

## **Zika en neonatos: Todo no está dicho**

### **Zika in neonates: everything is not said**

Las infecciones congénitas han sido siempre importantes de evaluar durante el periodo prenatal y perinatal; esto por los resultados adversos asociados, principalmente de tipo neurológico. Clásicamente, se han agrupado bajo el término de TORCH (Toxoplasma, Otros gérmenes, Rubeola, Citomegalovirus y Herpes), en teoría los de mayor impacto. Sin embargo, la “O” de otros, impresiona que aumenta de forma progresiva por la aparición de otras infecciones que muestran repercusión importante en el periodo neonatal. En este grupo se encuentra hepatitis B, tuberculosis, VIH, parvovirus B19, varicela zoster y retrovirus. Estos últimos son responsables de pandemias en los últimos años como el ébola, hepatitis C, dengue, Chikungunya y, ahora, Zika<sup>1</sup>. Como vemos, muchos de estas infecciones con repercusión perinatal, asociado a que las infecciones transmitidas por vectores se hacen relevantes.

Es importante anotar que entre las infecciones transmitidas por vectores sobresale el dengue, por ser endémico en Colombia. Su infección está relacionada con resultados adversos durante la gestación, como anomalías fetales, parto pretérmino, muerte fetal y bajo peso. Por otro lado, la transmisión vertical tiene expresiones clínicas variables, con riesgo incrementado de desarrollar cuadros severos como hemorragia cerebral. Además, la epidemia por Chikungunya ocurrida en 2015 en el país mostró evidencias que relacionan la infección congénita con compromiso severo neonatal que, incluso, puede llevar a la muerte<sup>2</sup>. La infección fetal es muy rara, pero la tasa de infección en neonatos nacidos de madres virémicas y expuestos al virus durante el nacimiento, pueden llevar a un síndrome febril con exantema hasta una enfermedad grave, desarrollando la mitad compromiso neurológico y riesgo de secuelas<sup>3</sup>.

A lo anterior se suma la llegada del virus Zika, con nuevos desafíos, dado los reportes alarmantes de Brasil. El aumento del número de casos de microcefalia, hasta 20 veces por encima de los registros históricos, asociados a otras malformaciones del sistema nervioso central, en regiones endémicas de infección por Zika, establece enfermedades transmitidas por vectores, establece una posible relación de efecto teratogénico de esta nueva infección. Sin tener una fisiopatología muy clara, aparecen reportes de detección vírica en líquido amniótico y tejido cerebral fetal, descartando otras infecciones relacionadas con compromiso neurológico fetal, tales como otros flavivirus (dengue, fiebre amarilla, virus del oeste del Nilo y virus de la encefalitis transmitido por garrapatas), Chikungunya, y todos los microorganismos del complejo TORCH. Lo relevante de este reporte, es que detectan partículas víricas mediante microscopía electrónica en tejido cerebral fetal, descartando otras infecciones relacionada con daño neurológico<sup>4,7</sup>. Lo anterior, hace muy probable que este virus sea responsable de daño neurológico severo.

Con estos antecedentes llega el Zika a Colombia, para comenzar una epidemia en casi todo el territorio nacional, que lo lleva a posesionarse como el segundo país de América con 47.771 casos de Zika (febrero 27, semana epidemiológica 8), solo superado por Brasil. Se han documentado infecciones en 35 de las 37 entidades territoriales mayores (departamentos y distritos), comprometiendo a toda la población, incluyendo mujeres embarazadas. En relación a las gestantes, del total de casos notificados, 18,61% (8.890) corresponden a ellas, siendo 812 casos confirmados por laboratorio (RT-PCR), 7.131 confirmados por clínica y 947 casos sospechosos<sup>5</sup>. Dado los riesgos potenciales para este grupo, el Ministerio de Salud y Protección Social determinó que las mujeres gestantes son un grupo de alto riesgo. Sin embargo, estos resultados de confirmación diagnóstica, son un poco desalentadores; sólo 9.1% de las gestantes con cuadro clínico sugerente de infección se confirman mediante RT-PCR. Demasiado bajo, ante la oportunidad de poder confirmar el real impacto perinatal de esta infección. Por otro lado, no se tienen en el país pruebas serológicas para Zika, que permitan confirmación diagnóstica, a un mayor grupo poblacional. Esto sin olvidar que las pruebas usadas para diagnóstico pueden tener reacción cruzada con otros flavivirus, como el dengue, lo que conllevaría a errores diagnósticos.

Como si esto no fuera poco, el problema sería peor dado que un porcentaje de infecciones de Zika podrían ser asintomáticas y autolimitadas, hasta en un 80% (6,10). En consecuencia, se desconoce el real impacto que tiene la infección en la población colombiana. Lo que significa, que potencialmente puede existir un número de mujeres gestantes infectadas asintomáticas, con riesgo potencial de daño fetal. Al parecer el riesgo es mayor, si la exposición ocurre entre semana las semanas 14 y 17 de gestación<sup>7</sup>.

La relación causa-efecto entre la infección congénita con Zika y el daño neurológico no ha sido confirmada a la fecha. Sin embargo, el hecho que otros arbovirus como dengue, Chikungunya y fiebre amarilla tengan transmisión perinatal refuerza la posible eventual transmisión congénita y perinatal de Zika. Los efectos atribuidos a este, específicamente microcefalia, deben ser evaluados de forma sistémica, descartando todas las causas posibles que generen este evento. De gran importancia es el estudio completo de TORCH, sobretodo toxoplasmosis y citomegalovirus, los cuales determinan un cuadro clínico con microcefalia y calcificaciones. Otras posibles causas genéticas o tóxicas deben ser evaluadas en este contexto, sin olvidar el síndrome de pseudo-TORCH, que expresa manifestaciones clínicas como microcefalia, calcificaciones y alteraciones de sustancia blanca, muy similares a las descritas de los casos por Zika<sup>8</sup>. Mención especial merece la situación de citomegalovirus, cuyo tamizaje no se recomienda ni se realiza de forma rutinaria<sup>9</sup>, pero siendo un diagnóstico diferencial tan importante debe ser una evaluación relevante a todas las gestantes en zonas endémicas de Zika.

Como si esto no fuera poco, otras formas de transmisión han sido expuestas. La transmisión sexual es una de ellas, demostrándose carga viral en semen hasta dos meses después de presentarse la infección. Inclusive con una alta carga viral, superior a la observada en sangre u orina<sup>6</sup>. Lo anterior, la hace una potencial ruta de transmisión en la mujer gestante, no dependiente del vector.

Por todo lo expuesto se genera la necesidad de crear una guía, para la atención de recién nacidos de madre con sospecha de infección por Zika durante la gestación<sup>10</sup>. Es de anotar que su aplicación busca determinar causalidad entre esta infección y los efectos adversos comentados previamente. Por lo anterior, se debe realizar prueba RT-PCR en sangre de cordón umbilical o en sangre de neonato dos días después del nacimiento en aquellos que presenten microcefalia o calcificaciones. La prueba también debe hacerse en neonatos de madre con prueba positiva o no concluyente para Zika. Otros estudios adicionales, debe ser el estudio placentario y evaluación del líquido cefalorraquídeo. Este último cuando sea necesario tomar muestras por alguna condición diferente al estudio de Zika. La evaluación del neonato debe ser integral, con medidas antropométricas completas, identificación de lesiones tempranas, como hepatoesplenomegalia, rash y alteraciones dismorfológicas. Pruebas como hemograma, perfil hepático, tamizaje auditivo, tomografía o ecografía cerebral, valoración por oftalmología y electroencefalograma, deben completar la evaluación clínica. No debe olvidarse la realización de serología para dengue, dada la circulación conjunta de ambos virus en la actualidad.

La epidemia de Zika constituye un reto mayor para todo el personal de salud e instituciones del país. Dado el conocimiento previo obtenido en Brasil, nos obliga a intentar determinar si existe el mismo comportamiento epidemiológico y clínico. Al respecto de esto, los hallazgos visibles como malformaciones congénitas (microcefalia), que son las que generan mayor impacto entre la sociedad deben ser evaluadas. Sin embargo, la descripción de otros hallazgos, posiblemente relacionados con la infección, y hasta ahora desconocidos es un área de oportunidad para los investigadores y clínicos colombianos. Por lo anterior, deben crearse formas de hacer seguimiento, durante mínimo 18 meses, a todos neonatos que son producto de madre con sospecha o confirmación de infección por Zika durante la gestación.

## REFERENCIAS

1. Barreiro P. Evolving RNA virus pandemics: HIV, HCV, ebola, dengue, Chikungunya, and now Zika. *AIDS Rev.* 2016; 18(1): 54-55.
2. Villamil-Gómez W, Alba-Silvera L, Menco-Ramos A, González-Vergara A, Molinares-Palacios T, Barrios-Corrales M, et al. Congenital Chikungunya virus infection in Sincelejo, Colombia: a case series. *J Trop Pediatr.* 2015; 61(5): 386-92.
3. Gérardin P, Barau G, Michault A, Bintner M, Randrianaivo H, Choker G, et al. Multidisciplinary prospective study of mother-to-child chikungunya virus infections on the island of La Réunion. *PLoS Med.* 2008; 5(3): e60.
4. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popović M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J et al. Zika virus associated with microcephaly. *N Engl J Med.* 2016; 374(10): 951-958.
5. Rodríguez-Morales AJ, Patiño-Valencia S, Villamil-Gómez WE, Alvarado-Socarras JL, Jiménez-Cañizales CE. Situación del Zika en Colombia: Experiencia de Miembros de la Red Colombiana de Colaboración en Zika (RECOLZIKA). *Acta Med Peruana.* (en prensa).

6. Carod-Artal FJ. Epidemiología y complicaciones neurológicas de la infección por el virus del Zika: un nuevo virus neurotrópo emergente. *Rev Neurol*. 2016; 62(7): 317-328.
7. Rodrigues Faria N, da Silva Azevedo RS, Kraemer MU, Souza R, Cunha MS, Hill SC, et al. Zika virus in the Americas: Early epidemiological and genetic findings. *Science*. 2016 [Epub ahead of print]
8. Alvarado Socarras JL, Rodríguez Morales AJ. Etiological agents of microcephaly: implications for diagnosis during the current Zika virus epidemic. *Ultrasound Obstet Gynecol*. [Epub ahead of print]
9. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Brenna L. Hughes, Cynthia Gyamfi-Bannerman. Diagnosis and antenatal management of congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 [Epub ahead of print]
10. Staples JE, Dziuban EJ, Fischer M, Cragan JD, Rasmussen SA, Cannon MJ et al. Interim guidelines for the evaluation and testing of infants with possible congenital Zika virus infection - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016; 65(3):63-7.

**Jorge L. Alvarado Socarras**

Pediatra Neonatólogo, Coordinador Unidad Neonatal,  
Fundación Cardiovascular de Colombia.  
Grupo OLFIS, Organización Latinoamericana para  
Fomento de la Investigación en Salud.  
Grupo RECOLZIKA, Red colombiana de Zika.  
jorgealso2@yahoo.com y jorgealvarado@fcv.org