33 semanas, con evidencia de cuello corto y microcefalia diagnosticado horas antes del nacimiento mediante EO, por falta de controles prenatales. Caso 3, feto pequeño para la edad gestacional por ecografía de detalle anatómico a las 24,4 SG con HC 200mm <p5 y DBP 51mm < p5. Caso 4, feto con RCIU y microcefalia por EO a las 28 SG con DBP 59 mm p2. Caso 5, feto con ventriculomegalia bilateral leve, RCIU y microcefalia a las 34,2 SG mediante EO. Caso 6, feto diagnosticado con ventriculomegalia severa bilateral, alteración de fosa posterior y agenesia del cuerpo calloso variante Dandy Walker a las 21,1 SG por ecografía de detalle. De los 6 casos que presentaron anomalías cerebrales y/o microcefalia, dos de las gestantes presentaron la infección durante el segundo trimestre de gestación y cuatro durante el primer trimestre (Gráfica 3), este último corresponde al periodo organogénico.

Caso	1	2*	3	4	5	6
Hallazgos	RCIU Microcefalia	Cuello corto Microcefalia	Pequeño para la edad gestacional	RCIU Microcefalia	Ventriculomegalia bilateral leve RCIU Microcefalia	Ventriculomegalia severa bilateral Alteración de fosa posterior Agenesia del cuerpo calloso
EG infección por Zika	22 semanas	19 semanas	9 semanas	12 semanas	11 semanas	5 semanas
Semana de hallazgo ecográfico	25,2	33	24,4	28	34,2	21,1

**Tabla 2:** Casos de anomalías en fetos con infección por virus Zika.



**Grafica 3:** Frecuencia de casos presentados por trimestre.

El diagnóstico oportuno de una alteración en el desarrollo del feto es determinante para brindarles al médico tratante y la familia, las opciones para el manejo adecuado de la situación. En este estudio la edad gestacional a partir del cual se realiza el hallazgo de alteraciones mediante ecografía obstétrica, varía desde la semana de gestación 21,1 a la 34,2 SG con una media 27,6 SG.

## 7. DISCUSIÓN

En Cúcuta se presentó entre el 2015 y 2016 un brote de Zika, el centro de referencia para el seguimiento y manejo de las gestantes infectadas por el virus fue el Hospital Universitario Erasmo Meoz, institución de cuarto nivel que anualmente tiene una tasa de partos de 4.401 (estadísticas del año 2012) y a la cual llegan pacientes de Arauca, Tibú y zonas rurales aledañas, se equipó con última tecnología y capacitó a sus funcionarios para ofrecer una atención oportuna y eficiente.

Los datos obtenidos mediante el presente estudio demuestran el tropismo del virus Zika con el tejido del sistema nervioso central, apoyando la teoría planteada por investigadores que reportaron la infección por Zika en mujeres de Rio de Janeiro(6), por medio de ecografías en el estudio hallaron muertes fetales a las 36 y 38 semanas de gestación en 2 fetos, restricción en el crecimiento intrauterino con o sin microcefalia en 5 fetos, calcificaciones ventriculares u otra lesión en el sistema nervioso central en 7 fetos y volumen anormal de líquido amniótico o flujo de la arteria cerebral o umbilical en 7 fetos.

Un estudio publicado 16 de febrero de 2016 por Wolters Kluwer Health reportó la presencia de microcefalia, atrofia cerebral, ampliación ventricular y calcificaciones intracraneales en neonatos que eran positivos para la infección por Zika, además se observaron defectos oculares como cataratas, cuero cabelludo rugoso, contracturas articulares, disgenesia del vermix, ampliación de la cisterna magna, ventriculomegalia unilateral y agenesia del tálamo.

Eric J. Rubin y col estudiaron el caso de una mujer europea embarazada que presentó un síndrome compatible con infección por el virus Zika desarrollado a las 13 semanas de gestación

mientras trabajaba en el noreste de Brasil, posteriormente regresó a Europa, donde realizaron exámenes ecográficos que mostraron microcefalia y calcificaciones cerebrales, la paciente eligió una terminación voluntaria del embarazo y los resultados de la autopsia del cerebro del feto incluían la ausencia completa de circunvoluciones, dilatación severa de los dos ventrículos cerebrales laterales, calcificaciones en toda la corteza cerebral e hipoplasia del tallo y la médula espinal, adicionalmente se visualizaron partículas del virus Zika en microscopía electrónica y una gran cantidad de ARN genómico viral estaba presente en el cerebro pero no en otros órganos.

La edad gestacional con mayor vulnerabilidad para adquirir el virus y las posteriores alteraciones fetales es el primer trimestre de embarazo y parte del segundo, esto se debe a que es el periodo en el cual se realiza la neurulización y proliferación de células nerviosas, entre las semanas 2 y 20 de gestación, se forma el tubo neural que dará lugar a las 3 vesículas primarias, prosencéfalo, mesencéfalo y rombencéfalo y a partir de ellas las vesículas secundarias, el telencéfalo que formará corteza cerebral, ganglios basales, rinencéfalo, sistema límbico, hipotálamo rostral, ventrículos laterales y porción rostral del III ventrículo; el diencefalo, que formará epitalamo, tálamo, hipotálamo y mayor parte del III ventrículo; el metencefalo va a originar el cerebelo, puente y IV ventrículo; el mielencefalo la médula oblonga y finalmente la médula espinal (11). Todas nuestras pacientes estuvieron infectadas durante el período de mayor susceptibilidad, cuatro se infectaron durante el primer trimestre y dos durante el segundo trimestre. Durante el proceso diagnóstico de la infección se solicitaba RT-PCR de virus Zika a las pacientes, examen con el cual se tuvieron dificultades, de las 109 pacientes, 14 tienen resultado RT-PCR positivo, esto debido a que la elevada incidencia de la infección obstaculizó el procesamiento de muestras, muchas de las cuales debieron ser enviadas a Bogotá para su

análisis, además, la entrega de los resultados era demorada, razón por la cual podría hablarse de un sesgo de diagnóstico virológico basado en la inoportunidad de laboratorio clínico, otra dificultad podría ser la existencia de falsos positivos en el diagnóstico de la infección ya que comparte características clínicas con otros tipos de virus. Con el propósito de evitar mayor sesgamiento se incluyeron ítems en el instrumento como, consumo de ácido fólico, exposición a teratógenos (biológicos, químicos, físicos) y se obtuvo que de las pacientes cuyos fetos presentaron malformaciones, una, estuvo expuesta a plaguicidas durante la gestación y se infectó por virus Zika en la semana 19, estos hechos generan asociación con malformación pero no se podría hablar con claridad de la principal razón por la cual se vio afectado el feto. Las alteraciones halladas por ecografía no sólo evidenciaron microcefalia, la cual se observó en 4 fetos, también se encontró un feto pequeño para la edad gestacional, un feto con cuello corto, RCIU en 3 fetos, ventriculomegalia bilateral en 2 fetos, alteraciones en la fosa posterior en 1 feto, agenesia del cuerpo caloso en 1 feto, las características corresponden a la variante Dandy Walker, dichas malformaciones se detectaron entre la semana 21,1 y la 34,2, con un promedio de diagnóstico en la semana 27,6; el lineamiento para establecer la disminución del perímetro cefálico fue la tabla de Chevernak. El promedio de edad de las pacientes que ingresaron al estudio fue 25, siendo 41 la edad de la paciente mayor y 15 la edad de la paciente menor. Se sugiere que aunque se haya establecido el nexo del virus con malformaciones congénitas, aún quedan dudas de cómo actúa exactamente el virus, qué tantos daños puede producir y a pesar de que las malformaciones se asocian en mayor proporción al primer trimestre, no está totalmente dilucidada la semana gestacional de mayor susceptibilidad, otra gran incógnita es qué se esperarían en el futuro de un niño que durante la gestación se infectó por Zika, hasta el momento se conocen daños relativamente inmediatos producidos por la infección pero debido a que la

epidemia sucedió hace poco tiempo se carece de evidencia que indique otras alteraciones leves, se podría especular de repercusiones en el desarrollo psico – motor de un niño que morfológicamente se encuentre dentro de lo normal.

## 8. CONCLUSIONES

El vínculo entre la infección por virus Zika en gestantes y las malformaciones congénitas en los fetos se presentó en mayor proporción durante el primer trimestre de embarazo, constituyendo éste, el período preponderante en el cual se produjo la enfermedad, representando el 49,54% de la población total.

El síntoma que dominó el cuadro clínico fue el rash (90,83%), consolidándose como un signo cardinal en el momento de diagnosticar clínicamente la infección por Zika, los demás síntomas, que en orden decreciente de presentación fueron, cefalea, mialgias, malestar general, fiebre y conjuntivitis, compartieron una distribución porcentual muy similar; estos resultados restan la importancia dada en la literatura a la conjuntivitis no purulenta como síntoma sobresaliente.

Las malformaciones congénitas observadas en los fetos incluyeron microcefalia, ventriculomegalia, agenesia de cuerpo caloso y alteración de fosa posterior, además se observó RCIU, que no se considera una malformación pero sí una alteración en la que el crecimiento fetal está por debajo de su potencial para una edad gestacional dada.

Por consiguiente, la infección por el virus Zika durante el primer trimestre de embarazo representa un factor de riesgo importante para malformaciones congénitas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Etimología: virus del Zika. (2014). *Emerging Infectious Diseases* , 20 (6), 1090.  
Disponible en: <http://doi.org/10.3201/eid2006.ET2006>
2. Atkinson B, Hearn P, Afrough B, Lumley S, Carter D, Aarons EJ, et al. Detección de virus zika en Semen. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(5):940. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.3201/eid2205.160107>
3. Organización Panamericana de la Salud. Alerta Epidemiológica Infección por virus Zika 7 de mayo de 2015. [Acceso 17 de mayo de 2016] Disponible en: <http://bit.ly/1IMMCot>
4. Organización Panamericana de la Salud y organización mundial de la salud. Consideraciones provisionales sobre la infección por el virus zika en mujeres gestantes Documento destinado a profesionales de salud 25 de enero de 2016.
5. Patricia Brasil, MD, Ph.D., José P. Pereira, Jr., MD, M. Elisabeth Moreira, MD, Ph.D., Rita M. Ribeiro Nogueira, MD, Ph.D., Luana Damasceno, Pharm. D., Mayumi Wakimoto, MD, Ph.D., et al. Infección por Virus Zika en Mujeres Embarazadas en Río de Janeiro. *MDN Engl J Med* 2016; 375: 2321-2334 15 de diciembre de 2016. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoal602412#t=article>
6. Dana Meaney-Delman, MD, MPH, Sonja A. Rasmussen, MD, MS, J. Erin Staples, MD, PhD, Titilope Oduyebo, MD, Sascha R. Ellington, MSPH, Emily E. Petersen, MD, Marc Fischer, MD, and Denise J. Jamieson, MD, MPH. (2016). Zika Virus and Pregnancy: What Obstetric Health Care Providers Need to Know.. 16 de febrero 2016, de Wolters Kluwer Health Sitio web:

<http://journals.lww.com/greenjournal/pages/articleviewer.aspx?year=9000&issue=00000&article=98809&type=abstract>

7. Eric J. Rubin, M.D., Ph.D., Michael F. Greene, M.D., and Lindsey R. Baden, M.D. Virus zika y microcefalia. The new england journal o f medicine. Febrero 10 del 2016. Disponible en: <http://www.prex.ufc.br/wp-content/uploads/2017/01/zika-microcefalia-editorial-nejm-2016.pdf>
8. Ferreira Moreno V, González Hernández G, Martí Coruña M, Rufín Arregoitía A. Infecciones congénitas del Sistema Nervioso Central. Rev méd electrón[Seriada en línea] 2007; 29(2). Disponible en [URL:http://www.cpimtz.sld.cu/revista%20medica/ano%202007/vols2%202007/tema14.htm](http://www.cpimtz.sld.cu/revista%20medica/ano%202007/vols2%202007/tema14.htm)
9. Milagros Martí Herrero y José Carlos Cabrera López. Macro- y microcefalia, Trastornos del crecimiento craneal. En: Juan Narbona García y Carlos Casas Fernández, coordinadores. Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neurología Pediátrica. 2ª edición, 2008. p. 185-193.
10. Cárdenas-López Cristina, Haua-Navarro Karime, Suverza-Fernández Araceli, Perichart-Perera Otilia. Mediciones antropométricas en el neonato. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. [revista en la Internet]. 2005 Jun [citado 2017 Oct 24] ; 62( 3 ): 214-224. Disponible en: [URL:http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1665-11462005000300009&lng=es.](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462005000300009&lng=es)
11. Instituto Nacional de Salud Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública Publicación en línea: ISSN 2357-6189 2016. Boletín epidemiológico semanal, Semana epidemiológica número 52 de 2016. Disponible en:

<http://www.ins.gov.co/boletin-epidemiologico/Boletn%20Epidemiolgico/2016%20Bolet%3%ADn%20epidemiol%3%B3gico%20semana%2052%20-.pdf>

12. María Luisa Ponch Olivé. Neurobiología del desarrollo temprano. Contextos educativos, 4, 79 - 94; 2001. Disponible en <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/209683.pdf>
13. Carvajal, ana c.; peña, saúl o.; oletta l., José félix. Infección por Virus Zika (VZIK): Arbovirosis emergente en las Américas. Medicina Interna, [S.l.], v. 31, n. 1, ene. 2015. ISSN 4434396. Disponible en: <http://www.svmi.web.ve/ojs/index.php/medint/article/view/40>>.
14. Fuentes G Patricio. La atrofia cerebral desde el punto de vista clínico y radiológico. Rev. chil. neuro-psiquiatr. [Internet]. 2011 Mar [citado 2017 Oct 24] ; 49( 1 ): 25-25. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-92272011000100003](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272011000100003)
15. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, et al. Posible asociación entre la infección por el virus del Zika y la microcefalia - Brasil, 2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2016; 65: 59-62. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6503e2>
16. Oliveira Melo, AS, Malinge, G., Ximenes, R., Szejnfeld, PO, Alves Sampaio, S. y Bispo de Filippis, AM (2016), infección intrauterina del virus del Zika causa anomalía cerebral fetal y microcefalia: ¿punta del iceberg? . Ultrasonido Obstet Gynecol, 47: 6-7. doi: 10.1002 / uog.15831. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.15831/full>
17. Sonja A. Rasmussen, MD, Denise J. Jamieson, MD, MPH, Margaret A. Honein, Ph.D., MPH, y Lyle R. Petersen, MD, MPH. Virus del Zika y defectos de nacimiento: revisión

de la evidencia de causalidad. N Engl J Med 2016; 374: 1981-1987 19 de mayo de 2016.

DOI: 10.1056 / NEJMs1604338 Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zika+Virus+and+Birth+Defects+%E2%80%94+Reviewing+the+Evidence+for+Causality>

18. García-Alix A, Sáenz-de Pipaón M, Martínez M, Salas-Hernández S, Quero J. Utilidad del perímetro cefálico en el neonato para anticipar problemas en el neurodesarrollo. Rev Neurol 2004;39 (06):548-554. Disponible en: <http://www.neurologia.com/pdf/Web/3906/r060548.pdf>

19. Keith L. Moore. Embriología clínica 9na edición.

## ANEXOS 1. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre:

Identificación: C.C. \_\_\_\_\_ T.I. \_\_\_\_\_

Edad:

EPS:

Teléfono:

Procedencia:

Grupo de sangre:

Escolaridad:

Estado civil:

Religión:

Ocupación:

Dirección:

**Fórmula obstétrica:** G P C A M

Si tuvo un aborto, a qué edad gestacional \_\_\_\_\_

### Antecedentes personales:

Médicos \_\_\_\_\_

Quirúrgicos \_\_\_\_\_

Toxicológicos \_\_\_\_\_

Farmacológicos \_\_\_\_\_

**Antecedentes familiares:** \_\_\_\_\_

### Exposición a tóxicos:

Drogas (SI) (NO)

Alcohol (SI) (NO)

Plaguicidas (SI) (NO)

Medicamentos (SI) (NO) ¿Cuáles? \_\_\_\_\_

Consumo de ácido fólico (SI) (NO)

### Grupo TORCH

TO (SI) (NO)

R (SI) (NO)

C (SI) (NO)

H (SI) (NO)

VDRL (SI) (NO)

VIH (SI) (NO)

### Ecografías:

Fecha	Semanas de gestación	HC	DBP

¿A qué semana gestacional tuvo Zika? \_\_\_\_\_

### ¿Cuáles síntomas presentó?

Fiebre (SI) (NO)

Mialgias (SI) (NO)

Conjuntivitis (SI) (NO)

Rash (SI) (NO)

Cefalea (SI) (NO)

Malestar general (SI) (NO)

Asintomático (SI) (NO)

## ANEXO 2. TABLA CHEVERNAK

EG (semanas)	Circunferencia cefálica (mm)					
	Media (mm)	DE por debajo de la media				
		-1	-2	-3	-4	-5
20	175	160	145	131	116	101
21	187	172	157	143	128	113
22	198	184	169	154	140	125
23	210	195	180	166	151	136
24	221	206	191	177	162	147
25	232	217	202	188	173	158
26	242	227	213	198	183	169
27	252	238	223	208	194	179
28	262	247	233	218	203	189
29	271	257	242	227	213	198
30	281	266	251	236	222	207
31	289	274	260	245	230	216
32	297	283	268	253	239	224
33	305	290	276	261	246	232
34	312	297	283	268	253	239
35	319	304	289	275	260	245
36	325	310	295	281	266	251
37	330	316	301	286	272	257
38	335	320	306	291	276	262
39	339	325	310	295	281	266
40	343	328	314	299	284	270
41	346	331	316	302	287	272
42	348	333	319	304	289	275