

Invest. Medicoquir 2021;13 (suplemento)

ISSN: 1995-9427, RNPS: 2162

## ARTÍCULO ORIGINAL

### *Características clínicas del síndrome congénito asociado a la infección por el virus Zika*

### *Clinical characteristics of congenital syndrome associated with Zika virus infection*

Maria de los Ángeles Ortega Pérez,<sup>1</sup> Judith González González,<sup>1</sup> Carlos Maragoto Rizo,<sup>1</sup> Reinaldo Galvizu Sanchez,<sup>1</sup> Marilyn Zaldivar Bermúdez,<sup>1</sup> Edelys Pubillones.<sup>1</sup>

I. Centro Internacional de Restauración Neurológica La Habana. Cuba

## RESUMEN

**Introducción.** El síndrome congénito asociado a la infección por el virus Zika, descrito en la última década, ha constituido un problema de salud para los países de la América Latina. Esta enfermedad se manifiesta por microcefalia y una serie de malformaciones fetales que involucran principalmente del sistema nervioso central, y generan severas alteraciones funcionales en los niños que la sufren.

**Métodos.** Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo en una serie de 14 niños con diagnóstico de infección por el virus Zika, todos procedentes de Venezuela, ingresados en el Centro Internacional de Restauración Neurológica, a través del Convenio de Salud Cuba-Venezuela, en el periodo de agosto/2018 a diciembre/2020, que fueron evaluados por un equipo multidisciplinario. **Resultados.** El 100% de los pacientes presentaron las principales alteraciones neurológicas descritas en la infección por el virus Zika como la microcefalia, retardo del desarrollo psicomotor y cuadriparesia espástica. El 85,71% de los niños presentó epilepsia. El 100% de los pacientes presentaron las lesiones estructurales del

encéfalo presentes en la infección por el virus Zika, tales como: reducción del encéfalo, corteza fina, ventriculomegalia, hipoplasia del cuerpo calloso, calcificaciones subcorticales. **Conclusiones.** Se constata que el síndrome congénito asociado a la infección por el virus Zika provoca graves secuelas neurológicas.

**Palabras clave:** Virus zika, infección por el virus zika, malformaciones neurológicas.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** The congenital syndrome associated with the Zika virus (CZS), described in the last decade, has constituted a health problem for the countries of Latin America. This disease is manifested by microcephaly and a series of fetal malformations that mainly involve the central nervous system, and generates severe functional alterations in children who suffer from it.: To describe the clinical characteristics in children diagnosed with CZS who were treated at the International Center for Neurological Restoration (CIREN), in the period from August / 2018 to December / 2020. **Methods:** We carried out a prospective descriptive study in a series of 14 children with a diagnosis of CZS, all from Venezuela admitted to our center through the Cuba-Venezuela Health Agreement, treated in the period from August / 2018 to December / 2020, who were evaluated by a multidisciplinary team. **Results:** 100% of the patients presented the main neurological alterations described in the CSZ as microcephaly, delayed psychomotor development and spasticity. 85.71% of the children presented epilepsy. 100% of the patients presented structural brain lesions present in CSZ such as: reduction of the brain, thin cortex, ventriculomegaly, hypoplasia of the corpus callosum, subcortical calcifications. **Conclusions:** It is found that the congenital syndrome associated with Zika virus infection causes serious neurological sequelae.

**Keywords:** Zika virus, Zika virus infection, neurological malformations.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome congénito por virus zika (SCZ) se considera una enfermedad teratogénica, ocasionada por el virus Zika (arbovirus del género flavivirus), similar a virus como el dengue, fiebre amarilla, y virus del Nilo occidental, entre otros.<sup>1,2</sup>

La infección por el virus zika (VZ) se contrae principalmente a través de la picadura de un mosquito *aedes aegypti* infectado, al igual que otras enfermedades como el dengue y chikungunya. Se han descrito casos de transmisión del VZ por vía sexual, ocupacional (por exposición del personal que trabaja en laboratorios) y de infección al feto cuando la madre embarazada que contrae la infección.<sup>3,4</sup>

El VZ se conoce desde el año 1947, cuando se aisló por primera vez en el bosque Zika (Uganda) a partir de un mono Rhesus, en el marco de una investigación de fiebre amarilla. El primer caso en humanos fue reportado en 1953, cuando se confirmó la transmisión en tres personas en Nigeria. En el año 2007, ocurrió el primer brote de Zika en la isla de Yap en los Estados Federados de Micronesia, donde se estimó que el 73% de los residentes de la isla mayores de 3 años se habían infectado. En los años 2013-2014 se notificó un brote en la Polinesia Francesa, durante el cual se reportaron 42 casos de Síndrome de Guillian-Barré, que se identificaron como una asociación a la infección por Zika. En 2014 se registraron casos en Nueva Caledonia y en Islas Cook. Entre octubre y diciembre de 2015 se registró un brote en Cabo Verde, con 4 744 casos notificados.<sup>5</sup>

En América Latina a principios del año 2015 se reportó por primera vez la infección por el VZ, cuando se registraron casos autóctonos en Brasil, después en menos de un año se extendió a más de 30 países en territorios de América Central, América del Sur, el Caribe y México, lo que llevó a la Organización Panamericana de la Salud (OPS) a emitir una alerta epidemiológica informando sobre esta situación y recomendando medidas para poder disminuir su transmisión. Las investigaciones clínicas y epidemiológicas realizadas en esa etapa demostraron que la infección durante la gestación provocaba transmisión uterina afectando el desarrollo embrionario, causando microcefalia y otras afecciones graves relacionadas con el desarrollo cerebral.<sup>6</sup> En Venezuela se notificaron los primeros casos en diciembre

de 2015, en relación a cuatro casos de Zika confirmados y del aumento de casos de Guillain Barré a lo largo del territorio nacional.<sup>7</sup>

Según datos publicados por la OMS el 4 de enero de 2018 en relación a la infección por el VZ, en toda América se notificaron desde 2015 y hasta esa fecha 583 451 casos sospechosos, 223 477 casos confirmados y 3 720 casos definidos como síndrome congénito asociado a la infección por este virus. Solamente en Brasil se notificaron 231 725 casos sospechosos, 137 288 casos confirmados y 3 071 casos de síndrome congénito.<sup>8</sup>

El diagnóstico del VZ se realiza a través de una prueba de transcripción reversa de la reacción de cadena a la polimerasa (RT-PCR) en el líquido amniótico, placenta, suero fetal, tejido cerebral fetal, y líquido céfalo raquídeo o mediante pruebas inmunohistoquímicas en placenta y tejido cerebral. Dado el aumento de casos y la limitada disponibilidad de pruebas confirmatorias, el diagnóstico ha sido básicamente clínico y siempre se debe realizar diagnóstico diferencial con otros síndromes febriles exantemáticos como el dengue, chikungunya, citomegalovirus, rubeola, sarampión y Epstein Barr, entre otros. Por el momento no existe un tratamiento específico para la enfermedad por VZ., solo se aplica a los enfermos medidas de sostén y para reducir las complicaciones.<sup>9,10</sup>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció los siguientes criterios para el diagnóstico del SCZ:

- Caso sospechoso de SCZ. Recién nacido vivo con microcefalia (medida del perímetro cefálico por debajo de dos desviaciones estándar a las 24 horas después de nacer), alguna malformación congénita del sistema nervioso central y cuya madre durante el embarazo haya tenido antecedentes de residencia o viaje a un área con presencia de vectores del zika o haya tenido relaciones sexuales sin protección con una pareja que haya tenido antecedentes de residencia o viaje a un área con presencia de vectores del VZ.
- Caso probable de SCZ. Recién nacido vivo que cumpla los criterios de caso sospechoso y presente alteraciones morfológicas diagnósticas por cualquier

método de imagen, excluidas otras causas probables o cuya madre haya presentado exantema durante el embarazo.

- Caso confirmado de SCZ. Recién nacido vivo de cualquier edad gestacional que cumpla con los criterios de caso sospechoso y en quienes se haya confirmado por laboratorio la infección por VZ, independiente de la detección de otros agentes.

El SCZ causado por la infección intrauterina por virus Zika incluye la aparición de diversas anomalías congénitas. Aunque muchos de los componentes del SCZ son comunes a otras infecciones congénitas, pero tiene características que la distinguen de otras infecciones: microcefalia grave con cráneo parcialmente colapsado, corteza cerebral delgada con calcificaciones subcorticales, cicatrices maculares y moteado pigmentario focal de la retina, contracturas congénitas, marcada hipertonia temprana y síntomas de afectación extrapiramidal. Pueden aparecer otras alteraciones como desproporción cráneo-facial, cuero cabelludo redundante con rugosidades, irritabilidad, trastorno del sueño, secuelas cognitivas y crisis epilépticas.<sup>11,12</sup>

## **MÉTODOS**

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo en una serie de 14 niños con diagnóstico de SCZ, todos procedentes de Venezuela, ingresados en el Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN), a través del Convenio de Salud Cuba-Venezuela, el periodo de agosto/2018 a diciembre/2020. Todos los niños fueron evaluados por un equipo multidisciplinario, se realizó anamnesis y examen físico detallado, revisión por especialistas de neurología, pediatría, genética, neuropsicología, neurofisiología, inmunología y otras especialidades, según la condición del paciente. Se realizaron estudios complementarios imprescindibles tales como hemograma y hemoquímica, electroencefalograma convencional, potenciales evocados multimodales, Video EEG y estudios imagenológicos (TAC, RMN).

Para la descripción de la muestra se utilizaron las variables: momento probable de la infección, diagnóstico de Zika durante la gestación, antecedentes prenatales,

antecedentes perinatales, edad, sexo, alteraciones neurológicas, otras comorbilidades y resultados de los estudios imagenológicos.

Se estableció un consentimiento informado escrito, dirigido al familiar acompañante de cada niño incluido en el estudio (generalmente la madre). Los autores del trabajo solo usaron los datos obtenidos de la historia clínica para fines de la investigación científica, no fue divulgado ningún dato relacionado con la identidad de los pacientes.

Para describir el resultado de las variables del estudio se utilizaron métodos de estadística descriptiva: para las variables cuantitativas se utilizó la media y la desviación estándar y para las variables categóricas se utilizaron porcentajes.

## RESULTADOS

Como se muestra en la tabla 1. La edad media de la muestra fue de  $2,07 \pm 0,47$  años, el 50% de los pacientes correspondió al sexo masculino y el 50% al femenino. Con relación al momento en que ocurrió la infección durante la gestación, el 78,57 % de las madres refirió haber sufrido la infección por VZ durante el primer trimestre; solo en el 28,57% el diagnóstico fue confirmado y en el 35,71% de los pacientes, el diagnóstico fue probable, similar al diagnóstico de sospechoso. El 28,57% de los pacientes tenían otros antecedentes prenatales y el 71,42% antecedentes perinatales.

**Tabla 1.** Distribución de los pacientes según datos demográficos, maternos y clínicos

Datos demográficos y clínicos	Pacientes ( n=14)
Edad	2,07±0,47
Sexo	
• Femenino	7 (50 %)
• Masculino	7 (50 %)
Momento probable de la infección	
• Primer trimestre	11 (78,57 %)
• Segundo trimestre	2 (14,28%)
• No definido	1(7,14%)
Diagnóstico de SCZ	
• Sospechoso	5(35,71%)
• Probable	5(35,71%)

• Confirmado	4(28,57%)
Antecedentes prenatales	
• Si	4(28,57%)
• No	10(71,42%)
Antecedentes perinatales	
• Si	10(71,42%)
• No	4(28,57%)
Alteraciones neurológicas	
• Microcefalia	14(100%)
• Retardo del desarrollo psicomotor (nivel profundo)	14(100%)
• Cuadriparesia espástica	14(100%)
• Déficit somato sensorial	13 (92,851%)
• Déficit visual	4(28,57%)
• Déficit auditivo	6(42,85%)
• Irritabilidad	7(50%)
• Trastorno del sueño	7(50%)
• Epilepsia	12 (85,71%)
Otras comorbilidades	
• Si	6(42,85%)
• No	8(57,14%)

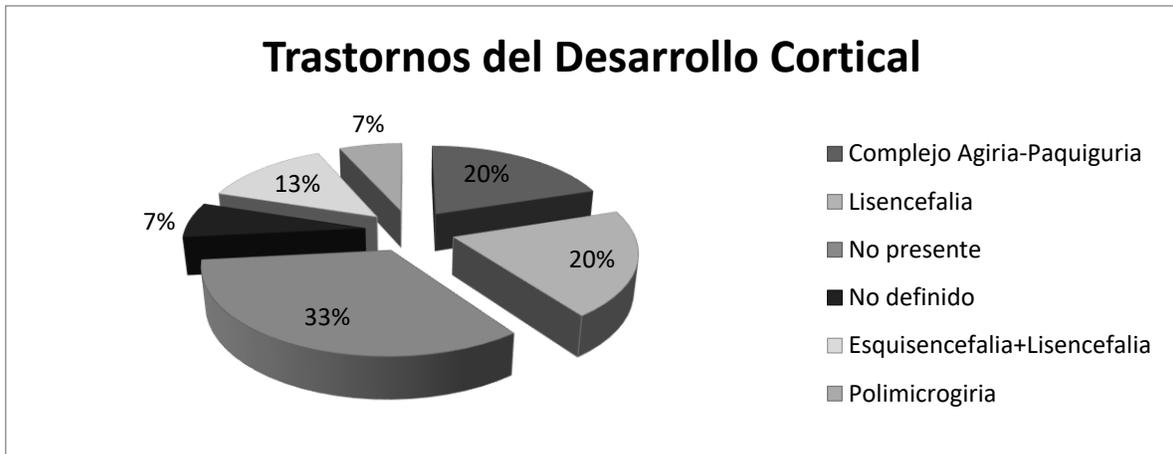
El 100% de los pacientes presentó las principales alteraciones neurológicas descritas en el SCZ (microcefalia, retardo del desarrollo psicomotor (nivel profundo) y cuadriparesia espástica), también fueron frecuentes otras alteraciones como déficit somatosensorial, déficit visual, déficit auditivo, irritabilidad, trastorno del sueño y epilepsia. La epilepsia constituyó una de las alteraciones más frecuentes, presente en el 85,71%.

Como se muestra en la tabla 2 el promedio de edad de inicio de las crisis fue de  $0,97 \pm 0,65$  años, el 42,85% presentó crisis focal o focal y generalizada respectivamente. Las epilepsias más frecuentes fueron la focal frontal (35,71%) y la multifocal (28,57%). Según los resultados de los estudios imagenológicos, mostró que el 100% de los pacientes presentó reducción del encéfalo, corteza fina, ventriculomegalia, hipoplasia del cuerpo caloso, calcificaciones subcorticales y el 57,14% trastorno del desarrollo cortical.

**Tabla 2.** Distribución de los pacientes según el comportamiento de la epilepsia y los resultados de los estudios imagenológicos.

Comportamiento de la epilepsia	Pacientes n=14)
Inicio de la epilepsia	0,97±0,65
Tipo de crisis	
• Focal	6(42,85%)
• Generalizadas	0 (0%)
• Focal y Generalizada	6(42,85%)
• No definida	1(7,14%)
Tipo de epilepsia	
• Epilepsia focal frontal	5(35,71%)
• Epilepsia focal del cuadrante posterior	1(7,14%)
• Epilepsia multifocal	4(28,57%)
• Epilepsia focal y generalizada	2(14,28%)
• Síndrome de Lennox Gastaut	1(7,14%)
• No definida	1(7,14%)
Resultados de los estudios imagenológicos	Pacientes ( n=14)
• Reducción del encéfalo	14(100%)
• Corteza fina	14(100%)
• Ventriculomegalia	14(100%)
• Hipoplasia del cuerpo calloso	14(100%)
• Calcificaciones subcorticales	14(100%)
• Trastorno del desarrollo cortical	8(57,14%)

Como se muestra en el gráfico 1, los trastornos del desarrollo cortical tipo trastorno de migración neuroblástica, lisencefalia y el complejo agiria-paquigiria fueron los más frecuentes.



**Gráfico 1.** Distribución de la muestra según Trastornos del Desarrollo Cortical.

## DISCUSIÓN

Las características clínicas del SCZ son consecuencia de la afectación directa del sistema nervioso central ocasionando severas alteraciones estructurales y funcionales. Las alteraciones estructurales están dadas por deformidad craneal, anomalías cerebrales, anomalías oculares y contracturas congénitas. Las alteraciones funcionales están relacionadas exclusivamente con el deterioro neurológico.

Tanto las alteraciones estructurales como funcionales aparecieron de manera relevante en este estudio, y coinciden con los reportes en la literatura revisada. El VZ es un virus neurotrópico que afecta particularmente a las células progenitoras neuronales, también las puede dañar en todos sus estadios madurativos. La encefalitis viral puede generar una disrupción de la embriogénesis cerebral dando como resultado microcefalia y otras anomalías cerebrales como los trastornos de la migración neuroblástica.<sup>13,14</sup>

Las alteraciones funcionales como consecuencia del daño estructural también se mostraron de manera significativa en la muestra objeto de estudio. El grave retardo del desarrollo psicomotor con la presencia de severo déficit cognitivo, compromiso el motor, afectación neurosensorial y la presencia de epilepsia fueron secuelas presentes en nuestros pacientes; lo que coincide con las revisiones de otros autores.<sup>5,16</sup>

En la literatura revisada no encontramos estudios previos relacionados con este tema en Cuba.

## **CONCLUSIONES**

Este trabajo permite llegar a la conclusión que el síndrome congénito asociado a la infección por el virus Zika provoca graves secuelas neurológicas. Su detección desde el momento del nacimiento permite abordar dichas secuelas de manera precoz.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Saiz JC, Martín-Acebes MA, Bueno-Marí R, et al. Zika Virus: What Have We Learnt Since the Start of the Recent Epidemic?. *Front Microbiol.* 2017;8:1554. Published 2017 Aug 22. doi:10.3389/fmicb.2017.01554
2. Costello A, Dua T, Duran P, Gulmezoglu M, Oladapo OT, Perea W, et al. Defining the syndrome associated with congenital Zika virus infection. *Bull World Health Organ.* 2016 Jun 1;94(6).
3. Hastings AK, Fikrig E. Zika Virus and Sexual Transmission: A New Route of Transmission for Mosquitoborne Flaviviruses. *Yale J Biol Med.* 2017. Jun;90(2).
4. Lidia Redondo Bravo, et al. Epidemia por virus zika. Respuesta desde la salud pública en España. *Rev Esp Salud Pública.* 2018;92: 15 de noviembre e201811079.
5. Díaz Mercadal KP, Flores Zelaya RE, Fajardo Dubón GE. Caracterización general de Zika. *Rev. Cient. Esc. Univ. Cienc. Salud.* 2018; 5(1): 33-40
6. Baud D, Gubler DJ, Schaub B, Lanteri MC, Musso D. An update on Zika virus infection. *Lancet Lond Engl.* 2017 Nov 4;390(10107).
7. Zoghbi N, López A. Zika virus arrival to Venezuela and its possible imprint on the maternal- child health. *Comunidad y Salud Año 2016; 14 (1), Ene-Jul*
8. Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud. Zika - Actualización Epidemiológica Regional de la OPS (Américas) 25 de

agosto de 2017. Washington: Organización Mundial de la Salud; 2017. [consultado el 20 de septiembre 2017]. Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=11599&Itemid=41691&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11599&Itemid=41691&lang=es).

9. Torre A. Enfermedad por virus de Zika y sus complicaciones neurológicas *Pediátr Panamá* 2017; 46 (2): 41-45
10. Díaz Mercadal KP, Flores Zelaya RE, Fajardo Dubón GE. Caracterización general de Zika. *Rev. Cient. Esc. Univ. Cienc. Salud.* 2018; 5(1): 33-40
11. Matos-Alviso LJ, Santos-Calderón LA, Reyes-Hernández KL, Reyes-Gómez U, Santamaria-Arza C, López-Cruz G, et al. Síndrome congénito por virus zika. *Revista Salud Quintana Roo. Volumen 10 • No. 37 • septiembre - diciembre 2017 • p. 33-36*
12. Sai-Yin Wong, S.; Wing-Shan Poon, R.; Cheuk-Ying Wong, S.: Zika virus infection: the next wave after dengue? *Journal of the Formosan Medical Association* (2016) N° 115, Pags. 226-242.
13. Tellechea AL, Barbero P, Paz Bidondo M, Groisman B, Liascovich R. "Pautas de detección y seguimiento de niños y niñas nacidos con Microcefalia y/o Anomalías Cerebrales, en el contexto de la emergencia por el virus Zika. UNICEF y la Red Nacional de Anomalías Congénitas (RENAC), abril de 2017.
14. Marin I y col. Síndrome Congénito asociado al virus Zika. *Bol Venez Infectol* Vol.30-No 1, enero-junio 2019.
15. Aviña-Padilla N, López-Ortiz E, Aviña-Padilla K. *Archivos de Neurociencias (Mex) INNN* Vol 24 • Num 1 • 2019
16. Pastrana A, Albarracín M, Hoffmann M, Delturcoa G, et al. Congenital Zika syndrome in Argentina: case series study. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(6):e635-e639/ e635

## CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Recibido 21 de enero de 2021

Aceptado.16 de febrero de 2021

Maria de los Ángeles Ortega Pérez. Centro Internacional de Restauración Neurológica Ave 25 No 15805 Cubanacán, Playa, La Habana. Cuba. Código postal 11300

Telfs (537) 33-6087, 33-6777-78

#### Participación de los autores

Dra. Maria de los Ángeles Ortega Pérez: Concepción y diseño. Adquisición de los datos. Análisis e interpretación de los datos del estudio. Redacción del texto y subsecuentes revisiones. Aprobación de la versión final.

Dra. Judith González González: Concepción y diseño. Adquisición de los datos. Análisis e interpretación de los datos del estudio. Redacción del texto y subsecuentes revisiones, aprobación de la versión final.

Dr. Carlos Maragoto Rizo: Adquisición de los datos. Análisis e interpretación de los datos del estudio. Aprobación de la versión final.

Dr. Reinaldo Galvizu Sánchez: Adquisición de los datos. Análisis e interpretación de los datos del estudio. Aprobación de la versión final.

Lic. Marilyn Zaldivar Bermúdez: Adquisición de los datos. Análisis e interpretación de los datos del estudio. Aprobación de la versión final.

Lic. Edelys Pubillones Valdivia: Adquisición de los datos y aprobación de la versión final.

Lic. Niurka Pérez Rodríguez: Adquisición de los datos y aprobación de la versión final.