



Trabajo Fin de Grado

Grado en medicina

Abordaje de la gestante infectada por el virus Zika: revisión bibliográfica

Autor: CRISTINA GARCÍA FERNÁNDEZ

Director/a: Dra. NEREA MARÍN LACARTA

Leioa, 1 de Abril de 2017

ÍNDICE

1. Resumen.....	III
2. Introducción.....	1
2.1. Epidemiología y cifras del virus.....	1
2.2. Genoma del virus.....	3
2.3. Ciclo Viral.....	3
2.4. Mecanismo de transmisión.....	5
2.5. Patogénesis del virus.....	7
2.6. Manifestaciones clínicas y complicaciones en la población Adulta.....	7
2.7. Diagnóstico del virus Zika.....	8
2.7.1. Diagnóstico clínico.....	8
2.7.2. Diagnóstico de laboratorio.....	9
2.7.2.1. Diagnóstico mediante PCR.....	9
2.7.2.2. Diagnóstico mediante serología.....	9
2.8. Tratamiento.....	10
2.9. Prevención.....	10
3. Objetivos.....	11
4. Metodología.....	11
5. Resultados.....	12
5.1. Efectos producidos por el virus Zika en el embarazo.....	13
5.1.2. Invasión del trofoblasto por el Virus Zika.....	13
5.1.2. Invasión del trofoblasto por el Virus Zika.....	14
5.1.3. Mecanismos moleculares de invasión del virus Zika en las células neuronales fetales por el virus Zika.....	15

5.1.4. Síndrome Zika congénito.....	16
5.1.4.1. Microcefali.....	17
5.1.4.2. Otras alteraciones fetales.....	18
5.2. Intervenciones para establecer el diagnóstico de infección por virus Zika en el embarazo	19
5.2.1. Mujeres embarazadas sintomáticas.....	19
5.2.2. Mujeres embarazadas asintomáticas.....	22
5.3. Intervenciones en las gestantes con diagnóstico confirmado de infección por virus Zika.....	23
6. Discusión.....	25
7. Referencias bibliográficas.....	28
8. Anexos	

1. RESUMEN

El virus del Zika es un virus ADN monocatenario perteneciente a la familia de los *Flavivirus*, aislado en el ser humano por primera vez en el año 1954. El principal mecanismo de transmisión se produce mediante la picadura de los mosquitos *Aedes Aegypti* y *Albopictus*, en los países o regiones tropicales, aunque hay otras formas de transmisión posibles como son la vía sexual y la perinatal.

La sintomatología solo se manifiesta en el 25 % de los infectados, y en general es de carácter leve y autolimitado; sin embargo, durante la gestación, la infección por Zika cobra especial relevancia, ya que a raíz de los últimos brotes surgidos en Brasil en 2016, se han detectado graves malformaciones en los recién nacidos.

Las malformaciones fetales producidas por el Zika son numerosas y se engloban dentro del término Síndrome Fetal Congénito, donde la microcefalia constituye el extremo más grave y visible de este síndrome, pero al que también se asocian alteraciones de la visión, audición y desarrollo fetal. Los mecanismos por los cuales el zika produce infección durante el embarazo no son bien conocidos, pero parece ser que el trofoblasto y sus receptores juegan un papel fundamental en la infección fetal.

Si bien, en la actualidad no existe ningún tratamiento antiviral ni vacuna que pueda evitar la infección, se considera necesario, conocer cuáles son las recomendaciones a seguir en las gestantes que hayan viajado a un área con transmisión activa del virus, o que hayan estado en contacto con el mismo. Por tanto, los objetivos principales de esta revisión es conocer cuáles son los efectos producidos por el virus en el las gestantes y cuál es el abordaje que sugiere la evidencia en el caso de infección confirmada por Zika durante la gestación. Tras los resultados obtenidos, se llega a la conclusión de que la asociación entre el Zika y las graves malformaciones encontradas en fetos de gestantes infectadas, cada vez cobra más fuerza. Por lo que, es fundamental el correcto diagnóstico de infección en la gestante, basado en la realización de una RT-PCR y serología. En el caso de infección activa, la evidencia recomienda la realización de ecografías y neurosonografías seriadas cada 2-3 semanas durante el embarazo, puesto que el riesgo de malformaciones, abortos y muerte intrauterina se mantiene durante toda la gestación.

2. INTRODUCCIÓN

En el mundo actual, globalizado, las enfermedades no son circunscritas a una zona del mundo concreta, cualquier infección que surja en una parte del globo terráqueo puede extenderse rápidamente a otras partes muy distantes entre sí.

En la actualidad nos encontramos ante una nueva infección emergente, la infección por virus Zika (ZIKV) con capacidad de afectación mundial, cuya incidencia y prevalencia están produciendo importantes problemas de salud pública.

Dada la gran expansión del virus y a las notificaciones de numerosos casos de microcefalia, Síndrome de Guillian Barré y otras alteraciones neurológicas, que han afectado a adultos y población pediátrica, distintos organismos internacionales declararon una alerta epidemiológica desde el invierno del 2015, que posteriormente se elevó a la categoría de Emergencia (WHO,2016;OPS,2015). A pesar de los graves efectos causados por la infección, existe un conocimiento limitado sobre los mecanismos patogénicos implicados, y las consecuencias de la infección en el ser humano que requieren del desarrollo de nuevos estudios y modelos de investigación.

2.1. EPIDEMIOLOGÍA Y CIFRAS DEL VIRUS

El virus del zika pertenece a la familia *Flaviviridae*, género *Flavivirus*, cuyo principal mecanismo de transmisión se da mediante mosquitos vectores del género *Aedes*. El Zika está estrechamente relacionado con otros virus de la familia *Flaviviridae*, como son el virus del Dengue, Fiebre Amarilla, Encefalitis Japonesa y el virus del Nilo Occidental (Acosta, 2016). Fue identificado por primera vez en 1947, en monos macacos febriles, en los bosques de Uganda, África del Este, mientras se llevaban a cabo acciones para el control de la fiebre Amarilla en monos Rhesus (Fauci et al., 2016).

Posteriormente fue identificado en mosquitos *Aedes Africanus* en el año 1948, aunque no es hasta el año 1954 cuando se detectó en humanos en la República de Tanzania, y en el año 1968 se consigue aislar el virus en muestras humanas en la región de Nigeria (Passi et al., 2017).

Hasta el año 2000 el virus estuvo largo tiempo confinado en África y Asia, pero no es hasta el año 2007 cuando se produce el mayor brote de ZIKV que se registra hasta ese momento, localizándose en las Islas Yap de Micronesia perteneciente a los estados federados de Micronesia, en la Polinesia francesa, en el océano pacífico (Pacheco- Romero , 2016).

Este brote se prolongó durante 13 semanas entre abril y julio de ese mismo año y afectó al 73% de la población de los 6892 residentes mayores de tres años. Durante dicho brote, fueron reportados 185 casos sospechosos de Zika, de los que un 23% fueron confirmados mediante pruebas de laboratorio, y otro 59% fueron considerados probables. El estudio de la secuencia viral sugirió que el virus introducido en Yap provenía del sudeste asiático, de países como Camboya, Tailandia, Indonesia o Malasia (Sakkas et al., 2016).

El virus fue detectado por primera vez en las Américas, concretamente en la Región de Chile en el año 2014, confirmándose el primer caso en la Isla de Pascua, aunque indicios anteriores sugieren que el año 2013 ocurrió un nuevo brote en la Polinesia Francesa, afectando a más de 32,000 personas (Brito, 2016).

Desde este momento, esta infección se ha extendido a otras regiones de África, Latino América, Asia y el Pacífico. Hay diferentes linajes del ZIKV pero fundamentalmente son dos, africano y asiático; las cepas de este último han provocado los brotes en el Pacífico y las Américas (Sakkas et al., 2016b).

En marzo del año 2015 varios pacientes del noroeste de Brasil, desarrollaron sintomatología sugestiva de ZIKV y en noviembre del correspondiente año fueron reportados 3 casos de muerte atribuidos al virus, incluyendo un recién nacido con microcefalia. Según las conclusiones éste brote se atribuyó a la celebración de un evento deportivo en Rio de Janeiro, en el que participaron deportistas de la Polinesia Francesa, Nueva Calcedonia, las Islas de Cook y de Asia. Así, desde Enero del año 2007 hasta la actualidad se ha detectado su transmisión en 55 países, por lo que ha provocado en cifras generales 130.000 casos (Rodríguez-Morales et al., 2016).

En el contexto español y según las cifras aportadas por el ministerio de sanidad en el año correspondiente a 2016, se han confirmado más de 307 casos de infección por el virus, la mayoría detectados en Cataluña, Madrid y Andalucía; de los cuales ,43

fueron mujeres embarazadas, detectándose Zika congénito en tres de ellas; todos los afectados han sido personas procedentes o que habían visitado países endémicos, salvo dos casos autóctonos de transmisión por vía sexual. (Ministerio de sanidad, 2016).

2.2. GENOMA DEL VIRUS ZIKA

El virus del Zika es un virus constituido por una única cadena de Ácido Ribonucleico (ARN) en sentido positivo con 10.794 Kb. El genoma se traduce en un polipéptido grande de 3149 aminoácidos (aa) que posteriormente sufre una fragmentación, dando lugar a tres proteínas estructurares, la cápside (proteína C) de 105 aa, precursor de membranas (prM/M) de 187 aa, envuelta (E) de 505 aa y siete proteínas no estructurales NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B y NS5.

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 (Li et al., 2017).

Cabe destacar de entre todas las proteínas que componen el virus, la proteína E. Es considerada la principal proteína implicada en diversos puntos del ciclo viral, en la unión a la célula del huésped y la fusión de membranas; estas funciones la convierten en una de las primeras proteínas seleccionadas para el desarrollo de una vacuna frente al ZIKV. Además la reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa reversa (RPC-TR) utilizan cebadores dirigidos a la proteína E o NS5 y es la herramienta útil en el diagnóstico (Li et al., 2017 b).

2.3. CICLO VIRAL DEL ZIKA

Para lograr la unión del virus con la célula huésped, es fundamental el papel de la proteína E, que como ya se ha señalado, es la encargada de producir la unión de la envuelta viral con la célula hospedadora. Posteriormente el virus a través de un mecanismo de endocitosis, se introduce en la célula huésped y se fusiona la membrana del virus a los endosomas de la célula infectada, liberándose el ARN al citoplasma (Duan et al., 2017).

Pasado este proceso, ya una vez en el citoplasma, el ARN se traduce en los ribosomas localizados en la superficie del retículo endoplásmico. Se obtiene una poliproteína que es cortada en varias proteínas estructurales y no estructurales. (Duan et al., 2017b).

Asimismo, se produce una replicación del ARN viral, obteniéndose un ARN de doble cadena (dsARN), que se transcribe, dando lugar, de nuevo a ARN de cadena simple. El último paso, es el ensamblaje viral en el retículo endoplasmático de la célula huésped, los viriones esféricos de unos 40 nm de diámetro adquieren su envoltura de la célula huésped a la que se ensamblan las proteínas virales para formar su envoltura externa, obteniéndose un virión maduro que sale de la célula por exocitosis, preparado para infectar a nuevas células (**Figura 1**) (Pierson et al., 2016) .

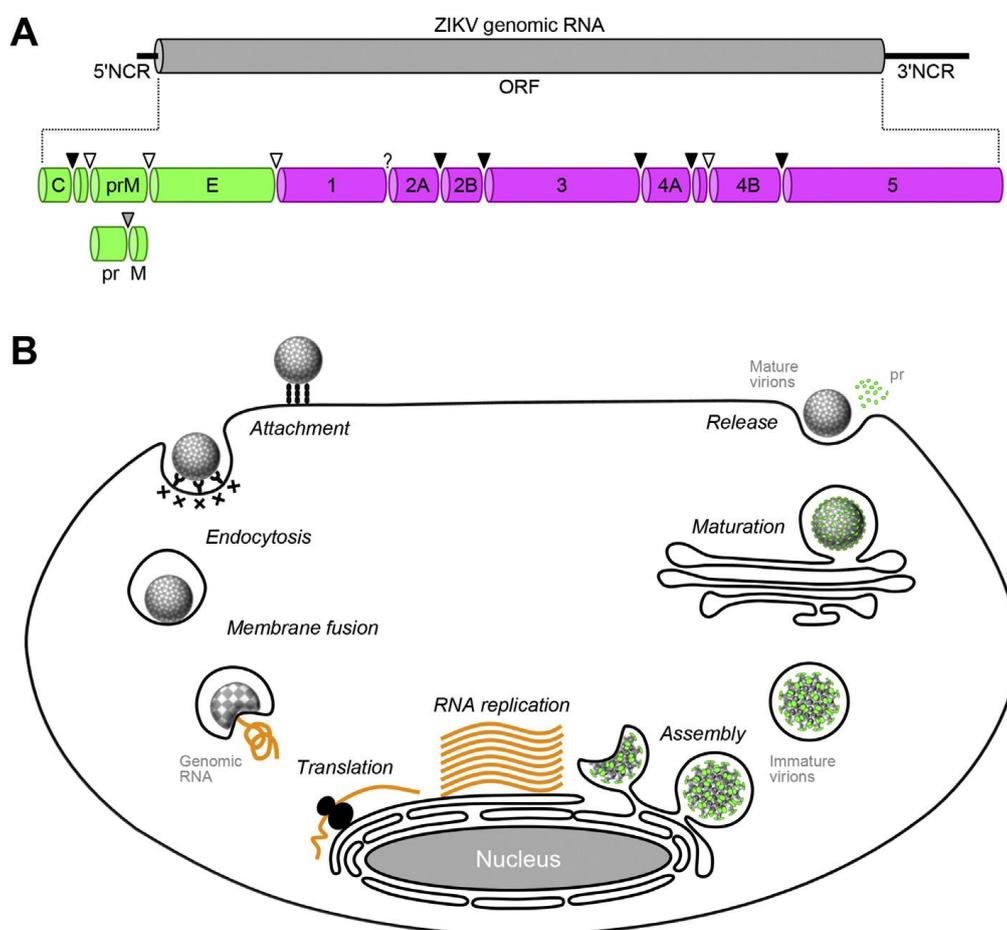


Figura1:

A: estructura molecular del ZIKV, en verde proteínas estructurales, en morado proteínas no estructurales.

B: principales procesos del ciclo celular.

2.4. MECANISMO DE TRANSMISIÓN DEL VIRUS ZIKA

La transmisión del virus al ser humano ocurre a través de la picadura de mosquitos del género *Aedes*, siendo los dos principales mosquitos hembra responsables de su transmisión el *Ae. Aegypti* y *Ae. Arbopictus*. Sin embargo, es bien conocido que otros mosquitos del género *Aedes* son capaces de transmitir la infección como, *Aedes furcifer*, *Aedes africanus*, *Aedes apicoargenteus*, *Aedes luteocephalus*, *Aedes vittatus*, y *Aedes ensiléis*, este último especialmente presente en la polinesia francesa (Pacheco et al., 2016).

El ciclo de transmisión del virus se produce cuando una hembra de *Ae. Arbopictus* o *Ae. Aegypti* succiona sangre de un reservorio o individuo infectado, adquiriendo el virus. Dentro del mosquito el virus se replica y disemina en el intestino, para posteriormente migrar hacia las glándulas salivares. Además, el mosquito hembra durante su fase adulta necesita alimentarse de sangre y completar su ciclo reproductor, haciendo así posible la inyección del virus al ser humano. (Long et al., 2016).

Es importante resaltar ciertas características que comparten ambos mosquitos del género *Aedes* (*Arbopictus* y *Aegypti*) que permiten entender la actual situación de epidemia, emergencia y el logro de un adecuado control vectorial que impida la expansión del vector.

Los estudios han mostrado (Méndez- Ríos et al., 2016) que la distribución expansiva del mosquito a nivel mundial, contribuye al desarrollo de una gran tolerancia a la desecación de los huevos y una enorme adaptación a medios acuáticos, especialmente en agua estancada. Tiene capacidad para alimentarse durante todo el día por lo que las mosquiteras son poco efectivas, y se caracteriza por una gran capacidad vectorial y por picar de forma imperceptible, a muchos seres humanos en una sola comida; por lo que todas estas peculiaridades contribuyen a que la principal vía de transmisión sea mediante su picadura (**Figura 2**).

Otro mecanismo importante para la transmisión del ZIKV es la vía sexual, dicho mecanismo fue sugerido a partir de la confirmación del virus en el semen de un

paciente infectado en el brote viral que surgió en año 2013 en la polinesia francesa e igualmente mediante transfusiones sanguíneas (Barjas-Castro et al., 2016).

Por último, no podemos olvidar que la transmisión vertical que acontece durante la gestación y el propio parto es uno de los mecanismos que da lugar a mayores secuelas y complicaciones, las cuales se abordaran con mayor detalle a lo largo de este trabajo.

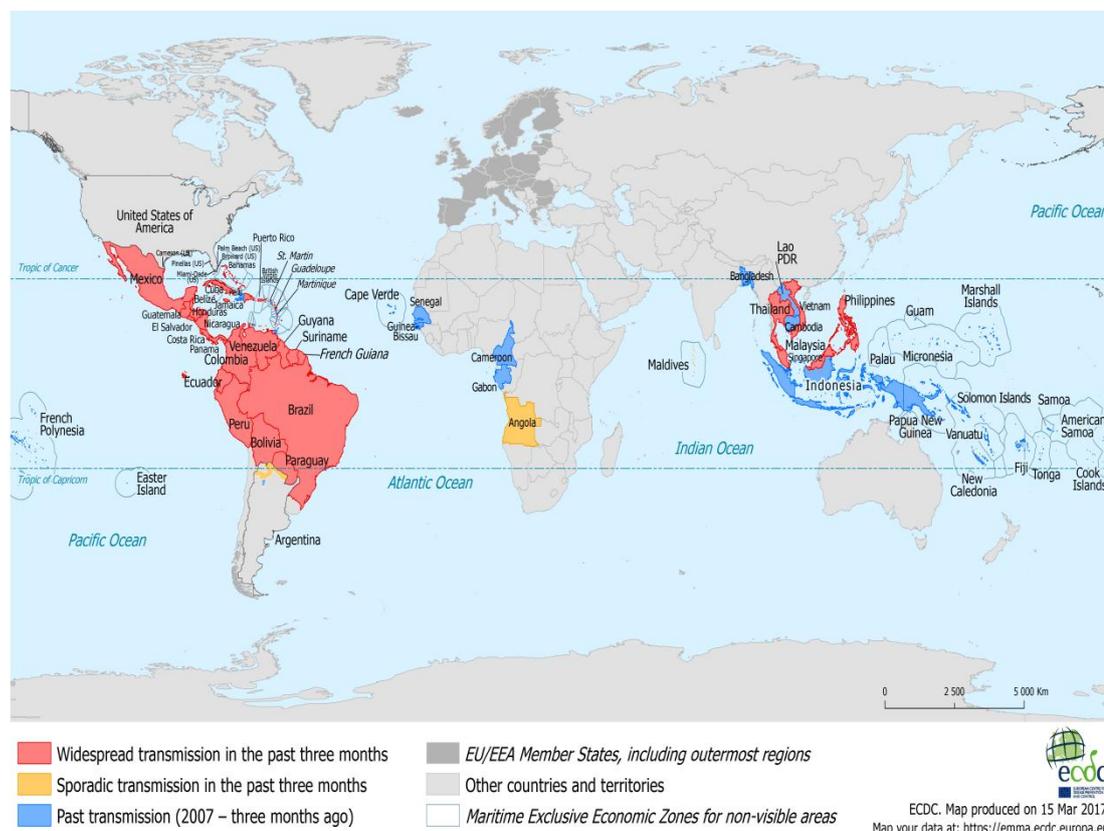


Figura 2: Países y territorios que han reportado transmisión autóctona de ZIKV mediante mosquitos en los últimos 3 meses (de enero a marzo de 2017).

En rojo "transmisión generalizada" indica una de las tres posibles situaciones: (1) más de 10 casos ZIKV transmitidos localmente reportados en un solo área, (2) al menos dos áreas separadas que reportan casos ZIKV transmitidos localmente, (3) transmisión de ZIKV en curso en un área en más de 3 meses.

En naranja "transmisión esporádica" indica que no hay más de 10 casos ZIKV transmitidos localmente reportados en un sola área en los últimos 3 meses.

En azul "transmisión pasada": indica que la transmisión local de ZIKV se ha informado desde 2007, pero no en los últimos 3 meses.

Fuente: Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades, estado actual de la transmisión de ZIKV en el mundo a 15 de marzo de 2017

2.5. PATOGÉNESIS DEL VIRUS ZIKA

En la actualidad la patogénesis del virus no está totalmente determinada, de tal manera, que parte de la información que se ha obtenido a este respecto ha sido extrapolada de lo que se conoce de otros flavivirus mucho más estudiados (Barzón et al., 2016).

Tras la picadura del mosquito hembra del género *Aedes* se inocula el virus presente en las glándulas salivares del mosquito al huésped, siendo la piel el primer lugar de replicación viral, de tal forma que los fibroblastos dérmicos, queratinocitos epidérmico y células dendríticas permiten la infección y replicación viral. A continuación, desde la piel el virus se traslada a los ganglios linfáticos donde se propaga dando lugar a una importante viremia y diseminación hematogena a tejidos periféricos (Núñez et al., 2016).

Actualmente se han determinado pocas células por las que el Zika haya mostrado especial tropismo, aparte de las mencionadas anteriormente, pero si se ha visto que infecta a neuronas y células de la glía. Sin embargo, la infección en tejido nervioso es mucho más exitosa en células poco diferenciadas, que en neuronas maduras o astrocitos. Una de las características del virus es su tropismo testicular y la excreción del virus en el semen, incluso meses después de la ausencia de virus en sangre, siendo aún desconocido los mecanismos de infección y el reservorio celular en los testículos (Oduyebo, 2016).

2.6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y COMPLICACIONES EN LA POBLACIÓN ADULTA

Tras haberse producido la picadura del mosquito vector, el virus tiene un periodo de incubación de entre 1-12 días, con un promedio entre 3-7 días, aunque un estudio publicado en el *New England Journal Medical* en el año 2016, ha concluido que tan solo una de cada cuatro personas infectadas presentan síntomas (Mlakar et al., 2016)

Inicialmente los síntomas son muy similares a los de un síndrome gripal, es decir, cursa con febrícula o fiebre por debajo de los 38.5°C, artralgia, mialgia, anorexia, exantema máculo-papular leve que se extiende desde la cara hasta las extremidades inferiores y conjuntivitis no purulenta; con menor frecuencia produce dolor

retroorbital, cefalea, edema, náuseas, vómitos, hematospermia, dificultades auditivas, trombocitopenia y hemorragia subcutánea. Los síntomas generalmente aparecen junto con la viremia y desaparecen espontáneamente dentro de una semana, pero la artralgia puede persistir hasta un mes (Song et al 2017).

Aunque si bien el virus cursa de forma general con sintomatología leve, no está exento de producir importantes complicaciones y secuelas, especialmente aquellas que producen afectaciones neurológicas y/o autoinmunes, como son el síndrome Gillén-Barré, la púrpura trombocitopénica autoinmune, la meningoencefalitis, o la microcefalia, esta última considerada poco frecuente hasta finales del año 2015, en que él se detectaron numerosos casos en mujeres embarazadas (Caylà et al., 2016).

2.7. DIAGNÓSTICO DEL VIRUS ZIKA

2.7.1. Diagnóstico clínico

Como ya se ha señalado anteriormente, la infección producida por el virus solo cursa de forma sintomática en el 20-25 % de los casos, por lo que el diagnóstico clínico es muy limitado pudiendo infravalorarse las cifras de infectados por el virus.

Desde la organización mundial de la salud se ha conseguido llegar a un consenso que permita realizar un diagnóstico de los pacientes con sospecha de primoinfección por el virus Zika (Maguiña,2016), y para ello ha definido que un paciente con sospecha del virus es aquel que presenta un cuadro exantemático y/o elevación de la temperatura corporal axilar de mayor de 37.2 °C, y uno o más de los siguientes síntomas, no explicables por otras condiciones; como pueden ser artralgias o mialgia, conjuntivitis no purulenta o hiperemia conjuntival, cefalea o malestar general, y haber viajado o permanecido al menos 15 días en una región con transmisión autóctona del virus.

De toda la sintomatología descrita la más constante es el exantema manifestándose en la primera fase de la infección, aunque no es un signo único de Zika ya que puede confundirse con el producido por el Dengue, lo que hace más complicado su diagnóstico, sin embargo, el cuadro exantemático y la hiperemia conjuntival suelen ser más acentuados en este último. Asimismo, los pacientes con Zika desarrollan un

cuadro agudo más leve y de menor duración que los infectados por Dengue (Zoghbi et al., 2016)

Es importante mencionar, que para realizar el diagnóstico diferencial deben tenerse en cuenta infecciones como leptospirosis, malaria, rickettsia, Estreptococos del grupo A, Rubeola, Sarampión, Parvovirus, Enterovirus, Adenovirus y Alfavirus, dado que los síntomas son muy similares a los del Zika. Sin embargo, es posible orientar las sospechas diagnósticas en función de la sintomatología y sobretodo en base a la historia de visitas a áreas endémicas, pero el diagnóstico definitivo se basa en la realización de PCR/RT-PCR (Real Time Polymerase Chain Reaction) y serología.

2.7.2. Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico del virus se lleva a cabo mediante dos tipos de técnicas, una PCR del virus en sangre u orina y la determinación de una serología.

2.7.2.1. Diagnóstico mediante PCR

El diagnóstico específico de la infección se realiza a través de la detección del RNA del virus en sangre, mediante una RT-PCR durante los primeros 5-7 días de la enfermedad. Diferentes estudios inciden en que la técnica RT-PCR es la mejor determinación debido a su gran especificidad (Méndez-Rios et al., 2016b) aunque no está exenta de inconvenientes, ya que el periodo de viremia es muy corto y los síntomas iniciales de la enfermedad pueden pasar desapercibidos. Sin embargo, otros autores sugieren que una determinación plasmática del RNA en gestantes es posible entre las 4-10 semanas después del inicio clínico de la infección (Meaney-Delman et al., 2016).

2.7.2.2. Diagnóstico mediante serología

El diagnóstico serológico del virus se basa en la determinación de Ig M específicas contra el ZIKV mediante la técnica de ELISA, mientras que la determinación de anticuerpos neutralizantes de tipo Ig G se lleva a cabo mediante la técnica o test de neutralización por reducción de placas (PRNT). Se utilizan muestras de sangre separadas entre una o dos semanas para demostrar la seroconversión, para ello es necesario un incremento de hasta cuatro veces el título de anticuerpos. Sin embargo,

este diagnóstico tiene un enorme inconveniente porque el virus presenta reacciones cruzadas contra con otros flavivirus como Dengue, Fiebre del Nilo occidental, Chiquinguya, entre otros flavivirus , o inmunizaciones previas contra dichos virus, lo que dificulta el diagnóstico específico (Brito, 2016).

Es importante tener en cuenta que las reacciones cruzadas son más probables en infecciones secundarias que en las primarias. Por tal razón, títulos Ig M contra ZIKV mayores o iguales a 4 veces los títulos neutralizantes del virus del Dengue constituyen evidencia de infección por el virus Zika, por lo que valores inferiores a este límite son considerados inconclusos (Kuehnert et al., 2016).

2.8. TRATAMIENTO

No existe un tratamiento antiviral específico contra el virus del Zika, por lo que el tratamiento es meramente sintomático y paliativo. Entre las medidas recomendadas se encuentra realizar reposo, una correcta hidratación y empleo de analgésicos y antitérmicos. Ante la dificultad de diferenciar clínicamente la infección por virus Zika de la del Dengue, se recomienda no utilizar ácido acetilsalicílico ni antiinflamatorios no esteroideos para evitar el riesgo de hemorragia. En esta misma línea es preciso indicar que tampoco existe ningún tratamiento antiviral efectivo para tratar a las pacientes gestantes que adquieren la infección (Carod-Artal et al., 2016).

2.9. PREVENCIÓN

En la actualidad no existe ninguna vacuna disponible para prevenir la infección por el virus del Zika, por lo que se considera fundamental evitar la propagación del virus mediante el control del vector transmisor. Una de las principales medidas preventivas a nivel de salud pública, consiste en la reducción y erradicación de las poblaciones del mosquito *Aedes*, principalmente en áreas urbanas donde se cría activamente en aguas estancadas (Sánchez-González et al 2016).

Asimismo, es recomendable medidas de protección personal para evitar la picadura, como son el uso de ropa de manga larga y pantalones de color claro que cubra la mayor parte del cuerpo; también se recomienda utilizar un insecticida como la Permetrina para las prendas de vestir y el calzado (Acuña, 2016) ; mientras que para

el uso tópico se puede emplear repelentes tipo N, N-diethyl-m-toluamida (DEET) en una concentración del 30%, y INCI de hidroxietilisobutilpiperidina carboxilato (Picaridina) al 20%.

Por otro lado, para evitar la transmisión del virus por vía sexual se recomienda a los varones que vivan o que hayan viajado a zonas de transmisión activa del virus y cuya compañera este embarazada, la utilización de métodos de barrera o la abstinencia sexual durante todo el periodo de la gestación (Oster, 2016) .

3. OBJETIVOS

1. Conocer los efectos producidos por el virus Zika en el embarazo.
2. Conocer las intervenciones que se deben llevar a cabo en las gestantes para establecer el diagnóstico de infección por virus Zika en el embarazo.
3. Conocer las intervenciones que se deben llevar a cabo en las gestantes con diagnóstico confirmado de infección por virus Zika.

4. METODOLOGIA

En este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica durante los meses correspondientes al mes de Octubre de 2016 hasta el mes Marzo de 2017. Se han consultados las principales bases y fuentes biomédicas Cochrane Library, Medline, Embase, Pubmed y Scielo.

La búsqueda principal se ha realizado en inglés y castellano, las palabras clave utilizadas para encontrar la información en las principales bases de datos, han sido: Virus zika, embarazo, síndrome Zika congénito, ZIKV, obstetricia, microcefalia, transmisión sexual.

Mientras que las palabras en inglés han sido: pregnancy, microcephaly, vertical transmission, Zika virus infection, management of zika virus.

Los operadores booleanos utilizados han sido: “AND”, “OR”, “NOT”. Se han combinado las palabras clave con los conectores para poder encontrar artículos válidos para los objetivos del trabajo.

Criterios de inclusión y exclusión.

En este apartado se han incluido los artículos que cumplen con los siguientes criterios:

- Los artículos que incluyen la epidemiología y manifestaciones clínicas producidas por el virus en la población adulta y en las gestantes.
- Los artículos que contienen información sobre el tratamiento y prevención del virus en la población adulta y gestantes.
- Los artículos que describen los efectos producidos en el feto por el virus en el primer, segundo y tercer trimestre del embarazo.
- Los artículos que describen intervenciones a realizar en las gestantes infectadas.
- Artículos que describen el Síndrome fetal Zika.
- Todos los artículos publicados entre año 2015 y Marzo 2017.

Se han excluido artículos que:

- Relacionan el virus zika con el síndrome de Guillain-Barre, enfermedades autoinmunes y las encefalitis.
- Relacionan el virus zika con la asistencia postnatal a los recién nacidos infectados.
- Relacionan el virus zika, Dengue y Chikungunya.
- Todos los artículos publicados anteriormente al año 2015

5. RESULTADOS

Atendiendo a los objetivos que se han marcado en este trabajo, se expondrán en primer lugar los principales efectos producidos por el virus en el embarazo, y en segundo lugar, las diferentes propuestas de actuación para el diagnóstico del virus en la mujer embarazada y su abordaje durante la gestación. Dichos resultados se han obtenido de la consulta de la revisión de la bibliografía más relevante.

5.1. EFECTOS PRODUCIDOS POR EL VIRUS ZIKA EN EL EMBARAZO

5.1.1. Vías de transmisión y su importancia en la gestación

Como ya se mencionado anteriormente el principal mecanismo de transmisión que contribuye a la expansión del virus, se produce mediante la picadura del mosquito del género *Aedes*. Sin embargo, durante el periodo de gestación, adquiere una especial importancia la transmisión sexual y vertical (transplacentaria o intraparto), puesto que se ha detectado RNA del virus en el plasma sanguíneo, secreciones salivares, orina, líquido cefalorraquídeo (LCR), leche materna y semen (Musso et al.,2015).

Los estudios más reciente (Russell et al., 2017) señalan que la transmisión del virus a una mujer sana por un hombre infectado es posible. En este sentido, varios autores (Russel et al.,2017b ; Musso el al., 2015b) reportan la detección de una alta carga viral (ARN ZIKV) en muestras de semen determinada mediante RT-PCR, entre 27 y 62 días después del inicio del episodio febril, cuando ya no es detectable en sangre; en este sentido, también señalan que durante la infección aguda el número de copias del virus detectadas en semen es mayor que en suero, en concreto 100.000 veces mayor. La replicación del virus puede ocurrir en el tracto genital, pero se desconoce con seguridad el inicio y tiempo de duración, por lo que no se recomienda la búsqueda rutinaria de ZIKV en semen (WHO, 2016).

De igual forma se desconoce si los hombres infectados pero asintomáticos pueden transmitir el virus a sus parejas sexuales, ya que en todos los casos notificados, los hombres presentaron los síntomas propios de la infección; tampoco existe evidencia de que mujeres con infección activa por Zika puedan transmitir la infección a sus parejas sexuales (Petersen et al., 2016).

Los hallazgos han determinado que la transmisión periparto es una vía de infección posible ya que puede producirse en el periodo en que la madre se encuentra en la fase activa de la infección, es decir, cuando existe presencia de virus en sangre materna y la infección cursa de forma sintomática. Un hallazgo que confirma dicha teoría, se justifica por dos casos reportado en Brasil en el año 2016, en el que uno de los

recién nacidos se mantuvo asintomático, mientras que el otro desarrolló un eritema máculo-papular y trombopenia al nacimiento (Bianchi et al., 2017).

En cuanto a la lactancia materna y su relación con el virus Zika, señalar que aunque se ha encontrado presencia del virus en la leche, no se ha identificado replicación viral activa en el cultivo celular del virus, a pesar de recogerse las muestras en el momento en que las madres sintomáticas tuvieron una PCR positiva en suero para ZIKV; no obstante la Organización Mundial de la Salud recomienda mantener lactancia materna porque los beneficios superan los riesgos (WHO, 2016).

5.1.2. Invasión del trofoblasto por el Virus Zika

Antes de exponer los siguientes hallazgos, es necesario aclarar que diversas malformaciones fetales en el embrión o feto han sido atribuidas al Virus Zika, pero para que se pueda producirse el daño, es imprescindible que el virus atraviese la barrera placentaria. En este sentido los estudios (Sadovsky et al., 2016; Mor 2016) sugieren que el virus puede haber desarrollado distintas formas de superar la defensa trofoblástica, los sincitios multinucleados y la respuesta inmune innata y adaptativa placentaria, mostrando una gran predilección por atacar al tejido neuronal del feto, y causar anomalías en el neurodesarrollo. Así el trofoblasto es capaz de reconocer y responder a microorganismos como los virus, a través de la expresión del TLR (TollLike Receptor), en especial la activación del TLR-3 produciendo citoquinas, quimioquinas y factores antivirales que combaten la infección.

Por otra parte se ha visto que existe una cierta disposición por parte del virus a no causar malformaciones fetales en las fases finales de la gestación, debido a la protección que ejercen la síntesis de Interferón tipo III (INF λ 1) y el citotrofoblasto (Cardenas et al., 2016; Bayer et al., 2016), por lo que la infección fetal se produce mayormente dentro del primer trimestre del embarazo, debido a la inmadurez de las vellosidades coriales, diferencias en la composición de la placenta, al número de capas del trofoblasto, células del mesénquima, macrófagos específicos de la placenta (células de Hofbauer) y fibroblastos que responden de diferente forma al INF λ 1.

Aunque el mecanismo mediante el cual el virus causa alteraciones neurológicas fetales es aún desconocido, se plantean dos hipótesis que justifican las razones por las cuales el virus puede evadir la respuesta inmune trofoblástica (INF λ 1):

a) Invasión del virus neurotrópico vía placentaria y su afectación al cerebro

Para que esto suceda, el virus tiene que estar presente en los estadios iniciales del desarrollo de la corteza cerebral, sin embargo, en esta fase precoz del neurodesarrollo el embrión no tiene intercambio sanguíneo directo con la circulación materna que empieza a partir de la semana 10 de gestación; por lo que la vía de entrada se puede producir a través de las glándulas secretoras endometriales, el saco amniótico, el saco vitelino y/o de exosomas placentarios, alcanzando el neuroepitelio del embrión o del feto en desarrollo (Adibi et al., 2016).

b) Daño del virus directamente en la placenta

La placenta sintetiza y secreta moléculas que son esenciales para el desarrollo normal del cerebro fetal; el virus muy probablemente interrumpe la señal de síntesis de dichas moléculas (proteínas, neuropéptidos, ARNs no codificantes o citocinas) producidas en las vellosidades coriales, lo que podría causar daño neuronal mediante la mutación de genes iguales a los identificados en casos de microcefalia (MCPH1-12, CEP63 y CASC5) sobreexpresándolos (Adibi et al., 2016 b).

5.1.3. Mecanismos moleculares de invasión del virus Zika en las células neuronales fetales por el virus Zika

Aunque el mecanismo de invasión de las células neuronales fetales es poco conocido, éste podría ser debido a la presencia de diferentes receptores que permiten la entrada del virus en la célula. Dicho mecanismo se basa en el conocimiento que se tiene de la infección por otro virus neurotrópico, el Citomegalovirus (CMV). En este caso la neuroinvasión es mediada por la integrinas y el EGFR (Endotelial Growth Factor Receptor) de las células de la glía, de tal forma, que estas mismas células podrían permitir la entrada del Zika y causar la infección durante la génesis neuronal (Nowakowski et al., 2016).

Igualmente se ha planteado la influencia de otros receptores como son los:

- DC-SIGN: DendriticCell-SpecificIntercellularAdhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin, presente en la superficie de células dendríticas y macrófagos.
- Receptores TAM : destaca AXL, Tyro3 y TIM-1, receptores tirosina-quinasa que intervienen en la fagocitosis, y en la entrada del virus a la célula huésped. El receptor AXL se expresa en las células madre neurales que sólo están presentes durante el desarrollo de la corteza hasta el segundo trimestre de gestación, y no así en el cerebro maduro, concretamente se expresa en toda la corteza cerebral, ventrículos, zona subventricular externa, axones terminales de la glía radial cerca de las meninges y en las células madre de la retina (Nowakowski et al., 2016b).

Los receptores TAM junto con el Interferón, reducen la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE), la pérdida de su función por infecciones secundarias a flavivirus origina una disminución de la integridad de la BHE y pérdida de la unión de células endoteliales en la microvasculatura cerebral, permitiendo la entrada del virus al cerebro (Miner, et al., 2015).

Otras hipótesis plantean que tras atravesar la barrera feto-placentaria, el virus llega al cerebro en desarrollo por diseminación hematógena o a través del líquido cefalorraquídeo (LCR) invadiendo en primer lugar las células de la glía radial, por la presencia de los receptores AXL, produciendo microcefalia grave y lesiones oculares como pigmentación focal moteada y atrofia corio-retinal, porque las células madres de la zona marginal ciliar adyacente a la retina neural también expresan receptores AXL en su superficie (Pinazo-Durán et al.,2017).

5.1.4. Síndrome Zika congénito

El embarazo constituye por sí mismo un estado de inmunodepresión, sin embargo, dicha circunstancia no supone un factor de riesgo para que la infección por virus Zika curse de forma más severa que en la población general. Los síntomas y el curso de la infección en mujeres embarazadas es idéntico a las no embarazadas (Fuwa et al., 2016); por lo que su importancia en el embarazo, radica en las graves malformaciones fetales que se atribuyen al virus y en el aumento de la morbilidad

fetal. En este contexto, todas las malformaciones y patologías fetales producidas por el virus se engloban dentro del término Síndrome Zika Congénito (Rasmussen et al., 2016).

Aunque se habla del término Síndrome Zika Congénito, es necesario indicar que hasta la actualidad no se dispone de estudios experimentales (ensayos clínicos) o metaanálisis que permitan evaluar la afectación fetal, ya que solo se dispone de estudio de incidencia de casos nuevos (Coronell-Rodríguez et al 2016; Miranda-Filho et al., 2016; Soares de Oliveira-Szejnfeld et al 2016) pero que han permitido relacionar una serie de patologías y malformaciones con el virus Zika, como son:

Malformaciones: microcefalia, atrofia cortico/subcortical (lisencefalia), dilatación ventricular, ausencia del cuerpo calloso, calcificaciones intracerebrales, intraoculares e intrahepáticas, microftalmia, atrofia macular, anomalías del nervio óptico (hipoplasia severa y alteraciones de la papila), coloboma del iris, subluxación del cristalino, vasculitis reatina, alteraciones auditivas, etc.

Patología fetal: abortos, muertes intrauterinas, crecimiento intrauterino retardado, insuficiencia placentaria, alteraciones de en el líquido amniótico, en el doppler de la arteria umbilical y cerebral media y muerte fetal.

5.1.4.1. Microcefalia

La microcefalia constituye hasta el 3% de las malformaciones del sistema nervioso central (SNC), y su aparición se da entre 6 casos por cada 10.000 nacidos, se define como una circunferencia cefálica menor a 2 DS (desviaciones estándar) de la media para la edad gestacional o bien por debajo del percentil 3 para la edad y sexo. La microcefalia es clasificada en dos tipos (Tang et al.,2016).

- Congénita o primaria: está presente intraútero o en el momento del nacimiento y se debe a una disminución en el número de neuronas durante el neurodesarrollo.
- Secundaria o postnatal: se desarrolla después del nacimiento, y es causada por una disminución en el número de procesos dendríticos y conexiones sinápticas.

Además, hay que diferenciarla de la variabilidad antropométrica que existe entre las distintas razas e incluso descartar formas constitucionales (tallas familiares). A veces no es aparente hasta el tercer trimestre de gestación entre las 26-28 semanas, e incluso en casos leves puede ser de diagnóstico postnatalmente (Rasmussen et al., 2016).

Cuando la infección se produce entre el primer trimestre y el final del segundo, pueden darse alteraciones en el proceso de formación fetal; sin embargo, el periodo más crítico para la presencia de microcefalia es el primer trimestre de gestación, ya que el riesgo aumenta hasta un 1% (Cauchemez et al., 2016).

Dos estudios retrospectivos de lo ocurrido en la Polinesia Francesa y un estudio prospectivo en Brasil han permitido establecer con mayor fuerza, la relación causal entre la infección prenatal por ZIKV y la microcefalia. En Brasil, el número de recién nacidos afectados de microcefalia entre noviembre de 2015 y julio de 2016 fue de 8301 (Schuler-Faccini et al 2015).

En los casos documentados de microcefalias, la infección activa ocurrió entre las 7 y las 13 semanas de gestación, pero en algunos casos se presentaron pasadas las 18 semanas de gestación (Rasmussen et al., 2016b; Soares de Oliveira-Szejnfeld et al., 2016).

Fenotípicamente al nacimiento, se objetiva una desproporción entre el tamaño del cráneo y la cara, con una frente aplanada, pero lo que más preocupante es el retraso mental que conlleva, siendo más o menos grave en función de la causa de la microcefalia y del grado de afectación cerebral. Los afectados también pueden presentar convulsiones, trastornos del movimiento, espasticidad, lloro estridente, hiperactividad, dificultad en la alimentación, retrasos en el desarrollo y pérdida neurosensorial con alteraciones en la audición y en la visión (Benítez et al., 2016).

Es importante destacar que la ecografía entre la semana 14 y 20 de gestación, puede no mostrar anomalías y solamente hacia la semana 29 puede ser evidenciada la microcefalia (Deckard, 2016).

5.1.4.2. Otras alteraciones fetales

En el tercer trimestre del embarazo la infección se asocia sobretodo a crecimiento intrauterino retardado, retraso mental, sordera neurosensorial, diversas lesiones

oftalmológicas antes señaladas, muerte fetal y malformaciones de visibilidad tardía. (Coronell-Rodríguez et al., 2016b).

5.2. INTERVENCIONES PARA ESTABLECER EL DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR VIRUS ZIKA EN EL EMBARAZO

Antes de establecer las distintas intervenciones que se proponen desde el ámbito de la obstetricia para llevar a cabo el diagnóstico de la infección es necesario diferenciar dos aspectos importantes, el diagnóstico que se realiza en gestantes que no presentan sintomatología, con respecto, al que se lleva a cabo en las gestantes sintomáticas. Por lo que, las embarazadas que han viajado a un área con transmisión activa del virus, viven en un área endémica o han mantenido relaciones sexuales con una pareja que haya viajado a un área de transmisión activa del virus, deben someterse a un diagnóstico para confirmar la presencia o ausencia de infección.

5.2.1. Mujeres embarazadas sintomáticas

Las pruebas de detección en mujeres embarazadas ante una posible exposición al virus, que manifiesten un cuadro clínico compatible con infección por ZIKV (fiebre, eritema máculo-papular, artralgia, conjuntivitis de aparición repentina) consisten en la realización de una RT-PCR y pruebas serológicas para la determinación de anticuerpos (Ig M) mediante ELISA. Es fundamental tener en cuenta la posibilidad de resultados falsos positivos en el ELISA, debido a la presencia de anticuerpos Ig M con reactividad cruzada contra otros flavivirus (Dengue, Fiebre amarilla, Chikungunya, Fiebre del Nilo occidental). La prueba de neutralización por reducción en placas (PRNT) que mide los valores de los anticuerpos neutralizantes específicos Ig G del virus, debería realizarse contra varios flavivirus relacionados, con el fin de determinar con exactitud el virus causante de la infección (Eppes et al., 2017).

Dentro de este grupo, es importante diferenciar a las gestantes en las que el tiempo que transcurre entre el inicio de la enfermedad clínica, y la realización de pruebas diagnósticas es menor a 1-2 semanas, de las gestantes en las que diagnóstico se lleva a cabo pasadas dos semanas desde el inicio de la sintomatología (Petersen et al., 2016).

Los estudios han confirmado que a las gestantes que buscan asistencia médica dentro de las dos primeras semanas del inicio de la sintomatología, se les debe realizar una RT-PCR en sangre u orina; y consideran que un resultado positivo confirma el diagnóstico de infección materna reciente por el virus del Zika, por lo no es necesario realizar ninguna otras pruebas confirmatoria (Eppes et al., 2017b).

Sin embargo, un resultado negativo no descarta la infección por el virus, debido a la disminución de la viremia con el paso del tiempo y la posible inexactitud al mencionar las fechas de aparición de la enfermedad; en este caso es recomendable realizar una serología para la determinación de anticuerpos Ig M contra virus del Zika y Dengue. Si la serología da un resultado positivo o equivoco para virus del Zika o Dengue, se realizará un test de neutralización (PRNT) que confirmaría el diagnóstico (**Figura3**) (Petersen et al.,2016).

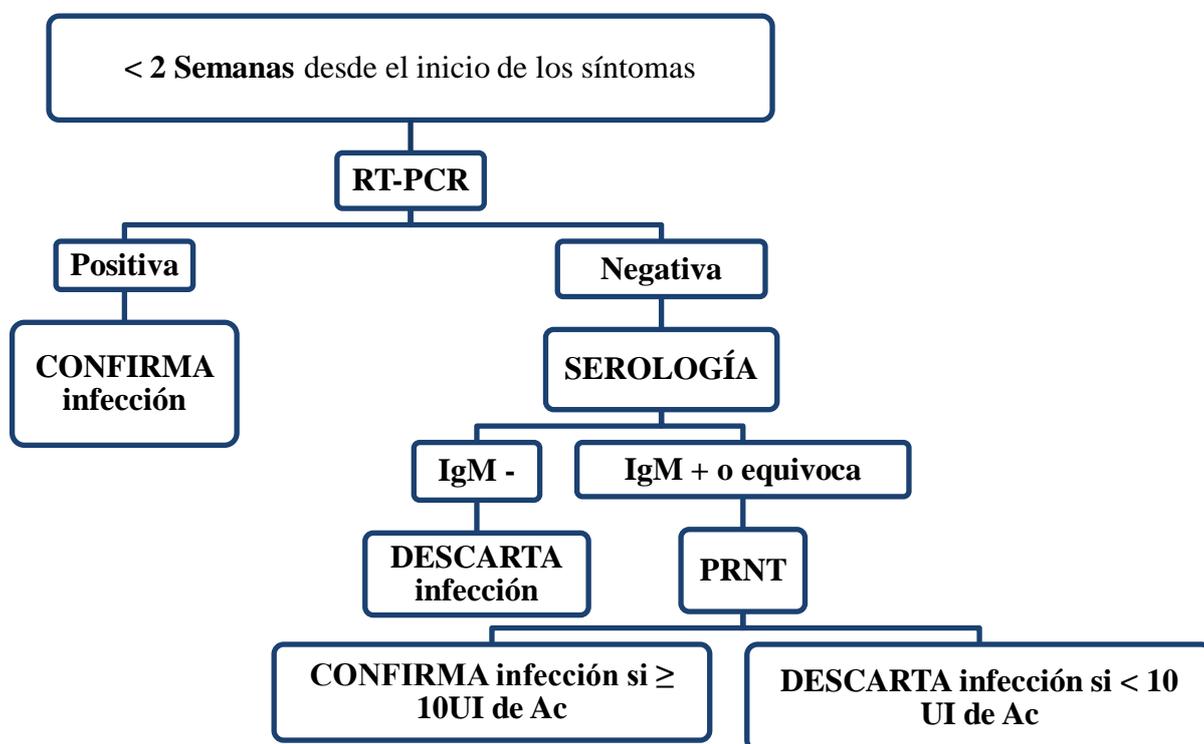


Figura 3: algoritmo diagnóstico en las gestantes sintomáticas en las que han transcurrido menos de 2 semanas desde el inicio de la sintomatología.

La combinación de un resultado negativo en la prueba RT-PCR y un resultado negativo en la serología, indica que no habido infección reciente. No obstante, un resultado negativo en la serología sin que se haya realizado una RT-PCR, podría indicar que la muestra (de sangre u orina) fue tomada antes de la producción de anticuerpos detectables y, por lo tanto, no descarta la infección. (Rabe et al., 2016)

Las gestantes sintomáticas que reciben asistencia sanitaria pasadas las dos primeras semanas del inicio de los síntomas, es recomendable realizar en primer lugar una serología para la detección de anticuerpos Ig M contra el virus del Zika y Dengue. Si el resultado es positivo o equívoco, se debe realizar una RT-PCR. Así, un resultado positivo confirma el diagnóstico de infección materna reciente, y si el resultado de la RT-PCR es negativo, se debe realizar un test de neutralización en placa (PRNT); cifras por encima de 10 UI indican que se ha producido la infección por ZIKV (Figura 4).

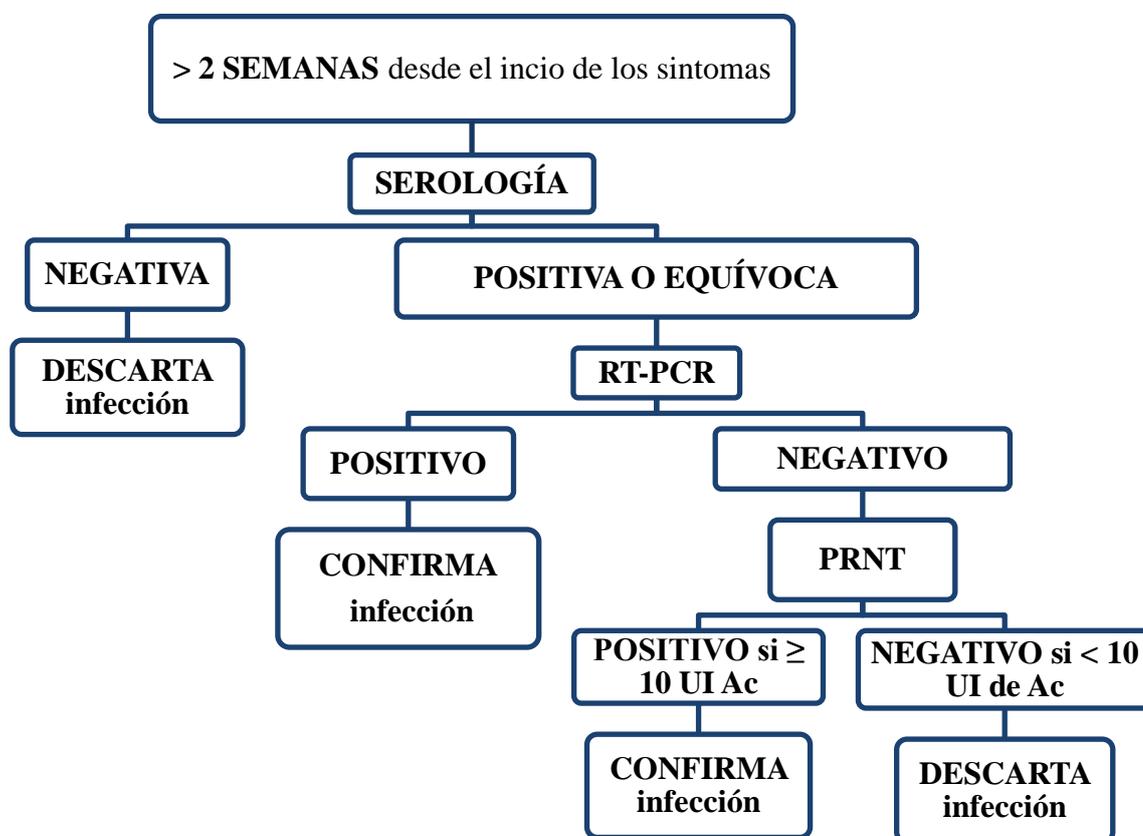


Figura 4: algoritmo diagnóstico en las gestantes sintomáticas en las que han transcurrido más de 2 semanas desde el inicio de la sintomatología.

5.2.2. Mujeres embarazadas asintomáticas

El diagnóstico de infección por el virus en las gestantes asintomáticas, depende de las circunstancias de la exposición, es decir, si se trata de una exposición constante o limitada, y del periodo transcurrido desde la última exposición (Eppes et al., 2017b).

En el caso de gestantes asintomáticas, que han viajado a un país de posible exposición al virus y que son evaluadas dentro de las primeras dos semanas tras su posible exposición, se les realizara una RT-PC. Si el resultado es positivo confirma la infección reciente, si el resultado es negativo, debe solicitarse, pasadas 2-12 semanas de la exposición una serología para la determinación de Ig M. Un resultado negativo descarta la infección, si es positivo, también se solicitara un test de neutralización de anticuerpos contra Zika, cifras por encima de 10 UI indican que se ha producido la infección materna (**Figura 5**) (Petersen et al., 2016b).

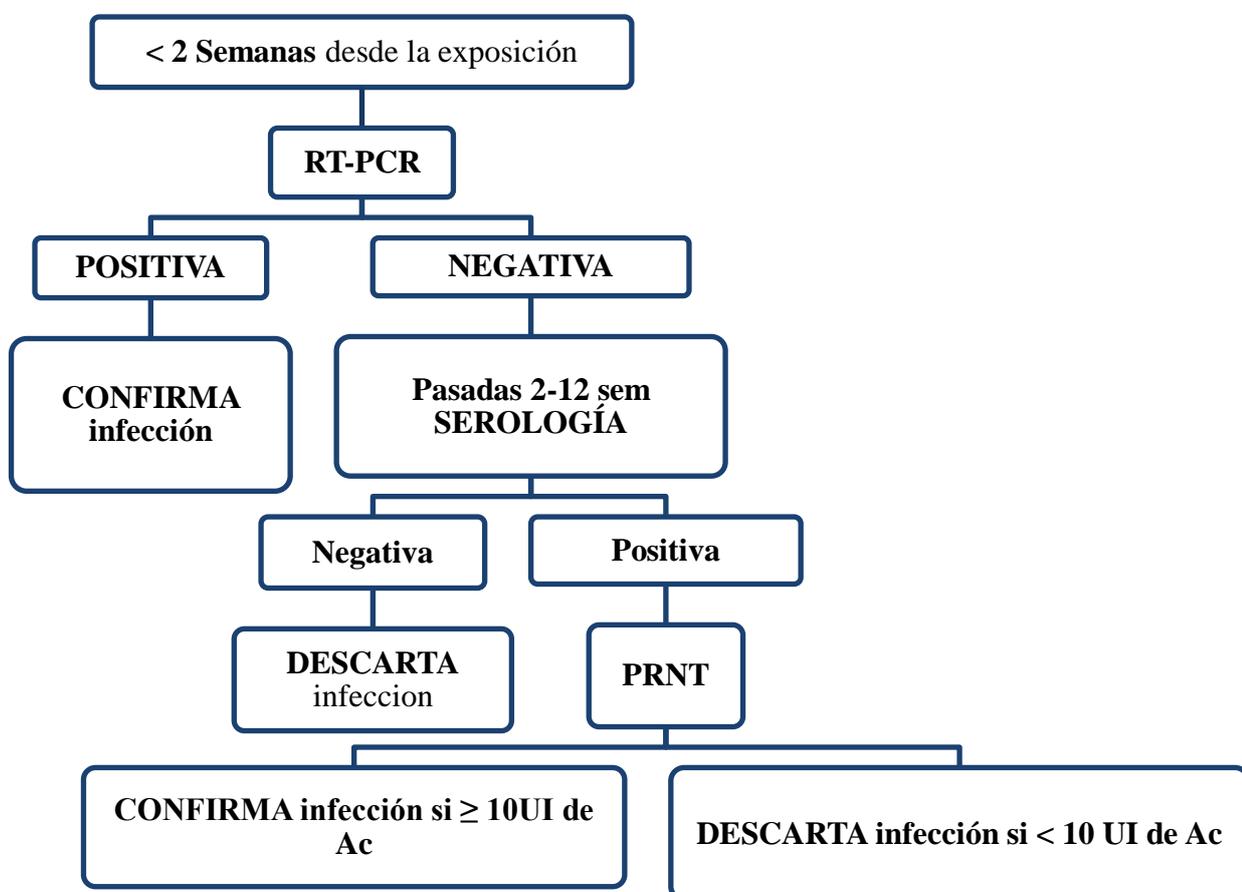


Figura 5: algoritmo diagnóstico en las gestantes asintomáticas en las que han transcurrido menos de dos semanas de la exposición al virus.

A las gestantes asintomáticas que no se les examina hasta pasadas más de 2 semanas de su probable exposición al virus, se solicitará una serología para virus del zika. En caso de detectarse Ig M positivas contra el virus, se recomienda realizar una RT-PCR, si el resultado es negativo, se realiza un test de neutralización para obtener un diagnóstico definitivo de infección (**Figura 6**) (Oduyebo et al.,2016).

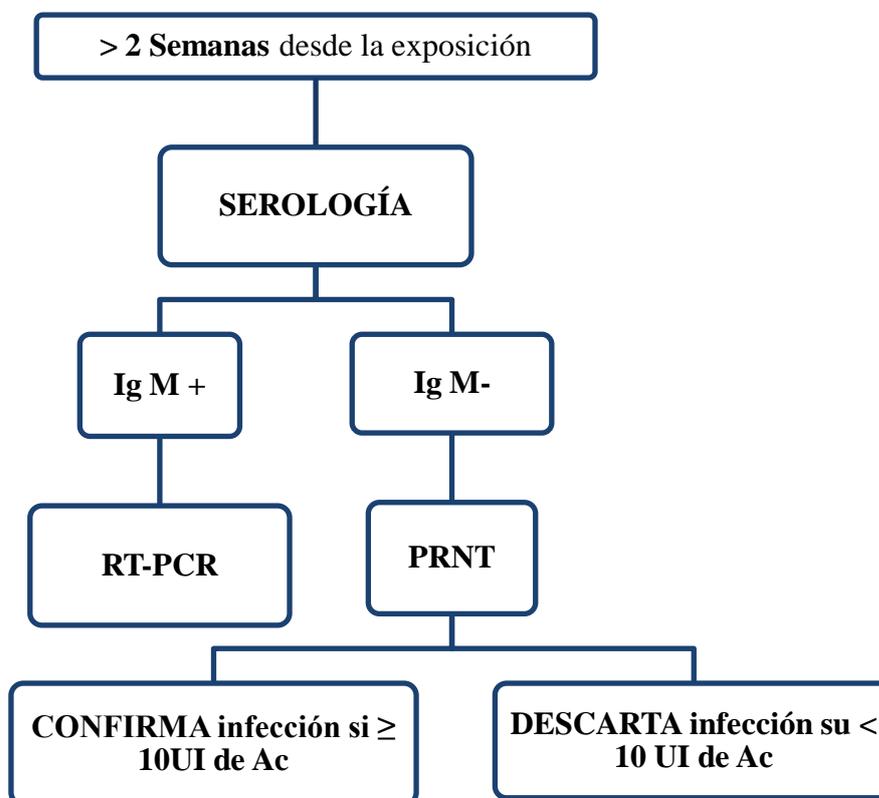


Figura 6: algoritmo diagnóstico en las gestantes asintomáticas en las que han transcurrido más de dos semanas de la exposición al virus

5.3. INTERVENCIONES EN LAS GESTANTES CON DIAGNÓSTICO CONFIRMADO DE INFECCIÓN POR VIRUS ZIKA

Como ya se ha señalado previamente, las gestantes con una infección confirmada por el virus durante el periodo de embarazo, presentan un mayor riesgo de sufrir malformaciones fetales y aumento de la morbimortalidad fetal. Así lo señala un estudio reciente realizado a más de 400 embarazadas con infección por Zika confirmada, en las que 41 recién nacidos manifestaron defectos al nacimiento, y más del 80% manifestaron malformaciones cerebrales, microcefalia o ambos (Honein et

al.,2017), por lo que llevar a cabo un seguimiento ecográfico durante el embarazo, es fundamental.

Según las recomendaciones de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia es conveniente realizar ecografías seriadas, cada 2-4 semanas para controlar el correcto crecimiento fetal y estudio exhaustivo de la anatomía fetal (Benéitez et al., 2016).

En el caso de que se detecten alteraciones morfológicas se puede considerar solicitar una RT-PCR en líquido amniótico (LA), pero aún se desconoce la sensibilidad, especificidad y valor predictivo de la prueba. Además, también se desconoce el porcentaje de fetos con resultado positivo en la RT-PCR de LA, que presentarán futuras malformaciones o anormalidades, es decir, se desconoce la tasa de transmisión vertical y de complicaciones en fetos infectados. En este sentido, también se desconoce el tiempo que la RT-PCR permanece positiva en LA, por tanto, una PCR negativa no excluye infección fetal. Una posible explicación a este hecho radica en que el virus no aparece en el líquido hasta que atraviese la barrera placentaria. Esto ocurre unas 6-8 semanas tras la infección materna (Driggers et al., 2016).

Todo indica que el mejor momento realizar la amniocentesis en el caso de infección confirmada, dudosa o alteración ecográfica, debería ser entre las 18-21 semanas de gestación, ya que se ha visto que aumenta la especificidad de la prueba, favorecido por la funcionalidad renal fetal lo que permitirá excretar el virus al LA (Vouga et al., 2016).

Así mismo, se recomienda realizar una neurosonografía fetal seriada para la detección de las anomalías del sistema nervioso central (SNC), ya que aunque la infección por Zika ocurra pasadas las 27 semanas de gestación, el virus sigue produciendo daño neuronal durante toda la gestación, incluso una vez finalizada, a pesar de que no se haya detectado microcefalia (Carvalho et al., 2017).

Señalar que el periodo más eficaz para realizar la evaluación del SNC es posterior a la semana 20 de gestación, porque es cuando mejor se evidencia la neuroanatomía fetal, sin embargo, esto no contraindica su realización en semanas previas si se ha diagnosticado infección por el virus en una gestante (Rojas, 2016).

Por último, señalar que la infección por virus Zika no modifica la vía de parto, que siempre será por indicación obstétrica.

6. CONCLUSIONES

Tras la realización de una exhaustiva búsqueda bibliográfica, se concluye que el virus Zika se ha convertido no solo en un importante problema de salud pública, sino también en una seria amenaza para las gestantes infectadas.

En la actualidad, la mayor afectación del virus se da en Sudamérica, el Sureste asiático y África, mientras que Europa y Estados Unidos todavía no son territorios de transmisión endémica del virus. Sin embargo, esta situación es temporal, puesto que en el mundo actual, la transmisión de las enfermedades no se limita únicamente a un sola región del mundo.

Todos los autores coinciden en que el principal mecanismo de transmisión del Zika se produce mediante la picadura del mosquito hembra del género *Aedes*, sin embargo, éste no es el único mecanismo implicado en su transmisión, la vía sexual y vertical son también vías de contagio posibles. Esta vía ya fue sugerida como posible vía de transmisión por Foy en el 2011 y, ahora en el 2017 esta vía se ha considerado probada por Deckard, al detectarse la infección por ZIKV en nueve mujeres sanas, cuyas parejas padecían infección activa por Zika.

Así mismo, la vía vertical parece ser una vía eficaz para el contagio del feto, sin embargo en la actualidad, todavía no se puede afirmar con rotundidad que el virus Zika sea el causante del llamado síndrome congénito por Zika. En este sentido, todavía no se ha conseguido comprobar los criterios de causalidad postulados por Robert Koch (**ANEXO 1**). A pesar de ello, la concordancia en tiempo y espacio entre la epidemia, de Zika en Brasil y la Polinesia Francesa, y el incremento de las notificaciones de alteraciones neurológicas hace la evidencia epidemiológica cada vez más fuerte.

También se han intentado aplicar los criterios de Shepard (**ANEXO 2**) para probar relación de teratogenicidad entre la infección viral Zika y las anomalías cerebrales, cumpliéndose 4 de los 7 criterios, siendo esto considerado suficiente para probar un agente como teratógeno. Además aplican los 9 criterios de causalidad de Bradford

Hill (**ANEXO 3**) de los que cumplen casi todos, salvo el de la evidencia experimental, aunque no es necesario el cumplimiento total de los mismos.

Según diferentes autores consultados, Benítez, Brito, Driggers, Fauci, Petersen etc todos coinciden en que las manifestaciones clínicas del virus y el porcentaje de afectados sintomáticos son iguales en la población general que en las gestantes, es decir un 20-25% de los afectados; además la clínica es muy inespecífica y fácilmente similar a la producida por otros *flavivirus*, lo que requiere un alto índice de sospecha y la realización de una correcta historia clínica, donde quede reflejado si se ha viajado recientemente a una zona endémica de Zika.

Para llevar a cabo el diagnóstico, éste debe basarse en la realización de una serología y una PCR en sangre u orina en función del momento y características de la exposición. No existe vacuna disponible contra el virus, ni tratamiento antiviral específico, tan solo medidas sintomáticas como realizar reposo, una correcta hidratación y empleo de analgésicos y antitérmicos. Se recomienda no usar ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos para evitar el riesgo de hemorragia.

En el caso de que se produzca la infección por el virus durante la gestación, es imprescindible llegar a establecer el diagnóstico de la infección, con el fin de llevar a cabo un correcto abordaje de la gestante infectada.

Los mecanismos por los cuales el Zika causa alteraciones en el neurodesarrollo que conducen a graves malformaciones no son del todo conocidos; la microcefalia constituye el extremo más grave de llamado síndrome Zika Congénito, donde se engloban otras malformaciones menos graves, pero también con importantes repercusiones para feto. Por lo tanto, en la actualidad se requiere el desarrollo de modelos animales que permitan reproducir de una forma más semejante los mecanismos de infección e invasión del virus en el trofoblasto y cerebro placentario.

Para llevar a cabo el diagnóstico de infección en las gestantes, todos los autores consultados Oduyebo, Eppes, Honein, Petersen, Pierson y Song, el CDC y la OMS coinciden en que se debe diferenciar a aquellas mujeres que presenta sintomatología específica del virus y cuales permanecen asintomáticas durante toda la gestación. A su vez, dentro del grupo de gestantes sintomáticas es necesario distinguir a aquellas

que buscan asistencia sanitaria dentro de las dos primeras semanas tras el posible contagio y aquellas que lo hacen pasado este tiempo.

En el primer caso, se solicitará una RT-PCR, si es positiva confirma el diagnóstico, si es negativa se solicita una serología en plasma u orina. Si la gestante busca asistencia sanitaria pasadas dos semanas de la exposición se solicitará serología, y en función de los resultados una RT-PCR.

En las gestantes asintomáticas, el diagnóstico se hará en función del tiempo y las circunstancias de la exposición. Si han pasado menos de dos semanas desde las posibles exposiciones solicitará una RT-PCR como prueba inicial; si por el contrario han pasado más de dos semanas se pedirá una serología en plasma u orina.

En el caso de que se obtenga confirmación mediante pruebas de laboratorio de la infección de la gestante, se puede optar por solicitar una RT-PCR en líquido amniótico. Sin embargo, la realización de la amniocentesis debe valorarse en cada caso concreto, puesto que todavía no se ha establecido la sensibilidad, especificidad ni valor predictivo positivo de la prueba, ni tampoco se conoce qué porcentaje de fetos con una RT-PCR positiva en líquido amniótico verdaderamente están infectados, o si van a desarrollar o no malformaciones a lo largo de la gestación.

La realización de ecografías seriadas para valorar el neurodesarrollo y crecimiento fetal, es el pilar fundamental de la asistencia obstétrica a la gestante infectada. Desde el momento que se establece el diagnóstico de infección se debe hacer a la embarazada una neurosonografía fetal, donde se valore todo el sistema nervioso del feto y su crecimiento. La microcefalia puede no ser diagnosticada hasta pasado el segundo trimestre de gestación, por lo que es sumamente importante la realización de ecografías seriadas durante toda la gestión cada 2-3 semanas.

Por otro lado, cabe destacar que ante el alcance de esta infección a nivel global, se debe fomentar el desarrollo de una vacuna efectiva y tratamiento antiviral que permita tratar a las gestantes infectadas, con el fin de evitar o minimizar los graves daños producidos en el feto por el virus.

Tampoco se puede olvidar el papel que deben desempeñar las autoridades sanitarias para conseguir en el control del mosquito vector, puesto que éste es el principal mecanismo de transmisión del Zika y de otros flavivirus.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Acosta, O. (2016). Virus de Zika: se expande su culpabilidad por asociación. *Revista Colombiana de Anestesiología*, 44(2), 83-85.

Acuña, G., & Perret, C. (2016). ¿ En qué consiste la infección humana por Virus Zika?. *Revista médica de Chile*, 144(10), 1322-1325.

Adibi, J. J., Marques, E. T., Cartus, A., & Beigi, R. H. (2016). Teratogenic effects of the Zika virus and the role of the placenta. *The Lancet*, 387(10027), 1587-1590.

Barjas-Castro, M. L., Angerami, R. N., Cunha, M. S., Suzuki, A., Nogueira, J. S., Rocco, I. M., & Stucchi, R. S. (2016). Probable transfusion, transmitted Zika virus in Brazil. *Transfusion*, 56(7), 1684-1688

Barzón, L., Trevisan, M., Sinigaglia, A., Lavezzo, E., & Palù, G. (2016). Zika virus: from pathogenesis to disease control. *FEMS Microbiology Letters*, 363(18), fnw202.

Bayer, A., Lennemann, N. J., Ouyang, Y., Bramley, J. C., Morosky, S., Marques, E. T. D. A., ... & Coyne, C. B. (2016). Type III interferons produced by human placental trophoblasts confer protection against Zika virus infection. *Cell host & microbe*, 19(5), 705-712.

Benítez, C. V., & Quintana, L. O. (2016). Virus Zika y gestación. *Progresos de obstetricia y ginecología: revista oficial de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia*, 59(2), 104-111.

Bianchi, D. W., Giles, M. E., Murphy, L., Krstic, N., Sullivan, C., Hashmi, S. S. & Bagga, R. (2017). presentations from the 2016 ISPD meeting in berlin, germany.

Brito, C. (2016). Zika virus: a new chapter in the history of medicine. *Acta medica portuguesa*, 28(6), 679-680.

- Cardenas, I., Means, R. E., Aldo, P., Koga, K., Lang, S. M., Booth, C., & Mor, G. (2016). Viral infection of the placenta leads to fetal inflammation and sensitization to bacterial products predisposing to preterm labor. *The Journal of Immunology*, 185(2), 1248-1257.
- Carod Artal, F. J. (2016). Epidemiología y complicaciones neurológicas de la infección por el virus del Zika: un nuevo virus neurotrófico emergente. *Rev Neurol*, 317-328.
- Carvalho, F. H. C. (2017). Response to “Associated ultrasonographic findings in fetuses with microcephaly because of suspected Zika virus (ZIKV) infection during pregnancy”. *Prenatal Diagnosis*, 37(2), 207-208.
- Cauchemez, S., Besnard, M., Bompard, P., Dub, T., Guillemette-Artur, P., Eyrolle-Guignot, D., & Fontanet, A. (2016). Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013–15: a retrospective study. *The Lancet*, 387(10033), 2125-213
- Caylà, J. A., Domínguez, Á., Valín, E. R., de Ory, F., Vázquez, A., & Fortuny, C. (2016). La infección por virus Zika: una nueva emergencia de salud pública con gran impacto mediático. *Gaceta Sanitaria*, 30(6), 468-471.
- Coronell-Rodríguez, W., Arteta-Acosta, C., Suárez-Fuentes, M. A., Burgos-Rolon, M. C., Rubio-Sotomayor, M. T., Sarmiento-Gutiérrez, M., & Corzo-Díaz, C. (2016). Infección por virus del Zika en el embarazo, impacto fetal y neonatal. *Revista chilena de infectología*, 33(6), 665-673.
- Deckard, D. T. (2016). Male-to-male sexual transmission of Zika virus—Texas, January 2016. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 65.
- Driggers, R. W., Ho, C. Y., Korhonen, E. M., Kuivanen, S., Jääskeläinen, A. J., Smura, T., & Timofeev, J. (2016). Zika virus infection with prolonged maternal viremia and fetal brain abnormalities. *New England Journal of Medicine*, 374(22), 2142-2151.
- Duan, W., Song, H., Wang, H., Chai, Y., Su, C., Qi, J., ... & Gao, G. F. (2017). The crystal structure of Zika virus NS5 reveals conserved drug targets. *The EMBO Journal*, e201696241.

Eppes, C., Rac, M., Dunn, J., Versalovic, J., Murray, K. O., Suter, M. A., ...&Hotez, P. (2017). Testing for Zika Virus (ZIKV) Infection in Pregnancy: Key Concepts to Deal with an Emerging Epidemic. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*.

Fauci, A. S., &Morens, D. M. (2016). Zika virus in the Americas—yet another arbovirus threat. *New England Journal of Medicine*, 374(7), 601-604.

Fuwa, K., & Hayakawa, S. (2016). Mechanisms and possible controls of the in utero Zika virus infection: Where is the Holy Grail? *American Journal of Reproductive Immunology*. . 2017; 77:e12605.

Honein, M. A., Dawson, A. L., Petersen, E. E., Jones, A. M., Lee, E. H., Yazdy, M. M., ...& Ellington, S. R. (2017). Birth defects among fetuses and infants of US women with evidence of possible Zika virus infection during pregnancy. *JAMA*, 317(1), 59-68.

Kuehnert, M. J. (2016). Screening of blood donations for Zika virus infection Puerto Rico, April 3–June 11, 2016. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 65.

Li, S., Shi, Y., Zheng, K., Dai, J., Li, X., Yuan, S., ... & Huang, J. (2017). Morphologic and Molecular Characterization of a Strain of Zika Virus Imported into Guangdong, China. *PloS one*, 12(1)

Long, D., Long, B., &Koyfman, A. (2016). Zika Virus: What Do Emergency Physicians Need to Know? *The Journal of emergency medicine* 50(6), 832-838

Maguiña Vargas, C. (2016). Zika, la nueva enfermedad emergente en América: A new emergingdisease in America. *RevistaMédicaHereditaria*, 27(1), 3-6.

Meaney-Delman, D., Oduyebo, T., Polen, K. N., White, J. L., Bingham, A. M., Slavinski, S. A., ...& Olson, C. K. (2016). Prolonged detection of Zika virus RNA in pregnant women. *Obstetrics & Gynecology*, 128(4), 724-730.

Mendez-Rios, J. D., López-Vergès, S., Suarez, J., Moreno, B., de López, C. V., Dutary, D. E. M., & Cáceres, L. (2016). Zika en Panamá y Latinoamérica: Aspectos clínicos y moleculares de una problemática emergente. *Revista Médica de Panamá-ISSN 2412-642X*, 35(3)

Miner, J. J., Daniels, B. P., Shrestha, B., Proenca-Modena, J. L., Lew, E. D., Lazear, H. M., ...&Diamond, M. S. (2015). The TAM receptor Mertk protects against neuroinvasive viral infection by maintaining blood-brain barrier integrity. *Nature medicine*, 21(12), 1464-1472.

Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Enfermedad por virus Zika. Casos diagnosticados. Casos diagnosticados en España. [En línea] Disponible en <https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/zika/casosDiagnosticados/home.htm>. [Consultado 1 de Enero 2017]

Miranda-Filho, D. D. B., Martelli, C. M. T., Ximenes, R. A. D. A., Araújo, T. V. B., Rocha, M. A. W., Ramos, R. C. F., & Rodrigues, L. C. (2016). Initial description of the presumed congenital Zika syndrome. *American journal of public health*, 106(4), 598-600.

Mlakar, J., Korva, M., Tul, N., Popović, M., Poljšak-Prijatelj, M., Mraz, J., & Vizjak, A. (2016). Zika virus associated with microcephaly. *New England Journal of Medicine*, 374(10), 951-958.

Mor, G. (2016). Placental Inflammatory Response to Zika Virus may Affect Fetal Brain Development. *American journal of reproductive immunology* (New York, NY: 2015), 75(4), 421-422

Musso, D., Roche, C., Robin, E., Nhan, T., Teissier, A., & Cao-Lormeau, V. M. (2015). Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis*, 21(2), 359-61.

Nowakowski, T. J., Pollen, A. A., Di Lullo, E., Sandoval-Espinosa, C., Bershteyn, M., & Kriegstein, A. R. (2016). Expression analysis highlights AXL as a candidate Zika virus entry receptor in neural stem cells. *Cell stem cell*, 18(5), 591-596.

Núñez, E., Vásquez, M., Beltrán-Luque, B., & Padgett, D. (2016). Virus Zika en Centroamérica y sus complicaciones. *Acta Médica Peruana*, 33(1), 42-49

Oduyebo, T. (2016). Update: interim guidance for health care providers caring for pregnant women with possible Zika virus exposure—United States, July 2016. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 65.

Organización Mundial de la Salud (WHO 2016). Emergencies preparedness, response. Breastfeeding in the context of Zika virus. [En línea] Disponible en <http://www.who.int/csr/resources/publications/zika/breastfeeding/es> [consultado marzo 2017]

Organización Mundial de las Salud (2016). Declaración de la OMS sobre la primera reunión del Comité de Emergencia del Reglamento Sanitario Internacional (2005) sobre el virus del Zika y el aumento de los trastornos neurológicos y las malformaciones congénitas. [En línea] Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/1st-emergency-committee-zika/es/>. [Consultado 1 de enero 2017]

Organización Panamericana de la Salud (2016) Zika-Actualización Epidemiológica Regional de la OPS (Américas) 9 de febrero de 2017. [En línea] Disponible en: www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&id. [Consultado 1 enero 2017]

Oster, A. M. (2016). Interim guidelines for prevention of sexual transmission of Zika virus—United States, 2016. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 65.

Pacheco, O., Beltrán, M., Nelson, C. A., Valencia, D., Tolosa, N., Farr, S. L., & Pardo, L. (2016). Zika virus disease in Colombia—preliminary report. *New England Journal of Medicine*.

Pacheco-Romero, J. (2016). Virus zika: Un nuevo reto para los ginecólogos y obstetras. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 62(2), 219-242.

Passi, D., Sharma, S., Dutta, S. R., & Ahmed, M. (2017). Zika virus diseases—The new face of an ancient enemy as global public health emergency 2016: Brief review and recent updates. *International Journal of Preventive Medicine*, 8.

Petersen, E. E. (2016). Interim guidelines for pregnant women during a Zika virus outbreak—United States, 2016. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 65.

Petersen, L. R., Jamieson, D. J., Powers, A. M., & Honein, M. A. (2016). Zika virus. *New England Journal of Medicine*, 374(16), 1552-1563.

- Pierson, T. C., & Graham, B. S. (2016). Zika virus: immunity and vaccine development. *Cell*, 167(3), 625-631.
- Pinazo-Durán, M. D., & Silva, E. D. (2017). El virus del Zika. Un agente teratogénico ocular. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*.
- Rabe, I. B., Staples, J. E., & Villanueva, J. (2016). Directrices provisionales para la interpretación de resultados de pruebas de anticuerpos para virus del Zika. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 65, 543-6.
- Rasmussen, S. A., Jamieson, D. J., Honein, M. A., & Petersen, L. R. (2016). Zika virus and birth defects—reviewing the evidence for causality. *New England Journal of Medicine*, 374(20), 1981-1987
- Rasmussen, S. A., Jamieson, D. J., Honein, M. A., & Petersen, L. R. (2016). Zika virus and birth defects—reviewing the evidence for causality. *New England Journal of Medicine*, 374(20), 1981-1987.
- Rodríguez-Morales, A. J., Acevedo, W. F., Villamil-Gómez, W. E., & Escalera-Antezana, J. P. (2016). Aspectos Clínicos y Epidemiológicos de la Infección por Virus Zika: Implicaciones de la Actual Epidemia en Colombia y América Latina. *Hechos Microbiológicos*, 5(2).
- Rojas, P. E. H. (2016). Infección por Virus Zika en el embarazo. *Salus*, 20(1), 52-57.
- Russell, K., Hills, S. L., Oster, A. M., Porse, C. C., Danyluk, G., Cone, M., ... & White, J. L. (2017). Male-to-Female Sexual Transmission of Zika Virus—United States, January–April 2016. *Clinical Infectious Diseases*, 64(2), 211-213.
- Sadovsky, Y., Clifton, V. L., & Knöfler, M. (2016). Editorial: ZIKA virus and placenta. *Placenta*, (40), A1.
- Sakkas, H., Economou, V., & Papadopoulou, C. (2016). Zika virus infection: Past and present of another emerging vector-borne disease. *Journal of Vector Borne Diseases*, 53(4), 305.

Sánchez-González, J. M., Ramos-Remus, C., Jácome-Sánchez, B., García-Ortiz, R., Flores-Ramos, J., & Santoscoy Hernández, F. (2016). Virus Zika en México. *Revista Latinoamericana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio*, 63(1), 4-12.

Schuler-Faccini, L., Ribeiro, E. M., Feitosa, I. M., Horovitz, D. D., Cavalcanti, D. P., Pessoa, A., ... & Cernach, M. (2015). Brazilian medical genetics society—Zikaembryopathy Task Force. Possible association between Zika virus infection and microcephaly—Brazil, 59-62.

Soares de Oliveira-Szejnfeld, P., Levine, D., Melo, A. S. D. O., Amorim, M. M. R., Batista, A. G. M., Chimelli, L., ... & Robertson, R. (2016). Congenital brain abnormalities and Zika virus: what the radiologist can expect to see prenatally and postnatally. *Radiology*, 281(1), 203-218

Song, B. H., Yun, S. I., Woolley, M., & Lee, Y. M. (2017). Zika virus: History, epidemiology, transmission, and clinical presentation. *Journal of Neuroimmunology*.

Tang, H., Hammack, C., Ogden, S. C., Wen, Z., Qian, X., Li, Y., ... & Christian, K. M. (2016). Zika virus infects human cortical neural progenitors and attenuates their growth. *Cell stem cell*, 18(5), 587-590.

Vouga, M., Musso, D., Van Mieghem, T., & Baud, D. (2016). CDC guidelines for pregnant women during the Zika virus outbreak. *The Lancet*, 387(10021), 843-844.

Zoghbi, N., & López, Á. (2016). La llegada del virus Zika a Venezuela y su posible huella en la salud materna-infantil. Ideas para el debate. *Comunidad y Salud*, 14(1), 67-73

ANEXO 1

POSTULADOS DE ROBERT KOCH

1. El microorganismo debe encontrarse en todos los pacientes con la enfermedad en cuestión y su distribución en el cuerpo debería corresponder a las lesiones observadas.
2. El microorganismo no debe aparecer en otra enfermedad de forma fortuita o saprófita.
3. El microorganismo debe aislarse de las lesiones de una persona infectada y se debe obtener un cultivo puro.
4. El cultivo puro inoculado en animales experimentales debe producir la enfermedad.
5. El microorganismo deberá aislarse en un cultivo puro a partir del animal infectado intencionalmente.

ANEXO 2

CRITERIOS DE TERATOGENICIDAD DE SHEPARD

1. Se ha probado la exposición del agente en 1 o más de los periodos críticos del embarazo.
2. Hay al menos 2 o más estudios epidemiológico y un riesgo relativo mayor a 6.
3. Descripción cuidadosa de casos clínicos; defectos específicos o síndrome.
4. Exposición ambiental rara que es asociado con un defecto raro.
5. Se ha demostrado la teratogenicidad en animales de experimentación.
6. La asociación debe tener sentido biológico.
7. Prueba en un estudio experimental la actuación del agente en su estado natural.

ANEXO 3

CRITERIOS DE CAUSALIDAD DE BRADFORD HILL

1. Fuerza de asociación
2. Consistencia
3. Gradiente biológico
4. Especificidad
5. Temporalidad
6. Coherencia
7. Plausibilidad
8. Evidencia experimental
9. Analogía

