

MICROCEFALIA EN NEONATOS DE MADRES CON EXPOSICIÓN PRENATAL AL VIRUS ZIKA UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

¹Mariana Ramos ¹Florángel García

RESUMEN

Se realizó una revisión sistémica con el objetivo de identificar la presencia de microcefalia en neonatos de madres con exposición prenatal al virus Zika. La búsqueda bibliográfica fue realizada dentro del periodo noviembre a diciembre del año 2021, en texto completo, en trabajos realizados en los idiomas inglés y español, utilizando las bases de datos Medline, LILAC, BVS, Cibertedis, Tesauro, PubMed, Scielo, Elsevier, Science Direct, Google Académico y ResearchGate. Los datos se extrajeron mediante un formulario de extracción de datos desarrollado por la autora que siguió las recomendaciones descritas en el Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones (versión 5.1.0). Se extrajo información sobre las características bibliométricas de los artículos, metodología (diseño de estudio, muestra año, medio de publicación) y conclusiones. A partir de esta revisión se puede concluir que en la población estudiada la microcefalia es, muy probablemente, un resultado de la infección congénita por el virus del Zika catalogado como un virus neurotrópico y teratogénicos. Sin embargo, se necesitan más estudios para comprender mejor las posibles implicaciones de estas hallazgos.

Palabras claves: virus Zika, microcefalia, recién nacido, anomalías congénitas, revisión sistemática

MICROCEPHALY IN NEONATES OF MOTHERS WITH PRENATAL EXPOSURE TO ZIKA VIRUS A SYSTEMATIC REVIEW

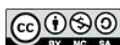
ABSTRACT

A research was carried out with the aim of identifying the presence of microcephaly in neonates of mothers with prenatal exposure to Zika virus. The bibliographic search was carried out within the period November-December 2021, in full text and, English and Spanish languages, in Medline, LILAC, BVS, Cibertedis, Thesaurus, PubMed, Scielo, Elsevier, Science Direct, Academic Google and ResearchGate databases. Data were extracted using a data extraction form developed by the author that followed the recommendations described in the Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Interventions (version 5.1.0). Information on the bibliometric characteristics of the articles, methodology (study design, sample year, means of publication) and conclusions was extracted. From this review it can be concluded that in the population studied microcephaly is most likely a result of congenital Zika virus infection classified as a neurotropic and teratogenic virus, however, more research is needed to better understand the possible implications of these findings.

Key words: Zika virus, microcephaly, infant, newborn, congenital abnormalities, systematic review

¹Decanato de Ciencias de la Salud, Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado, Barquisimeto, Venezuela. Correo electrónico del autor principal: mayita_022@hotmail.com

Recibido: 26/10/2021
Aceptado: 12/01/2022



Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir Igual 4.0 Internacional

INTRODUCCIÓN

En el primer semestre del año 2014, se creó una alarma internacional en torno a la creciente expansión del virus del Zika en las Américas y la posible asociación de la infección por Zika con el incremento de casos del Síndrome de Guillain Barré, al igual que los casos de microcefalia en recién nacidos de madres infectadas. La transmisión del Zika está asociada a mosquitos del género *Aedes* tal como ocurre con el Dengue y el Chikungunya, provocando que las tres enfermedades coexistan en los mismos espacios geográficos. Por tratarse de una reciente infección viral, existen características de la infección que aún se desconocen, pero se están estudiando formas de transmisión adicionales a la vectorial⁽¹⁾.

Ahora bien, ante el incremento de anomalías congénitas, síndrome de Guillain Barre, microcefalia y otras manifestaciones autoinmunes en áreas donde circula el virus Zika, la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) recomienda a sus Estados Miembros que establezcan y mantengan la capacidad para detectar y confirmar casos de infección por virus Zika, preparen a los servicios de salud para responder a una posible mayor demanda de servicios especializados para la atención de síndromes neurológicos, así como también que fortalezcan las actividades de consulta y control prenatal. Se urge a que continúen con los esfuerzos para reducir la presencia del mosquito transmisor a través de una efectiva estrategia de control del vector y de comunicación con la población⁽²⁾.

Por otro lado, la microcefalia no se consideraba una enfermedad común. Hasta el año 2010, los sistemas estatales de seguimiento de los defectos de nacimiento estimaban que los casos de microcefalia oscilaban entre 2 por cada 10.000 nacidos vivos y cerca de 12 por cada 10.000 nacidos vivos en los Estados Unidos. Sin

embargo, en la actualidad se está estudiando la posible relación entre el reciente aumento de los casos de microcefalia y la infección por el virus de Zika.

Es así como, en septiembre de 2015, el Ministerio de Salud brasileño detectó un marcado aumento del número de casos de microcefalia en los estados del nordeste de Brasil (sobre todo en Pernambuco) y se estableció un registro oficial de microcefalia. Hasta finales de febrero de 2016, se han declarado 6.158 casos de microcefalia y 157 muertes en 21 estados de Brasil. La incidencia es 20 veces superior a la registrada en años precedentes y en la actualidad se sitúa en 99,7/100.000 nacidos vivos. Por este motivo, la OMS, en febrero del 2016, declara la epidemia por virus del Zika una emergencia de salud pública de carácter internacional, debido a la extensión a otros países latinoamericanos y al aumento del número de casos de microcefalia y síndrome de Guillain-Barré (SGB) detectados⁽³⁾.

Desde octubre de 2015, 27 países y territorios de las Américas notificaron casos confirmados de síndrome congénito asociados a la infección por el virus del Zika. Desde la última actualización epidemiológica, Guyana se ha sumado a la lista de países que confirmaron casos de síndrome congénito asociado a la infección por el virus del Zika. En las semanas 30 a 33 del año 2017, Brasil, Colombia, Ecuador, los Estados Unidos de América, Martinica, México, Panamá y Puerto Rico actualizaron el número de casos de síndrome congénito asociado con la infección por el virus Zika.

Igualmente, se sabe que el virus del Zika circula en África, América, Asia y la región del Pacífico. El primer caso autóctono en Latinoamérica se notificó en febrero de 2014 en Chile (Isla de Pascua), extendiéndose posteriormente a 14 países en 2015, siendo Brasil uno de los países con mayor número de casos registrados y para febrero de 2016, según datos de la OMS

Venezuela se encontraba en la lista entre otros 27 países de América latina, con reporte de circulación de casos autóctonos⁽¹⁾.

En este sentido, a la fecha del 12 de Febrero de 2016, son 28 los países y territorios que han confirmado circulación autóctona de virus Zika en las Américas: Barbados, Brasil Bolivia, Colombia, Costa Rica, Curaçao, Ecuador, El Salvador, Guadalupe, Guatemala, Guayana, Guyana Francesa, Haití, Honduras, Jamaica, Islas Maldivas, Martinica, México, Panamá, Paraguay, Puerto Rico, República Dominicana, Samoa, San Martín, Surinam y Venezuela, Cabo Verde, Islas Vírgenes (USA)⁽⁴⁾.

Ahora bien, la infección por el virus Zika, un flavivirus, es transmitida fundamentalmente por la picadura del mosquito del género Aedes, aunque también se ha descrito la transmisión transplacentaria a los fetos e intraparto a recién nacidos de gestantes infectadas. La evolución de esta enfermedad suele ser asintomática y autolimitada en un 80% de los sujetos. En el resto de los casos, los síntomas suelen ser leves y duran entre 3 y 7 días. Las infecciones que presentan manifestaciones clínicas cursan con cefalea, febrícula o fiebre menor de 38,5 °C, dolores musculares y articulares de intensidad leve a moderada, exantema maculopapular pruriginoso y conjuntivitis no purulenta⁽¹⁾.

En este orden de ideas, de acuerdo a lo publicado por el Ministerio de Salud de Brasil, desde el 22 de octubre de 2015 y hasta el 9 de marzo del año 2016, se habían notificado en todo el país 6.158 casos sospechosos de microcefalia u otra malformación del sistema nervioso central en los recién nacidos. De éstos, 1.927 casos (31%) habían sido investigados, de los cuales 745 casos fueron confirmados con microcefalia y/u otras malformaciones del sistema nervioso central y/o con evidencia sugerente de infección congénita. Hasta la fecha, Brasil era el único país de la región que ha

notificado oficialmente un aumento de la microcefalia congénita y Estados Unidos de América había identificado microcefalia asociada a infección por el virus Zika. Hasta el 5 de marzo 2016, se habían registrado en Brasil, 157 muertes (incluyendo abortos involuntarios o muertes fetales) reportadas entre los casos de microcefalia y/o malformación del sistema nervioso central⁽⁵⁾.

En concordancia con lo anterior, el Ministerio de Salud de la República Bolivariana de Venezuela presentó una actualización epidemiológica de Zika en el país. Entre las semanas epidemiológicas (SE) 41 de 2015 y la 6 de 2016, 23 entidades federales reportaron un total de 16.942 casos sospechosos de Zika. De las 801 muestras analizadas para Zika por RT-PCR, 352 (44%) fueron positivas. Del total de casos sospechosos de Zika, 941 eran mujeres embarazadas (9,4%). Entre las SE 1 y 6 de 2016, un total de 226 muestras de mujeres embarazadas con sospecha de infección por el virus Zika se analizaron por RT-PCR, de las cuales 153 (67,7%) fueron positivas para Zika. El 26 de enero de 2016, Venezuela notificó resultado negativo para Zika por RT-PCR en un caso de microcefalia en un recién nacido de 9 días detectado en el Distrito Capital⁽⁶⁾.

Por su parte, en la Maternidad Hugo Chávez, en El Valle, Caracas, y en el Hospital de Valencia, se reportaron dos casos en recién nacidos de microcefalia posiblemente por Zika. En uno de los casos, la madre presentó síntomas de probable Zika durante el embarazo y en el otro caso la madre negó antecedente de proceso viral durante el embarazo⁽⁷⁾. En la Maternidad Concepción Palacios, se presentaron ocho casos de microcefalia en nueve meses del año 2016. De las ocho madres, siete sufrieron de la infección durante su gestación. Los ocho casos contrastan fuertemente con los años anteriores ya que en el lapso 2013-2015, no se registraron

nacimientos con esta anomalía. De estos ocho neonatos, tres fallecieron⁽⁸⁾.

Asimismo, en el Distrito Capital, Sucre, Miranda, Aragua y Bolívar se encontraron 61 casos de neonatos con microcefalia entre abril y septiembre del año 2016. Hubo 26 pacientes en Distrito Capital y Miranda; 13 en el estado Bolívar, 6 en Zulia, 1 en Aragua, 15 en Sucre. La Sociedad Venezolana de Neurología señaló que un número importante de niños no alcanzarían un desarrollo completo y generarían una cantidad de gastos extraordinarios que sus familias tendrán que costear, incluso cuando alcancen la adultez⁽⁹⁾.

Además, según reporte de la OMS/OPS, para febrero de 2016 Venezuela informó que, desde la segunda semana de enero de 2016, se había detectado un aumento en el número de casos de Síndrome de Guillain Barré (SGB) y en 76% de los casos se observó historia clínica compatible con infección por el virus Zika en los días previos al inicio de los síntomas neurológicos. El 65% de los casos presentó comorbilidad asociada. En dos casos de SGB se confirmó la infección por virus Zika. Adicionalmente en otros 3 pacientes con otros trastornos neurológicos (diferentes a SGB) se confirmó la infección por virus Zika⁽¹⁰⁾.

En este orden de ideas, hasta ahora no se cuenta en el país con cifras oficiales de casos de microcefalia asociados a Zika, lo cual se ha dificultado por no contarse con las pruebas necesarias para la determinación y aislamiento viral y por falta de un adecuado sistema de reporte o registro de casos. Lamentablemente, en tiempos de una profunda crisis económica y política en un contexto socio sanitario deficiente, el Ministerio del Poder Popular para la Salud en Venezuela no ha publicado el boletín epidemiológico desde el año 2014, y como consecuencia se desconoce oficialmente cuántos casos existen en el país hasta la fecha.

No obstante, la Sociedad Venezolana de Salud Pública y la Red Defendamos la Epidemiología Nacional, en su boletín del 24 de enero de 2016, advierte que los casos de Zika van en aumento en el país y estiman que la introducción del Zika en Venezuela se produjo, muy probablemente en julio de 2015 desde Brasil, dado el flujo importante de personas que llegan de ese país por el estado Bolívar. Sin embargo en los últimos boletines de la OMS para febrero de 2016 se notifica un importante número de casos sospechosos de Zika, de los cuales una proporción de la población la constituían mujeres embarazadas⁽¹⁾ y conociendo ya la correlación entre esta infección viral y la microcefalia, resulta importante considerar que se puede presentar un aumento de ocurrencia de esta patología en neonatos nacidos en el periodo establecido para el estudio.

Ante esta realidad, se decide la realización del presente estudio, ya que a nivel regional no se encontraron investigaciones recientes sobre el tema en específico de microcefalia y Zika, lo que permitirá proporcionar información sobre el tema como un aporte para profundizar posteriormente. El objetivo planteado es identificar la presencia de microcefalia en neonatos de madres con exposición prenatal al virus Zika, en las diversas investigaciones revisadas.

En concordancia con lo anterior surgen las siguientes interrogantes: ¿Cuáles son los hallazgos sobre madres expuestas al virus del Zika en etapa prenatal?; ¿Se pudo comprobar la asociación o relación de neonatos con microcefalia, hijo de madres expuestas al virus del Zika?; ¿Existen hallazgos de laboratorio en neonatos con microcefalia, hijos de madres expuesta al virus del Zika? Estas preguntas encontrarán respuesta con la realización de esta investigación.

MATERIALES Y MÉTODOS

En el marco metodológico se desarrolló el diseño de la investigación según su finalidad, estudio y temporalidad, es decir el tiempo en el cual se realizó la investigación. Se presentó la población y muestra del estudio, los criterios de inclusión y exclusión, procedimiento, técnicas e instrumentos de recolección de datos y las técnicas de procesamiento y análisis de los datos.

La presente investigación está basada en el paradigma positivista, enfoque teórico de tipo documental específicamente la investigación basada en evidencias; fue realizada utilizando los elementos para protocolos de revisiones sistemáticas exploratorias (scoping reviews) (PRISMA-ScR).

La búsqueda bibliográfica fue realizada por la autora dentro del periodo noviembre a diciembre del año 2021, en texto completo y en trabajos realizados en los idiomas inglés y español, en las siguientes bases de datos: Medline, LILAC, BVS, Cibertedis, Tesouro incluyendo NBCI (PubMed Central), PubMed, Scielo, Elsevier, Science Direct, Google Académico y ResearchGate.

La fórmula de búsqueda empleada fue la siguiente: "microcefalia, neonato, Zika, embarazo, virus de ZIKV, anomalías congénitas neurológicas por ZIKA". En total se hizo un filtro de 262 documentos sobre el tema de los cuales se seleccionaron 25 investigaciones que finalmente se redujeron a 14. Las investigaciones seleccionadas corresponden a los años 2016 al 2020. El criterio de filtro para la identificación y posterior selección se hizo usando métodos de búsqueda con operadores booleanos lógicos "OR" y "AND", acorde con el siguiente *select*: "microcefalia and Zika" OR "embarazo and Zika" OR "anomalías congénitas neurológicas por ZIKA" OR "embarazo and microcefalia and zika".

Para la selección de los estudios primarios se llevan a cabo los siguientes filtros de revisión:

Primer filtro

Título: se revisan los títulos de las publicaciones arrojadas en las bases de datos.

Resumen o Abstract: a continuación de los títulos seleccionados, se somete a revisión y lectura del resumen.

Segundo Filtro

Texto Completo: Finalmente las publicaciones que pasaron el primer filtro se someten a su lectura y análisis completo.

En cuanto a los criterios de inclusión y exclusión, los títulos y resúmenes de los estudios se seleccionaron de acuerdo con los criterios de inclusión/exclusión. También fue necesario revisar el apartado de materiales y métodos de algunos artículos para clarificar que los estudios se basaron en la inclusión de investigaciones en neonatos con microcefalia y RN de madres expuestas a virus de Zika en la etapa prenatal; por otra parte, se tomó en cuenta el criterio de inclusión de trabajos que apliquen a consecuencias del contacto de gestantes con el virus Zika. Todos los artículos que cumplieron con estos criterios de inclusión fueron seleccionados. Se realizó una lectura completa por la examinadora de manera independiente, removiendo todos los documentos que reunieron los aspectos citados en el cuadro 1 como criterios de exclusión, siendo sus resultados comparados y discutidos hasta un consenso final. Los datos se extrajeron mediante un formulario de extracción de datos desarrollado por la autora que siguió las recomendaciones descritas en el Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones (versión 5.1.0). Se extrajo información sobre las características bibliométricas de los artículos, metodología (publicación, diseño de estudio, población, conclusiones), resultados, discusión y

conclusiones. La información extraída fue resumida a través de tablas específicas.

Criterios de Inclusión	Criterios de Exclusión
Neonatos con microcefalia	Estudios que presenten hijos de madres no expuestas al virus del Zika en la etapa prenatal
Pacientes hijos de madres expuestas al virus de Zika en la etapa prenatal	Se excluyeron guíelines de RSL
Trabajos que planteen consecuencias en gestantes por contacto con el virus Zika	Se excluyeron protocolos de RSL
Son elegibles todas aquellas publicaciones científicas que solo tengan relación con la microcefalia relacionada con Zika	Se excluyeron experiencias con RSL u opiniones sobre RSL
Se incluyeron solo estudios en español	Se excluyó cualquier otro tipo de estudio que considere RSL, pero no defina su estructura
Se incluyeron todos los lineamientos de las revisiones sistemáticas de literatura, distintos enfoques o metodologías siempre y cuando tengan validez científica	Se excluyeron mapeos de RSL
Se utilizaron RSL como estudios secundarios con estructura bien definida en su abstract, no se consideraron revisiones terciarias, ni actualizaciones de revisiones	Se excluyeron artículos sin diseño de investigación como workshops, ensayos u otros

Cuadro 1. Criterios de inclusión y exclusión de las publicaciones seleccionadas.

RESULTADOS

El total de publicaciones encontradas en la primera búsqueda fue de 262, de las cuales se seleccionaron 25 investigaciones que finalmente se redujeron a 14.

Grados de recomendación	Significado	Resultados	
		Fa	%
A	Extremadamente recomendable	4	28
B	Recomendación favorable	5	36
C	Recomendación favorable pero no concluyente	5	36
D	Ni se recomienda ni se desaprueba	0	0

Cuadro 2. Grados de recomendación de las publicaciones seleccionados (Oxford, 2001).

Las evidencias fueron resumidas para analizar su calidad adaptando lo propuesto por la Agencia de Evaluación de Tecnología Médica de Cataluña, 1995 (AATM). Se respondieron tres preguntas básicas: 1) ¿Son los resultados válidos?; 2) ¿Cuáles han sido los resultados? y 3) ¿Se pueden aplicar al contexto en estudio?.

En el cuadro 4 se muestran las características coincidentes de las investigaciones seleccionadas que están relacionadas con las interrogantes de la investigación. El 78% de las coincidencias indican que se analizó en esos estudios las infecciones gestacionales durante el primer trimestre y las manifestaciones clínicas del neonato con microcefalia y un 57% el perfil de laboratorio.

Tal como se muestra en el cuadro 6 donde se resume la calidad de la evidencia encontrada, todas las publicaciones cumplieron con los criterios de inclusión y el objetivo general de esta revisión sistemática. El 65% de las publicaciones tenían un nivel de evidencia III mientras que el 21% tenían un nivel II₂ y el 14% de las publicaciones un nivel de evidencia I.

Título	Métodos	Participantes	Conclusiones	Publicación
Asociación entre la infección por el virus del Zika y la microcefalia en Brasil, enero a mayo 2016: Informe preliminar de un estudio de casos y controles ⁽¹¹⁾	Estudio de casos y controles	32 casos de niños nacidos con microcefalia 62 controles o niños sin microcefalia	Este análisis muestra una fuerte asociación entre la microcefalia y la confirmación por laboratorio de la infección por el virus ZIKA.	Barreto T, Cunha L, Arraes R, de Barros D, Ramos U, Lopes A, <i>et al.</i> The Lancet Infectious Disease 2016; 16(12): P1356-1363
Evaluación del desarrollo neuropsicomotor de niños con microcefalia potencialmente asociada con el virus del Zika ⁽¹²⁾	Estudio observacional transversal por conveniencia	44 recién nacidos 15 casos con microcefalia 29 grupo control	El estudio mostró que los niños con microcefalia tienen retraso global en su desarrollo neuropsicomotor.	Nascimento J. Repositorio Institucional de la Universidad Federal de Sergipe, Brasil, 2019
Virus Zika en Brasil y atrofia macular en un niño con microcefalia ⁽¹³⁾	Estudio de casos	Tres niños con microcefalia	Los niños presentaron alteraciones fundoscópicas en la región macular.	Ventura C, Maia M, Vasco Bravo F, Gois A, Belfort R. Lancet 2016; 387(10015): 228
Microcefalia inducida por el virus del Zika y su posible mecanismo molecular ⁽¹⁴⁾	Investigación documental	No aplica	A pesar de la preocupación mundial con respecto a la epidemia mediada por Zika, el mecanismo molecular preciso de la neuropatogénesis sigue siendo difícil de determinar.	Faizan I, Abdullah M, Ali S, Naqvi I, Ahmen A, Parveen S. Intervirology 2016; 59(3): 152-158
La proteína Musashi-1 interactúa con el genoma del Zika y promueve su replicación viral ⁽¹⁵⁾	Estudios experimentales <i>in vitro</i>	No aplica	La proteína Musashi-1 es una proteína de unión al ARN específica de la célula progenitora neural (NPC) que puede ser la base de los altos niveles de replicación y apoptosis del ZIKV observados en estas células durante las infecciones congénitas.	Chavali P, Stojic L, Meredith L, Joseph N, Nahorski M, Sanford T, <i>et al.</i> Science 2017; 357(6346): 83-88
Los orígenes y el surgimiento del virus Zika, la infección TORCH más reciente: lo viejo es lo nuevo otra vez ⁽¹⁶⁾	Estudio experimental <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	9 fetos y bebés con infección intrauterina por el virus del Zika y microcefalia	La infección por el virus es neurotrópica en fetos y recién nacidos con microcefalia después de la transmisión transplacentaria. La aparición de anomalías congénitas adicionales sugiere que el daño cerebral intrauterino causado por el virus interfiere con el desarrollo fetal lo que provoca acinesia fetal.	Schwartz D. Arch Pathol Lab Med 2017; 141(1): 68-72
Infección por el virus del Zika en el embarazo, la microcefalia y la salud materna y fetal: lo que pensamos, lo que sabemos y lo que creemos que sabemos ⁽¹⁷⁾	Revisión sistemática	No aplica	Nueva información sobre la transmisión vertical del ZIKV y los mecanismos de microcefalia congénita, daño cerebral y síndrome de Zika congénito.	Alvarado M, Schwart D. Arch Pathol Lab Med 2017; 141(1): 26-32
Infección por el virus del Zika y embarazo: lo que sabemos y lo que no sabemos ⁽¹⁸⁾	Revisión sistemática	No aplica	La información sobre el efecto de la infección materna con ZIKV en el feto aún es limitada.	Ticconi C, Pietropoli A, Rezza G. Patog Glob Health 2016; 110(7-8): 262-268
Defectos de nacimiento entre fetos y bebés de mujeres estadounidenses con	Estudio descriptivo	442 embarazos completos	6% de los fetos o recién nacidos tenían evidencia	Honein M, Dawson A, Petersen E, Jones A, Lee E, Yazdy M, <i>et al.</i> JAMA 2017; 317(1): 59-68

evidencia de posible infección por el virus del Zika durante el embarazo ⁽¹⁹⁾			de defectos congénitos asociados con el Zika.	
Signos vitales: Actualización sobre los defectos congénitos asociados al virus del Zika y evaluación de los bebés de E.E.U.U. con exposición congénita al virus del Zika ⁽²⁰⁾	Estudio descriptivo	1.297 mujeres embarazadas	Se informaron defectos de nacimiento asociados con el virus en 5% de los fetos/recién nacidos de embarazos completos con evidencia de laboratorio de una posible infección reciente por el virus.	Reynolds M, Jones A, Petersen E, Lee E, Rice M, Bingman A, <i>et al.</i> MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2017; 66(13): 366-373
El virus del Zika y el feto no microcefálico: por qué debemos seguir preocupándonos ⁽²¹⁾	Revisión sistemática	No aplica	La eficiencia con la que el virus evade la respuesta inmunitaria temprana para permitir la infección de la madre, placenta y el feto es probablemente fundamental para comprender por qué la infección puede ser fulminante o limitada.	Walker C, Little M, Roby J, Armistead B, Gale M, Rajagopal L, <i>et al.</i> Am J Obstet Gynecol 2019; 220(1): 45-56
Análisis perinatales de anticuerpos neutralizantes específicos del virus del Zika y del dengue: un estudio de casos y controles de microcefalia en un área de alta endemicidad de dengue en Brasil ⁽²²⁾	Estudio de casos y controles	89 casos de microcefalia	Dado que la prueba de neutralización no puede determinar con precisión el momento de la infección, se debe realizar lo antes posible y durante todo el embarazo la medición de anticuerpos para monitorear la infección aguda por Zika.	Castanha P, Souza W, Braga C, Velho T, Ximenes R, Albuquerque M, <i>et al.</i> PLoS Negl Trop Dis 2019; 13 (3): e0007246
Asociación entre el virus del Zika y la microcefalia. Una revisión sistemática ⁽²³⁾	Revisión sistemática	No aplica	El virus del Zika es un factor que tiene una relación causal directa con problemas de salud como la microcefalia.	Castro D. Universidad Surcolombiana 2017
Microcefalia y Zika virus: aspectos neuroradiológicos neonatales ⁽²⁴⁾	Estudio descriptivo	76 niños con microcefalia	No se puede concluir que existe un patrón radiológico patognomónico definitivo de microcefalia causada por el virus. Son características de este tipo de infección la presencia de calcificaciones abundantes y distribución anárquica comprometiendo áreas de transición corticales, subcorticales y ganglios basales, asociados con lisencefalia en ausencia de ventriculomegalia no hipertensiva.	Cavalheiro S, López A, Serra S, Da Cunha A, Devanir M, Moron A, <i>et al.</i> Childs Nerv Syst 2016; 32: 1057–1060

Cuadro 3. Distribución según elementos metodológicos de las investigaciones seleccionadas.

Publicación	Infección gestacional Primer trimestre	Manifestaciones Clínicas	Laboratorio	Conclusiones efectivas de asociación
Barreto T, Cunha L, Arraes R, de Barros D, Ramos U, Lopes A, <i>et al.</i> The Lancet Infectious Disease 2016; 16(12): P1356-1363.	X	X	X	X
Nascimento J. Repositorio Institucional de la Universidad Federal de Sergipe, Brasil, 2019.	X	X	X	X
Ventura C, Maia M, Vasco Bravo F, Gois A, Belfort R. Lancet 2016; 387(10015): 228.	X	X	X	X
Faizan I, Abdullah M, Ali S, Naqvi I, Ahmen A, Parveen S. Intervirology 2016; 59(3): 152-158.	-	-	X	X
Chavali P, Stojic L, Meredith L, Joseph N, Nahorski M, Sanford T, <i>et al.</i> Science 2017; 357(6346): 83-88.			X	X
Schwartz D. Arch Pathol Lab Med 2017; 141(1): 68-72.	X	X		X
Ticconi C, Pietropoli A, Rezza G. Patog Glob Health 2016; 110(7-8): 262-268.		X		X
Honein M, Dawson A, Petersen E, Jones A, Lee E, Yazdy M, <i>et al.</i> JAMA 2017; 317(1): 59-68.	X	X		X
Reynolds M, Jones A, Petersen E, Lee E, Rice M, Bingman A, <i>et al.</i> MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2017; 66(13): 366-373.	X	X	X	X
Walker C, Little M, Roby J, Armistead B, Gale M, Rajagopal L, <i>et al.</i> Am J Obstet Gynecol 2019; 220(1): 45-56.	X	X		X
Castanha P, Souza W, Braga C, Velho T, Ximenes R, Albuquerque M, <i>et al.</i> PLoS Negl Trop Dis 2019; 13 (3): e0007246.	X	X	X	X
Castro D. Universidad Surcolombiana 2017.	X	X		X
Cavalheiro S, López A, Serra S, Da Cunha A,	X	X	X	X

Devanir M, Moron A, *et al.*
Childs Nerv Syst 2016; 32:
1057–1060.

Resumen porcentual de coincidencias **78%** **78%** **57%** **100%**

Cuadro 4. Coincidencias en características y elementos de las investigaciones.

Publicación	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Grados de recomendación	Rigurosidad científica
Barreto T, Cunha L, Arraes R, de Barros D, Ramos U, Lopes A, <i>et al.</i> The Lancet Infectious Disease 2016; 16(12): P1356-1363	Estudio de casos y controles	II ₂	A	Estudios de cohortes o de casos y controles bien diseñados
Nascimento J. Repositorio Institucional de la Universidad Federal de Sergipe, Brasil, 2019	Estudio observacional transversal por conveniencia	III	C	Opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos, observaciones clínicas o informes de comités de expertos
Ventura C, Maia M, Vasco Bravo F, Gois A, Belfort R. Lancet 2016; 387(10015): 228	Estudio de caso	II ₂	B	Estudios de cohortes o de casos y controles bien diseñados
Faizan I, Abdullah M, Ali S, Naqvi I, Ahmen A, Parveen S. Intervirology 2016; 59(3): 152-158	Investigación documental	III	C	Opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos, observaciones clínicas o informes de comités de expertos
Chavali P, Stojic I, Meredith L, Joseph N, Nahorski M, Sanford T, <i>et al.</i> Science 2017; 357(6346): 83-88	Estudios experimentales <i>in vitro</i>	I	A	Al menos un ensayo clínico controlado y aleatorizado diseñado de forma apropiada
Schwartz D. Arch Pathol Lab Med 2017; 141(1): 68-72	Estudios experimental <i>in vitro e in vivo</i>	I	A	Al menos un ensayo clínico controlado y aleatorizado diseñado de forma apropiada
Ticconi C, Pietropolli A, Rezza G. Patog Glob Health 2016; 110(7-8): 262-268	Revisión sistemática	III	C	Opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos, observaciones clínicas o informes de comités de expertos
Honein M, Dawson A, Petersen E, Jones A, Lee E, Yazdy M, <i>et al.</i> JAMA 2017; 317(1): 59-68	Estudio descriptivo	III	B	Opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos, observaciones clínicas o informes de comités de expertos
Reynolds M, Jones A, Petersen E, Lee E, Rice M, Bingman A, <i>et al.</i> MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2017; 66(13): 366-373	Estudio descriptivo	III	B	Opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos, observaciones clínicas o informes de comités de expertos
Walker C, Little M, Roby J, Armistead B, Gale M, Rajagopal L, <i>et al.</i> Am J Obstet Gynecol 2019; 220(1): 45-56.	Revisión sistemática	III	C	Opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos, observaciones clínicas o informes de comités de expertos
Castanha P, Souza W, Braga C, Velho T, Ximenes R, Albuquerque M, <i>et al.</i> PLoS Negl Trop Dis 2019; 13 (3): e0007246.	Estudio de casos y controles	II ₂	A	Estudios de cohortes o de casos y controles bien diseñados
Castro D. Universidad Surcolombiana 2017.	Revisión sistemática	III	B	Opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos, observaciones clínicas o informes de comités de expertos
Cavalheiro S, López A, Serra S, Da Cunha A, Devanir M, Moron A, <i>et</i>	Estudio descriptivo	III	B	Opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos,

Cuadro 5. Análisis de la calidad de la evidencia adaptado de la Agencia de Evaluación de Tecnología Médica de Cataluña, 1995.

Jerarquía de los estudios por el tipo de diseño (USPSTF)			
Nivel de evidencia	Tipo de estudio	Resultados	
		Frecuencia	%
I	Al menos un ensayo clínico controlado y aleatorizado diseñado de forma apropiada	2	14
II ₁	Ensayos clínicos controlados bien diseñados, pero no aleatorizados	0	0
II ₂	Estudios de cohortes o de casos y controles bien diseñados, preferentemente multicéntricos	3	21
II ₃	Múltiples series comparadas en el tiempo, con o sin intervención, y resultados sorprendentes en experiencias no controladas	0	0
III	Opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos, observaciones clínicas o informes de comités de expertos	9	65

Cuadro 6. Distribución de los niveles de la evidencia.

CONCLUSIONES

En las revisiones efectuadas se encontró que en cada una de ellas se menciona que existe concordancia del espectro de daño cerebral, reforzando datos previos que indican que el virus Zika tiene una fuerte predilección por las células del sistema nervioso central fetal tras la transmisión vertical. La aparición de anomalías congénitas adicionales sugiere que el daño cerebral intrauterino causado por el virus del Zika interfiere con el desarrollo fetal normal, lo que provoca acinesia fetal. Los estudios experimentales *in vitro* e *in vivo* de la infección por el virus del Zika corroboran los hallazgos necrópsicos sobre la especificidad neuronal.

La información encontrada fue abundante en relación a que el diagnóstico de infección gestacional por virus Zika en el primer trimestre del embarazo, con porcentajes elevados, se asocia a un mayor predominio de manifestaciones clínicas en el sistema nervioso

central de los recién nacidos. Aunque otros estudios aclaran que aún hay mucho que investigar ya que los casos estudiados son pocos como para realizar generalizaciones. Estos avances recientes en epidemiología, medicina clínica, patología y estudios experimentales han proporcionado una gran cantidad de información nueva sobre la transmisión vertical del ZIKV y los mecanismos de microcefalia congénita, daño cerebral y síndrome de Zika congénito en un tiempo relativamente corto. Sin embargo, aún queda mucho por hacer para comprender más completamente los aspectos maternos y fetales de esta enfermedad viral nueva y emergente.

Los datos recolectados dan cuenta de una incidencia baja de Zika en embarazadas. No es posible determinar con certeza el momento de la infección del virus Zika antes, después o durante el embarazo en un estudio de casos y controles, pero un estudio de cohortes podría evaluar el momento de la aparición de la

infección por el virus Zika y relacionarlo con el amplio espectro de posibles resultados adversos.

Entre las manifestaciones clínicas encontradas en el sistema nervioso central en orden de frecuencia se encuentran calcificaciones cerebrales, microcefalia, hidrocefalia, seguidas de manifestaciones oculares y osteomioarticulares; no se encontraron manifestaciones auditivas.

A partir de lo anterior se podría establecer que, para distintas variables sociodemográficas como procedencia étnica, edad, etc., y la mayoría de las variables clínicas, no hubo suficiente evidencia estadística para determinar si estas tenían alguna relación con la infección del virus y las malformaciones congénitas; desde el punto de vista socioeconómico pudo haberse profundizado el análisis, sin embargo, la disponibilidad de la información frente a ello es limitada. En la base de datos a la que se tuvo acceso no se capturó en su totalidad algunas variables y fue relativamente limitada en términos generales.

En varios estudios se encontró que la asociación entre microcefalia e infección por virus Zika fue confirmada en laboratorio y observada en algunos estudios que le agregan evidencia epidemiológica.

En todo caso, los resultados de la búsqueda sugieren que la detección por IgM (protocolo CDC) en madres con Zika y neonatos con microcefalia es un método adecuado para el diagnóstico de infección congénita por el virus del Zika. Sin embargo, hay que tomar en consideración la reactividad cruzada con otros virus, particularmente el del dengue, aunque podrían no ser relevantes en neonatos, porque la infección intrauterina con dengue es poco probable y la IgM materna específica para DENV no atraviesa la placenta. Un informe sobre el virus del Zika en neonatos con

microcefalia mostró que la detección de IgM específica del virus Zika en el suero es una alternativa útil cuando la toma en el líquido cefalorraquídeo es un desafío.

Mientras tanto, la comprensión de la biología de la infección por ZIKV en el embarazo se basa en los casos descritos clínicamente en mujeres embarazadas con infección sintomática. Por lo tanto, se tiene poco conocimiento de los efectos de infecciones leves o asintomáticas por ZIKV en el embarazo temprano, cuando las mujeres pueden desconocer el embarazo. El riesgo de eventos adversos puede ser mayor en infecciones sintomáticas, pero las infecciones leves son probablemente más comunes y por lo tanto también pueden contribuir sustancialmente a la carga general.

En conclusión, en las revisión sistemática realizada la presencia de microcefalia es, muy probablemente, un resultado de la infección congénita por el virus del Zika catalogado como un virus neurotrópico y teratogénico, sin embargo, se necesitan más investigaciones para comprender mejor las posibles implicaciones de estos hallazgos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zoghbi N, López Á. La llegada del virus Zika a Venezuela y su posible huella en la salud materna-infantil. Una discusión impostergable. *Comunidad y Salud* 2016; 14(1): 67-73.
2. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud OPS OMS. (2016a). Actualización Epidemiológica [Documento en línea]. Disponible: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11599%3Aregional-zika-epidemiological-update-americas&catid=8424%3Acontents&Item

- [d=41691&lang=es](#). [Consulta: 2018, abril 4].
3. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. OPS/OMS (2015d). [Aumento de microcefalia congénita y otros síntomas del sistema nervioso central - 10 de febrero de 2016](#). [Documento en línea]. Disponible: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11675&Itemid=41711&lang=eshttps://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=33662&lang=es. [Consulta: 2018, abril 1].
 4. Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y Sociedad Española de Neonatología (SENeo). (2016). Protocolo de actuación pediátrica y neonatal ante el brote de enfermedad por virus Zika en América. [Documento en línea]. Disponible: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/protocolo-pediatrico-neonatal-zika.pdf>. [Consulta: 2018, abril 4].
 5. Ministerio de Salud Pública (2016). Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica, gaceta epidemiológica semanal no. 10. [Documento en línea]. Disponible: <http://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2013/02/GACETA-GENERAL-SE10.pdf>. [Consulta: 2018, Abril 1].
 6. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. OPS/OMS (2016c). Zika-Actualización Epidemiológica. [Documento en línea]. Disponible: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=33662&lang=es. [Consulta: 2018, abril 1].
 7. Jorge M. (2016). [El peligroso zumbido del aedes. La amenaza a las mujeres embarazadas](#). [Documento en línea]. Disponible: <http://gmiradasmultiples.blogspot.com/2016/02/venezuela-el-peligroso-zumbido-del.html>. [Consulta: 2018, marzo 24].
 8. Lozada M. (2016). Ocho bebés con microcefalia reportados en la Maternidad Concepción Palacios este año. [Documento en línea]. Disponible: <http://efectocucuyo.com/principales/och-o-bebes-con-microcefalia-han-pasado-por-la-maternidad-concepcion-palacios-este-ano>. [Consulta: 2018, marzo 28].
 9. Torres J. (2016). Confirman primer caso de microcefalia y muerte fetal en Monagas [Documento en línea]. Disponible: <https://prensalternativa.com.ve/2016/03/03/confirmaron-primer-caso-de-microcefalia-y-muerte-fetal-en-monagas/> [Consulta:2018. Abril 4].
 10. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. OPS/OMS (2016b). Actualización Epidemiológica: Síndrome neurológico, anomalías congénitas, e infección por virus Zika. [Documento en línea]. Disponible: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32876&lang=es. [Consulta: 2018, abril 4].
 11. Barreto T, Cunha L, Arraes R, de Barros D, Ramos U, Lopes A, *et al*. Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil, January to May, 2016: preliminary report of a case-control study. *The Lancet Infectious Disease* 2016; 16(12): P1356-1363.
 12. Nascimento J. Evaluación del desarrollo neuropsicomotor de niños con microcefalia

- potencialmente asociada con el virus del Zika. Repositorio Institucional de la Universidad Federal de Sergipe, Brasil, 2019.
13. Ventura C, Maia M, Vasco Bravo F, Gois A, Belfort R. Zika virus in Brazil and macular atrophy in a child with microcephaly. *Lancet* 2016; 387(10015): 228.
 14. Faizan I, Abdullah M, Ali S, Naqvi I, Ahmen A, Parveen S. Zika Virus-Induced Microcephaly and Its Possible Molecular Mechanism. *Intervirology* 2016; 59(3): 152-158.
 15. Chavali P, Stojic L, Meredith L, Joseph N, Nahorski M, Sanford T, *et al.* Neurodevelopmental protein Musashi 1 interacts with the Zika genome and promotes viral replication. *Science* 2017; 357(6346): 83-88.
 16. Schwartz D. The Origins and Emergence of Zika Virus, the Newest TORCH Infection: What's Old Is New Again. *Arch Pathol Lab Med* 2017; 141(1): 68-72.
 17. Alvarado M, Schwart D. Zika Virus Infection in Pregnancy, Microcephaly, and Maternal and Fetal Health: What We Think, What We Know, and What We Think We Know. *Arch Pathol Lab Med* 2017; 141(1): 26-32.
 18. Ticconi C, Pietropolli A, Rezza G. Zika virus infection and pregnancy: what we do and do not know. *Patog Glob Health* 2016; 1-7.
 19. Honein M, Dawson A, Petersen E, Jones A, Lee E, Yazdy M, *et al.* Birth Defects Among Fetuses and Infants of US Women With Evidence of Possible Zika Virus Infection During Pregnancy. *JAMA* 2017; 317(1): 59-68.
 20. Reynolds M, Jones A, Petersen E, Lee E, Rice M, Bingman A, *et al.* Vital Signs: Update on Zika Virus-Associated Birth Defects and Evaluation of All U.S. Infants with Congenital Zika Virus Exposure - U.S. Zika Pregnancy Registry, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017; 66(13): 366-373.
 21. Walker C, Little M, Roby J, Armistead B, Gale M, Rajagopal L, *et al.* Zika Virus and the Non-Microcephalic Fetus: Why We Should Still Worry. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 220(1): 45-56.
 22. Castanha P, Souza W, Braga C, Velho T, Ximenes R, Albuquerque M, *et al.* Perinatal analyses of Zika- and dengue virus-specific neutralizing antibodies: A microcephaly case-control study in an area of high dengue endemicity in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis* 2019; 13 (3): e0007246.
 23. Castro D. Asociación entre el virus del Zika y la microcefalia. Una revisión sistemática Universidad Surcolombiana 2017.
 24. Cavalheiro S, López A, Serra S, Da Cunha A, Devanir M, Moron A, *et al.* Microcephaly and Zika virus: neonatal neuroradiological aspects. *Childs Nerv Syst* 2016; 32: 1057-1060.