



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

1 de 2

Neiva, enero de 2020

Señores
CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN
UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
Ciudad

El (Los) suscrito(s):

William Reinel Mejia Salazar, identificado, con C.C. No. 12257787, autor(es) de la tesis y/o trabajo de grado titulado: Hallazgos neurológicos en niños con antecedente de infección perinatal por virus Zika en el Hospital Universitario de Neiva, Huila Colombia del 01 octubre 2016 hasta 30 septiembre de 2017 presentado y aprobado en el año 2019 como requisito para optar al título de ESPECIALISTA EN PEDIATRIA;

Autorizo (amos) al CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN de la Universidad Surcolombiana para que, con fines académicos, muestre al país y el exterior la producción intelectual de la Universidad Surcolombiana, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios puedan consultar el contenido de este trabajo de grado en los sitios web que administra la Universidad, en bases de datos, repositorio digital, catálogos y en otros sitios web, redes y sistemas de información nacionales e internacionales "open Access" y en las redes de información con las cuales tenga convenio la Institución.
- Permita la consulta, la reproducción y préstamo a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato Cd-Rom o digital desde internet, intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer, dentro de los términos establecidos en la Ley 23 de 1982, Ley 44 de 1993, Decisión Andina 351 de 1993, Decreto 460 de 1995 y demás normas generales sobre la materia.
- Continúo conservando los correspondientes derechos sin modificación o restricción alguna; puesto que, de acuerdo con la legislación colombiana aplicable, el presente es un acuerdo jurídico que en ningún caso conlleva la enajenación del derecho de autor y sus conexos.

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, "Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores", los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

Vigilada Mineducación



UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
GESTIÓN SERVICIOS BIBLIOTECARIOS



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

2 de 2

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma:

WR

Firma:

Vigilada Mineducación

TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO: Hallazgos Neurológicos en niños con antecedente de infección perinatal por virus Zika en el Hospital Universitario de Neiva, Huila Colombia del 01 octubre 2016 hasta 30 septiembre de 2017.

AUTOR O AUTORES:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Mejia Salazar	William Reinel

DIRECTOR Y CODIRECTOR TESIS:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Salgado	Doris Martha Cecilia

ASESOR (ES):

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Vega Vega	Martha Rocío
Ortiz Sabogal	Ángela María
Narváez	Carlos Fernando

PARA OPTAR AL TÍTULO DE: Especialista en Pediatría

FACULTAD: Salud

PROGRAMA O POSGRADO: Especialización en Pediatría

CIUDAD: Neiva **AÑO DE PRESENTACIÓN:** 2020 **NÚMERO DE PÁGINAS:** 115

TIPO DE ILUSTRACIONES (Marcar con una X):

Diagramas ___ Fotografías ___ Grabaciones en discos ___ Ilustraciones en general X
 Grabados ___ Láminas ___ Litografías ___ Mapas ___ Música impresa ___ Planos ___
 Retratos ___ Sin ilustraciones ___ Tablas o Cuadros X



DESCRIPCIÓN DE LA TESIS Y/O TRABAJOS DE GRADO

CÓDIGO	AP-BIB-FO-07	VERSIÓN	1	VIGENCIA	2014	PAGINA	2 de 3
--------	--------------	---------	---	----------	------	--------	--------

SOFTWARE requerido y/o especializado para la lectura del documento: N/A

MATERIAL ANEXO: N/A

PREMIO O DISTINCIÓN (En caso de ser LAUREADAS o Meritoria): N/A

PALABRAS CLAVES EN ESPAÑOL E INGLÉS:

Español

inglés

- | | |
|----------------------------------|--------------------------------|
| 1. Síndrome congénito virus zika | Congenital zika virus syndrome |
| 2. Arbovirus | Arbovirus |
| 3. Infección por virus zika | Zika virus infection |
| 4. Flavivirus | Flavivirus |
| 5. Desarrollo neurológico | Neurological development |

RESUMEN DEL CONTENIDO: (Máximo 250 palabras)

Tras su identificación en el bosque de ZIKA en Uganda en 1947, el virus del ZIKA, flavivirus transmitido por mosquitos migró hasta llegar a otras regiones del mundo, con fuertes evidencias de transmisión vertical durante los tres trimestres del embarazo. Un posible vínculo entre la infección materna del virus Zika y un síndrome congénito fue identificado en octubre de 2015 en Brasil. Se propuso determinar las alteraciones en el desarrollo neurológico post natal en los hijos de madres con ZIKA durante su embarazo, ocurrido en el periodo epidémico 2015-2016 en la ciudad de Neiva Huila Colombia. Se realizó un estudio descriptivo de 104 casos presentados entre el 01 de octubre de 2016 al 30 de septiembre de 2017. En los 104 casos incluidos, se observó presentación de CZS a lo largo de todo el embarazo; el 50% de la infección se presentó en el I trimestre, 37% en el II trimestre, 14% en III trimestre y se presentaron 2 lactantes con anomalías relacionadas con el síndrome congénito, cuyas madres cursaron con infección 4 semanas previas al parto. En el 38% de los niños se demostró CZS y de estos el 44% cursó con microcefalia, el 26% con RGD retardo global del desarrollo y alteraciones oculares y el 31% solo RGD, evidenciándose que este, puede ser el único hallazgo inicial en la infección congénita por el ZIKAV. El daño que ZIKAV causa en la población de niños afectados por compromiso congénito, se traduce en retardo en las 3 áreas psicométricas (cognitiva, lenguaje y motora); lo que se pudo evidenciar con la aplicación de la escala Bayley III completa, convirtiéndose en herramienta de gran utilidad para la evaluación de este tipo de pacientes en área endémicas, permitiendo

Vigilada mieducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional www.usco.edu.co, link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.



identificar compromisos tempranos y establecer planes de intervención encaminados a la prevención de daños futuros.

ABSTRACT: (Máximo 250 palabras)

After its identification in the ZIKA forest in Uganda in 1947, the ZIKA virus, mosquito-borne flavivirus migrated to other regions of the world, with strong evidence of vertical transmission during the three trimesters of pregnancy. A possible link between maternal Zika virus infection and a congenital syndrome was identified in October 2015 in Brazil. It was proposed to determine the alterations in post natal neurological development in the children of mothers with ZIKA during their pregnancy, which occurred in the 2015-2016 epidemic period in the city of Neiva Huila Colombia. A descriptive study of 104 cases presented between October 1, 2016 and September 30, 2017 was carried out. In the 104 cases included, presentation of CZS was observed throughout the entire pregnancy; 50% of the infection occurred in the I trimester, 37% in the II trimester, 14% in the III trimester and there were 2 infants with abnormalities related to congenital syndrome, whose mothers were infected with infection 4 weeks before delivery. In 38% of the children, CZS was demonstrated and of these 44% attended with microcephaly, 26% with RGD overall developmental delay and ocular alterations and 31% only RGD, evidencing that this may be the only initial finding in congenital ZIKAV infection. The damage that ZIKAV causes in the population of children affected by congenital compromise, translates into delay in the 3 psychometric areas (cognitive, language and motor); what could be evidenced with the application of the complete Bayley III scale, becoming a very useful tool for the evaluation of this type of patients in endemic areas, allowing to identify early commitments and establish intervention plans aimed at preventing future damage.

APROBACION DE LA TESIS

Nombre Presidente Jurado:

Firma:

Nombre Jurado: Dra. Juana María Quevedo

Firma:

Nombre Jurado: Dra. Sandra del Pila Perez

Firma:

Vigilada mieducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional www.usco.edu.co, link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.

HALLAZGOS NEUROLOGICOS EN NIÑOS CON ANTECEDENTE DE
INFECCION PERINATAL POR VIRUS ZIKA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO
DE NEIVA, HUILA COLOMBIA, DEL 01 OCTUBRE 2016 HASTA 30
SEPTIEMBRE DE 2017

WILLIAM REINEL MEJIA SALAZAR

UNIVERSIDAD SUROLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA
NEIVA, HUILA
2020

HALLAZGOS NEUROLOGICOS EN NIÑOS CON ANTECEDENTE DE
INFECCION PERINATAL POR VIRUS ZIKA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO
DE NEIVA, HUILA COLOMIBA, DEL 01 OCTUBRE 2016 HASTA 30
SEPTIEMBRE DE 2017

WILLIAM REINEL MEJIA SALAZAR

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Pediatra

Asesores:

DORIS MARTHA CECILIA SALGADO
Pediatra Bioeticista

MARTHA ROCIO VEGA VEGA
Pediatra Bioeticista

ANGELA MARIA ORTIZ SABOGAL
Neuróloga Pediatra

CARLOS FERNANDO NARVAEZ
Inmunólogo PhD,

UNIVERSIDAD SUROLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA
NEIVA, HUILA
2020

Nota de aceptación:

Excelente trabajo con gran
impacto clínico y social
para el Departamento del
Huila.

Juzef Luis

Firma del presidente del jurado

Juzef Luis

Firma del jurado

Sandra Puyó

Firma del jurado

Neiva, enero del 2020.

DEDICATORIA

A toda mi familia por el apoyo permanente.

William Reinel

AGRADECIMIENTOS

El autor expresa sus agradecimientos a:

Al personal médico y paramédico del servicio de Pediatría del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, quienes participaron en la captación oportuna de pacientes.

A los Doctores DORIS MARTHA CECILIA SALGADO, Pediatra Bioeticista, MARTHA ROCIO VEGA VEGA, Pediatra Bioeticista, ANGELA MARIA ORTIZ SABOGAL, Neuróloga Pediatra y CARLOS FERNANDO NARVAEZ, Inmunólogo PhD, por el apoyo permanente a la investigación.

A todos, los participantes Mil Gracias...

CONTENIDO

		pág.
1.	JUSTIFICACIÓN	21
2.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	22
2.1	PREGUNTA DE INVESTIGACION	22
3.	OBJETIVOS	23
3.1	OBJETIVO GENERAL	23
3.2	OBJETIVOS ESPECIFICOS	23
4	MARCO TEORICO	24
4.1	INTRODUCCION	24
4.2	HISTORIA EPIDEMICA DE LA INFECCION POR VIRUS ZIKA	25
4.3	DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LAS INFECCIONES POR EL VIRUS ZIKA	27
4.4	DATOS EPIDEMIOLOGICOS DE RELEVANCIA EN CARGA DE LA ENFERMEDAD	29
4.5	FACTORES FAVORABLES PARA LA EMERGENCIA DEL VIRUS ZIKA	30
4.6	FIEBRE ZIKA EN COLOMBIA	31
4.7	AGENTE ETIOLOGICO	37

	pág.
4.7.1	Descubrimiento 37
4.7.2	Taxonomía del virus 37
4.7.3	Estructura del virus 39
4.7.4	Organización genómica 41
4.7.4.1	Proteína E estructural y anticuerpos neutralizantes o protectores 42
4.7.4.2	Estructura de NS1 y su función 42
4.7.4.3	Estructura NS3 y sus inhibidores 43
4.7.4.4	Estructuras NS5 y blancos de drogas 43
4.7.5	Replicación viral 43
4.7.6	Ciclo de vida del virus ZIKA 45
4.8	VECTORES Y RESERVORIOS 46
4.9	TRANSMISIÓN DEL VIRUS ZIKA 49
4.9.1	Transmisión por vectores 49
4.9.2	Transmisión por no vector 49
4.9.2.1	Sexual 49
4.9.2.2	Transfusión 50
4.9.2.3	Materno fetal 50
4.9.2.4	Contacto con fluidos infectados del cuerpo 51
4.10	FISIOPATOLOGIA 52
4.10.1	Modelos in vitro e in vivo 52

	pág.	
4.10.2	Tropismo tisular y celular del virus zika	52
4.10.3	Inmunidad contra el zika virus	53
4.10.4	Mecanismos fisiopatológicos de la infección por flavivirus del sistema nervioso	54
4.10.5	Posibles mecanismos de microcefalia ligada al Zika	56
4.10.5.1	Microcefalia, crecimiento cerebral y desarrollo	56
4.10.5.2	Mecanismo celular y molecular de la microcefalia	58
4.10.5.3	Como ZIKAV entra a la célula	60
4.10.5.4	Como ZIKAV causa microcefalia	61
4.11	DIAGNOSTICO	65
4.12	MANIFESTACIONES CLINICAS	71
4.12.1	Incubación e inicio de las manifestaciones clínicas	72
4.12.2	Compromiso articular y de otros sistemas	73
4.12.3	Complicaciones de la infección por virus ZIKA	74
4.12.3.1	Complicaciones en fetos y neonatos	74
4.12.3.2	Complicaciones en niños mayores y adultos	76
4.13	TRATAMIENTO	77
4.13.1	Vacunas y medicamentos contra el virus Zika	77
4.13.1.1	Vacunas y antivirales	77
4.13.1.2	Vacunas de ADN	77
4.13.1.3	Vacunación contra la ZPIV	77

	pág.	
4.13.1.4	Vacuna de investigación atenuada en vivo	78
4.13.1.5	Vacuna de ARNm de investigación	78
4.13.1.6	El candidato de AGS-v (vacuna de investigación)	78
4.13.2	Medicamentos	78
5.	METODOLOGIA Y DISEÑO DE INVESTIGACION	80
5.1	CRITERIOS DE INGRESO	80
5.1.1	Caso sospechoso	80
5.1.2	Caso confirmado	81
5.2	APLICACIÓN DE ESCALA BAYLEY III	81
5.3	ENTIDADES PARTICIPANTES Y TIPO DE PARTICIPACIÓN	82
6.	RESULTADOS	83
6.1	DIAGRAMA DE FLUJO DE PARTICIPANTES	84
6.2	HISTORIA GESTACIONAL	84
6.3	HALLAZGOS NEUROLÓGICOS	87
6.4	HALLAZGOS IMAGENOLÓGICOS	88
6.5	HALLAZGOS OFTALMOLÓGICOS	89
6.6	ESCALA BAYLEY III	89

	pág.
7. CONSIDERACIONES ETICAS	93
8. DISCUSION	95
9. CONCLUSIONES	98
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	99
ANEXOS	105

LISTA DE FIGURAS

	pág.	
Figura 1	Cronología de la infección por el virus Zika	26
Figura 2	Relaciones filogenéticas entre 73 virus del género Flavivirus (A) y entre 29 aislamientos de ZIKV (B)	39
Figura 3	Organización del genoma del virus del Zika (ZIKV) y las proteínas procesadas	41
Figura 4	Enfoque sindrómico para el diagnóstico de enfermedades febriles	65
Figura 5	Tiempo de enfermedad y su relación para la determinación del ARN del ZIKV por RT-PCR en suero, orina y de IgM en suero mediante ELISA	69
Figura 6	Algoritmo para diagnóstico diferencial de zika, dengue y chikungunya	70
Figura 7	Algoritmo para el diagnóstico serológico de zika, cuya interpretación debe ser contextualizada	71
Figura 8	Ilustración de cinco vías potencialmente implicadas en la replicación de ZikV y su inhibición por agentes farmacológicos (ácido micofenólico, Niclosamida, PHA-690509, Emricasan y Bortezomib) con actividad anti-Zikv	79

LISTA DE IMAGENES

		pág.
Imagen 1	Brotos de virus del Zika de 2007	27
Imagen 2	Distribución de casos de virus Zika en Colombia a semana epidemiológica 51 de 2015	34
Imagen 3	Estructura de ZikaV	40
Imagen 4	Ciclo de replicación de flavivirus	44
Imagen 5	Ciclo de transmisión Selvático / enzoótico y urbano de ZIKV	46
Imagen 6	Tropismo de tejidos y células de ZIKV	53
Imagen 7	Algunos posibles escenarios de cómo los Flavivirus pueden llegar al SNC	56
Imagen 8	Corteza humana	63
Imagen 9	Asociación entre la infección por ZIKV y el desarrollo de la microcefalia	64
Imagen 10	Síntomas comunes a las infecciones por flavivirus	72

LISTA DE GRAFICAS

	pág.
Grafica 1 Países y territorios que informaron la circulación del virus del Zika hasta marzo de 2017 Categorías según la clasificación de la OMS	28
Grafica 2 Distribución de casos notificados de enfermedad por virus Zika por semanas epidemiológicas, a semana epidemiológica 51 de 2015	31
Grafica 3 Distribución de casos sospechosos de enfermedad por virus Zika por grupos de edad y sexo. Colombia a semana epidemiológica 51 de 2015	35
Grafica 4 Tiempo de enfermedad y su relación para la determinación del ARN del ZIKV mediante RT-PCR en tiempo real en muestra de suero	68

LISTA DE TABLAS

		pág.
Tabla 1	Comparación de los brotes de virus del Zika en Yap, Polinesia Francesa y Brasil	29
Tabla 2	Distribución de casos confirmados y sospechosos por virus zika según entidad territorial de procedencia, Colombia a semana epidemiológica 51 de 2015	33
Tabla 3	Distribución de casos notificados en gestantes por entidad territorial de procedencia y resultado de laboratorio, Colombia a semana epidemiológica 51 de 2015	36
Tabla 4	Mosquitos en los que se ha detectado el virus del Zika	47
Tabla 5	Genes alterados por el virus del Zika y la microcefalia	59
Tabla 6	Compara la severidad de los síntomas: ZikV a DENV y CHKV	73
Tabla 7	Trimestre de infección materna por Virus Zika de 104 madres	85
Tabla 8	Antecedentes gestacionales de 39 niños con síndrome congénito por Virus Zika	86
Tabla 9	Antecedentes de infección materna por Virus Zika de 65 pacientes con NDN (Neurodesarrollo Normal)	87
Tabla 10	Principales hallazgos neurológicos en 39 niños con síndrome congénito por Virus Zika (Seguimiento > 18 meses de edad)	88
Tabla 11	Principales hallazgos oftalmológicos en 25 niños con síndrome congénito por Virus Zika	89
Tabla 12	Neurodesarrollo (Bayley III) en 77 niños sin síndrome congénito hijos de madre con Zika durante el embarazo	90

	pág.
Tabla 13 Neurodesarrollo (Bayley III) en 17 niños con microcefalia hijos de madre con zika durante el embarazo	91
Tabla 14 Neurodesarrollo (Bayley III) en 10 niños con síndrome congénito (Retardo Global en el Neurodesarrollo y alteraciones oculares) sin microcefalia hijos de madre con zika durante el embarazo	92

LISTA DE ANEXOS

	pág.
Anexo A Acta de aprobación	106
Anexo B Consentimiento informado	108
Anexo C Instrumento	112

RESUMEN

Introducción: Tras su identificación en el bosque de ZIKA en Uganda en 1947, el virus del ZIKA, flavivirus transmitido por mosquitos migró hasta llegar a otras regiones del mundo; presente en la mayoría de los países de América del Norte, el Caribe y América Latina, con fuertes evidencias de transmisión vertical durante los tres trimestres del embarazo. Un posible vínculo entre la infección materna del virus Zika y un síndrome congénito fue identificado en octubre de 2015 en Brasil, cuando los neurólogos y los médicos del estado de Pernambuco observaron un aumento en los casos de microcefalia.

Objetivos Determinar las alteraciones en el desarrollo neurológico post natal en los hijos de madres con ZIKA durante su embarazo, ocurrido en el periodo epidémico 2015-2016 en la ciudad de Neiva Huila Colombia.

Metodología: Se realizó un estudio descriptivo de 104 casos presentados entre el 01 de octubre de 2016 al 30 de septiembre de 2017. Un equipo médico multidisciplinario, incluido un oftalmólogo pediatra, un oftalmólogo general, pediatras y neuróloga pediatra, evaluaron de forma integral a los niños, productos de madres que presentaron infección por virus ZIKA durante el embarazo, además de aplicárseles la escala Bayley III, para determinar la presencia de compromiso en el neurodesarrollo, en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva Huila Colombia.

Resultados: En los 104 casos incluidos, se observó presentación de CZS a lo largo de todo el embarazo; el 50% de la infección se presentó en el I trimestre, 37% en el II trimestre, 14% en III trimestre y se presentaron 2 lactantes con anomalías relacionadas con el síndrome congénito, cuyas madres cursaron con infección 4 semanas previas al parto. El rash maculopapular fue la principal manifestación clínica en las madres de este grupo de pacientes, presentándose en el 90% de ellas.

En el 38% de los niños se demostró CZS y de estos el 44% cursó con microcefalia, el 26% con RGD retardo global del desarrollo y alteraciones oculares y el 31% solo RGD, evidenciándose que este, puede ser el único hallazgo inicial en la infección congénita por el ZIKAV. El 24% de los pacientes evaluados presento anomalías oculares. Los lactantes de 19 y 25 meses, con CZS presentan alteraciones del comportamiento, del tono, de los reflejos músculo esquelético, respuestas primitivas persistentes y la presencia de síndrome convulsivo. Los principales hallazgos en las imágenes de sistema nervioso central son ventriculomegalia, lisencefalia, calcificaciones cerebrales, adelgazamiento marcado del cuerpo calloso, escaso

parénquima cerebral, hipoplasia cerebelar y del tronco encefálico, alteración en la surcación cerebral (paquigiria), trastorno migratorio cortical, microcefalia, escasa mielinización.

Conclusiones: El daño que ZIKAV causa en la población de niños afectados por compromiso congénito, se traduce en retardo en las 3 áreas psicométricas (cognitiva, lenguaje y motora); lo que se pudo evidenciar con la aplicación de la escala Bayley III completa, convirtiéndose en herramienta de gran utilidad para la evaluación de este tipo de pacientes en área endémicas, permitiendo identificar compromisos tempranos y establecer planes de intervención encaminados a la prevención de daños futuros. Las anomalías oculares pueden ser el único hallazgo inicial en la infección congénita por el virus del ZIKA y ocurren con infección en cualquier trimestre del embarazo, lo que demanda la evaluación oftalmológica a todos los niños expuestos por la infección materna.

Palabras claves. Síndrome congénito Virus Zika, Arbovirus, infección por virus zika, flavivirus.

SUMMARY

Introduction: After identification in the ZIKA forest in Uganda in 1947, the ZIKA virus, mosquito-borne flavivirus migrated to other regions of the world; present in most of the countries of North America, the Caribbean and Latin America, with strong evidence of vertical transmission during the three trimesters of pregnancy. A possible link between maternal Zika virus infection and a congenital syndrome was identified in October 2015 in Brazil, when neurologists and doctors in the state of Pernambuco observed an increase in cases of microcephaly.

Objectives To determine the alterations in the post natal neurological development in the children of mothers with ZIKA during their pregnancy, which occurred in the 2015-2016 epidemic period in the city of Neiva Huila Colombia.

Methodology: A descriptive study of 104 cases presented between October 1, 2016 and September 30, 2017 was conducted. A multidisciplinary medical team, including a pediatric ophthalmologist, a general ophthalmologist, pediatricians and pediatric neurologist, comprehensively assessed the children, products of mothers who had ZIKA virus infection during pregnancy, in addition to applying the Bayley III scale, to determine the presence of compromise in neurodevelopment, at the Hernando Moncaleano Perdomo University Hospital in the city of Neiva Huila Colombia.

Results: In the 104 cases included, presentation of CZS was observed throughout the entire pregnancy; 50% of the infection occurred in the I trimester, 37% in the II trimester, 14% in the III trimester and 2 infants with abnormalities related to the congenital syndrome, whose mothers were infected with infection 4 weeks prior to delivery. Maculopapular rash was the main clinical manifestation in the mothers of this group of patients, occurring in 90% of them.

In 38% of the children, CZS was demonstrated and of these 44% attended with microcephaly, 26% with RGD overall developmental delay and ocular alterations and 31% only RGD, evidencing that this may be the only initial finding in congenital ZIKAV infection. 24% of the patients evaluated had ocular abnormalities. Infants aged 19 and 25 months, with CZS, show alterations in behavior, tone, skeletal muscle reflexes, persistent primitive responses and the presence of seizure syndrome. The main findings in the images of the central nervous system are ventriculomegaly, lissencephaly, cerebral calcifications, marked thinning of the corpus callosum, poor cerebral parenchyma, cerebellar and brainstem hypoplasia, alteration in the cerebral furrow (pachygyria), cortical migratory disorder, microcephaly, poor myelination.

Conclusions: The damage that ZIKAV causes in the population of children affected by congenital compromise, translates into delay in the 3 psychometric areas (cognitive, language and motor); what could be evidenced with the application of the complete Bayley III scale, becoming a very useful tool for the evaluation of this type of patients in endemic areas, allowing to identify early commitments and establish intervention plans aimed at preventing future damage. Ocular abnormalities may be the only initial finding in congenital ZIKA virus infection and occur with infection in any trimester of pregnancy, which requires ophthalmologic evaluation to all children exposed by maternal infection.

Key words. Congenital syndrome Zika virus, Arbovirus, Zika virus infection flavivirus

1. JUSTIFICACIÓN

La aparición de nuevos arbovirus en nuestro territorio con potencialidad neurotrópica, hace necesario realizar un estricto seguimiento de las manifestaciones neurológicas en la región con el fin de caracterizarlas y hacer la intervención médica oportuna, con vigilancia y acompañamiento a embarazadas frente a la presencia de microcefalia demostrada a la fecha, en hijos de madres afectadas por zika durante el embarazo.

Este trabajo pretende hacer la caracterización de casos pediátricos atendidos con infección por Virus Zika durante el embarazo y su asociación con manifestaciones neurológicas en el hospital universitario de Neiva, los datos obtenidos pueden ser de utilidad en salud pública para consolidar estrategias de seguimiento a los niños dados el impacto que la enfermedad tiene en ellos.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Desde comienzos del año 2007 al 28 de enero de 2016, la circulación del virus Zika se ha confirmado en 8 países e islas del Pacífico, 25 países y territorios de las Américas, en Cabo Verde (África) e indirectamente confirmada en 6 países asiáticos. En Colombia se describe desde octubre 2015. ⁽¹⁾

Durante brotes de la enfermedad por el virus de Zika en 2013 en la Polinesia Francesa y 2015 en el Brasil, se notificaron potenciales complicaciones neurológicas y autoinmunes de la enfermedad del virus Zika. En la polinesia se refiere la presencia 20 veces más frecuente el Guillain-Barré durante el brote de zika; recientemente en Brasil, observaron también un aumento del síndrome de Guillain-Barré asociado a la infección por virus Zika, así como del número de nacimientos de niños con microcefalia. ^(2, 3)

A la fecha se atribuye asociación entre manifestaciones neurológicas y zika; en Colombia durante la epidemia de los años 2015-2016 se reportaron 586 casos de microcefalia ⁽⁴⁾; de igual manera, para otras infecciones virales como dengue se conoce claramente el tropismo neurológico y su potencial capacidad de producir encefalitis, en chikunguya también se tiene claro el severo poder neuropático en el recién nacido generando encefalitis con lesiones secuelas definitivas.

Se hace necesario realizar un estricto seguimiento de las manifestaciones neurológicas asociadas o acompañantes de las enfermedades virales por arbovirus (dengue, zika, chikungunya) en nuestro país con el fin de conocerlas y caracterizarlas lo que permitirá a futuro hacer intervención médica oportuna, así como poder hacer vigilancia y acompañamiento a potenciales pacientes en riesgo, caso de embarazadas que hacen infección por zika e hijos de madres afectadas por zika, chikunguya y dengue durante el embarazo. ⁽⁵⁾

2.1 PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Existen alteraciones en el desarrollo neurológico post natal en los hijos de madres con ZIKA durante su embarazo, ocurrido durante el periodo epidémico 2015-2016 en la ciudad de Neiva?

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar las alteraciones en el desarrollo neurológico post natal en hijos de madres con ZIKA durante su embarazo, ocurrido en el periodo epidémico 2015-2016 en la ciudad de Neiva Huila Colombia.

3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

Caracterizar los pacientes, según distribución de edad, género y procedencia.

Conocer el comportamiento clínico de la infección en las madres, inicio de seguimiento y tiempo de diagnóstico.

Determinar el compromiso en el neurodesarrollo en los niños con antecedente materno de infección con virus Zika mediante la aplicación de la escala bayley III.

Caracterizar las manifestaciones oculares de los niños con antecedente materno de infección con virus Zika.

Describir otras alteraciones generales presentes en los niños con antecedente materno de infección con virus Zika.

Determinar las manifestaciones neurológicas más frecuentes en pacientes pediátricos con antecedente de infección durante la gestación con ZIKAV atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

4. MARCO TEORICO

4.1 INTRODUCCION

Las patógenos infecciosos emergentes y reemergentes aparecen de forma recurrente. Estos patógenos pueden dirigirse a seres humanos con enfermedades discapacitantes graves y, finalmente, seguir siendo una fuente principal de morbilidad y mortalidad. Su aparición depende de diversos factores, especialmente factores socioeconómicos, medio ambientales, ecológicos, etc. En la actualidad las enfermedades infecciosas emergentes están dominadas por zoonosis (60,3%). Recientemente, la rápida propagación del virus del Zika (ZIKV) a través de las Américas, incluida la asociación de la infección con microcefalia y el síndrome de Guillain-Barre, ha llevado este virus previamente ignorado, a que la OMS imparta nuevas directrices a nivel global para su vigilancia ⁽⁶⁾.

Se han notificado brotes de ZIKV en zonas de África, el sudeste asiático y las islas del Pacífico. La actualización epidemiológica de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) informó que hubo un aumento en la microcefalia congénita y otros síntomas del sistema nervioso central en las regiones con infección activa por ZIKV ⁽⁷⁾.

Un posible vínculo entre la infección materna del virus Zika y un síndrome congénito fue identificado en octubre de 2015 en Brasil, cuando los neurólogos y los médicos del estado de Pernambuco observaron un aumento en los casos de microcefalia. El Ministerio de Salud de Brasil declaró una emergencia sanitaria nacional en noviembre de 2015. En febrero de 2016, esta epidemia de microcefalia fue declarada una emergencia de salud pública de interés internacional por la OMS.

La asociación temporal entre el brote del virus Zika y las malformaciones congénitas graves del SNC también se informó en un análisis retrospectivo realizado en Polinesia Francesa. En comparación con las personas no infectadas, la proporción de riesgo de desarrollar anomalías cerebrales fue de aproximadamente 50 en Polinesia Francesa y Recife, Brasil. El análisis del virus Zika y las epidemias de microcefalia en estos países y en los viajeros que regresan a Estados Unidos sugirieron que el mayor riesgo de Anomalías cerebrales fetales fue durante el primer trimestre.

ZIKV es un flavivirus transmitido por mosquitos perteneciente a la familia Flaviviridae. Consiste en ARN de sentido positivo de cadena sencilla. El genoma tiene una longitud de 10.794 nucleótidos con 2 regiones no codificantes flanqueantes (5' y 3' NCR) y un solo marco de lectura abierto largo que codifica una poliproteína: 50-CprM-E-NS1-NS2A-NS2B-NS3-NS4A-NS4B-NS5-3', que se divide en cápside (C), precursor de membrana (prM), envoltura (E) y siete proteínas no estructurales (NS)

Muchos miembros del género Flavivirus son los agentes de importantes enfermedades en los seres humanos, el ganado y la vida silvestre ⁽⁷⁾. Estos virus se mantienen a menudo en ciclos complejos que implican a vertebrados tales como mamíferos, aves, cerdos y vectores que se alimentan de sangre. Se sabe que ZIKV se transmite a los seres humanos por mosquitos infectados, de especies de *Aedes* (*A. aegypti*, *A. albopictus*, *A. furcifer*, *A. taylori*, *A. luteocephalus* y *A. africanus*) al igual que el dengue y chikungunya. ^(8,9)

El mosquito *Aedes*, inyecta el virus en la piel humana, seguido por la infección de células permisivas. Aparte de la transmisión de mosquito a humano, las infecciones de ZIKV se han documentado a través de la transmisión intrauterina que resulta en la infección congénita. La transmisión de una madre virémica a su recién nacido se documentó durante el brote de 2013 en Polinesia francesa ⁽¹⁰⁾. Durante el brote de Tahití en 2013 se informó de que puede transmitirse a través del contacto sexual de un individuo infectado ^(11,12).

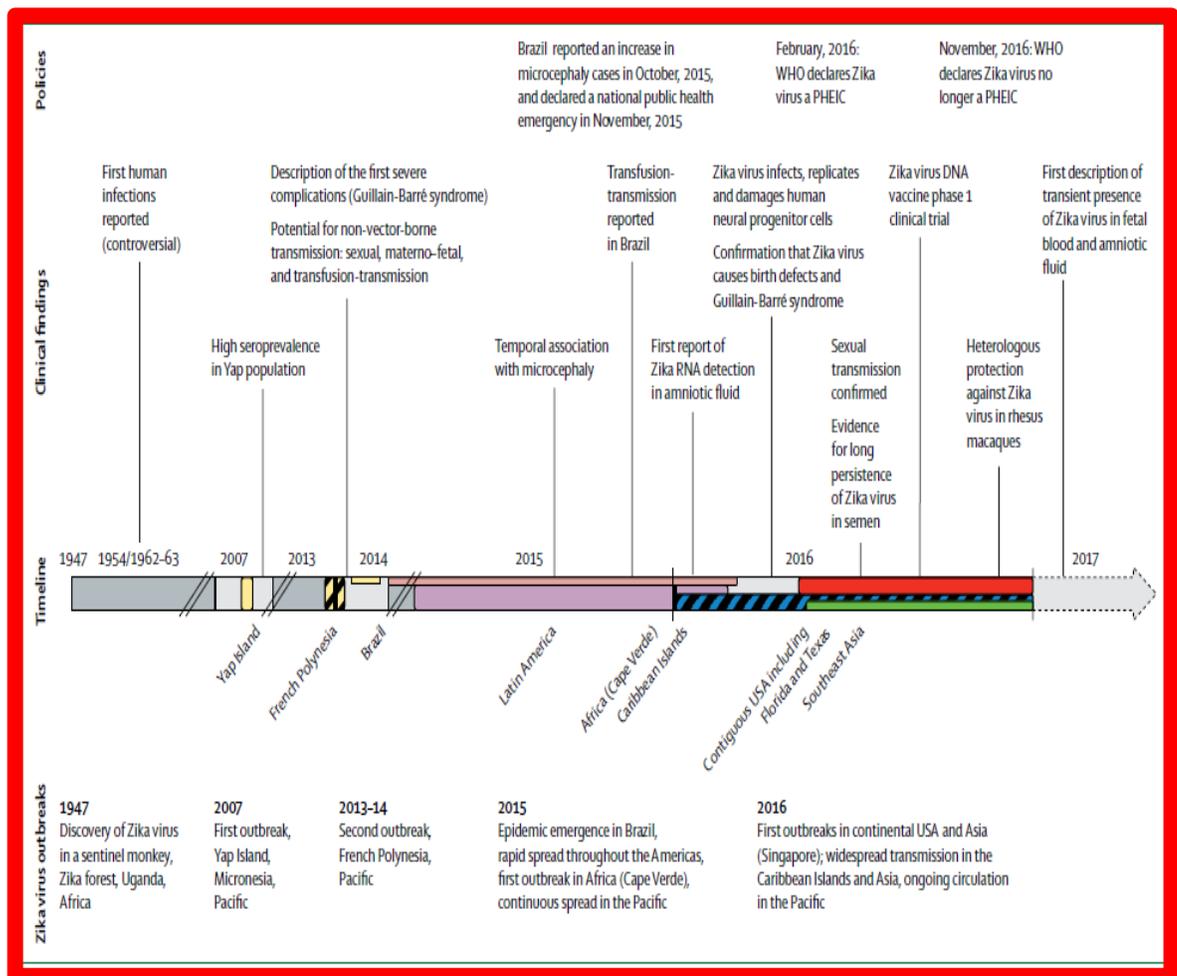
En la actualidad se cuenta con una herramienta que permite evaluar el compromiso neurológico, (escala Bayley III de desarrollo infantil), que valora globalmente las áreas evolutivas más importantes (Cognitiva, lenguaje y motora), permitiendo determinar de forma simple y precisa el nivel de desarrollo de cada niño, así como identificar tempranamente retrasos en el desarrollo y obtener información válida para planificar la intervención en cada niño en particular.

4.2 HISTORIA EPIDEMICA DE LA INFECCION POR VIRUS ZIKA

“El virus Zika, fue aislado por primera vez en 1947 de un mono centinela en el bosque Zika, en Uganda, en el este de África. Estudios epidemiológicos posteriores sugirieron que el virus Zika tenía una amplia distribución geográfica en el África subsahariana y el sudeste asiático. La primera infección humana se informó en 1954 en Nigeria, pero la identificación de este virus fue posteriormente cuestionada. La primera infección humana confirmada se informó en Uganda en 1962-63. Aunque se sabe que infecta a las personas, la infección por el virus Zika rara vez se investigó

y podría haberse diagnosticado erróneamente como infección por el virus del dengue basándose en la presentación clínica y la reactividad cruzada serológica con virus estrechamente relacionados. Por lo tanto, la transmisión silenciosa en ausencia de enfermedad grave y brotes grandes permitió que la infección por el virus Zika pasara desapercibida mientras se propagaba por África y Asia, con menos de 20 infecciones humanas confirmadas en 60 años. El brote de la Isla Yap de 2007 marcó el comienzo de una nueva Capítulo de la historia del virus Zika” (13) (figura 1).

Figura 1. Cronología de la infección por el virus Zika.



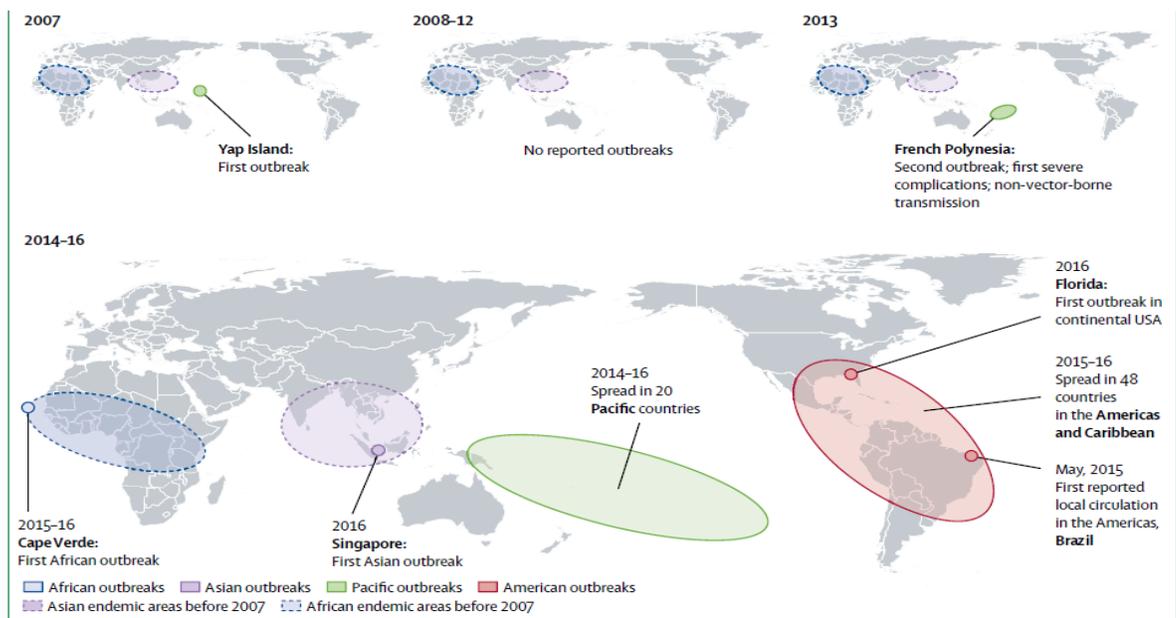
Fuente: Baud D, Gubler DJ, Schaub B, Lanteri MC, Musso D. Review An update on Zika virus infection. Lancet [Internet]. 2017; 6736(17)).

4.3 DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LAS INFECCIONES POR EL VIRUS ZIKA

En 2007, el primer brote conocido de virus Zika se produjo en la isla de Yap, en el Pacífico occidental. ⁽¹⁴⁾ 6 años después, una epidemia mayor ocurrió en la Polinesia Francesa, en el Pacífico Sur, seguida de focos más pequeños en otras islas del Pacífico. El virus fue introducido en Brasil entre 2013 y 2015, muy probablemente del Pacífico, y causó una gran epidemia que alcanzó su punto máximo en noviembre de 2015, extendiéndose luego rápidamente por Brasil y las Américas, mientras continuaba circulando en las islas del Pacífico en 2016-17 ⁽¹⁵⁾.

En Brasil, la mayoría de los casos de virus Zika han sido reportados en los estados del norte y en la región sureste (Río de Janeiro). ^(16,17) En enero de 2017, casi todos los países latinoamericanos y caribeños han reportado la circulación activa del virus Zika. ⁽¹⁸⁾ Aunque se ha documentado la circulación en África en los últimos 60 años y en Asia en los últimos 50 años, la conciencia de la circulación del virus Zika y el potencial de resultados graves de la enfermedad se reveló sólo después de los brotes polinesios y brasileños franceses.

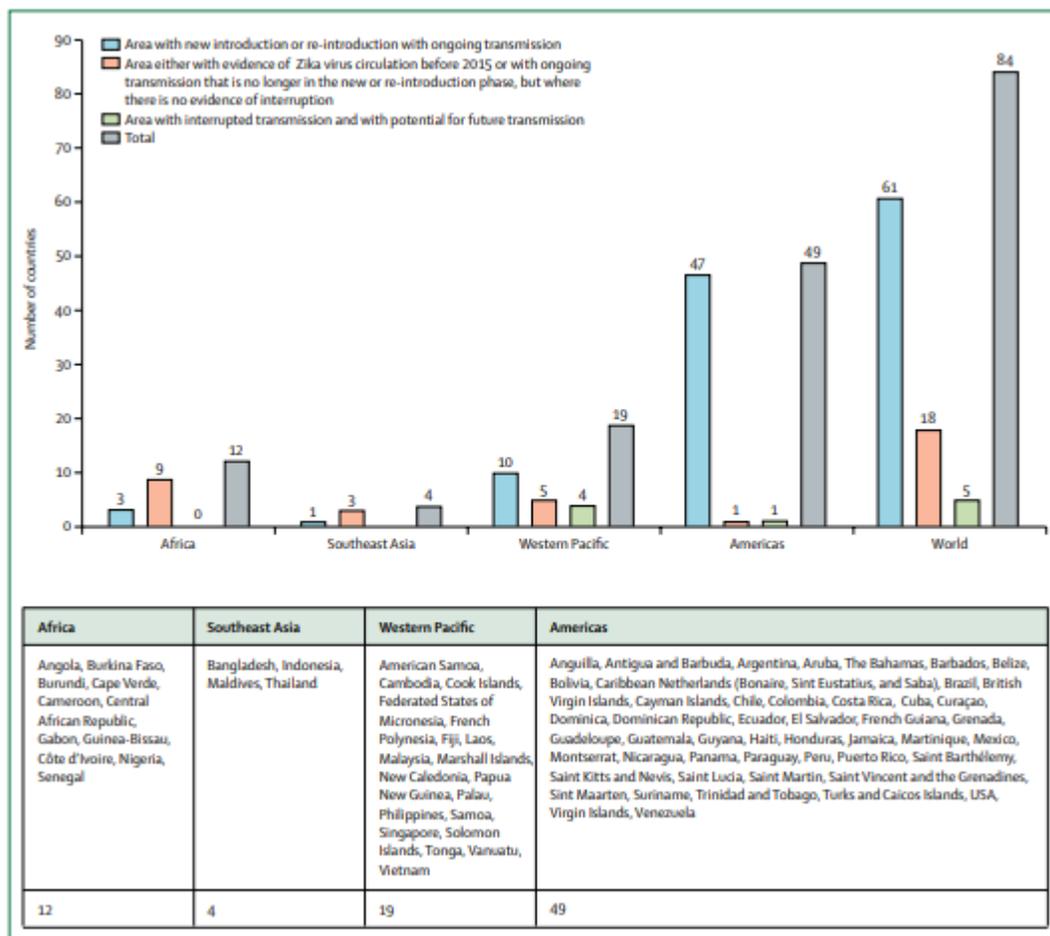
Imagen 1. Brotes de virus del Zika de 2007.



Fuente: Baud D, Gubler DJ, Schaub B, Lanteri MC, Musso D. Review An update on Zika virus infection. Lancet [Internet]. 2017; 6736(17)).

Las técnicas de diagnóstico y los sistemas de vigilancia mejorados permitieron la investigación y la notificación de casos autóctonos, y se notificó nueva circulación en el sudeste de Asia y África. ^(15,19). En 2016, el virus Zika surgió en los Estados Unidos continentales, causando un pequeño brote en la Florida y casos autóctonos en Texas. La imagen 1 y grafica 1, muestran la distribución geográfica y la aparición del virus Zika, y la tabla 1 detalla los brotes clave.

Grafica 1. Países y territorios que informaron la circulación del virus del Zika hasta marzo de 2017 Categorías según la clasificación de la OMS.



Fuente: Baud D, Gubler DJ, Schaub B, Lanteri MC, Musso D. Review An update on Zika virus infection. Lancet [Internet]. 2017; 6736(17)).

Las cepas de virus que emergieron en el Pacífico, las Américas, África (Cabo Verde) y el sudeste de Asia (Singapur) eran todas del linaje asiático. Los estudios

filogenéticos sugieren que el virus Zika probablemente fue importado a Brasil desde el Pacífico y a Cabo Verde desde Brasil. El brote en Singapur fue causado por una cepa estrechamente relacionada con la cepa que había circulado previamente en Asia antes de 2007, y no fue el resultado de una nueva introducción del Pacífico o las Américas. ⁽²⁰⁾.

Tabla 1. Comparación de los brotes de virus del Zika en Yap, Polinesia Francesa y Brasil.

	Yap Island (Pacific) ²	French Polynesia (Pacific) ³	Brazil (Americas) as of May, 2017 ^{4,5}
Population	7500	270 000	206 000 000
Confirmed cases	49	340 ⁶	697
Estimated infections (% of population)	5005 (75%)	30 000 (11.5%)	220 213 (0.1%)
New epidemiological findings	First reported outbreak; first detection of Zika virus outside Asia and Africa	Non-vector-borne transmission possible (materno-fetal, sexual, transfusion)	First detection in the Americas; microcephaly association
Clinical findings	Rash, fever, arthralgia, and conjunctivitis	GBS; CNS malformation	GBS; CNS malformation
CNS malformation cases ⁷	0	17 ⁸	2653
Main challenges	Identification of Zika virus	High incidence of GBS	Laboratory capacities to confirm cases; high incidence of microcephaly

GBS=Guillain-Barré syndrome. ⁷Number of microcephaly or CNS malformation cases suggestive of congenital Zika virus infection or potentially associated with viral infection.

Fuente: Baud D, Gubler DJ, Schaub B, Lanteri MC, Musso D. Review An update on Zika virus infection. Lancet [Internet]. 2017; 6736(17)).

4.4 DATOS EPIDEMIOLOGICOS DE RELEVANCIA EN CARGA DE LA ENFERMEDAD

ZIKA es el primer flavivirus asociado con defectos congénitos incluyendo microcefalia y otras anomalías significativas del nacimiento y representa una amenaza potencial global en salud pública.

La mitad de la población mundial vive en zonas tropicales y subtropicales donde los mosquitos *Aedes* son endémicos y esto hace que ZIKV juegue un papel importante en la aparición de epidemias de esta infección. ⁽²¹⁾

4.5 FACTORES FAVORABLES PARA LA EMERGENCIA DEL VIRUS ZIKA

Como el virus Zika ha circulado durante varias décadas con transmisión esporádica o silenciosa a seres humanos y no se han reportado epidemias, fue sorprendente cuando de repente surgió como un importante problema de salud pública. Aunque el potencial epidémico del virus ha cambiado, permitiendo la transmisión epidémica, no está claro si la virulencia ha cambiado.

“Debido a la estrecha relación genética y epidemiológica entre el virus del dengue y el virus Zika, los mismos factores demográficos, sociales y tecnológicos que impulsaron la aparición y propagación del virus pandémico del dengue probablemente también fueron un factor en la aparición y propagación del virus Zika”. ⁽²²⁾

“El crecimiento económico de los países en desarrollo tropicales fue el principal motor de un crecimiento urbano sin precedentes y no planificado, que proporcionó las condiciones ecológicas ideales para el aumento de las poblaciones de mosquitos *Aedes* que vivían en contacto íntimo con poblaciones humanas atestadas. ⁽²²⁾ Esto, combinado con el control ineficaz de los mosquitos y el transporte moderno, el mecanismo ideal para transportar los mosquitos y los virus en todo el mundo. Al igual que con el virus del dengue, el aumento de la transmisión resultante aumentó la probabilidad de cambio genético en el virus Zika y, por lo tanto, condujo a la aparición de virus con mayor potencial epidémico y virulencia. Por lo tanto, la globalización facilitó la extensión geográfica de estas nuevas cepas virales”. ⁽²²⁾

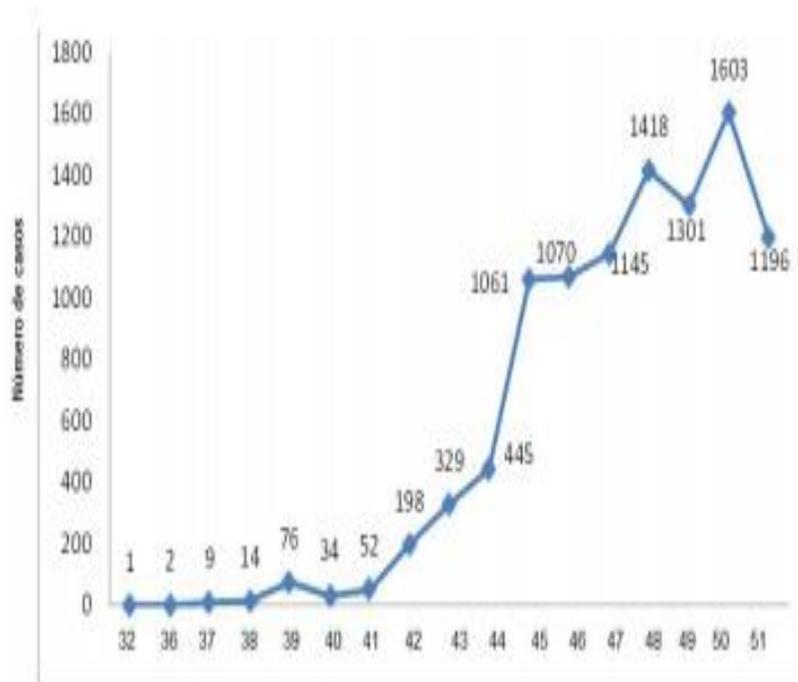
Dos hipótesis pueden explicar la aparición del virus Zika y el cambio en la epidemiología de la enfermedad. El cambio genético podría haber resultado en la aparición de una cepa de virus con mayor potencial epidémico y virulencia, causando epidemias con una enfermedad más severa. ^(23, 24) Esta teoría debería ser confirmada por secuenciación completa de cepas de virus y estudios genéticos inversos. Otra hipótesis podría ser la insuficiencia del poder estadístico previo para detectar eventos raros antes de 2013. Así, la mayor incidencia de infecciones durante las epidemias en la Polinesia Francesa y las Américas permitió que se reconocieran síndromes clínicos raros, incluyendo la microcefalia y el síndrome de Guillain-Barré Asociado con la infección por Zika.

4.6 FIEBRE ZIKA EN COLOMBIA

De acuerdo al INS y el Ministerio de Salud, en Colombia no se había detectado casos hasta octubre de 2015. A partir de la notificación de 9 casos en la primera quincena del mes le siguieron nuevos casos en bolívar (98 casos), 13 en Cartagena y 85 en Turbaco. ⁽²⁵⁾

Después de esto la notificación de nuevos casos fue exponencial como puede verse en la Gráfica tomada del boletín Epidemiológico Semanal del INS de Colombia. (Gráfica 2).

Gráfica 2. Distribución de casos notificados de enfermedad por virus Zika por semanas epidemiológicas, a semana epidemiológica 51 de 2015.



Fuente: Infecciones por virus zika en Colombia – 2015. Carlos Jaramillo Tobón. Instituto de Virología y Enfermedades Infecciosas, Bogotá, Colombia.

Para la semana epidemiológica 46 de 2015 (15 al 21 de noviembre) ya habían sido notificados y confirmados por laboratorio un total 578 casos, distribuidos en 26 de

los 36 departamentos del país y 2.635 casos sospechosos en 27/36 departamentos, en todo el país. ⁽²⁵⁾.

En la semana epidemiológica 48 (29 de noviembre al 05 de diciembre) ya eran 615 casos confirmados como positivos por el INS, distribuidos en 26 de las 36 entidades territoriales. Los notificados llegaron a 5063 y procedían de 33/36 (91.7%) territorios.

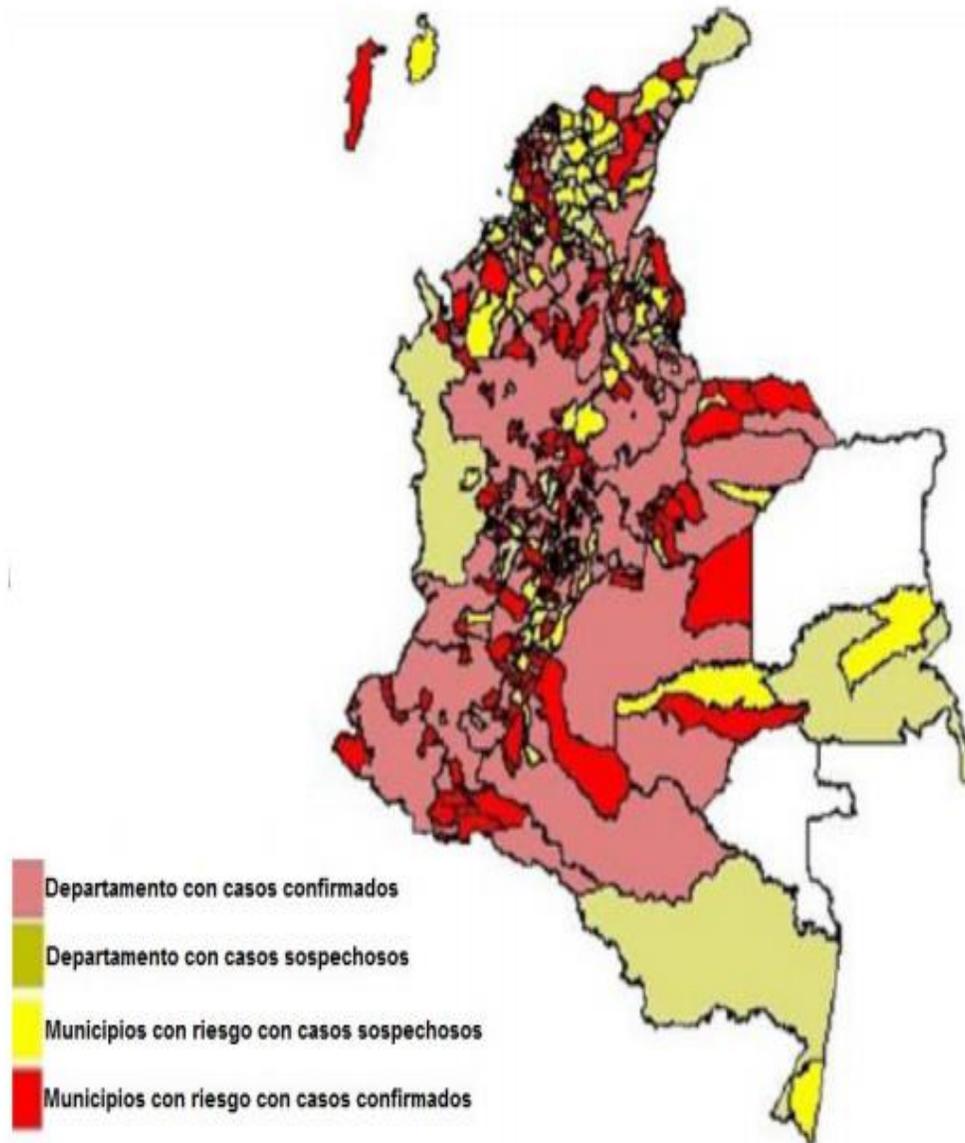
Una semana más tarde los casos confirmados eran 676. Y los notificados 6.840; venían de 34/36 (94.4 %) territorios. Hasta la semana epidemiológica 51 (diciembre 20-26, 2015), hubo un total de 736 casos confirmados en el INS y se había notificado 9.280 casos sospechosos. Procedían de los mismos sitios ⁽²⁵⁾ (Tabla 2 e Imagen 2).

Tabla 2. Distribución de casos confirmados y sospechosos por virus zika según entidad territorial de procedencia, Colombia a semana epidemiológica 51 de 2015.

DEPARTAMENTO DE PROCEDENCIA	CASOS CONF. LABORATORIO	% CONF. LA- BORATORIO	CASOS SOS- PECHOSOS	% SOSPE- CHOSOS	TOTAL
Cundinamarca	30	4.08	1548	16.68	1578
Cartagena	52	7.07	594	6.40	646
Norte Santander	196	26.63	1110	11.96	1306
Sucre	23	3.13	662	7.13	685
Tolima	37	5.03	656	7.07	693
Sta Martha D.E.	4	0.54	791	8.52	795
San Andrés	51	6.93	572	6.16	623
Bolívar	91	12.36	372	4.01	463
Barranquilla	6	0.82	983	10.59	989
Córdoba	5	0.68	582	6.27	587
Atlántico	4	0.54	406	4.38	410
Huila	13	1.77	437	4.71	450
Antioquia	75	10.19	28	0.30	103
César	6	0.82	120	1.29	126
Magdalena	0	0.00	190	2.05	190
Risaralda	31	4.21	19	0.20	50
Boyacá	23	3.13	7	0.08	30
Caldas	15	2.04	26	0.28	41
Guajira	2	0.27	72	0.78	74
Putumayo	24	3.26	11	0.12	35
Casanare	7	0.95	21	0.23	28
Santander	13	1.77	14	0.15	27
Valle	5	0.68	10	0.11	15
Arauca	7	0.95	5	0.05	12
Nariño	7	0.95	1	0.01	8
Bogotá	0	0.00	9	0.10	9
Caqueta	3	0.41	11	0.12	14
Cauca	3	0.41	1	0.01	4
Meta	2	0.27	5	0.05	7
Exterior	0	0.00	5	0.05	5
Amazonas	0	0.00	6	0.06	6
Guaviare	1	0.14	1	0.01	2
Guainia	0	0.00	2	0.02	2
Quindío	0	0.00	2	0.02	2
Choco	0	0.00	1	0.01	1
Vaupés	0	0.00	0	0.00	0
Vichada	0	0.00	0	0.00	0
Total General	736	100	9280	100	10016

Fuente: Infecciones por virus zika en Colombia – 2015. Carlos Jaramillo Tobón. Instituto de Virología y Enfermedades Infecciosas, Bogotá, Colombia).

Imagen 2. Distribución de casos de virus Zika en Colombia a semana epidemiológica 51 de 2015.

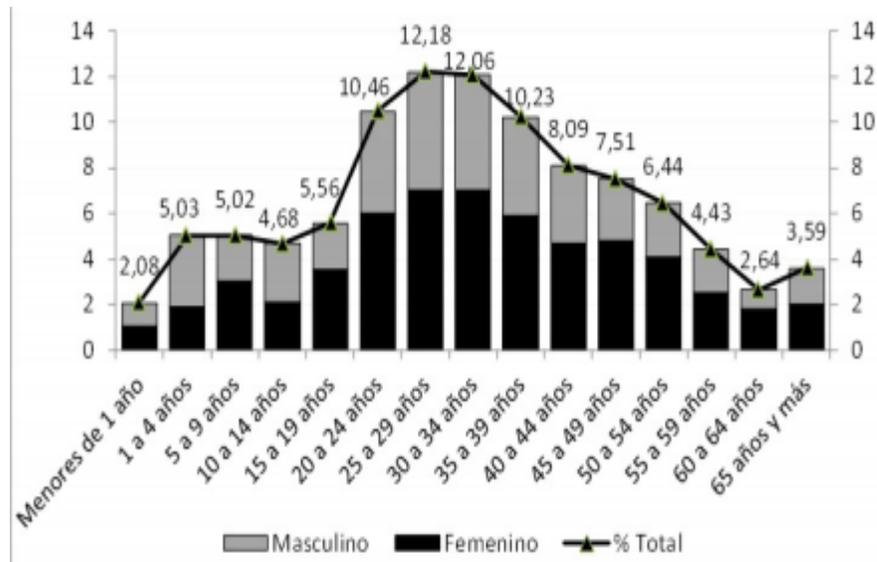


Fuente: Infecciones por virus zika en Colombia – 2015. Carlos Jaramillo Tobón. Instituto de Virología y Enfermedades Infecciosas, Bogotá, Colombia).

Las regiones más afectadas fueron el Caribe y la Oriental. La Grafica 3 muestra la distribución de casos por edad y sexo. Puede verse que las mujeres han sido las

más afectadas (67.72 %) y el grupo de edad con mayor número de casos se concentró entre los 20 y 39 años.

Grafica 3. Distribución de casos sospechosos de enfermedad por virus Zika por grupos de edad y sexo. Colombia a semana epidemiológica 51 de 2015.



Fuente: Infecciones por virus zika en Colombia – 2015. Carlos Jaramillo Tobón. Instituto de Virología y Enfermedades Infecciosas, Bogotá, Colombia).

Hasta la semana epidemiológica 51, se notificaron un total de 216 mujeres embarazadas, con sospecha de infección por el virus Zika. De ellas 14 fueron positivas en el INS. Procedían de 23 departamentos y 53 municipios. El departamento que más casos notificó fue Santander con 80 casos, 37.04 % del total. En ninguno de los Boletines referenciados se informó sobre el desenlace de estos embarazos. (Tabla 3).

Para esta semana epidemiológica (semana 51) El Departamento del Huila reportó 13 casos confirmados por laboratorio, 437 casos sospechosos para un total de 450 casos. ⁽²⁵⁾.

Tabla 3. Distribución de casos notificados en gestantes por entidad territorial de procedencia y resultado de laboratorio, Colombia a semana epidemiológica 51 de 2015.

DEPARTAMENTO DE PROCEDENCIA	PCR POSITIVO	TOTAL GESTANTES	% TOTAL
Norte Santander	2	80	37.04
Barranquilla	1	28	12.96
Sta. Martha D.E.	0	12	5.56
Atlántico	0	10	4.63
Cundinamarca	0	10	4.63
Cartagena	1	9	4.17
Magdalena	1	9	4.17
Sucre	0	9	4.17
Tolima	1	7	3.24
Córdoba	0	6	2.78
Huila	1	6	2.78
San Andrés	0	6	2.78
Bolívar	1	5	2.31
César	0	5	2.31
Antioquia	0	2	0.93
Arauca	1	2	0.93
Guajira	0	2	0.93
Putumayo	2	2	0.93
Santander	1	2	0.93
Caldas	1	1	0.46
Quindío	0	1	0.46
Risaralda	1	1	0.46
Choco	0	1	0.46
Total general	14	216	100.00

Fuente: Infecciones por virus zika en Colombia – 2015. Carlos Jaramillo Tobón. Instituto de Virología y Enfermedades Infecciosas, Bogotá, Colombia).

El 25 de julio del 2016.- El Ministerio de Salud y Protección Social declaró el cierre de la epidemia de zika que llegó a Colombia en el mes de septiembre del 2015 y durante la cual se reportaron 99.721 casos, de los cuales 8.826 fueron confirmados por laboratorio y 90.895 por sospecha clínica. Según el Ministerio, después de revisar las cifras, que venían disminuyendo a alrededor de 600 casos semanales,

se tomó la decisión de declarar el cierre de la epidemia de esta enfermedad, pero aclaró que se seguirían presentando casos de zika en todo el país ^(26,27).

De esta manera Colombia fue el primer país de América Latina que dio por concluida la epidemia del zika. Del total de infectados con el virus, 17.730 fueron mujeres en gestación, de las cuales cerca de 12.000 dieron a luz y 586 bebés nacidos presentaron defectos congénitos, relacionados con microcefalia asociada con el zika. Las autoridades también confirmaron que durante el periodo de epidemia del zika se presentaron 350 casos de Guillain-Barré asociados con el virus, 650 menos de los que se creían, según la proyección que hacían las instancias gubernamentales, que también señalaba que los afectados por el zika alcanzaría los 600.000 casos. ^(4, 26,27)

4.7 AGENTE ETIOLOGICO

4.7.1 Descubrimiento. El virus Zika (ZIKV) recibió el nombre del área de Bosque Zika de Uganda donde se aisló primero del suero de un mono rhesus pirexial (llamado Rhesus 766) en abril de 1947 y luego de mosquitos *Aedes africanus* en enero de 1948. Ambos aislamientos se realizaron mediante inoculación intracerebral de las muestras en ratones albinos suizos. Aunque sus resultados deben ser interpretados con cautela debido a la reactividad cruzada serológica con los flavivirus asociados, un número considerable de encuestas sero epidemiológicas para ZIKV comenzó a sugerir su amplia distribución geográfica en una banda de países africanos ecuatoriales, incluyendo la República Centroafricana, Egipto, Kenia, Nigeria, Senegal, Sierra Leona, Tanzania y Uganda y en partes de Asia, incluyendo la India, Indonesia, Malasia, Pakistán, Filipinas, Filipinas, Tailandia y Vietnam ⁽²⁸⁾.

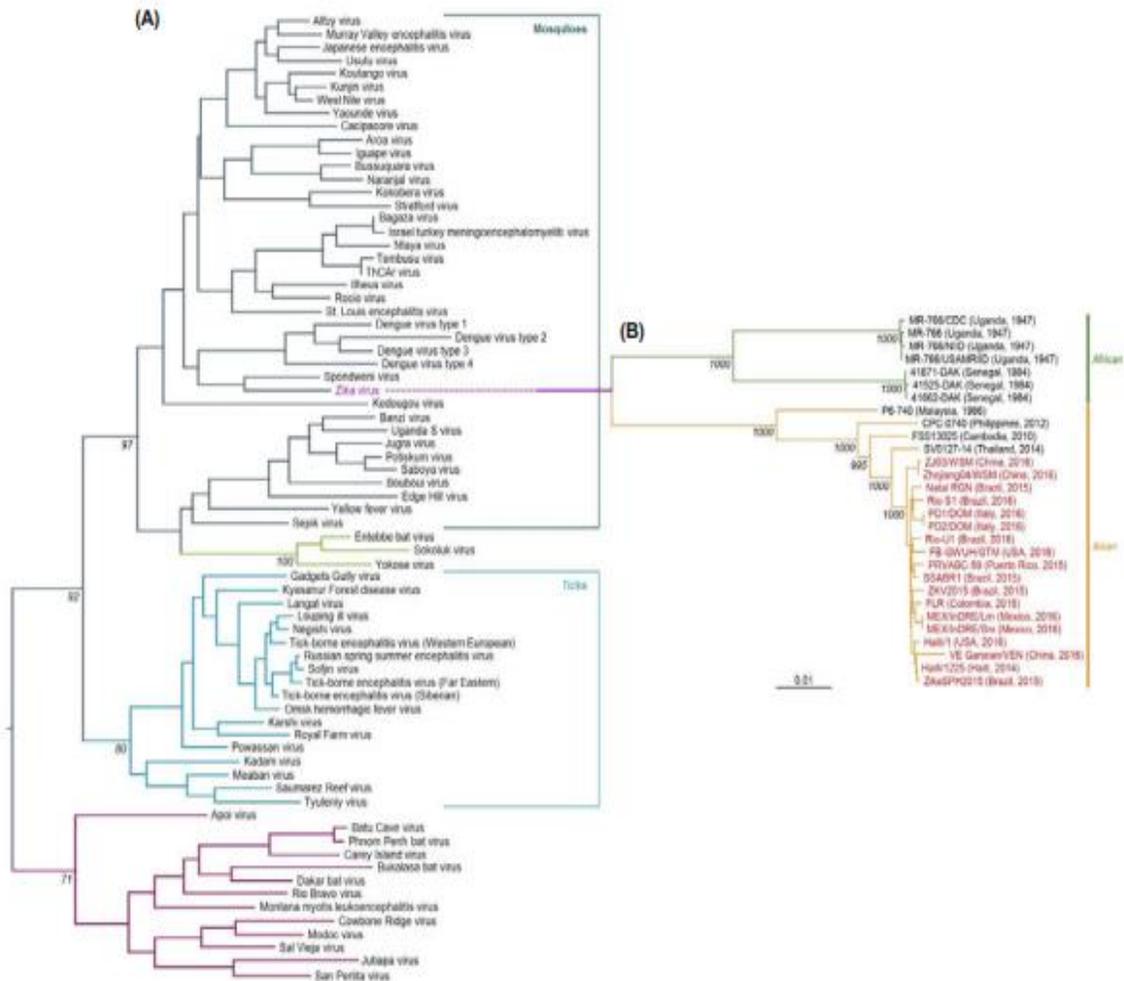
Sin embargo, ZIKV recibió poca atención en la literatura médica hasta principios de los años 2000 debido a que se informó que se asoció con sólo una docena de casos de enfermedades febriles auto limitadas en estas zonas endémicas de África y Asia, Indonesia, Nigeria y Uganda.

4.7.2 Taxonomía del virus. De acuerdo con el décimo informe del Comité Internacional de Taxonomía de Virus, la familia Flaviviridae se divide actualmente en cuatro géneros:

- Flavivirus, que comprende una lista de 53 especies, cada una transmitida a vertebrados por mosquitos.
- Hepacivirus, que comprende una sola especie, el virus de la hepatitis C, cuyos miembros se agrupan en siete genotipos.
- Pegivirus, que comprende dos especies, pegivirus A (por ejemplo, virus de la hepatitis G, pegivirus simio-chimpancé y seis genotipos de pegivirus humanos) y pegivirus B (por ejemplo, murciélago pegivirus).
- Pestivirus, que comprende cuatro especies, virus de la enfermedad fronteriza, virus de la peste porcina clásica y virus de la diarrea viral bovina 1 y 2.

Dentro de la familia Flaviviridae, se encuentra el ZIKAV, transmitidos por mosquitos, así como varios patógenos humanos y animales importantes, como el virus de la encefalitis japonesa, el virus del Nilo Occidental, el virus de la encefalitis de Murray Valley, el virus de la encefalitis de St. Louis, el virus Usutu, el virus del dengue (DENV) y el virus de la fiebre amarilla. ⁽²⁸⁾. (Figura 2).

Figura 2. Relaciones filogenéticas entre 73 virus del género Flavivirus (A) y entre 29 aislamientos de ZIKV (B).

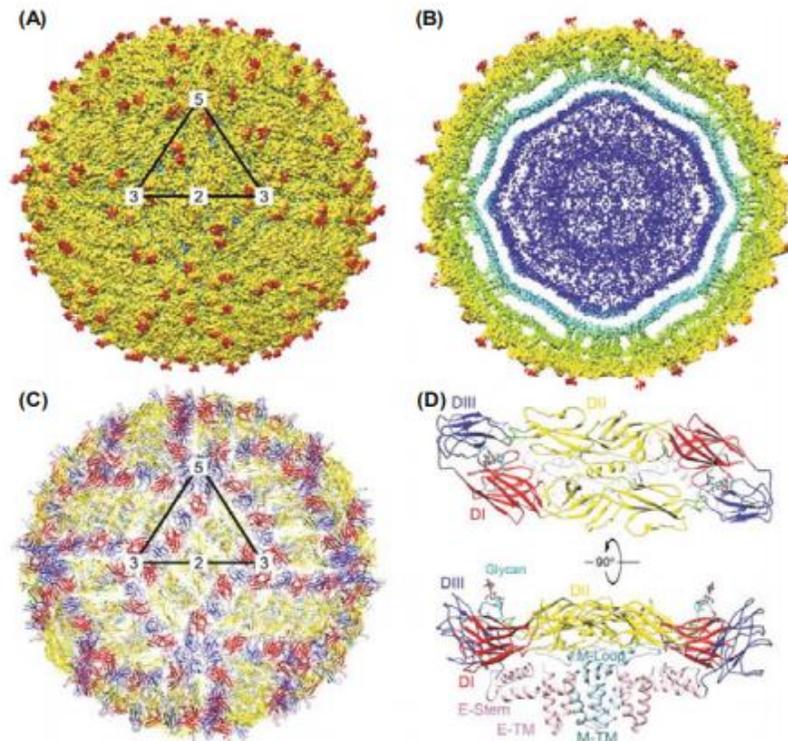


El árbol filogenético del género Flavivirus se reproduce de Gould y Solomon (2008). Se muestran el nombre de la cepa, el país y el año de aislamiento. Destacan los dos linajes genéticos, el africano (verde) y el asiático (naranja), junto con las dieciocho cepas latinoamericanas 2015-2016 (rojo) que pertenecen al linaje asiático. La barra de escala indica el número de sustituciones de nucleótidos por sitio.

4.7.3 Estructura del virus. La microscopía electrónica (EM) ha mostrado que ZIKV es un virus esférico envuelto con un diámetro de ~ 50 nm (Imagen 3A). Dentro de la partícula de flavivirus maduro, múltiples copias de la proteína de la cápside α -

helicoidal (C) forman una nucleocápside no estructurada complejada con una copia del ARN genómico. La nucleocápside interna está encerrada en una bicapa lipídica derivada de la membrana modificada del retículo endoplásmico (RE), con las dos proteínas de superficie de membrana (M) y envoltente (E) ancladas en la bicapa a través de sus dos dominios transmembrana C-terminal (Imagen 3B). Específicamente, la capa externa lisa de los ZIKV maduros está constituida por 180 copias de la proteína E, dispuestas como 90 homodímeros antiparalelos en un patrón de "espina de pescado" con simetría icosaédrica ⁽²⁸⁾. (Imagen 3C).

Imagen 3. Estructura de ZikaV.



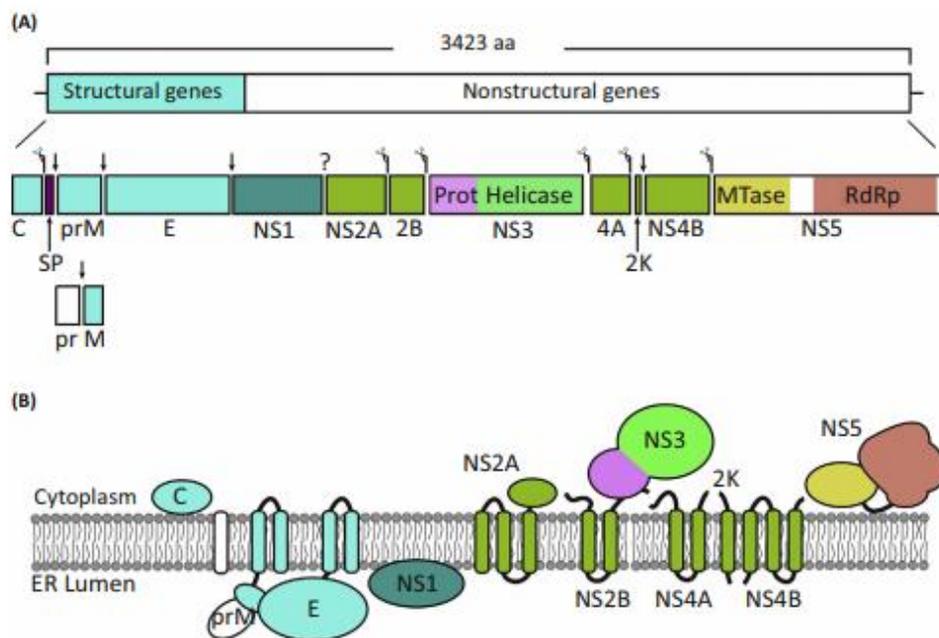
Fuente: Yun S, Lee Y. Zika virus: An emergin flavivirus. 2017; 55 (3): 204-19)

Un ectodominio alargado, que posee tanto la unión al receptor como la actividad de fusión de la membrana, una región, que contiene dos hélices α situadas sobre la

membrana viral por debajo del ectodominio (Imagen 3D): que está implicado en la unión al receptor y la neutralización de anticuerpos.

4.7.4 Organización genómica. ZIKV pertenece al género *Flavivirus* en la Familia *Flaviviridae* y tiene la misma organización del genoma que todos los flavivirus (Figura 3 A), incluidos el virus Dengue (DENV), virus del Nilo Occidental (VNO), virus de la fiebre amarilla (YFV) y virus de la encefalitis japonesa (JEV). El genoma de ARN monocatenario de sentido positivo de ZIKV se traduce en una poliproteína larga en el citoplasma de las células infectadas ⁽²⁹⁾.

Figura 3. Organización del genoma del virus del Zika (ZIKV) y las proteínas procesadas.



Fuente: Shi, Y., & Gao, G. F. (2017). *Structural Biology of the Zika Virus*. *Trends in Biochemical Sciences*, 42(6), 443–456. doi:10.1016/j.tibs.2017.02.009.)

Productos de procesamiento y escisión de poliproteínas. ZIKV tiene un genoma de sentido positivo monocatenario de aproximadamente 11 Kb.

Las casillas debajo del genoma indican precursores y proteínas maduras generadas por la cascada de procesamiento proteolítico. (B) topología de poliproteína en la membrana. Se muestra la orientación de membrana propuesta de las proteínas ZIKV

ZIKV comprende una cubierta icosaédrica que consta de 180 copias de proteína E, glicoproteína (505 aminoácidos) y proteína de membrana (M) (75 aminoácidos), ancladas en una membrana lipídica a través de sus regiones transmembrana.

La proteína E es el principal componente implicado en la unión al receptor, la fusión de la membrana y el reconocimiento inmunitario del huésped, y la proteína M está oculta debajo de la capa de proteína E. Las proteínas heterodiméricas E-M muestran simetría icosaédrica, que comprende 60 unidades repetitivas. Cada unidad asimétrica contiene la mitad de tres dímeros E-M, que están dispuestos en paralelo entre sí para formar una balsa que se puede dividir en dos mitades simétricas por un eje doble. ⁽²⁹⁾

4.7.4.1 Proteína E estructural y anticuerpos neutralizantes o protectores. Los anticuerpos protectores podrían prevenir la infección por flavivirus por neutralización directa del virus, efecto de citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC) o efecto de citotoxicidad dependiente del complemento (CDC). La neutralización de anticuerpos monoclonales (MAbs) puede bloquear la unión viral e interferir con la fusión del virus durante las etapas posteriores a la unión. Es de destacar que se sabe que los MAb reactivos al flavivirus provocan un aumento dependiente de anticuerpos (ADE) de la infección del virus cuando sus actividades de neutralización son débiles o las concentraciones locales son insuficientes. En consecuencia, se requiere una alta concentración de MAbs con alta potencia de neutralización para la protección mediada por anticuerpos contra flavivirus.

Hasta la fecha, se han desarrollado varios MAbs neutralizantes y protectores contra la infección por ZIKV en muy poco tiempo, la mayoría de los cuales se dirigen a la proteína ZIKV E. ⁽²⁹⁾

4.7.4.2 Estructura de NS1 y su función. "El NS1 glicosilado, que se asocia con los lípidos, forma un homodímero dentro de las células y es necesario para la replicación viral y la infección. NS1 también se secreta en el espacio extracelular como una partícula de lipoproteína hexamérica (sNS1), que está involucrada en la evasión inmune y la patogénesis mediante la interacción con componentes del sistema inmune innato y adaptativo del huésped, así como otros factores del huésped. NS1 es el principal marcador antigénico para la infección por flavivirus,

dentro de ellos DENV, WNV y se ha definido como un biomarcador para la detección temprana de la infección por DENV; de esta manera es importante saber si NS1 de ZIKV tiene alguna característica estructural especial” ⁽²⁹⁾.

4.7.4.3 Estructura NS3 y sus inhibidores. De forma similar a todos los flavivirus, la proteína ZIKV NS3 contiene dos dominios funcionales: un dominio de proteasa y un dominio de helicasa. Similar a otras proteasas de flavivirus, la forma madura de la proteasa ZIKV comprende el dominio de proteasa N-terminal de NS3 y la NS2B unida a membrana. ZIKV se basa en su proteasa NS2B / NS3 para el procesamiento de poliproteínas y, por lo tanto, esta enzima es un objetivo farmacológico atractivo. ⁽²⁹⁾

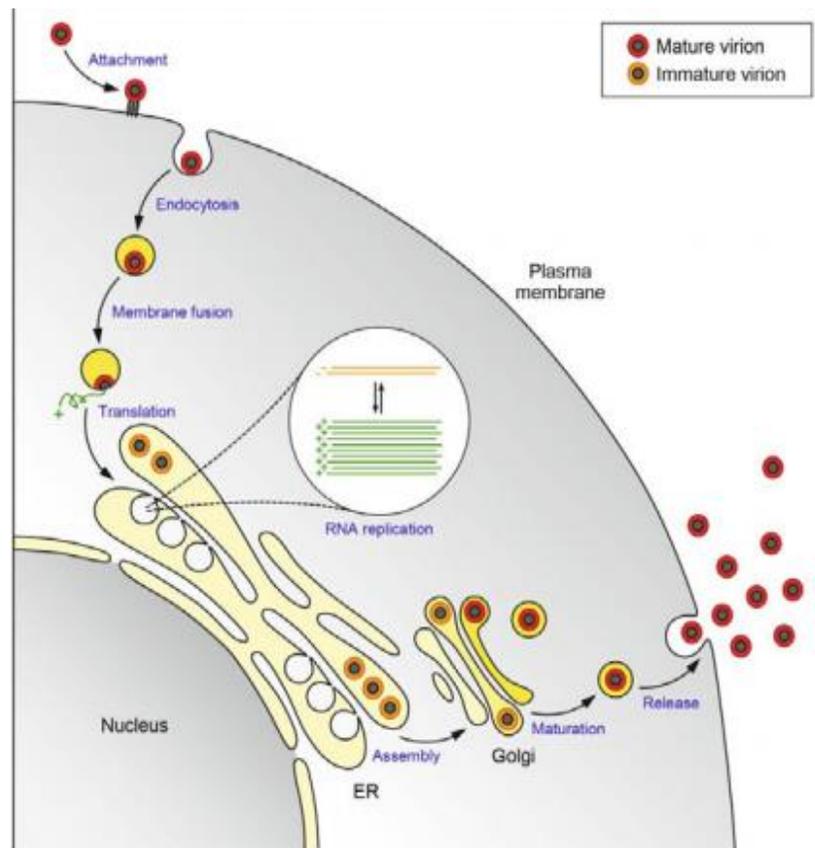
4.7.4.4 Estructuras NS5 y blancos de drogas. “Como la proteína NS más grande de ZIKV, NS5 comprende dos dominios, los cuales son esenciales para la replicación del genoma: el dominio N-terminal metiltransferasa (MTase), que es responsable de la estructura de 50 cápsulas del genoma viral, lo que asegura estabilidad, eficiencia traducción y evasión de la respuesta inmune del huésped; y el dominio de ARN polimerasa dependiente de ARN C-terminal (RdRp), que está a cargo del proceso de replicación del genoma de ARN. Además de sus funciones enzimáticas, NS5 actúa como un antagonista de la respuesta del interferón del huésped al interactuar y promover la degradación de STAT2 en DENV, y el mismo mecanismo se informó recientemente en ZIKV” ⁽²⁹⁾.

La importancia de NS5 en la replicación viral y la modulación de la respuesta inmune del huésped lo convierten en un objetivo atractivo para el desarrollo de inhibidores antivirales de acción amplia. Se informó recientemente de estructuras cristalinas de alta resolución de ZIKV NS5 MTase en complejo con S-adenosilmetionina (SAM), S-adenosilhomocisteína (SAH) o análogos de ARN y SAM, y RdRp libre, y las características de ZIKV NS5 MTase y RdRp podría conducir a un descubrimiento de fármacos antivirales basado en la estructura. ⁽²⁹⁾

4.7.5 Replicación viral. Se sabe muy poco acerca de cómo el ZIKV entra en las células susceptibles y se replica dentro de ellas. Como se muestra que máticamente en la Imagen 4, la mayoría de los flavivirus inician su infección de células diana al unirse a la superficie celular, con viriones que se unen a factores del huésped no específicos. Se ha informado que ZIKV entra en la célula usando factores de adhesión, tales como la lectina y diversos miembros de la familia de receptores de fosfatidilserina. ⁽²⁸⁾.

“Este paso de unión probablemente precede a una interacción específica de la glicoproteína E viral con un receptor celular aún desconocido con el fin de obtener acceso al interior de la célula a través de una rápida endocitosis mediada por clatrina. Tras la internalización, los virus son transportados a los endosomas, donde el pH bajo provoca cambios conformacionales específicos en sus glicoproteínas E que desencadenan la fusión entre las membranas viral y endosomal.” (28).

Imagen 4. Ciclo de replicación de flavivirus.



Fuente: Yun S, Lee Y. Zika virus: An emergin flavivirus. 2017; 55 (3): 204-19).

Se destacan los ocho pasos principales del ciclo de replicación viral: unión, endocitosis, fusión de membrana, traducción, replicación de ARN, ensamblaje, maduración y liberación.

Una vez en el citosol el ARN genómico dirige la síntesis de una poliproteína, que se escinde en tres proteínas estructurales y al menos siete proteínas no estructurales en cantidades equimolares

La replicación de ARN ocurre en el retículo endoplásmico inducidos por virus. Todas las siete proteínas no estructurales están implicadas directa o indirectamente en la replicación del ARN viral, y una o más de estas proteínas también juega un papel importante en la asimilación viral y la evasión de la inmunidad innata de la célula huésped.

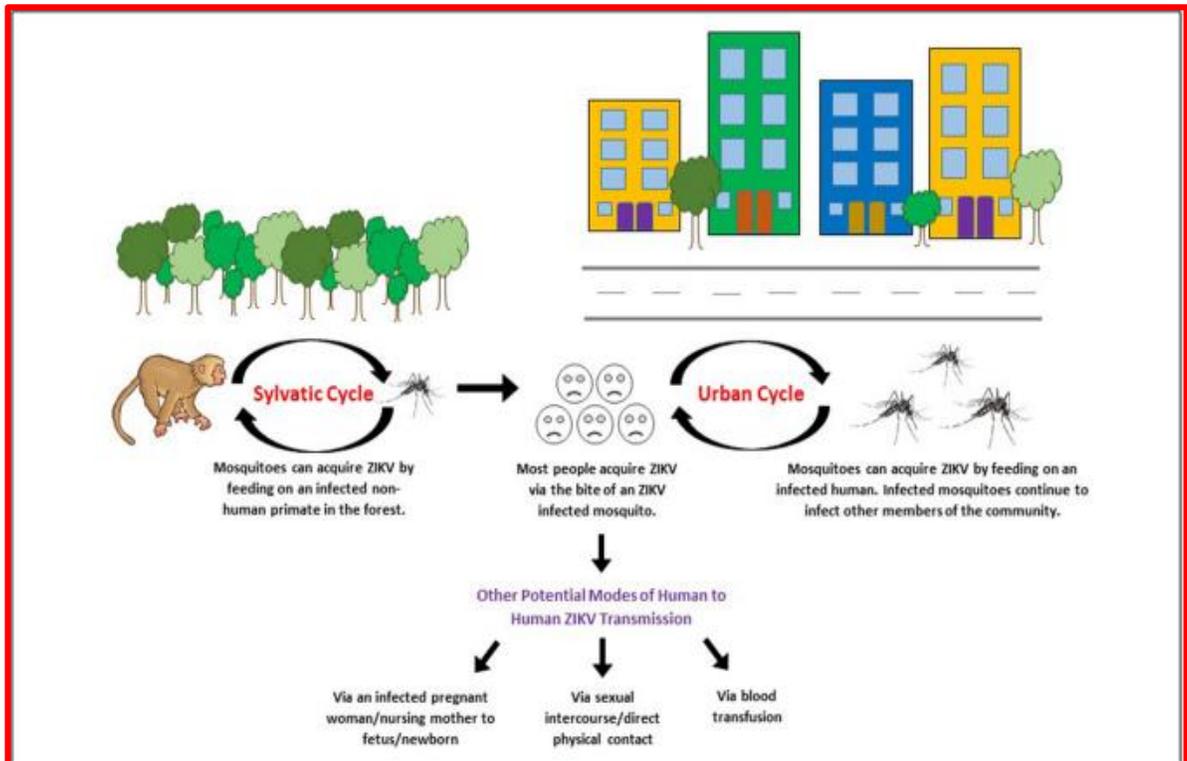
Múltiples actividades enzimáticas han sido demostradas por las dos proteínas no estructurales, NS3 y NS5. Al igual que otros flavivirus, el ZIKV NS3 desempeña múltiples funciones en el ciclo de vida de flavivirus, contribuyendo a la replicación viral, la patogénesis y la evasión inmune. Las cuatro proteínas hidrofóbicas no estructurales NS2A, NS2B, NS4A y NS4B están asociadas con membranas intracelulares, donde están implicadas en el reordenamiento de las membranas citoplasmáticas y el ensamblaje del complejo de replicación viral.

Para el ensamblaje viral, dos glicoproteínas virales (prM y E) forman un heterodímero en la membrana del retículo endoplásmico y conducen el brote del ARN genómico vírico y las proteínas C al lumen, produciendo la inmadurez no infecciosa de viriones caracterizados por 90 heterodímeros. Los viriones completamente o parcialmente maduros son transportados a la superficie celular para su liberación por exocitosis. ⁽²⁸⁾

4.7.6 Ciclo de vida del virus ZIKA. Hasta la fecha, ZIKV ha sido aislado de una variedad de organismos, incluyendo los humanos, los primates no humanos (monos y orangutanes) y los mosquitos. También se han detectado anticuerpos contra ZIKV invertebrados (roedores, pájaros, ovejas, cabras, ganado, reptiles) Por lo tanto, sugiriendo su papel potencial en la circulación de ZIKV.

Se cree que el linaje ZIKV africano se mantiene a través del ciclo de transmisión selvático / enzoótico, principalmente entre primates no humanos (simios y monos) y mosquitos, y los humanos como huéspedes incidentales. Sin embargo, es muy probable que los humanos se conviertan en el anfitrión principal del linaje ZIKV. A través de la evolución, ZIKV ha ganado la capacidad de mantener la transmisión en un ciclo humano-endémico (ciclo de transmisión suburbanurbano) permitiendo así a los humanos servir como el transportador, multiplicador y fuente de ZIKV para mosquitos no infectados (ver Imagen 5). ⁽³⁰⁾

Imagen 5. Ciclo de transmisión Selvático / enzoótico y urbano de ZIKV.



Fuente: Sharma A and Lal SK (2017) Zika Virus: Transmission, Detection, Control, and Prevention. Front. Microbiol. 8:110).

4.8 VECTORES Y RESERVORIOS

Los vectores de ZIKV en África son distintos de los de América del Sur, el sudeste de Asia y el área del Pacífico. Fuera de África, *Aedes aegypti* es el vector principal, mientras que *Aedes albopictus* también se está estableciendo como vector competente (Tabla 4).⁽³¹⁾

Tabla 4. Mosquitos en los que se ha detectado el virus del Zika.

Year of sampling	Location	Mosquito genus and species	Study/assay	Ref.
Africa				
1948	Zika Forest, Uganda	<i>Aedes africanus</i>	Mosquito catches in Zika Forest and first isolation of ZIKV from <i>Aedes africanus</i> pooled specimens	5,38
1958	Zika Forest, Uganda	<i>Aedes africanus</i>	Virus isolation	47
1964	Zika Forest, Uganda	<i>Aedes africanus</i>	Virus isolation	10
1969	Uganda, Bwamba county, Zika Forest	<i>Aedes africanus</i> , <i>Aedes apicorgenteus</i>	Virus isolation from pooled specimens of mosquitoes trapped in Zika Forest	12
1976–1980	Central African Republic	<i>Aedes africanus</i> , <i>Aedes opok</i>	Retrospective entomological study with RT-PCR and sequencing	48
1968–2002	West Africa: Côte d'Ivoire, Senegal, Burkina Faso, Central Africa Republic	<i>Aedes dalzieli</i> , <i>Aedes africanus</i> , <i>Aedes aegypti</i> , <i>Aedes furcifer</i> , <i>Aedes grahamii</i> , <i>Aedes luteocephalus</i> , <i>Aedes vittatus</i> , <i>Aedes opock</i>	Retrospective study; phylogenetic analysis, reverse transcription PCR, nucleotide sequencing; numerous recombination events were detected	25
1962–2008	Senegal	<i>Aedes aegypti</i> , <i>Aedes dalzieli</i> , <i>Aedes fowleri</i> , <i>Aedes furcifer</i> (known as <i>Aedes taylori</i>), <i>Aedes luteocephalus</i> , <i>Aedes vittatus</i> , <i>Aedes neoaffricanus</i> , <i>Aedes metallicus</i> , <i>Aedes minutus</i> , <i>Anopheles africanus</i> , <i>Anopheles coustani</i> , <i>Anopheles gambiae</i> s.l., <i>Mansonia uniformis</i> (the higher number of ZIKV isolation events was detected in <i>Aedes furcifer</i> (known as <i>Aedes taylori</i>), <i>Aedes luteocephalus</i> , and <i>Aedes dalzieli</i>)	Virus isolation in the mosquito cell line AP61 (<i>Aedes pseudoscutellaris</i>) Identification of isolates by immunofluorescence with virus-specific immune ascitic fluid; this was confirmed by complement fixation or neutralization tests	49
2011	Southeastern Senegal	<i>Aedes africanus</i> , <i>Aedes hirsutus</i> , <i>Aedes metallicus</i> , <i>Aedes unilineatus</i> , and <i>Culex perfuscus</i> had the highest infection rates compared to <i>Aedes (Diceromyia) furcifer</i> , <i>Aedes (Fredwardsius) vittatus</i> , <i>Aedes taylori</i> , <i>Aedes luteocephalus</i> , <i>Aedes dalzieli</i> , <i>Aedes aegypti</i> , <i>Mansonia uniformis</i> , and <i>Anopheles coustani</i> , with the lower infection rates	Virus isolation, RT-PCR	50
2007	Gabon	<i>Aedes albopictus</i>	Retrospective sero-epidemiological and entomological study in 2014; RT-PCR and sequencing of pooled specimens	36
Asia				
1969	Malaysia	<i>Aedes aegypti</i>	Virus isolation	11
NA; experiment in 2012	Singapore	(Local in Singapore) <i>Aedes aegypti</i>	Inoculation of Ugandan ZIKV in (local in Singapore) <i>Aedes aegypti</i> and subsequent mosquito-borne transmission of the virus	54
NA; experiment in 2014	Yap Island, Federated States of Micronesia; human outbreak in 2007	Field collected <i>Aedes henselli</i> and <i>Culex quinquefasciatus</i> tested negative for ZIKV; <i>Aedes henselli</i> laboratory infection	Experiment; laboratory infection of <i>Aedes henselli</i>	55

ZIKV, Zika virus; NA, not applicable.

Fuente: Vorou R. Zika virus, vectors, reservoirs, amplifying hosts, and their potential to spread worldwide: what we know and what we should investigate urgently. *International Journal of Infectious Diseases* 48 (2016) 85–90).

En África, ZIKV se aisló por primera vez de los mosquitos *Aedes africanus* recolectados en el bosque Zika, condado de Bwamba, Uganda, en 1948, 1958 y 1964. En 1969, se aisló ZIKV de *A. africanus* y *Aedes apicoergenteus* recolectados en el bosque Zika en Uganda. En 2014, un estudio retrospectivo investigó *A. africanus* y *Aedes opok* recogidos en la República Centroafricana, África Occidental,

desde 1976 hasta 1980. El análisis filogenético de esta investigación reveló que las cepas de ZIKV detectadas se agruparon en los linajes africanos de ZIKV.

Los aislamientos virales de los años 1968 a 2008 en África occidental, Senegal revelaron que el ZIKV se detectó en *Aedes dalzieli*, *A. africanus*, *A. aegypti* y *A. furcifer*, *Aedes furcifer* (conocido como *A. taylori*), *Anopheles africanus*, *Anopheles coustani*, *Anopheles gambiae*, *mansonia uniformis*, *Culex perfuscus*.⁽³¹⁾

Sin embargo, en 2007, la primera infección humana con ZIKV fue reconocida en Gabón, África Central, como resultado de la presencia de *A. albopictus*, una especie que ha invadido las áreas urbanas del país.

En el Pacífico, malasia, indonesia, uganda los vectores del ZIKV son los mosquitos del género *Aedes*, principalmente *A. aegypti*, seguido por el *A. albopictus*, que se sabe que transmiten el virus Chikungunya, el virus del dengue y el ZIKV. Se consideran vectores competentes del linaje asiático ZIKV, y su prevalencia aumentó de 2011 a 2014.⁽³¹⁾

En Brasil, la transmisión se ha atribuido a *A. aegypti* y *A. albopictus*. *A. aegypti* se puede encontrar en áreas rurales y urbanas que transmiten virus chikungunya y cuatro serotipos de dengue, pero *A. albopictus* prevalece en el país.

Aedes albopictus ha colonizado casi todos los países mediterráneos y continúa extendiéndose a través de Europa Central y del Norte. *Aedes japonicus* se ha extendido ampliamente en Europa Central, *Aedes atropalpus* en el norte de Italia y los Países Bajos, *Aedes coreano* en la frontera suizo-italiana, Bélgica y Alemania, y *A. aegypti* se ha establecido en Madeira y alrededor de la costa del Mar Negro (Rusia, Abjasia, Georgia).

Como *A. aegypti* y *A. albopictus* prosperan en las colecciones de agua estancada como las de los suministros de agua peri-domésticos utilizados en ausencia de suministro de agua potable, la proliferación puede ser alentada por el crecimiento de la población humana o las olas migratorias de áreas de convulsión civil y la posible subsiguiente formación de barrios marginales incontrolados. Por lo tanto, la conciencia pública coherente sobre la importancia de eliminar cualquier agua estancada peri-doméstica es de importancia crítica para la salud pública.⁽³¹⁾

4.9 TRANSMISIÓN DEL VIRUS ZIKA

4.9.1 Transmisión por vectores. El virus Zika forma parte del grupo de flavivirus transmitido principalmente en el medio urbano por mosquitos aedes (subgénero *stegomyia*), que también transmiten el virus del dengue, el chikungunya y el virus de la fiebre amarilla.

Casi todas las áreas tropicales y subtropicales del mundo, con una población total de aproximadamente 3.600 millones de personas, están infestadas con *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus* y una variedad de otros mosquitos aedes, y corren el riesgo de contraer el virus Zika, el virus del dengue, Chikungunya y la infección por el virus de la fiebre amarilla y la transmisión epidémica. Sin embargo, entre abril de 2007 y marzo de 2017, la transmisión del virus Zika sólo se había notificado en 84 países de todo el mundo. ⁽¹³⁾

4.9.2 Transmisión por no vector

4.9.2.1 Sexual. La transmisión sexual del virus Zika se sospechó en 2008, cuando un científico infectado en Senegal transmitió el virus a su esposa al regresar a Estados Unidos y en 2013 cuando se detectaron partículas virales infecciosas en el semen de un paciente polinesio francés. La transmisión sexual del Zika Virus se ha documentado desde entonces cuando las personas que viven en zonas no endémicas se infectaron después de las relaciones sexuales con las parejas de regreso de las zonas endémicas.

La transmisión sexual es posible a partir de infecciones asintomáticas y sintomáticas a través de las relaciones sexuales. El ARN del virus Zika ha sido detectado hasta 304 días después del inicio del síntoma en el semen y mayor a 13 días después de la aparición de los síntomas en el tracto genital femenino, que no necesariamente se asocia con la presencia de virus infeccioso. Por lo tanto, se desconoce la duración exacta de la infectividad de los fluidos genitales. ^(13, 32)

Aunque la transmisión sexual puede jugar un papel en áreas no endémicas, el principal modo de transmisión del virus Zika es a través de picaduras de mosquitos. El efecto de la transmisión sexual en áreas endémicas es imposible de evaluar porque toda la población está expuesta a mosquitos. Hasta marzo de 2017, 13 países habían notificado pruebas de transmisión del virus de persona a persona.

4.9.2.2 Transfusión. Se sospechó el potencial de infección transmitida por transfusión de virus Zika en Polinesia Francesa después de que el ARN viral fue detectado en el 2,8% de los donantes de sangre asintomáticos en 2014 y confirmado en Puerto Rico en 2016 con el 1, 1% de los donantes de sangre identificados como viremicos. En 2017, se detectaron donantes de sangre asintomáticos positivos al RNA de Zika en Florida y Texas. La infección transmitida por transfusión fue confirmada en Brasil en 2016.

El virus Zika es un nuevo desafío para el suministro de sangre. La OMS, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) y la Asociación Americana de Bancos de Sangre han emitido recomendaciones para prevenir las infecciones transmitidas por transfusión. Dado que la mayoría de las infecciones son asintomáticas, las estrategias de mitigación más eficaces para prevenir la infección transmitida por transfusión son pruebas de ácidos nucleicos de donaciones de sangre o inactivación de patógenos.

Se ha demostrado que un sistema de inactivación de patógenos autorizado comercialmente inactiva una amplia gama de patógenos, incluido el virus Zika, después del tratamiento fotoquímico del plasma y las plaquetas. También se ha demostrado la inactivación robusta del virus Zika con un sistema de inactivación de patógenos en desarrollo para El tratamiento químico de los glóbulos rojos.

La FDA también ha publicado directrices para los donantes de otras sustancias de origen humano, a pesar de que la transmisión del virus Zika no se ha informado a través de trasplante de órganos. ⁽¹³⁾

4.9.2.3 Materno fetal. La transmisión perinatal del virus Zika se informó por primera vez durante el brote en la polinesia francesa en 2013. La transmisión intrauterina se confirmó posteriormente durante el brote brasileño. Se detectó ARN viral en el líquido amniótico de mujeres embarazadas que padecían síntomas compatibles con la infección por el virus Zika y posteriormente en cerebros fetales y productos de abortos espontáneos, apoyando la transmisión materno-fetal del virus. ⁽¹³⁾

Se ha descrito e implicado en la destrucción de la barrera inmunológica placentaria la placentitis crónica (tipo TORCH). Sin embargo, a diferencia de otros patógenos de TORCH, el virus Zika no causa una respuesta inflamatoria masiva dentro de la placenta, pero si induce daño severo en el cerebro fetal.

La transmisión vertical no ocurrirá en todas las mujeres embarazadas infectadas con el virus Zika y no se observará infección congénita sintomática en todos los fetos expuestos, similar al citomegalovirus y toxoplasmosis. La tasa exacta de transmisión vertical e infección congénita aún no se ha identificado. Se han detectado partículas virales infecciosas en la leche materna, pero la transmisión neonatal por la lactancia materna no se ha descrito hasta ahora. ⁽¹³⁾

4.9.2.4 Contacto con fluidos infectados del cuerpo. Semen: ZIKV se aisló por primera vez en el semen durante un brote de ZIKV en la Polinesia Francesa en diciembre de 2013. El caso fue un hombre en Tahití que, después de tener dos episodios de síntomas compatibles con la infección por ZIKV, buscó tratamiento para la hematospermia 2 semanas después de recuperarse del segundo episodio. Su semen fue positivo para ZIKV a través de pruebas de RT-PCR. ⁽³³⁾ La propagación del virus del Zika persiste en el semen durante 141 días (mucho más que en la sangre o la orina), lo que sugiere la posibilidad de transmisión sexual durante meses después de la resolución sintomática ⁽³⁴⁾. Además, el aislamiento del virus infeccioso por cultivo celular ha confirmado la presencia de virus infecciosos hasta 69 días después del inicio de los síntomas, mientras que el ARN de ZIKV se detectó en el semen humano 304 días después de la aparición de síntomas ⁽³²⁾.

Saliva: Al igual que en otros flavivirus cuya detección en saliva se ha documentado previamente, las partículas de ZIKV también se detectaron en la saliva. En 2013, durante el brote de la Polinesia francesa, los investigadores recolectaron una muestra de saliva para reemplazar una muestra de sangre irrealizable de un niño de 1 año. Debido a que se detectaron partículas de ARN de ZIKV, también investigaron la presencia del virus en la saliva, durante el mismo brote, como un método alternativo para la detección del virus durante la fase aguda de la infección. ⁽³³⁾

Orina: El aislamiento de ZIKV en cultivo celular a partir de orina se describió por primera vez en 2014 en Canadá. El estudio informó el caso de un viajero canadiense que regresaba de Tailandia y que inicialmente fue diagnosticado con fiebre del dengue como resultado de investigaciones de laboratorio preliminares. Los resultados serológicos del dengue atípico, sin embargo, llevaron a los investigadores a una reconsideración de la infección por otro flavivirus. ⁽³³⁾ Como se esperaba, los niveles de ARN de ZIKV disminuyeron cuando las muestras de orina se almacenaron a temperatura ambiente, cuando las muestras se almacenaron a 4 ° C, el nivel medio de ARN de ZIKV se mejoró y aumentó mucho el tiempo en comparación con la temperatura ambiente. La detección del ARN de ZIKV se preservó con la congelación a -80 ° C durante hasta 30 días, pero solo las muestras de orina que contenían títulos más altos de ZIKV (5.0 log₁₀ copias / mL). ⁽³⁵⁾

4.10 FISIOPATOLOGIA

4.10.1 Modelos in vitro e in vivo. El virus Zika infecta células progenitoras neurales corticales embrionarias humanas, induce la muerte celular y proporciona pruebas de que las neuronas humanas son susceptibles al virus. El virus parece dirigirse principalmente a progenitores neuronales en el cerebro en desarrollo y, en raras ocasiones, a algunas áreas del cerebro adulto. La infección temprana se asocia con la detención de la proliferación y un aumento en la muerte de los progenitores neuronales. Se observaron resultados similares en las neuroesferas corticales. ⁽¹³⁾

“Los modelos de ratón y macaque rhesus apoyaron un papel causal para el virus Zika en el embarazo funesto y los resultados neurológicos observados en las personas. En los ratones, se recuperó el virus Zika de los tejidos fetales después de la infección materna periférica, lo que sugiere una transmisión materno-fetal. Los fetos de ratones infectados presentaron anomalías similares a las descritas en las personas. La infección vaginal en ratones se asoció con defectos fetales.

Después de la infección subcutánea en primates, se recuperó el ARN del virus Zika en sangre, semen, fluidos vaginales, orina, saliva y líquido cefalorraquídeo y después de la inoculación intravenosa en primates se recuperó ARN viral en sangre, saliva, orina, corazón, bazo, útero, vagina y tejidos gastrointestinales.

Se ha descubierto que el ARN del virus Zika persiste por más tiempo en la sangre total que en el plasma y este fenómeno se ha observado en las personas. El virus se elimina rápidamente del plasma mediante el desarrollo de una respuesta inmune adaptativa eficiente. Tras la viremia materna prolongada y grave se observaron malformaciones cerebrales fetales tras la infección materna en primates” ⁽¹³⁾.

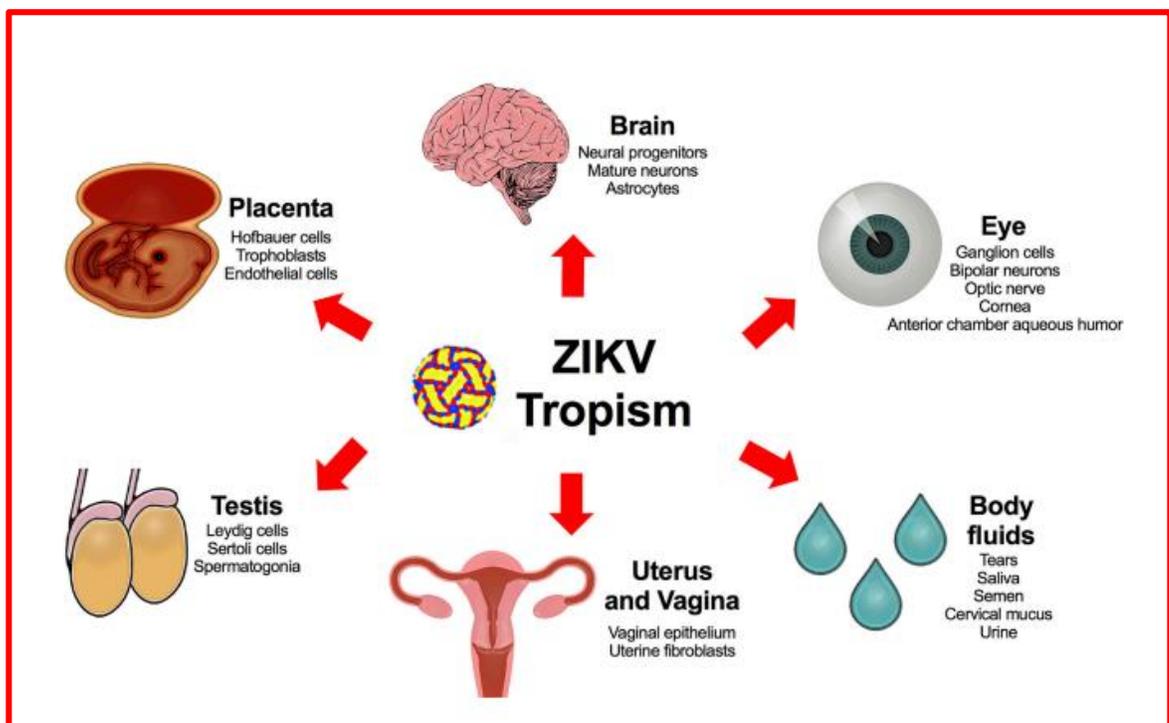
4.10.2 Tropismo tisular y celular del virus zika. Los estudios en humanos y modelos animales (ratones y primates no humanos) han detectado ZIKV en células de la placenta, incluyendo células Hofbauer (in vitro y en tejido placentario humano explantado), trofoblastos (ratones, primates no humanos y seres humanos) y Endoteliales (in vitro en tejido placentario humano explantado e in vivo en placenta de ratones). ⁽³⁶⁾

Otros objetivos celulares de ZIKV incluyen tipos de células neuronales, incluyendo células progenitoras neurales y neuronas maduras (ratones, primates no humanos y humanos) y astrocitos (cultivos celulares humanos in vitro). Además, ZIKV infecta

los tejidos oculares, incluyendo la córnea, la retina neurosensorial y el nervio óptico (ratones), así como el humor acuoso de la cámara anterior (humanos).⁽³⁶⁾

ZIKV también se dirige a células del tracto reproductivo, incluyendo espermatogonias, células de Sertoli y células de Leydig (en los testículos de ratones), espermatozoides (muestras de ratones y humanos) y el epitelio vaginal (ratones) y fibroblastos uterinos (infección in vitro de muestras humanas). El tropismo extenso da como resultado la detección de ZIKV en múltiples fluidos corporales, incluyendo fluidos conjuntivales o rasgaduras (ratones y seres humanos), saliva (primates no humanos y seres humanos), semen (ratones, primates no humanos y seres humanos), moco cervical, Lavados vaginales (ratones y humanos) y orina (primates no humanos y seres humanos) (Imagen 6).⁽³⁶⁾

Imagen 6. Tropismo de tejidos y células de ZIKV.



Fuente: Miner JJ, Diamond MS. Review Zika Virus Pathogenesis and Tissue Tropism. Cell Host Microbe [Internet]. 2017;21(2):134–42.

4.10.3 Inmunidad contra el zika virus. En la inmunidad contra el virus Zika en las infecciones por flavivirus primarios, la respuesta de anticuerpos es a menudo

monotípica, lo que permite la identificación serológica del virus infectante. En las infecciones secundarias por flavivirus, que ocurren comúnmente en áreas endémicas de virus Zika, la respuesta de anticuerpos se vuelve ampliamente heterotípica, reaccionando en forma cruzada con múltiples antígenos de flavivirus, lo que dificulta la identificación fiable del virus infectante mediante ensayos basados en serología. ⁽¹³⁾

Hay un serotipo del virus Zika, a pesar de dos linajes (africanos y asiáticos) y tres genotipos (africanos del oeste, africanos del este y asiáticos). El virus Zika, al igual que otros flavivirus, induce una respuesta de anticuerpos, aunque esta suposición debe confirmarse aún más a través de las múltiples cohortes humanas que se están investigando. Se desconoce la cantidad de inmunidad de fondo requerida en la población para prevenir la emergencia o recirculación del virus. La infección celular in vitro con el virus Zika (al igual que otros flavivirus) puede potenciarse mediante anticuerpos anti-flavivirus de reacción cruzada heterólogos a través del receptor fc, un fenómeno denominado aumento dependiente de anticuerpos, que se postula que desempeña un papel en la patogénesis del virus del dengue. ⁽¹³⁾

Aunque los estudios in vitro han demostrado que los anticuerpos preexistentes del virus del dengue podrían impulsar la replicación del virus Zika, no hay evidencia de que este fenómeno desempeñe un papel en la patogénesis viral. Los estudios en macacos rhesus sugieren que la inmunidad contra el virus Zika linaje africano confiere inmunidad contra el linaje asiático heterólogo y viceversa. Se sabe muy poco acerca de las respuestas inmunes innatas y celulares al virus Zika, pero estas respuestas son probablemente similares a aquellas desencadenadas por otros flavivirus. ⁽¹³⁾

4.10.4 Mecanismos fisiopatológicos de la infección por flavivirus del sistema nervioso. Los flavivirus son patógenos humanos importantes, como el virus del nilo occidental y el virus de la encefalitis japonesa, pueden llegar al sistema nervioso central donde pueden provocar enfermedades graves. Su capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica es aún poco conocida. El recién emergido ZikaV muy rara vez llega al cerebro de los adultos, pero puede infectar progenitores neurales en el desarrollo del sistema nervioso central de los fetos, provocando devastadoras malformaciones congénitas, incluyendo la microcefalia. ⁽³⁷⁾

Los virus que causan infecciones naturales del sistema nervioso central (SNC) deben ser capaces de ingresar al SNC (neuroinvasión) e infectar y propagarse en el SNC (neurotropismo). La perturbación inducida por virus de la homeostasis neuronal es la neurovirulencia en sentido estricto. La neuro invasión, neurotropismo y neurovirulencia son todos los actores de la neuropatogénesis viral.

La neurovirulencia in vitro se suele probar en cultivo celular (por ejemplo, infección viral de células neuronales o gliales), más raramente en sistemas complejos, con co-cultivo de diferentes tipos celulares (por ejemplo, neuronas y astrocitos, o neuronas, astrocitos y microglia). Los cultivos de células mixtas pueden proporcionar una mejor comprensión de las interacciones entre el virus y el tejido huésped, pero añaden complejidad en los análisis. ⁽³⁷⁾

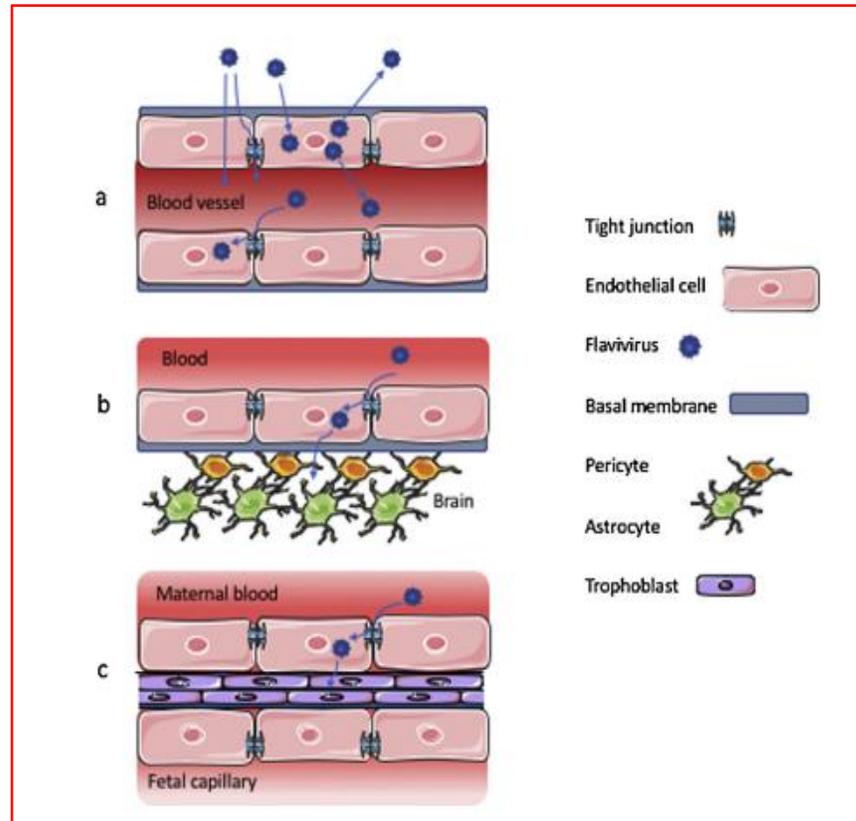
In vivo, la neurovirulencia se prueba mediante inyección directa en el cerebro animal (intracraneal). Si se inyecta periféricamente un virus neurovirulento, debe tener la capacidad de romper la barrera cerebral de cerebro BHE (es decir, neuroinvasividad) para alcanzar el SNC. Las células endoteliales cerebrales constituyen la base anatómica principal de la BHE. Existe una interacción dinámica entre el endotelio cerebral y otras células vecinas (como astrocitos, pericitos, microglia perivascular) y neuronas. Una de las funciones fisiológicas de la BHE es proteger el SNC de lesiones tóxicas exógenas, como las producidas por virus.

Los flavivirus (familia Flaviviridae) incluyen virus que provocan enfermedades del SNC en huéspedes infectados, tales como el virus del Nilo Occidental (VNO), el virus de la encefalitis japonesa (JEV) y el recién emergente virus Zika (ZIKV).

Mientras que los flavivirus neuroinvasivos / neurotrópicos como el VNO y el JEV son responsables de la encefalitis postnatal, rara vez se relacionan con malformaciones cerebrales congénitas como la microcefalia, causada por ZIKV. Las bases moleculares de la neuroinvasión y la neurovirulencia siguen siendo un misterio para la mayoría de los flavivirus ⁽³⁷⁾

La neuroinvasión no parece ser una característica importante de la infección por virus ZIKV en adultos con casos muy raros de meningoencefalitis descrita, mientras que se ha observado un aumento en la incidencia de síndromes nerviosos periféricos como el síndrome de Guillain-Barré. Curiosamente, la invasión de ZIKV del SNC parece ocurrir en animales que tienen viremia alta, lo que sugiere que la intrusión de ZIKV en el SNC puede ser el resultado de un derrame pasivo de virus de la periferia. Por otra parte, ZIKV puede entrar en el desarrollo del cerebro de los fetos que dañan células progenitoras neurales, mientras que otros neurovirulentos Flaviviruses como JEV y WNV no están relacionados con malformaciones congénitas (Imagen 7). ⁽³⁷⁾

Imagen 7. Algunos posibles escenarios de cómo los Flavivirus pueden llegar al SNC.
(A)



Fuente: Miner JJ, Diamond MS. Review Zika Virus Pathogenesis and Tissue Tropism. Cell Host Microbe [Internet]. 2017;21(2):134–42).

Infección directa del endotelio vascular o del paso del transendotelio. (B): barrera cerebral de sangre que rompe a través de la infección directa del endotelio vascular y/o la infección de espectador (pericitos, astrocitos). (C): rompimiento placentario (virus Zika) mediante la infección de células Hofbauer y/o trofoblastos.

4.10.5 Posibles mecanismos de microcefalia ligada al Zika.

4.10.5.1 Microcefalia, crecimiento cerebral y desarrollo. La microcefalia es una enfermedad que puede surgir de defectos en el desarrollo del cerebro o de eventos degenerativos después del desarrollo normal del cerebro. Microcefalia y microencefalia (cerebro pequeño) se utilizan a menudo sinónimo. Microcefalia se

caracteriza por una cabeza extremadamente pequeña y asociada con discapacidad intelectual. Los individuos microcefálicos suelen exhibir circunferencias de la cabeza que son más de dos desviaciones estándar por debajo de la media de los controles pareados por edad con reducciones dramáticas en el tamaño de la corteza cerebral.⁽³⁸⁾

La microcefalia primaria, describe un grupo de enfermedades del desarrollo del cerebro en las cuales se producen menos neuronas y los cerebros menores resultantes mantienen generalmente patrones neurotípicos girálicos. La microcefalia primaria puede surgir de una variedad de cambios genéticos y ambientales e infecciones virales maternas. Las observaciones sobre los mecanismos celulares y moleculares que rigen la proliferación de progenitores neuronales y su posterior diferenciación en neuronas proporcionan la base para la comprensión de la etiología de la microcefalia.⁽³⁸⁾

“La pérdida más dramática de neuronas en todos los tipos de microcefalia se produce en la corteza cerebral, una colección de múltiples capas de neuronas y glía en el cerebro anterior que comprende casi el 80% de la masa cerebral total en los seres humanos. Aunque todos los mamíferos tienen una corteza, se amplía dramáticamente y, sin una corteza completamente formada, los procesos de orden superior como los requeridos para la cognición y la sensación están deteriorados.

La corteza, al igual que el resto del cerebro, se origina en el epitelio pseudoestratificado del tubo neural. En el tubo neural en desarrollo, las células progenitoras se extienden inicialmente entre las superficies apical (ventricular) y basal (pial). Estas células se someten a tres posibles modos de división: divisiones proliferativas simétricas que producen dos progenitores, divisiones asimétricas que producen un progenitor y una neurona, y divisiones simétricas diferenciadoras que producen dos neuronas. Un equilibrio entre divisiones proliferativas simétricas y divisiones asimétricas domina el desarrollo temprano. Más tarde, el ciclo celular se alarga y los progenitores son más propensos a sufrir divisiones simétricas diferenciadoras. Junto con la muerte celular programada, las proporciones relativas de estos modos de división se controlan con precisión, determinando el número final de neuronas. Los primeros cambios en el equilibrio de las divisiones asimétricas y simétricas afectan el desarrollo del sistema nervioso central (SNC), dando lugar a patologías que surgen de demasiadas o muy pocas neuronas. Estos principios básicos se aplican al desarrollo de todas las regiones del cerebro, incluyendo la corteza”⁽³⁸⁾

Durante las etapas más tempranas del desarrollo del cerebro anterior, las células neuroepiteliales que recubren los ventrículos se dividen simétricamente,

expandiendo el grupo de células madre neuronales (NSCs) que finalmente generarán todas las neuronas y glia. A medida que el desarrollo avanza y la corteza comienza a emerger, estas células neuroepiteliales se dividen asimétricamente, estableciendo un grupo de células madre neuronales NSCs y comenzando la producción de neuronas postmitóticas. Las células madre neuronales (NSCs) que dan lugar a la mayoría de las neuronas en la corteza cerebral son glía radial. A medida que proliferan las células neuroepiteliales y la glía radial, sus núcleos migran a lo largo del eje apicobasal a través de un proceso denominado migración nuclear intercinética. La posición nuclear a lo largo del eje apicobasal proporciona una lectura para la progresión del ciclo celular, con núcleos mitóticos posicionados apicalmente y núcleos G1 / S basalmente. ⁽³⁸⁾

4.10.5.2 Mecanismo celular y molecular de la microcefalia. Aunque muchas de las características del comportamiento progenitor neural se conservan entre los mamíferos, la corteza cerebral humana contiene patrones de expresión génica y poblaciones celulares que permiten proliferación extendida y neurogénesis durante el desarrollo. Modelar la microcefalia en modelos animales tradicionales, por lo tanto, plantea una serie de desafíos. Sin embargo, los estudios en ratones con alteraciones en los loci -genéticos que se han relacionado con la microcefalia en humanos revelan que niveles elevados de apoptosis neuronal y/o neuronal progenitor así como la diferenciación precoz de progenitores neuronales subyacen a una serie de defectos corticales, incluyendo la microcefalia. Además, los recientes avances en las células madre pluripotentes inducidas y las tecnologías de células embrionarias permiten analizar in vitro las células neurales y los tejidos. Estos protocolos de cultivo tridimensionales pueden generar neuroesferas y organoides cerebrales que imitan el crecimiento y desarrollo neuronal, proporcionando un poderoso complemento a los estudios in vivo con ratones. ⁽³⁸⁾

Los estudios genéticos humanos han identificado un vínculo claro entre las mutaciones en 12 genes diferentes y la microcefalia primaria (ver Tabla 5). Muchos de estos productos génicos están enriquecidos en células neuronales progenitoras y afectan las conductas de las células mitóticas que se centran en el centrosoma (por ejemplo, la segregación cromosómica) y la reparación del ADN.

Tabla 5. Genes alterados por el virus del Zika y la microcefalia.

Gene	Proposed Gene Product Function
<i>CDK5RAP2</i> (CDK5 regulatory subunit-associated protein 2)	Centrosome protein, localizes to centrosome during mitosis ³¹
<i>MCPH1</i> (MICROCEPHALIN)	G2/M checkpoint regulator ³²
<i>CASC5</i> (cancer susceptibility candidate 5)	Formation of kinetochore-microtubule attachments, chromosome segregation ³³
<i>WDR62</i> (WD repeat-containing protein 62)	Regulation of brain development, localizes to the nucleus and centrosome during mitosis ³⁴
<i>ASPM</i> (abnormal spindle-like microcephaly-associated protein)	Regulation of mitotic spindle in neuroprogenitor cells ³⁵
<i>CENPJ/CPAP</i> (centromere protein J)	Regulation of centrosome integrity and spindle morphology ³⁶
<i>STIL</i> (SCLTAL1-interrupting locus)	Regulation of mitotic spindle checkpoint ³⁷
<i>CEP135</i> (centrosome protein of 135 kDa)	Maintains structure and organization of the centrosome ³⁸
<i>CEP152</i> (centrosome protein of 152 kDa)	Localizes to centrioles, involved in cell progression through mitosis ³⁹
<i>ZNF335</i> (zinc finger protein 335)	Controls neural progenitor self-renewal, neurogenesis, and neuronal differentiation ⁴⁰
<i>PHC1</i> (polyhomeotic-like protein 1)	Involved in chromatin remodeling/cell cycle regulation ⁴¹
<i>CDK6</i> (cyclin-dependent kinase 6) ^a	Associates with centrosome during mitosis and regulates centrosome number ⁴²

Fuente: Merfeld E, Ben-avi L, Kennon M, Cervený KL. Potential mechanisms of Zika-linked microcephaly. 2017;1–14).

Los factores ambientales, especialmente la transmisión vertical de virus de madre a hijo, también se han asociado con la microcefalia. Se ha demostrado que la infección prenatal por citomegalovirus (CMV), herpes simple (HSV) y rubéola causa microcefalia y otros trastornos neurológicos, siendo el CMV el que aporta la mayoría de los casos no hereditarios de microcefalia primaria. Recientes investigaciones sobre la expresión génica revelan que 11 genes ligados a la microcefalia están regulados en los tejidos de la microcefalia asociada a ZIKV. Todos los estudios de alto perfil profesional también relacionan la infección del virus Zika prenatal (ZIKV) con la microcefalia primaria. Estos genes están regulados por el ciclo celular y porque ZIKV perturba la progresión del ciclo celular, es probable que la disminución de la expresión de estos genes es un efecto indirecto de la infección por ZIKV. Sin embargo, estos datos plantean la posibilidad de que la infección prenatal ZIKV puede desencadenar muchos de los mismos defectos celulares asociados con la microcefalia primaria. ⁽³⁸⁾

4.10.5.3 Como ZIKAV entra a la célula. A pesar de su aislamiento inicial a mediados del siglo XX, los mecanismos de la infección por ZIKV son poco conocidos. Cómo ZIKV entra en las células humanas es un área activa de investigación. Al igual que otros flavivirus, ZIKV infecta las células cuando interactúa con los receptores de la superficie celular y luego se internaliza mediante endocitosis. Los potenciales receptores candidatos para ZIKV en células humanas incluyen tirosina quinasas receptores. Los miembros de la familia de receptores interactúan típicamente con ligandos que unen fosfatidilserina, un lípido que se encuentra predominantemente en las superficies de células apoptóticas y virus envueltos. Originalmente se pensó que los receptores tirosina quinasas sólo regulaban la homeostasis de los tejidos maduros, estudios demuestran que estos receptores también se encuentran en las células progenitoras proliferantes en el desarrollo de tejidos neurales. ⁽³⁸⁾

Por ejemplo, un miembro de la familia de receptores (TAM, AXL), se expresa en la proliferación de células neuroepiteliales en el cerebro y la retina, pero no en las neuronas maduras. Los receptores AXL parecen estar enriquecidos en áreas de zonas ventriculares neuroepiteliales en ratones, hurones y organoides cerebrales humanos y pueden servir como una ruta de entrada para varios flavivirus. Estudios recientes han demostrado que el agotamiento de AXL reduce la infección por ZIKV de fibroblastos cultivados y astrocitos. ⁽³⁸⁾

Otros receptores de entrada ZIKV incluyen (TAM RTK-TYRO3 y MER) así como otros receptores conocidos como los de la familia de células T y de inmunoglobulina y receptores de dominio de mucina (TIM1). Estos receptores pueden promover la infección por otros flavivirus incluyendo Dengue (DENV) y Virus del Nilo Occidental (VNO) y se ha encontrado que facilitan la infección por ZIKV en células cultivadas. Juntos, estos datos sugieren que los viriones de Zika probablemente usan múltiples métodos para la entrada dependiendo del tipo de célula y el contexto de la infección. ⁽³⁸⁾

La evidencia actual demuestra que ZIKV induce la microcefalia en seres humanos cuando pasa verticalmente de la madre al feto, particularmente cuando la madre es infectada durante el primer trimestre del embarazo. El mecanismo por el cual ZIKV se une a la placenta y cruza la misma permanece incierto, y la probabilidad de infección viral puede cambiar en base a la edad de la placenta. Un estudio expuso una variedad de células placentarias humanas a los viriones Zika, encontrando que las células trofoblásticas placentarias de las placentas a término eran resistentes a la infección por ZIKV, protegidas por el interferón tipo III que secretan constitutivamente. ⁽³⁸⁾

Sin embargo, las líneas celulares de la placenta eran sensibles a la infección por ZIKV, pero estaban protegidas por medios acondicionados de Células trofoblásticas no infectados. En consonancia con este hallazgo, la administración de duramicina, un compuesto que evita la unión entre la proteína TIM1 y los virus con envoltura, fue altamente eficaz para disminuir la infección por ZIKV en la infección por ZIKV. Si los niveles de TIM1 disminuyen a medida que aumenta la secreción de interferón tipo III en Células trofoblásticas aún no se ha determinado. ⁽³⁸⁾

4.10.5.4 Como ZIKAV causa microcefalia. Los informes de Brasil en 2016 correlacionaron primero la infección materna por ZIKV con una mayor probabilidad de defectos congénitos, especialmente la microcefalia. Desde entonces ha quedado claro que ZIKV exhibe tropismo para células progenitoras neurales y que la infección prenatal con este virus induce la detención del ciclo celular, apoptosis y defectos de diferenciación en el sistema nervioso en desarrollo. Para cruzar la sangre materna hacia el cerebro fetal en desarrollo, ZIKV debe atravesar la barrera placentaria y la barrera hematoencefálica (BBB). Los estudios que modelan la barrera hemato-encefálica en cultivos o investigan la infección por ZIKV en ratones adultos sugieren que ZIKV puede infectar células de la barrera hemato-encefálica y cruzarla en el cerebro maduro, pero no está claro exactamente cómo. ⁽³⁸⁾

La microcefalia primaria se establece durante el primer trimestre del embarazo cuando la neurogénesis cortical es más pronunciada. Lo mismo parece ser cierto para la microcefalia vinculada a ZIKV, con los casos más severos de microcefalia asociada a ZIKV correlacionando con infección materna durante el primer trimestre. Los progenitores neurales embrionarios y fetales en el prosencéfalo en desarrollo parecen ser especialmente susceptibles a los efectos adversos de infección por ZIKV.

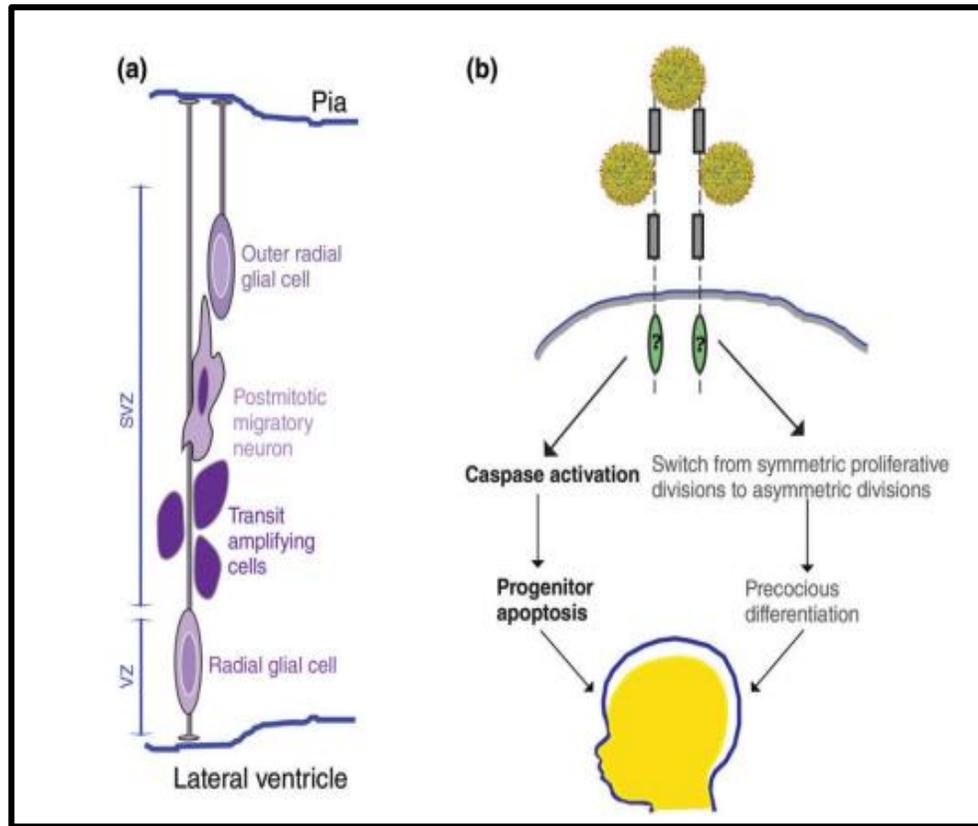
A diferencia de los flavivirus relacionados, como el VNO y el DENV, que pueden infectar las células neuronales, o bien dirigirse a las neuronas maduras (VNO) o provocar una respuesta menos citotóxica (VNI), ZIKV exhibe un claro tropismo para las células neuronales proliferativas, a menudo con efectos citotóxicos. ZIKV también afecta las células craneales de la cresta neural, que dan lugar a huesos craneales y pueden ejercer efectos parácrinos en el cerebro en desarrollo. ⁽³⁸⁾

Una vez que los viriones de Zika entran en las regiones neurogénicas del cerebro, reducen el número de células progenitoras mitóticas promoviendo el paro del ciclo celular y la muerte celular apoptótica, autofagia, o posiblemente por diferenciación precoz (Imagen 8). ZIKV no es el único flavivirus que desencadena la apoptosis y la autofagia. Por ejemplo, tanto el DENV como el WNV pueden activar la activación de la caspasa para inducir la apoptosis. ⁽³⁸⁾

Además, se ha demostrado que varios flavivirus aumentan la autofagia, presumiblemente en un esfuerzo por evadir el sistema inmune del huésped y promover su propia replicación. Por lo tanto, ZIKV parece causar microcefalia no porque provoque respuestas específicas de ZIKV sino porque desencadena comportamientos celulares que perturban la proliferación y supervivencia de las células progenitoras neurales durante los períodos críticos del desarrollo cerebral. ZIKV también puede promover de forma no autónoma la microcefalia promoviendo la salida y diferenciación precoz del ciclo celular de los progenitores corticales, ya que la infección de las células craneales de la cresta neural provoca la secreción de proteínas que promueven la diferenciación neuronal. ⁽³⁸⁾

La infección por ZIKV después del primer trimestre también puede perjudicar el desarrollo neural. Se ha demostrado que algunos lactantes, que no se clasificaron como micro cefálicos al nacer y que pueden haber sido infectados durante el segundo o incluso tercer trimestre de desarrollo, desarrollan microcefalia y otros trastornos neurológicos. De hecho, de 12 lactantes diagnosticados con microcefalia dentro de los meses posteriores al nacimiento, sólo tres mostraron anomalías de ultrasonido prenatal consistentes con la infección por ZIKV. Además, la infección por ZIKV se ha asociado con una mayor probabilidad de síndrome de Guillain-Barré, el sistema nervioso periférico en niños y adultos. ⁽³⁸⁾

Imagen 8. Corteza humana.

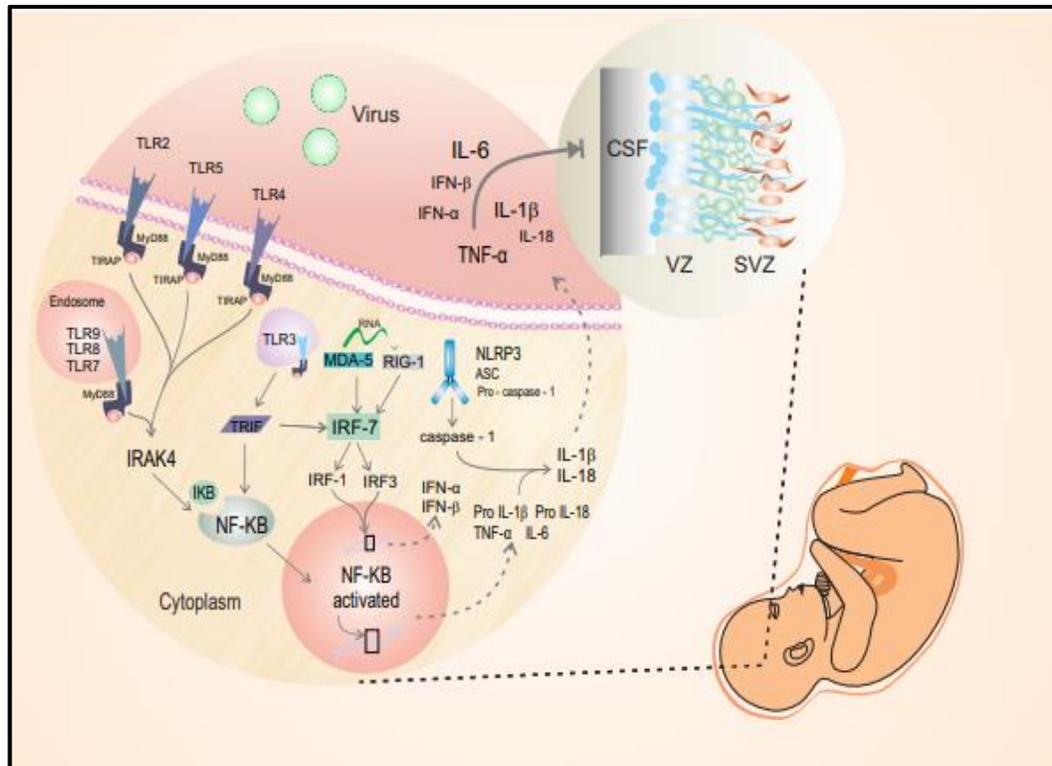


Fuente: Merfeld E, Ben-avi L, Kennon M, Cerveny KL. Potential mechanisms of Zika-linked microcephaly. 2017;1–14).

(A) La corteza humana se desarrolla y crece principalmente a partir de dos poblaciones de células madre neurales-glia radial [RG; situado cerca del ventrículo en la zona ventricular (VZ)] y glía radial externa, situado más básicamente en la zona subventricular (SVZ)]. Estos tipos de células se someten a divisiones asimétricas auto-renovables, dando lugar tanto a las células amplificadoras del tránsito (progenitor intermedio) como a las neuronas migratorias postmitóticas. (B) ZIKV se dirige preferentemente a células neurales proliferativas que incluyen Glia radial, Glia radial externa y células de cresta neural.

Es probable que una combinación de apoptosis desencadenada por virus (flechas izquierdas) y diferenciación precoz (flechas hacia la derecha) contribuya a la microcefalia de tipo ZIKV. Los receptores candidatos para la entrada de viriones de Zika incluyen una serie de receptores de fosfatidilserina.

Imagen 9. Asociación entre la infección por ZIKV y el desarrollo de la microcefalia.



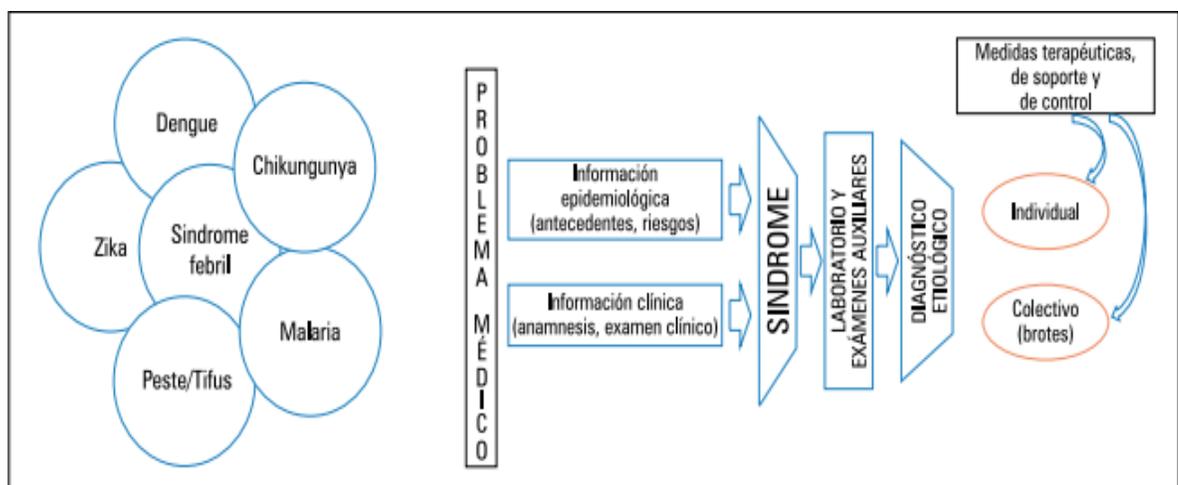
Los receptores tipo Toll (TLR), el gen de la diferenciación del melanoma asociado al gen 5 (MDA-5) y el receptor del gen 1 (RIG-1) inducido por el ácido retinoico son receptores de reconocimiento de patrones implicados en la detección de patógenos (por ejemplo, ZIKV). TLR-3, RIG-1 y MDA-5 promueven la expresión de interferones de tipo I y III (IFN), y la expresión dependiente de NF-kappa B de citoquinas proinflamatorias. La activación inmunitaria materna aumenta los niveles de citoquinas en el suero, así como en el líquido amniótico, la placenta y el cerebro fetal. "IL-6, TNF-α e IL-1β pueden afectar adversamente al cerebro fetal en desarrollo. Otra hipótesis es que la infección por ZIKV puede inducir a las células craneales de la cresta neural para producir altos niveles de citoquinas que afectan la formación de hueso craneal y cartílago, además de perjudicar el desarrollo del SNC. El virus Zika (ZIKV), la zona ventricular (VZ), la zona subventricular (SVZ), el líquido

cefalorraquídeo (LCR). (Fuente: Merfeld E, Ben-avi L, Kennon M, Cerveny KL. Potential mechanisms of Zika-linked microcephaly. 2017;1–14”).

4.11 DIAGNOSTICO

Considerando que el ZIKV produce una infección que cursa con síndrome febril en un inicio, al igual que infecciones por otros arbovirus o incluso por otros agentes bacterianos y parasitarios, es importante tener un enfoque sindrómico para el diagnóstico, como se muestra en la figura 4, lo que a su vez permita orientar las pruebas de laboratorio para el diagnóstico y las medidas terapéuticas de soporte y control. ⁽³⁹⁾

Figura 4. Enfoque sindrómico para el diagnóstico de enfermedades febriles.



(Fuente: Cabezas C, García P, Diagnosis of Zika virus infection. An Fac med.2017;78 (1):89-93 / <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v78i1.13028>)

Actualmente, para el diagnóstico del zika se cuenta con métodos directos para determinar el ARN viral, como es el RTPCR en tiempo real, las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) y el aislamiento viral, los cuales se constituyen en el estándar para el diagnóstico definitivo, aunque más comúnmente se viene usando el RT-PCR en tiempo real. ⁽³⁹⁾

Además, se cuenta con pruebas serológicas para determinar anticuerpos IgM e IgG mediante la técnica de ELISA y la de neutralización en placas. Sin embargo, además de la limitada disponibilidad de pruebas para el diagnóstico de ZIKV, existen otros desafíos, como es la reacción cruzada de anticuerpos con otros flavivirus tipo dengue (DENV), virus del Nilo Occidental y fiebre amarilla, así como si la infección es actual o pasada, o incluso la vacunación con otro flavivirus causará a menudo falsos positivos. ⁽³⁹⁾

La determinación del ARN del ZIKV durante la infección aguda mediante el RT-PCR o por pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) proporciona resultados específicos. Sin embargo, esta prueba es útil en promedio en los primeros cinco días de la infección, aunado a que solo el 20% de pacientes presenta síntomas para sospecha de la infección. Si bien el diagnóstico del zika está ligado a los laboratorios de salud pública, cada vez se hace necesario realizar estas pruebas, especialmente en mujeres gestantes que asisten a los servicios de salud, en quienes es una prioridad tener el diagnóstico por las implicaciones que tiene la infección sobre el feto, en el que se puede producir un síndrome congénito como consecuencia de la infección intraútero. ⁽³⁹⁾

Al momento, no existen kits comerciales validados para la determinación serológica de ZIKV, a lo que debemos agregar las reacciones cruzadas con otros flavivirus de anticuerpos IgM contra el zika ya mencionadas, e incluso en las pruebas de neutralización pueden presentarse reacciones cruzadas. Debido a que la serología es ampliamente utilizada para el diagnóstico y la vigilancia de DENV, debe tenerse en cuenta este aspecto para una adecuada interpretación de los resultados. La utilidad de la serología puede darse en casos de síndrome de Guillain Barré con resultado positivo a infección por flavivirus (IgM DENV-ZIKV positivo). Se debe considerar la poca frecuencia de esta complicación en infecciones por DENV, orientando el caso hacia ZIKV. En un recién nacido con algún síndrome congénito, la IgM positiva cobra un valor muy importante (en suero o en LCR) y es altamente sugestiva de infección intrauterina. Sin embargo, un resultado negativo NO descarta la infección, por lo que se debería intentar la detección en suero de la madre para buscar evidencia. ⁽³⁹⁾

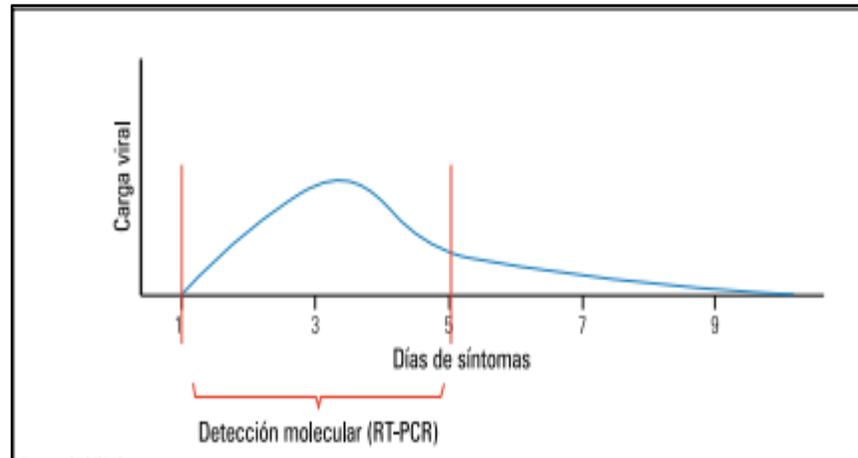
Para solicitar el examen de laboratorio que corresponda es necesario tener en cuenta la definición de caso sospechoso de enfermedad por el virus zika, como aquella persona que reside o visitó áreas epidémicas o endémicas en los últimos 14 días antes del inicio de síntomas, que presente exantema y al menos dos o más de los siguientes signos o síntomas: fiebre, generalmente $<38.5^{\circ}\text{C}$, conjuntivitis (No purulenta-hiperémica), altralgias, mialgias, edema periarticular. ⁽³⁹⁾

Un caso sospechoso, teniendo en cuenta la definición de caso de OMS, de enfermedad por virus zika en áreas sin casos autóctonos y sin presencia de vectores para la transmisión del virus, se considera al paciente que cumpla los criterios de caso sospechoso de enfermedad por virus zika y que en las 2 semanas anteriores a la aparición de los síntomas tenga antecedente de residencia o viaje a un área con transmisión local del virus zika o con presencia de vectores; o tenga antecedente de contacto sexual sin protección en las 2 semanas previas a la aparición de los síntomas, con una persona que en las 8 semanas previas al contacto sexual tenga antecedente de residencia o viaje a un área con transmisión local del virus zika o con presencia de vectores. ⁽³⁹⁾

Por otro lado, el caso confirmado de enfermedad por el virus zika es todo caso sospechoso de enfermedad por el virus zika que tenga resultado positivo a una o más de las siguientes pruebas: RT-PCR en tiempo real para ZIKV y/o aislamiento viral en cultivo celular para ZIKV (a partir de muestras de orina, saliva, tejidos o sangre entera); o bien anticuerpos IgM anti-ZIKV positivos y prueba de neutralización por reducción de placa (PRNT90) para ZIKV a títulos ≥ 20 , y cuatro o más veces más alto que para otros flavivirus; y exclusión de otros flavivirus. En fallecidos, se realiza detección molecular del genoma viral a partir de tejido de autopsia, fresco o en parafina, o detección específica de antígeno viral a partir de tejido de la autopsia mediante prueba inmunohistoquímica. ⁽³⁹⁾

El caso probable de enfermedad por virus zika se define como aquel paciente que cumpla los criterios de caso sospechoso y presente también anticuerpos IgM anti-ZIKV, sin hallazgos de laboratorio que indiquen infección por otros flavivirus. Para la determinación de ARN mediante el RT-PCR debemos considerar el tiempo de enfermedad, siendo esta prueba aplicable cuando el tiempo de enfermedad desde el inicio de los síntomas es igual o menor a 5 días (Grafica 4). ⁽³⁹⁾

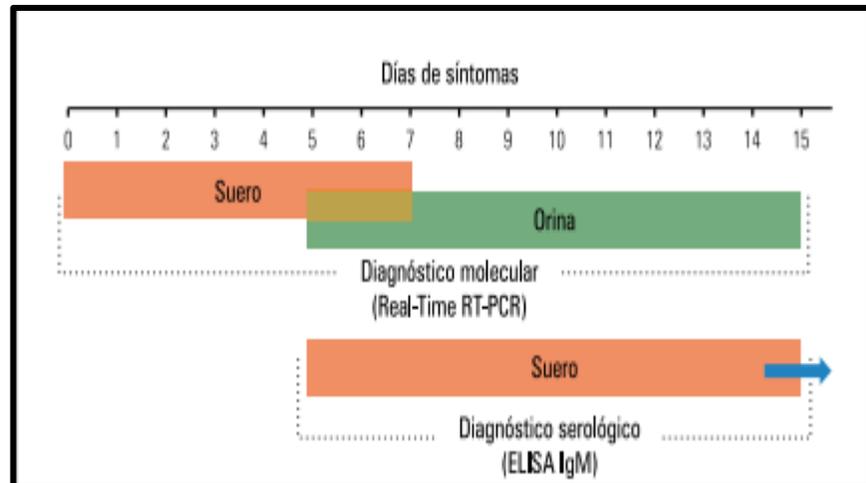
Grafica 4. Tiempo de enfermedad y su relación para la determinación del ARN del ZIKV mediante RT-PCR en tiempo real en muestra de suero.



Fuente: Cabezas C, García P, Diagnosis of Zika virus infection. An Fac med.2017;78(1):89-93 / <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v78i1.13028>

Estos periodos de tiempo a considerar, cuando las muestras además de suero corresponden a orina para RT-PCR y suero para determinación de anticuerpos IgM, se pueden observar en la figura 18. Es importante tener consideraciones previas para la adecuada obtención de la muestra, que en el caso de sangre corresponde 5 a 7 mL en un tubo al vacío sin anticoagulante, separar el suero, trasvasarlo a dos crioviales de tapa rosca estériles de 2 mL y colocarlos inmediatamente a temperatura de +2 a +8 °C, rotulando los crioviales con los datos del apellidos y nombres, edad, fecha de obtención de la muestra y procedencia. Si la muestra es de orina, 10 mL. Toda muestra debe ir acompañada de su respectiva ficha clínica epidemiológica y ser enviada en cadena de frío (+2 a +8°C o de ser posible con hielo seco).⁽³⁹⁾

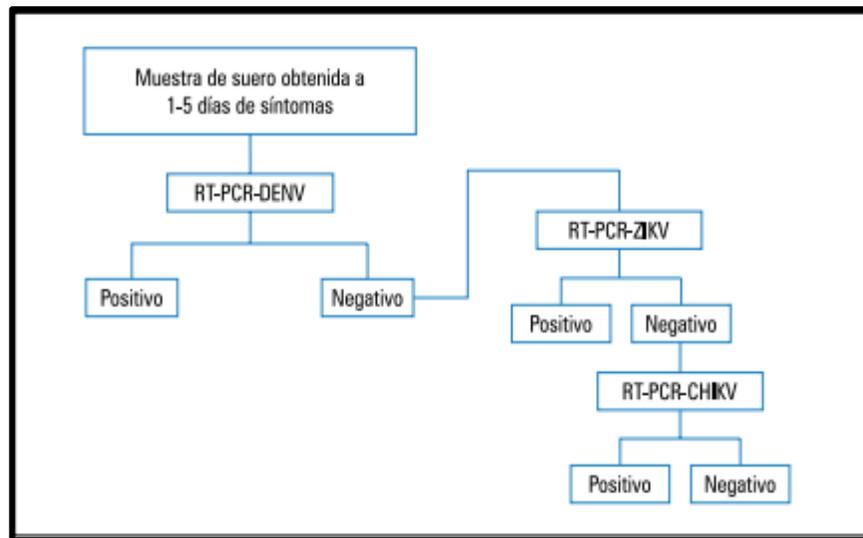
Figura 5. Tiempo de enfermedad y su relación para la determinación del ARN del ZIKV por RT-PCR en suero, orina y de IgM en suero mediante ELISA.



Fuente: Cabezas C, García P, Diagnosis of Zika virus infection. An Fac med.2017;78(1):89-93 / <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v78i1.13028>)

En el contexto epidemiológico y con el enfoque sindrómico para el diagnóstico de las arbovirosis más frecuentes se puede aplicar el algoritmo que se muestra en la figura 6. En efecto, se puede iniciar con la determinación de ARN del dengue; si este resulta negativo, hacer el RT-PCR para zika, y si este resultara es negativo aplicar el procedimiento para chikungunya. ⁽³⁹⁾

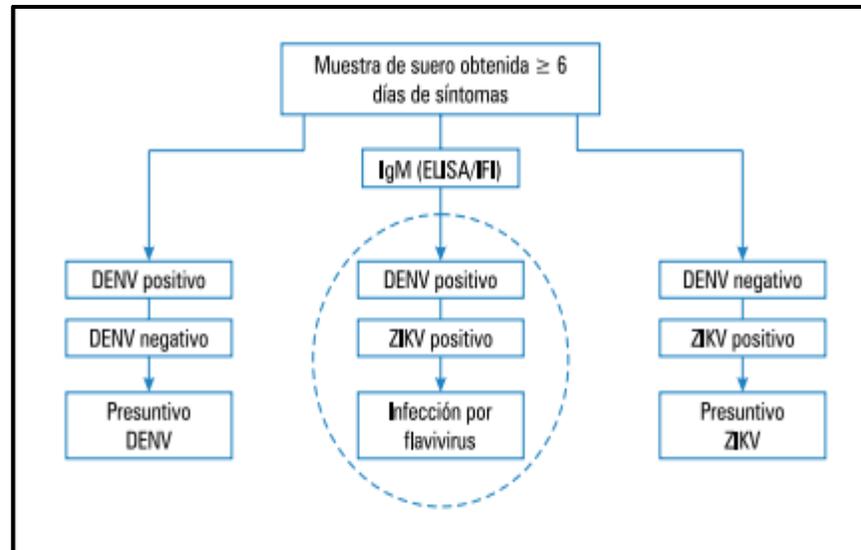
Figura 6. Algoritmo para diagnóstico diferencial de zika, dengue y chikungunya.



Fuente: Cabezas C, García P, Diagnosis of Zika virus infection. An Fac med.2017;78(1):89-93 / <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v78i1.13028>)

De otro lado, si el paciente tiene más de 6 días de enfermedad, donde ya no es posible detectar el ARN viral, se puede determinar el IgM y dar una interpretación adecuada, según veremos más adelante. En este caso aplicar el algoritmo que se presenta en la figura 7. ⁽³⁹⁾

Figura 7. Algoritmo para el diagnóstico serológico de zika, cuya interpretación debe ser contextualizada.

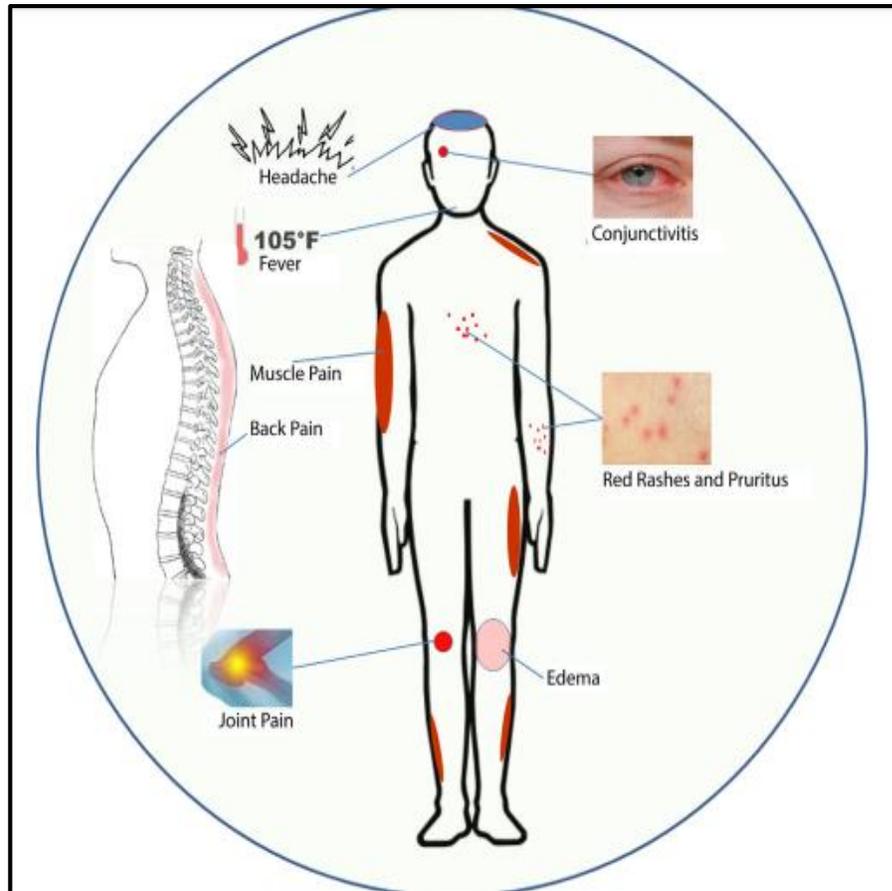


Fuente: Cabezas C, García P, Diagnosis of Zika virus infection. An Fac med.2017;78 (1):89-93 / <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v78i1.13028>

4.12 MANIFESTACIONES CLINICAS

Como toda enfermedad infecciosa, los principales factores determinantes de la enfermedad por ZIKV son epidemiológicos, virales (cepas o genotipos) o ligados al huésped, tales como edad, sexo y otros factores de riesgo de exposición al vector o de transmisión sexual. No hay pruebas de que haya diferencias en la gravedad de las manifestaciones clínicas según la vía de transmisión (por ejemplo, vectorial o sexual), excepto por la transmisión in utero que ocasiona la infección congénita. ⁽⁴⁰⁾ Los síntomas más comunes de la infección por ZikV son fiebre, erupciones cutáneas, dolores en las articulaciones, conjuntivitis (ojos rojos), prurito, fatiga, dolor muscular y dolor de cabeza (Imagen 10) pero la severidad de los síntomas varía en DENV, CHIKV y WNV (Tabla 6).

Imagen 10. Síntomas comunes a las infecciones por flavivirus.



Fuente: A. Alam et al. Recent trends in ZikV research: A step away from cure / Biomedicine & Pharmacotherapy 91 (2017) 1152–1159).

4.12.1 Incubación e inicio de las manifestaciones clínicas. Se estima que el período de incubación de la infección por ZIKV es, en promedio, de 3 a 14 días. Típicamente, la enfermedad se presenta con exantema maculopapular y cefalocaudal con o sin elevación de temperatura ($< 38,5\text{ }^{\circ}\text{C}$). El exantema tiene una evolución cefalocaudal (cabeza, tronco y miembros superiores e inferiores). ⁽⁴¹⁾

Tabla 6. Compara la severidad de los síntomas: ZikV a DENV y CHKV.

Symptoms	ZikV	Dengue	Chikungunya	West Nile
Fever	✓	✓✓✓✓	✓✓✓✓	✓✓
Joint Pain (Arthralgia)	✓✓	✓	✓✓✓✓	✓
Conjunctivitis	✓✓✓	✓✓	✓	✓✓
Headache	✓✓	✓✓✓	✓✓	✓
Muscle Pain (Myalgia)	✓✓	✓✓✓	✓✓	✓✓
Rash and Pruritus	✓✓✓✓	✓✓	✓✓	✓✓
Fatigue	✓	✓✓	✓✓✓	✓

Fuente: A. Alam et al. Recent trends in ZikV research: A step away from cure / Biomedicine & Pharmacotherapy 91 (2017) 1152–1159).

Una característica marcada del exantema es la presencia de prurito, que muchas veces interfiere con las actividades diarias del paciente e, incluso, dificulta el sueño. Con frecuencia, el exantema compromete la palma de las manos y la planta de los pies, donde constituye hiperemia palmar o plantar, aunque esto también se puede observar en otras enfermedades infecciosas (por ejemplo, chikungunya) y no infecciosas (por ejemplo, enfermedad de Kawasaki). En la fase de convalecencia, podrá percibirse una descamación laminar de manos y pies. En los casos de infección por dengue, el exantema pruriginoso habitualmente surge después del quinto o sexto día de la enfermedad y marca su fin. En los casos de ZIKV, junto con el exantema, frecuentemente se observa hiperemia conjuntival no purulenta ⁽¹⁴⁾. Es menos frecuente observar adenopatía y adenomegalia, aunque los ganglios retroauriculares podrían verse afectados ⁽⁴²⁾.

4.12.2 Compromiso articular y de otros sistemas. En una proporción de los casos habrá compromiso articular, habitualmente en forma de poliartralgia con edema periarticular, bilateral y simétrico. A diferencia de los casos de infección por CHIKV, en los casos de ZIKV el dolor tiende a ser menor y no incapacitante. Al examen físico se puede observar la presencia de un leve edema articular, aunque sin hiperemia ni calor local. Alrededor de una semana después del inicio de los síntomas, habrá una regresión del cuadro articular, aunque en unos pocos casos,

el compromiso articular puede durar hasta 30 días y tener carácter recidivante en ese periodo. Las articulaciones de las manos y muñecas son las afectadas con mayor frecuencia, seguidas de las rodillas y los tobillos. No se observan casos con síntomas crónicos, como puede ocurrir en una proporción importante de los casos de CHIKV ^(43, 44). También pueden presentarse otras manifestaciones, como cefalea, mialgia, náusea y vómitos. En las infecciones por ZIKV, los casos de alteración hemodinámica son raros en comparación con las formas graves de los casos de dengue.

4.12.3 Complicaciones de la infección por virus ZIKA. La presentación clínica de la infección por el virus Zika sin complicaciones ha sido ampliamente descrita. Debido a su naturaleza inespecífica, la infección no se detecta a menudo, o se diagnostica erróneamente. El porcentaje de infecciones asintomáticas ha sido de alrededor del 80%; sin embargo, un estudio serológico retrospectivo en Polinesia Francesa mostró que, entre los pacientes que eran seropositivos para el virus, el porcentaje de infecciones asintomáticas era de aproximadamente 30% en lactantes y 50% en adultos. Estos resultados subrayan que la cepa de virus puede influir en la relación asintomática a sintomática en las infecciones por flavivirus. ⁽¹³⁾

4.12.3.1 Complicaciones en fetos y neonatos. Un posible vínculo entre la infección materna del virus Zika y un síndrome congénito fue identificado en octubre de 2015 en Brasil, cuando los neurólogos y los médicos del estado de Pernambuco observaron un aumento en los casos de microcefalia. El Ministerio de Salud de Brasil declaró una emergencia sanitaria nacional en noviembre de 2015. En febrero de 2016, esta epidemia de microcefalia fue declarada una emergencia de salud pública de interés internacional por la OMS. ⁽¹³⁾

La asociación temporal entre el brote del virus Zika y las malformaciones congénitas graves del SNC también se informó en un análisis retrospectivo realizado en Polinesia Francesa. En comparación con las personas no infectadas, la proporción de riesgo de desarrollar anomalías cerebrales fue de aproximadamente 50 en Polinesia Francesa y Recife, Brasil. El análisis del virus Zika y las epidemias de microcefalia en estos países y en los viajeros que regresan a Estados Unidos sugirieron que el mayor riesgo de Anomalías cerebrales fetales fue durante el primer trimestre. ⁽¹³⁾

La detección del ARN viral en el líquido amniótico, la placenta, el tejido cerebral de los fetos y los lactantes con microcefalia y las altas tasas de microcefalia entre los niños nacidos de madres con probada infección por el virus Zika aguda durante el embarazo proporcionaron pruebas sólidas que relacionan las anomalías del SNC con la infección materna. Con el uso de los criterios de Shepard para la evaluación

de teratógenos potenciales, se concluyó que existía una relación causal entre la infección prenatal con el virus Zika y anomalías cerebrales graves. ⁽¹³⁾

A diferencia de algunos patógenos congénitos, el virus Zika parecía albergar un neurotropismo específico. Las anomalías principales observadas en fetos y neonatos incluyen microcefalia, ventriculomegalia, calcificaciones difusas, atrofia cerebral, signos de giro anormal, desarrollo cortical y anomalías oculares que pueden conducir a alteraciones mentales graves, retraso mental y discapacidades motrices sustanciales y deficiencias visuales y auditivas. La microcefalia no siempre se observó, ya que se encontró circunferencia craneal normal en el 20% de los síndromes congénitos del virus Zika, por lo que la detección de la microcefalia al nacer no es suficiente para detectar síndromes congénitos. La desaceleración del crecimiento de la cabeza ha sido reportada en niños nacidos con un perímetro cefálico normal, lo que conduce al desarrollo de microcefalia después del nacimiento. ⁽¹³⁾

La presentación clínica de la infección por el virus Zika es similar en mujeres embarazadas y no embarazadas, y la infección congénita es posible incluso en mujeres asintomáticas. El pronóstico y el manejo adecuado de los fetos sometidos a la virosis todavía no se han establecido y debe incluir monitorización ultrasónica cercana, amniocentesis y sangre fetal. La viremia materna persistente podría actuar como un factor pronóstico, ya que el ARN viral se detectó en la sangre materna hasta 107 días después del inicio de los síntomas y podría ser el resultado de la replicación viral en el feto o en la placenta. ⁽¹³⁾

En Río de Janeiro, Brasil, los resultados fetales adversos fueron significativamente más probables entre los descendientes de madres infectadas con el virus Zika que entre madres no infectadas con erupción cutánea (44% vs 12%). Fueron observados independientemente del trimestre durante el cual la infección pudo haber ocurrido.

Entre los 442 embarazos terminados en mujeres con evidencia de laboratorio de posible infección por el virus Zika en el Registro de Embarazo y Zika de los EE. UU., Se identificaron defectos congénitos potencialmente relacionados con el virus en 26 casos (6%). Se observaron tasas similares de anomalías congénitas entre mujeres embarazadas con y sin síntomas. En marzo de 2017, la OMS registró 2656 síndromes congénitos asociados con infecciones por el virus Zika en 31 países, de los cuales 2653 se encontraban en Brasil. Los datos de un registro internacional, abierto a cualquier proveedor de atención médica dispuesto a participar, pueden proporcionar estimaciones específicas del país. Debido a la naturaleza preliminar

de los estudios mencionados, los resultados neurológicos a largo plazo aún no están disponibles. ⁽¹³⁾

Algunos recién nacidos infectados permanecerán asintomáticos o sólo desarrollarán síntomas menores en la vida. Sin embargo, la ceguera, la hipoacusia, la hipotonía, la paresia, la epilepsia y el retraso severo del neurodesarrollo son el pronóstico a largo plazo para los niños gravemente infectados en el útero, similar al 15% de los fetos infectados por citomegalovirus. El seguimiento prospectivo de los recién nacidos expuestos e infectados es crucial. ⁽¹³⁾

4.12.3.2 Complicaciones en niños mayores y adultos. El síndrome de Guillain-Barré fue la primera complicación severa reportada de la infección por el virus Zika en adultos. El vínculo entre el virus Zika y el síndrome de Guillain-Barré fue confirmado por un estudio de casos y controles llevado a cabo en Polinesia Francesa. El aumento de la incidencia del síndrome de Guillain-Barré durante los brotes del virus Zika varía según el país y hasta 20 veces en Polinesia Francesa y 10 veces en la línea de base en Venezuela. En la mayor serie de síndrome de Guillain-Barré asociado al virus Zika (Polinesia Francesa y Colombia), las principales características del síndrome de Guillain-Barré fueron una rápida progresión al nadir (alrededor de 1 semana), una fase de meseta corta (mediana de 4 días) y una alta proporción de parálisis facial. Los hallazgos electrofisiológicos mostraron que la mayoría de los casos polinesios franceses eran del subtipo agudo de neuropatía axonal motora del síndrome de Guillain-Barré, mientras que en Colombia el subtipo predominante era la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda, que es el subtipo más común del síndrome de Guillain-Barré. ⁽¹³⁾

La patogénesis del síndrome de Guillain-Barré asociado al virus Zika aún no se conoce: los mecanismos neuropatogénicos directos, la respuesta inmune hiperaguda, la desregulación inmune y el mimetismo molecular frente a los antígenos en nervios son hipótesis. El tratamiento del síndrome de Guillain-Barré que requiere cuidados intensivos, intercambio plasmático e inmunoglobulinas intravenosas, puede ser un desafío en áreas remotas y países de bajos recursos.

En marzo de 2017, 23 países o territorios habían reportado una mayor incidencia de síndrome de Guillain-Barré o confirmación de laboratorio de una infección por virus Zika entre casos de síndrome de Guillain -Barré. ⁽¹³⁾

Otras manifestaciones neurológicas asociadas a la infección por ZIKV incluyen encefalitis, meningoencefalitis, cerebelitis, encefalomiелitis aguda diseminada, mielitis y alteraciones aisladas de los nervios craneales, como neuritis óptica ^(45, 46).

Estas manifestaciones se han descrito con menos frecuencia, pero es importante reconocerlas para proporcionar atención adecuada y mejorar el conocimiento sobre las diferentes manifestaciones neurológicas de la infección por ZIKV.

4.13 TRATAMIENTO

4.13.1 Vacunas y medicamentos contra el virus Zika. El desarrollo de vacunas ha sido bien apoyado por los organismos internacionales de financiación. Una vacuna de ADN ha entrado en ensayos clínicos de fase 1 y hay más de 40 vacunas candidatas, algunas de las cuales están siendo registradas rápidamente para obtener la licencia. Sin embargo, una vacuna probablemente no estará disponible por al menos 2 años. Tampoco se sabe si las infecciones por el virus Zika causan inmunidad vitalicia.

Usando grandes estrategias de tamizaje, se ha encontrado que varios compuestos tienen actividad invitro contra el virus Zika, pero no hay fármacos antivirales que hayan mostrado actividad contra el virus in vivo. ⁽¹³⁾

4.13.1.1 Vacunas y antivirales. Situación actual y direcciones futuras. A pesar de los avances, el éxito de la historia de las vacunas y la terapéutica antiviral, la infección por ZikV sigue siendo una amenaza importante para la salud humana. Así, de esta manera muchos esfuerzos están en curso para desarrollar mejores tratamientos. ⁽⁴¹⁾

4.13.1.2 Vacunas de ADN. La vacunación con ADN es una técnica de protección contra la enfermedad mediante la inyección de ADN genéticamente modificado, por lo que las células generan directamente un antígeno, que está produciendo una respuesta inmunológica protectora (Ejemplo: Zikv prM-Env es una vacuna de ADN). Finalmente, el ensayo clínico de fase II se puso en marcha en marzo de 2017. Dos vacunas basadas en las técnicas de vacunación de ADN serán introducidas por la empresa Biotech Inovio y el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas en EEUU. ⁽⁴¹⁾

4.13.1.3 Vacunación contra la ZPIV. Zika Purified Inactivated Virus (ZPIV) es una vacuna ZikV, desarrollada por el Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR). La vacuna ZPIV contiene partículas ZikV enteras que han sido inactivadas. Sin embargo, la envoltura proteica del virus inactivado permanece intacta para que pueda ser reconocida. ⁽⁴¹⁾

4.13.1.4 Vacuna de investigación atenuada en vivo. Una vacuna de investigación atenuada en vivo (LAIV) desarrollada para proteger contra las enfermedades causadas por el dengue y la infección por ZikV. En la cual el virus ha sido incapacitado para que no pueda causar enfermedad. Este LAIV está en fase clínica I en la Universidad Johns Hopkins en Baltimore y la Universidad de Vermont y otra versión actualizada de la vacuna desarrollada para proteger contra ZikV, así como para los cuatro tipos de dengue (DEN1, DEN2, DEN3 y DEN4) inicio ensayos clínicos en mayo de 2017. ⁽⁴¹⁾

4.13.1.5 Vacuna de ARNm de investigación. El RNA mensajero (mRNA) ha salido a la luz como una plataforma versátil y muy eficaz para administrar antígenos de vacunas y proteínas terapéuticas. La plataforma de la vacuna del mRNA se puede modificar rápidamente para expresar la mayoría de las proteínas virales y se puede fabricar eficientemente. ⁽⁴¹⁾

4.13.1.6 El candidato de AGS-v (vacuna de investigación). Esta vacuna se desarrolla contra múltiples enfermedades transmitidas por mosquitos, incluyendo ZikV desarrollado por SEEK (compañía farmacéutica con sede en Londres). El AGS-v trabaja para activar una respuesta inmune a las proteínas salivales del mosquito (MSP) más que a un virus o un parásito particular llevados por los mosquitos. AGS-v se está evaluando en el ensayo clínico fase I en el NIH Clinical Center en Bethesda, Maryland. ⁽⁴¹⁾

4.13.2 Medicamentos. Actualmente, no hay vacunas aprobadas o terapias específicas para prevenir o tratar la infección por el virus Zika (ZIKV). Hay estudios de medicamentos, en los que se examinan fármacos aprobados por la FDA para la actividad antiviral contra la infección por ZikV ⁽⁴¹⁾.

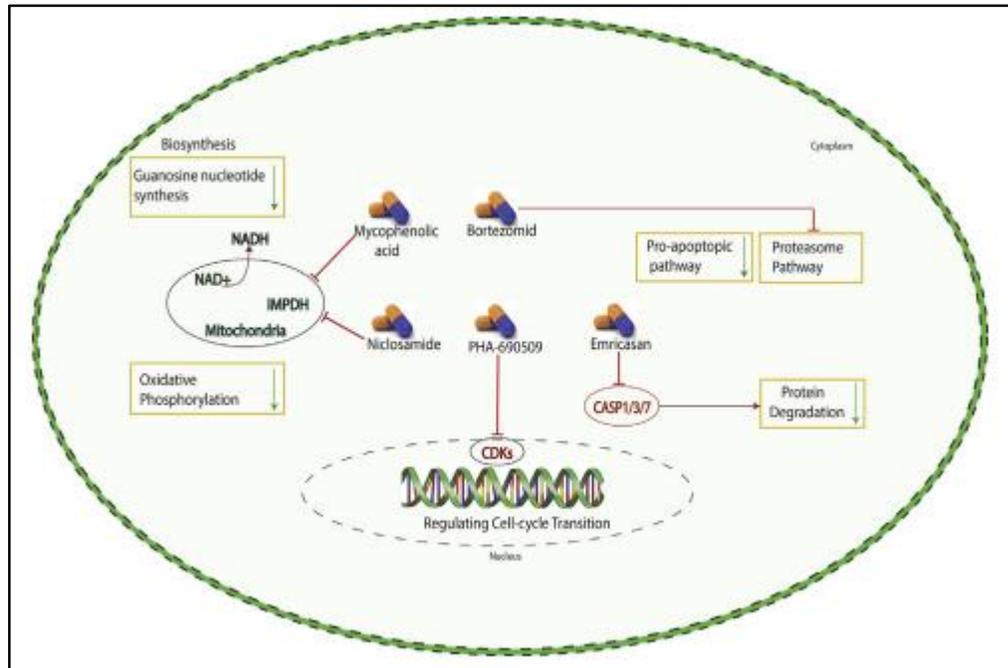
La lista de candidatos a fármacos anti-Zikv se agrupa en base a clases tales como anti-parasitarios, antivirales, antifúngicos, antimicrobianos, otros inhibidores que juegan un papel importante en la inhibición de la infección con ZikV y pocos otros fármacos candidatos para uso en diferentes Categoría de embarazo (B, C y D).

Los medicamentos intervienen en diferentes vías:

- Replicación de ZikV (Mycophenolicacid y Niclosamide).
- Biosíntesis de ácido nucleótido de guanósina y la fosforilación oxidativa (Bortezomib, Emricasan).

- Inhibición de la ruta del proteasoma (PHA-690509, CASP1/ 3/7 y quinasa dependiente de ciclina (CDK) ⁽³⁷⁾

Figura 8. Ilustración de cinco vías potencialmente implicadas en la replicación de ZikV y su inhibición por agentes farmacológicos (ácido micofenólico, Niclosamida, PHA-690509, Emricasan y Bortezomib) con actividad anti-Zikv.



Fuente: A. Alam et al. Recent trends in ZikV research: A step away from cure / Biomedicine & Pharmacotherapy 91 (2017) 1152–1159).

La PHA 690509 tiene una actividad anti-Zikv, que inhibe la replicación Zik de las tres cepas, medida por la expresión NS1. Es un agente farmacológico en investigación que funciona como un inhibidor de quinasa dependiente de ciclina. ⁽⁴¹⁾

5. METODOLOGIA Y DISEÑO DE INVESTIGACION

Se realizó un estudio de serie de casos, de corte transversal, descriptivo observacional, de todos los pacientes cuyas madres estaban en seguimiento por caso probable de infección por Virus Zika, desde octubre de 2016 hasta septiembre de 2017 atendidos en el servicio de pediatría del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, institución de tercer nivel de la ciudad de Neiva, Huila, Colombia.

La recolección de los datos se hizo diligenciando un formulario previamente diseñado, posteriormente fueron llevados a una base de datos en software Microsoft Excel 365. Para el análisis se usó el software Epi 7 (GraphPad Prism 6.0). Se aplicó análisis de estadística descriptiva. La correlación entre variables fué evaluada con los test Chi cuadrado y t de student según si eran categóricas o numéricas.

Se recopiló la información de datos clínicos y de laboratorio que incluyeron antecedentes de infección, hallazgos oftalmológicos y escala de Bayley III (Aplicada al total de la población de estudio (104 niños), cuya edad osciló entre 3,2 y 18,1 meses) cuyas madres estaban en seguimiento por caso probable de infección por Virus Zika y/o que se demostró que presentaron manifestaciones clínicas compatibles con infección por ZikaV durante la gestación. Los niños identificados con síndrome congénito se le realizaron seguimiento neurológico a edad cronológica de 19 a 25 meses.

5.1 CRITERIOS DE INGRESO

Todo hijo de madre considerada sospechosa o con probable infección por virus zika durante el brote epidemico 2015 a julio de 2016.

Definición de caso sospechoso o probable de infección por Viruz Zika (según ministerio de salud de Colombia):

5.1.1 Caso sospechoso. Niño y/o binomio madre-hijo con rash y/o fiebre asociado al menos dos de los siguientes síntomas: artralgia o artritis, conjuntivitis no purulenta hiperemica asociado a un nexo epidemiológico de una persona con IgM positivo para virus zika (sin evidencia de otra infección por flavivirus) o con historia de residencia o estancia en un área con transmisión local de virus Zika dentro de las tres semanas anteriores al inicio de los síntomas.

5.1.2 Caso confirmado. persona con confirmación por laboratorio de una infección reciente por zika de la siguiente forma:

- Presencia de RNA de Zika o antígeno en alguna muestra serológica o de otro tipo (saliva, tejidos, orina, sangre, LCR,etc)
- Anticuerpos IgM contra virus Zika positivos comparado contra otros flavivirus y excluyendo otro tipo de infección por flavivirus.
- Muestra: Se incluyeron todos los pacientes hijos de madres con IgG positiva para infección por virus zika, atendidos en el servicio de pediatría del HUHMPN.

5.2 APLICACIÓN DE ESCALA BAYLEY III

La escala Bayley-III es un instrumento de evaluación del desarrollo con normas para niños con rango de edad que va de 1 a 42 meses de edad. Contiene cinco escalas administradas individualmente: habilidades cognitivas, comunicación receptiva, comunicación expresiva, motricidad fina y motricidad gruesa. ⁽⁴⁷⁾

La primera versión de Escala Bayley fue diseñada inicialmente por la psicóloga Nancy Bayley en 1933 y se publicó en 1968. El objetivo era crear una escala que midiera las etapas de desarrollo de los bebés en todos los dominios de desarrollo (cognitivo, lenguaje, motor, socioemocional, y comportamiento adaptativo).

La escala cognitiva consta de 91 ítems puntuados de forma dicotómica (positivo = 1 / negativo = 0) y ordenados en función de la dificultad. Las reglas basales y de techo determinan que ítems aplicar. Los elementos anteriores al primer elemento aplicado por el paciente se puntúan automáticamente 1; los elementos después del último elemento aplicado se califican automáticamente como 0. El puntaje bruto se determina contando el número de elementos con un puntaje de 1.

De este modo se aplicó la escala Bayley de desarrollo Infantil III (Edición 3°), con una media estandarizada de 100, a los pacientes hijos de madres con cuadro clínico compatible con infección por ZikaV durante el embarazo.

Se definió:

- Retardo del desarrollo leve para score entre > -1 y -2 desviaciones típicas.
- Retardo del desarrollo moderado para score > -2 Y -3 desviaciones. típicas.
- Retardo del desarrollo severo para score $>$ a -3 desviaciones típicas a la media.

Una puntuación compuesta de 100 refleja el rendimiento promedio o desviación típica, las puntuaciones compuestas de 85 y 115 corresponden a alejamientos de 1 Desviación estándar por debajo y por encima, puntuaciones compuestas de 70 o menos pertenecen a alejamientos de -2 desviaciones estándar por debajo.

5.3 ENTIDADES PARTICIPANTES Y TIPO DE PARTICIPACIÓN

- Hospital Universitario Hernando Moncaleano: Participó de manera activa al ser el centro donde se realizó la atención de los pacientes con manifestaciones neurológica de causa infecciosa y donde se obtuvo la información de las historias para la recolección de los datos. El comité de ética de esta institución fue el que evaluó y aprobó la realización de este proyecto.

- Universidad Sur colombiana: Aportó el recurso humano investigador y los estudios de laboratorios para el diagnóstico de las enfermedades virales.

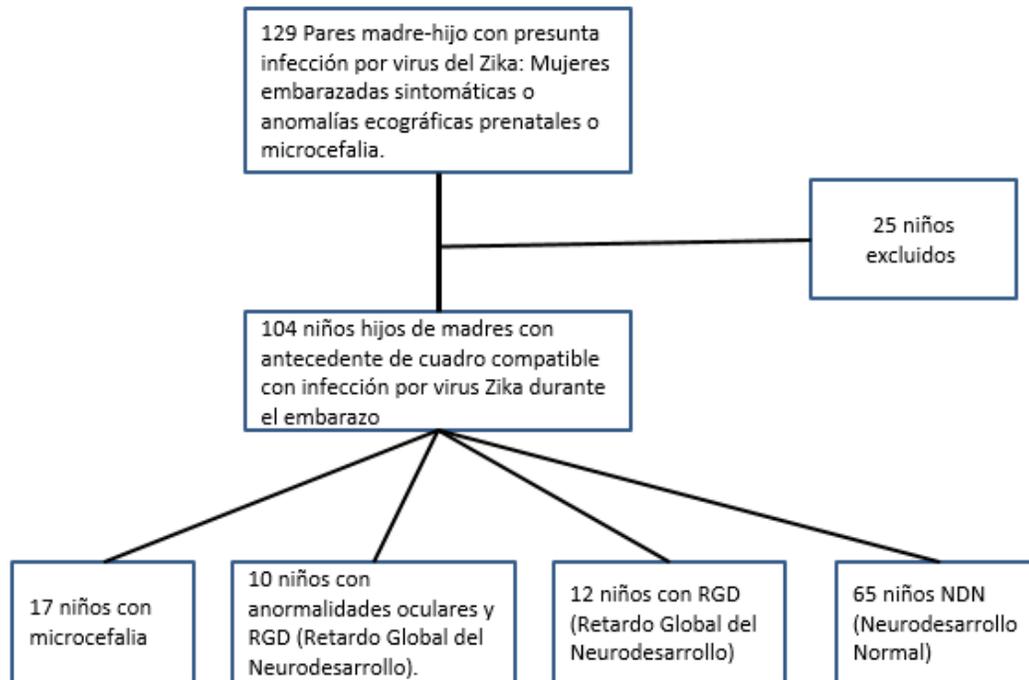
6. RESULTADOS

Se identificaron un total de 129 niños menores de 2 años de edad con posible infección prenatal por Virus Zika (VZ), durante el periodo de estudio, todos procedentes del área urbana y periurbana de la ciudad de Neiva y otros municipios del área de influencia, en el departamento del Huila, cuyas madres recibieron atención en el hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

De esta manera un total de 104 pacientes cuyo rango de edad osciló entre 3.2 y 18,1 meses, fueron incluidos por cumplir criterios para infección por Virus zika durante la gestación, a quienes se les aplicó la escala Bayley de desarrollo Infantil III (Edición 3°), en el momento de ser incluidos y que fue uno de los elementos que permitió subdividir a lo largo del estudio a los niños en 4 subgrupos como lo muestra el diagrama de flujo de participantes.

- Grupo 1: 17 niños con microcefalia.
- Grupo 2: 10 niños con Retardo Global en el Neurodesarrollo (RGD) y compromiso ocular.
- Grupo 3: 12 niños con Retardo Global en el Neurodesarrollo (RGD).
- Grupo 4: 65 niños con Neurodesarrollo Normal (NDN), Teniendo en cuenta la escala cognitiva.

6.1 DIAGRAMA DE FLUJO DE PARTICIPANTES



6.2 HISTORIA GESTACIONAL

Se observó prematuridad en 3 pacientes (3%); del total de 104, el 50% fueron infectadas en el I trimestre, el 37% en el II trimestre y el 14% en el III trimestre; 1 madre no presentó síntomas y 1 madre la sintomatología ocurrió 4 semanas antes de la gestación. (Tabla 7), en el 100% de los casos se descartó otra infección congénita con serologías STORCH negativas en todos los pacientes evaluados; no se halló historia de exposición a toxas ambientales durante la gestación. El grupo de estudio incluyó 64 niños y 40 niñas.

Tabla 7. Trimestre de infección materna por Virus Zika de 104 madres.

Trimestre	No.	%
I	52	50
II	35	37
III	15	14

De los 104 pacientes del estudio, 39 (36%) presentaron síndrome congénito (El cual se caracteriza por microcefalia, calcificaciones cerebrales, ventriculomegalia, lisencefalia, anormalidades del cuerpo caloso, anormalidades oculares, hipertoniá signos extrapiramidales, contracturas congénitas en extremidades y/o alteraciones en el neurodesarrollo) (38,39), 17 (16%) con microcefalia y 22 (21%) sin microcefalia.

En el 76% de los niños con microcefalia, la infección materna se presentó en el I trimestre. El 82% de estas madres presentaron erupción maculopapular asociada a artralgia en el 76% y a fiebre el 65%. La edad gestacional promedio de aparición de síntomas maternos en este grupo fue de 10 semanas mientras en los niños no microcefalicos fue de 21 semanas, la tabla 8 muestra características clínicas en los dos grupos de pacientes.

Tabla 8. Antecedentes gestacionales de 39 niños con síndrome congénito por Virus Zika.

Síntoma	Con Microcefalia No. 17		Sin Microcefalia No. 22	
	N	%	N	%
Fiebre (maternos)	11	65	15	68
Artralgia	13	76	17	77
Rash maculopapular	14	82	21	95
Trimestre de infección materna				
	N	%	N	%
I trimestre	13	76	8	36
II trimestre	2	12	11	50
III trimestre	0	0	3	14
	Media	Rango	Media	Rango
Edad materna (años)	22	15-28	21	16-36
Edad gestacional en el momento de la erupción (Semanas)	10	5-17	21	4-36

La población restante incluida en el estudio (65 pacientes hijos de madres con infección por ZIKAV durante la gestación), no presentaron signos y síntomas compatibles con síndrome congénito, catalogados como normales y sin alteraciones del neurodesarrollo. Las características clínicas de las madres se muestran en la tabla 9.

Tabla 9. Antecedentes de infección materna por Virus Zika de 65 pacientes con NDN (Neurodesarrollo Normal).

Síntoma	NDN (Neurodesarrollo Normal).	
	N	%
Fiebre	56	86
Artralgia	53	82
Rash maculopapular	65	100
Trimestre de infección materna		
I trimestre	32	49
II trimestre	21	32
III trimestre	12	18
	Media	Rango
Edad materna (años)	26	16-41
Edad gestacional en el momento de la erupción (semanas)	16	2-38

6.3 HALLAZGOS NEUROLÓGICOS

Al 100 % de los pacientes que presentaron síndrome congénito (identificado con la aplicación de la escala bayley III y demás evaluaciones), se les realizó seguimiento entre los 19 y 25 meses de edad cronológica, evaluando: Alteraciones del comportamiento, del tono, de los reflejos músculos tendinosos, respuestas primitivas persistentes y la presencia de convulsiones. Los resultados de los 39 niños se presentan en la tabla 10.

Tabla 10. Principales hallazgos neurológicos en 39 niños con síndrome congénito por Virus Zika (Seguimiento > 18 meses de edad).

Área evaluada	Con microcefalia No. 17		Sin microcefalia No. 22	
	Mediana	Rango	Mediana	Rango
Edad (meses)	19	19-23	19	19-25
Perímetro cefálico	38	34-40	46	44-51
Alteraciones del Comportamiento	N	%	N	%
Irritabilidad	9	53	1	4
Alteraciones del Tono	N	%	N	%
Hipertonía	15	93	1	4
Alteraciones en los reflejos Músculo Tendinosos	N	%	N	%
Hiperreflexia	10	59	1	4
Respuestas primitivas persistentes	N	%	N	%
Puños cerrados	11	65	0	0
Prensión plantar	15	88	0	0
Convulsiones	8	47	1	4

6.4 HALLAZGOS IMAGENOLÓGICOS

Al 100% de los pacientes con Microcefalia (17 pacientes), se les realizó Imagen cerebral: 1 ecografía dopler, 11 resonancia Magnética Cerebral y 5 Tomografía computarizada de cráneo. Al 100% de los pacientes que presentaron alteraciones oculares asociadas a Retardo Global del Neurodesarrollo se les realizó Imagen de resonancia Magnética Cerebral, encontrándose:

Los hallazgos de resonancia más relevantes son el trastorno de la surcación cerebral con paquigiria y lisencefalia, pérdida de tejido cerebral con ventriculomegalia compensatoria y la presencia de calcificaciones cerebrales. Algunos presentaron retardo en el proceso de mielinización esperado para la edad, con adelgazamiento del cuerpo callos y hipoplasia cerebelosa y del tronco encefálico.

6.5 HALLAZGOS OFTALMOLÓGICOS

Veinticinco de los 104 niños (24%) presentaron anomalías oculares; el hallazgo más frecuente fue el deterioro del nervio óptico y / o la retina (tabla 5). Once bebés (44%) tenían anomalías en el nervio óptico (11 bilaterales): 4 con atrofia del nervio óptico bilateral (palidez, neuritis), 6 con hipoplasia del nervio óptico (6 bilaterales) y 1 con coloboma bilateral. 11 recién nacidos con alteraciones en las retinas: corioretinitis 7 niños (7 bilateral), moteado retiniano focal (presente en 3 niños bilateral), maculopatía presente en 1 niño (1 unilateral).

Con respecto a la alteración en los músculos extra oculares, el nistagmo se encontró en 3 de 25 bebés (12%), el estrabismo bilateral en 5 de 25 niños (20%) y la exotropía alternante en 1 de 25 bebés (4%) (Tabla 11).

Tabla 11. Principales hallazgos oftalmológicos en 25 niños con síndrome congénito por Virus Zika.

Estructura	Hallazgo	N	%
Nervio Óptico	Hipoplasia	6 Bilateral	24
Nervio Óptico	Coloboma	1 Bilateral	4
Nervio Óptico	Neuritis y atrofia	4 Bilateral	16
Retina	Cori retinitis	7 Bilateral	28
Retina	Moteado retiniano	3 Bilateral	12
Retina	Maculo Patía	1 Unilateral	4
Músculos extra oculares	Estrabismo	5 Bilateral	20
Músculos extra oculares	Nistagmos	3 Bilateral	12
Músculos extra oculares	Exotropía alternante	1 Bilateral	4

6.6 ESCALA BAYLEY III

Al total de la población de estudio (104 niños), cuya edad osciló entre 3,2 y 18,1 meses se aplicó la escala Bayley III de desarrollo infantil, que valora globalmente las áreas evolutivas más importantes (Cognitiva, lenguaje y motora), permitiendo determinar de forma simple y precisa el nivel de desarrollo de cada niño así como

identificar tempranamente retrasos en el desarrollo y obtener información válida para planificar la intervención en cada niño en particular.

Tabla 12. Neurodesarrollo (Bayley III) en 77 niños sin síndrome congénito hijos de madre con Zika durante el embarazo.

Área- TOTAL 77	-1 + 3 DE NDN (Neurodesarrollo Normal).	TOTAL	> -1 y -2 RGD LEVE	> -2 Y -3 DE RGD MODERADO	>-3 DE RGD SEVERO
COGNITIVA	65	12	2	10	0
LENGUAJE	73	4	2	1	1
MOTOR	66	11	7	3	1

Para la clasificación en Neurodesarrollo normal y retardo global del neuro desarrollo en leve, moderado y severo, se tuvo en cuenta las áreas cognitivas, lenguaje receptivo y expresivo, motor fino y grueso. Sin embargo el área cognitiva y motora fueron las áreas con mayor compromiso en los niños evaluados.

En 77 niños sin aparente síndrome congénito (No microcefalia, no alteraciones oculares), en la escala cognitiva 65 Niños (63%) presentaron NDN neurodesarrollo normal, 2 niños presentaron retardo cognitivo leve y 10 niños presentaron retardo cognitivo moderado, sin ningún otro compromiso estructural neurológico y ocular. En la escala del lenguaje 73 niños (70%), presentaron NDN neurodesarrollo normal, 2 retardo del lenguaje leve, 1 retardo moderado y 1 retardo severo. En la escala motora 66 niños (63%) presentaron neurodesarrollo normal, 7 presentaron retardo motor leve, 3 retardo motor moderado, 1 retardo motor severo.

La Tabla 12, Muestra las puntuaciones compuestas y desviaciones estándar de las pruebas cognitiva, lenguaje y motora, obtenidos para el grupo de 77 niños que no presentaron las anomalías descritas en el síndrome congénito hasta la fecha (Alteraciones oculares y microcefalia), hijos de madre con zika durante el embarazo por medio de escala Bayley de desarrollo Infantil III (Edición 3°), con una media estandarizada de 100.

Tabla 13. Neurodesarrollo (Bayley III) en 17 niños con microcefalia hijos de madre con zika durante el embarazo.

Área- TOTAL 17	-1 + 3 DE NDN (Neuro desarrollo Normal).	TOTAL RGD (Retardo Global del Desarrollo)	> -1 y -2 RGD LEVE	> -2 Y -3 DE RGD MODERADO	>-3 DE RGD SEVERO
COGNITIVA	0	17	0	16	1
LENGUAJE	0	17	0	10	7
MOTOR	0	17	0	7	10

La tabla 13, muestra las puntuaciones compuestas y desviaciones estándar de las pruebas cognitiva, lenguaje y motora, obtenidos para el grupo de 17 niños con síndrome congénito (Microcefalia), hijos de madres con zika durante el embarazo por medio de escala Bayley de desarrollo Infantil III (Edición 3°), con una media estandarizada de 100.17 bebés (16%) presentaron microcefalia, el 100% presenta Retardo global del neurodesarrollo, en la escala cognitiva 16 niños (94%) presentaron retardo cognitivo moderado, 1 bebé presentó retardo severo. En la escala del lenguaje el 59% (10 niños) presentaron retardo moderado, 7 niños retardo severo; en la escala motora el 59% (10 niños) presentaron retardo motor severo, 7 niños presentaron retardo moderado.

10 bebés presentaron alteraciones oculares y de acuerdo a la escala cognitiva 5 de ellos (50%) presentaron RGD, retardo global del desarrollo, sin microcefalia. 1 presentó retardo cognitivo leve y 4 presentaron retardo cognitivo moderado; este grupo no presentó alteraciones en el lenguaje y en la escala motora el 20% presentó retardo motor leve, el 20% retardo motor moderado y 10% retardo motor severo. La tabla No. 14, muestra las puntuaciones compuestas y desviaciones estándar de las pruebas cognitiva, lenguaje y motora, obtenidos para el grupo de 10 niños (Con síndrome congénito dado por retardo en el neurodesarrollo y alteraciones oculares sin microcefalia), hijos de madres con zika durante el embarazo por medio de escala Bayley de desarrollo Infantil III (Edición 3°), con una media estandarizada de 100.

Tabla 14. Neurodesarrollo (Bayley III) en 10 niños con síndrome congénito (Retardo Global en el Neurodesarrollo y alteraciones oculares) sin microcefalia hijos de madre con zika durante el embarazo.

Área- TOTAL 10	-1 + 3 DE NDN (Neurode sarrollo Normal).	TOTAL RGD (Retardo Global del Desarrollo)	> -1 y -2 RGD LEVE	> -2 Y -3 DE RGD MODERADO	>-3 DE RGD SEVERO
COGNITIVA	5	5	1	4	0
LENGUAJE	10	0	0	0	0
MOTOR	5	5	2	2	1

7. CONSIDERACIONES ETICAS

Para el desarrollo de este trabajo de investigación se tuvieron en cuenta los principios consignados en el Código de Nüremberg, la declaración de Helsinki, el informe de Belmont y la resolución número 008430 de 1993, expedida por el Ministerio de Salud de modo que se preserven y se garanticen todos los derechos de los sujetos a ser estudiados de manera que no se vea vulnerada su dignidad ni cualquier otro aspecto de su condición de seres humanos.

En este tipo de estudio, la privacidad del participante fue el punto sensible a manejo ético. Por esto, se estableció un compromiso de proteger la privacidad de los participantes y sus familiares, salvaguardando la seguridad de los datos obtenidos; además de garantizar confidencialidad de los mismos. En la publicación, los datos serán presentados de manera que se asegure el anonimato de a quien estos pertenecen.

En la base de datos los pacientes recibieron un código de estudio y esta reposa en los archivos del grupo de parasitología y medicina tropical de la Universidad Surcolombiana de Neiva, con el fin de llevar datos epidemiológicos y clínicos acerca de la infección por arbovirus, contribuyendo a la descripción de la enfermedad en el país.

El estudio se consideró de riesgo mínimo para los sujetos participantes, dado que solo se obtienen datos clínicos y de laboratorio la única intervención directa, sobre el paciente fue la toma de muestra sanguínea de 4cc para aplicación de pruebas diagnósticas indicada, con posibles eventos adversos como dolor mínimo, infecciones, sangrado y/o hematomas (morados), o infección en sitio de la punción, que no ofrecen riesgo para el binomio madre hijo.

El principio de la beneficencia prima, el conocimiento que del estudio surja será de utilidad para todos los niños con infecciones por arbovirus.

El Beneficio de este estudio se fundamente en primer lugar en el aporte al conocimiento sobre esta enfermedad en los niños hijos de madre con sospecha de infección por virus zika en su embarazo, atendidos en el Hospital Universitario de Neiva, durante la epidemia de esta infección. En segundo lugar, permite a un estudiante de postgrado en pediatría cumplir con su tesis de grado requisito para obtener su titulación.

Impacto: Con este estudio se espera establecer la repercusión e importancia que esta infección puede tener sobre los hijos de mujeres que sufren infección por zika durante el embarazo.

Alcance: describir los daños y secuelas generados por esta infección perinatal en la población pediátrica de la región surcolombiana, para darla a conocer a nivel regional y nacional.

Para hacer efectiva la participación de cada niño, fue diligenciado por cada acudiente un consentimiento informado que fue debidamente leído y aceptado por el mismo, se explica además su derecho a retirarse en cualquier momento del estudio si así lo considera. El trabajo fue aprobado para su desarrollo mediante acta No. 004-007 del 19 abril de 2016 del comité de ética del hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Ver anexo B, C.

8. DISCUSION

Recientemente, la rápida propagación del virus del Zika (ZIKV) a través de las Américas, incluida la asociación de la infección con microcefalia y el síndrome de Guillain-Barre, ha llevado este virus previamente ignorado, a que la OMS imparta nuevas directrices a nivel global para su vigilancia ⁽⁶⁾.

Existe gran preocupación debido a la severidad y la extensión reciente a los países occidentales incluyendo la región oceánica pacífica y el Brasil. Se han notificado brotes de ZIKV en zonas de África, el sudeste asiático y las islas del Pacífico. La actualización epidemiológica de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) informó que hubo un aumento en la microcefalia congénita y otros síntomas del sistema nervioso central en las regiones con infección activa por ZIKV. (14 ,48 ,49). El síndrome congénito por el virus del Zika (CZS) es un patrón específico de defectos de nacimiento que se observa en fetos y bebés infectados con el virus del Zika durante el embarazo. (50) El síndrome congénito por el virus del Zika presenta las siguientes características: Microcefalia por reducción del tamaño de la cabeza (cráneo y cerebro). Generalmente, los casos en los que la circunferencia de la cabeza es al menos dos desviaciones estándar más pequeñas que la edad gestacional y el promedio de tamaño corporal se consideran microcefálicos. En los casos de CZS, se observa un cráneo colapsado con suturas superpuestas, occipucio preeminente y marcada desproporción craneofacial. ^(50,51) Calcificaciones por depósitos anormales de calcio.

Estos se pueden diagnosticar mediante tomografía computarizada o imágenes de resonancia magnética. En el CZS, generalmente se observan calcificaciones subcorticales, mientras que en otras infecciones de TORCH, las calcificaciones periventriculares son más comunes. Ventriculomegalia por dilatación anormal de los ventrículos laterales; lisencefalia en la que la superficie cortical es anormalmente alisada. Suele ir acompañado de defectos de giro. Anormalidades del cuerpo calloso como hipoplasia, disgenesia y agenesia; anormalidades oculares con cicatrización macular y moteado retinal con pigmento focal dentro de las características más frecuentes; otros desordenes descritos en el CZS son hipertonia, signos extrapiramidales y contracturas congénitas en las extremidades. ^(50, 51, 52).

Parece que los hallazgos relacionados con el síndrome congénito (oculares, microcefalia, RGD, retardo global del Desarrollo) pueden ocurrir en la infección por el virus del ZIKA en cualquier trimestre del embarazo ⁽⁵³⁾; en nuestra cohorte el 50% de la infección se presentó en el I trimestre, 37% en el II trimestre, 14% en III trimestre y se presentaron 2 lactantes con anormalidades relacionadas al síndrome

congénito, que la infección a la madre se presentó > a 4 semanas previas de la concepción.

En nuestro estudio el 38% de los lactantes presentaron alteraciones compatibles con CZS, (RGD retardo global del desarrollo, alteraciones oculares y microcefalia) y el 64% restante fueron clasificados como normales, estos hallazgos son comparables con los resultados de Renata Soares Martins et al. En Brasil donde identificación 23.9% de la población con CZS (54).

La microcefalia fue el principal hallazgo fenotípico encontrado en esta cohorte, con 17 casos, consistente con otros estudios e incluso con menor presentación comparados, con un 33% de los casos que se presentan con microcefalia al nacer (Microcephaly Epidemic Research Group, 2016; Schuler-Faccini, Ribeiro, et al., 2016), pero mucho más alto que el 3.4% en el estudio realizado en Río (Brasil, Pereira, Moreira, et al., 2016).

El 24% de los pacientes presentaron anomalías oculares, relacionadas con el nervio óptico, la retina y los músculos extraoculares, estos hallazgos son consistentes con un estudio realizado en rio de janeiro Brasil en 2016 (Screening Criteria for Ophthalmic Manifestations of Congenital Zika Virus Infection), donde (21,4%) del paciente presentaron anormalidades oculares. Ventura y colegas encontraron que la afectación ocular en infección congénita por el virus del ZIKA se observó con mayor frecuencia en los bebés cuyas madres informaron síntomas durante el primer trimestre del embarazo. Nuestro estudio confirmó este hallazgo.

En general, se cree que las infecciones en el tercer trimestre del embarazo son relativamente no teratogénicas para el niño porque la organogénesis está casi completa. ⁽⁵⁵⁾ Sin embargo, la retina y otras estructuras oculares aún se están desarrollando después del nacimiento. No se esperaría que una infección en el tercer trimestre cause hipoplasia del nervio óptico y moteado retiniano como se ha visto en uno de nuestros casos, este hallazgo podría explicarse por la infección del trimestre anterior con persistencia de viremia hasta el tercer trimestre, similar a lo descrito en estudios realizados en Brasil, con un lactante que presentó coloboma del nervio óptico con infección en el III trimestre ⁽⁵⁶⁾.

Un estudio reciente en Brasil ⁽⁵⁷⁾ reveló que los niños de 19 a 24 meses con infección congénita por el virus del Zika, tienen dificultades para sentarse, alimentarse y dormir solos. Los niños también tuvieron convulsiones y problemas auditivos y oftalmológicos, como el hecho de no reaccionar ante el ruido del sonajero y no ser capaces de seguir a un objeto en movimiento con la mirada.

Nuestro estudio confirmó estos hallazgos, al 100 % de los pacientes que presentaron síndrome congénito (Microcefalia, Retardo Global del Neurodesarrollo y alteraciones oculares), se les realizó seguimiento a una edad cronológica que osciló entre 19 y 25 meses, evaluando: Alteraciones del comportamiento, del tono, de los reflejos músculos tendinosos, respuestas primitivas persistentes y la presencia de síndrome convulsivo. De los 17 pacientes con microcefalia el 53% presentaron alteraciones del comportamiento dados por irritabilidad y llanto anormal, mientras que el 4% (1 paciente) de los 22 que no presentaron microcefalia, pero si otras anormalidades relacionadas con el síndrome congénito, tuvieron alteración en esta área. Con respecto a las otras áreas evaluadas en los pacientes con microcefalia el 93% presentaron hipertonia, el 59% hiperreflexia, el 88% persiste la respuesta primitiva prensión plantar, el 65% puños cerrados y el 47% presentan síndrome convulsivo secundario.

Este estudio, muestra la aplicación de la escala de Bayley-III ⁽⁴⁷⁾ en la evaluación psicométrica de la cognición, la motricidad y el lenguaje de los niños con compromiso neurológico, por arbovirus como el ZIKAV. El 33% de los pacientes estudiados presento compromiso cognitivo, el 32% motor y en el 20% retardo en el lenguaje. Estos hallazgos son parcialmente comparables con un estudio realizado en Brasil donde evaluaron niños con síndrome congénito por ZIKAV a través de la escala Bayley III solamente, para el área motora gruesa, identificando compromiso en el 100% de los pacientes ⁽⁵⁸⁾; sin embargo en la literatura, no hay descripciones hasta el momento de la aplicación de la escala Bayley III completa (cognitiva, lenguaje expresivo, lenguaje receptivo, motor fino y motor grueso) en la población de niños afectados por compromiso congénito por arbovirus tipo ZIKAV, como se realizó en este estudio, constituyéndose estos hallazgos como un punto de partida en la evaluación y seguimiento global del neurodesarrollo en estos niños.

Con los hallazgos anteriormente mencionados podríamos decir que el daño que ZIKAV causa en el mecanismo de migración neuronal cortical ⁽³⁸⁾, se traduce finalmente en niños que podrían tener retardo en las 3 áreas psicométricas como son la cognitiva, lenguaje y motora.

9. CONCLUSIONES

El síndrome congénito por el virus del Zika (CZS) ocurre con infección en cualquier trimestre durante el embarazo.

El Rash maculopapular fue la principal manifestación clínica en las madres con CZS, presentándose en el 90% de ellas.

El RGD puede ser el único hallazgo en la infección congénita por el ZIKAV.

El 24% de los pacientes evaluados presentaron anomalías oculares graves, como el deterioro del nervio óptico y / o la retina, con atrofia, hipoplasia y coloboma bilateral del nervio óptico; y al nivel de retina con corioretinitis, moteado y maculopatía.

Todos los bebés con posible exposición materna al virus del Zika, durante el embarazo deben someterse a exámenes de detección de alteraciones oculares independientemente de la presencia o ausencia de anomalías en el sistema nervioso central. Teniendo en cuenta que en nuestros resultados una cuarta parte de los niños (24%) presentaron anomalías oculares.

Los hijos de madres con exposición a ZIKV durante el embarazo deben ser evaluados con pruebas de neurodesarrollo, como la escala de Bayley III para la detección de alteraciones tempranas en la cognición, la motricidad gruesa y fina y el lenguaje receptivo y expresivo, para identificar compromisos tempranos y establecer planes de intervención encaminados a la prevención de daños futuros.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Instituto Nacional de Salud. Boletín epidemiológico. Semana epidemiológica n.6 del 2016. www.ins.gov.co/boletin-epidemiologico/.../2016%20Boletin%20epidemiol...17 feb. 2016 - Semana epidemiológica número 06 de 2016 (07 feb. al 13 feb).
2. Zammarchi L. et al. Zika virus infections imported to Italy: Clinical, immunological and virological findings, and public health implications. *Journal of Clinical Virology* 63 (2015)32-35
3. La OMS declara emergencia Sanitaria global por enfermedades neurológicas vinculadas al virus Zika . Redacción BBC mundo. 1 febrero 2016. www.bbc.com/mundo/.../2016/02/160201_virus_zika_oms_emergencia.
4. E. Cuevas, et al. Preliminary Report of Microcephaly Potentially Associated with Zika Virus Infection During Pregnancy — Colombia, January–November 2016. *MMWR / December 16, 2016 / Vol. 65 / No. 49*.
5. CDCMMWR. Update: Interim Guidelines for Health Care Providers Caring for Pregnant Women and Women of Reproductive Age with Possible Zika Virus Exposure- United States, 2016. ... Pregnant women who reside in areas with ongoing Zika virus ... Health care providers should discuss reproductive life plan. www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/.../mm6505e2.htm.
6. Chitti S V, Prasad AK, Saxena SK. Emerging Zika virus disease : a public health emergency of global concern. *VirusDisease*. 2016.
7. Fauci AS, Morens DM. Zika virus in the Americas—yet another Arbovirus threat. *N Engl J Med*. 2016;374:601–4.
8. Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis*. 2015;21:359–61.
9. Aubry M, Finke J, Teissier A, Roche C, Brout J, Paulous S, Despre`s P, Cao-Lormeau VM, Musso D. Seroprevalence of arboviruses among blood donors in French Polynesia, 2011–2013. *Int J Infect Dis*. 2015;41:11–2.
10. Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis*. 2015;21:359–61.

11. Aubry M, Finke J, Teissier A, Roche C, Broult J, Paulous S, Despre`s P, Cao-Lormeau VM, Musso D. Seroprevalence of arboviruses among blood donors in French Polynesia, 2011–2013. *Int J Infect Dis*. 2015;41:11–2.
12. Foy BD, Kobylinski KC, Chilson Foy JL, Blitvich BJ, Travassos da Rosa A, Haddow AD, Lanciotti RS, Tesh RB. Probable nonvector-borne transmission of Zika virus, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis*. 2011;17:880–2.
13. Baud D, Gubler DJ, Schaub B, Lanteri MC, Musso D. Review An update on Zika virus infection. *Lancet* [Internet]. 2017; 6736(17).
14. Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, Powers AM, Kool JL, Lanciotti RS, Pretrick M, Marfel M, Holzbauer S, Dubray C, Guillaumot L, Griggs A, Bel M, Lambert AJ, Laven J, Kosoy O, Panella A, Biggerstaff BJ, Fischer M, Hayes EB. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med*. 2009;360:2536–43.
15. WHO. Situation report. Zika virus microcephaly Guillain-Barré syndrome. March 10, 2017. Data as of 9 March 2017. <http://reliefweb.int/report/world/zika-virus-microcephaly-and-guillain-barrsyndrome-situation-report-10-march-2017> (accessed May 26, 2017).
16. Brito CAA, Cordeiro MT. One year after the Zika virus outbreak in Brazil: from hypotheses to evidence. *Rev Soc Bras Med Trop* 2016; 49: 537–43.
17. Brasil P, Calvet GA, Siqueira AM, et al. Zika virus outbreak in Rio de Janeiro, Brazil: clinical characterization, epidemiological and virological aspects. *PLoS Negl Trop Dis* 2016; 10: e0004636.
18. Musso D, Gubler DJ. Zika virus. *Clin Microbiol Rev* 2016; 29: 487–524.
19. Musso D, Baud D, Fredman DO. Should testing of donors be restricted to active Zika virus areas? *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 1108–09.
20. Wikan N, Smith DR. Zika virus: a history of newly emerging arbovirus. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: e119–26.
21. Deseda CC. Epidemiology of Zika. 2017;97–101.
22. Gubler DJ. Dengue, urbanization and globalization: the unholy trinity of the 21(st) century. *Trop Med Health* 2011; 39: 3–11

23. Pettersson JH, Eldholm V, Seligman SJ, et al. How did Zika virus emerge in the Pacific islands and Latin America. *MBio* 2016; 7: e01239–16.
24. Yokoyama S, Starmer WT. Possible roles of new mutations shared by Asian and American Zika viruses. *Mol Biol Evol* 2017; 34: 525–34
25. Jaramillo C, Infecciones por virus zika en Colombia rev. med. fcm-ucsg issn: 1390-0218, Vol. 19, N.o 2 2015; 125-133
26. <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Colombia-primer-pais-del-continente-que-cierra-epidemia-de-zika.aspx>. 25/07/2016. *Boletín de Prensa No 155 de 2016*
27. https://elpais.com/internacional/2016/07/25/colombia/1469462737_828297.htm
!
28. Yun S, Lee Y. Zika virus: An emergin flavivirus. 2017; 55 (3): 204-19
29. Shi, Y., & Gao, G. F. (2017). *Structural Biology of the Zika Virus. Trends in Biochemical Sciences, 42(6), 443–456.* doi:10.1016/j.tibs.2017.02.009 .
30. Sharma A and Lal SK (2017) Zika Virus: Transmission, Detection, Control, and Prevention. *Front. Microbiol.* 8:110. doi: 10.3389/fmicb.2017.00110.
31. Vorou R. Zika virus, vectors, reservoirs, amplifying hosts, and their potential to spread worldwide: what we know and what we should investigate urgently. *International Journal of Infectious Diseases* 48 (2016) 85–90.
32. Kurscheidt, F. A., Mesquita, C. S. S., Damke, G. M. Z. F., Damke, E., Carvalho, A. R. B. de A., Suehiro, T. T., ... Consolaro, M. E. L. (2019). *Persistence and clinical relevance of Zika virus in the male genital tract. Nature Reviews Urology.* doi:10.1038/s41585-019-0149-7. url to share this paper: [sci-hub.tw/10.1038/s41585-019-0149-7](https://doi.org/10.1038/s41585-019-0149-7).
33. Calvet et al. Study on the persistence of Zika virus (ZIKV) in body fluids of patients with ZIKV infection in Brazil. *BMC Infectious Diseases* (2018) 18:49
34. Mansuy JM, Suberbielle E, Chapuy-Regaud S, et al. Zika virus in semen and spermatozoa. *Lancet Infect Dis* 2016;16 (10):1106–7.
35. Tan, S. K., Sahoo, M. K., Milligan, S. B., Taylor, N., & Pinsky, B. A. (2017). Stability of Zika virus in urine: Specimen processing considerations and implications for the detection of RNA targets in urine. *Journal of Virological Methods*, 248, 66–70. doi:10.1016/j.jviromet.2017.04.018.

36. Miner JJ, Diamond MS. Review Zika Virus Pathogenesis and Tissue Tropism. *Cell Host Microbe* [Internet]. 2017;21(2):134–42.
37. Pardigon N. Pathophysiological mechanisms of Flavivirus infection of the central nervous system. *Transfus Clin Biol* [Internet]. 2017).
38. Merfeld E, Ben-avi L, Kennon M, Cerveny KL. Potential mechanisms of Zika-linked microcephaly. 2017;1–14.
39. Cabezas C, García P, Diagnosis of Zika virus infection. *An Fac med*.2017;78(1):89-93 / <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v78i1.13028>
40. OMS-OPS. Guía para la vigilancia de la enfermedad por el virus del Zika y sus complicaciones. Washington, D.C. 2018.
41. A. Alam et al. Recent trends in ZikV research: A step away from cure / *Biomedicine & Pharmacotherapy* 91 (2017) 1152–1159
42. Weitzel T, Cortes C. Zika virus infection presenting with postauricular lymphadenopathy. *Am J Trop Med Hyg*. 2016 Aug 3; 95(2):255–6.
43. Cardoso CW, Paploski I, Kikuti M, Rodrigues MS, Silva M, Campos GS, et al. Outbreak of Exanthematous Illness Associated with Zika, Chikungunya, and Dengue Viruses, Salvador, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2015 Dec; 21(12):2274-76.
44. Waggoner JJ, Gresh L, Vargas MJ, Ballesteros G, Tellez Y, Soda KJ, et al. Viremia and clinical presentation in Nicaraguan patients infected with Zika virus, chikungunya virus, and dengue virus. *Clin Infect Dis*. 2016 Dec; 63(12):1584–90.
45. Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, Lastère S, Roche C, Vanhomwegen et al. Guillain-Barré Syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet*. 2016 Apr;387(10027):1531-39
46. Nascimento OJM, Frontera JA, Amitrano DA, Filippis AB, da Silva IRF. Zika virus-infection-associated acute transient polyneuritis. *Neurology*. 2017 Jun;88 (24):2330-2.
47. Bayley N: Bayley Scales of Infant and Toddler Development. Socio-Emotional Scale. Third Edition. Psych Corp. 2005.
48. Tappe D, Pe´rez-Giro´n JV, Zammarchi L, Rissland J, Ferreira DF, Jaenisch T, Go´mez-Medina S, Gu´nther S, Bartoloni A, Mu˜ozFontela C, Schmidt-Chanasit

J: Cytokine kinetics of Zika virusinfected patients from acute to convalescent phase. *Med Microbiol Immunol.* 2015.

49. Zanoluca C, de Melo VC, Mosimann AL, Dos Santos GI, Dos Santos CN, Luz K. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2015;110:569–72.

50. Moore CA, Staples JE, Dobyns WB, Pessoa A, Ventura C V., Fonseca EB da, et al. Characterizing the Pattern of Anomalies in Congenital Zika Syndrome for Pediatric Clinicians. *JAMA Pediatr.* 2017; 171: 288. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.3982> PMID: 27812690.

51. Del Campo M, Feitosa IML, Ribeiro EM, Horovitz DDG, Pessoa ALS, França GVA, et al. The phenotypic spectrum of congenital Zika syndrome. *Am J Med Genet Part A.* 2017; 173: 841–857. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38170> PMID: 28328129

52. Chimelli L, Melo ASO, Avvad-Portari E, Wiley CA, Camacho AHS, Lopes VS, et al. The spectrum of neuropathological changes associated with congenital Zika virus infection. *Acta Neuropathol.* 2017; 133: 983–999. <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1699-5> PMID: 28332092.

53. Ventura CV, Maia M, Travassos SB, et al. Risk factors associated with the ophthalmoscopic findings identified in infants with presumed Zika virus congenital infection. *JAMA Ophthalmol.* 2016; 134(8):912-918.

54. Renata Soares Martins et al. Descriptive report of cases of congenital syndrome associated with Zika virus infection in the state of São Paulo, Brazil, from 2015 to 2017. *Epidemiol. Serv. Saude, Brasília,* 27(3):e2017382, 2018.

55. Sadler TW, ed. *Langman's Medical Embryology.* 13 th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health; 2015.

56. Screening Criteria for Ophthalmic Manifestations of Congenital Zika Virus Infection. *JAMA Pediatr.* doi:10.1001/jamapediatrics.2017.1474

57. Satterfield-Nash A, Kotzky K, Allen J, et al. Health and Development at Age 19–24 Months of 19 Children Who Were Born with Microcephaly and Laboratory Evidence of Congenital Zika Virus Infection During the 2015 Zika Virus Outbreak — Brazil, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017;66:1347–1351. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6649a2>

58. Marques et al. Children Born With Congenital Zika Syndrome Display Atypical Gross Motor Development and a Higher Risk for Cerebral Palsy. *Journal of Child Neurology*. 2018.

ANEXOS

Anexo A. Acta de aprobación



COMITÉ DE ETICA BIOÉTICA E INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO DE NEIVA.

ACTA DE APROBACIÓN.

ACTA DE APROBACIÓN Nº: 004-007

Fecha en que fue sometido a consideración del comité: 19 de Abril de 2016.

Nombre completo del Proyecto: "VIGILANCIA DEL COMPROMISO NEUROLOGICO EN NIÑOS MENORES DE 15 AÑOS CON INFECCIONES POR ZIKA Y OTROS ARBOVIRUS"

Enmienda Revisada: Ninguna.

Sometido por: Investigadora Martha Rocío Vega y Coinvestigadores Angela Ortiz, Doris Salgado, Jairo Rodriguez.

Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo constituyó mediante la Resolución Nº 875 del 24 de Octubre de 2013 el comité de Ética Bioética e Investigación da cumplimiento a la Resoluciones 8430 de 1993 y 2378 del 2008, actos administrativos expedido por el Ministerio de la Protección Social, lo mismo que para obedecer lo dispuesto por la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO.

El Comité de Ética Bioética e Investigación Certifica que:

6. Sus miembros revisaron los siguientes documentos del presente proyecto.
 - a. Resumen del proyecto
 - b. Protocolo de Investigación
 - c. Formato de Consentimiento Informado.
 - d. Protocolo de Evento Adverso.
 - e. Formato de recolección de datos
 - f. Folleto del Investigador (si aplica)
 - g. Resultado de evaluación por otros comités (si aplica)
 - h. Acuerdo de Confidencialidad para Investigadores.
7. El comité consideró que el presente estudio: es válido desde el punto de vista ético, la investigación se considera riesgo mínimo para las personas que participan. La investigación se ajusta a los estándares de buenas prácticas clínicas.
8. El comité considera que las medidas que están siendo tomadas para proteger a los sujetos del estudio son las adecuadas.

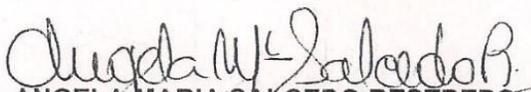
Handwritten signature and date:
19 de abril de 2016
2016

¡ Servimos con calidez humana !
PBX: 8-71-59-07. Telefax: 8-71-44-15, 8-71-44-40, 8-71-91-91, 8-71-74-96
www.hospitaluniversitarioneiva.com.co Email: hospitalneiva@yahoo.com
Dirección: Calle 9 Nro. 15-25. Neiva- Huila

9. El comité puede ser convocado a solicitud de algún miembro del comité o de las directivas institucionales para revisar cualquier asunto relacionado con los derechos y el bienestar de los sujetos involucrados en este estudio.
10. El investigador Principal deberá:
- i. Informar cualquier cambio que se proponga introducir en el proyecto, estos cambios no podrán ejecutarse sin la aprobación previa del comité de ética bioética e investigación de la Institución excepto cuando sea necesario que comprometa la vida del participante del estudio.
 - j. Avisar cualquier situación imprevista que considere que implica riesgo para los sujetos o la comunidad o el medio en el cual se lleva a cabo el estudio.
 - k. Poner en conocimiento al Comité de toda información nueva, importante respecto al estudio, que pueda afectar la relación riesgo / beneficio de los sujetos participantes.
 - l. Informar de la terminación prematura o suspensión del proyecto explicando las causas o razones.
 - m. El investigador se compromete una vez terminado su proyecto en hacer una retroalimentación en el servicio donde realizó la investigación para presentar los resultados del estudio.
 - n. El informe final de la investigación se debe hacer entrega al comité en un plazo máximo de un mes después de terminada la investigación.
 - o. Si el tiempo para el desarrollo del proyecto es más de un año debe presentar un informe anual del proyecto.
 - p. El Investigador se comprometen con hacer entrega al Hospital Universitario de Neiva de un artículo publicado en una revista indexada de la investigación realizada.

Entiendo y acepto las condiciones anteriormente mencionadas por el Comité de Ética.

Nombre Investigador: Martha Rocío Vega.


Dra. ANGELA MARIA SALCEDO RESTREPO
Presidente Comité de Ética Bioética e Investigación.

Anexo B. Consentimiento informado.



ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACION MEDICA.

TITULO DEL PROYECTO DE INVESTIGACION: VIGILANCIA DE COMPROMISO NEUROLOGICO EN NIÑOS MENORES DE 15 AÑOS CON INFECCIONES POR ARBOVIRUS.

SEDE DONDE SE REALIZA EL ESTUDIO: HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO DE NEIVA

NOMBRE DEL PACIENTE:

A usted se le esta invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad de preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregara una copia firmada y fechada.

1. Objetivos del estudio: Establecer la incidencia de compromiso neurológico (CN) en niños con infecciones por arbovirus: dengue, Zika y chikungunya.

2. Justificación del Estudio: Determinar la incidencia de compromiso neurológico en pacientes con dengue, zika o chikungunya que permita conocer el impacto real de estos arbovirus en el sistema nervioso y sus consecuencias, considerando que en la actualidad, los datos epidemiológicos son escasos, pero necesarios para determinar su importancia en la salud pública. Por último, los resultados y el trabajo de investigación pueden ser utilizados como base para estudios a futuro de índole similar.

3. Beneficios del Estudio: Este estudio tiene para usted y su hijo(a) los siguientes beneficios:

a. Personales: permitirá establecer diagnóstico temprano de compromiso neurológico y plan de terapia o rehabilitación cuando sea el caso, lo que redundara en mejoría del pronóstico, para así, disminuir en lo posible el impacto de este compromiso en la salud de su hijo y la calidad de vida de ustedes como familia.

b. Sociales: Este estudio permitirá conocer la epidemiología local de las manifestaciones neurológicas de las infecciones por dengue, zika o chikungunya en el Huila. Su divulgación a la comunidad científica proporcionara datos importantes no conocidos a nivel regional sobre el Compromiso Neurológico de estas infecciones, ayudando de manera

indirecta a otros pacientes que cursen con este tipo de infecciones.

- **c. Institucionales:** se podrá establecer una casuística propia en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo al ser, centro de referencia regional.

4. Procedimientos del Estudio: Se incluirán todos los niños con casos sospechosos y/o confirmados dengue, zika y chikungunya con compromiso neurológico. Después de que usted haya leído, entendido, aceptado y firmado este consentimiento, se procederá a obtener información consignada en la historia clínica de HUHMP, y a recolectará una muestra de sangre de 4 mililitros (menos de una cucharadita) y una muestra de líquido cefalorraquídeo no mayor a 3 mililitros, de la muestra tomada como parte del estudio necesario para el diagnóstico del infección del sistema nervioso central. La toma de la muestra será realizada por personal especializado y con experiencia. Usted será notificada para la toma de la muestra y la decisión final será personal y voluntaria. Las muestras recolectadas serán usada para analizar si su hijo tiene infección por los virus del dengue, zika o chikungunya.

Los costos de las pruebas requeridas para el estudio de arbovirus serán gratuitos para usted. Además, la información obtenida en este estudio podrá beneficiar a su hijo, a usted mismo y a otros en el futuro, ayudando a los médicos a encontrar formas mejores de diagnosticar en forma temprana y tratar oportunamente a pacientes afectados por estas infecciones.

En todos los registros del estudio su hijo será identificado por un número de código y su nombre será conocido solamente por los investigadores, se guardara estricta confiabilidad sobre la información que se encuentre sobre la historia clínica y los datos recogidos y esta información será manejada solo por los investigadores y asesores.

5. Riesgos asociados al estudio: La participación en este estudio representa riesgo mínimo para la salud e integridad tanto suya como de su hijo(a) y las molestias y efectos adversos estarán representados exclusivamente por la toma de muestra referida en el procedimiento que pueden incluir dolor mínimo, cefalea, infecciones, sangrado y/o hematomas (morados).

6. Confidencialidad: Los registros con la información de cada individuo, incluyendo información personal y médica producida o recogida por este estudio, se guardaran en estricta confidencialidad. Las historias médicas, los resultados de exámenes y la información son de carácter absolutamente confidencial, de manera que, solamente usted y el equipo de investigación tendrá acceso a estos datos. Por ningún motivo se divulgará esta información sin su consentimiento. Cuando los resultados de este estudio sean reportados en revistas médicas científicas o en congresos científicos, los nombres de todos aquellos que tomaron parte en el estudio serán omitidos. A cada participante se le asignara un número de identificación único. La información médica personal que ya no sea necesaria para cumplir con los propósitos del estudio se destruirá. La destrucción de la información personal de salud cumplirá con las normas de destrucción de información de los servicios de salud, con el fin de evitar que las partes no autorizadas puedan acceder a su información. Si la

información personal de salud debe ser archivada, los datos se aseguraran con los mismo cuidados que cuando estaban en uso activo.

Todas las muestras se guardaran en un laboratorio especializado en inmunología. Los datos que identifiquen al paciente como nombre, fecha de nacimiento, las iniciales y cualquier otra información médica serán eliminados antes del envío de la muestra al laboratorio. Las muestras serán identificadas a través del número de identificación único que se le da a cada participante; los individuos que realizan análisis de la muestra no tendrán acceso a la información del paciente. Su privacidad será respetada. Ninguna información que revele su identidad será publicada sin su consentimiento específico para la divulgación.

- 7. Muestras:** Las muestras serán identificadas a través del número de identificación único que se le da a cada participante; los individuos que realizan análisis de la muestra no tendrán acceso a la información del paciente. Su privacidad será respetada. Ninguna información que revele su identidad será publicada sin su consentimiento específico para la divulgación.

Estoy de acuerdo con que las muestras de sangre recogidas y almacenadas sean usadas para futuras investigaciones y estudios aprobados por el Comité de Ética institucional para aprender más sobre las infecciones por arbovirus. Entiendo que aceptar esto da permiso para usar mis muestras almacenadas para pruebas e investigaciones sobre infecciones por arbovirus en el futuro. Entiendo que si marco no, yo estoy solicitando que mis muestras sean destruidas al final del estudio.
SI _____ No _____

Si tiene alguna pregunta o si desea alguna aclaración por favor comunicarse con la Dra. MARTHA ROCIO VEGA VEGA al teléfono 3158504193 o Dra. ANGELA MARIA ORTIZ SABOGAL 3133499506

- 8. Aclaraciones:** Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria. No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación. Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, aun cuando el investigador responsable no se lo solicite, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.

No tendrá una intervención adicional a las indicadas para el diagnóstico de las infecciones del sistema nervioso central al participar en el estudio.

No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio. No recibirá pago por su participación. En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo.

La información obtenida en este estudio, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de Parasitología y Medicina Tropical de la Universidad Surcolombiana.

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede si así lo desea, firmar el consentimiento informado que forma parte del este documento.

Fecha

Firma del Investigador



CONSENTIMIENTO INFORMADO:

Yo _____ c.c. N° _____ de _____ he

leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria por el investigador que me entrevisto. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos, por lo tanto deseo participar voluntariamente en el proyecto de investigación.

NOMBRES Y APELLIDOS DEL PARTICIPANTE

FIRMA DEL PARTICIPANTE

C.C. N° _____

NOMBRE DEL TESTIGO

C.C. N° _____

NOMBRE DEL TESTIGO

C.C. N° _____

Esta parte debe ser completada por el investigador (o su responsable).

He explicado al Sr. (a) _____ el propósito de la investigación, le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implican su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella (Resolución 8430 de 1993) una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Firma del Investigador

Fecha

Anexo C. Instrumento.

ANEXO 3. PACIENTES NACIDOS DE MADRE CON ANTECEDENTE DE ZIKA, DENGUE O CHIKUNGUNYA GESTACIONAL

DATOS AL INGRESO AL ESTUDIO:

Identificación del paciente:

Nombre del paciente:

Fecha de inclusión a la base de datos:

Lugar y Fecha de nacimiento:

Edad: años, meses, días.

Raza: Blanco, Mestizo, Afrodescendiente, Indígena o nativo, Otro

Lugar de procedencia:

Edad gestacional de inicio de los síntomas maternos:

Edad gestacional al diagnóstico: _____ semanas

Reporte para ZIKA materna:

Fecha del reporte:

Hallazgos ecografía obstétrica:

_____ normal, _____ anormal: Cuáles? _____

Edad gestacional en ecografía anormal obstétrica: _____

Fecha del examen físico:

Edad gestacional al nacimiento: _____ semanas

Perímetro cefálico al nacer: _____ cm, percentil para edad gestacional: _____

Perímetro cefálico al ingreso al estudio: _____ cm, percentil para edad gestacional: _____ Peso: _____ Talla: _____ FC: _____ FR: _____

Estado de conciencia:

Alerta, Letárgico, Estuporoso, Comatoso

Compromiso de los pares craneales:

No, Óptico, Nervio oculomotor, Nervio facial

Pares craneales Otros: _____

Fuerza muscular (Escala de 1 a 5)

(1 contracción sin movimiento, 2 movimiento completo pero sin oposición ni gravedad, 3 el movimiento puede vencer la acción a la gravedad, 4 movimiento con resistencia parcial, 5 movimiento con resistencia máxima)

	Derecha	Izquierda
Abducción del hombro	_____	_____
Flexión del codo	_____	_____
Extensión de la muñeca	_____	_____
Flexión de la cadera	_____	_____
Extensión de la rodilla	_____	_____
Dorsi-flexión del tobillo	_____	_____
Reflejos	_____	_____

(0: ausente; 1: hiporreflexia; 2: normal; 3: hiperreflexia; 4: clonus)

ANEXO NÚMERO 10 DATOS AL INGRESO AL ESTUDIO

Derecha Izquierda
 Reflejo braquirradial
 Reflejo tricipital
 Reflejo patelar
 Reflejo aquiliano

Déficit Sensitivo:

Si ¿Nivel sensitivo? _____
 No, No es posible evaluar

Tono muscular:

Normal, Hipotonía, Espasticidad, Hipertonía

Movimientos anormales:

Si ¿Cuáles? _____
 No

Dificultad respiratoria evidente : Si, No

Fecha de la ecografía transfontanelar:

Ecografía transfontanelar:

Normal, Calcificaciones, Hidrocefalia
 No realizado

Fecha de la TAC cerebral:

TAC cerebral:

Normal, Calcificaciones, Hidrocefalia,
 No realizado, Otro hallazgo: _____

Fecha de electroencefalograma:

Electroencefalograma:

Normal, Crisis detectables, Ritmo de fondo lento
 No realizado, Otro hallazgo: _____

Fecha de RNM Cerebral:

Normal, Calcificaciones, Hidrocefalia
 No realizado, Otro hallazgo: _____

Fecha de potenciales evocados auditivos automatizados:

Normal, Anormal, No realizado.

Fecha de Valoración oftalmología pediátrica:

Normal, Anormal
 No realizado, Otro hallazgo: _____

Laboratorios

Laboratorio	Fecha	Valor
Leucocitos		
Plaquetas		

Linfocitos (valor absoluto)				
Monocitos (valor absoluto)				
Hematocrito				
AST				
ALT				
Laboratorio	Fecha	Sangre		
ToxolgG		P	N	D
ToxolgM		P	N	D
CMV IgM		P	N	D
CMV IgG		P	N	D
Serologia		P	N	D
Herpes IgM		P	N	D
Herpes IgG		P	N	D
Zika PCR		P	N	D
		P	N	D
		P	N	D

P (positivo); N (Negativo); D (Desconoce)

Laboratorio	Fecha	Sangre			LCR			Saliva			Orina		
Dengue IgG		P	N	D	P	N	D	P	N	D	P	N	D
Dengue IgM		P	N	D	P	N	D	P	N	D	P	N	D
Dengue NS1		P	N	D	P	N	D	P	N	D	P	N	D
Dengue PCR		P	N	D	P	N	D	P	N	D	P	N	D
Chikungunya IgM		P	N	D	P	N	D	P	N	D	P	N	D
Chikungunya IgG		P	N	D	P	N	D	P	N	D	P	N	D
Chikungunya PCR		P	N	D	P	N	D	P	N	D	P	N	D
Zika IgM		P	N	D	P	N	D	P	N	D	P	N	D
Zika IgG		P	N	D	P	N	D	P	N	D	P	N	D
Zika PCR		P	N	D	P	N	D	P	N	D	P	N	D

P (positivo); N (Negativo); D (Desconoce)

Fecha de punción lumbar:

Parámetros	Resultados			
Células blancas				
Línea celular predominante	L	N	E	B
Glóbulos rojos				
Glucosa				
Proteínas				
Banda oligoclonales	Presente	Ausente		
Índice de Ig				
Cultivos positivos				
Herpes virus PCR	P	N	D	

