

## Nexo epidemiológico de Zika y hallazgos ultrasonográficos en el sistema nervioso central fetal. Serie de casos.

Epidemiological link of Zika and ultrasound findings in fetal central nervous system. Case series.

Pablo E. Hernández Rojas<sup>1,2</sup>, Haylen Lezama<sup>1</sup>, Dalila Valbuena<sup>1</sup>, Marisol García de Yéguez<sup>2</sup>

### RESUMEN

La epidemia del Zika fue motivo de controversia en todos los países tropicales, en especial en las Américas por su distribución rápida y por las consecuencias en las mujeres embarazadas y su progenie. En Venezuela, las dificultades en el conocimiento del número real de casos influyeron en la desinformación del público, pero no así en el aumento del número de evaluaciones y de diagnósticos de malformaciones del sistema nervioso central (SNC) fetal después del brote epidémico, lo que sirve como evaluación indirecta de la diseminación del virus y de su predilección neurotrópica en los tejidos fetales. En este trabajo se presenta una serie de 375 casos de pacientes que evaluadas en la Unidad de Medicina Materno Fetal del Centro Clínico La Fontana en La Victoria, Estado Aragua, por virosis eruptivas sugestivas de Zika durante los años 2015 y 2016, donde hubo un incremento en el número de casos desde el mes de octubre del 2015 que permaneció durante el año siguiente. Los diagnósticos de malformaciones del SNC incrementaron especialmente a partir de febrero del 2016, año en que se contabilizaron 32 casos de fetos afectados, de los cuales 21 de ellos tuvieron sintomatología de Zika florido antes de la semana 20 de gestación. Las malformaciones de fosa posterior craneal fueron las más frecuentes en esta serie, pero también hubo otros problemas craneales y extra craneales. Recomendamos transparencia en la notificación epidemiológica para poder tomar medidas sanitarias respectivas ante virosis similares y la correcta notificación a la población.

**Palabras clave:** Zika, ultrasonido, microcefalia, Venezuela.

### ABSTRACT

Zika virus epidemic was a source of controversy in all tropical countries, especially in the Americas because of its fast distribution and the consequences for pregnant women and their offspring. In Venezuela, difficulties of the government's notification about the real number of cases influenced public disinformation, but we noticed an increase in the number of evaluations and new diagnosed cases of malformations of the fetal central nervous system (SNCf) after the epidemic outbreak. It served as an indirect measurement of the virus spread and its neurotropic predilection in fetal tissues. In this paper, we present a series of 375 cases of patients evaluated by the Maternal Fetal Medicine Unit of the La Fontana Clinical Center in La Victoria, Aragua State, for Zika's suggestive eruptive virosis during the years 2015 and 2016, where there was an increase in the number of cases since October of 2015 that remained during the following year. The diagnosis of malformations of the CNSf increased especially from February 2016, in which 32 cases of affected fetuses were counted, of which 21 had symptoms of Zika before the 20th week of gestation. Malformations of the posterior cranial fossa were the most frequent in this series, but there were also other cranial and extracranial problems. We recommend transparency in the epidemiological notification to take appropriate sanitary measures against similar viral diseases and the correct notification to the population.

**Key words:** Zika, ultrasound, microcephaly, Venezuela.

### INTRODUCCION

La epidemia de Zika fue reportada en Venezuela desde finales del año 2015 (1), con diferentes presentaciones clínicas cuyos síntomas comunes incluyen hipertermia, rash cutáneo leve, conjuntivitis no purulenta, cefalea, sin gran alteración en los datos hematológicos pero con riesgo de consecuencias neurológicas como síndrome de Guillain Barré y un peligro latente: datos registrados en diferentes latitudes sugieren una asociación causal entre esta virosis y malformaciones del sistema nervioso central que incluyen la microcefalia, patologías cerebrales en la fosa posterior y otras patologías oculares, hepáticas y cardiovasculares (2).

La diseminación de la enfermedad en el país no fue diferente que otras virosis transmitidas por los vectores *Aedes Aegypti* o *Aedes Albopictus* como el Dengue y Chikungunya, pero la opacidad en los boletines epidemiológicos (3) no permitió un correcto control sanitario por parte de entes públicos o privados.

Aunque las advertencias gubernamentales se hicieron, nunca hubo conocimiento real del número de casos pues no se cuenta con laboratorios privados que tramitaran

<sup>1</sup> Departamento Clínico Integral de La Victoria. Escuela de Medicina. Facultad de Ciencias de la Salud – Sede Aragua. Universidad de Carabobo.

<sup>2</sup> Programa Doctoral en Ciencias Médicas. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo.

**Autor de Correspondencia:** Pablo E. Hernández Rojas.

**E-mail:** phernandez10@uc.edu.ve

**Recibido:** 11-03-2017      **Aprobado:** 25-07-17

las muestras de los pacientes afectados. Tampoco hubo respuesta de los entes públicos y sólo a través de grupos de epidemiólogos es que se acerca a una idea de la magnitud de diseminación que causó la epidemia en Venezuela, así como de las consecuencias en los afectados con la presencia de complicaciones neurológicas y malformaciones fetales.

Dicha casuística nunca ha podido ser comprobada por la dinámica misma de los tiempos para el diagnóstico y por la centralización a la capital del país de los exámenes confirmatorios por parte de las autoridades sanitarias estatales. La realidad en las consultas pareció ser otra pues los hospitales se llenaron con nuevos casos y las consultas en centros especializados en diagnóstico prenatal aumentaron así como las evaluaciones ultrasonográficas en madres que presentaron síndromes virales sugestivas de infección por Zika. Aun así, la estadística regional también ha sido difícil de obtener por la falta de conocimiento del resultado de las pruebas confirmatorias.

Sin embargo, ha existido una realidad. El Zika llegó a Venezuela, enfermó a la población susceptible, probablemente a miles de personas y causó situaciones médicas como consecuencia de la predilección del virus al SNC de adultos y fetos (4).

La dificultad era evidente pues, ante casos sospechosos de virosis tipo Zika (ZIKV), se enviaron muestras al Instituto Nacional de Higiene y no se recibieron los resultados positivos o negativos. Otro problema era el momento en que las mujeres embarazadas llegaban a evaluación ultrasonográfica y se descubría una probable afección fetal, estando ya fuera del tiempo ideal para recolección de muestras confirmatorias como PCR, así como la dificultad de enviar tejidos fetales de abortos espontáneos que ocurrieron durante el brote epidémico.

El diagnóstico diferencial entre Dengue, Chikungunya y Zika se realizó entonces por la sintomatología clínica, por el momento epidemiológico, la cohabitación con gente infectada con la misma clínica y el descarte en el laboratorio con las diferencias entre las tres enfermedades que tienen un cuadro clínico muy parecido (5,6). Además, en las embarazadas, la búsqueda de infecciones del espectro TORCH se hicieron necesarias ante cada caso sospechoso, pero la situación económica fue un factor importante para la obtención de los resultados, pues estas pruebas no se realizan a nivel público en el Estado Aragua, siendo necesario su determinación en laboratorios privados. Es por eso que se explica la escasa cantidad de publicaciones en el país que reporten con certeza las malformaciones fetales asociadas al Zika.

Sin embargo, las consultas públicas y privadas del país conocieron de cerca el aumento del número de casos de pacientes con sintomatología sugestiva de ZIKV y el número de abortos, patologías del sistema nervioso central (SNC) fetal estuvieron bajo estricto escrutinio ultrasonográfico por

parte de unidades subespecializadas en Medicina Materno Fetal (Perinatología).

El objetivo principal de este trabajo es relacionar la presencia de pacientes embarazadas con casos sugestivos de ZIKV y la aparición de malformaciones del SNC fetal.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de una serie de 375 casos evaluados por ultrasonido perinatal de mujeres embarazadas con síndrome viral eruptivo en el que se incluyeron otros síntomas: conjuntivitis no purulenta, cefalea, artralgias sin cambios significativos de glóbulos blancos ni plaquetas, con serología para dengue negativa, durante el período de enero 2015 a septiembre del 2016. Dichas embarazadas fueron referidas a la Unidad de Medicina Materno Fetal del Centro Clínico La Fontana (UMMF CC), La Victoria, Edo. Aragua, por sus obstetras tratantes o estaban en control de alto riesgo obstétrico para evaluación ultrasonográfica morfológica del SNC fetal. Dicha evaluación fue realizada por un médico ginecoobstetra subespecialista en medicina materno fetal – perinatología. En ese centro se realizan más de tres mil exámenes ecográficos anuales desde hace más de 10 años.

Durante las evaluaciones se siguieron normas bioéticas definidas por el protocolo de Helsinki (7), con riesgo igual al mínimo por tratarse de utilización de ultrasonido, prueba diagnóstica no invasiva sin riesgos para madre y feto. Posterior a la ecografía, cada paciente fue contra-referida a su centro obstétrico de origen con la respectiva sugerencia de envío al Servicio de Epidemiología Municipal. En los casos de fetos con afectación anatómica evidente la referencia se realizó directamente desde la consulta en el centro. A través de llamadas telefónicas se hizo seguimiento en los casos afectados por UMMF a conocer el resultado de la serología para virus Zika emitidos por el Instituto Nacional de Higiene “Dr. Rafael Rangel” (INHRR).

## RESULTADOS

En la figura 1 se puede observar que durante el año 2015 los casos nuevos de virosis se mantuvieron relativamente estables hasta el mes de octubre, cuando hubo un repunte que permaneció en aumento durante todo el año 2016, disminuyendo a partir del mes de agosto de dicho año.

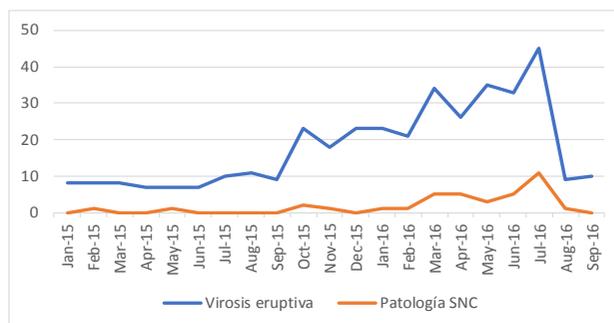


Fig. 1. Diagnóstico de patologías del SNC en el UMMF.

En cuanto al diagnóstico de patologías del SNC fetal hubo un incremento en el diagnóstico en la UMMF a partir del mes de febrero del 2016 con un pico entre los meses de abril a julio de ese año. En este grupo se incluyeron todos los diagnósticos de patologías del SNC fetal asociados o no a síndromes virales.

La Tabla 1-A y la Tabla 1-B se discriminan el número de casos por mes en el año 2015 y 2016 de pacientes que consultaron o fueron referidas con virosis eruptivas; En el año 2016 hubo 32 casos de fetos con afectaciones del SNC, a diferencia del año 2015 en donde hubo 5 casos diagnosticados.

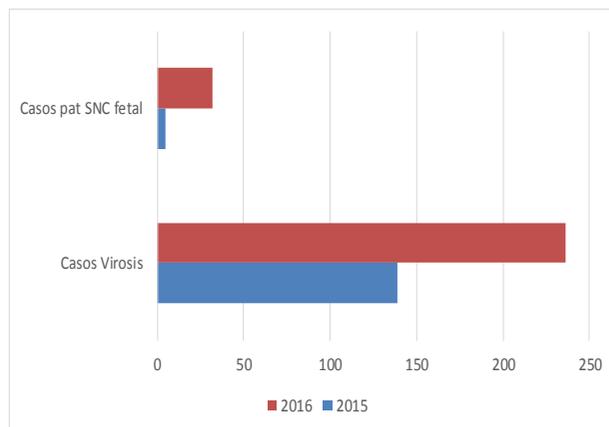
**Tabla 1-A.** Diagnóstico de patologías del SNC fetal en pacientes con virosis eruptivas. 2015 -2016.

Mes	Virosis eruptiva	Patología SNC
ene-15	8	0
feb-15	8	1
mar-15	8	0
abr-15	7	0
may-15	7	1
jun-15	7	0
jul-15	10	0
ago-15	11	0
sept-15	9	0
oct-15	23	2
nov-15	18	1
dic-15	23	0
ene-16	23	1
feb-16	21	1
mar-16	34	5
abr-16	26	5
may-16	35	3
jun-16	33	5
jul-16	45	11
ago-16	9	1
sept-16	10	0
Total	375	37

**Tabla 1-B.** D Tabla 1-B. Diagnóstico de patologías del SNC fetal en pacientes con virosis eruptivas 2015 – 2016. iagnóstico de patologías del SNC fetal en pacientes con virosis eruptivas 2015 – 2016.

Año	Casos Virosis	Casos patologías del SNC fetal	Frecuencia Relativa (%)
2015	139	5	3
2016	236	32	13

En la figura 2 se observa la distribución de los casos de virosis reportadas durante los años 2015 y 2016 así como los diagnósticos de malformaciones del SNC fetales en dichos grupos.



**Fig. 2.** Total de casos 2015 vs. casos ene-ago 2016 evaluados por la UMMF CC La Fontana, La Victoria, Aragua.

En la Tabla 2 se describen 21 casos de malformaciones del SNC evaluados en las pacientes con sospecha epidemiológica de infección por Zika durante el brote epidémico desde finales del 2015 y durante todo el año 2016, con los hallazgos ultrasonográficos de cada paciente tanto en el SNC fetal como en áreas no neurológicas. También se describe en cada caso si hubo referencia a epidemiología municipal para la vigilancia epidemiológica, así como si hubo o no respuesta en cuanto a los resultados de dichas pacientes. En este grupo se incluyeron solo a aquellas pacientes que dijeron haber tenido enfermedad febril eruptiva con uno o más de estos otros síntomas: conjuntivitis no purulenta, artralgias o mialgias leves, con hematología completa sin datos ominosos como trombocitopenia o leucopenia y con serología para dengue negativas. No se incluyeron a las pacientes con virosis similares cuyos embarazos culminaron en abortos espontáneos tempranos

**Tabla 2.** Serie de casos de fetos con sospecha epidemiológica de Síndrome de Zika Congénito, La Victoria, Aragua, enero – agosto 2016.

Año	Casos Virosis	Casos patologías del SNC fetal	Frecuencia Relativa (%)
2015	139	5	3
2016	236	32	13

El espectro de patologías del SNC encontradas en dichas pacientes incluyen los siguientes hallazgos: 1. Patologías de la fosa posterior craneal: Megacisterna magna, síndrome de Dandy Walker, agenesia e hipoplasia cerebelar. 2. Ventriculomegalia. 3. Microcefalia 4. Agenesia parcial o total del cuerpo calloso. 5. Otros: Hipoplasia de plexos coroideos, cavum del septum pellucidum amplio, encefalocele etmoidal, dolicocefalia. Entre las patologías encontradas como hallazgos extra (no del SNC) encontramos restricción del crecimiento fetal, calcificaciones hepáticas, oligohidramnios

leve, banda amniótica aislada que no comprometió al feto, hendidura labial izquierda e hidronefrosis.

En todos los casos afectados se realizó referencia a epidemiología municipal, ente gubernamental encargado del protocolo de vigilancia epidemiológica según lineamientos del Ministerio del Poder Popular para la Salud. En el centro la sospecha de ZIKV obligó a un reporte obligatorio de cada caso (con afectaciones fetales o sin ellos), y en los casos que provenían de centros obstétricos externos, se realizó la sugerencia a sus obstetras tratantes para que siguieran cada caso en particular. En ninguno de nuestros casos hubo respuesta de los resultados.

El asesoramiento subespecializado en medicina materno fetal incluyó también sugerencia para estudios genéticos a través de amniocentesis para cariotipo o búsqueda de patologías cromosómicas al nacer, así como para pruebas de confirmación de ZIKV, pero en nuestro centro no se realizaron estos estudios con este fin.

### DISCUSION

La presencia del virus del Zika en Venezuela ha tenido un manejo por parte de los médicos tratantes similar a otras virosis transmitidas por vectores en el pasado. La experiencia en el Estado Aragua, donde las epidemias de Dengue y Chikungunya tuvieron la mayor prevalencia en el país cuando ocurrieron los brotes (8), fue similar con el virus Zika, pero con pocas medidas preventivas y recursos para enfrentar esta enfermedad debido a múltiples problemas sanitarios. Esta situación ha obligado a los médicos tratantes a manejar los casos sospechosos desde su consulta particular, sin mayor notificación por la sospecha de no recibir resultados acordes con sus realidades particulares, lo cual causa un subregistro importante de la incidencia y prevalencia del Zika en la región, con las consecuencias epidemiológicas de manejo de recursos para la prevención, tratamiento y profilaxis epidemiológica en las áreas de alto riesgo.

El riesgo inherente a malformaciones del SNC fetal causada por la infección congénita de Zika ha obligado a los encargados del diagnóstico prenatal (obstetras, subespecialistas en medicina materno fetal y genetistas) a aumentar los criterios de vigilancia de dichas patologías dentro del país.

Especial cuidado han tenido las unidades y servicios de medicina Materno Fetal – Perinatología públicas y privadas, pero cada caso ha sido manejado por médicos individuales sin mayor notificación a las autoridades competentes, por lo que se hace imposible conocer el alcance real en el país, en el Estado Aragua y a nivel local, en La Victoria. La presencia de malformaciones como microcefalia y otras descritas por la literatura mundial también se han presentado en el país, pero no se han publicado pues dichos casos han sido manejado de manera solapada por los particulares.

En Venezuela está prohibido por ley el aborto terapéutico y, sin embargo, los abortos clandestinos, médicos o no, pudieron haberse incrementado durante el brote del Zika, y esto hubiera podido ser una medida indirecta de la afectación de la patología en hospitales públicos (9).

A nivel privado, la opción para demostrar el alcance de la enfermedad es mostrar de manera indirecta la casuística de pacientes evaluadas con antecedente de haber presentado síndrome viral sugestivo de Zika y cómo se presentaron los nuevos casos durante el brote epidémico y en los meses subsiguientes.

En este trabajo se observa que a partir del mes de septiembre del año 2015 hubo un incremento en las pacientes que consultaron con síndromes virales eruptivos, y el mayor número de consultas con el motivo de evaluación morfológica fetal ocurrió a partir del mes de marzo de 2016. Las alertas epidemiológicas de la OMS en Venezuela comenzaron a reportarse en diciembre del 2015 (5), y la rápida diseminación de este tipo de enfermedades con un clima tropical rico en los vectores *A. Aegypti* y *A. Albopictus* hizo que la distribución de la enfermedad tomara un patrón parecido al Dengue o Chikungunya, los cuales se diseminaron rápidamente en todo el país y en los vecinos.

Los casos de fetos afectados también se presentaron con más frecuencia a partir del mes de febrero del 2016, con casos en todos los trimestres gestacionales y con diferentes problemas en el SNC fetal y en otros órganos, mostrando un patrón parecido al que se observó en Brasil y Colombia, cuyos primeros casos de virosis reportados precedieron a las malformaciones fetales en aproximadamente dos meses (10,11).

En la consulta, los hallazgos encontrados en los fetos con malformaciones cuyas madres tenían una sospecha epidemiológica importante de haber tenido ZIKV no difieren de la literatura internacional (12-14), con presencia de malformaciones en fosa posterior craneal como hipoplasia cerebelar, megacisterna magna, agenesia cerebelar, encontrado en estudios ecográficos sucesivos y en la evaluación anatomopatológica en los casos que fue realizada. La edad gestacional de aparición de la virosis ocurrió previo a la semana 20 en la mayoría de los casos, En 179 casos referidos por nuestras pacientes, fueron de especial peligro cuando la virosis exantémica ocurrió en el primer trimestre (Tabla 2).

Es necesario tener la información correcta en Venezuela para conocer los datos epidemiológicos adecuados y así tener herramientas profilácticas ante la epidemia actual en que se convirtió el Zika desde finales del 2016 y lo que va del 2017 en el que se sospecha la existencia del virus de manera endémica. Recomendamos que ante el hallazgo de cualquier patología del SNC que involucre fosa posterior y/o microcefalia, hacer el interrogatorio dirigido al nexo epidemiológico del Zika, así como la referencia respectiva

a las unidades de epidemiología municipales o centros de referencia estatales.

### RECOMENDACIONES

Se sugiere que ante la sospecha de los médicos que ofrecen control prenatal de una paciente embarazada con síntomas sugestivos de Zika, se siga el protocolo recomendado por el MPPS y el INHRR (15) que son los únicos entes que tramitan el diagnóstico serológico en el país con una referencia a las unidades de epidemiología regionales, así como la referencia de dichas pacientes de manera seriada para evaluación ultrasonográfica de tercer nivel en Unidades de Medicina Materno Fetal – Perinatología públicas o privadas. También se sugiere solicitar ante los entes de salud nacionales la publicación de los resultados individuales de las pacientes para un mejor manejo médico, asesoramiento genético, pronóstico en la vida fetal y en neurodesarrollo de estos infantes en un futuro.

### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Brito CJ, Da Silva RM. Fístulas arteriovenosas traumáticas. En: Brito CJ, Duque A, Merlo I, Murilo R, Filho VL, editores. Cirugía Vascul. Vol 3. Rio de Janeiro: Amolca; 2011. p. 1247-1260.
2. Brawley JG, Modrall JG. Fístulas arteriovenosas traumáticas. En: Rutherford RB, editor. Rutherford Cirugía vascular. Vol 2. Madrid: Elsevier; 2006. p. 1619-1624.
3. Gutiérrez Carreño R, Sánchez Fabela C, Sigler Morales L, Enriquez Vega E, Velasco Ortega C, Mendieta Hernández M. Trauma vascular con fístulas arteriovenosas. Rev Mex de angiología 2007; 35:190-197.
4. Ramírez A, Reyes M. Factores relacionados con amputaciones de miembro inferior como complicación de lesiones arteriales traumáticas agudas en el Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”, 2010.
5. Reyes M, González D, Duménigo O, Gordis M. Fístula arteriovenosa postraumática. A propósito de un caso. Med Sur 2010.
6. Torres Espinosa SD, Virgen Castillo LR, García Hernández F. Tratamiento quirúrgico y endovascular de las fístulas arteriovenosas secundarias a trauma vascular, 2013. Vol 9. p. 99-103.
7. Cárdenas M, Iturralde J, Arellano N. Fístula femoro-femoral postraumática. Rev SECACV 2010; 3:15-19.
8. Rodríguez AP, Arroyo F, Franco C, Lechter A, Mejía F, Gómez JC. Experiencia en el manejo de fístulas arteriovenosas traumáticas en el Hospital Militar Central de Bogotá. Medigraphic artemisa. Anales médicos 2008; 53:74-80.
9. Xia Y.B., Pan G.M., Geng C.J., Xue F., Xie Y.Y. Application of 64-slice spiral computed tomography angiography in extremity vascular injuries. Genetics and Molecular Research 14 (1): 170-179 (2015).