



## Virus Zika: una alerta para la prevención

### Zika virus: an alert for prevention

Deysi Licourt Otero, <sup>1</sup> Leisi Saínez Padrón <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Médica. Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Profesora Auxiliar. Investigador Agregado. Centro Provincial de Genética Médica. Pinar del Río. Cuba. [deysili@infomed.sld.cu](mailto:deysili@infomed.sld.cu)

<sup>2</sup> Licenciada en Gestión de la Información en Salud. Centro Provincial de Genética Médica. Pinar del Río. Cuba. [twins2302@infomed.sld.cu](mailto:twins2302@infomed.sld.cu)

**Recibido:** 28 de febrero de 2018

**Aprobado:** 20 de abril de 2018

---

### RESUMEN

La infección por el virus Zika, un flavivirus, es transmitida por mosquitos del género Aedes. La infección por el virus Zika durante el embarazo se relaciona con desenlaces fetales graves como óbito fetal, lesión del sistema nervioso central, retraso del crecimiento e insuficiencia placentaria. La microcefalia ha sido el signo que más ha llamado la atención de la comunidad científica, y quizás represente la punta del iceberg de un problema de salud pública mucho mayor. La presente revisión tuvo como propósito alertar y brindar información a los profesionales de la salud que atienden a mujeres en edad fértil y embarazadas, para encaminar todas las acciones hacia la prevención. Se realizó la revisión consultando diferentes bases de datos: Medline (PUBMED), Scielo, Science Direct y los protocolos e indicaciones emitidas por el Ministerio de Salud Pública

de Cuba en el Taller Nacional de Actualización sobre enfermedades transmitidas por el mosquito Aedes: dengue, Zika, Chikungunya y fiebre amarilla, se destacó el riesgo teratogénico y las acciones de control comunitaria. Las mujeres en edad fértil, embarazadas y recién nacidos, constituyen los principales grupos de riesgo en relación con la infección por el virus Zika. Por tanto, las recomendaciones y acciones de promoción y prevención deben dirigirse principalmente a esta población.

**DeCS:** VIRUS ZIKA; FLAVIVIRUS; INFECCIÓN POR EL VIRUS ZIKA; EMBARAZO.

---

## **ABSTRACT**

Zika virus is a flavivirus transmitted by mosquitoes of Aedes genus. Zika virus infection in pregnancy is associated with serious fetal outcomes such as fetal death, damage of the central nervous system, growth retardation and placental insufficiency. Microcephaly has been the sign that most concerned the scientific community, and perhaps it represents the tip of the iceberg of a greater public health problem. The purpose of this review was to alert and provide information to health professionals who take care of women in childbearing age and pregnant women, to direct all actions towards prevention. The review was completed by consulting different medical databases: Medline (PUBMED), Scielo, Science Direct and the protocols and indications issued by the Ministry of Public Health of Cuba in the National Update Workshop on diseases transmitted by the mosquito Aedes : dengue, Zika, Chikungunya and Yellow Fever, and the teratogenic risk of Zika virus, highlighting the community control actions. Childbearing age women and pregnant women along with newborn infants are the main groups at the greatest risk of acquiring Zika virus. As a result, the recommendations and actions of promotion and prevention should be directed mostly to this population.

**DeCS:** ZIKA VIRUS; FLAVIVIRUS; ZIKA VIRUS INFECTION; PREGNANCY.

---

## **INTRODUCCIÓN**

El virus Zika (VZ) se transmite a través de la picadura de un mosquito infectado del género Aedes; el mismo puede transmitir el dengue, la fiebre chikungunya y la fiebre amarilla. El virus Zika pertenece a la familia Flaviviridae, género Flavivirus (FV). Fue aislado por primera vez en 1947 en monos Rhesus, en el bosque Zika, en Uganda. La infección en humanos se demostró inicialmente por estudios serológicos en Uganda y Tanzania en 1952 y se logró aislar el virus a partir de muestras humanas en Nigeria en 1968. <sup>(1)</sup>

Desde 1952, se describe el perfil neurotrópico del VZ, los hallazgos histopatológicos en el sistema nervioso central (SNC) de ratones inoculados con el virus lo demuestran: infiltración, degeneración, reblandecimiento, fragilidad cerebral y en médula espinal, cambios inflamatorios mínimos en las meninges y el epéndimo, son algunos de ellos. <sup>(1)</sup>

El primer caso autóctono en las Américas fue notificado en febrero de 2014 por el Ministerio de Salud de Chile (Isla de Pascua). Pero desde febrero de 2015 se ha verificado un importante incremento de casos por el Ministerio de Salud de Brasil. En octubre de 2015 ese ministerio alertó sobre un incremento inusual de casos de microcefalia en el estado de Pernambuco, donde se detectaron en menos de un año 141 casos, cuando

anualmente se reportaban apenas 10 casos. Posteriores investigaciones confirmaron la presencia del genoma de virus Zika, a través de la técnica reacción de la cadena de polimerasa a tiempo real (RT-PCR por su sigla en inglés) en fluido amniótico de dos embarazadas de Paraíba, cuyos fetos presentaban microcefalia de acuerdo a la ultrasonografía prenatal. También en Brasil, en noviembre de 2015, se verificó la presencia del genoma del virus Zika en muestras de tejidos y sangre de un recién nacido fallecido y portador de microcefalia. Estos hallazgos se han confirmado por inmunohistoquímica por el CDC, tal como comunicó Brasil a principios de enero de 2016. Un reciente estudio confirmó por histoquímica la presencia del virus en placenta. Otros gobiernos estatales informaron de una situación similar, por esta razón el Ministerio de Salud de Brasil declaró una emergencia nacional de salud pública. En base a los distintos hallazgos, desde el 7 de mayo de 2015 a la fecha, la Organización Panamericana de la Salud ha hecho públicas diferentes alertas epidemiológicas. <sup>(1, 2)</sup>

Desde su descubrimiento, numerosos estudios epidemiológicos, serológicos y entomológicos han confirmado la circulación del virus en varios países africanos y asiáticos, y más recientemente en Oceanía, en el Pacífico. <sup>(2, 3, 4, 5)</sup>

Este virus se puede transmitir a través de las relaciones sexuales. Se ha encontrado el virus en la sangre, la orina, el líquido amniótico, el semen, la saliva y el líquido que baña el encéfalo y la médula espinal. <sup>(2, 3, 4)</sup> El virus puede ser inactivado por el permanganato de potasio, el éter y temperaturas > 60 °C, pero no es neutralizado con eficacia en etanol de 10 %. <sup>(6)</sup>

El Zika es una enfermedad viral que puede causar defectos de nacimiento, como la microcefalia, en bebés de mujeres que contrajeron la enfermedad durante el embarazo. La microcefalia es un defecto de nacimiento grave, sucede cuando el cerebro no se desarrolla apropiadamente. Dependiendo de la severidad de esta condición médica, la microcefalia causa numerosos problemas como convulsiones y retraso en el desarrollo. Algunos bebés infectados con Zika antes del nacimiento han presentado otros defectos de nacimiento como falta de algunas estructuras cerebrales, problemas en la visión y oído o poco crecimiento. Los expertos aún no determinan qué probabilidades tiene el bebé de nacer con defectos de nacimiento. Tampoco se sabe aún el mayor riesgo si el contagio ocurre en un trimestre del embarazo en particular. <sup>(4,7)</sup>

Ante la introducción de este virus en las Américas y su posible asociación con microcefalia y otras anomalías, en especial las del Sistema Nervioso Central, se presenta esta revisión sobre la infección del virus Zika, con el objetivo de alertar y brindar información actualizada a los profesionales de la salud que atienden a mujeres en edad fértil y embarazadas, para encaminar todas las acciones hacia la prevención.

## **DESARROLLO**

En los años 1952-1954 se describe el cuadro clínico de Zika con muy leves (fiebre) o ausencia de síntomas, en ratones y monos. Esto coincide con lo reportado en la actualidad, donde el 75 a 80 % de los pacientes infectados son asintomáticos. Se podría interpretar como si el virus del Zika se hubiese quedado latente o dormido en el tiempo, y ahora ha sido despertado por factores como el cambio climático, el fenómeno del Niño, los cuales han generado condiciones excepcionales en el Noreste de Sur América, donde en el segundo semestre de 2015 se registraron las temperaturas más calientes acompañadas de grandes sequías. Este fenómeno ha contribuido a la expansión geográfica del vector, al igual que su supervivencia y replicación viral, además de incrementar la tasa de alimentación por el mosquito. Otro factor a tener en cuenta es que la transmisión vectorial del Zika por el Aedes tiende a seguir las epizootias y epidemias

de la transmisión por Chikungunya, patrón epidémico iniciado desde el 2013 cuando el Chikungunya pasó de África a Asia, seguido del Zika, fenómeno muy similar a lo observado en las Américas y en Colombia. <sup>(8)</sup>

Los vibriones del VZ son pequeños, esféricos, cubiertos por una envoltura icosaédrica que contiene una única cadena de genoma ARN en sentido positivo de 10 794 kb. El genoma se traduce en un único polipéptido, grande de 3 149 aminoácidos (aa), el que posteriormente sufre un clivaje en tres proteínas estructurales C (cápside) de 105 aa, PrM/M (precursor de membrana) de 187 aa, la envoltura (E) de 505 aa y siete proteínas no estructurales (NS1 (352 aa), NS2A (217 aa), NS2B (139 aa), NS3 (619 aa), NS4A (127 aa), NS4B (255 aa) y NS5 (904 aa). Las proteínas NS2B y NS3 tienen un papel importante en la síntesis proteica y en la replicación del material genético. La proteína NS5 es la proteína estructural más conservada en los flavivirus, funciona como ARN polimerasa dependiente de ARN. La proteína de la envoltura (E) es el sitio antigénico del flavivirus que facilita la unión y penetración del vibrión en la célula. La reacción de polimerasa en cadena transcriptasa reversa (RPC-TR) utilizan cebadores dirigidos a la proteína E o NS5 y es la herramienta útil en el diagnóstico. <sup>(8)</sup>

Los FV pueden producir encefalitis, meningitis e infección del núcleo de la sustancia nigra, tálamo, cerebelo y de la corteza cerebral, además de parkinsonismo, distonías y parálisis flácida aguda (síndrome de Guillain Barré). La neuroinvasión de los FV es un proceso que involucra múltiples pasos. Sin embargo, no es completamente conocido. Una de las rutas es la disrupción de las uniones intercelulares herméticas (UIH), a través de la alteración de la claudina, un componente esencial de estas UIH, promoviendo el transporte de los FV que se encuentran libres o dentro de los linfocitos o neutrófilos (fenómeno conocido como caballo de Troya) a través de la barrera hemato-encefálica (BHE), los plexos coroides y la glía (astrocitos y microglia). La otra ruta de neuroinvasión de los FV es el resultado del transporte axonal neuronal en dirección antero y retrógrada desde la periferia (durante la viremia) a través de la médula espinal o el bulbo olfatorio, dando lugar a la apoptosis de la neurona anterior del cuerno espinal, siendo compatible con los datos de parálisis flácida aguda. Se han considerado como potenciales receptores para la entrada de los FV al SNC, los receptores transmembrana, tipo RMM (receptor de membrana de manosa) en los astrocitos y microglía y el DC-SIGN o CD209 (Dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing non-integrin) en las células dendríticas, células perivasculares del SNC y de los vasos cerebrales; sin embargo, estos receptores son improbables candidatos, debido a que ellos no son expresados por las neuronas ni por los axones de los nervios periféricos.

El VZ infecta y se replica en las células humanas de la piel. Al igual que ocurre con otros arbovirus, los fibroblastos de la piel, los queratinocitos y las células dendríticas inmaduras se convierten en sus células blanco. La entrada del virus a las células está mediada por los receptores DC-SIGN y los receptores de tirosina-kinasa: TIM (TIM-1, TIM-4) y TAM (AXL, Tyro 3). Los receptores AXL son expresados por los fibroblastos cutáneos, los queratinocitos epidérmicos, los macrófagos, las células del endotelio vascular; mientras que los receptores Tyro 3 son expresados por las neuronas del SNC. La activación de los receptores TAM, junto con la respuesta del interferón  $\beta$  (INF- $\beta$ ), reducen la permeabilidad de la BHE, contribuyendo al buen funcionamiento de ésta e impidiendo la entrada del virus al SNC. En infecciones por flavivirus se ha observado una regulación negativa de los receptores TAM, en especial de los AXL; esto produce una disminución de la integridad de la BHE en su capa basal, pérdida de la unión de células endoteliales de la microvasculatura cerebral, permitiendo la entrada y replicación del virus al SNC. <sup>(8)</sup>

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) 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 no enterarse 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. <sup>(9)</sup>

El virus del Zika se ha propagado por al menos 34 países y territorios. La Organización Mundial de la Salud estima que tres a cuatro millones de personas en el continente americano serán infectadas el próximo año. <sup>(10)</sup>

Desde la primera identificación del virus en 1947 y hasta el año 2007 sólo se habían notificado en el mundo 14 casos humanos de infección por virus Zika. Entre 2013 y 2014 tuvo lugar un brote importante en la Polinesia Francesa, y en mayo de 2015 se confirmó la transmisión autóctona del virus en Brasil. La epidemia se fue extendiendo por casi todos los países de América Latina, así como otros países y territorios de Asia, África y la región del Pacífico. <sup>(5, 11)</sup>

Los vectores competentes para transmitir el virus se encuentran ampliamente distribuidos en África, Asia, América y la región del Pacífico. En el continente africano se detectó virus Zika en numerosas especies de *Aedes* locales. En Asia se detectó el virus en mosquitos *Ae. aegypti* y *Ae. albopictus*. En la región del Pacífico están presentes varios mosquitos del género *Aedes*, los más abundantes son *Ae. aegypti* y *Ae. albopictus*, pero también podrían jugar un papel importante en la transmisión especies locales como *Ae. polynesiensis* o *Ae. Hensilli*, que pudo ser el principal vector implicado en el brote que afectó a la isla de Yap en Micronesia. En los países de América Central, *Ae. aegypti*, y en menor medida *Ae. Albopictus*, están ampliamente establecidos, por lo que se piensa que ambas especies podrían estar ejerciendo como vectores. Sin embargo, un estudio sugiere que estos vectores tienen una baja capacidad de transmisión de la enfermedad, por lo que serían necesarias altas densidades en la población de vectores para el mantenimiento de las epidemias. <sup>(5, 11, 12)</sup>

En Europa existen diversas especies autóctonas de *Aedes*. Sin embargo, el *Aedes* que más rápidamente se está extendiendo es el *Ae. albopictus*. Este vector se introdujo por primera vez en 1979 en Albania. Años más tarde empezó a introducirse en diversos países de la costa mediterránea, principalmente asociado al transporte de neumáticos desde EEUU y Japón. En España se identificó por primera vez en 2004 en San Cugat del Vallés (Barcelona), y desde entonces se ha ido extendiendo fundamentalmente por todo el litoral mediterráneo. En 2016 el mosquito se ha establecido en 6 comunidades autónomas: Cataluña, Comunidad Valenciana, Murcia, Andalucía y Baleares, Aragón y en un municipio del País Vasco. <sup>(5, 11, 12)</sup>

Con respecto a la epidemiología de los casos reportados con microcefalia, que en relación con el Zika en Brasil ha tenido un incremento de 5,7 casos por 100 mil nacidos vivos en 2000 a 99,7 casos por 100 mil nacidos vivos en 2015. Frente a esta misma situación en Colombia, según la Dirección de Epidemiología y Demografía del Ministerio de Salud, la vigilancia de defectos congénitos no evidencia un aumento de casos de microcefalia durante 2015 comparado con 2014. Los registros individuales de prestación de servicios en el período comprendido entre 2009 y 2015 no evidencian un aumento de personas atendidas por microcefalia, pero sí son sugestivos de un aumento de personas atendidas por síndrome de Guillain Barré durante el año 2014 comparado con años anteriores. No obstante, de acuerdo con la notificación de parálisis flácida aguda para los años 2013 a 2015, se observa aumento de casos de Guillain Barré en menores de 15 años durante 2014. <sup>(13)</sup>

La OPS emitió su declaración sobre la transmisión y prevención de virus Zika el 24 de enero de 2016, en la que destaca que hay dos razones principales para la rápida propagación del virus: <sup>(6)</sup>

1. La población de las Américas no había estado expuesta anteriormente a Zika, y por lo tanto, carece de inmunidad.

2. El mosquito Aedes — principal vector para la transmisión de Zika — está presente en todos los países de la región, con excepción de Canadá y Chile continental.

La OPS prevé que el virus Zika continuará extendiéndose y probablemente llegará a todos los países y territorios de la región donde se encuentra el mosquito Aedes.<sup>(6)</sup>

Se han identificado varias áreas con riesgo de Zika<sup>(14)</sup>

África: Angola, Benin, Burkina-Faso, Burundi, Camerún, Cabo Verde, República Centroafricana, Chad, Congo (Congo-Brazzaville), Costa de Marfil, República Democrática del Congo (Congo-Kinshasa), Guinea Ecuatorial, Gabón, Gambia, Ghana, Guinea, Guinea-Bissau, Kenia, Liberia, Mali, Níger, Nigeria, Ruanda, Senegal, Sierra Leona, Sudán del Sur, Sudán, Tanzania, Togo, Uganda.

Asia: Bangladesh, Birmania (Myanmar), Camboya, India, Indonesia, Laos, Malasia, Maldivas, Paquistán, Filipinas, Singapur, Tailandia, Timor-Leste (Timor Oriental), Vietnam.

El Caribe: Anguila, Antigua y Barbuda, Aruba, Barbados, Bonaire, Islas Vírgenes Británicas, Cuba, Curazao, Dominica, República Dominicana, Granada, Haití, Jamaica, Montserrat, el Estado Libre Asociado de Puerto Rico, territorio estadounidense, San Cristóbal y Nieves, Santa Lucía, San Martín, San Vicente y las Granadinas, San Eustaquio, Sint Maarten, Trinidad y Tobago, Islas Turcas y Caicos, Islas Vírgenes (EE.UU.)

América Central: Belice, Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicaragua, Panamá.

América del Norte: México

Las islas del Pacífico: Fiyi, Papúa Nueva Guinea, Samoa, Islas Salomón, Tonga

América del Sur: Argentina, Bolivia, Brasil, Colombia, Ecuador, Guayana Francesa, Guyana, Paraguay, Perú, Surinam, Venezuela

El virus Zika se transmite principalmente por la picadura de mosquitos del género Aedes, siendo más eficiente para la transmisión a humanos el A. aegypti. El virus tiene un periodo de incubación extrínseco en el mosquito relativamente largo, de unos 10-14 días. Existe además evidencia de transmisión vertical a partir de madres infectadas. Se ha descrito la transmisión por vía sexual y por transfusión sanguínea. El virus se ha detectado en sangre, saliva, orina, semen, exudado del tracto genital femenino, leche materna. Hasta la fecha no se ha encontrado evidencia de posible transmisión a través de la lactancia materna o por contacto con orina o saliva. <sup>(15, 16, 17, 18)</sup>

Pese a que se ha detectado RNA del virus en la leche materna de mujeres infectadas no hay estudios que avalen la transmisión del virus Zika (ZIKV) a través de ésta. Esto se debe a que no se ha demostrado replicación viral en cultivos celulares. Los beneficios de la lactancia materna superan cualquier posible riesgo y es por esto que las autoridades sanitarias continúan recomendándola en zonas endémicas para el virus. Otro dato de

interés, es que el virus es desactivado eficazmente mediante pasteurización de la leche materna. Hecho que le otorga más seguridad a la leche procedente de bancos de leche en las zonas endémicas como Brasil. <sup>(15)</sup>El período de incubación habitual es de entre tres y 12 días, con un máximo de 15 días.

En humanos, el periodo virémico es corto, entre tres y cinco días desde el inicio de síntomas hasta una media de 10 días. Los estudios realizados hasta el momento han puesto en evidencia que la viremia en embarazadas puede ser más duradera.

Se ha observado una alta carga viral en semen muy superior a la detectada en sangre u orina en las primeras dos semanas después del inicio de los síntomas y se ha detectado la presencia de ARN viral hasta 181 días después del inicio de síntomas.

Dado que se trata de una enfermedad emergente, la susceptibilidad a la infección se considera universal pero hasta el 80 % de las infecciones son subclínicas. Una vez expuestos al virus, los individuos desarrollan inmunidad prolongada. <sup>(11, 19)</sup>

Según la OMS, la microcefalia es una alteración en la que la circunferencia occipitofrontal presenta una medida menor de dos desviaciones estándar (DE) por debajo de la media para la edad, el sexo y la edad gestacional. Se diagnostica por la medida del perímetro cefálico (PC) realizada, al menos, en las 24 horas después del nacimiento y dentro de la primera semana de vida. Algunos autores y la OMS consideran los percentiles, observando en las tablas y curvas de crecimiento que esas dos DE corresponderían al percentil 3 y un PC de 31,5 para niñas y 31,9 cm para niños. <sup>(15)</sup>

En la etapa prenatal, el diagnóstico de la microcefalia puede ser posible, a través de la realización de ecografías, con mayor probabilidad de detección a final del 2º trimestre. Se ha descrito el síndrome congénito por ZIKV, el mismo se trata de un patrón de anomalías que se observan en fetos y recién nacidos infectados por el virus durante el embarazo y detectadas en el 30 % de las gestantes positivas para el ZIKV a través de las ecografías. Las que se han observado con mayor frecuencia son: <sup>(15)</sup>

Alteraciones fetales: disminución del crecimiento intrauterino, volumen del líquido amniótico anormal, calcificaciones ventriculares, ventriculomegalia, además de muerte fetal. Rostro desproporcionado. Cutis girata. Tejido cerebral disminuido con un patrón específico de daño cerebral. Alteraciones retinianas, microftalmia, calcificaciones intraoculares. Articulaciones con limitaciones en el movimiento, como pie equinovaro, artrogriposis, hipertonicidad muscular o espasticidad que restringe el movimiento del cuerpo después del nacimiento. <sup>(15)</sup>

En el período posnatal, a través del examen físico de rutina con la medida del perímetro craneal, pruebas de neuroimagen, como resonancia magnética y tomografía, se diagnostican las alteraciones cerebrales. Las manifestaciones más relevantes de la microcefalia son: apariencia muy pequeña de la cabeza, frente inclinada hacia atrás, orejas caídas. Cara grande, ojos saltones, cuero cabelludo blando y arrugado. Espasticidad de brazos y piernas. Dificultades en la alimentación. Llanto en tono agudo, hiperactividad. Convulsiones. <sup>(15, 20)</sup>

La mayoría de las personas contagiadas de Zika no presentan síntomas. Tan solo el 15-20 % de las infecciones por el virus son sintomáticas. La infección sintomática suele estar dada por: <sup>(18, 20)</sup>

- Sarpullidos (exantema maculopapular) que pueden producir comezón o prurito (es la característica principal).
- Pápulas rojas y blancas.
- Aparición repentina de fiebre (casi siempre inferior a 38°C).

- Conjuntivitis no purulenta (ojos rojos).
- Dolor de cabeza.
- Dolores musculares.
- Hinchazón y dolor en las articulaciones (se han observado casos en los que la artralgia ha persistido hasta después de un mes).
- Aumento en el tamaño de los nódulos linfáticos.

Existen otros síntomas que son menos frecuentes pero que pueden presentarse, tales como cefalea, dolor retroocular, anorexia, vómito, diarrea y dolor abdominal. No se han descrito diferencias entre los síntomas que presentan las gestantes infectadas y las mujeres infectadas no gestantes. En ninguno de los estudios se mencionan complicaciones como hemorragias o muerte materna.

De manera general, en el examen físico del neonato es necesario buscar los siguientes signos: perímetro cefálico anormal, (microcefalia), hipertonia o espasticidad, hiperreflexia, cutis girata, irritabilidad, tremor y/o convulsiones, artrogriposis, malformaciones del pie, bajo peso para la edad gestacional, restricción del crecimiento intrauterino, no hay hepatoesplenomegalia, ni petequias o exantema purpúrico u otras lesiones en piel. Oculares: Pigmento moteado focal, atrofia coriorretiniana, atrofia macular, anomalías del nervio óptico (hipoplasia severa y alteración de la papila óptica), pérdida de reflejo foveal, subluxación del lente, coloboma del iris. Imagenológicos: calcificaciones intracerebrales, alteración de la migración neuronal, atrofia cortical/subcortical(lisencefalia), dilatación ventricular, ausencia de cuerpo calloso, hidranencefalia, hidrops fetal. <sup>(8, 20)</sup>

Los médicos deben estar al tanto de que el virus Zika puede estar asociado con la meningoencefalitis. Varios virus pueden causar meningitis, encefalitis y la combinación de ambas.

El riesgo de transmisión al feto es independiente de que la madre presente o no síntomas. <sup>(7, 13, 15)</sup> Los síntomas suelen desaparecer por sí solos entre dos y siete días. <sup>(15, 16)</sup> Otras enfermedades por picadura de mosquito como el dengue y el Chikungunya pueden causar síntomas similares. <sup>(7, 15)</sup>

La enfermedad evoluciona, en general, sin complicaciones graves y las tasas de hospitalización son bajas. No obstante, en los brotes ocurridos desde 2014 se ha documentado la aparición de complicaciones neurológicas (síndrome de Guillain-Barré) asociadas a infección reciente por virus Zika, así como la aparición de malformaciones neurológicas en recién nacidos de madres infectadas durante el embarazo. <sup>(11)</sup>

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. <sup>(3,9)</sup>

La infección por virus Zika se ha relacionado con la aparición de alteraciones neurológicas en recién nacidos debidas al especial neurotropismo que presenta el virus. Varios estudios han evidenciado un incremento del riesgo de microcefalias, especialmente por infecciones adquiridas durante el primer y el segundo trimestre del embarazo, así como un fenotipo específico de disrupción cerebral secundario a importantes lesiones neurológicas. Se desconoce el riesgo de malformaciones en el sistema nervioso central durante el tercer trimestre. Una publicación científica en la que se analizó una cohorte de 1 850 embarazadas infectadas con virus Zika en Colombia, concluyó que más del 90 % de las mujeres que se habían infectado durante el tercer trimestre del embarazo habían dado a

luz a recién nacidos que no presentaban ninguna anomalía, incluida microcefalia. Sin embargo, en Brasil, la aparición de un rash en la gestante durante el tercer trimestre se asoció con alteraciones cerebrales, a pesar de que los recién nacidos tenían perímetros craneales normales; también se identificaron cuatro casos de microcefalia en hijos de mujeres asintomáticas. En base a los estudios realizados existe consenso científico para afirmar que la infección por el virus Zika es una causa de microcefalia y otras alteraciones neurológicas en recién nacidos. Estas malformaciones incluyen defectos en el desarrollo neurológico, ocular y auditivo. <sup>(11, 17)</sup>

Malformaciones fetales han sido descritas en infecciones virales como la rubéola, CMV, herpes simple tipo uno y dos y en la actualidad por el VZ. Sin embargo, existen virus que no atraviesan la barrera placentaria y, por tanto, no producen daño en el embrión ni en el feto. La placenta humana tiene varias líneas de defensa contra las infecciones virales, las cuales van desde una barrera física de sincitios multinucleados a una respuesta inmune innata y adaptativa. La asociación entre Zika y anomalías fetales ha requerido de estudios rigurosos y la evidencia actual sugiere que al igual que CMV, el VZ puede haber desarrollado distintas formas para superar la defensa trofoblástica, con una predilección única para atacar el tejido neuronal del feto, causando anomalías en el neurodesarrollo. La activación del sistema inmune materno (MIA, maternal immune activation) por infecciones, factores tóxicos y ambientales pueden afectar la gestación e incrementar el riesgo a desarrollar problemas fetales. <sup>(8)</sup>

Diferentes estudios han encontrado que el virus del Zika no afectaría al feto al final del embarazo, debido a la producción de interferón tipo III (INF  $\lambda$  I) por el sincitio-trofoblasto placentario, el cual juega un rol protector contra la infección por el VZ. Con base en lo anterior, la infección del feto debería ocurrir durante el primer trimestre del embarazo, donde el trofoblasto es más permisivo para el VZ que en el tercer trimestre, debido a la inmadurez de las vellosidades del trofoblasto, a diferencias en la composición de la placenta, no sólo de capas del trofoblasto, sino también de células del mesénquima, macrófagos específicos de la placenta (células de Hofbauer), y fibroblastos que responden de diferente forma al INF  $\lambda$  I o también porque la respuesta del INF  $\lambda$  I, frente al VZ puede estar condicionada por las características del individuo y/o los estadios del embarazo. <sup>(8)</sup>

El mecanismo por el cual el VZ causa alteraciones neurológicas fetales aún es desconocido. Sin embargo, se plantean dos hipótesis por las cuales el virus puede evadir la respuesta inmune trofoblástica (INF  $\lambda$  I): <sup>(8)</sup>

La primera, es que el VZ es un virus neurotrópico, que por vía placentaria accede directamente al cerebro y daña su desarrollo. Para que esto suceda, el VZ debería estar presente en los estadios iniciales del desarrollo de la corteza cerebral. Sin embargo, en esta fase temprana del neurodesarrollo, el embrión no tiene intercambio directo con la circulación materna, que empieza a fluir a partir de la semana 10 de gestación, por lo cual la ruta de entrada del VZ podría ser: a través de las glándulas secretoras uterinas, fuga del VZ por los tapones de trofoblasto, por el saco amniótico y saco vitelino o similar al virus del dengue; a través de exosomas placentarios, alcanzando el neuroepitelio del embrión o del feto. Por otro lado, el VZ puede transmitirse a través del semen, lo que brindaría otro acceso al embrión tempranamente. <sup>(8)</sup>

La segunda hipótesis planteada hace referencia al efecto directo del VZ sobre la placenta. Algunos datos sugieren que la placenta sintetiza y secreta moléculas que son esenciales para el desarrollo normal del cerebro. <sup>(8)</sup>

El diagnóstico se basa en los síntomas de los enfermos y en su historial epidemiológico reciente (por ejemplo, si han sufrido picaduras de mosquitos o han viajado a una zona en la que se sabe que el virus de Zika está presente). Este diagnóstico puede confirmarse en un laboratorio mediante análisis de sangre. Sin embargo, este diagnóstico no es

totalmente fiable, ya que pueden producirse reacciones cruzadas entre las pruebas de detección del virus de Zika y las que permiten detectar el virus del Nilo Occidental y los virus que causan el dengue y la fiebre amarilla, entre otros. Una de las prioridades de la investigación sobre el virus de Zika es desarrollar una prueba de diagnóstico rápida y fiable en el lugar de consulta. <sup>(2, 21)</sup>

Las pruebas serológicas y de RT-PCR para detectar el virus del Zika se pueden hacer en suero o plasma materno. La prueba de RT-PCR para detectar el virus del Zika también se puede hacer en líquido amniótico. Otras pruebas que se pueden hacer incluyen las siguientes: 1) examen histopatológico y tinción inmunohistoquímica de la placenta y el cordón umbilical, 2) prueba para detectar el virus del Zika en tejido congelado de la placenta y del cordón, y 3) pruebas de IgM y de anticuerpos neutralizantes en la sangre del cordón. <sup>(4, 21, 22, 23)</sup>

Generalmente, se les hace una ecografía fetal a las mujeres embarazadas entre las 18 y las 20 semanas de gestación para estudiar la anatomía del feto, como parte de la atención obstétrica de rutina. La microcefalia y las calcificaciones intracraneales se pueden detectar durante una ecografía de rutina, así como durante las ecografías que se hagan más adelante en el embarazo. Se han demostrado casos de microcefalia y anomalías intracraneales en embarazos con casos conocidos de la enfermedad por el virus del Zika. Los hallazgos anormales en ecografías hechas a mujeres que recientemente hayan viajado a un área con transmisión del virus del Zika pueden proveer una oportunidad para identificar hallazgos que concuerden con una infección fetal por el virus del Zika y ofrecer a las mujeres embarazadas la opción de hacer una amniocentesis para detectar el ARN del virus del Zika. Además, una ecografía normal puede proporcionarles tranquilidad a las mujeres embarazadas que hayan viajado a un área de transmisión del virus del Zika y que estén preocupadas acerca de la microcefalia fetal. <sup>(4, 21, 23)</sup>

Es necesario tener en cuenta el diagnóstico diferencial con otras infecciones como: TORCHS-Z (toxoplasma, otros, rubeola, citomegalovirus, herpes simple, sífilis, Zika), dengue y Chikungunya. La mayor preocupación con la infección por el VZ en mujeres embarazadas es la transmisión vertical, la infección fetal y el potencial desarrollo de anomalías o malformaciones del SNC o en el desarrollo del feto. Considerando los defectos sobre el feto asociados a la infección por el VZ y dentro de éstos la microcefalia, la que es una manifestación común en otros agentes del complejo TORCH, como citomegalovirus, herpes simple, rubéola y toxoplasma, el VZ se ha convertido en un nuevo agente del complejo TORCHS en zonas endémicas. <sup>(8, 16, 24)</sup>

Todas las personas, incluyendo las embarazadas y mujeres en edad reproductiva, deben evitar la exposición a picaduras de mosquito, por ejemplo, usando ropas que cubran la piel (mangas largas), usando mosquiteros durante el día y utilizando los repelentes indicados por las autoridades de salud y de la manera que señala la etiqueta. En cada casa y en sus alrededores es muy importante buscar posibles focos de criaderos de mosquitos y eliminarlos.

Dado que se han observado casos de Zika por transmisión sexual, las parejas sexuales de embarazadas residentes en zonas con transmisión local del virus o de vuelta de ellas deben adoptar prácticas sexuales seguras para prevenir la transmisión o suspender las relaciones sexuales durante el embarazo. <sup>(17, 18, 23)</sup>

Desde la segunda reunión del Comité de Emergencia del Reglamento Sanitario Internacional sobre el virus del Zika, celebrada el 8 de marzo de 2016, se aconseja a las embarazadas que no viajen a zonas donde hay brotes en curso de infección por el virus del Zika, y las embarazadas cuyos compañeros sexuales vivan o viajen a las zonas con brotes deben asegurarse de adoptar prácticas sexuales seguras o suspender relaciones sexuales durante el embarazo. <sup>(25, 26, 27)</sup>

Si una mujer se infecta con el virus del Zika, debe esperar por lo menos 8 semanas para intentar quedar embarazada. Un hombre que se infecta con el virus del Zika debe esperar por lo menos seis meses para intentar un embarazo con su pareja. Esto se debe a que una persona puede contagiarse con el virus y no tener síntomas. Si ya está embarazada, debe usar condón al mantener relaciones sexuales durante el embarazo, o no tener relaciones sexuales durante el embarazo. Esto también se aplica a las parejas donde el hombre ha vivido o viajado a un área con Zika, pero la mujer no. Incluso las parejas que no están embarazadas o que no están intentando quedar embarazadas deben usar condones al mantener relaciones sexuales durante por lo menos 6 meses después de que uno de ellos haya viajado a un área afectada con el Zika. Esto ayudará a reducir el contagio del virus. <sup>(12,28,29)</sup>

Hasta la fecha no existe vacuna ni terapia antiviral específica contra la infección por el ZIKV, por tanto, el tratamiento recomendado va encaminado a atender los síntomas, hidratación y reposo. Las recomendaciones de la OMS/PAHO son las siguientes: <sup>(15,25)</sup>

Reposo relativo. Aislamiento en la fase activa o sintomática de la infección. Medidas físicas contra la fiebre y analgésicos como el paracetamol. No se recomienda el empleo de ácido acetilsalicílico o de otros antiinflamatorios, ya que aumentan el riesgo de complicaciones hemorrágicas. En el caso de prurito intenso asociado al exantema, pueden ser pautados antihistamínicos. No se han descrito casos en los que haya sido necesario el empleo de corticoides tópicos o sistémicos.

La OPS/OMS recomienda a las mujeres gestantes y a aquellas que están planificando su embarazo que hayan estado expuestas al virus del Zika que acudan a las consultas prenatales para recibir información y controlar su embarazo, según las políticas de salud y prácticas nacionales. <sup>(15, 25, 29)</sup>

En Cuba está establecido el control, manejo, seguimiento y prevención para toda la población, y se han redactado documentos que refuerzan la prevención, vigilancia, el manejo y seguimiento de la población más vulnerable: mujeres en edad fértil, gestantes y recién nacidos. <sup>(30, 31)</sup>(Anexo 1 y 2).

La enfermedad por el virus Zika es una enfermedad emergente que en uno de cada cuatro infectados produce un cuadro leve similar a otras enfermedades por arbovirus. Coincidiendo con las epidemias de enfermedad por el virus Zika se ha observado un incremento muy importante de casos de microcefalia y otras malformaciones del SNC en recién nacidos. Con la evidencia disponible y a la espera de los resultados de las investigaciones en curso, las mujeres embarazadas y las mujeres con intención de quedarse embarazadas constituyen el principal grupo de riesgo en relación con la infección por el virus Zika. Por tanto, las recomendaciones y acciones de promoción y prevención deben dirigirse principalmente a esta población. Las poblaciones susceptibles deben ser informadas de los riesgos actuales y futuros potenciales de trastornos neurológicos, donde el virus está siendo o podría ser localmente transmitido y en otras regiones habitadas por los vectores. Ninguna persona en las poblaciones afectadas en América tiene anticuerpos contra Zika, lo que incrementa la susceptibilidad. Mientras se mantenga informada la población, las acciones de control del vector serán más efectivas. Lo anteriormente descrito obliga a intensificar la capacitación para el manejo, seguimiento clínico y diagnóstico en áreas de riesgo que presenten cuadros clínicos compatibles con Zika, en especial mejorar el control del vector mediante la vigilancia entomoviológica y manejo integrado de los vectores. <sup>(6)</sup>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Panamericana de la Salud. Preguntas y respuestas sobre el Zika y el embarazo [Internet]. Washington: OPS/OMS; Mar 2016 [citado 26 Feb 2018]. Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=11552:questions-and-answers-Zika-and-pregnancy&Itemid=41711&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11552:questions-and-answers-Zika-and-pregnancy&Itemid=41711&lang=es).
2. Pearl Ben-Joseph E. 5 cosas que debe saber sobre el Zika y el embarazo [Internet]. Wilmington: Nemours Foundation; Oct 2016 [citado 26 Feb 2018]. Disponible en: <https://kidshealth.org/es/parents/5-Zika-esp.html>.
3. Baby Center. El virus del Zika en el embarazo [Internet]. Estados Unidos: Baby Center; Sep 2016 [citado 26 Feb 2018]. Disponible en: <https://espanol.babycenter.com/a25013663/el-virus-del-Zika-en-el-embarazo>.
4. Organización Mundial de la Salud. Preguntas y respuestas sobre el virus de Zika y sus complicaciones [Internet]. Washington: OMS; Mar 2017 [citado 26 Feb 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/features/qa/Zika/es/>.
5. Telesur. ¿Cómo afecta el virus Zika a las embarazadas? [Internet]. Venezuela: TVSUR; Ene 2016 [citado 26 Feb 2018]. Disponible en: <https://www.telesurtv.net/news/Como-afecta-el-virus-Zika-a-las-embarazadas-20160128-0047.html>.
6. Goldschmidt D. Mujeres con Zika deberían esperar antes de quedar embarazadas, dicen los CDC [Internet]. Estados Unidos: CNN; Mar 2016 [citado 26 Feb 2018]. Disponible en: <http://cnnespanol.cnn.com/2016/03/25/mujeres-con-Zika-deberian-esperar-antes-de-quedar-embarazadas-dice-cdc/>.
7. March of Dimes Foundation. Complicaciones del embarazo. El virus del Zika y el embarazo [Internet]. New York: Nacersano; Nov 2017 [citado 26 Feb 2018]. Disponible en: <http://nacersano.marchofdimes.org/embarazo/el-virus-del-Zika-y-el-embarazo.aspx>.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Preguntas y respuestas para proveedores de atención médica obstétrica: Las mujeres embarazadas y la infección por el virus del Zika [Internet]. Atlanta: CDC; Ene 2018 [citado 26 Feb 2018]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/Zika/pdfs/preg-qa-hcp-spanish.pdf>.
9. Troyano Luque JM, Suy A, Fernández Miranda MC, Viñuela MC, Bernabéu R, Rodó C, et al. Procedimiento de manejo de la infección por virus Zika durante el embarazo y en recién nacidos [Internet]. Madrid: Asociación Española de Pediatría; Abr 2017 [citado 26 Feb 2018]. Disponible en: [http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/procedimiento\\_manejoconjunto\\_Zika.pdf](http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/procedimiento_manejoconjunto_Zika.pdf).
10. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Protocolo de actuación para los especialistas en ginecología y obstetricia en relación a la detección de las posibles complicaciones asociadas a la infección por virus Zika durante el embarazo [Internet]. Madrid: MSSSI; Feb 2016 [citado 26 Feb 2018]. Disponible en: [https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/DocsZika/Protocolo2actuacion\\_embarazadasZika\\_15.02.2016.pdf](https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/DocsZika/Protocolo2actuacion_embarazadasZika_15.02.2016.pdf).

11. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Consideraciones provisionales sobre la infección por el virus Zika en mujeres gestantes [Internet]. Montevideo: OPS/OMS; Ene 2016 [citado 26 Feb 2018]. Disponible en: [http://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/Zika/Zika\\_embarazo.pdf](http://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/Zika/Zika_embarazo.pdf).
12. Coronell Rodríguez W, Arteta Acosta C, Suárez Fuentes MA, Burgos Rolon MC, Rubio Sotomayor MT, Sarmiento Gutiérrez M, et al. Infección por virus del Zika en el embarazo, impacto fetal y neonatal. Rev Chilena Infecto [Internet]. 2016 [citado 6 Feb 2018]; 33(6): [aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v33n6/art09.pdf>
13. Centers for Disease Control and Prevention. El Zika y el embarazo [Internet]. Atlanta: CDC; Abr 2016 [citado 26 Feb 2018]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/spanish/signosvitalis/pdf/2016-04-vitalsigns.pdf>.
14. Ministerio de Salud de El Salvador. Zika y Embarazo [Internet]. El Salvador: MINSAL; Feb 2016 [citado 26 Feb 2018]. Disponible en: [https://www.salud.gob.sv/archivos/pdf/telesalud\\_2016\\_presentaciones/presentaciones15022016/05-Zika-y-Embarazo.pdf](https://www.salud.gob.sv/archivos/pdf/telesalud_2016_presentaciones/presentaciones15022016/05-Zika-y-Embarazo.pdf).
15. Rodríguez Fonseca MF. Infección por virus del Zika en el embarazo [Internet]. España: Universidad de Valladolid; 2017 [citado 26 Feb 2018]. Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/bitstream/10324/24455/1/TFG-H886.pdf>.
16. Martínez Martín E, Macarro Ruiz D, Martínez Galán P, Manrique Tejedor J, García Rebollo MA. Virus Zika y embarazo. Matronas hoy [Internet]. 2016 [citado 10 Feb 2018]; 4(1): [aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://www.enfermeria21.com/revistas/matronas/articulo/79/>.
17. Ministerio de Salud y Protección social. Gestantes con Zika deben catalogarse como embarazos de alto riesgo [Internet]. Colombia: Minsalud; Ene 2016 [citado 24 Feb 2018]; n. 75. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/COM/Enlace-minsalud-75-Zika-complejidades.pdf>.
18. Sánchez González JM, Ramos Remus C, Jácome Sánchez B, García Ortiz R, Flores Ramos J, Santoscoy Hernández F. Virus Zika en México. Re Latinoam Patol Clin Med Lab [Internet]. 2016 [citado 15 Feb 2018]; 63(1): [aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2016/pt161a.pdf>.
19. Fetal Medicine Barcelona. Protocolo: Virus Zika y gestación [Internet]. España: Hospital Materno Infantil de Barcelona; 2016 [citado 24 Feb 2018]. Disponible en: [https://medicinafetalbarcelona.org/clinica/images/protocolos/patologia\\_materna\\_obstetrica/Zikaprotocoloctubre2016.pdf](https://medicinafetalbarcelona.org/clinica/images/protocolos/patologia_materna_obstetrica/Zikaprotocoloctubre2016.pdf).
20. Lugones Botell M, Ramírez Bermúdez M. Infección por virus Zika en el embarazo y microcefalia. Rev Cubana Obstet Ginecol [Internet]. 2016 [citado 6 Feb 2018]; 42(1): [aprox. 14 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/gin/v42n3/gin15316.pdf>.
21. New Jersey Department of Health. La infección con el virus Zika y el embarazo [Internet]. Estados Unidos: New Jersey Department of Health; Feb 2016 [citado 24 Feb 2018]. Disponible en: [http://www.nj.gov/health/cd/documents/topics/Zika/Zika\\_virus\\_infection\\_and\\_pregnancy\\_sp.pdf](http://www.nj.gov/health/cd/documents/topics/Zika/Zika_virus_infection_and_pregnancy_sp.pdf).

22. Boquín Peralta KP, Victoria Irías M. Conocimientos, actitudes, prácticas y situación anímica de las mujeres embarazadas relacionado con el control y prevención del Zika en las zonas de influencia atendidas por los médicos en servicio social [Internet]. Tegucigalpa: Universidad Nacional Autónoma de Honduras; Feb 2017 [citado 24 Feb 2018]. Disponible en: [http://www.bvs.hn/Honduras/UICFCM/Embarazo.Zika/PROTOCOLO.CAP.SOBRE.ZIKA.SITUACION.ANIMICA.Y.EMBARAZO\\_1febrero2017.pdf](http://www.bvs.hn/Honduras/UICFCM/Embarazo.Zika/PROTOCOLO.CAP.SOBRE.ZIKA.SITUACION.ANIMICA.Y.EMBARAZO_1febrero2017.pdf).
23. Almaraz Hernández J. Dengue, Zika y Chikungunya en el embarazo. [Internet]. Tamaulipas: Secretaría de Salud; 2016 [citado 24 Feb 2018]. Disponible en: <http://www.tamaulipas.gob.mx/salud/wp-content/uploads/sites/4/2017/06/06-Zika-dengue-y-chikungunya-en-el-embarazo.pdf>.
24. Secretaría de Salud. Infección por virus Zika en México [Internet]. México: Secretaría de Salud; Feb 2016 [citado 24 Feb 2018]. Disponible en: <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/121664/Zika.pdf>.
25. Cooperativa de Trabajo Comunitaria. El Zika también se propaga por vía sexual y en el embarazo [Internet]. Argentina: El Diario; Feb 2018 [citado 24 Feb 2018]. Disponible en: <https://www.eldiariocba.com.ar/el-Zika-tambien-se-propaga-por-via-sexual-y-en-el-embarazo/>.
26. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Virus del Zika. Transmisión sexual y prevención [Internet]. Atlanta: CDC; Ene 2018 [citado 26 Feb 2018]. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/enes/Zika/prevention/sexual-transmission-prevention.html>.
27. Hernández Chaves ON, Gamboa C, Salas D, Salazar R, Porrás H, Ugalde G. Lineamientos nacionales para el abordaje integral de la mujer embarazada y el recién nacido, relacionado con la infección del ZIKA [Internet]. Costa Rica: Ministerio de Salud; Dic 2016 [citado 26 Feb 2018]. Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca-de-archivos/3054-lineamientos-nacionales-para-el-abordaje-integral-de-la-mujer-embarazada-y-el-recien-nacido-relacionado-con-la-infeccion-del-Zika/file>.
28. Oduyebo T, Polen KD, Walke HT, Reagan Steiner S, Lathrop E, Rabe IB, et al. Actualización: directrices provisionales para los proveedores de atención médica que atienden a mujeres embarazadas con posible exposición al virus del Zika, Estados Unidos (incluidos sus territorios), julio del 2017. CDC [Internet]. Jul 2017 [citado 15 Feb 2018]; 66 (29): [aprox. 30 p.]. Disponible en: [https://espanol.cdc.gov/enes/mmwr/volumes/66/wr/mm6629e1.htm?s\\_cid=mm6629e1\\_w](https://espanol.cdc.gov/enes/mmwr/volumes/66/wr/mm6629e1.htm?s_cid=mm6629e1_w).
29. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Información sobre el Zika para viajeros [Internet]. Atlanta: CDC; Feb 2018 [citado 26 Feb 2018]. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/es/travel/page/Zika-information>.
30. Hechavarría Toledo S, Alfonso Sánchez IR, Cantelar de Francisco N, editores. Compilación de fuentes y recursos de información sobre enfermedades transmitidas por el mosquito Aedes. Taller nacional de actualización sobre enfermedades transmitidas por el mosquito Aedes: Dengue, Zika, Chikungunya y Fiebre amarilla. La Habana: MINSAP; 2016.
31. Ministerio de Salud Pública de Cuba. Indicaciones para prevenir los efectos de la infección por virus Zika sobre la salud materno infantil. Agosto de 2016. La Habana: MINSAP; 2016.

## **Anexo 1. PROTOCOLO EMITIDO POR CUBA EN FEBRERO 2016 SOBRE RIESGO TERATOGENICO Y ACCIONES DE CONTROL COMUNITARIA.**

Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba.

Taller nacional de actualización sobre enfermedades transmitidas por el mosquito Aedes: dengue, Zika, Chikungunya y fiebre amarilla.

Compilación de fuentes y recursos de información sobre enfermedades transmitidas por el mosquito Aedes.

Atención prenatal y riesgo de malformaciones por Zika. Afecciones en neonatos por infección intrauterina: microcefalia. Acciones de control de riesgos.

Acciones a desarrollar con las mujeres en edad fértil:

- El médico de familia prescribirá ácido fólico de 1 mg a toda mujer en edad fértil, con el propósito de prevenir defectos congénitos.
- El médico de asistencia deberá buscar presencia de embarazo en toda mujer en edad fértil con manifestaciones clínicas o antecedentes epidemiológicos.
- En caso de detectarse el embarazo cumplir las acciones de vigilancia para todas las gestantes.

La alarma por la enfermedad por el momento no debe ser considerada motivo para postergar o limitar el embarazo. La decisión sobre el momento oportuno para asumir una gestación es un derecho individual, pero los profesionales de salud debemos informar a parejas y mujeres que:

- La infección por virus Zika cursa de modo asintomático en un 70-80 % de los casos.
- Unos pocos casos han requerido hospitalización a consecuencia de síndrome de Guillain Barré.
- No se reporta incremento de abortos espontáneos a consecuencia de la infección durante la gestación.
- No se ha demostrado con evidencias científicas que la infección por el virus durante el embarazo sea la responsable de todos los casos de microcefalia reportados.
- No se reportan defunciones maternas.
- No se ha comprobado transmisión madre-hijo durante la lactancia.
- Existen formas de prevenir la infección durante el embarazo a partir de la protección personal y ambiental.

Acciones a desarrollar con las gestantes:

- Lograr la captación lo más precozmente posible. Aplicar encuesta epidemiológica con el objetivo de conocer si existe riesgo epidemiológico.
- Cumplimiento de la frecuencia de evaluación prenatal establecida.
- Promover la concurrencia de la mujer a los controles prenatales, siendo imprescindible a los seis controles de genética (captación, ultrasonido de primer trimestre, evaluación de las 15 semanas, ultrasonido del segundo trimestre, ultrasonido del tercer trimestre y evaluación de las 33 semanas).
- Orientar el uso de medios de protección personal día y noche durante todo el embarazo, pero fundamentalmente en el primer trimestre: ropas que cubran el cuerpo,

permanecer en local climatizado, uso de mosquitero y usar repelentes que contengan picaridina o permetrina (productos que son seguros durante embarazo y lactancia).

Orientar medidas de protección ambiental en su vivienda y alrededores (autofocal).

Acciones dirigidas a la pesquisa de daño fetal:

Descartar mediante interrogatorio en cada consulta si ha permanecido en zonas con transmisión, la existencia de síntomas de la infección por Zika (fiebre, exantema maculopapular pruriginoso y conjuntivitis no purulenta). Si antecedentes epidemiológicos aplicar encuesta

Orientar en todas las consultas que se debe evitar contacto con personas con fiebre y postergar visita a áreas con alto índice de infestación o transmisión.

Seguimiento prenatal diferenciado (medir altura uterina y volumen de líquido amniótico).

Adelantar a las 28 semanas de edad gestacional la realización del US del tercer trimestre, para evaluación de anatomía fetal y detectar lo más precozmente la infección y posible daño.

Acciones a desarrollar en gestantes con sospecha de infección por virus Zika:

Confirmar diagnóstico, mediante toma de muestras para estudio virológico RT PCR (primeros cinco días).

Notificación.

Ingreso para aislamiento y tratamiento.

Seguimiento ultrasonográfico quincenal después de las 28 semanas por ecografista y genetista clínico de mayor experiencia en la provincia, de todo embarazo en el que el feto muestre una medida del perímetro craneal con 2 o más desviaciones estándar para la edad gestacional.

Considerar con fines investigativos la realización de amniocentesis para estudio virológico.

Ofrecer asesoramiento genético diferenciado por el genetista clínico de mayor experiencia.

Si está confirmada la infección en la gestante y existe microcefalia con perímetro craneal fetal menor a 3DS, debemos alertar de los riesgos sobre la calidad de vida del futuro y por tanto no recomendar continuar embarazo.

Si la pareja opta por interrumpir embarazo: viabilizar las evaluaciones y los trámites establecidos para la autorización de TVE (Terminación Voluntaria de Embarazo) excepcional, en los casos en que la medición del perímetro cefálico fetal muestre tres desviaciones estándar (3DS) por debajo del valor medio para la edad gestacional.

Medición del perímetro craneal y estudio virológico del material abortivo o mortinato.

Estudio histopatológico con inmunohistoquímica y estudio virológico de la placenta y cordón umbilical en gestantes con diagnóstico de infección.

Acciones para incrementar la vigilancia de microcefalia:

Revisar el completamiento de los especialistas responsables del Registro Cubano de Malformaciones Congénitas en cada servicio de neonatología y proceder a la puntualización del manual operacional.

El patólogo cumplirá con la medición de perímetro craneal a los abortos o mortinatos de madres con diagnóstico de infección por Zika.

El neonatólogo realizará medición del perímetro cefálico del recién nacido (circunferencia occipitofrontal) en las primeras 24 horas de vida.

Determinar los casos sospechosos de microcefalia por infección congénita por Zika como resultado de la vigilancia.

Para ello debemos conocer la definición de microcefalia a utilizar:

Según la décima revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades, con el código Q02, se trata de una condición en la que la circunferencia occipitofrontal es menor de acuerdo a la que corresponde por edad y sexo.

Según el Manual para Gestores de Programas de Vigilancia de Anomalías Congénitas: manual para gestores de programas, se define como un trastorno en el que el perímetro cefálico es al menos dos desviaciones estándar menor que el promedio para el sexo y la edad.

Según lineamientos preliminares de vigilancia recién nacidos en entornos con riesgo de circulación del virus Zika, se define transitoriamente un valor por debajo del percentil 3 según curvas de referencia específica, dependiendo de la edad gestacional y sexo.

La OMS ha definido la microcefalia para los efectos de vigilancia de Zika como la medición de un perímetro cefálico en centímetros por debajo del tercer percentil de curvas de referencia, medido al nacer y confirmado a las 24 horas de nacimiento.

El profesional que realice la medición debe consignar en la historia clínica el valor absoluto del perímetro cefálico en centímetros con un decimal, junto con el valor de percentil correspondiente.

Para los recién nacidos a término se sugiere utilizar curvas de crecimiento de la OMS según sexo. En prematuros se deben utilizar referencias específicas (Fenton, Estudio Intergrowth, etc.) según edad gestacional y sexo.

Se considerará recién nacido (o mortinato) con microcefalia, aquel cuyo perímetro cefálico al nacer (confirmado a las 24 horas de vida) es inferior al tercer percentil para la edad gestacional y sexo.

Acciones a desarrollar en recién nacidos:

Interconsulta con especialista en genética clínica todos los recién nacidos con microcefalia o calcificaciones intracraneal, para descartar otras posibles causas.

Indicación de estudios virológicos a todos los recién nacidos de cualquier edad gestacional a cuya madre se diagnosticó la infección por Zika mediante RT-PCR durante la gestación), aunque no tenga microcefalia.

Notificar los casos confirmados.

Cumplir las recomendaciones para el manejo neonatal.

Garantizar seguimiento longitudinal del neurodesarrollo como mínimo hasta los cinco años de vida, la intervención temprana multidisciplinaria y realizar el diagnóstico de necesidades educativas especiales.

Recomendaciones para la prevención, diagnóstico y manejo de gestantes y recién nacidos con infección por virus Zika. (De carácter provisional, deberán ser actualizadas periódicamente reflejando los cambios en la evidencia y los consensos).

a) Prevención de la infección por virus Zika en mujeres en edad fértil y gestantes.

Evitar la exposición al vector es lo ideal.

Medidas para reducir al máximo la presencia del vector en el hogar y sus alrededores: búsqueda y eliminación de los focos del vector.

Medidas de protección personal para reducir al mínimo el contacto de la gestante con el del vector: cubrir la piel con camisas de manga larga, pantalones y medias; usar mosquiteros en las camas; utilizar mallas/mosquiteros en ventanas y puertas;

permanecer en local climatizado (si es posible); usar repelentes recomendados por las autoridades de salud (DEET, Permetrina, Picaridina o Icaridina). Estos repelentes son de uso seguro durante el embarazo y lactancia. Aplicarlo según instrucciones del fabricante en el frasco, buscar en el domicilio y destruir posibles focos de criaderos de mosquitos y eliminarlos.

b) Elementos de sospecha de infección por Zika en gestantes:

Presencia de uno o más de los siguientes síntomas: fiebre con temperatura entre 37,2 a 38 grados, exantema maculopapular pruriginoso, conjuntivitis no purulenta, cefaleas, mialgias y/o artralgias, edemas en miembros inferiores.

Gestante que reside en áreas con alto índice de infestación o que ha permanecido en contacto con individuos con sospecha de la enfermedad en las últimas dos semanas.

Hallazgo ultrasonográfico de reducción en dos desviaciones estándar para la edad gestacional de la circunferencia cefálica fetal (diámetro biparietal), y/o alteraciones sospechosas de infección congénita como: microcalcificaciones encefálicas, dilatación ventricular, hidrocefalia, hidrops fetal.

Presencia de sospecha de crecimiento intrauterino retardado (CIUR), oligoamnios o polihidramnios después de las 20 semanas, mediante medición de altura uterina o el empleo del ultrasonido en gestantes con antecedentes epidemiológico.

Ocurrencia de aborto o de óbito fetal con antecedentes epidemiológicos.

c) Diagnóstico de la infección por virus Zika en mujeres en edad fértil y gestantes.

Diagnóstico clínico:

La infección puede cursar de forma asintomática (70-80% de los casos), o presentarse con la clínica que se indica a continuación:

Síntomas más frecuentes: fiebre entre 37.2oC y 38oC, exantema maculopapular pruriginoso, conjuntivitis no purulenta, cefalea, mialgia y/o artralgia, astenia, cefalea, edema en miembros inferiores.

Síntomas menos frecuentes: dolor retroorbitario, vómito, diarrea, anorexia, dolor abdominal.

Diagnóstico diferencial: se establecerá ante otras infecciones que causen exantema y fiebre, en particular flavivirus como dengue, Chikungunya entre otras.

Diagnóstico de confirmación: virológico o serológico

Diagnóstico virológico: consiste en la identificación del ácido nucleico viral por la prueba de la transcriptasa reversa por la reacción de cadena de la polimerasa (RT-PCR) entre 3er y 6to día del inicio de síntomas.

Diagnóstico serológico: detecta anticuerpos anti IgM específicos para virus Zika por técnica de Elisa o por inmunofluorescencia entre el 4to al 6to día de iniciados los síntomas.

d) Manejo de gestantes con infección por virus Zika

Aislamiento hospitalario bajo mosquitero al menos durante la primera semana de la enfermedad (fase virémica).

El ingreso se realizará en los hospitales designados en cada provincia. Para las gestantes adolescentes con menos de 20 semanas de edad gestacional y sin riesgo obstétrico asociado deberá realizarse en servicios pediátricos. En caso de complicaciones el ingreso se realizará en unidades de atención al grave.

No hay tratamiento específico ni vacunas. Será sintomático:

Fiebre, existe evidencia de que la fiebre "per se", durante el embarazo, se asocia con defectos al nacer.

Se recomiendan medidas físicas (paños húmedos, escasa ropa, baño o ducha con agua apenas tibia). Cuando las medidas físicas no sean efectivas, se deberán usar antipiréticos-analgésicos.

Dipirona: 2 tabletas cada 6 horas o Acetaminofén: 500 mg v/o cada 6 u 8 horas (siempre que no exista evidencia de daño hepático). Advertir no sobrepasar los 4 000 mg/día, ya que puede asociarse con daño hepático de la gestante.

No usar aspirina por riesgo de sangrado ni AINES por sus efectos en caso que la infección correspondiera a dengue o Chikungunya.

Cefalea: Paracetamol en las dosis indicadas para el tratamiento de la fiebre.

Prurito: Aplicación tópica de loción de calamina, y/o Loratadina v/o 5 a 10 mg cada 12 horas.

Hidratación: aconsejar a las pacientes a ingerir abundantes cantidades de líquidos para reponer la depleción por sudoración, vómitos y otras pérdidas insensibles. Tratar la deshidratación ligera con TRO (terapia de rehidratación oral) y severa con cristaloides de 10 a 20 mg/kg en 30 minutos a 1 hora según apreciación médica.

El personal de salud que atiende a pacientes infectados por virus Zika debe protegerse de las picaduras utilizando repelentes, así como vistiendo manga y pantalón largos.

e) Recomendaciones para la sospecha de infección por virus Zika en recién nacidos.

Caso sospechoso:

RN con microcefalia o calcificaciones intracraneales detectadas prenatalmente, en madre con estudio virológico positivo a virus Zika, o con antecedentes epidemiológico de contacto con infestados o que permanecido en los últimos dos semanas en zona con trasmisión.

RN con microcefalia o calcificaciones intracraneana no explicadas por otra etiología detectadas al nacimiento.

Caso Confirmado: recién nacido con microcefalia o calcificaciones intracraneales y positividad a estudio virológico TR PCR Virus Zika.

f) Recomendaciones para toma de muestras para estudio virológico en RN con sospecha de infección por virus Zika:

El estudio de primera línea será la reacción en cadena de polimerasa con transcripción reversa (RT PCR).

La muestra inicial deberá ser recolectada preferiblemente de sangre del cordón umbilical o de cualquier abordaje en los primeros dos días de nacido.

Podrá ser igualmente obtenido de líquido cefalorraquídeo (LCR).

Considerar evaluación inmunohistoquímica del cordón umbilical y placenta.

g) Recomendaciones para el manejo de recién nacidos con infección congénita por virus Zika:

Medición de la circunferencia cefálica occipitofrontal, peso, talla y edad gestacional corregida.

Búsqueda de alteraciones neurológicas, dismorfias, esplenomegalia, hepatomegalia, rash u otras lesiones de piel. Se recomienda dejar evidencia documental con fotos de todo el cuerpo.

Ecografía cerebral transfontanelar, al menos que sea negativo el ultrasonido prenatal del tercer trimestre.

- Potenciales evocados auditivos antes del egreso. Si se detectan alteraciones debe ser evaluado por Audiología.
- Evaluación oftalmológica enfatizando en retina antes del egreso.
- Otras evaluaciones que se requieran de acuerdo a las manifestaciones clínicas. Tratar síntomas y complicaciones de acuerdo a los protocolos.
- Interconsulta con genetista clínico.
- Interconsulta con neuropediatra, para determinar y realizar los estudios imagenológicos cerebrales que se requieran (EEG,TAC,RMN)
- Indicar estudios para descartar infección por citomegalovirus (CMV), herpes simple (HSV), virus de la coriomeningitis linfocítica (CMLV) y rubéola.
- Realizar perfil hematológico y hepático.
- Mantener lactancia materna.

Indicaciones emitidas por Cuba, para prevenir los efectos de la infección por virus Zika sobre la salud materno-infantil. Agosto de 2016.

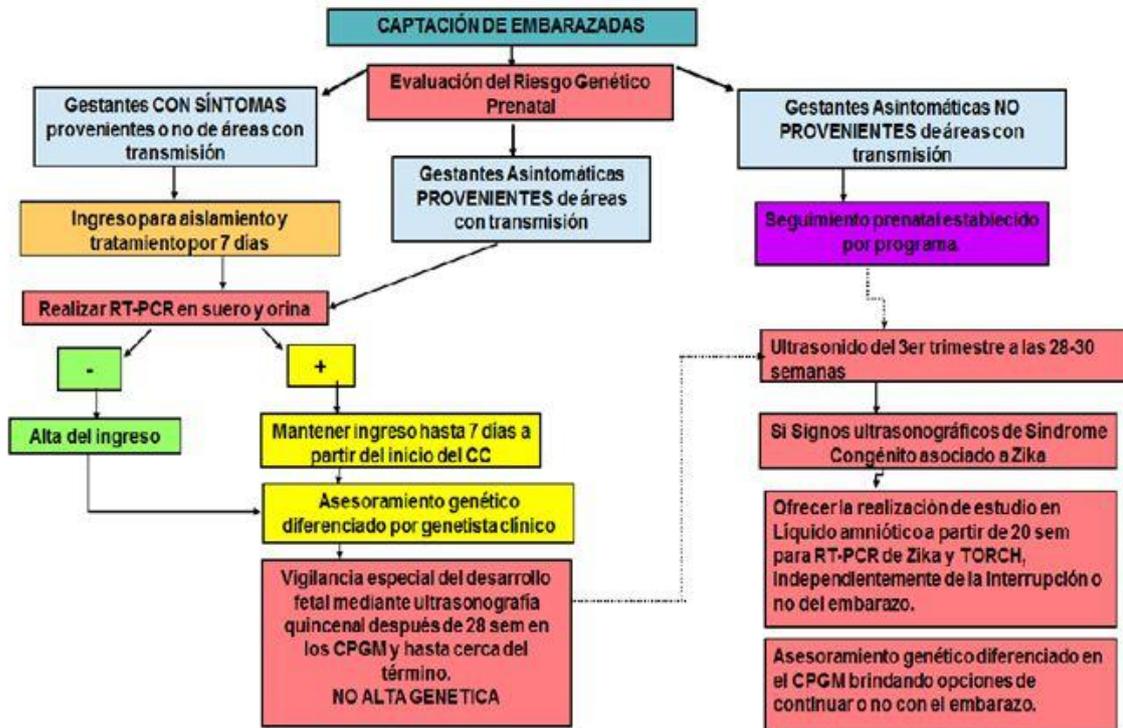
La infección por virus Zika durante el embarazo se asocia al síndrome congénito de infección por Zika. Además de la microcefalia severa inicialmente descrita y de otras alteraciones a nivel del Sistema Nervioso Central que pueden o no estar asociadas a la microcefalia, tales como calcificaciones intracraneales, dilatación ventricular, hipoplasia del vermis cerebeloso, agenesia o hipoplasia de cuerpo calloso; se añaden otros hallazgos en ultrasonido transfontanelar, tomografía computarizada y resonancia magnética en recién nacidos entre 0 y 28 días: atrofia cortical difusa, encefalomalacia, lisencefalia, paquigiria, polimicrogiria y disminución de la sustancia blanca. También se ha reportado la presencia de epilepsia, deficiencias auditivas y visuales y alteraciones a nivel del sistema osteomioarticular. La presencia de Rash en el tercer trimestre, si bien no apunta a la aparición de microcefalia, puede estar asociada a otras alteraciones del sistema nervioso central anteriormente mencionadas.

Desde Febrero del 2016 se emitieron indicaciones para la prevención de los efectos sobre la salud materno-infantil de la infección por Zika en viajeras embarazadas. Ante la sospecha de transmisión autóctona de la infección en un determinado territorio, se cumplirán las siguientes indicaciones:

1. Visitar a todas las embarazadas independientemente de su edad gestacional, en un radio de 300 metros alrededor del caso confirmado, con el objetivo de conocer si han tenido síntomas o contacto con caso positivo a Zika y ofrecer acciones educativas diferenciadas.
2. Si ha tenido síntomas en los últimos cuatro días, remitir para ingreso y aislamiento bajo mosquitero durante 12 días a partir de la fecha del inicio de los síntomas e indicar PCR en sangre. Si el PCR es negativo se procederá al alta.
3. Si refiere haber tenido síntomas en un periodo mayor a cinco días, remisión para ingreso y aislamiento bajo mosquitero durante 12 días a partir de la fecha del inicio de los síntomas e indicar PCR en orina. Si el PCR es negativo se procederá al alta.
4. Si el PCR resulta positivo, y después de ofrecer asesoramiento genético personalizado la pareja decide continuar el embarazo, recibirá seguimiento diferenciado por genética que incluye: realización de amniocentesis para estudio virológico a partir de las 15 semanas de gestación, ultrasonido a las 28 semanas para vigilancia de microcefalia u otras alteraciones craneoencefálicas y seguimiento ultrasonográfico en el Centro Provincial de Genética por personal mejor entrenado. Si se diagnostica microcefalia con tres o más desviaciones estándar, se ofrecerá asesoramiento genético y se aprobará interrupción excepcional del embarazo si la pareja opta por esta variante.

5. Si el PCR resulta positivo, y después de ofrecer asesoramiento genético personalizado la pareja decide terminar voluntariamente el embarazo, se actuará en correspondencia con lo establecido en las "Guías metodológicas para todos los tipos de terminación voluntaria del embarazo", garantizando la toma de muestras para estudio virológico PCR Zika del material abortivo o mortinato.
6. Las gestantes asintomáticas del primer y segundo trimestre, que residan en un radio de 300 metros alrededor del caso confirmado, serán trasladadas hacia una institución de salud fuera del área de transmisión, para vigilancia diaria de síntomas y realizar PCR Zika en orina. Si el PCR es negativo se procederá al alta.
7. Garantizar medidas de protección personal con mosquitero, vigilancia diaria de síntomas y realizar PCR en orina, a las gestantes del tercer trimestre, que permanezcan en el área de transmisión.
8. Pesquisar diariamente las mujeres en edad fértil que residan en un radio de 300 metros alrededor del caso confirmado, en busca de síntomas y para ofrecer acciones educativas diferenciadas sobre la necesidad de protección personal contra la picadura y el control ambiental de la vivienda, destruyendo posibles focos.
9. Si presentan síntomas, remitir para ingreso y aislamiento bajo mosquitero durante 12 días a partir de la fecha del inicio de los síntomas e indicar PCR Zika en sangre y test de embarazo.
10. Si el test de embarazo y PCR a Zika es negativo continuarán aislamiento bajo mosquitero en el hogar junto a otras medidas de protección personal contra la picadura.
11. Si el test de embarazo es positivo y PCR a Zika es positiva, se actuará como se establece en las medidas 5 y 7 en dependencia de la decisión de continuar o no el embarazo.
12. En las gestantes que residen fuera del radio de 300 metros alrededor del caso confirmado o en el resto de las áreas de un municipio donde exista transmisión, se incrementará la vigilancia clínico-epidemiológica y se cumplirá el control prenatal establecido con vigilancia ecográfica detallada.
13. En las mujeres en edad fértil que residen fuera del radio de 300 metros alrededor del caso confirmado o en el resto de las áreas de un municipio, se incrementará la vigilancia clínico-epidemiológica.

**Anexo 2. ALGORITMO DE SEGUIMIENTO EN CUBA PARA GESTANTES.**



**Deysi Licourt Otero:** Médica. Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Profesora Auxiliar. Investigador Agregado. Centro Provincial de Genética Médica. Pinar del Río. Cuba. ***Si usted desea contactar con el autor de la investigación hágalo [aquí](#)***