

Universidad de Valparaíso
Facultad de Medicina
Escuela de Obstetricia y Puericultura
Casa Central

**INFECCIÓN MATERNA POR VIRUS ZIKA Y SU RELACIÓN CON
MICROCEFALIA. UNA REVISIÓN NARRATIVA DE LA LITERATURA**

“Tesis para obtener el grado de licenciada/o en Obstetricia y
Puericultura”

Profesor guía:	Sebastián Sanmartín
Nombre estudiantes:	Sofía Guzmán Bueno
	Sebastián Torres Cisternas
	Nicksa Ubilla Badilla
	Andrea Venegas Espina

Valparaíso, 2017

INFECCIÓN MATERNA POR VIRUS ZIKA Y SU RELACIÓN CON MICROCEFALIA. UNA REVISIÓN NARRATIVA DE LA LITERATURA

Autores¹

Sofía Guzmán Bueno

Sebastián Torres Cisternas

Nicksa Ubilla Badilla

Andrea Venegas Espina

¹ Obstetricia y puericultura - Universidad de Valparaíso, facultad de medicina.

Valparaíso, Chile.

Mazo, 2017.

AGRADECIMIENTOS

El fundamento de todas las cosas, no se obtiene a través del éxito, sino a través del silencio, la constancia y el amor.

Cada esfuerzo plasmado a lo largo de estas páginas es solo el reflejo de un largo camino que comenzó con el apoyo y la confianza única de Dios, nuestros padres, familias y seres amados. Sin ellos, cada parte de lo que somos sería solo un atisbo efímero de un sueño, quizás lejano.

Es por eso que les agradecemos por su contención, sus palabras y su amor a lo largo de nuestro caminar, donde cada logro estará siempre presidido y fundado por ustedes, recordando que el mayor conocimiento será quienes somos y hacia dónde vamos.

“Comienza a manifestarse la madurez cuando sentimos que nuestra preocupación es mayor por los demás que por nosotros mismos” Albert Einstein.

INDICE

1. GLOSARIO	6
2. RESUMEN.....	13
3. INTRODUCCIÓN.....	14
3.1. Objetivo General	15
3.2. Objetivos específicos en función de lo descrito en la literatura.....	15
3.3. Hipótesis	15
3.4. Metodología	16
4. CARACTERÍSTICAS GENERALES	17
4.1. Virus Zika y vectores	17
4.2. Etiología del virus Zika	19
4.3. Epidemiología	21
4.4. Vías de transmisión.....	26
4.4.1. Hematógena	27
4.4.2. Sexual.....	29
4.4.3. Vertical.....	31
4.5. Microcefalia	33
4.5.1. Crecimiento cerebral fisiológico.....	33
4.5.2. Definición clínica de la microcefalia	35
4.5.3. Etiología y clasificación de microcefalia.....	36
4.5.4. Epidemiología.....	39
5. ASOCIACIÓN ENTRE VIRUS ZIKA Y MICROCEFALIA	43
5.1. Microcefalia y patogenia viral TORCH	44

5.2. Virus Zika: Un nuevo TORCH	46
6. ORIENTACIÓN CLÍNICA.....	58
6.1. Recomendaciones y prevención de la infección por el virus ZIKA.	58
6.1.1. Uso de Precauciones Estándar en los Cuidados de la Salud.....	63
6.1.2. Uso de las precauciones estándar en el trabajo de parto y parto	63
6.2. Diagnóstico de la infección por el virus ZIKA y la microcefalia.....	65
6.2.1. Manifestaciones clínicas de la infección por virus Zika.....	65
6.2.2. Manifestaciones clínicas de la microcefalia	66
6.2.3. Exámenes de laboratorio para la detección de la infección por el virus Zika	69
6.2.4. Exámenes de laboratorio, clínicos e imagenológicos para la detección de la infección perinatal por el virus Zika y de microcefalia neonatal.	71
6.3. Tratamiento	73
7. DISCUSIÓN.....	76
CONCLUSIÓN	82
8. BIBLIOGRAFÍA.....	84

1. GLOSARIO

2. **Agiria:** Ausencia de las circunvoluciones cerebrales (*gyrus*) por escaso desarrollo de la corteza cerebral.
3. **AINE:** Analgésico antiinflamatorio no esteroideo que actúa fundamentalmente en la periferia, inhibiendo la síntesis de prostaglandinas.
4. **Antipiréticos:** Se denomina antipirético a todo fármaco que hace disminuir la fiebre. Suelen ser medicamentos que tratan la fiebre de una forma sintomática, sin actuar sobre su causa.
5. **Arbovirus:** Es el nombre mnemónico que se le ha dado a un conjunto de virus transmitidos todos por artrópodos, del inglés arthropod-borne viruses (virus llevados por artrópodos).
6. **Artralgia:** Dolor articular acompañado o no de alteración de los tejidos.
7. **Artrogriposis:** Rigidez permanente de una o varias articulaciones en flexión o en extensión.
8. **ARN viral:** Un virus ARN es un virus que usa ácido ribonucleico (ARN) como material genético, o bien que en su proceso de replicación necesita el ARN.
9. **Astenia:** Término médico para el cansancio.
10. **Calcificaciones cerebrales:** La calcificación cerebral, o síndrome de Fahr, es un desorden genético neurológico heredado que se caracteriza por depósitos de calcio anormales en ciertas zonas del cerebro incluyendo el ganglio basal y la corteza cerebral.
11. **Células Hofbauer:** Células encontradas en la placenta dentro de la luz de las vellosidades coriónicas. Con propiedades macrofagocíticas involucradas en la prevención de la transmisión de patógenos desde la madre al feto.

12. **CDC:** Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos
13. **CHIKV:** El agente etiológico es el virus Chikungunya (CHIKV). Es un Arbovirus miembro del género Alphavirus, perteneciente a la familia Togaviridae, constituido por una cadena simple de RNA de polaridad positiva, que codifica para 4 proteínas no estructurales (nsP1-4) y 3 estructurales (C, E1-2).
14. **Ciclopía:** Malformación ocular, fusión de las dos cavidades orbitadas alojando un ojo malformado.
15. **Cisterna magna:** Espacio aracnoideo en la región postero-inferior del cerebelo y del bulbo, desde donde se drena el líquido cefalorraquídeo del IV ventrículo, a través de los agujeros de Luchska y Magend.
16. **Clonus:** Contracción y relajación muscular alternadas en una sucesión rápida.
17. **Conjuntivitis no purulenta:** La conjuntivitis es una inflamación de la conjuntiva, generalmente causada por virus, bacterias o una alergia. Se caracteriza por una intensa inflamación y abundante secreción de pus. Aunque normalmente se cura sin tratamiento, siempre se receta un colirio de antibiótico que mejora rápidamente el proceso.
18. **DC-SIGN:** Del inglés; dendritic cell (DC)-specific intercellular adhesion molecule 3 (ICAM-3)-grabbing nonintegrin).
19. **DENV:** El virus del dengue es un arbovirus del género Flavivirus de la familia Flaviviridae.
20. **Disfagia:** Dificultad para deglutir o tragar alimentos, provocada por la obstrucción mecánica del esófago (tumores, cuerpo extraño, esofagitis, etc.) o por trastornos motores de la faringe o del esófago, que impiden propulsar adecuadamente el bolo alimenticio por el esófago.

21. **Discinesia:** Alteración de los movimientos. Se utiliza especialmente para referirse a los movimientos anormales involuntarios, presentes en numerosas enfermedades neurológicas.
22. **Entomológicos:** Parte de la zoología que estudia los insectos.
23. **Epítopo:** Determinante antigénico, porción de una macromolécula que es reconocida por el sistema inmunitario, específicamente la secuencia a la que se unen los anticuerpos.
24. **Erupción maculopapular:** Es tipo de erupción que se caracteriza por un sarpullido en la piel de color rojo con pequeños granos. La palabra maculopapular se puede descomponer en dos, mácula que significa mancha y pápula que son protuberancias en la piel que no contienen pus ni serosidad.
25. **Epileptiformes:** Crisis similares a la epilepsia acompañadas de sueño intenso.
26. **Flavivirus:** Es un género de virus ARN pertenecientes a la familia Flaviviridae.
27. **Fibrinógeno:** Glicoproteína de elevado peso molecular, presente en el plasma y esencial para la coagulación sanguínea. Se convierte, por la acción de la trombina, en fibrina, en presencia de iones de calcio. Es de síntesis predominantemente hepática.
28. **Ferritina:** Proteína de depósito de hierro (proteína férrica). Es un indicador de los depósitos de hierro del organismo. Disminuye en casos de carencia crónica de hierro (anemia ferropénica microcítica e hipocroma) y se eleva en hemocromatosis, hepatopatías, tumores, *shock* traumático, etc. Se acumula en las células por difusión y por aglutinación (siderosomas).
29. **Gamma glutamil transferasa:** Es un examen de sangre de que mide los niveles de la enzima GGT en la sangre.

30. **Heterotopias:** Lo que aparece en un lugar que no le corresponde.
31. **Hipotelorismo:** Disminución de la distancia entre las órbitas. Los casos congénitos se asocian a un desarrollo insuficiente del neuroectodermo y del mesoectodermo.
32. **Hiperemia conjuntival:** Es el enrojecimiento de los ojos que casi siempre se debe a la presencia de vasos sanguíneos dilatados. Esto provoca que la superficie ocular luzca roja o inyectada en sangre.
33. **IgG e IgM:** Son dos tipos de anticuerpos que intervienen en el mecanismo de defensa cuando el organismo se infecta con un virus o una bacteria. Los anticuerpos IgM son los primeros en aumentar, luego los anticuerpos IgG. Sin embargo, luego de la recuperación los anticuerpos que persisten por un largo tiempo son los IgG, a veces para toda la vida. A eso se le llama "Cicatriz inmunológica".
34. **Influenza:** Enfermedad infecciosa, aguda y contagiosa producida por el virus influenza, el cual forma parte de los ortomixovirus. Existen tres tipos de virus influenza: los de tipo A y B, que están implicados en enfermedades humanas, contienen ocho fragmentos de RNA; y el de tipo C contiene siete.
35. **Inmunofluorescencia Indirecta:** Es un examen de sencillo y de alta sensibilidad para la detección principalmente de anticuerpos antinucleares (actualmente el "gold standard" para su búsqueda). Se usa también para la detección de anticuerpos anti-DNA, ANCA y otros.
36. **Interferón:** Proteínas producidas naturalmente por el sistema inmunitario de la mayoría de los animales como respuesta a agentes patógenos, tales como virus y células cancerígenas.
37. **Leucopenia:** Bajo recuento de leucocitos en sangre.
38. **Linfadenopatía:** Enfermedad de los ganglios linfáticos.

39. **Lisencefalia:** La lisencefalia es una malformación cerebral caracterizada por la ausencia (agiria) o reducción (paquigiria) de las circunvoluciones cerebrales, causado por una migración neuronal anómala en el neocórtex.
40. **Mialgia:** Dolor muscular.
41. **Microcalcificaciones:** Son calcificaciones de pequeño tamaño, las cuales pueden ser un indicio de patología cuando es detectada.
42. **Murinos:** Son una subfamilia de roedores miomorfos pertenecientes a la familia muridae.
43. **Paquigiria:** Malformación de la migración neuronal, que hace que las circunvoluciones cerebrales se muestren muy aplanadas y engrosadas y en menor número.
44. **Poliartralgia:** Dolor en cuatro o más articulaciones
45. **Polimicrogria:** Malformación cerebral caracterizada por excesivos pliegues corticales y surcos poco profundos.
46. **PNV:** Prueba de neutralización del virus.
47. **Progenitores neurales:** Células situadas en la zona subventricular y en el giro dentado del hipocampo que son capaces de dar lugar a neuronas en condiciones no patológicas.
48. **Proteína C reactiva:** La proteína C reactiva (CRP, por sus siglas en inglés) es producida por el hígado. El nivel de CRP se eleva cuando hay inflamación en todo el cuerpo. Esta es una de un grupo de proteínas llamadas "reaccionantes de fase aguda" que aumentan en respuesta a la inflamación.
49. **Prueba de neutralización de placas:** Se utiliza para cuantificar el título de neutralización anticuerpo para un virus.

50. **Prurito:** Picor que se siente en una parte del cuerpo o en todo él y que provoca la necesidad o el deseo de rascarse; es un síntoma de ciertas enfermedades de la piel y de algunas de tipo general.
51. **Receptor Fc neonatal:** Receptor de Fc que es similar en estructura a la molécula de clase I del MHC. Se encuentra en la placenta, facilitando el transporte de IgG de la madre hacia el feto en crecimiento.
52. **Técnica de la transcriptasa reversa (RT-PCR):** Técnica que permite sintetizar DNA complementario (cDNA) a moléculas de RNA usando para ello la enzima transcriptasa reversa. El cDNA obtenido es la cadena complementaria de la cadena molde de RNA.
53. **Tomografía Axial Computarizada (TAC):** También conocida como escáner o TC (tomografía computarizada), es una prueba diagnóstica que, a través del uso de rayos X, permite obtener imágenes radiográficas del interior del organismo en forma de cortes transversales o, si es necesario, en forma de imágenes tridimensionales.
54. **Q RT-PCR:** PCR cuantitativa en tiempo real.
55. **Síndrome de Guillain-Barré:** Polirradiculoneuritis inflamatoria de presentación aguda debida a una desmielinización de los troncos nerviosos o de las raíces. Se acompaña de una disociación albumino-citológica en el líquido cefalorraquídeo. Su causa se desconoce, pero tienen un importante papel los factores inmunológicos.
56. **Síndrome Hidantoínico:** Conjunto de defectos presentes al nacimiento asociados a la ingestión materna de derivados de la hidantoína antes del nacimiento. Los síntomas de SHF son: microcefalia, hipoplasia o ausencia de uñas o dedos de las manos o de los pies, facies anormal, retraso mental y físico y defectos cardíacos.

57. **Síndrome de Reye:** Daño cerebral súbito (agudo), relacionado con problemas en la actividad hepática que no tienen una causa conocida.
58. **Test de Elisa:** Abreviatura inglesa de “Enzyme Linked Immunosorbent Assay”. Es un método clásico para detectar la presencia de anticuerpos en la sangre.
59. **TLR 3:** Del inglés Toll-like receptor 3, constituyen una familia de proteínas que forman parte del sistema inmunitario innato.
60. **Trombocitopenia:** Disminución de la cantidad de plaquetas circulantes en el torrente sanguíneo por debajo de los niveles normales.
61. **Ventrículomegalia:** Es el aumento de tamaño de uno o de los dos ventrículos laterales. Los ventrículos laterales son unas cavidades localizadas en el interior de cada uno de los hemisferios cerebrales, donde se origina el líquido cefalorraquídeo que protege y circula alrededor y por el interior del sistema nervioso central: el cerebro y la médula espinal.
62. **ZIKV:** Virus del Zika.

2. RESUMEN

La presente tesis, ha sido realizada con el propósito de generar debate y ampliar el contexto de información existente, entre la posible asociación del virus Zika y la microcefalia, entendiéndose el primero como un plausible factor de riesgo durante la gestación y su repercusión en la expuesta malformación neonatal.

Los datos e información comprendida en este documento, se trabajaron mediante una metodología de tipo documental, cualitativa, a través de la separación, clasificación y síntesis metódica de diversos estudios avocados al análisis específico de la etiología, epidemiología, y vías de transmisión del virus del Zika; así como también la disposición operativa de información sobre la microcefalia, sus definiciones y características generales.

Entendiendo la importancia global en cuanto a la incidencia de la infección de este virus, su rápida expansión y posible relación con daños al sistema nervioso central en hijos o hijas de mujeres infectadas con el virus Zika y las neófitas medidas de prevención y resolución, se ha hecho indispensable elaborar líneas de pensamientos en base de estudios científicos, que logren posicionar debates con el objetivo de establecer teorías conclusivas en favor de la población global afectada.

Finalmente, la discusión elaborada, tiene por objetivo el análisis inductivo- resolutorio de la cierta asociación de la microcefalia como resultado de infección materna a causa del virus del Zika.

3. INTRODUCCIÓN

La presente tesis nace a razón del gran impacto mundial que ha ocasionado la infección por el virus Zika en el ámbito obstétrico y neonatal en el último tiempo, así como también su progresiva propagación por los distintos continentes y las repercusiones en la medicina materno fetal. Diversas investigaciones han estudiado la existencia del vínculo entre la infección por el virus Zika y las complicaciones fetales y neonatales que este conlleva, siendo la microcefalia la patología de mayor incidencia.

Estudios han revelado un incremento considerable de casos de microcefalia en hijos de madres infectadas por el virus Zika, en regiones susceptibles a vectores competentes que transmiten dicha infección, así como también la enfermedad de la fiebre amarilla y el dengue.

Es por lo anterior que dentro de esta investigación se estableció una hipótesis diagnóstica junto con objetivos que permitan conocer e internalizar los riesgos que conlleva la infección por el ZIKV dentro del área obstétrica, tanto en la población de nuestro país como en la comunidad científica.

3.1. Objetivo General

- Analizar la asociación existente en la literatura, entre la infección materna ocasionada por el virus Zika y la microcefalia neonatal.

3.2. Objetivos específicos en función de lo descrito en la literatura

- Conocer las características generales del virus Zika.
- Describir las manifestaciones clínicas y tratamiento oportuno para el virus Zika.
- Describir microcefalia y su manejo terapéutico.
- Identificar las vías de transmisión del virus y las precauciones recomendadas para evitar su contagio.
- Establecer la patogénesis existente entre la infección por el virus Zika y el desarrollo de microcefalia neonatal.

3.3. Hipótesis

La infección materna causada por el virus Zika durante la gestación es un factor de riesgo para el desarrollo de microcefalia neonatal.

3.4. Metodología

En esta investigación se utilizó la revisión “Sistemática Cualitativa”, empleando el análisis documental como principal técnica para la generación y recolección de información. Para esto, se utilizó como estrategia de búsqueda el ingreso a plataformas virtuales de publicaciones científicas, tales como, PubMed, Scielo y Medline durante el período de abril a diciembre del 2016.

Como criterio de inclusión y extracción de los datos analizados, se utilizaron artículos de investigaciones, revistas científicas, ensayos y tesis recientes (entre los años 2007 a 2016), actualizadas y mayoritariamente abocadas a estudios de casos situados geográficamente en Sudamérica.

Finalmente, se analizaron 74 investigaciones científicas publicadas en su idioma original; español, inglés y portugués, siendo las últimas dos traducidas al español por el traductor e intérprete Danilo Jarlaz.

Para ordenar las referencias que se incluyen en la investigación, se utilizó el organizador bibliográfico Mendeley versión 1.16.1.

4. CARACTERÍSTICAS GENERALES

4.1. Virus Zika y vectores

El virus Zika (ZIKV) es un virus emergente (Mlakar et al., 2016) de ARN monocatenario, miembro del género Flavivirus de la familia Flaviviridae, que son un tipo de arbovirus, o virus transmitidos por artrópodos, el cual se cree, es transmitido por el mosquito *Aedes Aegypti*, vector que también transmite el dengue y el virus de la fiebre amarilla (Marconedes y Jiménez, 2015) a los seres humanos y otros primates (Marrs et al., 2016).

Su genoma completo posee 10.617 pares de bases y está rodeado por una cápside y una envoltura (Baronti et al., 2014), el cual codifica una única poliproteína que se escinde en tres proteínas estructurales (C, PrM / M, y E) y siete proteínas no estructurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B y NS5) (Abushouk, Negida, & Ahmed, 2016).

Los viriones o partículas virales, contienen 180 copias de la proteína E, cantidades desconocidas de otras proteínas, y una sola molécula de RNA viral. Tras la liberación del ARN viral en el citoplasma de las células infectadas, éste se replica y es traducido por la maquinaria celular, lo que lleva a la formación de nuevas partículas virales (Al-qahtani, Nazir, Al-anazi, Rubino, & Al-ahdal, 2007) (Lahorgue et al., 2016), para posteriormente inocular el virus en la piel del huésped, y continuar con la infección celular (Hamel et al., 2015).

Típicamente, la infección por ZIKV es asintomática (80%) o causa una enfermedad benigna caracterizada por fiebre, dolor de cabeza, malestar general, artralgias, erupción maculopapular y conjuntivitis, similar al dengue (Duffy MR, Chen TH, HancockWT, et al.) (Marrs et al., 2016). Cuando los síntomas están presentes, estos pueden durar desde unos pocos días a una semana. Las formas severas son raras y esa es la razón por la cual las hospitalizaciones y muertes por ZIKV son inusuales

(Kurmanavicius J, Wright EM, Royston P, et al.) (Marrs et al., 2016). Según los CDC (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos), el diagnóstico de Zika se debe sospechar cuando dos o más síntomas (incluyendo fiebre, exantema, artralgia, o conjuntivitis) están presentes durante o dentro de un período de hasta dos semanas después de permanecer en una zona endémica para el virus (Buck Louis GM, Grewal J, Albert PS, et al.) (Marrs et al., 2016).

Vectores del ZIKV

Existen al menos dos linajes de ZIKV, el linaje africano (que algunos autores dividen en Este y Oeste África) y el linaje asiático. Estudios filogenéticos indican que el virus que actualmente se encuentra en las Américas es derivado del linaje asiático (Lahorgue et al., 2016).

El virus originalmente fue aislado de *A. africanus* (Dick et al., 1952) y desde entonces, el ZIKV se ha aislado de *A. aegypti* (Marchette et al., 1969) siendo este último, el vector artrópodo responsable del ciclo de transmisión natural del ZIKV (Diagne et al., 2015). No obstante, la transmisión del ciclo selvático ocurre a través de la especie *A. albopictus*, (Gérard et al., 2014), mientras que la transmisión en el ciclo urbano, es a causa del vector *A. aegypti*, lo que confirma que ambas especies son vectores competentes (Lahorgue et al., 2016).

Aedes aegypti se distribuye actualmente en Asia, considerándose un importante vector de ZIKV, (Coulombier et al., 2015), Oceanía, las Américas, y en algunas regiones de África y Europa (Madeira y la costa del Mar Negro noreste). Sin embargo, recientemente se ha predicho que esta especie podría pronto colonizar algunas regiones del sur de Europa, así como Norteamérica templada y Australia (Kraemer et al., 2015).

Se sugirió la primera evidencia del rol de *A. aegypti* en el ciclo de transmisión urbana de ZIKV después de su aislamiento a partir de un grupo de mosquitos recogidos en 1966 en Malasia, en lo que fue el primer aislamiento de un mosquito distinto de *A. africanus* (Marchette et al., 1969).

Aedes albopictus, el también llamado mosquito tigre asiático, está también ampliamente distribuido. Esta especie está presente en Asia, América Central y América del Sur (Kraemer et al., 2015), el norte de Australia, y en algunas zonas de África y el sur de Europa, desde donde se ha extendido en las últimas décadas a Francia, Alemania, Italia y España (Paupy et al, 2009; Dyer, 2016).

Al contrario de *A. aegypti*, *A. albopictus* puede hibernar y sobrevivir en regiones con temperaturas frías (Thomas et al., 2012), esta especie también puede transmitir de manera eficiente los virus, como se demostró durante el brote que tuvo lugar en Gabonin en el 2007, donde, entre todas las especies estudiadas (incluyendo *A. aegypti*), fue el único en el que se detectó el virus, lo que confirma que *A. albopictus* puede también desempeñar un papel importante en la transmisión del ZIKV (Gérard et al., 2014).

Basado en la evidencia de estudios experimentales, también se ha sospechado del mosquito *Aedes hensilii* como un posible vector del virus Zika, debido a su abundancia en la zona de Yap en Micronesia, coincidente con el estallido del ZIKV en dicha región (Coulombier et al., 2015).

4.2. Etiología del virus Zika

Durante una investigación sobre el virus de la fiebre amarilla selvática en el bosque ZIKA de Uganda 1947, un mono Rhesus contrajo un virus transmitido por artrópodos, que más tarde fue aislado e identificado como ZIKV. Sin embargo, no existieron informes de contagio en los seres humanos hasta 1952, cuando fue

detectado por primera vez en Nigeria. Después del primer ser humano infectado por el ZIKV, se notificaron casos esporádicos en el sudeste de Asia y África subsahariana (Mlakar et al., 2016).

Durante los siguientes 60 años, se sabía que el ZIKV causaba infecciones esporádicas benignas, tanto en África como en Asia, sin embargo, cuando la primera epidemia apareció en la isla de Yap, Micronesia en 2007, se diagnosticó inicialmente como la fiebre del dengue (Abushouk et al., 2016).

Durante este brote (Micronesia, 2007), se confirmaron cuarenta y nueve casos de infectados por el ZIKV, de los cuales el 73% según la evidencia serológica de la infección, correspondieron a individuos mayores de 3 años (Abushouk et al., 2016). En 2013, se generó otra epidemia en la Polinesia francesa (con más de 400 casos confirmados en laboratorio) antes de propagarse a través del Océano Pacífico para invadir Brasil, Surinam y Colombia (Abushouk et al., 2016).

En el 2015, hubo un aumento dramático en reportes de infección por ZIKV en las Américas, siendo Brasil el país más afectado, con estimaciones preliminares de 440.000 a 1,3 millones de casos de ZIKV de infección autóctona reportados hasta diciembre de 2015 **Tabla 1** (Mlakar et al., 2016).

Tabla 1. Resumen de la historia del ZIKV y brotes anteriores (Abushouk et al., 2016).

1947	ZIKV fue descubierto por primera vez		
1952	Primera infección humana en Nigeria por ZIKV		
2007	Primera epidemia	Isla Yap, Micronesia	49 casos
2013	Segunda epidemia	Polinesia Francesa	>400 casos
2015	Tercera epidemia	Sudamérica	>1,5 millones de casos (en Brasil; de acuerdo con el Ministerio de la Salud de Brasil)

La tabla muestra un aumento dramático en el número de casos de infección por ZIKV, desde su primer descubrimiento en 1947 hasta la tercera epidemia por Zika en Sudamérica en el 2015, siendo Brasil el país con mayor incidencia.

4.3. Epidemiología

ÁFRICA

Desde el primer aislamiento de ZIKV en 1954 a partir de un habitante de Nigeria (Macnamara, 1954), muchos estudios serológicos y entomológicos han informado de la circulación del virus a través de un área extensa de África, incluyendo Kenia (Geser et al., 1970), Nigeria (Lee y Moore, 1972; Monath et al, 1973; Fagbami, 1979), Sierra Leona (Robin and Mouchet, 1975), Gabón (ene et al., 1978; Gérard et al, 2014), Uganda (McCrae y Kirya, 1982), República Centroafricana (Saluzzo y otros, 1981), Senegal (Monlun et al, 1993;.. Diallo et al, 2014; Althouse et al, 2015), y Costa de Marfil (Akoua-Koffi et al, 2001), con una prevalencia que oscila entre 1.3 - 52%. En la actualidad, Cabo Verde es el único país africano en el que, desde el año pasado, se está informando actualmente transmisión viral activa (**Figura 1**). Desde el inicio del brote en octubre del año 2015 hasta febrero de este año, las autoridades sanitarias han reportado 7362 casos sin trastornos neurológicos asociados (Saiz et al., 2016).

ASIA

En Asia, el hecho de distinguir la infección del ZIKAV de otras infecciones por arbovirus (dengue, fiebre amarilla y otras enfermedades tropicales) también es difícil, por lo que, los primeros datos epidemiológicos deben ser tratados con precaución. A principios de los años 50, la seroprevalencia de ZIKV en los seres humanos se informó en varios países: La India, Malasia, Filipinas, Vietnam y Tailandia, con tasas variables que fluctúan entre 8 al 75% (Smithburn, 1954; Smithburn et al, 1954; Hammon et al, 1958; Pond, 1963; Marchette y col., 1969). Con el paso del tiempo, otros países informaron de seroprevalencia en humanos: Indonesia (isla de Java) a partir de 1977 hasta 1978 (Olson et al, 1981, 1983.) y

Pakistán en 1980 (Darwish et al., 1983). Más recientemente unos pocos casos de infección humana se han documentado: un caso confirmado en Camboya en 2010 (Heang et al, 2012), un viajero infectado que regresó de Indonesia en 2013 (Kwong et al, 2013) y algunos casos de ZIKV positivos de los viajeros que regresaron de Tailandia durante 2012-2014 (Buathong et al., 2015). Recientemente, en enero del 2016, la OMS notificó un caso de infección por ZIKV en un viajero que regreso a Finlandia después de pasar unos meses en las Maldivas (**Figura 1**) (Saiz et al., 2016).

OCEANÍA

En abril del 2007, se informó de un brote de ZIKV en la isla de Yap, Micronesia. La manera a través de la cual el virus fue introducido, aún se desconoce, pero, como se ha comentado antes, se ha propuesto que se debió a un mosquito infectado o a una persona sintomática con infección no detectada. El análisis serológico indicó que el 73% de los habitantes de Yap había sido infectado con ZIKV, pero ni una sola hospitalización, manifestación hemorrágica, o la muerte se registraron durante el brote (Duffy et al., 2009).

Después de la detección del primer caso de infección ZIKV en las Polinesia francesa, en octubre de 2013, durante el siguiente brote, se vio afectada hasta un 11% de la población (Cao-Lormeau et al, 2014; Musso et al, 2014b). La mayor parte de los casos clínicos presentó fiebre, astenia, artralgia en dedos y muñecas, dolor de cabeza, sarpullido, y sólo un paciente presentó síndrome de Guillain-Barré (GBS) 7 días después de la confirmación de laboratorio de infección por ZIKV. Es importante mencionar que, después de este brote, la incidencia de GBS en la Polinesia francesa aumentó 20 veces (Oehler et al., 2014). Las razones para este aumento no se conocen todavía. Los análisis de virus circulante han demostrado que estaba genéticamente relacionado con las cepas del 2007 en Yap y en Camboya el 2010 (Saiz et al., 2016).

Tras el brote de la Polinesia Francesa a finales del 2013, se produjeron brotes posteriores en Nueva Caledonia, Isla de Pascua, y las Islas Cook. En Nueva Caledonia, los primeros casos de infección ZIKV fueron importados de la Polinesia francesa, en noviembre de 2013 y, posteriormente, en enero de 2014, el primer caso autóctono se documentó, conduciendo a la Autoridad de Salud de Nueva Caledonia a declarar una situación de brote en febrero de 2014. Hasta 1385 casos confirmados en laboratorio fueron reportados (Dupont-Rouzeyrol et al., 2015). El brote en la Isla de Pascua también comenzó en enero de 2014, lo que representó 51 casos confirmados (Tognarelli et al., 2016).

En Australia, el primer caso de infección ZIKV se notificó en 2012 en un viajero que regresó de Indonesia (Kwong et al., 2013). Desde entonces, todos los casos han sido importados de los países afectados por el virus. No obstante, como *A. aegypti*, el principal vector ZIKV, está presente principalmente en las zonas de la parte norte del estado de Queensland, esta región está en riesgo de una eventual transmisión local de ZIKV de los viajeros que vuelven infectados. Unos pocos casos importados han sido confirmados en Nueva Zelanda también, pero, ya que los mosquitos vectores no se encuentran comúnmente en estos territorios, el riesgo de transmisión local es hasta ahora baja. En los últimos 9 meses, Fiji, Nueva Caledonia, Vanuatu, Islas Salomón, Islas Marshall, Samoa Americana, Samoa y Tonga (**Figura 1**) han reportado casos autóctonos, pero sólo las últimas tres tienen brotes en curso (Saiz et al., 2016).

AMÉRICA

A principios de 2015, se informó por primera vez la transmisión autóctona de ZIKV en Brasil y desde entonces, el virus se ha propagado rápidamente en el continente (Zanluca et al., 2015). El Ministerio de Salud de Brasil estima que entre 440.000 a 1.300.000 casos de infecciones de ZIKV que ocurrieron en 2015 en el país (Saiz et al., 2016).

Desde el informe inicial en Brasil, durante los últimos 9 meses, a partir de febrero del 2016, 29 países y territorios de América también han reportado casos autóctonos de la infección ZIKV: Aruba, Barbados, Bolivia, Bonaire, Brasil, Colombia, Costa Rica , Curazao, República Dominicana, Ecuador, El Salvador, Guyana francesa, Guadalupe, Guatemala, Guyana, Haití, Honduras, Jamaica, Martinica, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Puerto Rico, San Martín, Surinam, Trinidad y Tobago, Venezuela, y las Islas Vírgenes (Figura5). Debido a que la epidemia sigue propagándose en las Américas, es razonable pensar que más países reportarán infecciones ZIKV autóctonas en los próximos meses (Saiz et al., 2016).

A pesar de que los brotes se han producido principalmente en los países / territorios del Caribe y América Central y del Sur, los casos confirmados importados están empezando a reportarse en América del Norte: EE.UU. y Canadá (**Figura 1**). Aunque el riesgo de establecimiento del ZIKV en Canadá y el norte de EE.UU. es baja debido a la ausencia de los vectores, no se descarta que el virus persista y se propague en estas regiones causando casos autóctonos, como ha ocurrido con otros flavivirus relacionados, como el Virus del Nilo Occidental (Martin-Acebes and Saiz, 2012).

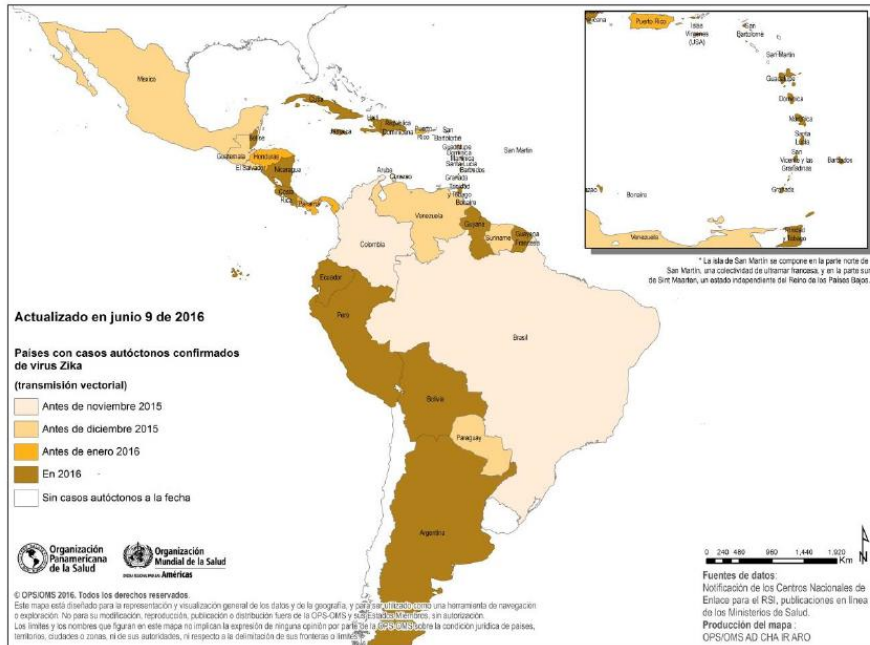
EUROPA

Hoy en día, no hay evidencia de infección ZIKV autóctona en Europa. Todos los casos reportados fueron importados de personas que regresaron de los países afectados. El primer caso confirmado por laboratorio fue notificado en noviembre del 2013 en Alemania (Tappe et al., 2014). Desde entonces, a partir del 2015, los casos importados se han documentado en Noruega (Waehre et al., 2014), Italia (Zammarchi et al., 2015), y Alemania (Tappe et al., 2015). Sin embargo, después de la reciente expansión explosiva del virus en las Américas, muchos países europeos han informado de casos importados de la infección del ZIKV en viajeros que regresan a casa (**Figura 1**), como Austria, Dinamarca, Finlandia, Francia,

Alemania, Irlanda, Italia, Portugal, Países Bajos, España, Eslovenia, Suecia, Suiza y Reino Unido (Saiz et al., 2016).

Como se ha comentado anteriormente, en la actualidad sólo *A. albopictus* ha colonizado Europa, sobre todo el área mediterránea (Medlock et al, 2012; Kraemer et al, 2015). Dado que *A. aegypti* es el principal responsable de la transmisión actual de ZIKV en otras regiones del mundo, el riesgo real de un brote ZIKV en Europa parece más adelante. No obstante, junto a la posible reintroducción de *A. aegypti* en el continente, *A. albopictus* está circulando en las regiones del sur del continente y, dado que en este sitio se encuentran especies que pudiesen transmitir el virus de manera muy eficiente, los programas de vigilancia deben ser rigurosamente implementados, principalmente durante las estaciones cálidas. De hecho, ya han sido documentadas infecciones autóctonas de DENV y CHIKV en Francia (La Ruche et al, 2010; Delisle et al, 2015), Croacia (Gjenero-Margan et al, 2011), e Italia (Rezza et al., 2007).

Figura 1. Centro sur de América y virus Zika.



Países y territorios con casos autóctonos confirmados de enfermedad por el virus del Zika (transmisión vectorial) 2015-2016. Actualizado en junio de 2016 (Epidemiol, 2016).

4.4. Vías de transmisión

La infección por ZIKV se ha reportado por su diseminación a través de diferentes vías de transmisión. Como vía principal, se ha reportado la vía hematológica a través de la picadura del mosquito *Aedes Aegypti* y *Aedes Albopictus*, sin embargo, se han encontrado vías alternativas de contagio, tales como: la vía vertical y por contagio sexual (Rojas, 2016).

4.4.1. Hematógena

Se ha asumido en el pasado que la forma de transmisión del virus de Zika fue solamente por las mordeduras de mosquitos del género *Aedes*. Esta noción fue cuestionada cuando otros modos de transmisión fueron identificados, como los nombrados anteriormente. Muchas especies del género *Aedes* pueden propagar el virus en diferentes regiones geográficas en ambientes naturales y urbanos, sin embargo, su potencial como vectores es variable y sólo 20-50% de las hembras infectadas transportan partículas virales en la saliva de algunas especies (Da Silva & De Souza, 2016).

A pesar del poco tiempo de la viremia, la transmisión a través de las donaciones de sangre no se puede excluir. Durante el brote en la Polinesia francesa, se detectó ARN viral por RT-PCR en el 2,8% de 1.505 donantes de sangre (Musso et al., 2014). Las donaciones de sangre de personas infectadas con el dengue y virus del Nilo Occidental son conocidas por transmitir la enfermedad a los destinatarios (Petersen y Busch, 2010) (African et al., 2016). Al igual que con cualquier patógeno de transmisión sanguínea, se ha informado la existencia de la transmisión del ZIKV a través de sangre contaminada, debido a transfusiones (Al-qahtani et al., 2007). Dado que las mujeres embarazadas y alrededor del parto, corren el riesgo de la necesidad de una transfusión de sangre, es importante entender los riesgos potenciales durante una epidemia con agentes patógenos que pueden ser transmitidas a través de ésta. La preocupación por la posibilidad de transmisión del ZIKV por ésta vía, se magnifica por el hecho de que el 80 % de las infecciones son asintomáticas; además de la no existencia de documentos que acrediten la cantidad donantes de sangre, así como también, la carencia de pruebas de detección del virus Zika (Marrs et al., 2016).

En Brasil, se detectó ARN viral en un paciente que recibió una transfusión de sangre de un donante asintomático que desarrolló la enfermedad a los pocos días. La Agencia Nacional de Vigilancia de la Salud [Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria

(ANVISA)] recomienda que los donantes de sangre en laboratorio con infecciones de virus Zika clínicamente confirmados no deberían ser elegibles para la donación de sangre dentro de 30 días después de la recuperación clínica completa. La luz ultravioleta y el amotosaleno se han propuesto como un método eficaz para la inactivación de los arbovirus en las muestras de sangre (Da Silva & De Souza, 2016).

La organización profesional que conlleva la creación de normativas para los productos sanguíneos en Brasil, publicó un boletín en febrero de 2016, en respuesta a los brotes en curso de ZIKV, virus del dengue (DENV), y el virus Chikungunya (CHIKV) en México, el Caribe, América Central y Sudamérica. El boletín citó el hallazgo de que el 3% de los donantes de sangre asintomáticos, dieron positivo para ZIKV por RT-PCR durante el brote en la Polinesia Francesa (2013-2014) para resaltar la plausibilidad de transmisión a través de la sangre por transfusión. Datos citados a partir de dos encuestas nacionales, muestran que el 2,3% de los donantes de sangre de los Estados Unidos y Canadá habían viajado al hemisferio occidental en los 28 días previos a su donación (Marrs et al., 2016).

Debido a lo anterior, la asociación americana de los bancos de sangre recomendó la autoexclusión de la donación de sangre hasta 28 días después de haber viajado a México, el Caribe, centro o sur de Estados Unidos, lo cual sería una medida eficaz para reducir el riesgo de la transmisión relacionada con la transfusión de ZIKV. Ellos también recomiendan el uso de documentos informativos respecto de los donantes para mejorar la donación mediante transfusión, además de facilitar la cuarentena y la recuperación de componentes potencialmente infecciosos de donantes enfermos con exposición en entornos de epidemia (Marrs et al., 2016).

4.4.2. Sexual

El estudio realizado por Foy et al 2011, describe el caso de un hombre infectado por virus Zika en 2008 en Senegal Sudoriental, el que al momento de volver a Estados Unidos (EE.UU.), infecta a su pareja mujer por vía sexual. Desde entonces hasta el 19 de mayo de 2016 se han descrito casos de transmisión sexual del virus Zika en 10 países (EE.UU., Francia, Italia, Argentina, Chile, Perú, Portugal, Nueva Zelanda, Canadá y Alemania), en su mayoría por coito vaginal. El 2 de febrero de 2016, se anunció el primer caso documentado de un hombre en los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los EE.UU., cuya infección por virus Zika fue transmita a través de relaciones sexuales por vía anal. Tiempo después, en abril de 2016 se levantó la sospecha de transmisión del virus Zika mediante relaciones sexuales orales, ya que la relación consistió en coito vaginal sin preservativos ni eyaculación y sexo oral con eyaculación (Zelandia, 2016).

El virus de Zika se aisló por primera vez en el semen en un hombre de Tahití que buscó tratamiento para una hematospermia durante el brote de virus de Zika que hubo en la Polinesia francesa en diciembre de 2013 (Marrs et al., 2016) El virus se cultivó a partir de muestras de semen al menos 14 días después de la aparición de los síntomas. En 2016 (Zelandia, 2016) dos estudios describieron la detección del virus de Zika en el semen mediante PCR-RT (reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscriptasa). En uno de ellos se documentó el cultivo del virus a partir de la muestra de semen 14 días después del diagnóstico (es decir, más de 2 semanas después del inicio de los síntomas) y se demostró que la carga vírica era 100 000 veces mayor que en la sangre. En el segundo estudio, más reciente, publicado en mayo de 2016, se describió el caso de un hombre de 68 años que volvió de las Islas Cook al Reino Unido y cuyo semen fue positivo para el virus de Zika 62 días después de la aparición de los síntomas. Este es el intervalo máximo en el que se ha detectado el virus en el semen. Sin embargo, no se sabe durante cuánto tiempo puede persistir el virus en el semen tras la aparición de los síntomas, dado que no se han obtenidos muestras secuenciales (Zelandia, 2016).

Por lo tanto, existe evidencia que el ZIKV se puede transmitir sexualmente. No se conoce si los hombres con infección asintomática pueden transmitir el Zika, tampoco si una mujer puede transmitir el Zika a sus parejas sexuales (Rojas, 2016). La recomendación más reciente es no tener relaciones sexuales sin protección durante la etapa febril, así como ciertas restricciones en cuanto a búsqueda de embarazo que puede prolongarse hasta 8 semanas después de la aparición de los síntomas si la infección ocurrió en la mujer y 6 meses si ocurrió en el hombre (Oster et al., 2016).

La preocupación por la transmisión sexual se basa en tres casos hasta el momento. El primer informe fue de transmisión sexual de un hombre a una mujer unos días antes de la aparición de los síntomas del hombre. El segundo informe es de ZIKV aislado de semen al menos 2 semanas y posiblemente hasta 10 semanas después de la aparición de los síntomas. Curiosamente, la sangre que fue extraída al mismo tiempo que el semen fue colectada negativa para ZIKV por RT-PCR (no se informó la prueba serológica), lo que sugiere que la transmisión a través del semen es posible, incluso con análisis negativos de sangre. El tercer informe es un caso de transmisión sexual que ocurrió en Dallas, Texas, donde un hombre que acababa de regresar de una zona endémica, luego de tener relaciones sexuales con su esposa, ella resultó positiva para ZIKV (Marrs et al., 2016).

4.4.3. Vertical

Las mujeres embarazadas tienen un potencial de infección y de transmisión materno fetal, ya sea transplacentaria o por el parto, mucho mayor por los cambios fisiológicos en su sistema inmune. La transmisión vertical del virus implica un riesgo para que el feto tenga compromiso en su anatomía en diferentes regiones, principalmente afectando el SNC (Rojas, 2016).

A continuación, se presenta un caso, en el cual se describió la clínica y laboratorio de dos madres y sus neonatos, que tuvieron la infección del ZIKV durante un brote en la Polinesia francesa, iniciado en octubre de 2013. Se realizaron exámenes por RT-PCR, en el suero, saliva materna y neonatal, así como también en la leche materna, donde las madres y ambos neonatos dieron positivo para ZIKV en al menos una de sus muestras de suero, lo que sugiere que las mujeres poseían la viremia o se encontraban incubando ésta al momento de los exámenes. Los autores exploraron las posibles vías de transmisión perinatal: transplacentaria, parto, lactancia materna, o por contacto directo entre la madre y el recién nacido. Los resultados obtenidos no apoyaron la transmisión por vía transplacentaria, ya que, al tomar la muestra del suero del primer día de vida en los recién nacidos, éstos no dieron positivo para ZIKV, sino que una muestra del día 4 dio positivo, lo que sugiere que la transmisión ocurrió posterior al nacimiento. (Marrs et al., 2016).

Cargas de ARN de ZIKV fueron encontrados en muestras de leche materna, pero ningún virus infeccioso fue detectado en el cultivo celular; por lo cual, si bien la evidencia no es concluyente, el punto de estos datos recae en la posibilidad de una eventual transmisión a través de la leche materna. (Marrs et al., 2016).

Finalmente, llegaron a la conclusión de que el contacto cercano entre la madre y el recién nacido no podía ser excluido como un modo de transmisión, debido a que tanto la madre como el recién nacido tenían en la saliva muestras positivas para ZIKV (sin embargo, no se sabe si la ZIKV en la saliva humana es infecciosa). Los autores señalaron que durante este brote (11% de la población con infección), no

se observó un aumento en el número de muertes fetales o nacimientos prematuros (Marrs et al., 2016).

Por otra parte, en noviembre de 2015, investigadores del Instituto Oswaldo Cruz (OCI/Fiocruz) detectaron la presencia del genoma ZIKA virus, en muestras de líquido amniótico de dos mujeres embarazadas en el estado de Paraíba (noreste), en las que los exámenes de ultrasonido habían confirmado fetos con microcefalia. Al mismo tiempo, las autoridades de la Polinesia Francesa reportaron un aumento significativo de casos de malformaciones del sistema nervioso central en fetos nacidos entre 2014 y 2015, que fue el período del brote de ZIKA en la región. En esta nación, un estudio sugiere que otras formas de contagio, como la leche y la saliva, deben ser consideradas. Esto se evidenció en los casos en los que la RT-PCR fue positiva para ZIKA en la leche materna y saliva de la madre y el bebé. Sin embargo, dado que este tipo de transmisión puede ocurrir en otras enfermedades por arbovirus, como el dengue y la fiebre del Nilo Occidental, estas posibilidades de contaminación no se deben descuidar (Sérgio, Carvalho, Freitas, Carvalho, & Fugac, 2016).

Hasta ahora, la recomendación es no abandonar la lactancia materna pues se supone mayor riesgo al recién nacido el no tener las inmunoglobulinas de la lactancia para otras enfermedades, además de toda la gama de beneficios de la misma (Rojas, 2016).

Finalmente, la presencia de carga viral en fluidos vaginales y líquido amniótico también estimuló advertencia especial por los norteamericanos para una mejor protección durante la atención del trabajo de parto y parto, usando los mismos cuidados que se recomiendan para infección por HIV o hepatitis C. Aunque se ha determinado presencia del virus en otros fluidos (sudor, saliva, lágrimas), no se puede asociar en la actualidad la transmisión por contacto con los mismos (Rojas, 2016).

4.5. Microcefalia

4.5.1. Crecimiento cerebral fisiológico

El crecimiento craneal se relaciona con el crecimiento del encéfalo durante la infancia y es de mayor importancia durante el periodo perinatal y los dos primeros años de vida por su rápido desarrollo (Rosman et al., 2015).

El recién nacido o lactante con una cabeza anormalmente grande o pequeña constituye a menudo un problema de difícil diagnóstico, es por esto que la Academia Americana de Pediatría recomienda que la medición de la circunferencia craneana (CC) debe realizarse en cada control de salud del niño, al menos hasta los dos años; medido sobre la arcada ciliar por delante (**Figura 2**), pasando por la prominencia occipital por detrás (**Figura 3**) (Mallea, Cortés, Avaria, & Kleinsteuber, 2014).

Figura 2. Lectura correcta del perímetro cefálico (Cárdenas López, Haua Navarro, & Suverza Fernández, 2005)



La figura muestra la medición correcta sobre la arcada ciliar por delante.

Figura 3. Lectura correcta del perímetro cefálico (Cárdenas-lópez, Haua-navarro, & Suverza-fernández, 2005)



La figura muestra la medición correcta sobre la prominencia occipital por detrás, en el punto máximo del occipucio y la glabella.

En el recién nacido de término la media del perímetro craneano es de $35 \pm 1,5$ cm, alcanzando $47 \pm 2,2$ cm al año de vida, sin embargo, existen variaciones de estas medidas según edad, tiempo de gestación, sexo y etnicidad del feto o lactante. Durante los tres primeros meses de vida, en el recién nacido de término se encuentra un crecimiento de 2 cm por mes, que disminuye durante el segundo trimestre a 1 cm por mes y el tercer y cuarto trimestre a 0,5 cm por mes (Rosman et al., 2015).

La comprobación de un cráneo pequeño en un lactante o recién nacido es sugerente de crecimiento cerebral insuficiente, aislado o formando parte de un déficit global de crecimiento (Rosman et al., 2015). Las alteraciones en el crecimiento del cráneo pueden corresponder a una variante normal, pero implican un desafío diagnóstico debido a las múltiples causas, congénitas (genéticas o embrionarias) o adquiridas que deben descartarse.

4.5.2. Definición clínica de la microcefalia

La microcefalia se define como una malformación neonatal, en la que el perímetro craneal es inferior en 2 o más desviaciones estándar (SD) a la media para la edad y sexo del niño (World Health Organization, 2014).

Sus causas son múltiples, pudiendo tratarse de defectos en el desarrollo del cráneo, con cierre precoz de fontanela y suturas o de trastornos del crecimiento cerebral, ya sea por defectos de la organogénesis cerebral (microcefalias primarias) (**Tabla 2**) o como secuelas a la exposición a drogas, alcohol, toxinas ambientales e infecciones congénitas durante el parto, periodo prenatal, neonatal o del lactante con daño importante del tejido neuronal (microcefalias secundarias) (De Oliveira & Da Costa Vasconcelos, 2016).

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de las microcefalias (Martí Herrero & Cabrera López, 2008).

TIPO	PC nacer	Ritmo aumento	Síntomas	Evolución	Diagn. etiológico
Defecto primario del desarrollo	↓	Escaso o nulo	Retraso mental, Fenotipo atípico, Convulsiones	Mala	Ex. complement. confirmativos
Secundario a agentes nocivos	↓	Escaso o nulo	Retraso mental, Convulsiones	Estable	Ex. complement. confirmativo
Secundario a infecc. prenatales	↓	Escaso o nulo	Retraso mental, Convulsiones, Cataratas, Cardiopatía	Estable	Ex. complement. confirmativos
Secundario a infecc. prenatales	N	Nulo	Retraso mental, Convulsiones, Hipoacusia, Déficits motores	Estable	Antecedentes +
Detención crecim. múltiples factores	N	Nulo	Retraso mental, Convulsiones, Déficits motores	Estable	Ex. complement. confirmativos

La tabla resume el diagnóstico diferencial y etiológico de los diferentes tipos de microcefalia, según el perímetro craneano, ritmo, síntomas de la patología, evolución y exámenes para su diagnóstico.

4.5.3. Etiología y clasificación de microcefalia

a. **Microcefalia primaria:** Es causada por un déficit en la proliferación neuronal, habitualmente heredada de forma autosómica dominante o recesiva durante la gestación (Martí Herrero & Cabrera López, 2008). Los recién nacidos afectados presentan cráneos pequeños, con escaso crecimiento ulterior. Esta forma de microcefalia debe diferenciarse de otros defectos de la organogénesis cerebral y de las formas secundarias, siendo particularmente útil la Tomografía Axial Computarizada (TAC), que muestra que el cerebro es pequeño, pero de aspecto normal. Los defectos del proceso de vesiculación en la zona anterior del tubo neural producirán malformación del prosencéfalo, con agenesia del cuerpo calloso, ventrículo único cubierto por corteza límbica, microcefalia y malformaciones faciales (ciclopía, hipotelorismo, labio leporino). Los casos más severos corresponden a mortinatos o a recién nacidos que fallecen posteriormente, pero los más leves, en los cuales hay solamente menor desarrollo del rinencéfalo y de los bulbos olfatorios, suelen tener aspecto normal, microcefalia moderada, retraso leve del desarrollo psicomotor y a veces epilepsia. Los trastornos de la migración celular, con migración defectuosa e incompleta de las neuronas destinadas a las capas más superficiales de la corteza cerebral, pueden traducirse en alteraciones de la corteza (agiria, paquigiria) y en acumulación anormal de neuronas en la sustancia blanca (heterotopias). La mitad de los casos tiene microcefalia, pero casi todos presentan retraso del desarrollo psicomotor y crisis convulsivas (**Tabla 3**) (Rosman et al., 2015).

Tabla 3. Microcefalias primarias (Martí Herrero & Cabrera López, 2008).

Formas genéticas	Malformaciones del desarrollo Cerebral	Daño Prenatal
<ul style="list-style-type: none"> • Herencia autosómica dominante • Herencia autosómica recesiva: microcefalia vera • Otras formas de herencia • Cromosomopatías: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Deleciones ✓ Trisomias ✓ Translocaciones 	<ul style="list-style-type: none"> • Defectos de la inducción dorsal: anencefalia, encefalocele • Defectos de prosencefalización cerebral: holoprosencefalia y trastornos relacionados • Disgenesia de línea media cerebral: agenesia de cuerpo calloso • Defecto de migración neuronal: agiria - paquigiria, polimicrogiria - esquizencefalia • Síndromes polimalformativos con o sin retraso mental concomitante 	<ul style="list-style-type: none"> • Fármacos: citostáticos, antiepilépticos • Tóxicos: alcohol, cocaína, tabaco, heroína, metilmercurio • Radiaciones ionizantes • Infecciones congénitas: grupo TORCH, infección por VIH • Metabolopatías: aminoacidopatías, hiperfenilalaninemia materna • Patología vascular cerebral

Tabla que resume las diferentes etiologías de las microcefalias primarias establecidas en tres categorías: formas genéticas, malformaciones del desarrollo cerebral y daño prenatal.

b. Microcefalias secundarias: De las causas prenatales, las infecciones intrauterinas por virus son frecuentes e importantes, destacando el virus de la rubéola y el citomegalovirus. Algunas drogas, tóxicos y radiaciones también pueden producir microcefalia, asociada muchas veces a retardo del crecimiento corporal y a características dismórficas (como el síndrome alcohólico fetal, el síndrome hidantoínico, la exposición a rayos x, etc.). Las lesiones cerebrales perinatales son la causa más común de crecimiento cerebral deficiente en niños cuyo perímetro craneal al nacer era normal. Deben considerarse especialmente las secuelas de la encefalopatía anóxico-isquémica y de las hemorragias intracraneanas. Jamás puede omitirse la medición del perímetro craneano en los recién nacidos, verificándola varias veces de ser necesario, en neonatos con cefalohematomas o moldeado craneano excesivo y registrándola apropiadamente, junto con el peso, la talla y la puntuación de Apgar del recién nacido. Los niños con lesiones cerebrales de origen perinatal, además de microcefalia, presentan parálisis cerebral, retardo mental o crisis convulsivas asociadas. Entre las enfermedades postnatales, especialmente del periodo

neonatal o del lactante menor, están las infecciones que pueden producir destrucción del tejido neural (meningitis y encefalitis), las enfermedades crónicas de otros órganos y sistemas y la desnutrición precoz y grave (**Tabla 4**) (Rosman et al., 2015).

Tabla 4. Microcefalias secundarias (Martí Herrero & Cabrera López, 2008).

Daño Prenatal tardío: de posible origen vascular	
<p>Daño Perinatal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anóxico • Isquémico • Hemorrágico • Traumático 	<p>Daño Postnatal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipoxia • Isquemia • Infecciones • Trauma cerebral • Formas sistémicas: • Enfermedades crónicas: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Cardiopulmonares, renales. ✓ Malnutrición y malabsorción ✓ Patología psicoafectiva
Cierre precoz de suturas craneales: craneostenosis	
<p>Craneostenosis simples: sólo se afectan las suturas craneales</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oxicefalia: suturas coronales • Escafocefalia: sutura sagital • Trigonocefalia: sutura metópica • Plagiocefalia: sutura coronal y/o lambdoidea unilateral 	<p>Craneostenosis complejas: síndromes craneofaciales</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Crouzon • Acrocefalopolisindactilias

Tabla que resume las diferentes etiologías de las microcefalias secundarias establecidas en dos categorías: daño prenatal tardío de posible origen vascular (daño perinatal y postnatal) y craneostenosis (simples y complejas).

El diagnóstico etiológico se hará en función a los datos de la historia clínica, los antecedentes, la sintomatología presente y tras los hallazgos de las exploraciones complementarias (Martí Herrero & Cabrera López, 2008).

4.5.4. Epidemiología

Durante el brote del virus Zika producido en la Polinesia Francesa, se registró un incremento inusual en el número de complicaciones neurológicas y autoinmunes. Entre los pacientes que se presentaron en los centros de salud con síntomas similares a Zika, 2,3 por 1.000 tuvieron complicaciones neurológicas y 1,3 por 1.000 (42 casos) tenían síndrome de Guillain-Barré (GBS). Entre los casos de GBS, el 88% informó un síndrome viral hasta 23 días antes de la aparición del síndrome neurológico. Sólo un caso fue confirmado positivo para la infección por virus Zika a través de RT-PCR y en otros casos se detectó inmunoglobulina G-positiva contra Zika después de los signos neurológicos. La edad media de los casos fue de 46 años y el 74% eran hombres, 15 casos necesitaron cuidados intensivos, 9 requirieron ventilación mecánica y no se registraron muertes (Paixão et al., 2016).

Luego del informe de epidemia de microcefalia emitido por Brasil en 2013, las autoridades de la Polinesia Francesa informaron malformaciones del sistema nervioso central en fetos y recién nacidos a aquellas gestantes durante el brote de Zika. Se reportaron 17 casos de malformaciones. Ninguna de las gestantes informó signos clínicos de Zika, sin embargo, una prueba serológica realizada a 4 mujeres comprobó que poseían inmunoglobulina G-positiva para Flavivirus, lo que sugiere una posible infección asintomática de Zika (Paixão et al., 2016). Entre el 2010 y 2014 un promedio de 163 (desviación estándar 16,9) casos de microcefalia por año se registraron en todo el país (Pan American Health Organization, 2016).

En octubre del 2015, Brazil International Health Regulations (IHR) National Focal Point (NFP) notificó la detección de un inusual incremento en casos de microcefalia, en los centros sanitarios públicos y privados en el estado de Pernambuco, en el noreste de Brasil y la Polinesia Francesa (Paixão et al., 2016).

Los posibles vínculos entre la infección por virus Zika durante la gestación y la microcefalia, fueron informados por las autoridades brasileñas a finales de 2015. ARN de ZIKV fue encontrado en muestras de líquido amniótico de 2 gestantes con

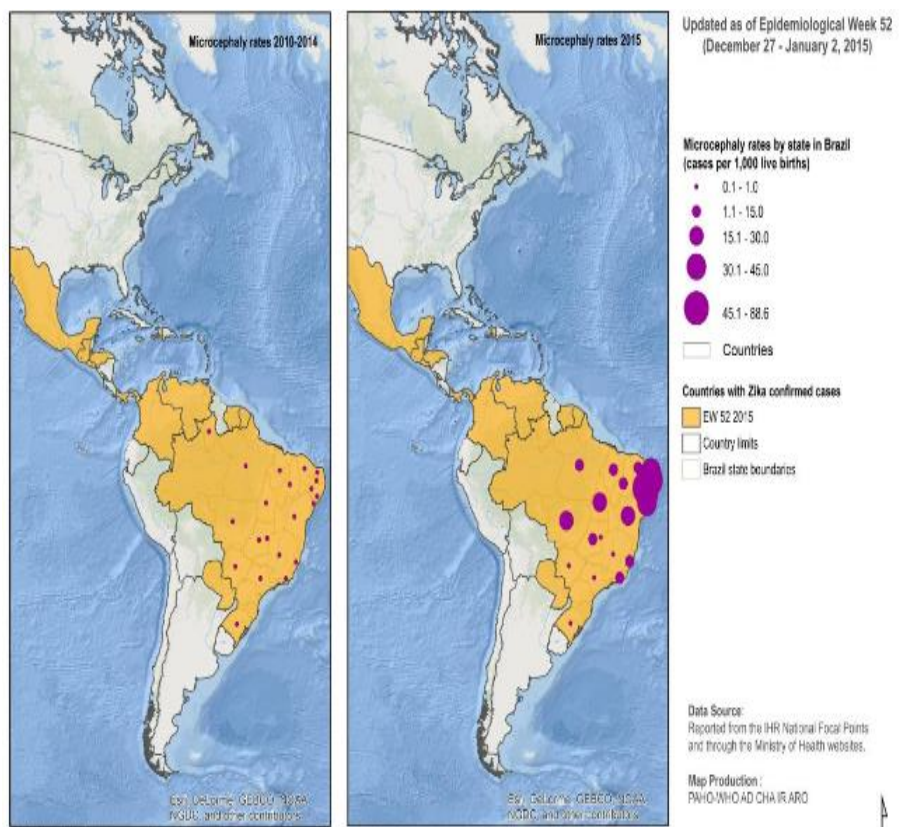
microcefalia fetal. Ambas presentaron manifestaciones clínicas para Zika en las semanas 18 y 19 de gestación (Paixão et al., 2016).

Hasta la primera semana epidemiológica del año 2016, existían 3.530 casos de microcefalia registrados (121,7 por 100.000 nacidos vivos), incluyendo 46 muertes en 20 estados y Distrito Federal (Pan American Health Organization, 2016).

Finalmente, en junio del 2016 se reportaron hallazgos oftalmológicos en tres niños con microcefalia y calcificaciones cerebrales detectadas por TAC y presumible infección intrauterina por Zika. Los tres recién nacidos tenían hallazgos oculares unilaterales que comprometen la región macular y la pérdida del reflejo foveal. En uno de los niños se detectó una atrofia macular neuroretiniano bien definido (Pan American Health Organization, 2016).

La **figura 4** muestra la distribución comparativa de casos de microcefalia (promedio anual entre 2010 y 2014 en comparación con los casos registrados en el 2015).

Figura 4. Países y territorios con casos confirmados de Zika virus (Pan American Health Organization, 2016).



La imagen muestra la transmisión autóctona de la infección por Zika entre los años 2015 y 2016, relacionadas a cifras de microcefalia en Brasil durante los años 2010-2014 y 2015 (casos por 1.000 nacidos vivos).

Tabla 5. Zika y Síndrome Congénito en las Américas (Ops, 2016).

Países que notificaron síndrome congénito asociado con la infección por el virus del Zika	Número de casos confirmados
Brasil	1.489
Colombia	7
Martinica ²	3
Panamá ³	4
Puerto Rico ⁴	1
Estados Unidos ⁵	2

Países y territorios de las Américas que notificaron casos de Síndrome Congénito asociado con la infección por el virus del Zika, observándose un mayor número de casos confirmados en el estado de Brasil, seguido por Colombia en menor número.

Tabla 6. Zika y Síndrome de Guillain-Barré (SGB) en las Américas (Ops, 2016).

Aumento de casos de SGB y confirmación por laboratorio de virus del Zika, en al menos un caso de SGB	Confirmación por laboratorio de virus del Zika en al menos un caso de SGB	Incremento de casos de SGB sin casos confirmados por laboratorio para virus del Zika
Brasil	Guayana Francesa	Paraguay
Colombia	Haití	
El Salvador	Martinica	
Honduras	Panamá	
República Dominicana	Puerto Rico	
Suriname		
Venezuela		

Países y territorios de las Américas con casos de Síndrome de Guillain-Barré (SGB) en el contexto de circulación del virus del Zika, observándose infección por virus Zika en al menos un caso de SGB en países como Brasil, Colombia, Guayana Francesa, entre otros.

5. ASOCIACIÓN ENTRE VIRUS ZIKA Y MICROCEFALIA

Poco se sabe sobre el ciclo de vida de ZIKV y la mayor parte de la información es extrapolada del conocimiento de los otros flavivirus relacionados. El ZIKV se transmite entre los seres humanos en el ciclo urbano a través de la picadura de mosquitos *Aedes* spp. Femeninos (Suthar, Diamond y Gale 2013).

El virus es adquirido cuando el mosquito se alimenta de la sangre de un huésped. Tras la replicación en el cuerpo del artrópodo, el virus se dirige a la glándula salival y se inyecta en la piel del nuevo huésped (Suthar, Diamond y Gale 2013). De esta forma, el sitio de inoculación en la piel humana representa el primer sitio de replicación viral, y se ha demostrado que los fibroblastos dérmicos primarios humanos, queratinocitos epidérmicos y células dendríticas inmaduras son permisivos para la infección y replicación de ZIKV (Hamel et al., 2015). Desde la piel el virus se extiende hasta el ganglio linfático drenante, donde se amplifica, dando lugar a viremia y diseminación hematogena a tejidos periféricos y órganos viscerales. Existen pocos tipos de células para las que se ha probado el tropismo del ZIKV hasta ahora. La mayoría de los estudios experimentales in vitro recientes se centraron en los tipos de células involucradas en la transmisión transplacentaria y daño neuronal, con el fin de obtener pistas sobre la patogénesis de ZIKV (Hamel et al., 2015).

En humanos, el ARN de ZIKV es detectable en sangre dentro de los primeros 10 días después de la infección (es decir, durante los primeros 3-5 días después del inicio de los síntomas), con peaks de carga viral que ocurren cuando se inician los síntomas (Lanciotti et al., 2008; Campos, Bandeira y Sardi 2015, Gourinat et al., 2015). En la sangre, el virus parece estar asociado con células, ya que la carga viral es mayor en la sangre total que en el plasma y el suero (Lustig et al., 2016). La viremia es típicamente baja (alrededor de 1000-10.000 copias de ARN de ZIKV / ml). Sin embargo, puede ocurrir un alto nivel (hasta ~10⁷-10⁹ copias / mL) y / o una viremia prolongada (Lanciotti et al., 2008, Besnard et al., 2014, Driggers et al., 2016, Meaney-Delman y otros, 2016b). Durante las primeras semanas después de la

infección, el virus se excreta a una carga relativamente alta en la orina, la saliva y otros fluidos corporales (Gourinat y otros, 2015, Musz et al, 2015c, Prisant et al., 2016, Barzon et al 2016a, b) consistente con una infección sistémica. También se han descrito derrames virales en saliva y orina para otros flavivirus, p. DENV (Hirayama et al., 2012) y WNV (Barzon et al., 2012, Barzon et al., 2013), mientras que una característica peculiar de ZIKV es el tropismo para el tejido testicular (Lazear et al., 2016) y excreción en el semen (Musso et al., 2015c), incluso durante meses después de la eliminación de la sangre (Nicastri et al., 2016; Barzon et al., 2016b). Se desconocen los mecanismos de infección y el reservorio celular para ZIKV en los testículos (Gourinat y otros, 2015, Musz et al, 2015c, Prisant et al., 2016, Barzon et al 2016a, b).

Después de la infección, se induce una respuesta inmune mediada por anticuerpos y células. Se ha estimado que los anticuerpos IgM específicos contra ZIKV aparecen a 9,1 (IC del 95% 7,0-11,6) días después de la infección (Lesser et al 2016), es decir aproximadamente 4-7 días después del inicio de los síntomas, seguido por la aparición de anticuerpos IgG después de 2 -3 días. Los anticuerpos IgM contra flavivirus son usualmente detectables durante 2-3 meses, pero también pueden persistir durante más de 1 año, mientras que los anticuerpos IgG generalmente permanecen detectables durante meses o años y probablemente confieren protección a lo largo de toda la vida (Lesser et al 2016).

5.1. Microcefalia y patogenia viral TORCH

Los agentes infecciosos teratógenos que se transmiten de forma vertical desde la madre hacia el infante, durante el embarazo, nacimiento o lactancia han sido tradicionalmente clasificados como patógenos TORCH; Toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus (CMV), virus herpes simples (VHS) y varicela zoster (VZV) (Cofré, Delpiano, Labraña, Reyes, & Sandoval, 2016). Estos virus pueden atravesar la placenta y causar defectos congénitos incluyendo, pero no limitado a microcefalia,

disminución del crecimiento y retardo mental, enfermedades cardíacas, hipoacusia y ceguera. Años de estudios científicos concluyen que para las infecciones patógenas y teratógenas de TORCH todavía no se han identificado intervenciones terapéuticas que reduzcan la ocurrencia de secuelas médicas severas y abortos espontáneos para la mayoría de estos virus. Las medidas preventivas actuales están limitadas a evitar la exposición viral, implementar la aplicación de vacunas o el uso de aciclovir para la infección por VHS (Malary, Abedi, Hamzehgardeshi, Afshari, & Moosazadeh, 2016). Estas medidas tienen limitaciones y no están globalmente disponibles. El mayor daño fetal se asocia con la infección viral de TORCH, que generalmente toma lugar cuando la madre es infectada durante las primeras 8 semanas de gestación, donde el sistema nervioso central se está formando de manera activa. Con la mayoría de los patógenos TORCH, el riesgo de los defectos del nacimiento y severidad se reduce significativamente cuando la infección ocurre después de las 17 semanas de gestación. Sin embargo, las infecciones ocurridas durante el primer trimestre resultan en abortos espontáneos. No todas las anomalías congénitas se manifiestan clínicamente en el nacimiento, ya que pueden presentarse de manera tardía durante el desarrollo infantil. Tal como se resume en la **Tabla 7**, la presencia de defectos congénitos en el nacimiento se asocia generalmente a TORCH en los estadios tempranos de la gestación (Malary et al., 2016).

Tabla 7. Patógenos TORCH y morbilidad asociada (Zachary A. Klase1 et al., 2016).

Patógenos TORCH	Síntomas	Teratógeno del primer o segundo trimestre	Teratógeno del tercer trimestre	Microcefalia primaria	Aborto espontáneo o muerte fetal
Rubeola	Defectos en múltiples sistemas, incluyendo el oftálmico (cataratas y microftalmia), cardíaca y neurológica (sordera, retardo mental) y riesgo incrementado de diabetes tipo 1 en la infancia.	+	-	+	+
Citomegalovirus	Retardo mental, pérdida auditiva neurosensorial, ictericia, hepatoesplenomegalia, petequias, prematuridad, preeclampsia y restricción fetal.	+	-	+	+
Herpes simplex	Encefalitis, sepsis, cataratas, neumonitis, miocarditis, hepatoesplenomegalia, coriorretinitis y retardo mental.	+	+	+	+
Varicela zoster	Lesiones en la piel, defectos neurológicos y oculares, hipoplasia de las extremidades, restricción fetal y defectos en múltiples sistemas.	+	-	+/-	+
Zika	Microcefalia, desproporcionalidad fetal, cutis gyrata, hipertonia y/o espasticidad, hiperreflexia e irritabilidad, imágenes neuronales anormales que incluyen calcificaciones, ventriculomegalia y lisencefalia.	+	+	+	+

Tabla que resume las sintomatologías asociadas a los diferentes agentes infecciosos clasificados como TORCH y su teratogenicidad durante el primer, segundo y tercer trimestre de gestación y su desenlace en el desarrollo, tales como: microcefalia primaria, aborto espontáneo o muerte fetal.

5.2. Virus Zika: Un nuevo TORCH

La lista de los patógenos TORCH se expande constantemente, suficiente información clínica apoya la incorporación del virus Zika a la lista. Con la emergente amenaza global de la infección por virus Zika a mujeres gestantes, es importante comprender los mecanismos de infección intrauterina y el manejo médico de las subsecuentes enfermedades neurológicas (Zachary A. Klase1 et al., 2016).

El examen de los patógenos de TORCH revela algunas características comunes que pueden informar sobre la neuropatogénesis del virus Zika. Estos agentes también pueden infectar la placenta u otros tejidos en el feto asociados a la patología. Por ejemplo, la rubéola puede infectar la placenta y los tejidos del sistema nervioso central; CMV infecta y daña la placenta; VHS infecta las células proximales a la placenta, dando lugar a la necrosis; y tanto VHS como VZV son capaces de infectar las neuronas. En algunos casos, se han identificado mecanismos moleculares específicos que exacerban la patología resultante. La exploración adicional de los receptores de la superficie celular y de la permeabilidad placentaria puede ayudar con el desarrollo de profilaxis y terapias intervencionistas para mujeres embarazadas (Zachary A. Klase¹ et al., 2016).

Durante el desarrollo embrionario, la infección directa de la placenta por ZIKV podría proporcionar una vía de entrada al tejido fetal. La infección del trofoblasto por el virus permitiría que los viriones recién producidos fueran pasados hacia el interior del feto. Un paso crítico para la infección de cualquier célula blanco es la expresión de los receptores virales correctos en la superficie celular.

Se sabe que los flavivirus, como el virus del dengue, el virus de la encefalitis japonesa (JEV) y el virus del Nilo occidental (WNV), utilizan las proteínas de superficie de la familia de lectina tipo C como receptores (Fernandez-Garcia, Mazzon, Jacobs, & Amara, 2009). La expresión de varios miembros de esta familia de receptores es alta en las células del linaje mieloide, como monocitos, macrófagos y células dendríticas. Múltiples estudios proporcionan evidencia para el papel de una lectina específica, DC-SIGN (molécula de adhesión intercelular específica 3-no integrina agarradora de células dendríticas) en la infección de flavivirus (Navarro-Sanchez et al., 2003). DC-SIGN es una proteína huésped esencial que participa en la captura de patógenos y la presentación de antígenos en las células dendríticas. Como lectina, DC-SIGN reconoce las estructuras de carbohidratos en las proteínas. Cualquier ZIKV transmitido a un huésped humano después de la replicación en la glándula salival de un mosquito vector, llevará el patrón de glicosilación producido en las células del huésped. Cuando el virus se replica en las glándulas salivales de

los insectos, la glicosilación de las proteínas víricas implicadas en la unión al receptor, seguirá el patrón observado en los insectos (glicanos de alta manosa) y no el patrón más complejo observado en las glicoproteínas de los mamíferos (Lozach et al., 2005). Las células dendríticas son capaces de reconocer esta diferencia y reaccionar a estos patrones no habituales de glicosilación. Esta especificidad y la presencia de células dendríticas en la epidermis (y por lo tanto en la proximidad del sitio de la picadura de mosquito), significa que los flavivirus vectorizados por mosquitos son propensos a infectar preferentemente a la célula dendrítica como un tipo de célula blanco inicial. La probabilidad de captación y la infección inicial de las células dendríticas del huésped puede potenciarse por la presencia de un anticuerpo no neutralizador preexistente que se une a ZIKV (Nixon et al., 2005).

Aunque las etapas iniciales de la infección humana por ZIKV no son tan extensamente estudiadas como la infección con virus como el dengue, un estudio de Hamel et al., año 2015, ha identificado múltiples receptores implicados en la entrada de ZIKV a la célula blanco. Este trabajo examinó la participación de receptores conocidos del virus del dengue en la infección por ZIKV. Los resultados confirmaron un papel de DC-SIGN en la mediación de la entrada de ZIKV y también identificó papeles para dos proteínas receptoras TAM, llamadas Tyro3 y AXL y un papel menor para una proteína llamada célula-T inmunoglobulina y el dominio 1 de mucina TIM-1. Tyro3 y AXL son receptores de quinasas dependientes de tirosina cuyo ligando natural es el gen específico de detención de crecimiento de proteínas dependientes de vitamina K (Gas6) y proteína S. Dada esta lista de receptores, es posible predecir qué células específicas en la placenta y el SNC podrían ser susceptibles a la infección por ZIKV.

Un análisis de los Centros de EE.UU. para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) informó la presencia de ARN de ZIKV y proteínas víricas, en tejidos de recién nacidos y de dos abortos espontáneos (Report et al., 2016). Los análisis correspondientes de la placenta, mostraron características patológicas relacionadas con infección viral. La infección directa de la placenta por ZIKV es plausible, ya que

la capa del trofoblasto ha demostrado expresar los receptores necesarios, y un reciente informe ha señalado la presencia del virus en la placenta. La expresión de AXL se ha detectado en el trofoblasto, y se ha demostrado que alteraciones en la señalización de Gas6 a través de AXL se asocian con la preeclampsia, lo que sugiere un posible mecanismo de la patología (Report et al., 2016).

La histología disponible a través del atlas de las proteínas humanas (www.proteinatlas.org) también confirma la expresión de AXL y Tyro3 a lo largo de la capa del trofoblasto. Aunque el trofoblasto no parece expresar DC-SIGN, las células del linaje mieloides residentes en los tejidos placentarios expresarán esta lectina. Esto proporciona una vía por la cual el trofoblasto infectado podría producir replicas virales que infectarán a las células mieloides patrulladoras. Las células mieloides infectadas pueden permitir la producción de mayores cantidades del virus (lo que conduce a viremia) o servir como un vector para el tráfico del virus a otros tejidos. La prueba de esta segunda posibilidad requiere la identificación de macrófagos perivasculares positivos para ZIKV o microglia en el tejido cerebral de fetos abortados (Report et al., 2016).

Con el fin de inducir selectivamente la microcefalia y otros cambios observados en el cerebro, el ZIKV debe alterar las vías que afectan al desarrollo del SNC o infectar directamente las células del SNC. Las comparaciones con otros vectores patógenos del TORCH, apoyan fuertemente la segunda posibilidad.

Un estudio de 1971 presenta un examen microscópico de los cerebros de ratones a los cuales se les realizó el paso intracerebral del ZIKAV en laboratorio, donde los autores catalogan la ruptura de la capa de células piriforme del cuerno de Ammon y un número creciente de astrocitos sin la presentación de leucocitos infiltrantes. El examen del tejido por microscopía electrónica revela astroglia y neuronas infectadas, pero no microglia. La primera indicación de que esto estaba ocurriendo en seres humanos implicaba el examen histológico y molecular de los productos de la concepción, incluido el tejido cerebral fetal, que reveló la presencia de partículas virales en el cerebro de un feto a las 32 semanas de gestación. Estos hallazgos han sido apoyados y confirmados por un segundo documento que examina otro feto

infectado (Driggers et al., 2016). Estos informes de casos no sólo apoyan la conclusión de que el virus puede replicarse en las células del SNC, sino que el SNC sirve como un sitio de persistencia viral mucho tiempo después de que la madre fue expuesta. Una vez más, la propensión a las exposiciones del ZIKV en el primer trimestre de gestación proporciona pistas sobre los posibles mecanismos de la neuropatogénesis (Driggers et al., 2016).

Durante el primer trimestre, la barrera hematoencefálica fetal es "permeable" y no sirve como una barrera completa contra patógenos. La infección de la placenta en el primer trimestre y la inducción de viremia fetal pueden diseminar suficientemente el virus, permitiendo así el acceso de ZIKV al cerebro. El desarrollo fetal de una barrera hematoencefálica bien formada durante el embarazo también puede reducir el riesgo de infección del SNC. Una segunda posibilidad es que la frecuencia de las células blanco en el cerebro cambie con el tiempo. Un informe de Tang et al., año 2016, revela que ZIKV puede infectar progenitores neurales (Tang et al., 2016) y esto se ha confirmado más recientemente en un estudio de la infección por ZIKV de organoides cerebrales humanos (Garcez et al., 2016). La infección del cerebro en el primer trimestre puede conducir a la infección de estas células precursoras y con ello a la generación de microcefalia, asociada a la capacidad de ZIKV para retardar la replicación celular e inducir la muerte celular. Apoyando esta hipótesis, el examen directo de tejido de por lo menos un feto ZIKV positivo indica que las neuronas maduras son relativamente imperturbables, lo que sugiere que los progenitores pueden ser preferentemente infectados. Sin embargo, los informes de Bell et al., año 1971, así como estudios recientes que implican una vía más natural de infección (Aliota et al., 2016) demuestran que es posible la infección de las células cerebrales más maduras. El examen de la literatura revela la presencia de Tyro3, AXL, DC-SIGN y TIM-1 en múltiples células en el SNC, lo que lleva a la hipótesis de que varios tipos de células podrían estar infectados (Aliota et al., 2016).

Se han utilizado modelos murinos de infección por ZIKV para clarificar qué células están infectadas in vivo. Las crías nacidas de madres infectadas de la cepa SJL

mostraron patología del SNC similar a la observada en humanos y se observaron malformaciones corticales en el cerebro. Esto incluyó el número reducido de células y el grosor de la capa cortical. En el nivel celular, las neuronas en varias regiones del cerebro mostraron núcleos agrandados debido a la infección. Estudios de expresión génica utilizando qPCR indicó regulación alterada de los genes implicados en la autofagia y la apoptosis. Un estudio que utilizó la inyección directa de ZIKV en el cerebro embrionario de ratones del día 13,5 mostró resultados similares (Bayer et al., 2016). En este modelo, el examen del tejido cerebral fetal 3 a 5 días después de la infección reveló infección en la zona intermedia y la placa cortical, además de un adelgazamiento de la misma. La inmunotinción de partes del cerebro fetal reveló que las células precursoras neurales eran el objetivo primario del ZIKV. Los autores también observaron alteraciones en la apoptosis según lo descrito por Cugola et al. Además, se determinó que una selección de genes que se habían demostrado anteriormente estar implicados en la microcefalia estaba regulado por precursores neurales infectados con ZIKV. Los resultados de estos 2 modelos de ratón concuerdan con las predicciones hechas del trabajo de cultivo celular. ZIKV infecta preferencialmente las células precursoras neurales y conduce a alteraciones del cerebro en desarrollo asociadas con la microcefalia (Bayer et al., 2016).

La asociación entre la infección por ZIKV y la microcefalia fetal ha sido apoyada por la detección del ARN ZIKV y el virus infeccioso en la placenta, la cavidad amniótica y el cerebro de los fetos con microcefalia (Calvet et al., 2016, Mlakar y otros, 2016). La transmisión transplacentaria y los efectos teratogénicos se han observado con menos frecuencia con otros flavivirus, como el virus del dengue (Paixao et al 2016) y el virus del Nilo occidental (Barzon et al 2015a), lo que sugiere que ZIKV puede tener mecanismos únicos para cruzar la barrera placentaria y causar daño fetal (Paixao et al 2016).

La infección por ZIKV de células placentarias se ha demostrado in vitro e in vivo. En particular, el ZIKV puede infectar y replicarse en células primarias humanas aisladas de placenta a medio y largo plazo y en citotrofoblastos de vellosidades de placentas

del primer trimestre (Tabata et al., 2016). La mayor eficacia de la infección se observó en células epiteliales amnióticas de placentas de mediana gestación, caracterizadas por la expresión más alta del cofactor de entrada TIM-1, mientras que las células placentarias tardías eran menos permisivas a la infección por ZIKV (Tabata et al 2016). Se sugirió que la liberación constitutiva del interferón de tipo III (IFN) $\lambda 1$ por las células trofoblásticas desempeñaba un papel en la protección de los sincitiotrofoblasto vellosos placentarios de la infección por ZIKV durante las últimas etapas del embarazo (Bayer et al., 2016).

ZIKV también puede infectar y replicarse en macrófagos aislados de placenta humana a término con mayor eficiencia que en el citotrofoblasto placentario (Quicke et al., 2016). La infección condujo a la inducción de una respuesta inmune antiviral en los macrófagos infectados, pero ejerció un efecto citopático limitado, lo que sugiere que estas células podrían desempeñar un papel en la diseminación del virus (Quicke et al., 2016).

Para que una infección se logre establecer con éxito en un tejido blanco, todos los virus deben seguir los mismos pasos básicos: En primer lugar, el virus debe superar las defensas locales del huésped en lugar de la respuesta inmunológica, a su vez debe ser capaz de infectar una célula, la que es tanto susceptible como permisiva, para de esta forma lograr la producción de viriones infecciosos. Finalmente, la célula infectada debe liberar un número suficiente de partículas infecciosas, que sean capaces de viajar al tejido diana para nuevamente infectar una célula susceptible (Tabata et al 2016).

Respecto a lo que sabemos sobre la infección por ZIKV, podemos analizar los posibles mecanismos por los cuales el ZIKV podría causar anomalías fetales después de la infección materna inicial. Existen variadas hipótesis alternativas plausibles para la neuropatogénesis fetal inducida por virus Zika; estas alternativas generalmente se dividen en dos categorías:

Infección del tejido fetal por ZIKV o transcitosis de otros factores que son causantes del síndrome congénito del ZIKV (Tabata et al 2016). La infección del tejido fetal puede implicar transcitosis de ZIKV de la madre a través de la placenta o la infección

de la placenta por sí misma. Cualquiera de estas opciones puede conducir a la diseminación del virus en el feto e infección del cerebro en desarrollo (Tabata et al 2016).

La Infección de la placenta y su resultado inflamatorio (placentitis) puede alterar indirectamente el desarrollo neural de la transcitosis de (aún no definido) un antígeno específico, inmunoglobulinas u otras moléculas maternas relacionadas con el desarrollo de ZIKV (Tabata et al 2016).

La transferencia de ZIKV y la infección del cerebro fetal en desarrollo pueden ocurrir directamente por viriones libres, como por complejos de anticuerpos no neutralizantes de viriones, infectando vía Hofbauer u otras células migratorias.

La activación de TLR 3 (una molécula que las células humanas usan normalmente para defenderse de los virus invasores) por la unión de ZIKV a las células del tejido nervioso puede inducir daño directo sin necesidad de replicación viral.

La infección placentaria por ZIKV puede desencadenar la inducción y liberación de moléculas asociadas a la respuesta inflamatoria, que puede ser suficiente para dañar indirectamente el SNC fetal. Estos posibles mecanismos no son mutuamente excluyentes y pueden operar en diferentes etapas del desarrollo.

La placenta representa la mayor barrera de protección contra la infección fetal y ha generado diversas vías evolucionadas para regular el transporte de materiales, metabolitos, oxígeno y electrolitos, así como efectores inmunológicos innatos y adaptativos (particularmente la inmunoglobulina materna) entre la madre y el feto. Los factores solubles, el oxígeno y las células pueden intercambiarse selectivamente (Tabata et al 2016).

A pesar de que es relativamente común que una mujer embarazada padezca de infecciones por diferentes virus, el paso de estos virus por vía transplacentaria e infecciones fetales intrauterinas son raras. Este alto grado de selectividad se debe en gran parte a la existencia de una capa externa especializada de la placenta: el sincitiotrofoblasto, un gran cuerpo multinuclear formado por la fusión de múltiples células durante el segundo trimestre del desarrollo fetal (Toth & Kisst, 1994).

Esta fusión en una sola célula gigante evita los problemas de mantener las uniones intercelulares, que son suficientemente tensas para evitar el movimiento de grandes moléculas y patógenos (Toth & Kisst, 1994). Se propone que el receptor Fc neonatal (FcRn o FCGRT) sea implicado en el reconocimiento de la IgG materna y en la captación de estos anticuerpos por las células del intestino infantil (Toth & Kisst, 1994).

Además el receptor Fc gamma IIb2 expresados en el endotelio veloso (dentro del compartimento FCGR2B2) participan activamente en la transcitosis endotelial de IgG materna. RAB3D, un miembro de la familia RAS relacionados con la proteína Rab, parece desempeñar un papel clave en la regulación de la actividad de la organela FCGR2B2 y por lo tanto pueden influir en el transporte de anticuerpos asociados a la autoinmunidad o de anticuerpos ZIKV.

Para ZIKV, estudios in vitro han demostrado aumento de la infección con suero de pacientes con respuestas serológicas al virus del dengue (Toth & Kisst, 1994).

El alto grado de reactividad cruzada entre los anticuerpos obtenidos por co-circulación de arbovirus presentes en Brasil y en todo el Caribe pueden contribuir a la infección intrauterina por ZIKV, facilitando el transporte de células dendríticas infectadas o mediante transcitosis directa de células no neutralizantes, de viriones revestidos con anticuerpos ZIKV (Nixon et al., 2005).

La administración de ZIKV por transcitosis de viriones unidos a anticuerpos no parece ser compatible con la ventana de mayor vulnerabilidad para la teratogenicidad del Zika el primer trimestre del embarazo. El transporte de IgG materna a través de la placenta comienza a la semana 16; los niveles de IgG en la circulación fetal en las semanas de gestación 17-22 son relativamente bajos (5% - 10% de los niveles maternos) y sube continuamente, con niveles que alcanzan el 50% en las semanas 28-32, seguido por un crecimiento exponencial en las últimas 4 semanas antes del parto. La expresión de FcRn placentaria se ha detectado funcionalmente activa a las 20 semanas (Toth & Kisst, 1994).

Por analogía, los anticuerpos autoinmunes maternos, que pueden ser provocados por los imitadores del epítipo ZIKV (ergo, GBSassociated Anticuerpos), poseen baja probabilidad de atravesar la placenta antes de las 16 semanas.

Pertinente a esta observación, los niveles de IgG en el líquido cefalorraquídeo fetal (LCR) son más altos de lo que se observa en los recién nacidos y adultos. Esto sugiere que una barrera hematoencefálica fetal incompletamente formada puede permitir la concentración de IgG en el SNC en desarrollo. Esta observación puede explicar algunas de las especificidades observadas para la infección por ZIKV del cerebro fetal en contraste con otros tejidos (Toth & Kisst, 1994).

El aumento mediado por anticuerpos, puede todavía tener un papel que desempeñar en la infección del cerebro en desarrollo, secundaria al virus que supera la barrera placentaria (Brasil et al., 2016).

Esta teoría se ajusta bien a las observaciones de que la barrera hematoencefálica excluye activamente la IgG en el tercer trimestre, período en el que la infección materna se ha asociado con neuropatogénesis menos fatal.

El momento de la infección por ZIKV en relación con el resultado neonatal puede iluminar el mecanismo de la infección fetal. Un informe preliminar reciente describe los aspectos neuropatológicos de una cohorte de mujeres infectadas con Zika (Brasil et al., 2016).

Lo más sorprendente es que la ecografía fetal reveló anomalías en 12 de las 42 mujeres que experimentaron la infección por ZIKV durante el embarazo, en comparación con ninguno de los 16 fetos emparejados por cohortes en mujeres con Zika negativa; sin embargo, el tamaño de la cohorte estudiada en el informe de este estudio era todavía baja, abarcando un periodo de exposición inicial de ZIKV de 8 semanas a 35 semanas de gestación (Brasil et al., 2016).

Las observaciones de la microcefalia y la patología cerebral grave aparecen más comúnmente cuando la madre fue infectada con ZIKV a las 12 semanas o antes. Se informó que la infección de la madre durante el segundo o tercer trimestre resultó

en restricción del crecimiento intrauterino y, en dos casos, en muerte fetal (Brasil et al., 2016).

Este patrón de tiempo apoya la hipótesis de que la infección en el primer trimestre genera transmisión directa del virus al cerebro fetal con posterior replicación viral, mientras que una infección posterior puede implicar la activación de respuestas inflamatorias placentarias (Brasil et al., 2016).

“Todos tenemos un sistema inmune innato que evolucionó específicamente para combatir los virus, pero aquí el virus convierte ese mismo mecanismo de defensa contra nosotros”, dijo el autor principal Tariq Rana, PhD, profesor de pediatría en la UC San Diego School of Medicine. “Al activar TLR3, el virus Zika bloquea los genes que dicen a las células madre que se desarrollen en las distintas partes del cerebro. La buena noticia es que tenemos inhibidores de TLR3 que pueden impedir que esto suceda”.

Utilizando un modelo 3D basado en células madre de un cerebro humano de primer trimestre, se descubrió que Zika activa TLR3. A su vez, el TLR3 hiperactivado desactiva los genes que las células madre necesitan para especializarse en las células cerebrales y activar los genes que desencadenan la muerte celular. Cuando los investigadores inhibieron TLR3, el daño en las células cerebrales se redujo en este modelo organoide (Brasil et al., 2016).

La transmisión de células madre maternas infectadas con ZIKV, a través de la placenta puede ocurrir en cualquier etapa del embarazo. Se ha demostrado que las células placentarias de una gestación a término son resistentes a ZIKV, en comparación a células en estadios tempranos de la gestación. Esta transmisión es producida por una célula móvil infectada (célula dendrítica o célula Hofbauer) que luego de cruzar la placenta a través de los vasos sanguíneos es capaz de llevar el virus al feto (Toth & Kisst, 1994).

Una situación similar ha sido observada en ratones, en el que las células dendríticas pueden llevar a los patógenos intracelulares a través de la placenta. Hay algunas

pruebas limitadas de la presencia de células madres en los ganglios linfáticos de los fetos durante el segundo trimestre, pero el mecanismo mediante el cual esta migración ocurre no está bien entendido. Las células madres migratorias infectadas también pueden contribuir a la neuropatología fetal vía liberación de citoquinas pro inflamatorias (Brasil et al., 2016).

La pronunciada elevación de una variedad de citoquinas inflamatorias puede desencadenar activación microglial con el consiguiente daño a las células circundantes, incluidos los neutrófilos, pero suele asociarse con daño a una amplia gama de órganos y tejidos fetales (Døllner, Vatten, Halgunset, Rahimipoor, & Austgulen, 2002). La enfermedad asociada con corioamnionitis se superpone con muchas de las características congénitas de Zika e incluye la Leucomalacia periventricular, hemorragia intraventricular, parálisis y retinopatía del prematuro.

Mientras ZIKV también puede provocar patologías similares a las mencionadas anteriormente por infección placentaria directa, la sorprendente selectividad y consistencia del daño observado en el sistema nervioso central, combinado con el daño al cerebro en desarrollo y la presencia de secuencias ZIKV en el líquido amniótico y el tejido cerebral, sugiere una infección directa del SNC fetal por ZIKV en la mayoría de los casos (Brasil et al., 2016).

Como se mencionó anteriormente, el ZIKV puede causar restricción de crecimiento, observándose a la microscopía la infección de varias células del trofoblasto. Esto se asoció con daño a los vasos sanguíneos de la placenta y un tamaño placentario menor. El tratamiento de ratones de tipo salvaje con anticuerpos anti-interferón permitió producir una infección similar de la placenta y del SNC fetal. Esto pone de manifiesto, un papel para el interferón en la protección de la placenta a la infección por ZIKV (Brasil et al., 2016).

6. ORIENTACIÓN CLÍNICA

6.1. Recomendaciones y prevención de la infección por el virus ZIKA.

Las medidas de prevención y control dirigidas a la reducción de la densidad del vector son fundamentales, y si son efectivas, pueden prevenir la transmisión. Un programa eficaz y operativo de control de vectores de dengue y Chikungunya proporciona la base para la preparación adecuada contra el virus Zika, ya que estos virus son transmitidos por el mismo mosquito, *Ae. Aegypti*. Por lo tanto, se recomienda aplicar e intensificar las medidas de vigilancia y control de vectores desarrolladas para dengue y Chikungunya como parte de la Gestión Integrada de Vectores (IVM). Estas recomendaciones incluyen participación intersectorial y colaboración en todos los niveles de gobierno y de salud, educación, medio ambiente, desarrollo social y agencias de turismo, así como también, de las organizaciones no gubernamentales (ONG) (States, Zika, Forest, Polynesia, & Barr, 2015).

Las medidas de prevención y control por las autoridades nacionales deberían incluir lo siguiente (Saiz et al., 2016):

- Fortalecer la gestión ambiental para prevenir o minimizar la propagación de vectores y el contacto humano con el mosquito vector, eliminando los sitios de reproducción de vectores en cada hogar y en áreas comunes de distritos y ciudades (por ejemplo, parques, escuelas, cementerios, etc.).
- Organizar campañas masivas de saneamiento para la eliminación de sitios de reproducción, específicamente en áreas donde la recolección de basura de rutina ha sido interrumpida.
- Implementar medidas de control del lugar de reproducción mediante la aplicación de métodos físicos, biológicos y químicos, además de la participación activa de familias y comunidades.

- Identificar áreas de alto riesgo de transmisión (estratificación del riesgo) y priorizar aquellas en las que las personas se concentran (por ejemplo, escuelas, terminales de transporte, hospitales, centros de salud, etc.). Los mosquitos deben ser removidos con un radio de al menos 400 metros alrededor de estas instalaciones.
- En áreas donde se detectan casos autóctonos o importados de dengue, Chikungunya y/o virus Zika, se sugiere el uso de tratamiento adulticida (principalmente mediante pulverización) para eliminar mosquitos adultos infectados e interrumpir la transmisión. Es importante tener en cuenta que esta acción es excepcional y sólo es efectiva cuando es ejecutada por personal debidamente capacitado siguiendo pautas técnicas internacionalmente aceptadas y cuando se lleva a cabo junto con otras acciones propuestas, como se describió anteriormente. La pulverización es la forma principal de interrumpir intensamente la transmisión y obtener tiempo para consolidar la eliminación de los criaderos larvales.
- Seleccionar el insecticida apropiado (de acuerdo con las recomendaciones de la OPS / OMS), verificar la etiqueta del producto y la fórmula y considerar la susceptibilidad de las poblaciones de mosquitos a ese insecticida.
- Mantener y utilizar el equipo de pulverización de manera adecuada y mantener una reserva de insecticidas.
- Asegurar un monitoreo intensificado (por ejemplo, control de calidad) de los operadores de trabajo de campo tanto durante el control de larvas como durante el tratamiento con insecticidas para adultos (fumigación).

Hasta que estén disponibles las vacunas, la prevención de las picaduras de mosquitos en las zonas endémicas es la principal forma de prevención. Para aquellos que no pueden evitar viajar a zonas endémicas, se debe tener mucho cuidado para prevenir las picaduras de mosquitos, en el interior del hogar, la mosquitera resulta muy útil para evitar la llegada de mosquitos. Cuando esté afuera, se debe utilizar ropa de manga larga y pantalones, ropa tratada con permetrina y usar un repelente de insectos registrado por la Agencia de Protección Ambiental, como la N, N-dietil-meta-toluamida (DEET) o picaridin, que son seguros durante el embarazo y la lactancia. Los beneficios de la protección contra mosquitos en áreas endémicas superan cualquier riesgo hipotético de permetrina y DEET a un feto en desarrollo. También es importante eliminar las áreas de agua estancada cerca de la casa (Marrs et al., 2016).

Con los informes de transmisión del ZIKV por vía sexual y presencia de ZIKV en el semen, los CDC (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos) recomienda a las mujeres embarazadas practicar la abstinencia para eliminar el riesgo o usar los condones correctamente y consistentemente para minimizar el riesgo de transmisión sexual. Los CDC aconsejan a las mujeres en edad reproductiva tomar las mismas precauciones si viven en una zona endémica o si su pareja sexual vive o ha viajado a una zona endémica (Staples, 2016).

Debido a que no hay ninguna vacuna ni medicamentos para prevenir la infección por el virus del Zika, los CDC recomiendan a todas las mujeres embarazadas que pospongan sus viajes con destino a áreas con transmisión del virus del Zika (**Figura 5**). Si una mujer embarazada viaja a un área con transmisión del virus del Zika, se le debe recomendar que cumpla estrictamente las medidas para evitar picaduras de mosquito (Petersen, Staples, Meaney-delman, Fischer, & Msph, 2016).

Figura 5. Países identificados por los CDC como endémicos para el virus Zika (Marrs et al., 2016).

Caribe	Barbados Curazao República Dominicana Guadalupe Haití Jamaica Martinica San Martín Islas Vírgenes de los Estados Unidos
México	Cabo Verde Puerto Rico
Isla del Pacífico	Samoa Americana Samoa Tonga
América Central	Costa Rica El Salvador Guatemala Honduras Nicaragua Panamá
Sudamérica	Bolivia Brasil Colombia Ecuador Guayana Francesa Guyana Paraguay Surinam Venezuela

Tabla que muestra las principales áreas con transmisión del virus del Zika (Caribe, México, América Central y Sudamérica), con el fin de prevenir la picadura por el arbovirus en mujeres embarazadas. Informativo recomendado por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos.

Los proveedores de atención médica deben preguntar a las mujeres embarazadas si han viajado recientemente. Las mujeres que viajaron a un área con transmisión del virus del Zika durante el embarazo deben realizarse pruebas de infección por el virus del Zika de acuerdo con las pautas provisionales de los CDC (**Figura 6**). Debido a que la infección por los virus del Zika, del dengue y del Chikungunya tiene una distribución geográfica y una presentación clínica similar, los pacientes con síntomas similares a los del virus del Zika también deben realizarse las pruebas de detección del virus del dengue y del Chikungunya, de acuerdo con las pautas existentes (Petersen et al., 2016).

Figura 6. Algoritmo de evaluación clínica para una mujer embarazada con antecedentes de viaje a un área con transmisión del virus Zika que presente síntomas (Petersen et al., 2016).

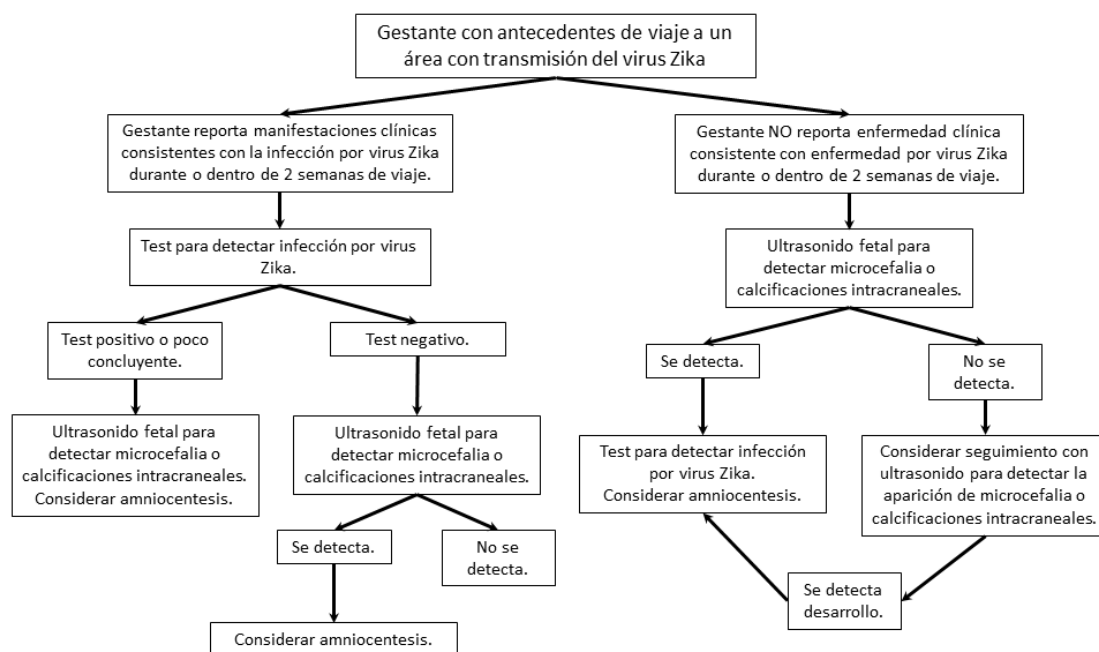


Figura que muestra el manejo clínico de una mujer embarazada que haya realiza un viaje a países o territorios identificados como endémicos para infección por virus Zika y que presente reportes de sintomatología clínica consistente con ZIKV dentro de las dos semanas de viaje. Manejo basado en la detección del virus y un plan basado en la detección de microcefalia o calcificaciones intracraneales a través de ecografía.

6.1.1. Uso de Precauciones Estándar en los Cuidados de la Salud

El personal de salud debe cumplir con las Precauciones Estándar en todos los entornos de atención médica. Las precauciones estándar están diseñadas para proteger al personal de salud y para evitar la propagación de infecciones a los pacientes. Se basan en la premisa que toda la sangre, fluidos corporales, secreciones, excreciones (Excepto sudor), piel no intacta y membranas mucosas pueden contener agentes infecciosos transmisibles e incluyen 1) higiene de las manos, 2) uso de equipo de protección personal (EPP), 3) higiene respiratoria y manejo para la tos, 4) prácticas seguras en punción y 5) Manejo seguro de equipos o superficies potencialmente contaminados en el ambiente del paciente. Debido a que los pacientes con infección por el virus Zika pueden ser asintomáticos, las Precauciones Estándar deben estar en su lugar en todo momento, independientemente de si la infección es sospechada o confirmada. El personal sanitario debe evaluar el potencial de exposición a material potencialmente infeccioso durante la atención sanitaria y protegerse en consecuencia, en función del nivel de interacción clínica con el paciente y la distancia física a la que se presta la atención. Además, los proveedores de atención médica deben usar, como mínimo, antes del contacto con el paciente y después de retirar el EPP, jabón y agua o productos a base de alcohol (geles, enjuagues, espumas) (Olson et al., 2016).

6.1.2. Uso de las precauciones estándar en el trabajo de parto y parto

Los objetivos de las Precauciones Estándar incluyen: 1) evitar el contacto entre los fluidos corporales del paciente y las membranas mucosas del personal sanitario (incluyendo la conjuntiva), la piel y la ropa; 2) impedir que el personal sanitario lleve material potencialmente infeccioso de un paciente a otro; Y 3) evitar exposición innecesaria a implementos afilados contaminados.

El personal de salud debe evaluar la probabilidad de exposición al fluido corporal, basado en el tipo de contacto y la naturaleza del procedimiento o actividad, y usar el EPP apropiado (Olson et al., 2016).

Por ejemplo, debido a que el riesgo de salpicaduras en áreas del cuerpo distintas de las manos es pequeño al realizar exámenes vaginales de mujeres embarazadas con dilatación cervical mínima y membranas intactas, solo se requieren guantes. La colocación de un electrodo de cuero cabelludo fetal cuando las membranas ya se han roto o el manejo de recién nacidos antes de que la sangre y el líquido amniótico se han retirado de la piel del recién nacido requieren la protección de la piel y la ropa del personal de salud con guantes y un vestido impermeable. Por el contrario, cuando se realizan procedimientos en los que se prevé la exposición a fluidos corporales, como amniotomía o colocación de un catéter de presión intrauterina, se recomienda la protección de las membranas mucosas, piel y ropa, con máscara y protección ocular, además de guantes y un vestido impermeable (Olson et al., 2016).

Cualquier exposición ocupacional, incluyendo la exposición a las mucosas después de salpicaduras de líquidos corporales, sostenida por personal de salud debe ser reportado tan pronto como sea posible a la clínica de salud ocupacional del establecimiento para asegurar una evaluación apropiada del personal de salud y para que cualquier riesgo sistémico de seguridad pueda ser dirigido (Marrs et al., 2016).

6.2. Diagnóstico de la infección por el virus ZIKA y la microcefalia.

6.2.1. Manifestaciones clínicas de la infección por virus Zika.

Se ha estimado que las manifestaciones clínicas ocurren en alrededor del 20% de las personas infectadas. Por lo tanto, hasta el 80% de las infecciones son clínicamente silentes. (African et al., 2016)

En las personas asintomáticas, los síntomas aparecen después de un corto período de incubación de 3 a 12 días normalmente son leves y autolimitados. (African et al., 2016)

El cuadro clínico incluye típicamente erupción maculopapular, frecuentemente acompañado de prurito, fiebre (37.8-38.5°C), artralgia (especialmente en las articulaciones de las manos y los pies) y conjuntivitis no purulenta. Otras manifestaciones que comúnmente se han reportado Incluyen mialgia, dolor de cabeza, dolor retro-orbital y astenia, edema periarticular, linfadenopatía oral, úlceras, dolor abdominal, náuseas y diarrea (Falcao et al., 2016).

En la mayoría de los pacientes, los síntomas suelen ser leves y presentando resolución espontánea después de 2-7 días. Sin embargo, en algunos pacientes, la artralgia puede persistir durante alrededor de 1 mes (Falcao et al., 2016).

Un caso es sospechoso en los pacientes que presentan síntomas pruriginosos, exantema maculopapular acompañado de dos o más de los siguientes signos y síntomas:

- Fiebre.
- Hiperemia conjuntival sin secreción y prurito.
- Poliartralgia.
- Edema periarticular.

Un caso es confirmado en los pacientes que presentan un caso sospechoso y en el que una de las siguientes pruebas es positiva o muestra una reacción específica para un diagnóstico de Zika:

- Aislamiento del virus
- Detección de ARN viral a través de la transcriptasa inversa, reacción (RT-PCR).
- Prueba serológica de IgM (en poblaciones Co-circulación del virus del dengue, existe una posibilidad de que se produzcan reacciones positivas falsas) (Falcao et al., 2016).

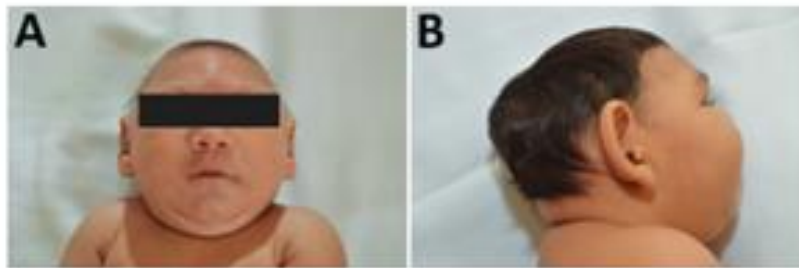
6.2.2. Manifestaciones clínicas de la microcefalia

Casi todos los infantes tienen un fenotipo característico de secuencia de disrupción cerebral fetal (**Figura 7**); incluye desproporción craneofacial (95,8%), depresión biparietal (83,3%), occipito prominente (75,0%) y exceso de piel nugal (47,9%) (**Tabla 8**).

Según el estudio de Snair et al., de los 48 infantes, 85,4% tuvo irritabilidad, siendo éste el síntoma mayormente descrito, seguido por el síndrome piramidal y extrapiramidal (56,3%), ataques epilépticos (50,0%) y disfagia (14,6%). El síndrome piramidal incluye hipertonía, clonus, hiperreflexia y aumento de los reflejos arcaicos. El síndrome extrapiramidal está caracterizado por fluctuación del tono y discinesia asimétrica en las extremidades que estuvieron ausentes durante el sueño. Algunos infantes tienen, además, pies deformados (10,4%) y artrogriposis (10,4%) y 1 infante (2,1%) tuvo labio leporino/paladar hendido. Entre los 27 infantes a quienes se le realizó electroencefalografía, 48,1% tuvo actividad anormal cerebral sin descargas epileptiformes, 29,6% tuvo descargas focales y 22% tuvo descargas epileptiformes multifocales. Todos los infantes presentaron hallazgos anormales en las imágenes de tomografía computarizada craneal.

Las más comunes fueron calcificaciones cerebrales (91,7%), malformaciones corticales (87,5%) y ventrículomegalia secundaria (77,1%). Hipoplasia del tronco cerebral y del cerebelo y la atenuación de la materia blanca fueron menos frecuentes (CDC, 2016) (Snair et al., n.d.).

Figura 7. Fenotipo característico del cerebro fetal en lactantes con probable síndrome del virus Zika congénito (Sao Luis, Brazil, 2015-2016).



La imagen (A) muestra evidente desproporción craneofacial y depresión biparietal. En la imagen (B) se observa un occipucio prominente y exceso de piel nugal. Malformaciones características del fenotipo presentado por neonatos con probable infección por ZIKV.

Tabla 8. Características clínicas del probable síndrome congénito ocasionado por el virus Zika en lactantes de 1-8 meses de edad (Sao Luis, Brazil, 2015-2016).

Características clínicas asociadas a probable síndrome congénito por virus Zika en infantes desde el nacimiento hasta los 1-8 meses de edad. São Luis, Brasil, 2015-2016.		Edad en la última visita, n = 48	
Características	No. (%)		
Erupción en madres durante la gestación, n = 46		1	2 (4,2)
Primer trimestre	24 (52,2)	2	6 (12,5)
Primer mes	1 (2,2)	3	7 (14,6)
Segundo mes	12 (26,1)	4	10 (20,8)
Tercer mes	11 (23,9)	5	10 (20,8)
Segundo trimestre	10 (21,7)	6	7 (14,6)
Cuarto mes	9 (19,6)	7	5 (10,4)
Quinto mes	1 (2,2)	8	1 (2,1)
Sin erupción	12 (26,1)	Fenotipo, n = 48	
Sexo, n = 48		Desproporción <u>craneofacial</u>	46 (95,8)
Masculino	25 (52,1)	Depresión biparietal	40 (83,3)
Femenino	23 (47,9)	Prominencia del occipito	36 (75,0)
Edad gestacional al nacimiento, n = 47		Exceso de piel <u>nucal</u>	23 (47,9)
<u>Pretérmino</u>	4 (8,5)	Signos y síntomas, n = 48	
Término	41 (87,2)	Irritabilidad	41 (85,4)
<u>Postérmino</u>	2 (4,3)	Síndrome piramidal y <u>extrapiramidal</u>	27 (56,3)
Circunferencia craneal al nacimiento (puntaje z)*, n = 45		Epilepsia	24 (50,0)
≥ -2	6 (13,3)	Disfagia	7 (14,6)
Microcefalia, < -2	10 (22,2)	Pie <u>equinovaro</u> congénito	5 (10,4)
Microcefalia severa, < -3	29 (64,5)	<u>Artrogriposis</u>	5 (10,4)
Talla de nacimiento (puntaje z)*, n = 3		Labio leporino / paladar hendido	1 (2,1)
≥ -2	21 (56,8)	Hallazgos en electroencefalograma, n = 27	
< -2	11 (29,7)	Actividad anormal, sin descargas epileptiformes	13 (48,1)
< -3	5 (13,5)	Descargas epileptiformes focales	8 (29,6)
Peso de nacimiento (puntaje z)*, n = 46		Descargas epileptiformes multifocales	6 (22,2)
≥ -2	37 (80,4)	Hallazgos en imágenes craneales de tomografía computarizada, n = 48	
< -2	8 (17,4)	Calcificaciones en el parénquima cerebral	44 (91,7)
< -3	1 (2,2)	Malformación del desarrollo cortical	42 (87,5)
		<u>Ventriculomegalia</u>	37 (77,1)
		Atenuación de la materia blanca	15 (31,3)
		Hipoplasia del tronco encefálico y cerebelo	6 (12,5)

Tabla que muestra el porcentaje de manifestaciones clínicas descritas por el estudio de Snair et al. a 48 infantes, en el cual se obtuvo un mayor porcentaje de irritabilidad, ataques epilépticos y disfagia. Por otra parte, en 27 neonatos examinados a través de electroencefalografía, se observó actividad anormal cerebral, descargas focales y epileptiformes multifocales. Siendo las calcificaciones cerebrales, malformaciones corticales y ventriculomegalia secundaria las anomalías que en común presentaron el total de 48 infantes.

6.2.3. Exámenes de laboratorio para la detección de la infección por el virus Zika

Durante los primeros días de la enfermedad provocada por el virus Zika, el ARN viral se puede detectar en muestras de sangre, y hasta 4 semanas en la orina. Hay laboratorios especializados que ya han establecido los métodos de detección molecular apropiados (Q RT-PCR). La detección de anticuerpos específicos del virus debe llevarse a cabo en laboratorios de referencia. Hay un examen de laboratorio validado, el test de Elisa se encuentra disponible para la detección de IgG e IgM contra el virus Zika. Debido a la relación antigénica con otros flavivirus (dengue, fiebre amarilla, virus del Nilo Occidental, TBE) existe una reactividad serológica cruzada. Esto es relevante si el paciente ya se había infectado con otros flavivirus o ha sido vacunado contra la fiebre amarilla (Lanciotti et al., 2008). Si se obtiene un resultado positivo para la detección de anticuerpos antivirales en ensayos de inmunofluorescencia indirecta o ELISA, estas muestras deben ser confirmadas mediante una prueba de neutralización del virus (PNV); los resultados de la PNV para el virus ZIKA deben ser al menos cuatro títulos por encima de los obtenidos para una comparación de la PNV con el dengue (Petersen et al., 2016).

Exámenes inespecíficos

Las pruebas inespecíficas deben ser solicitadas con el fin de complementar la investigación y la estadificación de los casos. Durante el curso de la enfermedad, los cambios pueden ser identificados en varias pruebas de laboratorio, tales como: leucopenia moderada discreta y trombocitopenia; y una ligera elevación de suero láctico deshidrogenasa, gamma glutamil transferasa y los marcadores inflamatorios (proteína C reactiva, fibrinógeno y ferritina). Por esta razón, se recomiendan las siguientes pruebas adicionales (Project, 2016):

- a. Hemograma.
- b. Transaminasas.
- c. Bilirrubina total y directa.
- d. Urea y creatinina.
- e. LDH y PCR (proteína C reactiva).
- f. Ecocardiograma.
- g. Examen de fondo de ojo.
- h. Examen de hipoacusia.
- i. Eco abdominal.
- j. TAC sin contraste

Exámenes específicos

Diagnóstico de laboratorio específico de virus Zika se basan principalmente en la detección de ARN viral a partir de muestras clínicas. El período de viremia no se ha establecido completamente, pero se cree que es de corta duración. Por lo tanto, sería posible la detección directa de virus en un período de 4 a 7 días después de la aparición de los síntomas. Sin embargo, se recomienda que el examen del material se lleve a cabo, idealmente, al quinto día de la aparición de los síntomas (Project, 2016).

¿Cuál es el método clínico y de laboratorio indicado (sensibilidad y especificidad) para confirmar la infección por el virus Zika dentro de una semana del inicio de los síntomas?

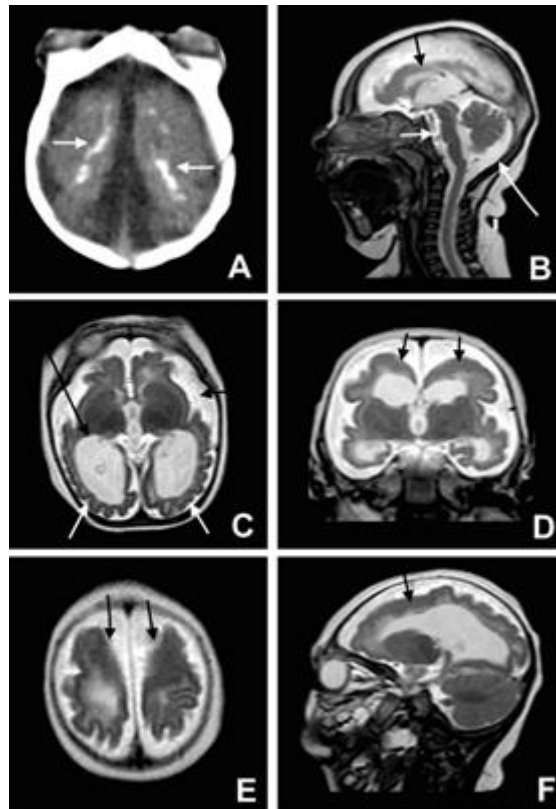
- a. Ensayo inmunoenzimático (ELISA) para Zika y Dengue.
- b. Prueba de neutralización de placas (PRNT).
- c. Técnica de la transcriptasa reversa.
- d. Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) para ARN del virus Zika.
- e. Inmunofluorescencia indirecta.

6.2.4. Exámenes de laboratorio, clínicos e imagenológicos para la detección de la infección perinatal por el virus Zika y de microcefalia neonatal.

- a. Ultrasonografía obstétrica seriada en policlínico de Alto Riesgo Obstétrico, descripción detallada de la anatomía craneal fetal.
- b. Estudio del líquido amniótico: Estudio de la presencia del ARN viral del virus Zika en genoma fetal a través de amniocentesis, o realizar estudio genómico a través de cordocentesis.
- c. Toma de muestra de sangre de cordón umbilical o directa del RN dentro de las primeras 24 horas de vida: Test de Elisa para Zika y Dengue, PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) para ARN de virus Zika.
- d. Medición del perímetro craneal: Sospecha clínica cuando el PC \leq 32 cm. Se procede a realizar examen imagenológico para complementar estudio de hallazgo clínico y diagnóstico.
- e. Tomografía axial computarizada: Los hallazgos de imágenes en microcefalia constituyen calcificaciones cerebrales, predominantemente periventricular, pero también se hallan en el parénquima cerebral, el tálamo, y los ganglios

basales. También se han detectado anomalías en la migración neuronal, tales como la lisencefalia, paquigiria y polimicrogiria, presentes en hasta en un tercio de los casos, así como también anomalías en el vermis cerebeloso y disgenesia en el cuerpo calloso. La ventrículomegalia secundaria a atrofia cortical / subcortical también se ha encontrado a menudo (Lahorgue et al., 2016).

Figura 8. Tomografía axial computarizada de un cerebro neonatal (de Fatima Vasco Aragao et al., 2016).



La **figura 8** (A) muestra muchas microcalcificaciones distróficas en la unión entre la materia cortical y subcortical blanca (flechas blancas) y la reducción notable del espesor del parénquima cerebral. La imagen sagital T2 ponderada (B) muestra hipogenesia del cuerpo calloso (flecha negra), agrandamiento de la cisterna magna (flecha blanca larga), e hipoplasia de la protuberancia anular

(flecha blanca). La imagen axial T2 ponderada (C) muestra el patrón simplificado de las circunvoluciones (flechas blancas), dilatación ventricular (flecha larga negra) fisura de Silvio tremendamente abierta, así como la ampliación del espacio subaracnoideo (flecha negra corta). La imagen coronal T2 ponderada (D) muestra paquigiria en los lóbulos frontales (flechas negras). Tenga en cuenta el grosor cortical bilateral en el lóbulo frontal paquigírico (flechas negras) que se muestra en las imágenes ponderadas en T2 axiales y sagitales (E y F) (de Fatima Vasco Aragao et al., 2016).

6.3. Tratamiento

No existe un tratamiento antiviral específico. El tratamiento consiste en reposo, hidratación oral y uso de medicamentos para los síntomas (Project, 2016).

¿Qué tratamientos se recomiendan para las personas infectadas con el virus Zika?

- a. Vacuna contra la gripe (influenza) (Project, 2016).
- b. Analgésicos y antipiréticos como dipirona y paracetamol (Project, 2016).
- c. Reposo y antibióticos (Project, 2016).
- d. Medicamentos antihistamínicos para controlar el prurito (Project, 2016).
- e. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) no deben utilizarse hasta que no se haya descartado el diagnóstico de dengue. Se debe evitar su uso en mujeres embarazadas más allá de la 32^a semana de gestación debido al riesgo de cierre temprano del conducto arterial (Falcao et al., 2016)
- f. Evitar el uso de aspirina en niños menores de 12 años debido al riesgo del síndrome de Reye (Falcao et al., 2016).
- g. Hidratación (Project, 2016).
- h. Medicamentos anti-inflamatorios, buena nutrición (Project, 2016).

En cuanto a las mujeres embarazadas con diagnóstico de infección por el virus Zika, sabemos que:

a. Actualmente, sólo se dispone de datos limitados sobre mujeres embarazadas infectadas con el virus Zika. Los datos sugieren que las mujeres embarazadas pueden infectarse con el virus Zika en cualquier trimestre (Falcao et al., 2016).

b. No hay evidencia que sugiera que las mujeres embarazadas son más susceptibles a Zika o que presentan una enfermedad de mayor gravedad que otros individuos (Falcao et al., 2016).

c. El cuidado debe ser mantenido según el protocolo convencional prenatal si no hay síntomas, y esperar hasta el nacimiento de otras evaluaciones (Project, 2016).

d. La Federación Brasileña de Asociaciones de Ginecología y Obstetricia (FEBRASGO) recomienda en casos de mujeres embarazadas con manifestaciones clínicas de Zika, Ecografías que se deben programar cada mes hasta el parto (Falcao et al., 2016).

e. La Sociedad Americana de Ginecología y Obstetricia recomienda en casos de mujeres embarazadas con resultados serológicos que sean positivos para Zika o no concluyentes, y / o que muestren síntomas de infección por Zika cuando no han cumplido la vigésima semana de embarazo, se debe programar una ecografía cada 3 o 4 semanas a partir de la 18ª semana.

Ahora bien, si en el momento de los síntomas o de las pruebas serológicas, la mujer embarazada ya está más allá de su 20ª semana de embarazo, se debe programar una ecografía cada 3-4 semanas, desde el momento del diagnóstico (Falcao et al., 2016).

f. El paciente debe ser referido para el cuidado de alto riesgo en un servicio prenatal con médicos especializados, y el recién nacido debe ser evaluado por la medición de la circunferencia de la cabeza (Project, 2016).

- g.** La evaluación debe ser hecho con ecografías frecuentes y, después de su nacimiento, el recién nacido debe tener una circunferencia de la cabeza de menos de 34 cm para configurar una necesidad de análisis más específicos.
- h.** Dado que no existen vacunas o medicamentos profilácticos para evitar la infección por el virus Zika, la Sociedad Brasileña de Infectología (SBI) recomienda (en acuerdo con los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, CDC) que las mujeres en cualquier trimestre del embarazo deben considerar posponer viajes a áreas con Transmisión de este virus. Si una mujer embarazada vive o viaja a una zona con transmisión del virus Zika, debe protegerse para evitar las picaduras de mosquitos (Falcao et al., 2016).
- i.** Las mujeres embarazadas en un área de transmisión deben someterse a pruebas serológicas para Zika al inicio de su atención prenatal (Falcao et al., 2016).
- j.** Se deben ofrecer pruebas serológicas a las mujeres en áreas sin transmisión autóctona si tienen antecedentes de viaje a un área con transmisión del virus Zika conocida y son asintomáticas (es decir, sin informes de enfermedad compatible con Zika). Estas pruebas deben realizarse 2-12 semanas después del viaje (Falcao et al., 2016).

7. DISCUSIÓN

En esta investigación se recopila información sobre la posible asociación existente entre la infección materna ocasionada por el virus Zika y la microcefalia neonatal producida por la infección fetal intrauterina. Se incluye además las características, etiología, epidemiología, manifestaciones clínicas, tratamiento y recomendaciones para la precaución de la infección por virus Zika.

Si bien el brote de ZIKV se notifica por primera vez en Uganda 1947, solo fue hasta 1952 en Nigeria la primera alerta de contagio en seres humanos, notificándose casos esporádicos en las regiones de Asia y África Subsahariana (Mlakar et al., 2016). A pesar que existía conocimiento de la existencia del ZIKV, las infecciones reportadas se relacionaban como la fiebre del Dengue (Abushouk et al., 2016).

Hasta ese momento, la infección por ZIKV no era considerada como una epidemia notificada, sino más bien como casos aislados.

Posteriormente durante el brote en Micronesia 2007, se confirmaron cuarenta y nueve casos de infectados por el ZIKV (Abushouk et al., 2016), lo que demuestra que la expansión del brote es reciente y, por tanto, el avance de los estudios científicos en el tema es escaso.

En 2013, se generó otra epidemia en la Polinesia francesa con más de 400 casos confirmados en laboratorio, antes de propagarse a Sudamérica (Abushouk et al., 2016), evidenciándose un crecimiento exponencial de casos confirmados. En el año 2015 en Brasil, hubo un aumento considerable en reportes de infección por ZIKV con estimaciones preliminares de 440.000 a 1,3 millones de casos (Mlakar et al., 2016). Por tanto, la infección fue considerada una emergencia de salud pública de forma reciente en el año 2015, debido al importante aumento de casos en otros territorios. Debido a que la epidemia sigue propagándose en las Américas, es razonable pensar que más países reportarán infecciones por ZIKV autóctonas en los próximos meses (Saiz et al., 2016).

A pesar del poco tiempo de viremia, se han reportado distintas vías de transmisión teniendo como vía principal la hematológica (Rojas, 2016).

Durante el brote en la Polinesia francesa, se detectó ARN viral en el 2,8% de 1.505 donantes de sangre por RT-PCR (Musso et al., 2014), lo que demuestra que el virus es capaz de replicarse dentro de las células sanguíneas para su transmisión al igual que cualquier patógeno de transmisión hematológica a través de sangre contaminada (Al-qahatani et al., 2007).

En Brasil, se detectó ARN viral en un paciente que recibió una transfusión de sangre de un donante asintomático que desarrolló la enfermedad a los pocos días (Da Silva & De Souza, 2016). Dicho fenómeno genera gran preocupación debido a que el 80 % de las infecciones son asintomáticas además de la no existencia de licencia de donantes de sangre, lo que deja expuesta a la población a recibir derivados hematológicos sin referentes que confirmen o descarten la infección por ZIKV del donante.

Continuando con el análisis de las vías de transmisión, se han encontrado desde el año 2008 hasta el 19 de mayo del 2016 variados casos de infección por transmisión sexual del virus Zika en 10 países, incluyendo Chile, en su mayoría por coito vaginal. El 2 de febrero de 2016, se anunció el primer caso documentado de un hombre en EEUU, cuya infección por virus Zika fue transmitida a través de relaciones sexuales por vía anal. Tiempo después, en abril de 2016 se levantó la sospecha de transmisión del virus Zika mediante relaciones sexuales orales (Zelandia, 2016). Lo anterior es una clara evidencia que el ZIKV es capaz de transmitirse a través de toda práctica sexual que incluya contacto directo entre mucosas y fluidos de alto riesgo como el semen. Tal aclaración queda demostrada en el estudio de (Zelandia, 2016) en el cual se evidencia el aislamiento del ZIKV por primera vez en el semen de un hombre en Tahití.

Se desconoce si la transmisión se puede propagar en periodos asintomáticos de la infección, sin embargo, se recomienda el uso de preservativos en todo acto sexual dentro de las zonas geográficas donde se encuentra alojado el virus.

También existe la vía vertical de transmisión, la cual implica un potencial riesgo de infección fetal, afectando diferentes regiones anatómicas principalmente del SNC.

El estudio de Marrs et al., 2016 concluye que la transmisión transplacentaria no se puede afirmar de forma categórica, ya que se realizó una toma de muestra sanguínea del primer día de vida a dos recién nacidos, cuyas muestras no arrojaron resultados positivos para ZIKV, sino hasta el día cuatro, lo que sugiere que la transmisión ocurrió después del nacimiento. Sin embargo, no es un resultado fidedigno, ya que la muestra es pequeña y no representa un resultado significativo.

Por otra parte, el 17 de noviembre de 2015 investigadores del Instituto Oswaldo Cruz (OCI/Fiocruz) detectaron la presencia del genoma ZIKA virus en muestras de líquido amniótico de dos mujeres embarazadas en el estado de Paraíba (noreste), en las que los exámenes de ultrasonido habían confirmado fetos microcefálicos. Este hecho tomado aisladamente, no confirma la transmisión transplacentaria del virus, pero es muy sugerente, ya que la mayoría de los patógenos que causan infecciones en el embarazo, como la toxoplasmosis, se pueden detectar en el líquido amniótico.

Aunque se ha determinado presencia del virus en otros fluidos como sudor, saliva, lágrimas y leche materna, no se puede asociar en la actualidad la transmisión por contacto con los mismos. Por lo que se recomienda tener precaución con dichos fluidos hasta que se concrete una investigación con resultados fidedignos.

En cuanto a las consecuencias relacionadas con la transmisión de la infección fetal, existen diversos estudios que sostienen evidencia sobre la relación entre dicho contagio y las complicaciones neurológicas del recién nacido. Paixão et al. 2016, relaciona el hallazgo de los casos de microcefalia en la Polinesia Francesa, a partir de un estudio que muestra la presencia de inmunoglobulina G-positiva en suero de

4 mujeres gestantes, lo que sugiere una infección por virus Zika y la consecuente asociación con las malformaciones del SNC que fueron detalladas, aumentando el número de casos de microcefalia entre el 2010 y 2014 a un promedio de 163 casos por año (Pan American Health Organization, 2016). En el 2015, ARN de ZIKV fue hallado en muestras de líquido amniótico de 2 gestantes, cuyos recién nacidos presentaron microcefalia, lo que sugiere la infección de fluidos y el contagio vertical producido por el virus, el cual además presentó manifestaciones clínicas dentro de las semanas 18 y 19 de gestación (Paixão et al., 2016).

Podemos concluir entonces, que la infección por el ZIKV se puede transmitir por vía vertical, ya sea de forma transplacentaria o al momento del parto, provocando consecuencias nocivas a nivel del sistema nervioso central, ya sea calcificaciones cerebrales, síndrome de Guillain-Barré, hallazgos oculares, pérdida del reflejo foveal y principalmente el desarrollo de microcefalia fetal y neonatal.

Finalmente, en junio del 2016 se reportaron hallazgos oftalmológicos en tres niños con microcefalia y calcificaciones cerebrales detectadas por TAC y presumible infección intrauterina por Zika. Los tres recién nacidos tenían hallazgos oculares unilaterales que comprometen la región macular y la pérdida del reflejo foveal (Pan American Health Organization, 2016).

En cuanto a la patogénesis, la infección del tejido fetal puede implicar transcitosis del virus Zika desde la madre a través de la placenta o la infección de la placenta por sí misma. Cualquiera de estas situaciones puede provocar la propagación del virus en el feto y con esto, la infección del cerebro del feto en desarrollo. Por tanto, la infección de la placenta y su resultado inflamatorio (placentitis) pueden alterar indirectamente el desarrollo neuronal fetal (Zachary A. Klase1 et al., 2016)

El traspaso transplacentario de la infección por virus Zika también se observó en tejido embrionario (ocho semanas de gestación), que ocurrió una semana después de la supuesta infección por ZIKV, al analizar la placenta se encontraron lesiones

inflamatorias crónicas que se caracterizan por la infiltración de linfocitos, células plasmáticas y/o macrófagos y pueden ser el resultado de infecciones (placentitis crónicas de tipo TORCH) o de origen inmunológico (rechazo materno fetal) (Greenough 1994).

La placentitis crónica tipo TORCH es común en Brasil y en muchos otros países, pero se diagnostica con mayor frecuencia en las últimas semanas de embarazo (Greenough 1994, Baurakiades et al., 2011, Kim et al., 2015).

La transmisión vertical de flavivirus se ha descrito en el virus del Nilo Occidental, lo que resulta en cicatrices coriorretinales congénitas y malformación del sistema nervioso central (Alpert et al., 2003).

La infección fetal es indudablemente adquirida durante la infección materna primaria por el paso de viriones a través de los trofoblastos (Benirschke et al., 2006a). Hasta donde sabemos, este es el primer reporte de la placentitis crónica tipo TORCH asociada con ZIKV. La infiltración celular materna, así como un aumento de las células de Hofbauer (macrófagos placentarios) son características comunes de la placentitis crónica tipo TORCH. La activación de los macrófagos en las vellosidades ha sido implicada en la destrucción de la arquitectura vellosa y el epitelio trofoblástico, y estos hallazgos son consistentes con alteraciones en la barrera inmunológica placentaria. En los casos aquí descritos, la proteína viral se detectó en IHC por MAb 4G2 en células Hofbauer, así como histiocitos maternos. Las células de Hofbauer tienen la capacidad migratoria de llegar a los vasos fetales y luego infectar las células fetales (Baurakiades et al., 2011, Kim et al., 2015). Una hipótesis razonable sería que ZIKV podría estar utilizando las células Hofbauer y su capacidad migratoria para llegar a los vasos fetales.

No hay informes en la literatura hasta la fecha de inmadurez placentaria con infección por ZIKV y transmisión vertical. Los pocos informes que describen infecciones maternas de Flaviviridae y transmisión congénita no informaron sobre lesiones placentarias (Boussemart et al., 2001, Alpert et al., 2003). Existen informes

recientes de calcificaciones placentarias, fibrosis, deposición de fibrina y villitis asociadas con infecciones maternas por ZIKV, pero ninguna se refiere a inmadurez (Martines et al., 2016, Mlakar et al., 2016).

También existen evidencias de lesiones cerebrales fetales graves asociadas con la transmisión vertical de ZIKV. Esto añade ZIKV a la lista de otros flavivirus conocidos por causar encefalitis, como el Nilo Occidental y la encefalitis japonesa y St. Louis (Love & Wiley 2002).

Algunos casos de ZIKV presentaron particularidades adicionales, como daño cerebral grave con lesiones distribuidas de forma difusa, mientras que estudios previos han demostrado leptomeningitis crónica y lesiones cerebrales localizadas en la sustancia cortical y subcortical blanca (Murray et al. Al., 2010). Estudios anteriores demostraron los efectos teratogénicos de los flavivirus (Laszczyk et al., 2007) con neurotropismo, incluido ZIKV, que se ha asociado con anomalías cerebrales congénitas (Martins et al., 2016, Sarno et al., 2016). La proteína de la envoltura de flavivirus estaba presente en tejidos cerebrales de recién nacidos con microcefalia y ZIKV se confirmó mediante RT-PCR en tiempo real de las muestras de tejido. La presencia de la proteína de la envoltura viral no se observó en otros órganos, de acuerdo con hallazgos previos sobre la infección por ZIKV durante el embarazo (Martins et al., 2016, Sarno et al., 2016). Esto indica que el cerebro fue el principal órgano diana para la replicación viral en el feto, destacando un neurotropismo fuerte.

CONCLUSIÓN

Como se mencionó durante esta investigación, el virus Zika es un virus transmitido por artrópodos cuyo principal vector es el flavivirus *Aedes Aegypti*, el cual mediante la liberación de ARN viral en el citoplasma de células infectadas se replica y es traducido por la maquinaria celular, llevando a la formación de nuevas partículas virales para su posterior inoculación en células susceptibles.

La diseminación del virus Zika por vía hematogena se considera la principal vía de transmisión a través de la picadura del arbovirus *Aedes Aegypti*. No obstante, existen otras vías alternativas de contagio tales como: la vía vertical y por contagio sexual. Siendo éstas un factor de riesgo importante para el desarrollo de la microcefalia fetal y neonatal.

Es por lo anterior que en la actualidad se han adoptado medidas de prevención y control a nivel mundial como el fortalecimiento de la gestión ambiental, y la estratificación del riesgo, con el fin de priorizar a aquellas personas que se encuentran en regiones endémicas susceptibles.

En cuanto a la prevención personal se ha recomendado utilizar vestimenta tratada con permetrina que cubra la mayor parte del cuerpo, además de la utilización de repelente DEET o picaridin que son seguros durante la gestación y lactancia.

En el contexto de la obstetricia, las precauciones durante el trabajo de parto y parto se abocan a evitar el contacto entre los fluidos corporales del paciente y las membranas mucosas del personal sanitario, mediante la incorporación de precauciones estándar tales como guantes, antiparras, mascarillas y vestimenta impermeable.

Se ha estimado que solo el 20% de las personas infectadas con el virus Zika son sintomáticas, con un cuadro clínico constituido por erupción maculopapular acompañada de prurito, fiebre, artralgia, conjuntivitis no purulenta, cefalea, dolor abdominal, náuseas y diarrea. No existe un tratamiento antiviral específico, por lo

que se recomienda el reposo, hidratación oral, uso de analgésicos y antipiréticos para alivio de la sintomatología.

En el ámbito de la medicina materno-fetal, la picadura del vector puede constituir una de las causas para el desarrollo de microcefalia por infección intrauterina. Esta malformación neonatal en la que el perímetro craneal es inferior en 2 o más desviaciones estándar para la edad y sexo del niño, se caracteriza por desproporción cráneo facial, depresión biparietal occipito prominente y exceso de la piel nugal.

Para que esta malformación se lleve a cabo a través de la infección por el virus Zika, éste puede utilizar distintos mecanismos: Por un lado puede ocurrir una transcitosis desde la madre al feto a través de la placenta, donde los imitadores del epítipo ZIKV, actúan de manera oportunista, revistiéndose de los anticuerpos autoinmunes maternos (inmunoglobulina G, principalmente), y cruzando de forma imperceptible la barrera placentaria; a su vez se sugiere que una barrera hematoencefálica fetal incompletamente formada puede permitir la concentración de IgG en el SNC en desarrollo. Por otro lado, si el trofoblasto es invadido por los viriones patógenos del Zika, se puede desencadenar inducción y liberación de moléculas asociadas a la respuesta inflamatoria placentaria (placentitis).

Cuando la infección ha ocurrido durante el período de embriogénesis, el virus afecta a las células progenitoras neuronales desencadenando la señalización para la apoptosis, como resultado de lo anterior, se produce la disminución de la densidad neuronal y de la corteza cerebral.

Finalmente si la infección ocurre durante el segundo o tercer trimestre de gestación, el virus afecta a las células neuronales maduras, alterando la regulación de los genes implicados en la autofagia y apoptosis, lo que conlleva a la reducción neuronal. De esta forma, se originan daños graves no solo a nivel del crecimiento y desarrollo cerebral encefálico, sino, que en la totalidad del SNC, dando lugar, entonces a la microcefalia neonatal.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Abushouk, A. I., Negida, A., & Ahmed, H. (2016). An updated review of Zika virus. *Journal of Clinical Virology*, *84*, 53–58. <http://doi.org/10.1016/j.jcv.2016.09.012>
- Aliota, M. T., Caine, E. A., Walker, E. C., Larkin, K. E., Camacho, E., & Osorio, J. E. (2016). Characterization of Lethal Zika Virus Infection in AG129 Mice. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, *10*(4), 1–11. <http://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004682>
- Al-qahatani, A. A., Nazir, N., Al-anazi, M. R., Rubino, S., & Al-ahdal, M. N. (2007). Review Zika virus : a new pandemic threat. <http://doi.org/10.3855/jidc.8350>
- Bayer, A., Lennemann, N. J., Ouyang, Y., Bramley, J. C., Morosky, S., Marques, E. T. D. A., ... Coyne, C. B. (2016). Type III Interferons Produced by Human Placental Trophoblasts Confer Protection against Zika Virus Infection. *Cell Host and Microbe*, *19*(5), 705–712. <http://doi.org/10.1016/j.chom.2016.03.008>
- Brasil, P., Pereira, Jr., J. P., Raja Gabaglia, C., Damasceno, L., Wakimoto, M., Ribeiro Nogueira, R. M., ... Nielsen-Saines, K. (2016). Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro — Preliminary Report. *New England Journal of Medicine*, NEJMoa1602412. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1602412>
- CDC. (2016). Vital Signs: Preparing for Local Mosquito-Borne Transmission of Zika Virus - United States, 2016. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, *65*(13), 352. <http://doi.org/10.15585/mmwr.mm6513e1>
- Cofré, F., Delpiano, L., Labraña, Y., Reyes, A., & Sandoval, A. (2016). Síndrome de TORCH: enfoque racional del diagnóstico y tratamiento pre y post natal. Recomendaciones del Comité Consultivo de Infecciones Neonatales Sociedad Chilena de Infectología, 2016. *Rev Chilena Infectol*, (Tabla 1). <http://doi.org/10.4067/S0716-10182016000200010>

- Da Silva, L. R. C., & De Souza, A. M. (2016). Zika virus: What do we know about the viral structure, mechanisms of transmission, and neurological outcomes? *Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 49(3), 267–273.
<http://doi.org/10.1590/0037-8682-0150-2016>
- de Fatima Vasco Aragao, M., van der Linden, V., Brainer-Lima, A. M., Coeli, R. R., Rocha, M. A., Sobral da Silva, P., ... Valenca, M. M. (2016). Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 353, i1901. Retrieved from
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27075009>
- De Oliveira, C. S., & Da Costa Vasconcelos, P. F. (2016). Microcephaly and Zika virus. *Jornal de Pediatria*, 92(2), 103–105.
<http://doi.org/10.1016/j.jped.2016.02.003>
- Døllner, H., Vatten, L., Halgunset, J., Rahimipoor, S., & Austgulen, R. (2002). Histologic chorioamnionitis and umbilical serum levels of pro-inflammatory cytokines and cytokine inhibitors. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 109(5), 534–539. [http://doi.org/10.1016/S1470-0328\(02\)01028-5](http://doi.org/10.1016/S1470-0328(02)01028-5)
- Driggers, R. W., Ho, C.-Y., Korhonen, E. M., Kuivanen, S., Jääskeläinen, A. J., Smura, T., ... Vapalahti, O. (2016). Zika Virus Infection with Prolonged Maternal Viremia and Fetal Brain Abnormalities. *New England Journal of Medicine*, 374(22), 2142–2151. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1601824>
- Epidemiol, A. (2016). Zika - Actualización Epidemiológica.
- Falcao, M. B., Cimerman, S., Luz, K. G., Chebabo, A., Brigido, H. A., Lobo, I. M., ... Bandeira, A. C. (2016). Management of infection by the Zika virus. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 15(1), 57.
<http://doi.org/10.1186/s12941-016-0172-y>

- Fernandez-Garcia, M. D., Mazzon, M., Jacobs, M., & Amara, A. (2009). Pathogenesis of Flavivirus Infections: Using and Abusing the Host Cell. *Cell Host and Microbe*, 5(4), 318–328. <http://doi.org/10.1016/j.chom.2009.04.001>
- Garcez, P. P., Loiola, E. C., Madeiro da Costa, R., Higa, L. M., Trindade, P., Delvecchio, R., ... Rehen, S. K. (2016). Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids. *Science*, 352(6287), 816–818. <http://doi.org/10.1126/science.aaf6116>
- Hamel, R., Dejarnac, O., Wichit, S., Ekchariyawat, P., Neyret, A., Luplertlop, N., ... Misse, D. (2015). Biology of Zika Virus Infection in Human Skin Cells. *J Virol*, 89(17), 8880–8896. <http://doi.org/10.1128/jvi.00354-15>
- Lahorgue, M., Regina, C., Marinowic, D., Kalil, F., Holmer, H., Comerlato, M., ... Costa, J. (2016). Microcephaly and Zika virus : a clinical and epidemiological analysis of the current outbreak. *Jornal de Pediatria*, 92(3), 230–240. <http://doi.org/10.1016/j.jped.2016.02.009>
- Lozach, P. Y., Burleigh, L., Staropoli, I., Navarro-Sanchez, E., Harriague, J., Virelizier, J. L., ... Amara, A. (2005). Dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing non-integrin (DC-SIGN)-mediated enhancement of dengue virus infection is independent of DC-SIGN internalization signals. *Journal of Biological Chemistry*, 280(25), 23698–23708. <http://doi.org/10.1074/jbc.M504337200>
- Malary, M., Abedi, G., Hamzehgardeshi, Z., Afshari, M., & Moosazadeh, M. (2016). The prevalence of herpes simplex virus type 1 and 2 infection in Iran: A meta-analysis, 14(10), 615–624.
- Mallea, G., Cortés, R., Avaria, M. de los Á., & Kleinstaub, K. (2014). Enfrentamiento de Macrocefalia en Niños. *Rev. Ped. Elec. (En Línea)*, 11(1), 41–53.
- Marrs, C., Olson, G., Saade, G., Hankins, G., Wen, T., Patel, J., & Weaver, S.

- (2016). Zika Virus and Pregnancy: A Review of the Literature and Clinical Considerations. *American Journal of Perinatology*, 77555.
<http://doi.org/10.1055/s-0036-1580089>
- Martí Herrero, M., & Cabrera López, J. C. (2008). Macro y micro-cefalia. Trastornos del crecimiento craneal. *Asociación Española de Pediatría*, 1–9.
- Navarro-Sanchez, E., Altmeyer, R., Amara, A., Schwartz, O., Fieschi, F., Virelizier, J. L., ... Despres, P. (2003). Dendritic-cell-specific ICAM3-grabbing non-integrin is essential for the productive infection of human dendritic cells by mosquito-cell-derived dengue viruses. *EMBO Rep*, 4(7), 723–728.
<http://doi.org/10.1038/sj.embor.embor866>
- Nixon, B., Macintyre, D. A., Mitchell, L. A., Gibbs, G. M., Bryan, O., & Aitken, R. J. (2005). Short title: *October*. <http://doi.org/10.1095/biolreprod.105.044644>
- Olson, C. K., Iwamoto, M., Perkins, K. M., Polen, K. N. D., Hageman, J., Meaney-Delman, D., ... Jamieson, D. J. (2016). Preventing Transmission of Zika Virus in Labor and Delivery Settings Through Implementation of Standard Precautions - United States, 2016. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 65(11), 290–2. <http://doi.org/10.15585/mmwr.mm6511e3>
- Oster, A. M., Brooks, J. T., Stryker, J. E., Kachur, R. E., Mead, P., Pesik, N. T., & Petersen, L. R. (2016). Interim Guidelines for Prevention of Sexual Transmission of Zika Virus — United States, 2016. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 65(5), 120–121.
<http://doi.org/10.15585/mmwr.mm6505e1>
- Pan American Health Organization. (2016). Epidemiological update. Neurological syndrome, congenital anomalies, and Zika virus infection. 17 January 2016. *World Health Organization*, 1–8.
- Petersen, E. E., Staples, J. E., Meaney-delman, D., Fischer, M., & Msp, S. R. E. (2016). Directrices provisionales para mujeres embarazadas durante un brote

- del virus del Zika — Estados Unidos , 2016, 65.
- Project, G. (2016). Update on Zika virus infection in pregnancy, 62(2), 106–107.
- Report, M. W., Martines, R. B., Bhatnagar, J., Keating, M. K., Silva-flannery, L., Gary, J., ... Zaki, S. (2016). Notes from the Field, 65(6), 2015–2016.
- Rojas, P. E. H. (2016). *Salus*, 20, 52–57.
- Rosman, A. N. P., Tarquinio, D. C., Miembros, E., Internacional, R. S., Ministerio, E., Grande, R., ... Henry, L. (2015). Quick guide Microcephaly. *Nature Publishing Group*, 127(11), 665–671. <http://doi.org/10.1038/ng1110-923>
- Saiz, J. C., Vázquez-Calvo, Á., Blázquez, A. B., Merino-Ramos, T., Escribano-Romero, E., & Martín-Acebes, M. A. (2016). Zika virus: The latest newcomer. *Frontiers in Microbiology*, 7(APR), 1–19. <http://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00496>
- Snair, J., Hermann, J., Brown, L., Wollek, S., Balogh, E., Maxfield, K., & Studies, L. (n.d.). No Title. <http://doi.org/10.17226/23404>
- Staples, J. (2016). Interim guidelines for the evaluation and testing of infants with possible congenital Zika virus infection—United States, 2016. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 65(3), 63–67. Retrieved from <http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6503e3.htm>
- States, M., Zika, T., Forest, Z., Polynesia, F., & Barr, G. (2015). *Epidemiologic a l A l e r t*, (May), 1–8.
- Tang, H., Hammack, C., Ogden, S. C., Wen, Z., Qian, X., Li, Y., ... Ming, G. L. (2016). Zika virus infects human cortical neural progenitors and attenuates their growth. *Cell Stem Cell*, 18(5), 587–590. <http://doi.org/10.1016/j.stem.2016.02.016>
- Toth, F. D., & Kisst, J. (1994). Antibody-dependent enhancement of HIV-1 infection in human term syncytiotrophoblast cells cultured in vitro, 389–394.

World Health Organization. (2014). Birth defects surveillance: a manual for programme managers, 126. Retrieved from <http://www.who.int/iris/handle/10665/110223>

Zachary A. Klase¹, Svetlana Khakhina¹, Adriano De Bernardi Schneider², Michael V Callahan³, Jill, & Glasspool-Malone^{4, 5}, and R. M. (2016). Zika Fetal Neuropathogenesis: Etiology of a Viral Syndrome. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 1–32. <http://doi.org/10.1101/050674>

Zelandia, N. (2016). Prevención de la transmisión sexual del virus de Zika, 2–5.