

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA  
UNAN-MANAGUA**

**HOSPITAL MILITAR ESCUELA “DR. ALEJANDRO DÁVILA  
BOLAÑOS”**



**TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE MÉDICO PEDIATRA**

**TEMA:**

**Manifestaciones clínicas en niños nacidos de madres con infección gestacional por Virus Zika en el Hospital Militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños” en el período comprendido del 1° agosto 2016 al 31 de julio 2017.**

**Autora:**

Dra. Gabriela Esther Martínez Martínez.  
Médico Residente de 3er año de Pediatría

**Tutor:**

Dr. Heberto Guadalupe Mejía Maldonado  
Especialista en Pediatra

## **AGRADECIMIENTO**

A Dios, por permitirme despertar todos los días, darme la fuerza necesaria para lograr culminar este largo camino y poder ver lo maravillosa que es la vida.

A mi madre, el mejor regalo que Dios pudo brindarme, no existe nadie como ella en mi vida, es el mejor ejemplo de amor incondicional.

A mi querido y amado esposo, mi compañero, mi apoyo, mi amigo, mi confidente, mi paño de lagrimas, jamás pensé que iba a tener a mi lado a una persona tan extraordinaria como el en las buenas y en las malas, apoyándome de manera incondicional.

A mi familia, la cual siempre ha sido excepcional conmigo y nunca han dejado de anpararme.

Al Dr. Heberto Mejia, por su apoyo, paciencia y dedicación durante todo el proceso de elaboración de este trabajo investigativo.

A Dra. Ivania Fabiola González, coordinadora del tercer año de pediatría, por su infinita paciencia, asesoría y colaboración para realizar con éxito mi estudio.

A todas las personas que de una manera u otra y sin saberlo, ayudaron a mi formación como profesional y para la realización de esta investigación.

## **OPINIÓN DEL TUTOR**

En los últimos años en nuestra región se han venido presentando nuevas patologías que han obligado a nuestros sistemas de salud a establecer pautas para el abordaje y tratamiento de las mismas en correspondencia con experiencias en otros grupos poblacionales.

Realizar estudios de las patologías que se están presentando en forma novedosa en nuestra población es un reto que todos los clínicos deberíamos impulsar para garantizar el abordaje y tratamiento más idóneo en nuestra población en particular.

Describir como se expresan estas nuevas patologías en nuestra población y cuáles son las probables consecuencias de la exposición a estos nuevos agentes infecciosos genera conocimientos que se deben ir validando en el transcurso del tiempo para entender el desarrollo de la enfermedad misma, sus consecuencias y cuáles son los tratamientos y medidas preventivas más actuales para enfrentarlas.

El trabajo de la Dra. Gabriela Martínez pretende describir las manifestaciones clínicas observadas en los recién nacidos hijos de madre con diagnóstico Zika por Reacción en Cadena de Polimerasa durante el periodo gestacional, con lo cual considero se da un pequeño aporte al conocimiento de cómo esta patología se está expresando en estos grupos poblacionales. El conocimiento generado nos puede ayudar a realizar intervenciones acordes a nuestra realidad y más exitosas.

Dr. Heberto Guadalupe Mejía Maldonado

Especialista en Pediatría

Coordinador Docente de Pediatría

Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños

## INDICE

I.	INTRODUCCIÒN.....	5
II.	ANTECEDENTES.....	7
III.	JUSTIFICACIÒN.....	10
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
V.	OBJETIVOS.....	12
VI.	MARCO TEORICO .....	13
VII.	MATERIAL Y MÈTODO.....	24
VIII.	RESULTADOS .....	30
IX.	ANÁLISIS Y DISCUSIÒN .....	32
X.	CONCLUSIONES .....	35
XI.	RECOMENDACIONES.....	36
XII.	BIBLIOGRAFIA.....	37
XIII.	ANEXOS .....	39

## I. INTRODUCCIÓN

En 2015, un nuevo virus apenas conocido, llamado Zika, ha hecho su aparición a nivel global y en proporciones epidémicas. En la actualidad afecta a 31 países y territorios en América. El virus del Zika es un arbovirus perteneciente a la familia Flaviviridae, género Flavivirus, que incluye a otros flavivirus, como el virus del dengue, el de la fiebre amarilla o el virus del Nilo occidental; su extensión ha causado una notable preocupación en la comunidad científica y médica a nivel mundial, debido al elevado número de casos, países y áreas afectadas, mujeres embarazadas y las complicaciones neurológicas en neonatos y lactantes descritas recientemente.

Las embarazadas tienen el mismo riesgo que el resto de la población de infectarse con el virus del Zika, que es transmitido por la picadura de un mosquito Aedes infectado. Muchas de ellas pueden ignorar que tienen el virus porque no desarrollarán los síntomas. Sólo una de cada cuatro personas desarrolla los síntomas de la infección por el zika, y entre quienes sí son afectados, la enfermedad es comúnmente leve.

Actualmente se está investigando el efecto de este virus sobre los fetos. El Ministerio de Salud de Brasil estableció por primera vez la relación entre el virus y la microcefalia en un comunicado que transmite la alarma y el desconcierto ante la epidemia.

El análisis preliminar de la investigación realizada por expertos en Brasil determinó que posiblemente el mayor riesgo de aparición de microcefalias y malformaciones está asociado con la infección en el primer trimestre del embarazo.

Esta información acerca de la transmisión de la madre al feto aún está limitada. La transmisión perinatal ha sido reportada con otros virus transmitidos por vectores, como el dengue y el chikungunya. En estos momentos se están realizando estudios sobre la posible transmisión de la madre al bebé del virus y sus posibles efectos sobre el bebé.

Existe un conocimiento limitado sobre los mecanismos patogénicos implicados, los factores de susceptibilidad genética y ambiental, y las consecuencias de la infección del virus del Zika en el ser humano. Se desconocen las complicaciones a corto y largo plazo en recién nacidos de gestantes con infección por virus Zika.

Desde el punto de vista clínico, el zika aparentemente causa malformaciones congénitas como microcefalia y deja consecuencias muy graves en los niños como, por ejemplo, retardo mental severo, parálisis cerebral, convulsiones, ceguera o sordera. Eso es lo que de alguna manera nos han mostrado los casos que se han documentado sobre zika en Brasil. Sin embargo, no existe consenso específico respecto al hecho de que el virus del Zika cause este tipo de malformaciones congénitas y afecciones neurológicas.

El objeto de esta investigación es revisar los datos clínicos y epidemiológicos que disponemos, para obtener nuestras propias respuestas sobre el impacto del virus del zika en el aspecto clínico y del neuro desarrollo en la creciente población neonatal del Hospital Militar Escuela Alejandro Dávila Bolaños en el periodo de agosto 2016 a julio 2017.

Los resultados que arrojen el presente estudio darán la pauta para continuar en la búsqueda de nueva información para ampliar el limitado conocimiento que hasta el momento tenemos sobre este terrible brote y su impacto en la población infantil.

## II. ANTECEDENTES

A comienzos de 2015, se identificó un brote del virus del Zika, un flavivirus que se transmite por medio de mosquitos de la especie *Aedes* en el noreste de Brasil, una zona donde también circulaba el virus del dengue.

. Hacia septiembre, comenzaron a salir a la luz una serie de informes que sugerían un aumento en la cantidad de niños nacidos con microcefalia en las áreas afectadas por el virus del Zika, y se identificó el ARN del virus del Zika en el líquido amniótico de dos mujeres cuyos fetos padecían microcefalia, conforme a los hallazgos realizados por medio de ecografías hechas antes del parto.

La epidemia de microcefalia reportada en Brasil en 2015 es el resultado de la infección congénita por el virus del Zika de madre a hijo, de acuerdo con un estudio preliminar de casos y controles del grupo de investigación sobre la epidemia de microcefalia (MERG por sus siglas en inglés), publicada en la revista médica británica *The Lancet Infectious Disease* "Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil, January to May, 2016: Preliminary report of a case-control Study". Los autores señalan que este análisis preliminar muestra una fuerte asociación entre la microcefalia y la confirmación por laboratorio de la infección por el virus del Zika, la investigación analizó 32 casos de niños con microcefalia y 62 controles, la investigación buscó conocer si había infección por el virus del Zika, si las mujeres fueron expuestas a alguna droga, producto o ambiente contaminado, o si las madres que tenían dengue anteriormente y se infectaron por Zika tienen más probabilidades de tener hijos con microcefalia, entre otros factores, la versión final está estudiando el fenotipo de niños con microcefalia.

. De un cohorte de 35 niños con microcefalia que nacieron entre agosto y octubre de 2015 en ocho de los 26 estados de Brasil y que se documentaron en el

registro, cuyas madres habían vivido o habían visitado áreas afectadas con el virus del Zika durante el embarazo, 25 (71 %) niños tenían microcefalia grave (circunferencia de la cabeza superior a tres desviaciones estándar por debajo de la media para el sexo y la edad gestacional), 17 (49%) tenían al menos una anomalía neurológica y, de 27 niños sometidos a estudios neurológicos por imágenes, todos presentaban anomalías. Las pruebas de detección de otras infecciones congénitas arrojaron resultados negativos.

Sin duda alguna, las advertencias que han sido publicadas por los distintos países y organizaciones de salud internacionales se abocan al aumento de casos de microcefalia probablemente debidos a la infección por Zika, pero la realidad es que la experiencia brasileña es la más importante al respecto, debido a un incremento de los casos de microcefalia que concuerdan con la aparición de la epidemia que iniciaron en la región noreste del país (9), con casos aislados y sospechosos en otros países como Panamá, Venezuela y Colombia.

Aunque el vínculo entre el virus Zika y microcefalia no se ha comprobado definitivamente, los resultados de laboratorio de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de los EE.UU. (CDC), con muestras de tejidos de los niños afectados, estudiadas con técnicas de inmunohistoquímica y basadas en ácidos nucleicos, parecen fortalecer la conexión.

Las alteraciones cerebrales que conducen a la microcefalia tienen lugar durante el primer y segundo trimestre del embarazo, por la transmisión placentaria del virus de la madre al feto. Entre las complicaciones de la microcefalia se incluye enanismo o baja estatura, distorsión facial, retraso mental, hiperactividad, y convulsiones. Al ser una enfermedad de aparición nueva, las publicaciones existentes a la fecha son también muy recientes, sin estudios científicos concluyentes en cuanto al verdadero riesgo que implica la infección para la embarazada, su prole y para la población en general.



Se necesitan estudios adicionales para confirmar el vínculo entre la microcefalia y la infección por el virus del Zika durante el embarazo y para entender cualquier otro efecto adverso en el embarazo que se relacione con la infección por el virus del Zika.

### III. JUSTIFICACIÓN

Malformaciones fetales han sido descritas en infecciones virales como la rubéola, Citomegalovirus, Herpes simple tipo 1 y 2 y en la actualidad por el Virus Zika.

La asociación entre Zika y anomalías fetales ha requerido de estudios rigurosos y la evidencia actual sugiere que al igual que otros virus, puede haber desarrollado distintas formas para superar la defensa trofoblástica, con una predilección única para atacar el tejido neuronal del feto, causando principalmente anomalías en el neuro-desarrollo. Diferentes estudios han encontrado que el virus del Zika no afectaría al feto al final del embarazo, el mecanismo por el cual el Virus Zika podría causar alteraciones neurológicas fetales aún es desconocido.

El interés de realizar dicha investigación radica en la poca o casi inexistente información y registro que se tiene sobre el tema en Nicaragua. La información que se obtenga se podrá comparar con la literatura internacional. De los resultados también se podrá tomar decisiones sobre la prevención, detección, abordaje de las complicaciones de dicha enfermedad y estrategias de capacitación al personal de salud involucrado y de esa manera conocer el impacto global que tiene en la población neonatal y sus consecuencias a corto y largo plazo en el desarrollo neuronal y psicosocial y en la vida futura de nuestros niños.

Los hallazgos encontrados en este estudio no solo demostrarán la relación entre la infección de gestantes con virus Zika y las posibles consecuencias en el producto a corto y mediano plazo, sino que alertarán a la población femenina en edad reproductiva sexualmente activa que habita en nuestro país donde Zika es reportado como endémico, sobre la precaución al planificar la concepción de un bebé hasta que aparezca la aparente asociación entre la infección con el virus y las complicaciones neurológicas sea confirmada o refutada.

#### **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuáles son las manifestaciones clínicas en niños nacidos de madres con infección gestacional por Virus Zika en el Hospital Militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños” en el período comprendido del 1° de agosto 2016 al 31 de Julio 2017?

## **V. OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Describir las manifestaciones clínicas en niños nacidos de madres con infección gestacional por Virus Zika en el Hospital Militar Escuela” Dr. Alejandro Dávila Bolaños” en el período comprendido del 1° de agosto 2016 al 31 de julio 2017.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS.**

1. Describir los datos sociodemográficos y antecedentes de las madres con infección gestacional por Virus Zika.
2. Identificar características semiológicas relevantes del recién nacido.
3. Describir las manifestaciones clínicas del sistema nervioso central, oftalmológicas, sistema osteomioarticular y auditivas en niños nacidos de madres con infección gestacional por Virus Zika.
4. Establecer la asociación entre el trimestre de embarazo en que se diagnosticó infección por Virus Zika y las manifestaciones clínicas en los niños.
5. Establecer la asociación entre los antecedentes maternos y las manifestaciones clínicas en los niños.

## **VI. MARCO TEORICO**

### **Virus Zika.**

En 1947, un estudio de la fiebre amarilla produjo el primer aislamiento de un nuevo virus, a partir de la sangre de un mono rhesus centinela que había sido colocado en el Bosque Zika de Uganda (Petersen, Jamieson, Powers, & Honein, 2016). El virus Zika permaneció en relativa oscuridad durante casi 70 años; Entonces, en el lapso de tan solo 1 año, el virus Zika fue introducido en Brasil desde las islas del Pacífico y se extendió rápidamente por las Américas. Se convirtió en la primera enfermedad infecciosa importante relacionada con los defectos de nacimiento en seres humanos que se descubrió en más de medio siglo y creó una alarma tan global que la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró una emergencia de salud pública de interés internacional. <sup>1</sup>

### **Epidemiología Mundial.**

El virus Zika es un flavivirus de la familia Flaviviridae. Aunque el virus Zika fue aislado en varias ocasiones de mosquitos de *Aedes africanus* después de su descubrimiento en 1947<sup>1</sup>, inicialmente no había indicios de que el virus causara enfermedades en seres humanos. Sin embargo, un análisis serológico que involucró a residentes de múltiples áreas de Uganda reveló una seroprevalencia del 6,1% de anticuerpos contra el virus Zika, lo que sugirió que la infección en humanos era frecuente.

La enfermedad humana causada por el virus Zika fue reconocida por primera vez en Nigeria en 1953, cuando se confirmó la infección viral en tres personas enfermas. A pesar del reconocimiento de que la infección por el virus Zika podía producir una enfermedad leve y febril, sólo se informaron 13 casos naturalmente adquiridos durante los siguientes 57 años. 13-16 Así, fue una gran

sorprende cuando un brote de 2007 en varias islas en el Estado de Yap, Estados Federados de Micronesia, resultó en un estimado de 5000 infecciones entre la población total de 6700.

El virus Zika fue identificado por primera vez en América en marzo de 2015, cuando se produjo un brote de una enfermedad exantemática en Bahía, Brasil.<sup>1</sup> En octubre, el virus se había extendido a por lo menos 14 estados brasileños, y en diciembre de 2015, Brasil El Ministerio de Salud estimó que habían ocurrido hasta 1,3 millones de casos sospechosos. Para marzo de 2016, el virus se había propagado a por lo menos 33 países y territorios en las Américas.

En septiembre de 2015, los investigadores en Brasil observaron un aumento en el número de niños nacidos con microcefalia en las mismas áreas en las que se informó por primera vez al virus Zika <sup>4</sup> ya mediados de febrero de 2016 se registraron más de 4300 casos de microcefalia, Y el diagnóstico erróneo probablemente aumentó este número. Posteriormente, los investigadores polinesios franceses identificaron retrospectivamente un mayor número de anomalías fetales, incluida la microcefalia, después del brote del virus Zika en ese país.

### **Epidemiología del Zika en América Central.**

Entre los países que han reportado casos de Zika confirmados por pruebas de laboratorio, así como aumento de casos de síndrome de Guillan Barre están Guatemala y el Salvador, Costa Rica, Nicaragua y Honduras. Según reportes finales de la OPS hasta el 31 de diciembre del 2016, el salvador hubo 11,413 casos sospechosos, 51 casos confirmados y 4 casos de síndrome de microcefalia congénito asociado a Zika, en Guatemala 3,343 casos sospechosos, 788 casos confirmados y 15 casos de síndrome congénito asociado a Zika, en Honduras 31,936 casos , 298 casos confirmados y 2 casos de síndrome congénito asociado a Zika , en Costa Rica hubieron 1,649 casos confirmados de Zika de los cuales 150

eran embarazadas y se presentaron 2 casos de síndrome congénito asociado a Zika.

### **Epidemiología del Zika en Nicaragua.**

El 27 de enero de 2016 se registraron los dos primeros casos positivos de Zika en Nicaragua. A mediados de agosto de 2016 se confirma el primer caso de microcefalia asociado a Zika. A finales del 2016 las autoridades gubernamentales reportan un acumulado de 2,051 casos, de los cuales unas (54 %) 1,117 son mujeres embarazadas. La Organización Panamericana de la Salud (OPS) revela en un informe que, hasta el 31 de diciembre del 2016, Nicaragua fue el país de Centroamérica con más casos de Zika, pues en ese año se dieron 2,051 casos. En el 2017 ya llevamos reportados cuatro nuevos casos. Según el informe de la OPS, después de Nicaragua se ubica Costa Rica, donde se contabilizó 1,553 casos confirmados, de los cuales 139 son mujeres embarazadas. En ambos países se registraron dos casos de microcefalia asociados al Zika.

### **Trasmisión del virus Zika.**

Se ha identificado un ciclo de transmisión silvestre en el que participan primates no humanos y especies forestales de mosquitos *Aedes* <sup>5</sup>En ambientes urbanos y suburbanos, el virus Zika se transmite en un ciclo de transmisión humano-mosquito-humano<sup>6</sup> El virus Zika por medio de los *A. aegypti* y *A. albopictus* los cuales son las únicas especies conocidas de *Aedes* en las Américas.

A pesar de la asociación de *A. aegypti* y *A. albopictus* con brotes, se encontró que ambos tenían una competencia inesperadamente baja pero similar (es decir, la capacidad intrínseca de un vector para transmitir biológicamente un agente patógeno) para la cepa del virus Zika del genotipo asiático, como determinado por una baja proporción de mosquitos infectados con saliva infecciosa tras la ingestión de una harina de sangre infectada<sup>7</sup>. Sin embargo, se

creo que *A. aegypti* tiene una alta capacidad vectorial (es decir, la habilidad general de una especie vectorial para transmitir un patógeno en un lugar dado y en un momento específico) porque se alimenta principalmente de seres humanos, Una sola comida de sangre, tiene una mordedura casi imperceptible, y vive en estrecha asociación con la habitación humana <sup>8</sup>

### **Otras formas de trasmisión del virus Zika.**

Pruebas sustanciales ahora indican que el virus Zika puede transmitirse de la madre al feto durante el embarazo. Se ha identificado el ARN del virus Zika en el líquido amniótico de las madres cuyos fetos tuvieron anomalías cerebrales detectadas por ultrasonografía <sup>9</sup> y se han identificado antígenos virales y ARN en el tejido cerebral y placentas de niños nacidos con microcefalia y fallecidos después del nacimiento, así como en los tejidos de los abortos espontáneos <sup>10</sup> Se desconoce la frecuencia y los factores de riesgo de transmisión.

### **Manifestaciones clínicas del Zika.**

El período de incubación para el virus Zika es desconocido, pero si es similar al de otros flavivirus transmitidos por mosquitos, por lo general es menor de 1 semana. La viremia se detecta cuando los síntomas de la enfermedad están presentes, pero no después.

Entre los donantes de sangre polinesios franceses que dieron positivo para el virus Zika por RT-PCR, 11 (26%) reportaron conjuntivitis, sarpullido, artralgia o una combinación de estos síntomas de 3 a 10 días después de la donación de sangre. Los síntomas más frecuentes fueron erupción macular o papular (90% de los pacientes), fiebre (65%), artritis o artralgia (65%), conjuntivitis no purulenta (55%), mialgia (48%), Dolor orbital (39%), edema (19%) y vómitos (10%). La erupción es generalmente maculopapular y pruriginosa, y la fiebre, cuando está presente, es generalmente de corto y bajo grado. Otros síntomas que se han



observado en asociación con una infección aguda incluyen hematospermia, audición metálica, hinchazón de manos y tobillos, y hemorragia subcutánea.

### **Complicaciones neurológicas**

Se ha observado una relación temporal y geográfica entre el síndrome de Guillain-Barré y los brotes de virus Zika en el Pacífico y las Américas. En un brote en Polinesia Francesa, 38 casos de síndrome de Guillain-Barré ocurrieron entre unas 28,000 personas que buscaron atención médica. Un estudio de casos y controles en la Polinesia Francesa reveló una fuerte asociación (odds ratio, > 34) entre el síndrome de Guillain-Barré y la anterior infección por el virus Zika. También se han descrito casos de meningoencefalitis y mielitis aguda que complican la infección por el virus Zika <sup>11</sup>Resultados fetales adversos asociados a la infección por el virus zika.

El espectro completo de los resultados fetales resultantes de la infección por el virus Zika en seres humanos está aún por determinar; Sin embargo, los efectos son caracterizados de la infección materna con el virus de la rubéola y el citomegalovirus. Las infecciones de rubéola materna en las primeras 10 semanas de gestación pueden tener efectos adversos en el feto hasta en un 90% de los lactantes y disminuir posteriormente, con un riesgo mucho menor después de la semana de gestación 18.

Las anomalías congénitas asociadas con la rubéola materna Infección durante el embarazo incluyen pérdida auditiva neurosensorial, cataratas y otras anomalías oculares, anomalías cardíacas y efectos neurológicos, incluyendo discapacidad intelectual, daño cerebral isquémico y microcefalia. Similarmente, la infección materna por CMV puede producir efectos profundos en el feto, incluyendo pérdida auditiva neurosensorial, coriorretinitis y efectos neurológicos, como microcefalia, discapacidad intelectual y parálisis cerebral (Weller, Hanshaw,

& Scott, 1962). Para las infecciones primarias con CMV, el riesgo de efectos fetales adversos es mayor durante el primer trimestre, pero el riesgo persiste en el segundo y tercer trimestre, con algunos resultados fetales adversos observados en madres que tuvieron seroconversión después de la semana de gestación 27 (Pass, Fowler, Boppana, Britt, & Stagno, 2006).

De especial preocupación por el hecho de que algunos recién nacidos sin efectos adversos evidentes de la infección congénita por CMV en el momento del nacimiento pueden tener una pérdida auditiva tardía o progresiva que no se puede identificar mediante el cribado de recién nacidos <sup>11</sup>. Otras causas de microcefalia incluyen algunos síndromes genéticos, alteración vascular durante el desarrollo del cerebro, deficiencias nutricionales y exposición a ciertas toxinas, como el mercurio <sup>12</sup>.

La Microcefalia es un hallazgo clínico que se identifica como un pequeño diámetro de cabeza para la edad gestacional y el sexo y es indicativo de un problema subyacente con el crecimiento del cerebro. La falta de definiciones de casos uniformes y estandarizadas ha desafiado el monitoreo preciso de la microcefalia durante el brote del virus Zika actual. La orientación de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) ha recomendado que la microcefalia se defina como una circunferencia occipitofrontal por debajo del tercer percentil para la edad gestacional y el sexo <sup>12</sup>.

La microcefalia puede ocurrir como resultado de la secuencia de interrupción del cerebro fetal, un proceso en el cual, después de un desarrollo relativamente normal del cerebro en el embarazo temprano, el colapso del cráneo fetal sigue a la destrucción del tejido cerebral fetal <sup>13</sup>. Aunque los informes de casos previos de infección materna que conduce a una secuencia de interrupción del cerebro fetal no incluyen información sobre el momento de la infección materna, algunas evidencias indican que este daño puede ocurrir tarde durante el segundo trimestre o incluso a principios del tercer trimestre. Los informes iniciales

de casos de Brasil han sugerido que algunos de los lactantes con microcefalia relacionados con la infección por el virus Zika tienen un fenotipo compatible con la disfunción cerebral fetal.

Los hallazgos del ARN del virus Zika en el líquido amniótico de fetos con microcefalia y en el tejido cerebral de fetos y lactantes con microcefalia <sup>14</sup> así como las altas tasas de microcefalia en lactantes nacidos de madres con antecedentes demostrados de infección aguda por el virus Zika, proporcionan una fuerte evidencia que relaciona la microcefalia con la infección materna por el virus Zika.

El momento del virus Zika y las epidemias de microcefalia en Brasil y Polinesia Francesa indican que el mayor riesgo de microcefalia es en el primer trimestre <sup>15</sup> En el caso de informes de microcefalia, la infección materna documentada del virus Zika ocurrió con más frecuencia entre las 7 y las 13 semanas de gestación, pero en algunos casos ocurrió tan tarde como a las 18 semanas de gestación <sup>16</sup> Un informe preliminar de Brasil indicó que las anomalías fetales detectadas por ultrasonografía estaban presentes en el 29% de las mujeres con infección por el virus Zika durante el embarazo. Se han observado pérdidas fetales precoces y muerte fetal en asociación con infección materna ocurrida entre las 6 y las 32 semanas de gestación. Se han reportado anomalías oculares en lactantes con microcefalia en Brasil <sup>17</sup>

En el estudio más amplio con exámenes oftalmológicos comprensivos de niños con microcefalia, se encontraron anomalías oculares en 10 de 29 pacientes (35%). Las anomalías oculares más frecuentes fueron mancha pigmentaria focal, atrofia coriorretiniana y anomalías del nervio óptico (hipoplasia severa del disco óptico). Otras manifestaciones oculares en este y otros estudios de caso han incluido pérdida del reflejo foveal, atrofia neuroretinal macular, subluxación de la lente y coloboma del iris. Se desconoce si ocurren manifestaciones oculares después de la infección congénita del virus Zika en niños sin microcefalia.

## **Diagnóstico.**

El diagnóstico rutinario de la infección por el virus Zika es la detección de ácido nucleico viral por RT-PCR y la detección de anticuerpos IgM mediante inmunoensayo inmunoenzimático (MAC-ELISA). La detección de ácido nucleico viral en suero proporciona un diagnóstico definitivo; Sin embargo, en la mayoría de los casos la viremia es transitoria, y el diagnóstico por RT-PCR ha tenido más éxito dentro de una semana después del inicio de la enfermedad clínica. El ARN viral se detecta en suero aproximadamente 10 semanas después de la infección en una mujer embarazada cuyo feto tenía evidencia de infección congénita. Además, la viremia es generalmente de bajo nivel, lo que dificulta el aislamiento viral de las muestras clínicas.

Aunque el momento preciso del inicio y la duración de la respuesta del anticuerpo IgM al virus Zika que es detectable por MAC-ELISA aún no se han definido, la experiencia extensa con otros flavivirus relacionados sugiere que la IgM aparecerá como viremia disminuye dentro de la primera Semana después del inicio de los síntomas y persistirá durante varios meses (Busch et al., 2008). Por lo tanto, las pruebas RT-PCR de muestras de suero obtenidas en la primera semana de enfermedad clínica y prueba MAC-ELISA de muestras que no son probadas por RT-PCR o que resultan negativas por RT-PCR,<sup>13</sup> La considerable reactividad cruzada de los anticuerpos de flavivirus presenta importantes desafíos para la interpretación de los resultados de las pruebas serológicas.

Datos limitados sugieren que el ARN del virus Zika puede detectarse más en la orina que en el suero; si se verifica, esto prolongaría el período durante el cual se puede establecer un diagnóstico definitivo de la infección por el virus Zika mediante RT-PCR<sup>12</sup>, un estudio importante que comparó los resultados de RT-PCR en muestras de suero y saliva indicó que la RT-PCR tenía una mayor sensibilidad en la saliva que en el suero, aunque las muestras de algunos

pacientes eran positivas en suero pero no saliva y la prueba de saliva no Extender la duración de detectabilidad del ácido nucleico viral después del inicio de la enfermedad.<sup>15</sup>

No se han establecido regímenes fiables para el diagnóstico de la infección por el virus Zika prenatal y posnatal. El líquido amniótico ha resultado positivo por RTPCR en casos de infección congénita por el virus Zika; Sin embargo, la sensibilidad de RT-PCR en este contexto es desconocida. En el momento del parto, la sangre del cordón umbilical se puede probar mediante RT-PCR y MAC-ELISA, pero se desconoce la sensibilidad de estas pruebas para detectar la infección por el virus Zika prenatal. La RT-PCR y las pruebas inmunohistoquímica han sido útiles para establecer la infección del virus Zika en los tejidos de las pérdidas fetales y en los recién nacidos a término que murieron poco después del nacimiento (Busch et al., 2008).

Aunque la microcefalia y otras anomalías fetales pueden detectarse en las 18 a 20 semanas de gestación, a menudo no se detectan hasta más tarde en el embarazo, en parte porque algunos casos no ocurren antes en el embarazo. Además, el uso de la ultrasonografía para detectar la microcefalia depende de factores clínicos y técnicos<sup>18</sup> y la ecografía no es un medio altamente sensible para detectar la microcefalia.

Los hallazgos asociados con la infección por el virus Zika que se han observado en la ecografía han incluido, además de la microcefalia, un cuerpo calloso ausente, hidranencefalia, calcificaciones cerebrales, dilatación ventricular, atrofia cerebral, giro anormal, hidrops fetal, anhidramnios y retardo de crecimiento

<sup>20</sup>Diagnostico ultrasonográfico de anomalías fetales asociados al virus Zika. Los hallazgos ultrasonográfico reportados asociados a la infección por el virus Zika son: microcefalia, lisencefalia, agenesia del cuerpo calloso, calcificaciones intracraneales, atrofia cerebelosa, ventriculomegalia, hipoplasia cerebral, hidrocefalia, microftalmía, volumen de líquido amniótico anormal, flujo sanguíneo

cerebral anormal, flujo sanguíneo de la arteria umbilical anormal, restricción del crecimiento intrauterino, los cuales son en su mayoría lesiones del sistema nervioso central <sup>21</sup>

El hallazgo ecográfico más común es la microcefalia. Sin embargo, no es bien conocida la incidencia de microcefalia en Zika las mujeres embarazadas infectadas por el virus. Un estudio prospectivo reciente estimó que el riesgo de microcefalia en las madres infectadas por el virus Zika en el 1er trimestre es aproximadamente 1% <sup>22</sup> Aunque parece bajo en comparación con otras malformaciones congénitas de otras infecciones por virus, el gran número de microcefalia podría ser debido a la alta incidencia de la infección por virus Zika durante los brotes.

No hay consenso unificado para el diagnóstico definitivo de la microcefalia. La Sociedad de Medicina Materno-Fetal (SMFM) y la OMS definen microcefalia como la circunferencia de la cabeza del feto < 2- 3 desviación estándar por debajo de la media para la edad gestacional y la microcefalia fetal patológico es la circunferencia principal  $\geq 5$  DE por debajo de la media para la edad gestacional. Sin embargo, microcefalia no es un diagnóstico, sino un hallazgo clínico. La investigación adicional de otros hallazgos anormales es necesario para las evaluaciones detalladas. Sarno et al informó de un caso de embarazo con hidropesía fetal, hidranencefalia, calcificaciones intracraneales, lesiones destructivas de la fosa posterior, y muerte fetal.

Debido a las evidencias disponibles, se demuestra que el virus Zika no sólo no causa alteraciones del sistema nervioso central, sino también restricción del crecimiento intrauterino, hidropesía fetal, e incluso muerte fetal. La medición del tamaño de cabeza, incluyendo el diámetro biparietal, circunferencia de la cabeza, la distancia frontotalámico, diámetro transcerebellar, ventrículo lateral bilateral, cisterna magna, y el grosor de la nuca debe estar bien documentada en el estudio ultrasonografico. También se debe investigar la presencia de patrones anormales

de los giros cerebrales, calcificaciones intracraneales, cataratas, o microftalmia. El índice de líquido amniótico, el flujo sanguíneo de la arteria umbilical, la calcificación de la placenta, y la postura de las extremidades también necesitan una evaluación adicional.

## VII. MATERIAL Y MÉTODO

**Tipo de estudio:** De acuerdo con el diseño metodológico el tipo de estudio es descriptivo. Según el método de estudio es observacional. De acuerdo con el tiempo de ocurrencia de los hechos y el registro de la información, el estudio es retrospectivo y según el período y secuencia del estudio es transversal. Según la relación entre las variables, el tipo de estudio es correlacional.

**Área de estudio:** Servicio de Pediatría Hospital militar Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños.

**Universo:** Todos los niños nacidos de madres con infección gestacional por Virus Zika atendidos en el Hospital Militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños” en el Servicio de Pediatría del 1º de agosto 2016 al 31 de julio 2017 con un total de 93 casos.

**Muestra:** El tamaño de la muestra se corresponde con el censo de todos los pacientes disponibles que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión para esta población, por lo tanto, el total de pacientes fue de 74 pacientes. Se excluyeron 19 pacientes que no cumplían los criterios de inclusión.

Criterios de Inclusión:

- Hijos de madres con infección gestacional por virus Zika diagnosticadas por Reacción en cadena de Polimerasa (PCR).
- Pacientes con expedientes clínicos y datos completos.

**Criterios de Exclusión:**

- Pacientes con datos clínicos incompletos.
- Pacientes nacidos fuera del periodo de estudio.

**Fuentes para obtener la información:**

- Expediente clínico.

**Instrumento de recolección de la información:**



- Ficha de Recolección de Datos de la Tesis

### **Procesamiento y análisis de la información:**

De los datos recolectados a partir de la ficha, fue diseñada la base datos correspondientes, utilizando el software estadístico SPSS, v. 23 para Windows.

De acuerdo con la naturaleza de cada una de las variables (cuantitativas o cualitativas), fueron realizados los análisis descriptivos correspondientes a las variables nominales y/o numéricas, por medio de análisis de frecuencia. Se realizaron gráficos del tipo pastel o barras, gráfico de cajas y bigotes.

Fueron realizados, los análisis de contingencia pertinentes, para todas aquellas variables no paramétricas, a las que se les aplicó la prueba de Asociación de V de Cramer, donde se demuestra asociación entre variables de categorías, determinándose la significancia entre ambos factores cuando  $p \leq 0.05$ . Para establecer asociación se aplicó la prueba Chi cuadrado para variables de categoría, con la cual se demuestra asociación entre variables con significancia cuando  $p \leq 0.05$ .

## OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

**Objetivo 1.** Describir los datos sociodemográficos y antecedentes de las madres con infección gestacional por Virus Zika.

Variable	Definición	Tipo	Escala de medición	Unidad de medición	Categoría
1.1 Edad materna	Tiempo en años desde su nacimiento	Numérica	Discreta	Años	
Escolaridad	Nivel de educación de la madre	Cualitativa	Nominal codificada	Ninguno Primaria Secundaria Universidad	1: Primaria 2: Secundaria 3: Universidad 4: Ninguno
1.3 Ocupación	Actividad en la que se desempeña la madre con Virus Zika positivo	Cualitativa	Nominal codificada	Servicios sociales y de salud Comerciante Proveedor de servicios Enseñanza Oficinista Asistente del hogar	1: Servicios sociales y de salud 2: Comerciante 3: Proveedor de servicios 4: Enseñanza 5: Oficinista 6: Asistente del hogar
1.4 Procedencia	Características del lugar donde reside o habita	Cualitativa	Nominal codificada	Urbana Rural	1: Urbana 2: Rural
1.5 Gestas	Número de embarazos en la madre	Cualitativa	Nominal codificada	Primigesta Bigesta Trigesta Multigesta	1: Primigesta 2: Bigesta 3: Trigesta 4: Multigesta
1.6 Aborto	Antecedente de aborto	Cualitativa	Dicotómica	No Si	0: No 1: Si
1.7 Índice de masa corporal	Medida de adiposidad basada en la altura y peso	Cualitativa	Ordinal	Desnutrición: <18.5 Normal: 18.5-24.9 Sobrepeso: 25-29.9 Obesidad: ≥30 Obesidad mórbida: ≥40	1: Desnutrición 2: Normal 3: Sobrepeso 4: Obesidad 5: Obesidad mórbida
2.1 Antecedentes maternos patológicos	Historia positiva de enfermedad previo al embarazo	2.1 Antecedentes maternos patológicos	Historia positiva de enfermedad previo al embarazo	2.1 Antecedentes maternos patológicos	Historia positiva de enfermedad previo al embarazo
2.2 Otras	Historia	2.2 Otras	Historia	2.2 Otras	Historia positiva

enfermedades	positiva de otras enfermedades previas al embarazo	enfermedades	positiva de otras enfermedades previas al embarazo	enfermedades	de otras enfermedades previas al embarazo
2.3 Diagnóstico de Zika	Trimestre del embarazo en el que se realiza el diagnóstico de Zika mediante PCR	2.3 Diagnóstico de Zika	Trimestre del embarazo en el que se realiza el diagnóstico de Zika mediante PCR	2.3 Diagnóstico de Zika	Trimestre del embarazo en el que se realiza el diagnóstico de Zika mediante PCR
3.1 Antecedentes transgestacionales	Resultados de pruebas de rutina durante el embarazo	Cualitativa	Dicotómica	VIH TORCH Toxotest	0: No 1: Si
3.2 Patologías durante el embarazo	Enfermedades diagnosticadas durante el embarazo	Cualitativa	Nominal	IVU Corioamnionitis Cervicovaginitis Diabetes gestacional DPPNI Preeclampsia Eclampsia	1:IVU 2:Corioamnionitis 3:Cervicovaginitis 4:Diabetes gestacional 5:DPPNI 6:Preeclampsia 7:Eclampsia

**Objetivo 2.** Identificar características semiológicas relevantes del recién nacido.

4.1 Vía de nacimiento	Vía por la cual nace el producto del embarazo	Cualitativa	Nominal modificada	Parto Cesárea	1: Parto 2: Cesárea
4.2 Presentación	Presentación del producto al momento del nacimiento	Cualitativa	Nominal modificada	Cefálico Pélvico	1: Cefálico 2: Pélvico
4.3 Apgar	Calificación de Apgar al primer minuto de vida según evaluación pediátrica	Cualitativa	Nominal modificada	Severa: 0-3 Moderada: 4-7 Sin asfixia: 8-10	1: Severa 2: Moderada 3: Sin asfixia
4.4 Sexo	Característica fenotípica al nacimiento	Cualitativa	Nominal modificada	Femenino Masculino	1: Femenino 2: Masculino
4.5 Peso	Peso en gramos del producto al nacimiento	Numérica	Nominal modificada	Bajo peso al nacer (1500 g a 2499 g) Peso adecuado (2500 g a	1: Bajo peso al nacer 2: Peso adecuado 3: Macrosómico

				3999) Macrosómico (4000 g a más)	
4.6 Semanas de gestación	Semanas de gestación del embarazo al momento del nacimiento según	Cualitativa	Nominal modificada	Pretermino ( <37 SG) <input type="checkbox"/> A término: ( ≥37 a 41 SG) <input type="checkbox"/> Posttermino ( >41 SG)	1: Pretermino 2. A termino 3. Posttermino
4.7 Talla	Longitud en centímetros medida al nacimiento del producto	Numérica	Continua		
4.8 Perímetro cefálico	Medida en centímetros del perímetro cefálico del producto a su nacimiento	Numérica	Continua		
4.9 Malformaciones congénitas	Anomalías congénitas encontradas al examen físico del recién nacido	Cualitativa	Nominal		0: No 1: Si
4.10 TORCH	Realización de pruebas diagnósticas en el recién nacido en busca de síndrome TORCH	Cualitativa	Nominal modificada	Positivo Negativo	1: Positivo 2: Negativo

**Objetivo 3.** Describir las manifestaciones clínicas del sistema nervioso central, oftalmológicas, sistema osteomioarticular y auditivas en niños nacidos de madres con infección gestacional por Virus Zika.

5.1 Manifestaciones clínicas del sistema nervioso central	Manifestaciones del SNC encontrados en el recién nacido a través de examen físico y estudios de imagen	Cualitativa	Dicotómica	Calcificación Microcefalia Hidrocefalia Atrofia cortical Dilatación ventricular Hidrops fetalis Migración neuronal	0: No 1: Si
5.2 Manifestaciones clínicas oftalmológicas	Manifestaciones oftalmológicas encontradas en el recién nacido a través del examen ocular y fondo de ojo	Cualitativa	Dicotómica	Microftalmia Coloboma Catarata Calcificaciones Anomalía corioretinal Pérdida del Reflejo foveal	0: No 1: Si
5.3 Manifestaciones clínicas auditivas	Manifestaciones auditivas encontradas en el recién nacido a través de otoemisiones acústicas	Cualitativa	Dicotómica	Falla derecha Falla izquierda	0: No 1: Si
5.4 Manifestaciones del sistema osteomioarticular	Manifestaciones osteomioarticulares encontradas en el recién nacido a través de examen físico	Cualitativa	Dicotómica	Artrogriposis Pie varo Pie equino Luxación congénita bilateral de cadera	0: No 1: Si

## VIII. RESULTADOS

El presente estudio provee los siguientes resultados:

1. La edad promedio de las madres fue de 27 años, siendo el mínimo de 18 años y el máximo de 35 años, con desviación estándar de 3.6 años, la mayoría de procedencia urbana 63 (85.1%), con grado de escolaridad universitario 46 (62.2%), de estas eran comerciantes 18 (24%). Dentro de los antecedentes maternos eran Obsesas 12 (16.2%), con sobrepeso 35 (47.3%), peso normal 27 (34.5%), Primigestas 14 (18.9%), Bigestas 40 (54.1%), Trigesta 19 (25.7%), de los antecedentes patológicos se registró HTA crónica 23 (31.1%), Diabetes Mellitus 14 (18%), se realizaron Cirugía Pélvica 5 (6.8%), Asma Bronquial 8 (10.8%), Epilepsia 4 (5.4%), de las patologías transgestacionales se encontró Preeclampsia 22 (29.7%), Diabetes gestacional 18 (24.3%), infección de vías urinarias 15 (20%), DPPNI 6 (8.1%), Corioamnionitis 5 (6.8%), Cervicovaginitis 4 (5.4%) al igual que Eclampsia. Al 100% de las madres se les realizó el Screening de TORCH, Toxotest, VIH, resultando TORCH positivos 5 (6.8%), Toxotest positivo 6 (8.1%).
2. Se identificaron 65 recién nacidos de término (87.8%), con edad gestacional promedio 37.8 semanas (21%) con mínimo de edad gestacional 34 semanas y máximo 40 semanas, para una desviación estándar de 1.21 semanas, nacieron vía vaginal 39 (52.7%), con presentación cefálica 44 (59.5%), presentación pélvica 30 (40.5%), con predominio del sexo femenino (55.4%), Apgar normal al 1º minuto 51 (68.9%), asfixia moderada 18 (24.3%), asfixia severa 5 (6.8%), la talla promedio fue de 49 cm, siendo el mínimo 46 cm y máximo 53 cm, con desviación estándar de 1.35, el promedio del perímetro cefálico fue de 34 cm, siendo el mínimo de 30 cm y

máximo de 37 cm. De acuerdo con la estimación del peso el 93.2% tenían peso adecuado, el peso promedio fue de 3,281 g, con mínimo de 2095 g y máximo de 4,200 g, con desviación estándar de 434.2. Se realizó TORCH a 67 niños (90.5%), resultado positivo 3 (4.4%).

3. Dentro de las manifestaciones clínicas encontradas en el Sistema Nervioso Central presentaban calcificaciones cerebrales 17 (23%), microcefalia 11 (14.9%), hidrocefalia 8 (10.8%) y dilatación ventricular 6 (8.1%). En relación a las manifestaciones Oftalmológicas se encontró calcificaciones oculares en 8 pacientes (10.8 %) y anomalías coriorretineales en 5 pacientes (6.8%). Con respecto a los hallazgos del Sistema Osteomioarticular se diagnosticó pie equino en 4 pacientes (5.4%). En los niños de nuestro estudio no se encontró ninguna alteración auditiva.
4. De todas las madres que se les diagnosticó infección gestacional por virus Zika por reacción en cadena de Polimerasa (PCR), se diagnosticó en el primer trimestre de embarazo 48 (64.9%); segundo trimestre de embarazo 15 (20.3%), tercer trimestre de embarazo 11 (14.9%); los recién nacidos de este grupo de madres presentaron las siguientes manifestaciones clínicas: calcificaciones cerebrales 9 (12.2%), microcefalia 7 (9.5%) y dilatación ventricular 3 (4.1%).
5. El antecedente trasngestacional que predominó fue; Preeclampsia 22 (29.7%), los recién nacidos de este grupo presentaron calcificaciones cerebrales 9 (12.2 %), microcefalia 5 (6.8%).

## IX. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

Nuestro estudio caracterizó a las madres con infección gestacional por virus Zika y a los recién nacidos, se realizó asociaciones entre los antecedentes maternos y neonatales, el trimestre de embarazo en que se diagnosticó virus Zika y la manifestaciones clínicas de los recién nacidos.

La edad promedio de las madres fue de 27 años, la mayoría de procedencia urbana (85.1%), con grado de escolaridad universitario (62.2%), eran comerciantes 24%, similares resultados se encontraron en el estudio realizado en el servicio de Neonatología del Hospital Bertha Calderón Roque<sup>21</sup> donde la edad materna que prevaleció fue entre 17 y 34 años, la mayoría tenía escolaridad universitaria y provenían del casco urbano, esto podría explicarse por tratarse de estudios realizados en el mismo tipo de población.

Dentro de los antecedentes maternos encontrados; sobrepeso, número de gestaciones (Bigestas), antecedentes patológicos; HTA crónica y Diabetes Mellitus. Patologías transgestacionales como Preeclampsia, Diabetes gestacional infección de vías urinarias y TORCH positivo, se comparó estos resultados con otros estudios y no se logró encontrar información similar ya que este fenómeno no se ha estudiado.

En correspondencia con las características clínicas de los recién nacidos en este estudio se encontró que nacieron vía vaginal el 52.7%, con presentación cefálica 59.5%, predominó el sexo femenino 55.4%, con Apgar adecuado al 1º minuto 93.2%, eran de término el 87.8% y la edad gestacional promedio fue de 37.8 semanas, tenían peso adecuado el 93.2%. al compararlos con el estudio denominado Microcefalia en Brasil <sup>19</sup> ellos observaron: nacidos por vía vaginal 57%, predominio del sexo femenino 58%, Índice de Apgar en el 1º minuto 76%,



predominio de los nacidos a término 76%, peso al nacer adecuado 63%. Estos datos son similares pero no logramos formular una hipótesis creíble que nos explique esto debido a que desconocemos cómo se comportan estas variables en las poblaciones que comparamos.

En relación a las manifestaciones clínicas encontradas en el Sistema Nervioso Central; la presencia de calcificaciones cerebrales, microcefalia, hidrocefalia y dilatación ventricular encontradas en nuestros recién nacidos se describe similar comportamiento en el estudio de *Microcephaly associated with maternal Zika virus infection* <sup>22</sup> donde las manifestaciones Neurológicas fueron las más frecuentes, se evidencio un vínculo entre la infección por virus ZIKA y microcefalia, sugiriendo un fuerte neurotropismo del virus como lo demuestra el daño severo a las estructuras cerebrales. Ellos formularon la hipótesis que la matriz germinal altamente proliferada humana podría verse afectada por la infección y las respuestas proinflamatorias subsiguientes en las primeras etapas del desarrollo cerebral. Esto puede explicar el volumen cerebral reducido y los resultados de desarrollo deteriorados en los recién nacidos.

Respecto a las manifestaciones Oftalmológicas encontradas en nuestro estudio las más frecuentes fueron calcificaciones oculares y anomalías coriorretineales, lo cual difiere de los hallazgos encontrados en la revisión *Ocular Findings in Infants With Microcephaly Associated With Presumed Zika Virus Congenital Infection in Salvador, Brazil* <sup>18</sup> , donde se reportó que las alteraciones más comunes fueron atrofia coriorretiniana en (64.7%), seguidas de anomalías del nervio óptico (47.1%), coloboma (11.8%). Para estas variables tampoco encontramos una explicación creíble en el comportamiento de las manifestaciones oculares, consideramos que esto puede estar condicionado por el tipo de población de estos estudio, factores de riesgo intrínsecos y extrínsecos propios de cada población que no son objeto de esta revisión.

Al revisar los hallazgos del Sistema Osteomioarticular en nuestro estudio se observó pie equino en 4 pacientes (5.4%), no encontré ningún estudio que registre un dato similar, en otros estudios se ha llegado a la conclusión que existe compromiso articular en los recién nacidos probablemente secundario a una acción directa del virus Zika en los tejidos articulares y óseos<sup>17</sup>.

Al asociar el momento del diagnóstico de infección gestacional por virus Zika, primer trimestre de embarazo (64.9%), donde se identificaron las siguientes manifestaciones clínicas: calcificaciones cerebrales (12.2%), con un valor  $P=0.000$ , microcefalia (9.5%), con un valor  $P=0.000$ , hidrocefalia (5%) con un valor  $P=0.000$ , la prueba de Asociación  $V$  de Cramer demostró que existe una asociación significativa entre el trimestre en que se diagnosticó infección por virus Zika y las manifestaciones clínicas que predominaron en los recién nacidos. Resultados similares fueron reportados en el artículo Infección por virus del Zika en el embarazo, impacto fetal y neonatal<sup>20</sup> donde afirman que si la infección ocurre entre el primer trimestre y el final del segundo trimestre, puede desencadenar alteraciones en el proceso de formación fetal.

En relación a los antecedentes maternos donde predominó Preeclampsia al asociarlo con las manifestaciones clínicas del recién nacido encontré que las calcificaciones oculares predominaron, apliqué la prueba de Asociación  $V$  de Cramer obteniendo ninguna significancia estadística por lo que podemos inferir que no existe asociación entre Preeclampsia en la madre y calcificaciones oculares en el recién nacido, este dato no se ha registrado en los estudios precedentes, en nuestra población del estudio no es un dato estadísticamente válido.

## **X. CONCLUSIONES**

1. La edad promedio de las madres fue de 27 años, procedentes del área urbana y universitarias, la mayoría eran bigestas, las patologías más frecuentes: HTA crónica y Diabetes Mellitus, los antecedentes transestacionales: Preeclampsia y Diabetes gestacional.
2. La mayoría de los recién nacidos eran a término, adecuados para edad gestacional, sin asfixia, del sexo femenino y vía de nacimiento vaginal.
3. Las manifestaciones clínicas encontradas en el sistema nervioso central en orden de frecuencia fueron calcificaciones cerebrales (23%), microcefalia (14.9%), hidrocefalia (10.8%), seguidas de manifestaciones oculares y osteomioarticulares., no se encontraron manifestaciones auditivas.
4. El diagnóstico de infección gestacional por virus Zika en el primer trimestre del embarazo (64.9%), se asoció con mayor predominio de manifestaciones clínicas en el Sistema Nerviosos Central en los recién nacidos.
5. En el análisis estadístico de nuestro estudio se observó que no hay asociación entre patologías maternas como Pre eclampsia y las manifestaciones clínicas encontradas en los recién nacidos.

## **XI. RECOMENDACIONES**

1. Aplicar el protocolo establecido a realizar a madre con infección gestacional por Virus Zika y recién nacidos.
2. Implementar estrategias de capacitación al personal de salud involucrado que facilite diagnóstico oportuno y registro óptimo de las manifestaciones clínicas más frecuentes en recién nacidos de madres con zika.
3. Realizar vigilancia del neurodesarrollo de los niños nacidos de madres con infección gestacional por virus Zika.
4. Promover estudios de casos y controles para identificar riesgo entre infección gestacional por virus Zika y manifestaciones clínicas del Sistema Nervioso Central.

## **XII. BIBLIOGRAFIA**

1. AF Moron,S Cavalheiro,HJF Milani,SGP Sarmento,C Tanuri,FF de Souza,R Richtmann,SS Witkin. Microcephaly associated with maternal Zika virus infection.
2. Besnard M1, Lastere S, Teissier A, Cao-Lormeau V, Musso D.Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014 |.
3. Fatima Marinho, Valdelaine Etelvina Miranda de Araújo, Denise Lopes Porto,Helena Luna Ferreira Marta Roberta Santana Coelho, Roberto Carlos Reyes Lecca,Helio de Oliveira Ivana Pereira de Almeida Poncioni, Maria Helian Nunes Maranhão,. Microcefalia en Brasil: prevalencia y caracterización de casos a partir del Sistema de Informaciones sobre Nacidos Vivos (Sinasc), 2000-2015.
4. FLASOG. 2016. Consideraciones sobre Zika y embarazo. Boletín de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología (FLASOG); 4(1): p. 7-12.
5. Gubio S. Campos, Antonio C. Bandeira, and Silvia I. Sardi. Federal University of Bahia, Salvador, Bahia, Brazil (G.S. Campos, S.I. Sardi).
6. Guía para la vigilancia de la enfermedad por el virus del Zika y sus complicaciones 2016.
7. Hallazgos del ultrasonido transfontanelar en recién nacidos de madres con Zika ingresados en el servicio de Neonatología del Hospital Bertha Calderón Roque Enero – Octubre 2016.
8. Hospital Aliança, Salvador (A.C. Bandeira Zika Virus Outbreak, Bahia, Brazil

9. La Prensa. Nicaragua 26/8/2016: Pipitos vigilantes ante aumento de microcefalia Materno fetal. Net -NEJM (2016). Zika en embarazo Rio de Janeiro, Brasil,
10. Microcefalia. Fortalecimiento de la vigilancia y acciones de prevención y control. Alerta epidemiológico. SE 48. [Consultado el 22 de julio 2016].
11. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popovic M, Poljsak – Prijatelj M, Mraz J, et al. (2016). Zika Virus Associated with Microcephaly
12. Morphologic and Molecular Characterization of a Strain of Zika Virus Imported into Guangdong, China.
13. Ocular Findings in Infants With Microcephaly Associated With Presumed Zika Virus Congenital Infection in Salvador, Brazil.
14. Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly — Brazil, 2015
15. Sylvie Mécharles, MD Cécile Herrmann, MD Pascale Poullain, MD Tuan-Huy Tran, MB Nathalie Deschamps, MB Grégory Mathon, MD Anne Landais, MD Sébastien Breurec, MD Prof Annie Lannuzel, Acute myelitis due to Zika virus infection.
16. Synthesis, Characterization and Biological Activities of Biopolymeric Schiff Bases Prepared with Chitosan and Salicylaldehydes and Their Pd(II) and Pt(II) Complexes.
17. Thais Chouin-Carneiro, Anubis Vega-Rua, Marie Vazeille, André Yebakima, Romain Girod, Daniella Goindin, Myrielle Dupont-Rouzeyrol, Ricardo Lourenço-de-Oliveira, Anna-Bella Failloux. Differential Susceptibilities of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* from the Americas to
18. Wilfrido Coronell-Rodríguez, Cindy Arteta-Acosta, M. Alejandra Suárez-Fuentes, M. Cecilia Burgos-Rolon, M. Teresa Rubio-Sotomayor, Michelle Sarmiento-Gutiérrez y Carlos Corzo-Díaz. Infección por virus del Zika en el embarazo, impacto fetal y neonatal.
19. Zika Virus Emergence in Mosquitoes in Southeastern Senegal, 2011

### **XIII. ANEXO**

#### **FICHA DE RECOLECCION DE DATOS**

**Manifestaciones clínicas en niños nacidos de madres con infección gestacional por Virus Zika en el Hospital Militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños” en el período comprendido del 1° agosto 2016 al 31 de julio 2017.**

La siguiente información se utilizará con fines de investigación, se pretende obtener la información de los pacientes nacidos en el Hospital Militar Escuela “Dr. Alejandro Dávila Bolaños”.

#### **Características Sociodemográficas**

##### **1. Antecedentes Maternos no Patológicos**

Edad materna\_\_\_\_

Escolaridad: Ninguno  Primaria  Secundaria  Universidad

Ocupación:

Procedencia: Urbana  Rural

Gestas: Primigesta  Bigesta  Trigesta  Multigesta

Aborto:

IMC: Desnutrición: <18.5 Normal: 18.5-24.9  Sobrepeso: 25-29.9

Obesidad: ≥30  Obesidad mórbida: ≥40

## **2. Antecedentes Maternos Patológicos**

TB  Diabetes  HTA crónica  Cirugía Pélvica  Epilepsia

Infertilidad  Asma Bronquial  Otras \_\_\_\_\_

Diagnóstico de Zika: Primer Trimestre:  Segundo Trimestre:  Tercer

Trimestre:

## **3. Antecedentes Transgestacionales**

Toxotest  HIV  TORCH

Patologías durante el embarazo: \_\_\_\_\_

## **4. Antecedentes Perinatales**

Vía de nacimiento: Cesárea  Vaginal

Presentación: Cefálico  Pélvico

Apgar al 1º minuto: Severa: 0-3  Moderada: 4-7  Sin asfixia: 8-10

Sexo: F  M

Peso: Bajo peso al nacer (1500 g a 2499 g)  Peso adecuado (2500 g a 3999 g)

Macrosómico (4000 g a más)

Semanas de gestación al nacimiento: Pretermino ( <37 SG)  A término: ( ≥37 a 41 SG)

Posttermino ( >41 SG)

Talla:

PC:

Malformaciones Congénitas: \_\_\_\_\_

Estudio TORCH:



TORCH positivo: Si  No

#### 4. Anomalías Neurológicas

Calcificación cerebrales:  Microcefalia:  Hidrocefalia:  Atrofia Cortical/  
Subcortical  Dilatación Ventricular:  Hidrops Fetalis:  Alteración de la  
Migración Neuronal:

#### 5. Anomalías Oftalmológicas.

Microftalmia  Coloboma  Catarata:  Calcificaciones oculares  Anomalía  
coriorretineales  Pérdida del Reflejo Foveal

#### 6. Anomalías Del Sistema Osteomioarticular:

Artrogriposis  Pie Varo  Pie Equino:   
Luxación Congenita Bilateral de la Cadera:

#### 7. Anomalías Auditivas:

Falla derecha  Falla izquierda

**Objetivo 1.** Describir los datos sociodemográficos y antecedentes de las madres con infección gestacional por Virus Zika.

**Tabla 1.1 Edad**

N	74
Media	27.39
Desviación estándar	3.622
Mínimo	18
Máximo	35

**Tabla 1.2 Escolaridad**

	Frecuencia	Porcentaje
Primaria	5	6.8
Secundaria	15	20.3
Universidad	46	62.2
Ninguna	8	10.8

Total	74	100.0
-------	----	-------

**Tabla 1.3 Procedencia**

	Frecuencia	Porcentaje
Urbana	63	85.1
Rural	11	14.9
Total	74	100.0

**Tabla 1.4 Ocupación**

	Frecuencia	Porcentaje
Servicios sociales y de salud	5	6.8
Comerciante	18	24.3
Proveedor de servicios	12	16.2
Enseñanza	9	12.2
Oficinista	13	17.6
Asistente del hogar	17	23.0
Total	74	100.0

**Tabla 1.5 Gestas**

	Frecuencia	Porcentaje
Primigesta	14	18.9
Bigesta	40	54.1
Trigesta	19	25.7
Multigesta	1	1.4
Total	74	100.0

**Tabla 1.6 Abortos**

	Frecuencia	Porcentaje
--	------------	------------

No	34	45.9
Si	40	54.1
Total	74	100.0

**Tabla 1.7 IMC**

	Frecuencia	Porcentaje
Normal	27	36.5
Sobrepeso	35	47.3
Obesidad	12	16.2
Total	74	100.0

## 1. Antecedentes maternos

**Tabla 2.1 Diabetes Mellitus**

	Frecuencia	Porcentaje
No	60	81.1
Si	14	18.9
Total	74	100.0

**Tabla 2.2 HTA crónica**

	Frecuencia	Porcentaje
No	51	68.9
Si	23	31.1
Total	74	100.0

**Tabla 2.3 Cirugía Pélvica**

	Frecuencia	Porcentaje
No	69	93.2
Si	5	6.8

Total	74	100.0
-------	----	-------

**Tabla 2.4 Epilepsia**

	Frecuencia	Porcentaje
No	70	94.6
Si	4	5.4
Total	74	100.0

**Tabla 2.5 Infertilidad**

	Frecuencia	Porcentaje
No	72	97.3
Si	2	2.7
Total	74	100.0

**Tabla 2.6 Asma bronquial**

	Frecuencia	Porcentaje
No	66	89.2
Si	8	10.8
Total	74	100.0

**Tabla 2.7 Otras patologías**

	Frecuencia	Porcentaje
Lupus	1	1.4
Síndrome antifosfolípidos	1	1.4
Leucemia	1	1.4
Hipotiroidismo	1	1.4
Ninguna	70	94.6
Total	74	100.0

**Tabla 2.8 Diagnostico de Virus Zika**

	Frecuencia	Porcentaje
I Trimestre	48	64.9
II Trimestre	11	14.9
III Trimestre	15	20.3
Total	74	100.0

**Tabla 3.1.1 Toxotest Madres**

	Frecuencia	Porcentaje
No	68	91.9
Si	6	8.1
Total	74	100.0

**Tabla 3.1.2 TORCH madres**

	Frecuencia	Porcentaje
No	69	93.2
Si	5	6.8
Total	74	100.0

**Tabla 3.2 Patologías durante el embarazo**

	Frecuencia	Porcentaje
IVU	15	20.3
Corioamnionitis	5	6.8
Cervicovaginitis	4	5.4
Diabetes gestacional	18	24.3
DPPNI	6	8.1
Pre eclampsia	22	29.7
Eclampsia	4	5.4
Total	74	100.0

**Objetivo 2.** Identificar características semiológicas relevantes del recién nacido.

**Tabla 4.1 Vía de nacimiento**

	Frecuencia	Porcentaje
Parto	39	52.7
Cesárea	35	47.3
Total	74	100.0

**Tabla 4.2 Presentación al nacer**

	Frecuencia	Porcentaje
Cefálico	44	59.5
Pélvico	30	40.5
Total	74	100.0

**Tabla 4.3 Apgar en el 1º minuto**

	Frecuencia	Porcentaje
Severa	5	6.8
Moderada	18	24.3
Sin asfixia	51	68.9
Total	74	100.0

**Tabla 4.4 Sexo**

	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	41	55.4
Masculino	33	44.6
Total	74	100.0

**Tabla 4.5 Peso al nacer**

		Frecuencia	Porcentaje
BPN		3	4.1
Peso adecuado		69	93.2
Macrosomico		2	2.7
Total		74	100.0

**Tabla 4.6 Semanas de gestación al nacer**

	Frecuencia	Porcentaje
Pretermino	9	12.2
De termino	65	87.8
Total	74	100.0

**Tabla 4.7 Examen TORCH en recién nacidos**

	Frecuencia	Porcentaje
No	7	9.5
Si	67	90.5
Total	74	100.0

**Tabla 4.8 Tabla Resultado TORCH en recién nacidos**

	Frecuencia	Porcentaje
Positivo	3	4.5
Negativo	64	95.5
Total	67	100.0

**Objetivo 3.** Describir las manifestaciones clínicas del sistema nervioso central, oftalmológicas, sistema osteomioarticular y auditivas en niños nacidos de madres con infección gestacional por Virus Zika.

## Sistema Nervioso Central

**Tabla 5.1.1 Calcificaciones cerebral**

	Frecuencia	Porcentaje
No	57	77.0
Si	17	23.0
Total	74	100.0

**Tabla 5.1.2 Microcefalia**

	Frecuencia	Porcentaje
No	63	85.1
Si	11	14.9
Total	74	100.0

**Tabla 5.1.3 Hidrocefalia**

	Frecuencia	Porcentaje
No	66	89.2
Si	8	10.8
Total	74	100.0

**Tabla 5.1.4 Atrofia cortical**

	Frecuencia	Porcentaje
No	72	97.3
Si	2	2.7
Total	74	100.0

**Tabla 5.1.5 Dilatación ventricular**



	Frecuencia	Porcentaje
No	68	91.9
Si	6	8.1
Total	74	100.0

**Tabla 5.1.6 Hidrops fetal**

	Frecuencia	Porcentaje
No	73	98.6
Si	1	1.4
Total	74	100.0

**Tabla Resumen 5.1.7 Manifestaciones Clínicas del Sistema Nervioso Central**

	Frecuencia	Porcentaje
Calcificación cerebral	17	23.0%
Microcefalia	11	14.9%
Hidrocefalia	8	10.8%
Atrofia cortical	2	2.7%
Dilatación ventricular	6	8.1%
Hidrops fetal	1	1.4%

## **Sistema Oftalmológico**

**Tabla 5.2.1 Microftalmia**

	Frecuencia	Porcentaje
No	73	98.6
Si	1	1.4

Total	74	100.0
-------	----	-------

**Tabla 5.2.2 Cataratas**

	Frecuencia	Porcentaje
No	73	98.6
Si	1	1.4
Total	74	100.0

**Tabla 5.2.3 Calcificaciones oculares**

	Frecuencia	Porcentaje
No	66	89.2
Si	8	10.8
Total	74	100.0

**Tabla 5.2.4 Anomalia coriorretineal**

	Frecuencia	Porcentaje
No	69	93.2
Si	5	6.8
Total	74	100.0

**Tabla Resumen 5.2.5  
Manifestaciones Clínicas  
Oftalmológicas**

	Frecuencia	Porcentaje
Microftalmia	1	1.4%
Cataratas	1	1.4%
Calcificacion es oculares	8	10.8%

Anomalia coriorretineal	5	6.8%
Total	74	100

## Sistema Osteomioarticular

**Tabla 5.3.1 Pie varo**

	Frecuencia	Porcentaje
No	73	98.6
Si	1	1.4
Total	74	100.0

**Tabla 5.3.2 Pie equino**

	Frecuencia	Porcentaje
No	70	94.6
Si	4	5.4
Total	74	100.0

**Tabla Resumen 5.3.3  
Manifestaciones Clínicas del  
Sistema Osteomioarticular**

	Manifes taciones clínicas auditivas	Por centaje
Pie varo	1	1.4%
Pie equino	4	5.4%
Total	74	100

--	--	--

**Objetivo 4.** Establecer la asociación entre el trimestre de embarazo en que se diagnosticó infección por Virus Zika y las manifestaciones clínicas en los niños.

**Asociación entre Diagnostico de Zika en el Primer Trimestre del embarazo y Manifestaciones clínicas en el Recién nacido.**

<b>Manifestaciones Clínicas</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Valor P <math>\leq 0.05</math>.</b>
<b>Sistema Nervioso Central</b>		
<b>Calcificación cerebral</b>	<b>23</b>	<b>P= 0.000</b>
<b>Microcefalia</b>	<b>14.9</b>	<b>P= 0.000</b>
<b>Hidrocefalia</b>	<b>10.8</b>	<b>P= 0.000</b>
Dilatación ventricular	8.1	P=0.145
Atrofia cortical	2.7	P=0.573
Hidrops fetalís	1.4	P=0.136
Migración neuronal	0	0
<b>Sistema Oftalmológico</b>		
<b>Calcificaciones oculares</b>	<b>10.8</b>	<b>P=0.000</b>
<b>Anomalía coriorretineales</b>	<b>6.8</b>	<b>P=0.000</b>
Microftalmia	1.4	P=0.760
Catarata	1.4	P=0.136
Coloboma	0	0
<b>Sistema Ostomioarticular</b>		
<b>Pie varo</b>	<b>5.4</b>	<b>P=0.055</b>
Pie equino	1.4	P=0.101
Artrogriposis	0	0

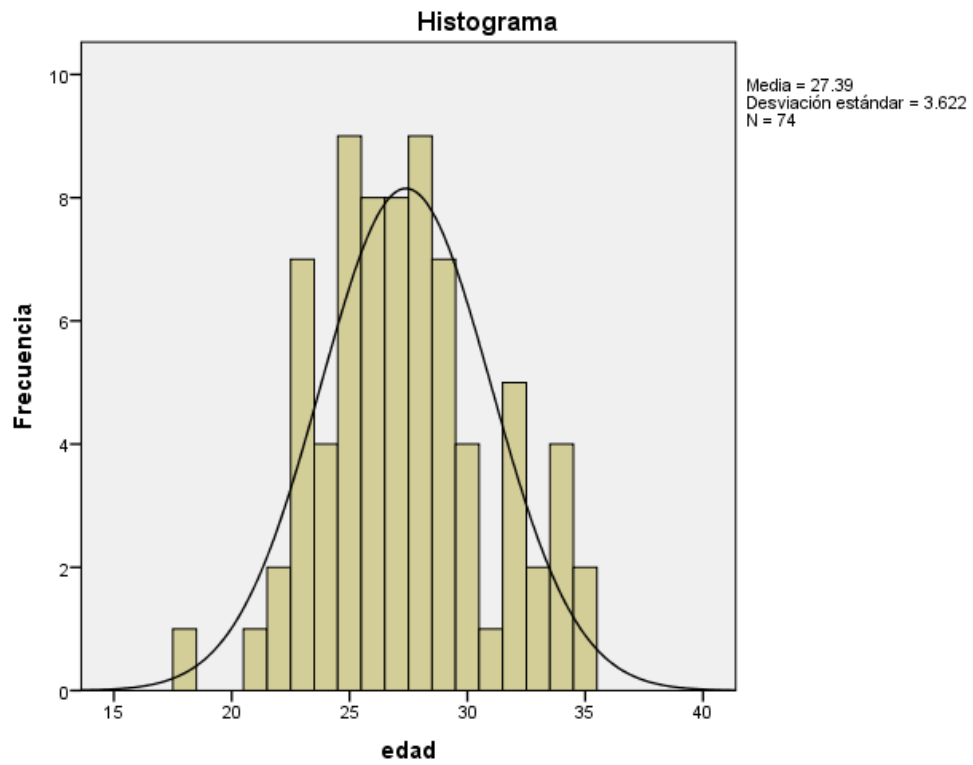
Luxación congénita bilateral de cadera	0	0
<b>Sistema Auditivo</b>		
Falla derecha	0	0
Falla izquierda	0	0

**Objetivo 5.** Establecer asociación entre los antecedentes maternos y las manifestaciones clínicas en los niños.

Manifestaciones Clínicas	Preeclampsia	TORCH + en la madre
Calcificación cerebral	-	
Microcefalia	-	
Hidrocefalia	-	
Atrofia cortical	-	P= 0.01
Dilatación ventricular	-	
Hidrops fetal	P= 0.037	
Microftalmia	-	
Coloboma	-	
Catarata	-	
Calcificaciones oculares	P= 0.000	
Anomalía coriorretinianas	P= 0.000	
Artrogriposis	-	
Pie varo	-	
Pie equino	-	
Luxación congénita bilateral de cadera	-	
Falla derecha	-	

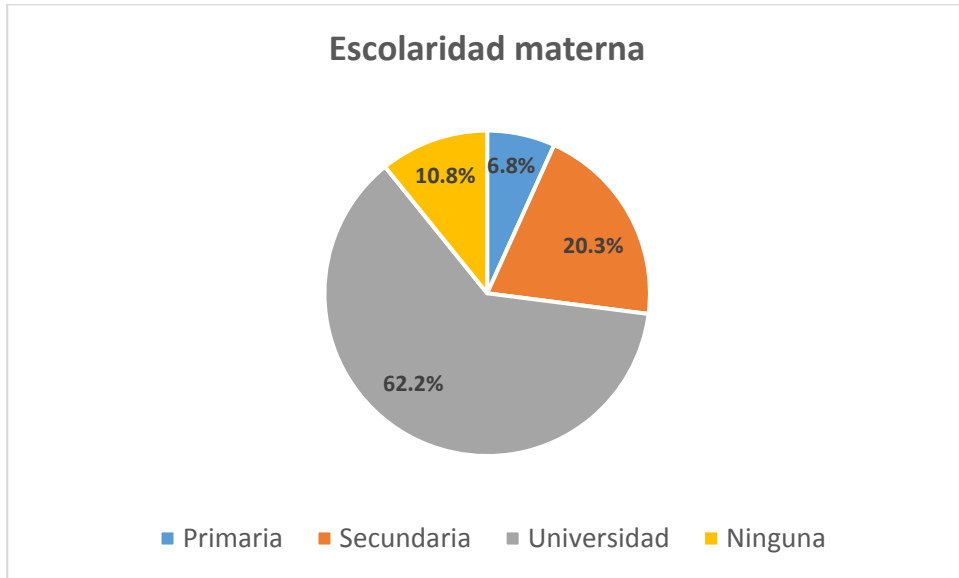
Falla izquierda	-	
* $p \leq 0.05$ .		

**Gráfico 1.1 Edad materna**



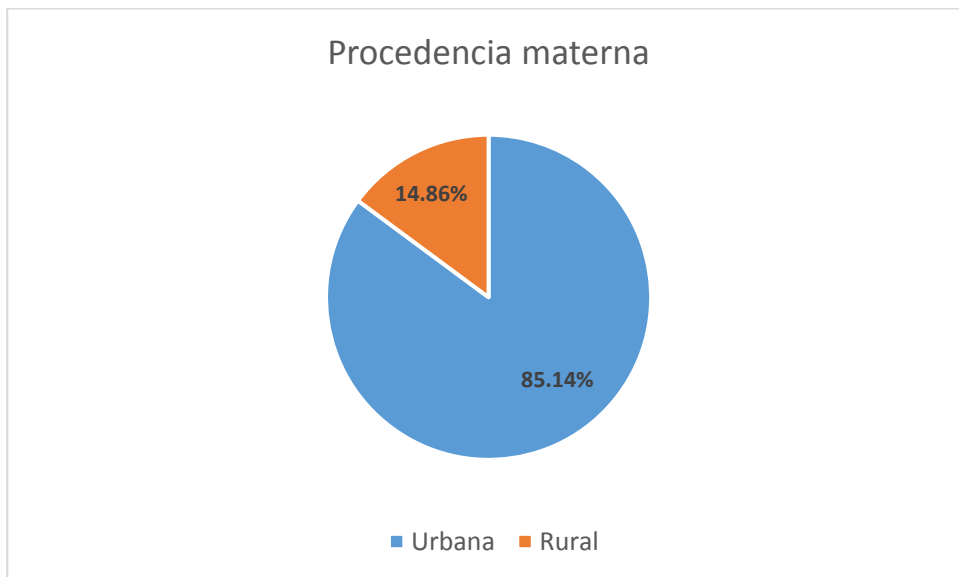
Fuente. Tabla 1.1 (Ficha de recolección de datos)

**Gráfico 1.2 Escolaridad materna**



Fuente. Tabla 1.2 (Ficha de recolección de datos)

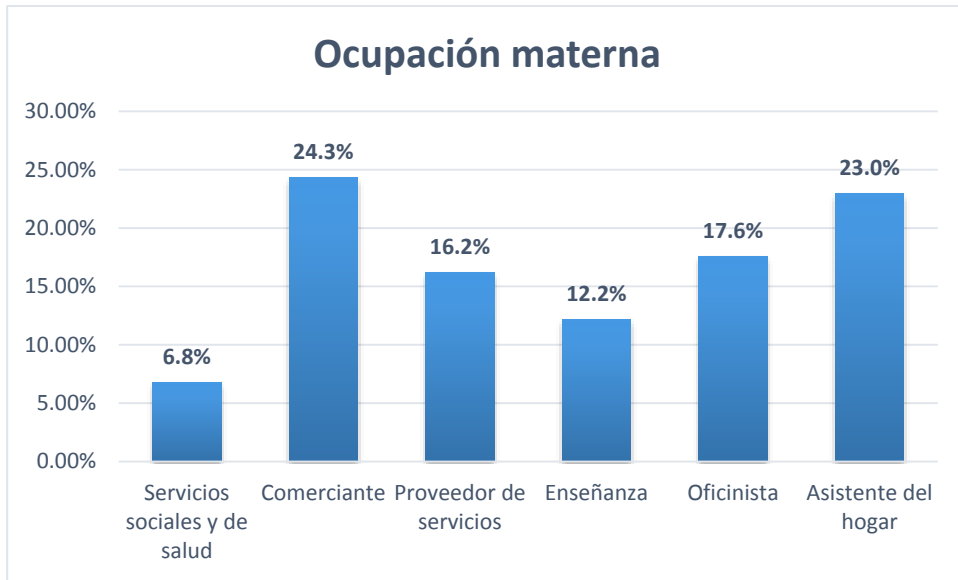
**Gráfico 1.3 Procedencia materna**



Fuente. Tabla 1.3 (Ficha de recolección de datos)

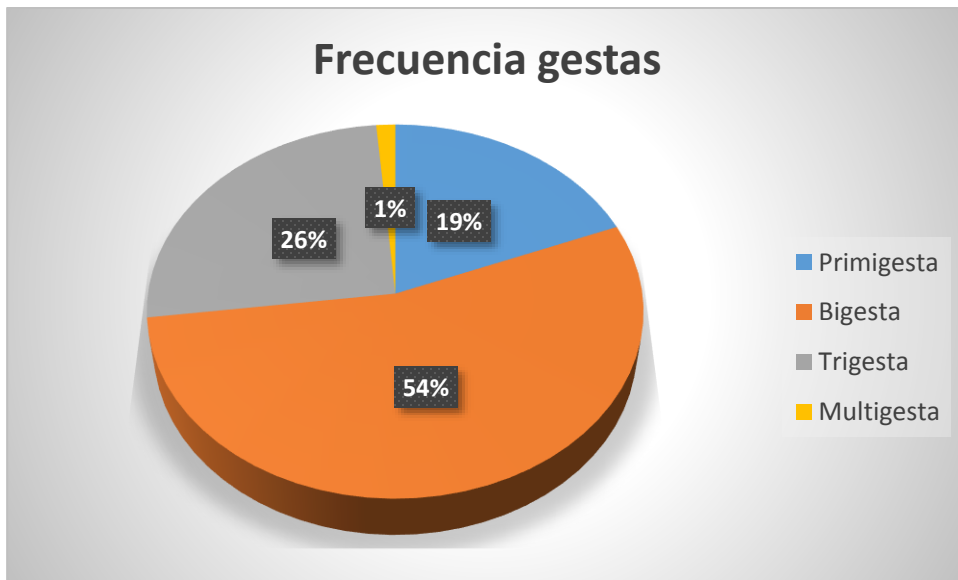


**Gráfico 1.4 Ocupación materna**



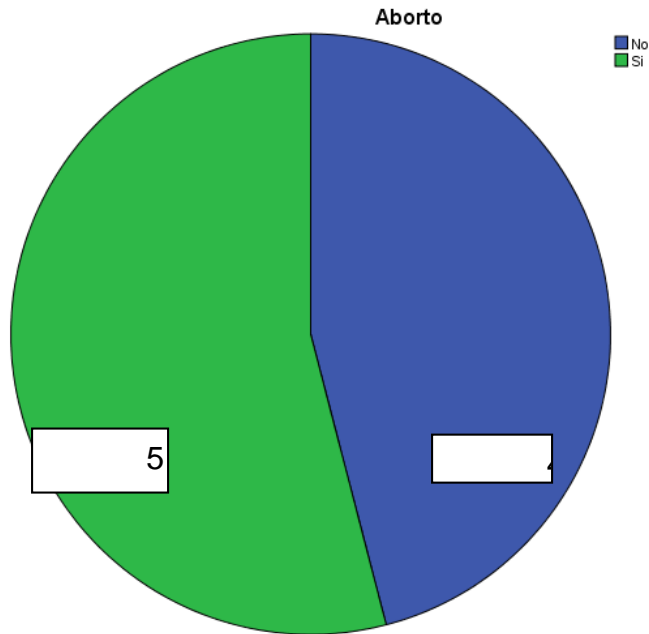
Fuente. Tabla 1.4 (Ficha de recolección de datos)

**Gráfico 1.5 Gestas**



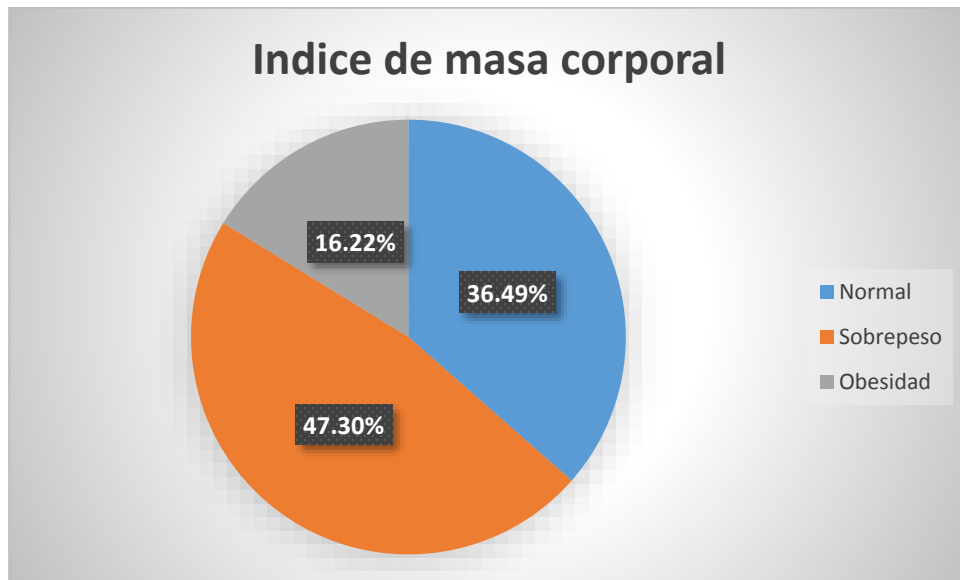
Fuente. Tabla 1.5 (Ficha de recolección de datos)

**Gráfico 1.6 Aborto**



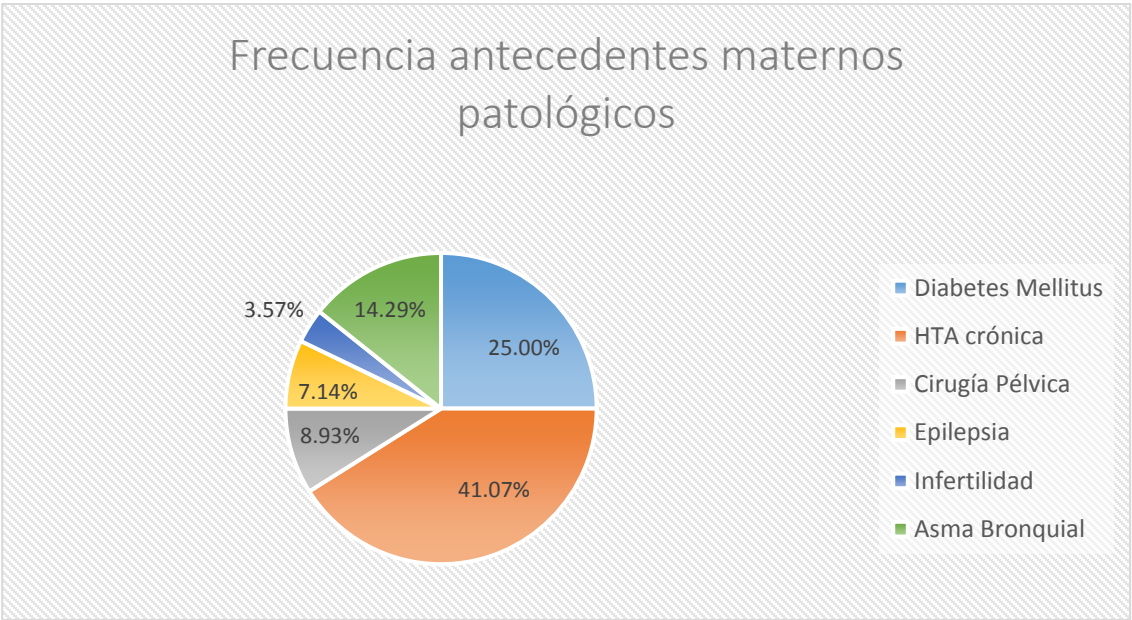
Fuente. Tabla 1.6 (Ficha de recolección de datos)

**Gráfico 1.7 Índice de masa corporal**



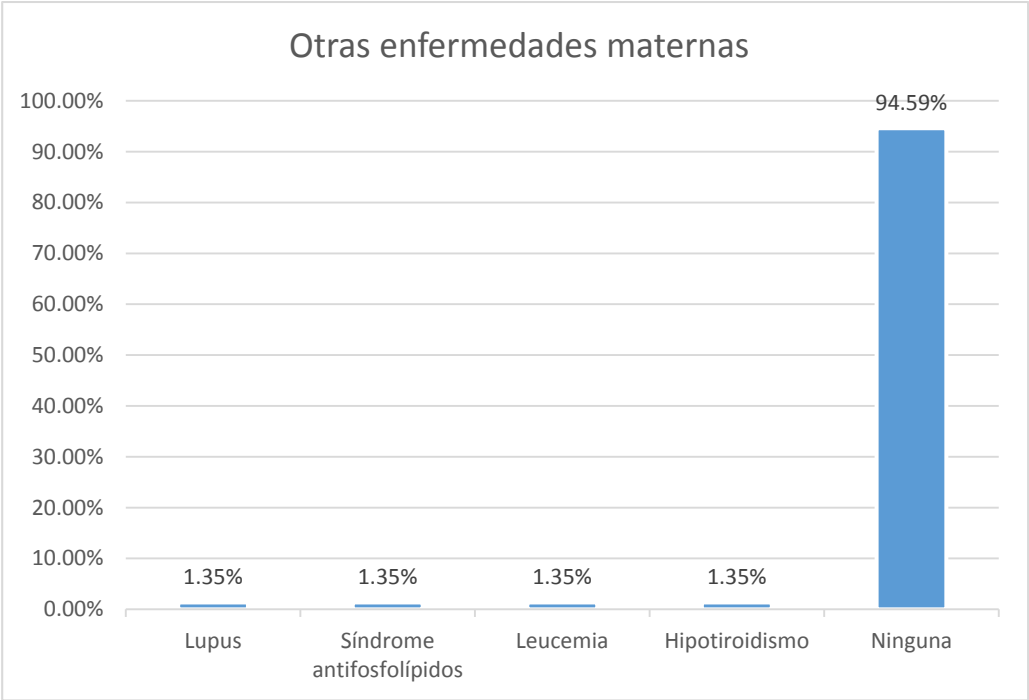
Fuente. Tabla 1.7 (Ficha de recolección de datos)

**Gráfico 2.1 Antecedentes maternos patológicos**



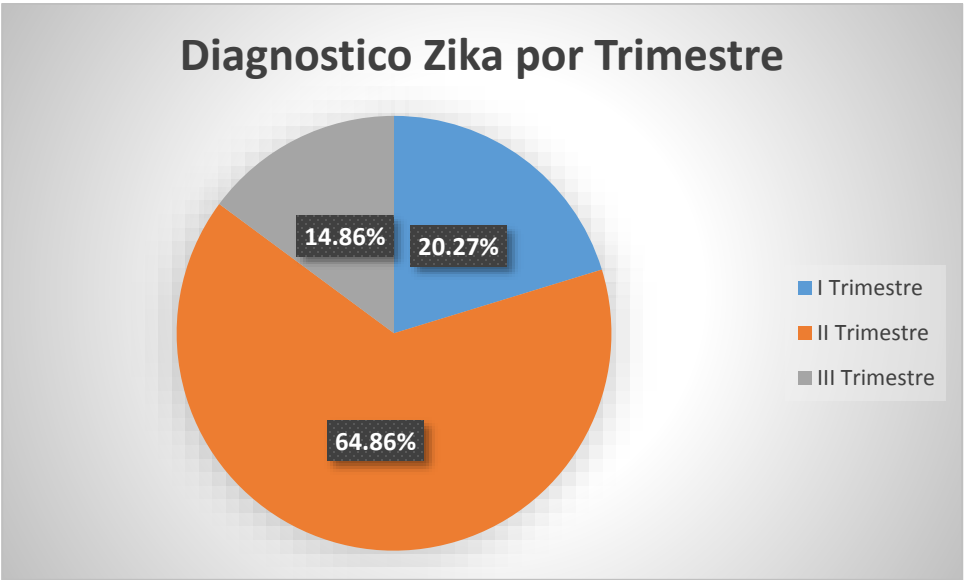
Fuente. Tablas 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5 y 2.6 (ficha de recolección de dato)

**Gráfico 2.2 Otras enfermedades materna**



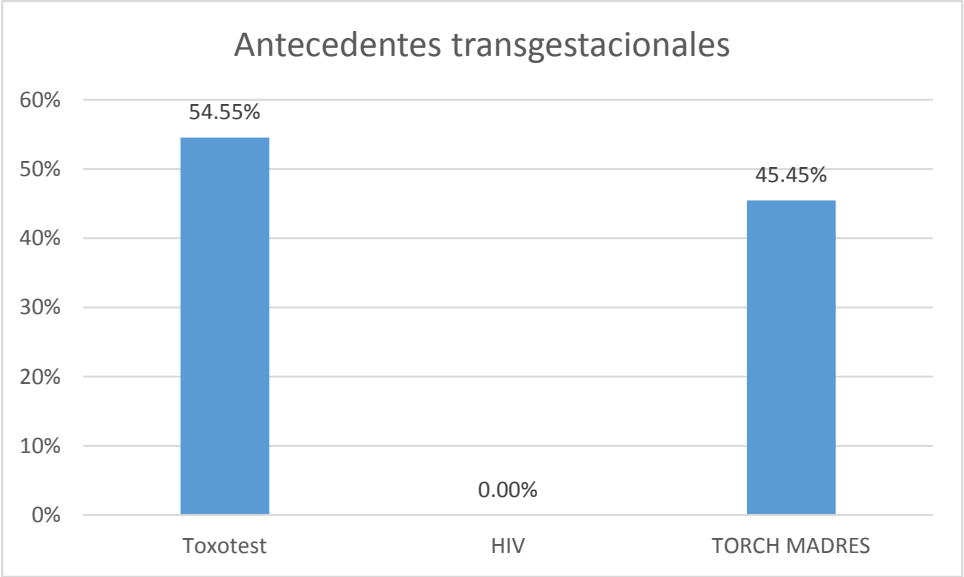
Fuente. Tabla 2.7 (Ficha de recolección de datos)

**Gráfico 2.3 Diagnóstico de Zika**



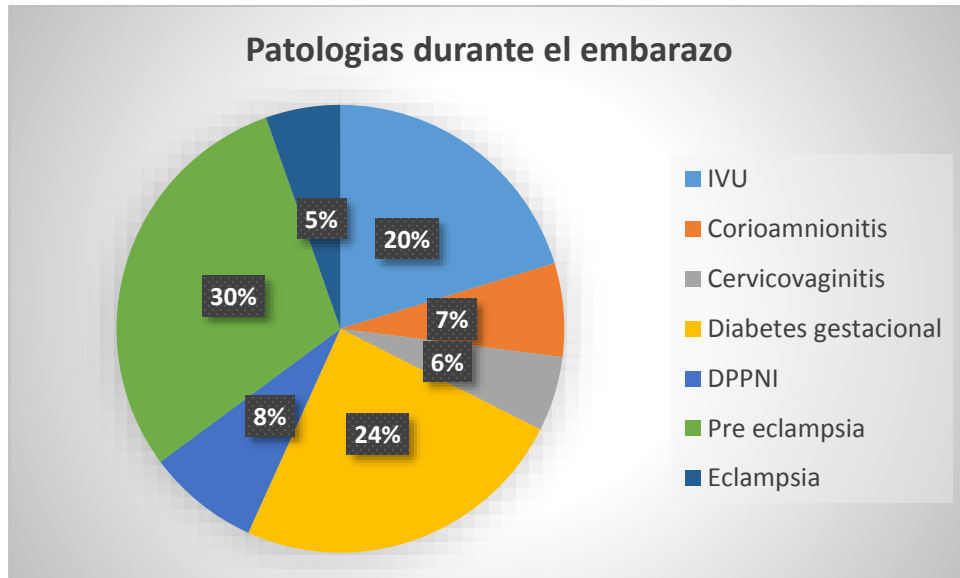
Fuente. Tabla 2.8 (Ficha de recolección de datos)

**Gráfico 3.1 Antecedentes transgestacionales**



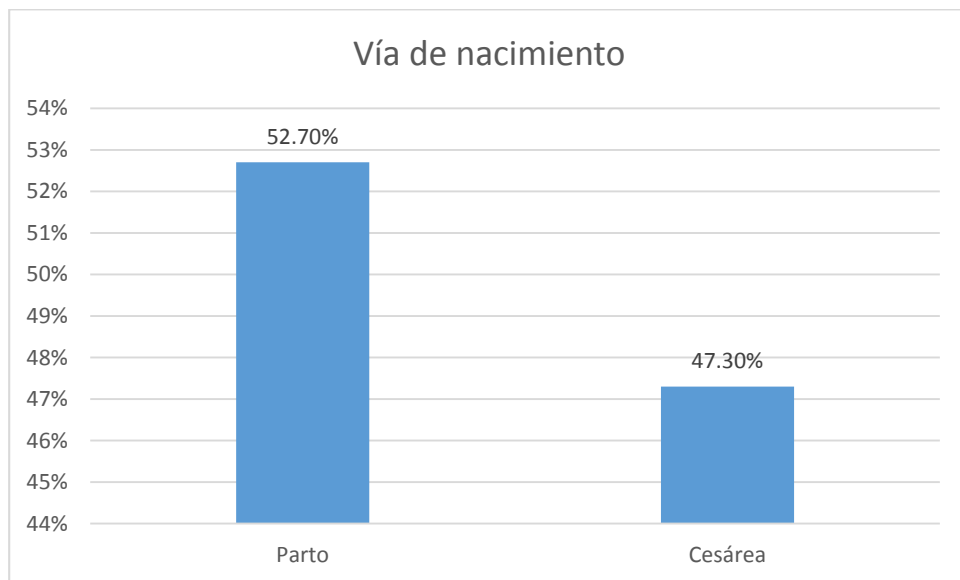
Fuente. Tabla 3.1.1 y 3.1.2 (Ficha de recolección de datos)

**Gráfico 3.1 Patologías durante el embarazo**



Fuente. Tabla 3.2 (Ficha de recolección de datos)

**Gráfico 4.1 Vía de nacimiento**



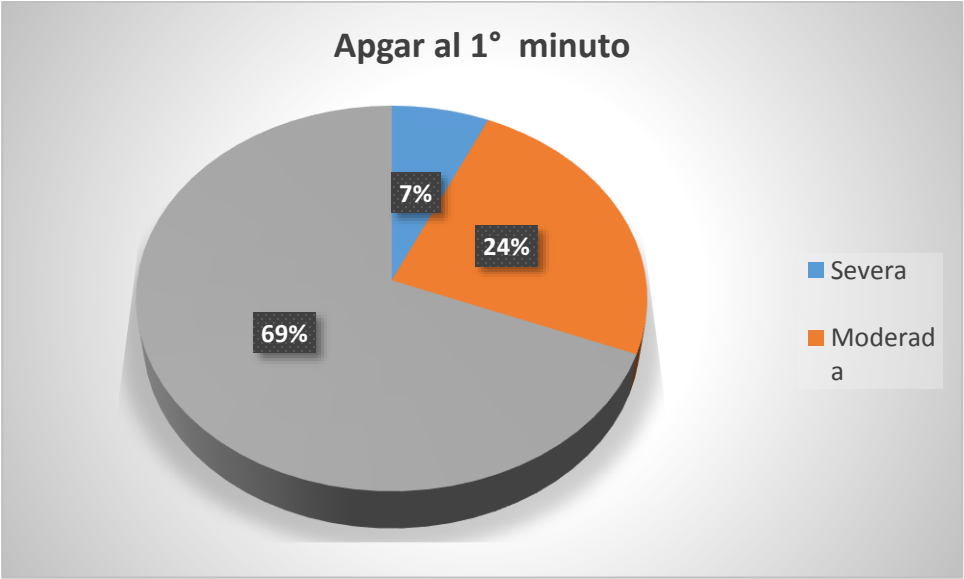
Fuente. Tabla 4.1 (Ficha de recolección de datos)

**Gráfico 4.2 Presentación al nacer**



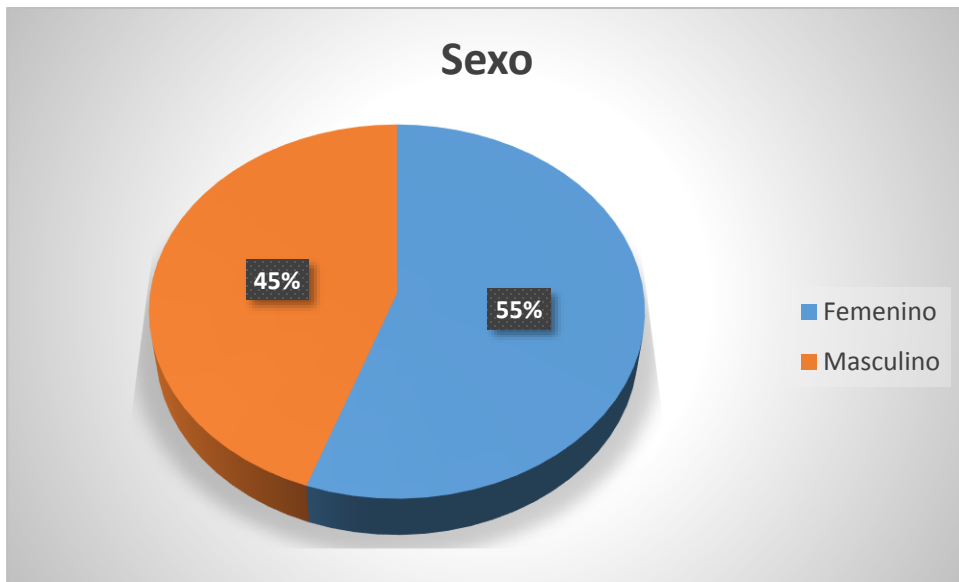
Fuente. Tabla 4.2 (Ficha de recolección de datos)

**Gráfico 4.3 Apgar al 1° minuto**



Fuente. Tabla 4.3 (Ficha de recolección de datos)

**Gráfico 4.4 Sexo**



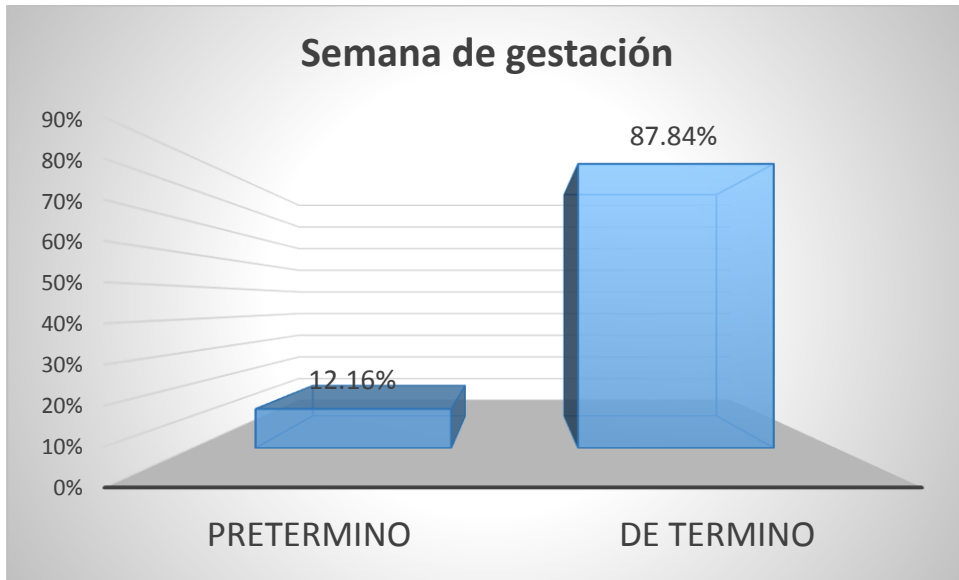
Fuente. Tabla 4.4 (Ficha de recolección de datos)

**Gráfico 4.5 Peso al nacer**



Fuente. Tabla 4.5 (Ficha de recolección de datos)

**Gráfico 4.6 Semanas de gestación al nacer**



Fuente. Tabla 4.6 (Ficha de recolección de datos)

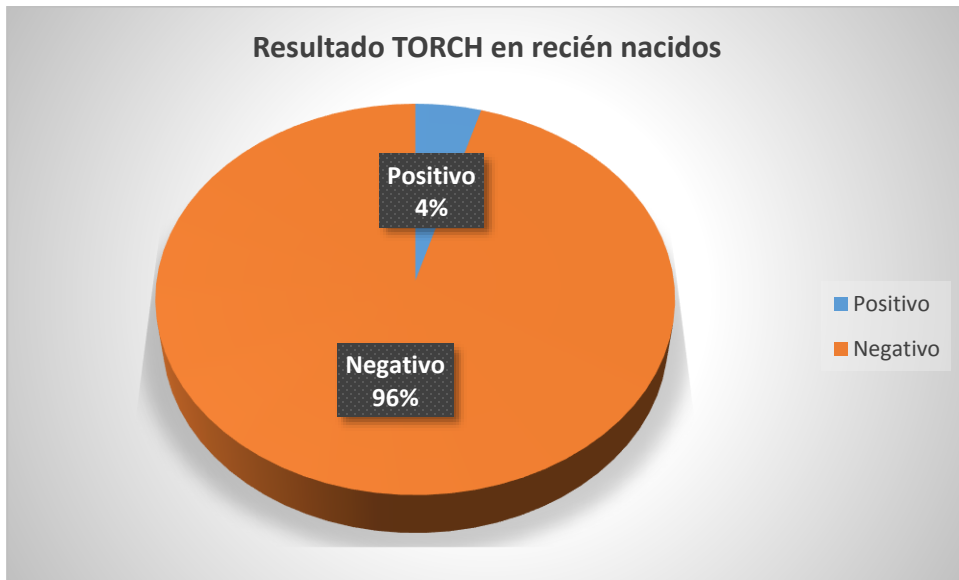
**Gráfico 4.7 Examen TORCH en recién nacidos**



Fuente. Tabla 4.7 (Ficha de recolección de datos)

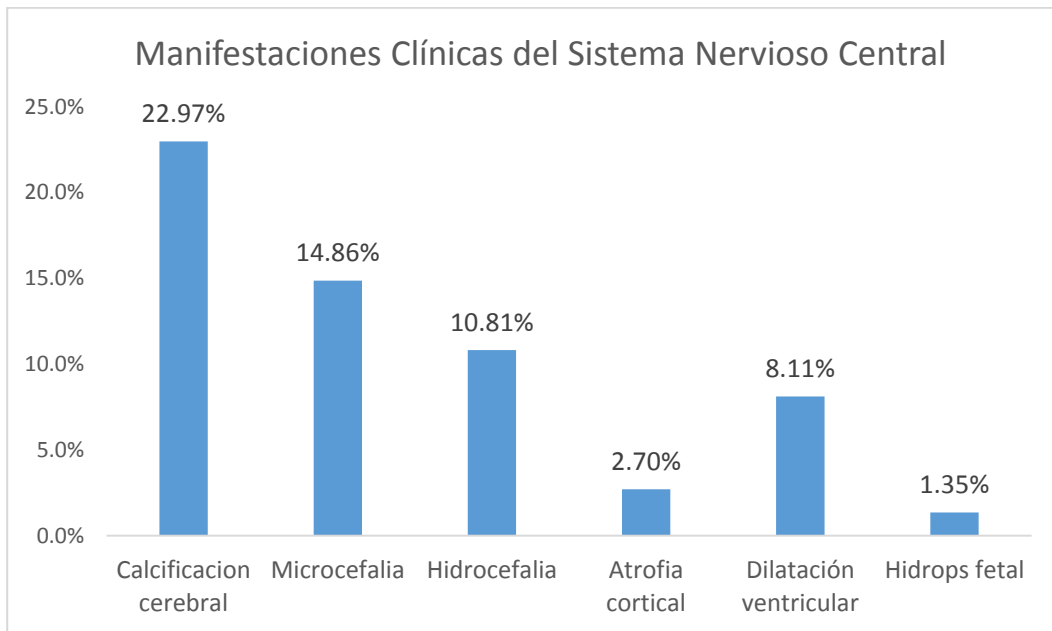


**Gráfico 4.8 Resultado TORCH en recién nacidos**



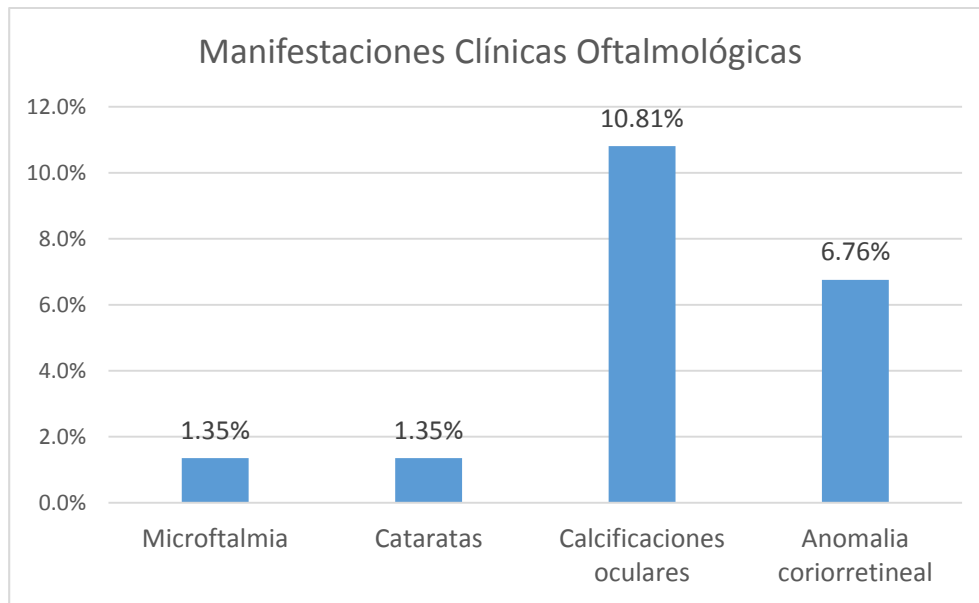
Fuente. Tabla 4.8 (Ficha de recolección de datos)

**Gráfico Resumen 5.1 Manifestaciones Clínicas del Sistema Nervioso Central**



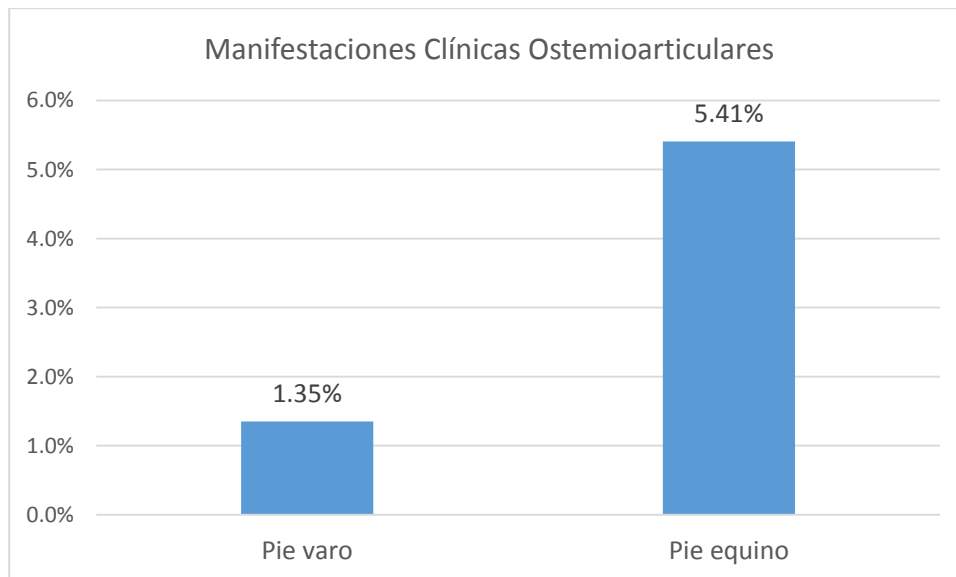
Fuente. Tabla 5.1.1, 5.1.2, 5.1.3, 5.1.4, 5.1.5 Y 5.1.6 (Ficha de recolección de datos)

**Gráfico Resumen 5.2 Manifestaciones Clínicas Oftalmológicas**



Fuente. Tabla 5.2.1, 5.2.2, 5.2.3 y 5.2.4 (Ficha de recolección de datos)

### Grafico Resumen 5.3 Manifestaciones Clínicas Ostemioarticulares



Fuente. Tabla 5.3.1 y 5.3.2 (Ficha de recolección de datos)

