

## **DEFECTOS CONGÉNITOS CAUSADOS POR EL VIRUS DEL ZIKA EN EL DESARROLLO DEL CEREBRO DURANTE EL EMBARAZO**

### **Autores:**

**Gloriceth Meza Colpa\*, Laura Mestre Saucedo\*, Eduardo Linares Guerra\*, Sandra Narváez Triviño\*, Jhordana Torres Pertuz\***

\*Estudiantes de la facultad de medicina, curso de Embriología II; Universidad Metropolitana; Barranquilla, Atlántico, Colombia.

**Resumen:** Aunque en la mayoría de los casos la infección por el virus del Zika (ZIKV) causa enfermedad febril sin complicaciones, en mujeres embarazadas es una causa reconocida de alteraciones congénitas y muerte fetal. La microcefalia es la característica descrita con mayor frecuencia en el síndrome congénito por este virus, pero este no es el único ya que dependiendo de cómo y en qué momento se adquiriera esta infección en el embarazo puede causar diferentes condiciones de salud en el bebé. Debido a que no hay un factor clínico, bioquímico o radiológico patognomónico de la infección por VZ, el diagnóstico definitivo requiere la confirmación por intermedio del laboratorio por la toma de muestra del plasma en la fase inicial de la enfermedad para realizar la RPC-TR.

**Palabras claves:** Defecto, Anomalías congénitas, Virus del Zika, Factores ambientales, Embarazo, Enfermedad, Neonatos, Daño cerebral, Microcefalia.

**Abstract:** Although Zika virus (ZIKV) infection causes uncomplicated febrile illness in most cases, in pregnant women it is a recognized cause of birth defects and fetal death. Microcephaly is the most frequently described characteristic in congenital syndrome due to this virus, but this is not the only one since, depending on how and when this infection is acquired in pregnancy, it can cause different health conditions in the baby. Because there is no clinical, biochemical, or radiological pathognomonic factor for VZ infection, the definitive diagnosis requires laboratory confirmation by taking a plasma sample in the initial phase of the disease to perform RT-CPR.

**Keywords:** Defect, Congenital anomalies, Zika virus, Environmental factors, Pregnancy, Illness, Neonates, Brain damage, Microcephaly.

## INTRODUCCIÓN

La infección por el virus zika (ZIKV) es una enfermedad causada por un arbovirus del género flavivirus (familia Flaviviridae), muy cercano filogenéticamente a virus como el dengue, fiebre amarilla, encefalitis japonesa, o el virus del Nilo Occidental.

Para que se transmita el ZIKV deben estar presentes simultáneamente: el virus, el vector, el hospedero. También existen otras vías de transmisión menos frecuentes como lo son: la transfusión sanguínea, sexual y perinatal.

Desde su reconocimiento como causa de malformaciones congénitas, se ha verificado la presencia del genoma del ZIKV en muestras de tejidos y sangre en recién nacidos con microcefalia,

Se ha demostrado que la infección prenatal por ZIKV puede ocurrir en cualquier trimestre del embarazo e incluso esta infección puede seguir su curso de forma asintomática en la mayoría de los casos, es por esto que es importante el seguimiento del embarazo y la disponibilidad de las pruebas como RT-PCR o ultrasonidos para permitir la identificación de ZIKV de manera precoz, proceso el cual se documentará a continuación. Posteriormente se abordará como se da el Zika en el embarazo, algunas implicaciones de este virus en el neonato junto con los hallazgos clínicos y como se puede prevenir el contagio del ZIKV, desarrollando al tiempo nuestras habilidades para entender este virus, capacitándonos para así obtener información, juicios propios e ideas para

poder dar soluciones útiles al respecto del tema.

## DESARROLLO

El virus zika, un flavivirus, y se transmite a través de la picadura del mosquito del Genero Aedes.

**Origen:** 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.

**Zika:** Esta es una enfermedad viral que puede causar defectos de nacimiento, como la microcefalia. 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 neuro invasión de los FV es un proceso que involucra múltiples pasos. La infección en humanos se demostró inicialmente en Uganda y Tanzania en 1952, los hallazgos histopatológicos en el SNC de ratones inoculados con el virus se demuestran: degeneración, reblandecimiento, fragilidad cerebral y en medula espinal, cambios inflamatorios mínimo en las meninges y el epéndimo.

Numerosos estudios epidemiológicos, serológicos y entomológicos han confirmado la presencia del virus en países africanos y asiáticos, y recientemente en Oceanía y en el pacífico.

**Transmisión:** Este virus se puede transmitir a través de las relaciones sexuales, también se ha encontrado el virus

en la sangre, la orina, el líquido amniótico, el semen, la saliva y el líquido cefalorraquídeo.

**Síntomas:** La mayoría de las personas infectadas por este virus no presentan síntomas y cuando son sintomáticas presentan: sarpullidos, pápulas rojas y blancas, aparición repentina de fiebre, conjuntivitis no purulenta, dolor de cabeza, dolores musculares, hinchazón y dolor en articulaciones y aumento en el tamaño de los nódulos linfáticos

**Neutralización del VZ:** Se ha demostrado que puede ser inactivado por el permanganato de potasio, el éter y temperatura  $>60^{\circ}$ , pero no es neutralizado con eficacia en etanol de 10%

## **EL ZIKA Y EL EMBARAZO**

No se conoce con certeza hasta el momento actual la incidencia de transmisión perinatal ni de las complicaciones fetales. La información disponible se basa en reporte de casos o comunicaciones personales.

La infección en el adulto es asintomática en el 80% de los casos.

Cuando se observan síntomas estos son leves con una duración menor a una semana. Puede presentarse fiebre baja, acompañada de erupción maculo popular pruriginosa desde el primer a segundo día, mialgias, artralgias, conjuntivitis no purulenta, dolor retro orbitario, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal.

En una revisión de 257 casos de infección probable en embarazadas 151 (59%) eran compatibles con la enfermedad y se confirmó Zika en nueve de ellos, ninguno

necesitó hospitalización. En todos los casos se observó erupción maculopapular. Seis mujeres informaron síntomas en el primer trimestre, en estos hubo dos abortos espontáneos identificándose el virus en el material fetal.

Hubo dos interrupciones voluntarias del embarazo; en una de ellas la resonancia magnética nuclear demostró atrofia cerebral y se aisló virus Zika en líquido amniótico obtenido por amniocentesis. En una finalizó el embarazo, obteniéndose un recién nacido con microcefalia.

Los tres casos con síntomas en el segundo trimestre finalizaron el embarazo con recién nacidos vivos sanos.

Hasta marzo de 2016 en 162 casos asintomáticos no se reportó transmisión fetal.

El virus se Zika se transmite a las personas principalmente a través de la picadura de mosquitos infectados; la transmisión de estas infecciones de la madre al hijo puede ocurrir:

- Durante el embarazo, principalmente por vía transplacentaria y menos por vía ascendente, lo que ocasiona infecciones congénitas en el niño.
- Durante el parto, a través del contacto con secreciones infectadas en el canal del parto, lo que provoca infecciones prenatales.
- Después del parto, a través de la lactancia materna o contacto con secreciones maternas, pueden acarrear infecciones posnatales. Estas tres vías de transmisión contribuyen la llamada transmisión vertical de infecciones.

La activación del sistema inmune materno (MIA, maternal immuneactivation) por

infecciones, factores tóxicos y ambientales pueden afectar la gestación e incrementar el riesgo a desarrollar problemas fetales.

## PREVALENCIA DEL VIRUS DEL ZIKA EN GESTANTES EN COLOMBIA

En Colombia, desde el inicio del brote hasta la SE 15 de 2016 se identificaron 12.802 mujeres embarazadas con sospecha o confirmación de infección por el virus del Zika. Del total, en 1.703 se confirmó la infección por el virus del Zika a través de pruebas de laboratorio; los 11.099 restantes habían presentado síntomas del virus Zika sin confirmación de laboratorio.

| Países que notificaron síndrome congénito asociado con la infección por el virus del Zika | Número de casos confirmados a la fecha |
|---|--|
| Brasil  | 1.198                                  |
| Colombia  | 7                                      |
| Martinica <sup>2</sup>  | 3                                      |
| Panamá <sup>3</sup>   | 4                                      |
| Estados Unidos <sup>4</sup>   | 2                                      |

**Figura 1. Países y territorios de las Américas que notificaron casos de síndrome congénito asociado con la infección por el virus del Zika en mujeres embarazadas (Proyecciones oficiales de la OMS)**

## IMPLICACIONES DEL ZIKA EN EL EMBRIÓN

Una de las principales implicaciones que tiene el virus del Zika en los embriones y posteriormente neonatos es la microcefalia, la cual se caracteriza por las clásicas cabezas pequeñas y deformadas y un cerebro de tamaño menor al usual, presentando daños neurológicos, cuadros convulsivos y deterioro en el desarrollo intelectual. El virus del Zika, ha sido

comparado con diversos virus que también se transmiten verticalmente al bebé (como lo son el citomegalovirus y el virus de la rubeola) y se cree que esto puede ser la clave para el descubrimiento de cómo infecta al bebé, por qué lo hace y como evitarlo. Según las comparaciones, este parece causar mucho más daño en el tejido nervioso que el resto, los cerebros de los neonatos con microcefalia afectados por la transmisión vertical de este arbovirus, presentan una superficie inusualmente blanda, que es una condición patológica no observada en el de la rubeola y el citomegalovirus.

Aunque la microcefalia ya se explica como resultado de la depleción de la población de la glía radial y CMN (células madres neurales), que puede ser causada por la muerte de estas o diferenciación prematura, Por otro lado, la pregunta de cómo llega el virus al sistema nervioso central (SNC) aún es algo debatida y se formula que luego de que el VZ traspasa la barrera fetal, este llega al cerebro mediante la diseminación hematógica o por el LCR (líquido cefalorraquídeo) invadiendo primero la glía radial por presencia de los receptores AXL, provocando la que ya



hemos establecido como principal implicación en el embrión (microcefalia grave).

La microcefalia naturalmente es asociada con lesiones oculares como: pigmentación focal moteada y atrofia corio-retinal, y todas estas pueden ser explicadas con la expresión del receptor AXL en las células que tienen una firma genética de CM como lo son las de la zona marginal ciliar adyacente a la retina neural.

Una de las hipótesis de los científicos es que el VZ podría ser causante de microcefalia sin si quiera llegar a infectar al feto directamente y toman como referencia el hecho de que cuando las ratas hembra son infectadas experimentalmente con el virus HERPES (virus que no es capaz de cruzar la placenta) las crías tienden a nacer con deformidades a nivel cerebral. En el caso Herpes, la respuesta inmune de la madre para combatirlo puede causar el daño cerebral y al tejido nervioso de los embriones. Entonces, los científicos han formulado la hipótesis en la que dicen precisamente que esto mismo ocurre con el virus del zika, por lo que se han iniciado diversas investigaciones infectando experimentalmente a hembras simio.

## **HALLAZGOS CLINICOS DEL ZIKA**

Con el seguimiento de los casos, se descubrió que la infección por el VZ no está solamente asociada a la microcefalia, encontramos que también está relacionada a anomalías cerebrales muy graves y a compromiso fuera del SNC, convirtiéndose en el llamado síndrome de Zika congénito. El síndrome congénito por el virus del Zika es un grupo de cinco

condiciones de salud que están presentes cuando el bebé nace y se asocian con la infección del Zika durante el embarazo. Si la infección ocurre entre el primer y el final del segundo trimestre, puede que desencadene alteraciones en el proceso de formación fetal; sin embargo, el período más crítico para la presencia de microcefalia, es el primer trimestre. Si la infección por el VZ ocurre en los estadios finales del embarazo, puede tener una presentación diferente como retardo mental, sordera neurosensorial y/o lesiones oftalmológicas, incluso enfermedades fetales o desenlaces fatales en la mujer embarazada. Durante el período gestacional la ultrasonografía entre la semana 14-20 puede no mostrar anomalías y solamente hacia la semana 29 puede ser evidenciada la microcefalia. Perinatal y postnatal De las posibles rutas de transmisión perinatal, se ha demostrado que el VZ ha presentado transmisión durante el parto: Adicionalmente, ha sido encontrado en la lactancia materna mediante RPC-TR; sin embargo, no se han encontrado partículas en fase replicativa, se sugiere la vigilancia estrecha de esta probable vía.

## **DIAGNÓSTICO**

Si la gestante tiene antecedente de viaje a área endémica o epidémica o contacto sexual con persona que viajó a un área endémica o epidémica o gestante que reside en área endémica o epidémica y que presenta dos o más síntomas compatibles con infección por Zika durante o dentro de las 2 semanas siguientes se le solicitará:

PCR para virus de dengue, Chikunguña y Zika.



Serología IgM y test de anticuerpos neutralizantes para Zika y dengue luego de los 14 días si la PCR fue negativa.

Si la gestante se encuentra asintomática se le ofrecerá la realización de serología IgM para Zika entre las 2 y 12 semanas luego del viaje, teniendo en cuenta que puede haber falsos positivos por reacciones cruzadas con otros virus especialmente con el dengue.

En ambos casos se realizará seguimiento con ecografías seriadas valorando la circunferencia craneana.

La infección fetal se puede comprobar al realizar PCR en líquido amniótico, pero se desconoce aún la sensibilidad y especificidad.

## **PREVENCIÓN**

Debido a que no existe vacuna contra este virus hasta el momento se ha planteado que la infección por ZIKV durante el embarazo debe diagnosticarse oportunamente, tanto en zonas endémicas como en zonas no endémicas, debido a la alta posibilidad de infección en mujeres embarazadas que se desplazan a las mismas, aunque sea de manera transitoria durante la gestación. De esta manera será posible ofrecer una atención integral a los pacientes, debido al alto riesgo de complicaciones que se pueden presentar. Aunque no todas las gestantes con ZIKV presentarán el síndrome congénito por Zika, se debe llevar un control prenatal mucho más estricto en las áreas endémicas. Este control deberá incluir la disponibilidad de pruebas confirmatorias, el fortalecimiento de la infraestructura de atención y una estrecha comunicación

entre las áreas clínicas con el programa de control de vectores y la disminución de los riesgos de infección, para reducir la probabilidad de la picadura del mosquito transmisor del ZIKV en las poblaciones altamente vulnerables.

## **CONCLUSION**

El virus del Zika generalmente es asintomático o presenta síntomas leves, sin embargo, esto no ha impedido que se generen microcefalias o malformaciones neurológicas en niños recién nacidos debido a las mujeres que fueron contagiadas durante su embarazo. Por ende, los bebés recién nacidos con esta condición son susceptibles a sufrir grandes daños en su desarrollo como lo es el retraso en el habla, retraso mental, problemas de equilibrio, desfiguración facial, razón por la cual cuando una mujer en embarazo presenta el virus, se le realiza un examen con ultrasonido con el fin de detectar si el feto presenta una cabeza anormalmente pequeña.

Además, es importante tener en consideración especial el tema de prevención del virus en mujeres embarazadas, teniendo en cuenta las recomendaciones después de haberse realizado los exámenes correspondientes y verificando el diagnóstico. Por eso es de suma importancia tener en cuenta el desarrollo de la enfermedad en las diferentes personas ya que es un importante riesgo para la salud de manera global.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. MIGUEL LUGONES BOTELL, M. R. (2016). RECUPERADO EL 22 DE AGOSTO DE 2020, DE SCIELO:



<http://scielo.sld.cu/pdf/gin/v42n3/gin15316.pdf>

2. TRICAS, D. J. (2015). *EFFECTOS DEL VIRUS DEL ZIKA SOBRE LOS EMBRIONES Y FETOS*. ZARAGOZA . OBTENIDO DE <https://sites.google.com/a/info-farmacia.com/info-farmacia/actualidad/desarrollo-y-conciencia-social/investigacion-de-los-efectos-del-virus-zika>
3. WILFRIDO CORONELL-RODRÍGUEZ, C. A.-A.-F.-R.-S.-G.-D. (DICIEMBRE DE 2016). (I. A. DÍA, ED.) OBTENIDO DE SCIELO: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v33n6/art09.pdf>
4. LICOURT OTERO, D. (2018). VIRUS ZIKA: UNA ALERTA PARA LA PREVENCIÓN. *CIENCIAS MEDICAS DEL PINAR DEL RIOS*, 22. RETRIEVED FROM <http://scielo.sld.cu/pdf/rpr/v22n3/rpr23318.pdf>
5. SALUD, O. M. (2016). ZIKA - ACTUALIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA. *ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD*, 9. OBTENIDO DE <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2016/2016-apr-28-cha-actualizacion-epi-virus-zika.pdf>