

Alteraciones del desarrollo neurológico en productos con infección gestacional por virus Zika.

Martínez-Pérez MI,¹ Cervantes-Quiróz AR,¹ Cacique-Sánchez C,¹ Gómez-Bautista JB,¹ Hernández-Peláez DK,¹ Matías-González A¹

¹Hospital Regional Presidente Juárez. Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.

Resumen

Introducción: Las repercusiones en los productos de mujeres gestantes infectadas por virus del Zika (ZIKV), tales como: malformaciones congénitas, alteraciones funcionales y afectación neurológica, se han reportado a nivel mundial. El objetivo del presente estudio fue identificar las alteraciones presentes en los productos infectados por ZIKV durante su gestación.

Material y Métodos: Se realizó un estudio prospectivo, de cohortes. Se incluyeron productos nacidos en la institución, durante el 2016 con diagnóstico de Zika gestacional (PCR+). Se utilizó la prueba de Evaluación del Desarrollo Infantil (EDI) para valorar alteraciones del desarrollo neurológico. El análisis estadístico se realizó en el software SPSS V22.

Resultados: se encontraron 34 casos probables de infección por ZIKV gestacional, 9 fueron confirmados por PCR, y 6 con criterios de inclusión. La edad de las madres fue de 34 ± 3 años, el 33.3% eran primigestas. El 83.3% de valles centrales, el resto de la mixteca. El 83.3% presentó ≥ 5 síntomas de infección, el principal fueron lesiones maculo-papulares. Todos los productos de término, vivos, sexo masculino, peso promedio de 3.20 kg, talla de 50.83 cm y perímetro cefálico 33.85 cm (rango de 30.5 a 36.0). El 16.6% presentó microcefalia. Con la prueba de EDI, el 50% presentó riesgo de retraso del desarrollo y 33.3% rezago en el desarrollo. La principal alteración del desarrollo detectada fue del lenguaje (66.6%). El primer trimestre fue el menos afectado respecto a las áreas de desarrollo.

Conclusiones: A pesar de no existir defecto del nacimiento evidente (microcefalia), existe un riesgo del retraso del desarrollo según la prueba de EDI. Es importante dar seguimiento al desarrollo neurológico a los niños con infección de Zika gestacional.

Palabras clave: Microcefalia, Alteración Neurológica, Virus Zika.

Alterations of neurological development in products with gestational infection by zika virus.

Abstract

Introduction: The repercussions in the products of pregnant women infected with Zika virus (ZIKV), such as congenital malformations, functional alterations and neurological affectation, have been reported worldwide. The objective of the present study was to identify the alterations present in infected products by ZIKV during its gestation.

Material and Methods: A prospective, cohort study was conducted. Products with diagnosis of gestational Zika (CRP +) born in the institution during 2016 were included. The Child Development Assessment (EDI) test was used to assess alterations in neurological development. The statistical analysis was performed in the SPSS V22 software.

Results: 34 probable cases of gestational ZIKV infection were found, 9 were confirmed by PCR, and 6 with the inclusion criteria. Mothers age was 34 ± 3 years, 33.3% were primigravites. 83.3% of central valleys, the rest of the Mixtec. 83.3% had ≥ 5 symptoms of infection, the main one being maculo-papular lesions. All the term infants, alive, masculine sex, average weight of 3.20 kg, size of 50.83 cm and cephalic perimeter 33.85 cm (range of 30.5 to 36.0). 16.6% presented microcephaly. With the EDI test, 50% presented a risk of developmental delay and 33.3% delayed development. Language was the main development alteration detected (66.6%). Respect to the areas of development, the first trimester of pregnancy was the least affected.

Conclusions: Although there is no obvious birth defect (microcephaly), there is a risk of developmental delay according to the EDI test. It is important to follow the neurological development of children with gestational Zika infection.

Keywords: Microcephaly, Nervous System Malformations, Zika Virus Infection.



Correspondencia:

Dra. María Isabel Martínez Pérez
Servicio de Epidemiología
Gerardo Varela 617, C. P.
68040 Oaxaca, Oax.

Teléfono: 01 951 515 3500

Correo-e:

misabel.martinez@issste.
gob.mx



Introducción

El virus Zika (ZIKV), es un flavivirus transmitido por mosquitos del género *Aedes*. Se aisló por primera vez en 1947 en monos Rhesus del bosque Zika, Uganda.¹

La Organización mundial de la Salud (OMS), declaró en febrero 2016 a la epidemia de Zika como una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (ESPII), principalmente por el aumento de las malformaciones congénitas y trastornos neurológicos. Han surgido diversas anomalías de las cuales destacan las neurológicas, llamado Síndrome Congénito de Virus del Zika (CZS), pero los componentes específicos y los mecanismos patogénicos presuntos no han sido delineados.²

En octubre de 2015, el Ministerio de Salud de Brasil informó acerca de un incremento inusual de casos de microcefalia en el estado de Pernambuco, al noreste del país. En promedio, en este estado se registraban 10 casos de microcefalia por año. Sin embargo, desde el inicio de 2015 hasta el 11 de noviembre de 2015, se detectaron 141 casos de microcefalia en 44 de los 185 municipios del estado de Pernambuco.³

La presencia del virus se reporta a través de la Técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa de Transcripción Reversa (PCR-RT) en el fluido amniótico de las embarazadas, cuyos fetos presentaron microcefalia de acuerdo a la ultrasonografía prenatal; así como en el suero o necropsia de órganos como hígado, ganglios, bazo o riñón de las mujeres gestantes. En el neonato se puede detectar en sangre periférica o de cordón umbilical.^{4,5}

Se han documentado otras alteraciones como ventriculomegalia, atrofia cortical, hipoplasia callosa, calcificaciones y lesiones cerebrales graves con la exposición intrauterina al Zika, las cuales han sido demostradas mediante la ultrasonografía transfontanelar y el estudio histoquímico de líquido amniótico.^{6,7}

El ZIKV es un Arbovirus transmitido por el vector de la especie *Aedes* (*A. Aegypti*, *A. Albopictus*, *A. Hensilli*, *A. Africanus*, *A. Furcifer*, *A. Apicoargenteus* y *A. Luteocephalus*), responsable también de

la transmisión de los virus del dengue y Chikungunya. El ZIKV es un flavivirus ARN monocatenario de la misma familia *Flaviviridae* de los virus de la fiebre amarilla, dengue, virus de *West Nile* y encefalitis. Los reportes mencionan otras vías de transmisión como la transfusión sanguínea, la sexual y la transmisión materno fetal, la cual puede variar dependiendo el período de gestación en el que se encuentre la madre al momento de contraer la infección.^{8,10}

Varios estudios señalan la posible transmisión sexual a través de relaciones sexuales sin protección, con una pareja masculina con antecedente de síntomas de infección por el ZIKV. Se han identificado, por RT-PCR partículas de ZIKV después de 27 y 62 días de un cuadro febril, lo que sugiere un potencial prolongado de transmisión sexual.^{11,14}

Los arbovirus son adquiridos de forma oral por sus vectores hematógenos, al alimentarse de un hospedero que curse con la infección; en el mosquito, el virus sobrevive sin causar enfermedad y se elimina por la saliva en un nuevo hospedero infectándolo. Los viriones del ZIKV son pequeños, esféricos, cubiertos por una envoltura icosaédrica que contiene una única cadena de genoma ARN en sentido positivo de 10.794 kb. El genoma se traduce en un único polipéptido, grande de 3.149 aminoácidos (aa), el que posteriormente sufre un clivaje en tres proteínas estructurales C (cápside) de 105 aa, PrM/M (precursor de membrana) de 187 aa, la envoltura (E) de 505 aa y siete proteínas no estructurales NS1 (352 aa), NS2A (217 aa), NS2B (139 aa), NS3 (619 aa), NS4A (127 aa), NS4B (255 aa) y NS5 (904 aa). Las proteínas NS2B y NS3 tienen un papel importante en la síntesis proteica y en la replicación del material genético. La proteína NS5, es la proteína estructural más conservada en los flavivirus, funciona como ARN polimerasa dependiente de ARN. La proteína de la envoltura es el sitio antigénico del flavivirus que facilita la unión y penetración del virion en la célula. La Reacción de Polimerasa en Cadena -Transcriptasa Reversa (RPC-TR) utilizan cebadores dirigidos a la proteína E o NS5 y siendo la herramienta útil en el diagnóstico.⁶

Para la valoración del desarrollo neurológico y conductual en menores de 5 años, se utiliza la prueba de Evaluación del Desarrollo Infantil (EDI).

DETALLES DEL ARTÍCULO

Recibido: 20/agosto/2018

Aceptado: 30/septiembre/2018

Cómo citar este artículo:

Martínez-Pérez MI, Cervantes-Quiróz AR, Cacicque-Sánchez C, Gómez-Bautista JB, Hernández-Peláez DK, Matías-González A. Alteraciones del desarrollo neurológico en productos con infección gestacional por virus Zika. *Avan C Salud Med* 2018; 5 (4):120-128.

La prueba EDI, es una evaluación para menores de cinco años con riesgo de retraso en el desarrollo. Es el instrumento de tamizaje adecuado en el contexto de la población mexicana para menores de cinco años, con sensibilidad y especificidad similares a otras pruebas de tamizaje disponibles en América.^{15,16}

Valora cuatro ejes: factores de riesgo biológico, exploración neurológica, señales de alerta y señales de alarma; y cinco áreas de desarrollo: motor grueso, motor fino, lenguaje, social y conocimiento. El resultado de la prueba se da por semaforización: desarrollo normal (verde), probable rezago en el desarrollo (amarillo) y riesgo en el retraso del desarrollo (rojo).¹⁷

Debido a estos antecedentes, el presente trabajo de investigación está enfocado en identificar las alteraciones que presentan en el seguimiento de su desarrollo los productos que fueron infectados por el ZIKV durante su gestación, para con ello conocer las implicaciones neurológicas en los derechohabientes del Hospital Regional Presidente Juárez.

Desde el 1 de febrero del 2016, la OMS ha declarado al ZIKV como una ESPII. En octubre del 2015 se reportó el primer caso de ZIKV autóctono en México y desde entonces se ha incrementado gradualmente el número de casos de enfermedades transmitidas por vector.

El ZIKV ha provocado impacto en nuestra sociedad oaxaqueña, principalmente en mujeres embarazadas ya que se ha relacionado con teratogenicidad causando malformaciones en el recién nacido (microcefalia, desproporción cráneo facial, cutis gyrata, craneosinostosis, anomalías oculares, pérdida de la audición, artrogriposis, anomalías neuromotoras, convulsiones, etc.). Hasta la semana epidemiológica 37 de 2017, se han reportado en México 10,417 casos de Zika de los cuales 20 son casos confirmados de síndrome congénito asociado a este virus. El estado de Oaxaca es un lugar propicio para la reproducción del mosquito *Aedes* (siendo este su principal vector) debido a las condiciones climatológicas y geográficas para el desarrollo del Zika.

En el Hospital Regional Presidente Juárez del ISSSTE, durante el 2016 atendió un número im-

portante de casos por ZIKV, el cual se reflejó con un aumento de casos en mujeres embarazadas, por lo anterior se tomó la decisión de investigar la relación entre la infección del ZIKV durante el embarazo y sus repercusiones en el producto como las malformaciones congénitas, alteraciones funcionales y afectación neurológica o del desarrollo.^{18,19} El objetivo del estudio fue identificar las alteraciones neurológicas que presentan los productos infectados por el virus del Zika durante su gestación.

Materiales y métodos.

La investigación se realizó en el Servicio de Pediatría del Hospital Regional Presidente Juárez, ISSSTE, Oaxaca. Se realizó un estudio prospectivo, de cohortes.

Primero se identificaron a las mujeres que durante su gestación acudieron al servicio de epidemiología con diagnóstico de probable infección por ZIKV. Posteriormente se revisaron los expedientes de las madres que durante su gestación presentaron Zika en el 2016, con prueba de PCR positiva. Se leyó minuciosamente cada uno de los expedientes y solo la información relevante con el embarazo se vació a una base de datos. Por medio de las cédulas de registro de las madres del ISSSTE, se continuó con la revisión de los expedientes de sus hijos que durante la gestación se infectaron de Zika. Se comparó la información obtenida de los expedientes con las variables de la investigación.

Con la intervención de la Coordinación de Epidemiología, se citaron a las madres y a los hijos en estudio. La valoración médica de cada niño duró aproximadamente una hora, en la cual se realizó la aplicación de la Prueba de EDI, esta prueba se dividió en dos partes, la primera consistió en un interrogatorio directo a las mujeres que durante su gestación se infectaron de Zika y la segunda parte consistió en una exploración física en donde se evaluaron las áreas de desarrollo: motor, lenguaje, social, adaptativo y cognoscitivo agrupándolas en cuatro subgrupos: motriz grueso, motriz fino, lenguaje y desarrollo social.

Para realizar esta prueba, se clasificó a cada hijo conforme a su edad actual y dependiendo del

grupo al que perteneció cada paciente, se realizó la evaluación correspondiente. Los grupos evaluados de EDI fueron:

GRUPO	EDAD
GRUPO 1	13 a 15 meses
GRUPO 2	16 a 18 meses
GRUPO 3	19 a 24 meses

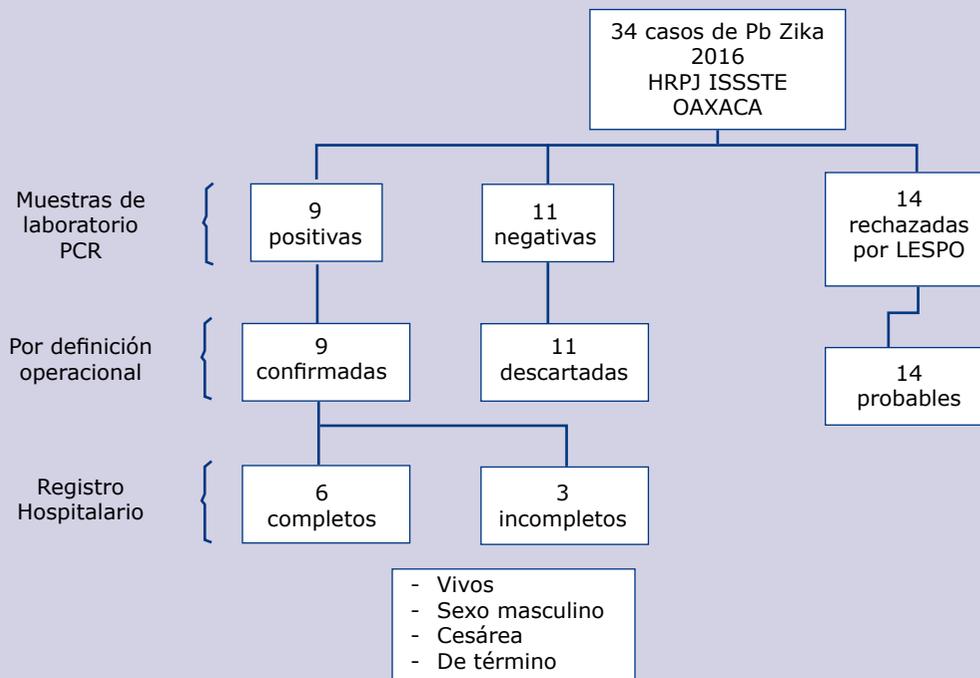
Se siguieron las instrucciones exactas del Manual¹⁵⁻¹⁷ para la aplicación de la prueba de EDI y evaluación de menores de cinco años con riesgo de retraso en el desarrollo, por lo tanto, preparó el material (sonajas, pelotas, tapetes, etc.) necesario para la valoración correspondiente al grupo de edad de cada paciente.

La evaluación del menor fue realizada en el servicio de pediatría, todos los datos obtenidos de la consulta se vaciaron en las hojas de "EVALUACIÓN DEL DESARROLLO". Teniendo toda la información

anterior completa, se interpretó el resultado utilizando un sistema de semaforización (establecido por EDI): Rojo para riesgo de retraso del desarrollo, amarillo para rezago en el desarrollo y verde para desarrollo normal. Teniendo la interpretación de EDI, se recopilaron los datos del estudio para proceder con el análisis estadístico.

Los datos obtenidos se registraron en dos bases de datos por medio del programa de Excel y posteriormente se exportaron al *Software IBM SPSS Statistics 24.0*. Se realizó una limpieza de datos, agrupamiento y categorización de las variables específicas del protocolo de investigación analizando cada variable con medidas de frecuencia y medidas de tendencia central. Al final se realizó un análisis estadístico general. El porcentaje de niños con defectos de nacimiento posiblemente asociados con la infección por ZIKV se estimó de acuerdo con el trimestre de gestación de las mujeres embarazadas, comparando estos valores en los tres grupos mediante razones y proporciones.

Figura 1. Distribución de los casos de infección por ZIKV en el 2016, HRPJ



Fuente: Base de datos e instrumento de medición del protocolo de investigación.
HRPJ: Hospital Regional Presidente Juárez, ISSSTE Oaxaca
PCR: Reacción en cadena a la polimerasa
LESPO: Laboratorio Estatal de Salud Pública de Oaxaca

Resultados

En el hospital se registraron 34 casos probables de infección por ZIKV en mujeres embarazadas durante el 2016. La clasificación de los casos se muestra en la Figura 1.

De los 34 casos, el 17.6% (n=6) cumple con los criterios de inclusión, de los cuales se muestran los resultados. La edad de las madres fue de 34 ± 3 años (rango de 31 a 40) y el 33.3% fueron primigestas.

El estado de Oaxaca está conformado por 8 regiones, las mujeres sintomáticas con PCR (+) para infección por ZIKV tienen su residencia en su ma-

yoría en los valles centrales (83.3%), el resto en la mixteca.

Respecto a las enfermedades presentadas en el transcurso del embarazo: amenaza de aborto se presentó en la mitad de las mujeres, diabetes mellitus gestacional en el 33.3% y el resto presentó enfermedad hipertensiva del embarazo y ruptura prematura de membranas.

Las características clínicas de la presentación de la infección por ZIKV se muestran en la tabla 1. No existe predominio de algún signo o síntoma en particular por trimestre de gestación. El 83.3% de las pacientes presentó 5 o más síntomas, siendo el principal las lesiones maculo-papulares.

Tabla 1. Características de la infección en mujeres con sintomatología y PCR (+) para infección por ZIKV.

Características	n	%
Trimestre de sintomatología por infección por ZIKV		
-Primero	2	33.3
-Segundo	2	33.3
-Tercero	2	33.3
Número de síntomas presentados en el momento del diagnóstico		
-4	1	16.6
-5	2	33.3
- ≥ 6	3	50.0
Síntomas de infección por ZIKV		
- Lesiones máculopapulares	6	100.0
- Mialgias	5	83.3
- Artralgias	5	83.3
- Conjuntivitis no purulenta	5	83.3
- Fiebre	4	66.6
- Nausea y vómito	3	50.0
- Cefalea	3	50.0
- Prurito	3	50.0
- Dolor retro ocular	1	16.6
- Petequias	1	16.6

Fuente: Base de datos e instrumento de medición del protocolo de investigación.

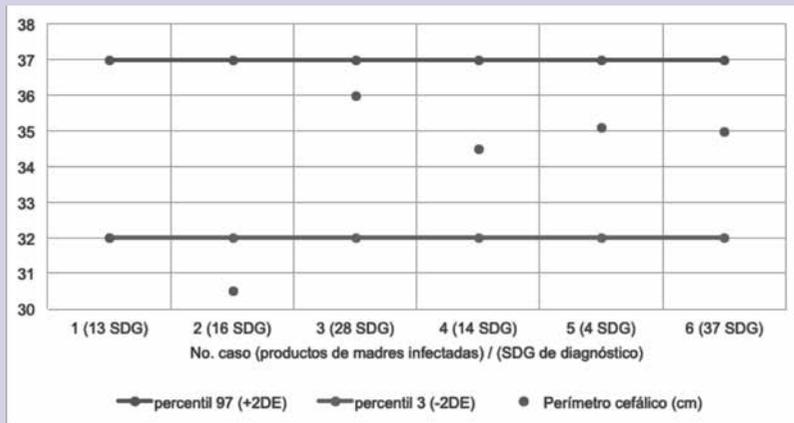
n=6

Respecto a las condiciones generales de los productos de madres infectadas con ZIKV en la gestación, todos fueron productos de término, vivos, del sexo masculino, con un peso promedio de 3.207 kg (rango de 2.750 a 3.700), talla 50.83 cm y perímetro cefálico de 33.85cm (rango de 30.5 a 36). El 16.6% presentó un perímetro cefálico de menor a 2DE, identificado como "caso 2" en la Figura 2.

En el seguimiento de los casos y revaloración (12 a 20 meses, aproximadamente), todos los productos se encontraron dentro de los percentiles 3 – 97, como se observa en la Figura 3.

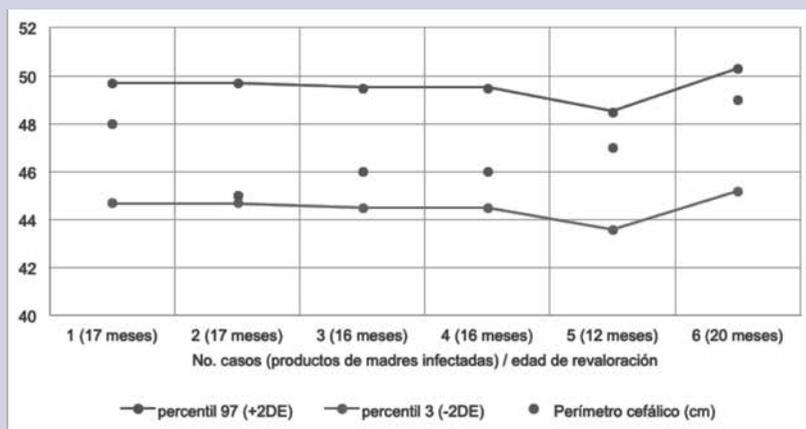
Para la valoración del desarrollo infantil, se aplicó la prueba de EDI, en la cual se identificó que el 50% presentó riesgo de retraso del desarrollo y 33.3% rezago en el desarrollo. La principal área de desarrollo afectada fue la del lenguaje con un

Figura 2. Perímetro cefálico al nacimiento de los productos de madres infectadas por ZIKV en la gestación, HRPJ (SDG)



Fuente: Base de datos e instrumento de medición del protocolo de investigación.

Figura 3. Perímetro cefálico (revaloración) de los productos de madres infectadas por ZIKV en la gestación, HRPJ



Fuente: Base de datos e instrumento de medición del protocolo de investigación.

66.6%. Los productos nacidos en el primer trimestre fueron los menos afectados respecto a las áreas de desarrollo (tabla 2).

Discusión

De acuerdo al número de síntomas presentados durante el diagnóstico clínico de ZIKV en mujeres confirmadas por PCR-RT, el 50% refirió manifestar 6 o más síntomas, siendo las lesiones máculopapulares la más frecuente, y en segundo lugar las mialgias, artralgias y conjuntivitis no purulenta; semejante a lo reportado por *Bruno Hoen*, con un 95.1% y 54.9% respectivamente.²⁰ Cabe hacer

mención que las náuseas y vómito, se presenta en un 50% de las pacientes, síntoma no reportado por la bibliografía.²¹⁻²⁴

El trimestre gestacional en el cual se presentó la infección por ZIKV, no tuvo predominio en particular, opuesto a lo reportado por Bruno Hoen donde el segundo trimestre fue el principalmente afectado con un 45.6%.²⁰

Las alteraciones gestacionales como abortos, pérdidas fetales, interrupciones del embarazo o restricción del crecimiento intrauterino, no se presentaron, opuesto a lo reportado por la literatura.

Tabla 2. Alteraciones neurológicas y valoración por medio de la prueba de EDI de los productos de madres infectadas por ZIKV en la gestación y su relación respecto al trimestre gestacional de infección

Variable	Trimestre gestacional de infección por Zika			
	1º (n=2)	2º (n=2)	3º (n=2)	Total (n=6)
No. de casos (%)				
Microcefalia al nacimiento	0	1 (16.6)	0	1 (16.6)
Microcefalia en la revaloración	0	0	0	0
Evaluación del desarrollo con la Prueba de EDI				
Riesgo de retraso del desarrollo	1 (16.6)	1 (16.6)	1 (16.6)	3 (50.0)
Rezago en el desarrollo	0	1 (16.6)	1 (16.6)	2 (33.3)
Desarrollo normal	1 (16.6)	0	0	1 (16.6)
Área de desarrollo afectada				
Motor grueso	1 (16.6)	0	0	1 (16.6)
Motor fino	0	0	0	0
Lenguaje	0	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (66.6)
Social	0	1 (16.6)	1 (16.6)	2 (33.3)
Conocimiento	0	0	0	0

Fuente: Base de datos e instrumento de medición del protocolo de investigación.
EDI: Evaluación del Desarrollo infantil; SDG: Semana de gestación; ZIKV: virus Zika

tura. Sin embargo, se coincide en que todos los productos fueron obtenidos por cesárea.^{20,25,25,27}

El riesgo general de defectos congénitos evidentes (microcefalia) incluidos en la definición actual del síndrome de Zika congénito es del 16.6%, mayor a lo reportado en la cohorte de Bruno Hoen (5.8%)²⁰ y dentro del rango mencionado por Jaenisch et al (10-40%).¹⁸ La diferencia puede ser atribuible al tamaño de muestra de la cohorte institucional, sin embargo, hay semejanza con algunas publicaciones.^{28,35}

El riesgo de defectos congénitos por trimestre es del 50% cuando la infección por ZIKV ocurre en el segundo trimestre, mayor a lo reportado por Bruno Hoen (3.6%) para el mismo trimestre, para quien el mayor riesgo es en el primer trimestre con un 10.1%.^{20,36}

Se ha publicado que la ausencia de microcefalia al nacer no excluye de la posibilidad de un retraso en el desarrollo de la misma, o de otras anomalías cerebrales relacionadas con el ZIKV.^{37,38} Por lo cual, el presente estudio evalúa el desarrollo

infantil mediante la prueba de EDI. Es así como solo el 16.6% presenta un desarrollo normal y el resto presenta riesgo o rezago del desarrollo. Cabe hacer mención que el niño con desarrollo normal es un producto cuya madre se contagió en el primer trimestre de gestación (semana 4), concordando con lo publicado por *Adibi et al*, quien refiere que antes de la semana 10 de gestación, el virus tiene un acceso más difícil por la anatomía temprana de la placenta.²⁶

Dentro de las cinco áreas de desarrollo evaluadas por la prueba de EDI, la principalmente afectada es la de lenguaje y en segundo lugar la social. No se observó ninguna anomalía o defecto de nacimiento semejante a lo reportado por Bruno Hoen.²⁰

Las mujeres derechohabientes infectadas por ZIKV durante la gestación en el periodo de estudio, se siguieron prospectivamente desde el momento que se desarrollaron los síntomas agudos y se confirmaron por PCR-RT hasta la resolución del embarazo. Se presentó una tasa de pérdida durante el seguimiento del 33.3%, mayor a lo



reportado en la cohorte de Bruno Hoen con un 1.6%. Lo anterior, se debe a que son mujeres que laboran o radican en otras regiones del estado, aunado a la falta de información o concientización sobre la enfermedad y sus complicaciones en los productos.

Se estudiaron mujeres embarazadas con infección por ZIKV sintomática confirmada por RT-PCR en sangre. Los defectos al nacimiento (microcefalia) posiblemente asociados con la infección por ZIKV estaban presentes en el 16.6% de los niños. La microcefalia se presentó en un producto cuya madre se infectó en el segundo trimestre. En el seguimiento a mediano plazo ninguno de los pacientes presentó microcefalia, sin embargo, la mayoría tiene alteración en el desarrollo neurológico, principalmente en el área de lenguaje.

Consideramos que una limitante del estudio, fue que no se realizó la evaluación en los productos de madres con RT-PCR negativo, para analizar su desarrollo neurológico por medio de la prueba de EDI.

La prueba de EDI no se aplica de forma sistemática a los productos con factores de riesgo en el desarrollo neurológico, por lo cual no se puede inferir sobre la edad donde empieza el rezago o retraso en el desarrollo de los niños.

Falto la valoración y seguimiento ultrasonográfico prenatal, ya que se ha informado que cuando se produce la infección por ZIKV durante el primer trimestre o el inicio del segundo trimestre, todas las anomalías cerebrales pueden detectarse antes de las 28 semanas de gestación.^{29, 31, 32}

Referencias bibliográficas

- Organización Panamericana de la salud. Guía para la vigilancia de la enfermedad por el virus del Zika y sus complicaciones [Internet]. Vol. 1. 1ª ed. Washington: OPS; 2016. [citado 12 mayo 2018]. Disponible en: [https://www.hirc.org/Gui%C2%B4a%20Zika%20-%20digital%20\(1\).pdf](https://www.hirc.org/Gui%C2%B4a%20Zika%20-%20digital%20(1).pdf)
- Organización Mundial de la Salud. Protocolo normalizado. Estudio longitudinal prospectivo en una cohorte de mujeres y recién nacidos expuestos al ZIKV durante el embarazo. Instituto Pasteur; 2017(citado 18 mayo 2018). Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2017/who-peizikv-cohorte-mujeres-recien-nacidos.pdf>
- García GM, Goenaga JE, Jiménez CA, Jiménez CM, Paredes SH, Silva MV. Incremento de la microcefalia en productos de mujeres embarazadas que padecieron Zika en el estado de Pernambuco, Brasil Abril de 2015- Septiembre 2016. Universidades de América Latina y España; 2016 [citado 18 mayo 2018]. Disponible en: https://www.uninorte.edu.co/documents/327088/12671567/G1_Incremento+de+la+microcefalia+en+productos+de+mujeres+embarazadas+que+padecieron+Zika.pdf/1796840c-771b-45e4-acaf-ad341ba087b2.
- Alvarado-Socarras JL, Sepúlvera-Arias JC, Zambrano L, Rodríguez-Morales AJ. Importancia del diagnóstico de laboratorio de Zika durante el embarazo y su posible asociación con el síndrome de Guillain Barré. *Med Clin*. 2016 [citado 16 mayo 2018]; 147(4):182-183. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775316300902>.
- Haug CJ, Kiely MP, Murgue B. The Zika Challenge. *N Engl J Med* 2016 [citado 17 mayo 2018]; 374(19):1801-1803. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp1603734#t=article>.
- Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika Virus and Birth Defects — Reviewing the Evidence for Causality. *N Engl J Med* 2016 [citado 12 mayo 2018]; 374(20):1981-1987. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMs1604338>
- Driggers RW, Ho CY, Korhonen EM, Kuivanen S, Jääskeläinen AJ, Smura T, et al. Zika Virus Infection with Prolonged Maternal Viremia and Fetal Brain Abnormalities. *N Engl J Med* [internet]. 2016 [citado 12 mayo 2018]; 374(21):2142-2151. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1601824>
- Sánchez CC, Alcántara MA. Consideraciones provisionales sobre la infección por el virus Zika en mujeres gestantes: documento destinado a profesionales de salud. *Semergen* 2017 [citado 12 mayo 2018]; 43(3):252-254. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1138359316000903?via=ihub>
- Hernández RP. Infección por Virus Zika en el embarazo. *Salud* 2016 [citado 12 mayo 2018]; 20(1):52-57. Disponible en: <http://www.scielo.org.ve/pdf/s/v20n1/art09.pdf>
- Coronell-Rodríguez W, Arteta-Acosta C, Suárez-Fuentes MA, Burgos-Rolon MC, Rubio-Sotomayor MT, Sarmiento-Gutiérrez M, et al. Infección por virus del Zika en el embarazo, impacto fetal y neonatal. *Rev Chil infectol* [Internet]. 2016 [citado 12 mayo 2018]; 33(6):665-673. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182016000600009&lng=en&nrm=iso&tling=en
- Olagnier D, Muscolini M, Coyne CB, Diamond MS, Hiscott J. Mechanisms of Zika Virus Infection and Neuropathogenesis. *DNA and Cell Biol* [Internet]. 2016 [citado 14 mayo 2018]; 35(8):367-372. Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/dna.2016.3404>
- Nielsen-Saines K. Congenital Zika virus infection: Clinical features, evaluation, and management of the neonate. *UpToDate* 2017 (citado 14 mayo 2018); 1-28. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/congenital-zika-virus-infection-clinical-features-evaluation-and-management-of-the-neonate>
- De Carvalho NS, De Carvalho BF, Fugaça CA, Dóris B, Biscaia ES. Zika virus infection during pregnancy and microcephaly occurrence: A review of literature and Brazilian data. *Braz J Infect Dis* 2016 [citado 14 mayo 2018]; 20(3):282-289. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413867016300496>
- Arora N, Sadovsky Y, Dermody TS, Coyne CB. Microbial Vertical Transmission during Human Pregnancy. *Cell Host & Microbe* [Internet]. 2017 [citado 15 de mayo 2018]; 21(5):561-567. Disponible en: <https://www.cell.com/cell->

- host-microbe/pdf/S1931-3128(17)30153-1.pdf
15. Comisión Nacional de Protección Social en Salud. Manual de Exploración Neurológica para Niños Menores de Cinco Años en el Primer y Segundo Nivel de Atención. 1ra ed. México D. F.: Secretaría de Salud. 2013. Disponible en: <http://himfg.com.mx/descargas/documentos/EDI/ManualdeExploracionNeurologicaparaNinosMenoresde5enelPrimerySegundoNiveldeAtencion.pdf>
 16. Comisión Nacional de Protección Social en Salud. Manual Complementario para la aplicación de la Prueba de Evaluación de Desarrollo Infantil "EDI". 1ra ed. México D. F.: Secretaría de Salud. 2013. Disponible en: http://himfg.com.mx/descargas/documentos/EDI/Manual_Complementario.pdf
 17. Comisión Nacional de Protección Social en Salud. Manual para la aplicación de la Prueba de Evaluación de Desarrollo Infantil "EDI". 1ra ed. México D. F.: Secretaría de Salud. 2013. Disponible en: <http://himfg.com.mx/descargas/documentos/EDI/ManualparaPruebadeEvaluaciondelDesarrolloInfantil-EDI.pdf>
 18. Jaenisch T, Rosenberger KD, Brito C, Brady O, Brasil P, Marques ET. Risk of microcephaly after Zika virus infection in Brazil, 2015 to 2016. *Bull World Health Organ* [Internet]. 2017[citado 12 mayo 2018]; 95(3):191-198. Disponible en: <http://www.who.int/entity/bulletin/volumes/95/3/16-178608.pdf>
 19. Pacheco-Romero J. Zika Virus - A New Challenge for Obstetricians and Gynecologists. *Rev Peru Ginecol y Obstet* [Internet]. 2016[citado 13 mayo 2018]; 62(2):219-242. Disponible en: <http://www.redalyc.org/html/3234/323446799010/index.html>
 20. Hoen B, Schaub B, Funk AL, Ardillon V, Boullard M, Cabié A, et al. Pregnancy outcomes after ZIKV infection in French territories in the Americas. *N Engl J Med* 2018 [citado 30 mayo 2018]; 378(11):985-994. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1709481>
 21. Oduyebo T, Polen K, Walke H, et al. Update Interim Guidance for Healthcare Providers Caring for Pregnant Women with Possible Zika Virus Exposure - United States, July 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [internet]. 2016 [citado 15 mayo 2018]; 65(29):739-744. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6529e1.htm>
 22. Mysorekar IU, Diamond MS. Modeling Zika Virus Infection in Pregnancy. *N Engl J Med* 2016 [citado 17 mayo 2018]; 375(5):481-484. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMci1605445#t=article>
 23. Lockwood CJ. Zika virus infection: Evaluation and management of pregnant women. Up to Date 2017 [citado 18 mayo 2018]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/zika-virus-infection-evaluation-and-management-of-pregnant-women?search=zika-virus-infection-evaluation-and-management-%20ofpregnantwomen&source=search_result&selectedTitle=2~87&usage_type=default&display_rank=2
 24. Brasil P, Pereira JP, Moreira ME, Ribeiro NR, Damasceno L, Wakimoto M, Rabello RS, et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro. *N Engl J Med* [Internet]. 2016[citado 18 mayo 2018]; 375(24):2321-2334. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26943629>
 25. Panchaud A, Stojanov M, Ammerdorffer A, Vouga M, Baud D. Emerging Role of Zika Virus in Adverse Fetal and Neonatal Outcomes. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2016 [citado 13 mayo 2018]; 29(3):659-694. Disponible en: <http://cmr.asm.org/content/29/3/659.abstract>
 26. Adibi JJ, Zhao Y, Cartus AR, Gupta P, Davidson LA. Placental Mechanics in the Zika-Microcephaly Relationship. *Cell Host & Microbe* [Internet]. 2016 [citado 14 mayo 2018]; 20(1):9-11. Disponible en: [http://sci-hub.tw/https://www.cell.com/cell-host-microbe/fulltext/S1931-3128\(16\)30268-2](http://sci-hub.tw/https://www.cell.com/cell-host-microbe/fulltext/S1931-3128(16)30268-2)
 27. Zika Working Group, on behalf of the Committee to Advise on Tropical Medicine, Travel (CATMAT). Canadian recommendations on the prevention and treatment of Zika virus: Update. *Can Commun Dis Rep* 2016 [citado 15 mayo 2018]; 42(5):101-111. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5864304/>
 28. Abuelo D. Microcephaly síndromes. *Semin Pediatr Neurol*. 2017 [citado 14 mayo 2018]; 14(3): 118. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=17980308>
 29. Albinagorta OR, Díaz VM. Salud fetal y diagnóstico ultrasonográfico en la infección perinatal por el virus Zika. *Peruvian J Gynecol Obstet* 2017 [citado 15 mayo 2018]; 63(1):71-79. Disponible en: <http://www.spog.org.pe/web/revista/index.php/RPGO/article/view/1968>
 30. Adebajo T, Godfred-Cato S, Viens L, Fischer M, Staples JE. Update: Interim Guidance for the Diagnosis, Evaluation, and Management of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection - United States, October 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017 [citado 18 mayo 2018]; 66(41): 1089-1099. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/wr/mm6641a1.htm>
 31. Papageorghiou AT, Thilaganathan B, Bilardo CM, Ngu A, Malinger G, Herrera M, et al. ISUOG Interim Guidance on ultrasound for Zika virus infection in pregnancy: Information for healthcare professionals. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016 [citado 15 mayo 2018]; 47(4): 530-532. Disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/uog.15896>
 32. Honein MA, Jamieson DJ. Monitoring and Preventing Congenital Zika Syndrome. *N Engl J Med* 2016 [citado 18 mayo 2018]; 375(24):2393-2394. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27960068>
 33. Bayless NL, Greenberg RS, Swigut T, Wysocka J, Blish CA. Zika Virus Infection Induces Cranial Neural Crest Cells to Produce Cytokines at Levels Detrimental for Neurogenesis. *Cell Host Microbe* 2016 (citado 16 mayo 2018); 20 (4): 423-428. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2016.09.006>
 34. Broutet N, Krauer F, Riesen M, Khalakdina A, Almiron M, Aldighieri S, et al. Zika Virus Infection as a Cause of Neurologic Disorders. *N Engl J Med* 2016 [citado 16 mayo 2018]; 374(16):1506-1509. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMp1602708>
 35. 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 [citado 18 mayo 2018]; 374(10):951-958. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1600651>
 36. Eppes C, Rac M, Dunn J, Versalovic J, Murray KO, Suter MA, et al. Testing for Zika virus infection in pregnancy: key concepts to deal with an emerging epidemic. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2017[citado 15 mayo 2018]; 216(3):209-225. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28126366>
 37. Robinson JL. Zika virus: What does a physician caring for children in Canada need to know?. *Paediatrics & Child Health* [Internet]. 2016[citado 14 mayo 2018]; 22(1):48-51. Disponible en: <http://sci-hub.tw/https://doi.org/10.1093/pch/pxx012>
 38. Paz-Bailey G, Rosenberg ES, Doyle K, Munoz-Jordan J, Santiago GA, Klein L, et al. Persistence of Zika Virus in Body Fluids - Preliminary Report. *N Engl J Med* [Internet]. 2017[citado 18 mayo 2018]; 1-9. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1613108>