

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



Resultados perinatales en los hijos de mujeres infectadas por virus Zika en la población del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González durante el brote del 26 de Septiembre – 20 de Diciembre del 2016

Por

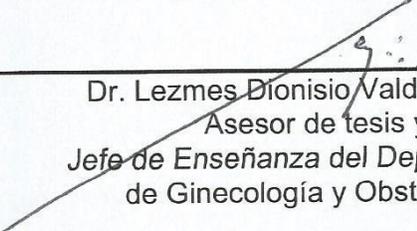
DR. RAUL ROMAN CAMPOS

COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE

ESPECIALISTA EN MEDICINA MATERNO FETAL

“Resultados perinatales en los hijos de mujeres infectadas por virus Zika en la población del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González durante el brote del 26 de Septiembre – 20 de Diciembre del 2016”

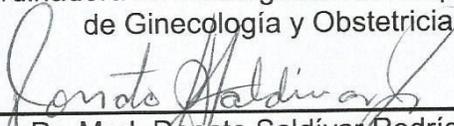
Aprobación de la tesis:



Dr. Lezmes Dionisio Valdez Chapa
Asesor de tesis y
Jefe de Enseñanza del Departamento
de Ginecología y Obstetricia



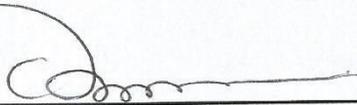
Dra. Sci. Geraldina Guerrero González
Coordinadora de investigación del Departamento
de Ginecología y Obstetricia



Dr. Med. Donato Saldívar Rodríguez
Jefe del departamento de Ginecología y Obstetricia



Dr. Med. Óscar Vidal Gutiérrez
Jefe del Servicio de Ginecología



Dr. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

Dedicatoria

A Atenas Nájera... amanece bonito en la costa, suave entre el sonido de las olas alcanzo escuchar un canto, es la sirena de piel morena, de lindo encanto. Gracias por todo, por siempre!

A mi madre la maestra Elo por hacerme sentir siempre su apoyo incondicional, por inculcarme que con trabajo arduo se pueden lograr las cosas.

A mi padre el maestro Raúl por transmitirme su amor a los libros y a los deportes que son mis máximas aficiones.

Agradecimientos

A Temo Torres Gloria (+) y a su encantadora esposa la Sra. Polita González quienes simplemente un día, así sin conocerme me abrieron la reja de su casa para invitarme a pasar, a conocer a toda su familia de la cual siempre me han hecho sentir parte; por las tardes en su patio sentados en las mecedoras, por las risas, las carnes y las tortillas de harina, por los chistes aprendidos en el periódico contados con una gracia inigualable, por todo. Por ser como siempre Temo decía “unas personas sin dobleces”.

Muchísimas gracias!

A la Universidad Autónoma de Nuevo León por mostrarme desde el primer día la institución organizada, visionaria y progresista que es.

A mis profesores, pues además de todo lo enseñado, agradezco la humildad que los caracteriza a pesar de todas las condecoraciones que poseen.

A la Dra. May Milena Fierros Adame quien con señales sutiles y constantes de inspiración y ejemplo forjo el deseo de convertirme en medico materno fetal.

iii
TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESÚMEN.	8
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN.	10
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS.	22
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS.	23
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS.	24
Capítulo VI	
6. RESULTADOS.	29

Capítulo VII

7. DISCUSIÓN.37

Capítulo VIII

8. CONCLUSIÓN. 39

Capítulo IX

9. ANEXOS. 40

9.1 Tabla de resultados de artículo. 40

Capítulo X

10. BIBLIOGRAFÍA. 41

Capítulo XI

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO. 45

INDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1. Características sociodemográficas.....	29
2. Resultados serológicos.....	30
3. Clasificación trimestral al diagnóstico.....	31
4. Asociación de datos clínicos con resultados serológicos.....	32
5. Resultados perinatales.....	34
6. Resultados perinatales adversos.....	35
7. Riesgo de defectos congénitos.....	36

Capítulo I

Resumen

Objetivo: Asociar los resultados perinatales de pacientes con resultado positivo para infección del virus de Zika y su incidencia en la población de pacientes embarazadas con datos clínicos sugestivos durante el brote en Nuevo León sucedido en el periodo del 26 de Agosto al 20 de Diciembre del 2016.

Material y métodos: Estudio retrospectivo, analítico, descriptivo y comparativo donde se trató de establecer la incidencia de virus Zika en mujeres gestantes con cuadro clínico febril, así mismo se compararon los resultados perinatales de las pacientes con resultado positivo y negativo para infección por virus del Zika.

Resultados: se evaluaron 231 pacientes que acudieron con cuadro clínico febril de las cuales resultaron positivas el 45.4% (n=105), dentro de toda la muestra de pacientes se presentaron 11 resultados perinatales adversos, 6 de ellos correspondientes al grupo de pacientes con resultados positivos y 5 en la pacientes con resultado negativo ($p=0.518$), lo cual no demuestra importancia estadística. No existieron diferencias entre los dos grupos en características como el peso neonatal, prematurez o asfixia.

Conclusiones:La infección gestacional por virus Zika dentro de la población estudiada no representó un factor de riesgo para resultados adversos neonatales.

Palabras clave:Zika, embarazo, resultados perinatales

Chapter 1

Summary

Objectives: to associate the perinatal outcomes in pregnant patients with positive serology for Zika virus and the Zika virus incidence among the pregnant population with suggestive clinical features during the outbreak in Nuevo Leon, Mexico in August 26 to December 20 of 2016.

Material y métodos: retrospectiva, analítica, descriptiva and comparative clinical trial where we established the Zika virus incidence among the pregnancy population with suggestive clinical features.

We compared the adverse perinatal outcomes among the patients with positive and negative Zika serology.

Results: We evaluated 231 patients with febrile features, 45.4% (n=105) were positives, 11 adverse perinatal outcomes were present, 6 of that were in the patients with positive results and 5 in the patients with negative results (p=0.518, it doesn't show statistical importance. there weren't differences between the groups about the neonatal weight, premature births or asphyxia.

Conclusions: The gestational Zika virus infection in our study population do not represent a risk factor for adverse neonatal outcomes.

Keywords: Zika, pregnancy, perinatal outcomes

Capítulo II

ANTECEDENTES

En la ciudad de Bahía en la región norestense de Brasil el 26 de Marzo del 2015 un brote de virus Zika fue identificado, transmitido por el mosquito *Aedes Aegypti* y *A. Albopictus* detectado en muestras séricas de 24 pacientes, la diseminación de la patología se constató al menos a 14 estados de dicho país.(1)

La diseminación fue veloz y llegó a considerarse como una epidemia emergente de importancia mundial; tan solo en Brasil se consideró que existieron 440,000 - 1.3 millones de casos (2). La presencia de epidemias por Zika en la historia ha sido documentada en 66 países, se ha presentado en las regiones este y oeste de África, sur y sureste de Asia. Desde el 2015 año en que cobra vital importancia se han documentado brotes en 49 países donde no se habían presentado previamente. Existe evidencia de brotes durante el 2007 en la isla de Yap en los Estados Federados de Micronesia, se estimó que >73% de la población estuvo infectada en dicha epidemia.(3) La diseminación de la patología presentó una dirección hacia el este con posteriores detecciones en 2012-2014 en la Polinesia Francesa en 2013, Islas Cook en 2014, Nueva Caledonia en 2014, Isla de Pascua en Chile en 2014, noreste de Brasil, Colombia, Guatemala, el Salvador y México en 2015.(4),(5)El primer caso autóctono en territorio americano fue notificado en Febrero del 2014 por el ministerio de salud chileno.(6)

En la república mexicana, el primer caso reportado de Zikase presentó el día 19 de Octubre del 2015 en la ciudad de Monterrey, considerado como caso autóctono correspondiente a un paciente masculino de 22 años quien acudió a servicio médico al presentar fiebre, exantema y conjuntivitis no purulenta. En Huixtla, Chiapas un paciente masculino de 48 años fue considerado el segundo caso reportado el 30 de Octubre del 2015 con cuadro clínico caracterizado por

fiebre, exantema, conjuntivitis no purulenta, cefalea, náuseas y fotofobia; ambos casos fueron avalados por el InDRE con resultados positivos para el virus.(5)

La Organización Mundial de la Salud menciona que entre 2015 y 2016, un total de 4390 casos confirmados de Zika en mujeres embarazadas fueron reportados. Además, fueron reportadas 27 muertes. En México fueron confirmados 9,023 casos autóctonos y 15 casos importados. Nuevo León ocupó el tercer lugar con 550 pacientes reportadas, sólo después de Veracruz y Yucatán. No se han reportado casos de síndrome congénito asociado con la infección de Zika. Desde la semana epidemiológica número 44 del 2016 ningún nuevo país/territorio de las Américas confirmó transmisión autóctona vectorial de Zika. México continuó reportando casos confirmados aunque con tendencia decreciente desde la semana epidemiológica número 40 del 2016, desde la última actualización epidemiológica efectuada el 27 de Abril del 2017 no se ha confirmado circulación del virus Zika en nuevos estados.(7)

ETIOLOGIA

El virus Zika es un flavivirus identificado por primera ocasión en un macaco Rhesus en el bosque de Zika en Uganda en 1947 durante una búsqueda de Fiebre Amarilla selvática.(8) Se reportó por primera vez en humanos en el año de 1952.(9)(10), transmitido de manera principal por los mosquitos de la familia *Aedes* spp caracterizados principalmente por su actividad durante el día, las especies implicadas son el mosquito *Aedes Aegypti* y *Aedes Albopictus* las cuales también se consideran el mosquito vector para el contagio por dengue, fiebre amarilla, virus de la encefalitis de San Luis, encefalitis japonesa y fiebre del Nilo.

El virus del Zika se considera un virus con cubierta icosaédrica RNA de cadena simple que codifica una poliproteína simple de 3417-3423 aminoácidos.(11) Esta poliproteína codifica 3 proteínas estructurales: capsida, membrana precursora y proteína de cobertura así como 7 proteínas no

estructurales: NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4B y NS5 las cuales se derivan de un anclaje de poliproteínas de cadena larga a diversas proteasas.(12)

INFECCION

La transmisión del virus Zika se debe a la picadura de los mosquitos del género *Aedes* incluidas las especies *Aegypti* y *Albopictus* desde un individuo infectado a un individuo sano. Estas especies son las causantes de la diseminación a su vez del virus del Dengue y Chikungunya a nivel mundial en zonas tropicales, así mismo se consideran como vías de transmisión la vía transplacentaria o parto en una madre con viremia activa. Se considera posible el contagio por contacto sexual hasta 188 días posterior al contagio del varón, tomando en cuenta que fue aislado el virus en muestras seminales de varones infectados.(13) El contagio mediante transfusión sanguínea se considera posible hasta en el 3% según un censo realizado en la Polinesia francesa que identificó dicha incidencia en donadores de sangre asintomáticos entre Noviembre del 2013 a Febrero del 2014, sin embargo aún no existen casos reportados por esta vía.(14)

FISIOPATOLOGIA

El ingreso del virus Zika a las células huésped se asume que envuelve el transporte específico de la glicoproteína viral de superficie "E" hacia receptores celulares, seguida por endocitosis, fusión viral y entrega de la nucleocápside

dentro del citoplasma. La replicación viral sucede en el citoplasma y el ensamblaje viral dentro del retículo endoplásmico. El dominio de la glicoproteína “E” del virus del Zika comprende una organización típica de 3 dominios. El asa de fusión reside en la punta del dominio II y es importante para la fusión en la célula hospedera de la membrana celular durante el ingreso viral (15)(16)(17)

La descripción de los mecanismos de lesión son diversos, el virus es capaz de infectar las células precursoras del tejido neural atenuando su desarrollo, estos hallazgos han sido observados en modelos animales observándose en las células neurales arrestos en su ciclo celular, apoptosis e inhibición de la diferenciación, resultando en adelgazamiento cortical y microcefalia.(18)

Mawson y colaboradores presentaron la hipótesis de que la patogenia de la infección por virus del Zika y la embriopatía involucra daño por colestasis hepática en la gestación temprana y el derramamiento de vitamina “A” almacenada, la cual se convierte en circulante en concentraciones tóxicas. Dicho proceso fue postulado como un resultado de la interacción entre el genoma del virus Zika y los retinoides endógenos, conduciendo a la activación inducida del receptor de ácido retinóico de las células hepáticas estrelladas dañando así el hígado materno, las concentraciones en exceso de retinoides durante la gestación temprana fue considerada por Mawson et al como la causa global de la restricción del crecimiento fetal, microcefalia y diversas anomalías congénitas.(19) Derivados de la dieta los retinoides son esenciales para múltiples funciones biológicas, son una molécula que activa la transcripción de múltiples genes, en bajas concentraciones puede actuar como un factor de crecimiento mientras que en concentraciones elevadas puede ejercer efectos citotóxicos, pro-oxidantes, mutagénicos y teratogénicos.

El virus del Zika fue aislado en 2 de 3 pacientes con ictericia en los cuales fueron descartadas otras etiologías como malaria y fiebre amarilla durante una investigación en Nigeria(20) situación en la cual fundamenta su hipótesis Mawson et al. Es bien conocido que la vitamina “A” ingerida incluso en bajas concentraciones está asociada con defectos congénitos, además se reconoce la

microcefalia como una malformación del sistema nervioso central asociado a esta misma etiología.(21)Así mismo la exposición a la isotretinoína asocia a anomalías del nervio óptico y retinopatía.(22)(23)

La microcefalia es debida a una alteración de la neurogénesis, la cual incluye una reducción en el número de células madre nerviosas, así como de la división y diferenciación neuronal, ya que mediante estudios in vitro se ha demostrado que el virus Zika puede infectar las células madre de línea neural y restringir su crecimiento.(24)(25) La infección de las células madre cortico neurales pueden generar alteración de su ciclo celular y apoptosis.(25)El receptor de tiroxina es altamente expresado en las células cerebrales fetales especialmente de la corteza cerebral incluyendo células radiales, astrocitos, células endoteliales y microgliales, la expresión de este receptor en los márgenes neurales de la retina, así como en las células de la zona ciliar marginal adyacente a la retina, lo cual provee una hipótesis para el desarrollo de ceguera y alteraciones oftálmicas en los neonatos hijos de madres infectadas por Zika(26)(27)

CUADRO CLÍNICO

La infección por virus Zika puede cursar tanto sintomática como asintomática hasta en el 80% de los infectados, Dentro de las pacientes sintomáticas no existe diferencia conocida entre pacientes gestantes y no gestantes. Los síntomas aparecen de manera típica tras un periodo de incubación de entre 3 hasta 12 días posteriores a la infección. La mayoría de pacientes gestantes sintomáticas presentarán exantema maculopapular que puede originar prurito y pudicia

perdurar hasta por 14 días, es posible también presentar fiebre, conjuntivitis no purulenta, artralgias, mialgias, cefalea y sensación de cansancio. La presentación del cuadro clínico es de alrededor de 2.7 días regularmente de intensidad moderada y autolimitada.(3)

DIAGNÓSTICO

El cuadro clínico de los pacientes infectados por virus del Zika se considera como parte de las patologías febriles, no existen síntomas específicos para determinar la enfermedad, por lo que es imprescindible utilizar pruebas diagnósticas sensibles para el padecimiento. Las herramientas diagnósticas disponibles actualmente son limitadas para un diagnóstico preciso y existe la necesidad para mejorar dichas herramientas serológicas para el diagnóstico.(28)(29) Las pruebas diagnósticas disponibles se han utilizado para evaluar pacientes sintomáticas, sin embargo hasta 80% de los individuos afectados cursan de manera asintomática y pueden fungir como reservorios importantes para el virus y parte vital para su diseminación.(28)

Ante la incertidumbre que genera la posibilidad de malformaciones fetales en pacientes embarazadas o con posibilidades o deseos de gestación se vuelve importante la sensibilidad de las pruebas diagnósticas.

De acuerdo con las guías de diagnóstico y tratamiento del centro para control y prevención de enfermedades de los Estados Unidos Americanos existe una justificación importante para evaluar pacientes asintomáticas en riesgo de gestación. (30)

La capacidad de reacción cruzada del virus Zika es muy elevada con los otros Flavivirus como Dengue, Encefalitis Japonesa, virus del Nilo, virus Kinjun, fiebre amarilla y encefalitis del valle Murray, así también con los pacientes que han

recibido profilaxis inmunológica para algunas de estas enfermedades; dichas situaciones diagnosticas son un obstáculo importante para la sensibilidad diagnóstica.(31)(32)Sin embargo afortunadamente son patologías infrecuentes en nuestra región geográfica.

La prueba de Reacción de Cadena de la Polimerasa en Tiempo Real (PCR. RT) es considerada por el centro de detección y prevención de enfermedades de los Estados Unidos de América como la prueba diagnóstica de elección para el diagnóstico de infección por virus Zika. El diagnóstico requiere de la detección sérica 7 días posteriores al inicio de la sintomatología, es posible también la detección urinaria durante la fase aguda del padecimiento y hasta 3 semanas posteriores al inicio de la sintomatología. La prueba de reacción de cadena de la polimerasa en tiempo real puede ser usada en especímenes como saliva o líquido amniótico, sin embargo no deben ser las muestras primarias para el diagnóstico, la detección del virus en el líquido amniótico carece de evidencia para diagnosticar defectos congénitos, así mismo no está estandarizado el tiempo óptimo para realizar una amniocentesis.(33)

TRATAMIENTO

Los datos disponibles a través de revisiones sistemáticas muestran que la historia natural de la enfermedad por virus Zika en aun poco entendida por lo que existe falta de opciones terapéuticas adecuadas.(34)El tratamiento se ha limitado al manejo sintomático general para infecciones virales.

Hasta el momento no existe vacuna o agente viral específico para reducir el impacto clínico o riesgo de infección fetal. Es importante considerar que en el

caso de mujeres gestantes la farmacología se ve limitada y se debe utilizar los agentes que generen el menor riesgo de teratogenicidad posible.(33)

El exantema que pudiera generar prurito como síntoma predominante puede tratarse con cualquier antihistamínico antagonista de los receptores H1 tanto de primera como de segunda generación avalado por la revisión sistemática publicada en el año 2014 por Gilboa y sus colaboradores.(35)

La fiebre y la cefalea pueden ser manejadas por medios físicos y dosis convencionales de paracetamol clasificado por la Agencia de Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos de América como clase "A" inocua para los fetos.(33)

DEFECTOS CONGÉNITOS Y ZIKA

Ante la sospecha o la presencia de una infección confirmada por Zika en una mujer gestante se vuelve indispensable la examinación ultrasonográfica cuyo principal objetivo reside en tratar de identificar defectos encefalocraneales. El espectro de defectos comprende microcefalia, ventriculomegalia, calcificaciones intracraneales, anormalidades corticales, atrofia cerebral, disgenesia del cuerpo calloso, microoftalmia y calcificaciones oculares, alteraciones que han sido reportadas en gestantes afectadas. Oliveira-Ramos, Pompeia-Freire et al reportaron en su serie de casos en Brasil alteraciones histológicas como microcalcificaciones, nódulos microgliales, degeneración celular y necrosis cortical.(36)

Las anormalidades ultrasonográficas asociadas al líquido amniótico, restricción del crecimiento intrauterino o muerte fetal en una madre con historia de enfermedad por Zika deben considerarse como una sospecha de infección fetal.

ZIKA Y MICROCEFALIA

Definido por el centro de control y prevención de enfermedades de los Estados Unidos de Norteamérica (CDC) en la guía de vigilancia para microcefalia como el hallazgo clínico de una cabeza fetal o neonatal pequeña comparada con los fetos o infantes del mismo sexo y edad o edad gestacional si es medida al nacimiento. La circunferencia cefálica (CC) es también considerada una valoración confiable del volumen del cerebro subyacente.

La microcefalia congénita puede presentarse en el periodo prenatal o neonatal, debido a un desarrollo anormal cerebral por causas genéticas o por un insulto o destrucción de tejido encefálico previamente normal debido a infecciones o disrupciones vasculares. Puede ser clasificada como desproporcionada, proporcionada o relativa.

El diagnóstico prenatal puede ser realizado por una exploración ultrasonográfica del segundo trimestre a las 18-20 semanas, puede no ser evidente hasta la parte tardía del segundo trimestre o a inicial del tercero, usualmente es presentado posterior a la semana 36 de gestación y las exploraciones ultrasonográficas seriadas constituyen la mejor estrategia de detección de microcefalia.

En distintos artículos se considera que los fetos de madres infectadas por el ZIKV tienen hasta 20 veces más riesgo de sufrir microcefalia que aquellas pacientes que no han sufrido dicha infección.(37)(39),)

DEFINICIONES CONCEPTUALES DE MICROCEFALIA

Definitiva

Neonatos, óbitos o interrupciones gestacionales electivas. CCneonatal menor al percentil 3 para la edad gestacional y sexo

Posibles

Neonatos

En caso de no contar con la medida de la CC temprana, se considerara anormal aquella con percentil menor al 3 para edad y sexo más allá de la sexta semana.

Gestacional

La microcefalia diagnosticada o sospechada en el ultrasonido prenatal en la ausencia de mediciones postnatales disponibles.

Es recomendable utilizar las tablas estándar para CC neonatal según la edad gestacional denominada INTERGROWTH – 21st, recomendada por el centro de control y prevención de enfermedades de los Estados Unidos de América. (40)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define microcefalia como una circunferencia cefálica menor a -2 desviaciones estándar por debajo de la curva para cada sexo, edad y etnia pero solo si es acompañada por anomalías estructurales encefálicas. La OMS claramente establece que la ausencia de estas anomalías excluye el diagnóstico.(41)El término “microcefalia severa” es usado para los hallazgos de circunferencia cefálica menor a -3 desviaciones estándar.

La microcefalia puede aparecer combinada con otras anomalías, como la reducción en el volumen encefálico y de manera más común con discapacidades intelectuales o motoras entre las cuales se incluyen: discapacidad del habla, neurocognitiva y problemas conductuales.(42)

La recomendación es mantener la vigilancia a los fetos potencialmente afectados con resonancia magnética cerebral. Puesto que una intervención temprana en cualquiera de las patologías asociadas deberá ser ofrecida a la familia del feto para dar apoyo integral oportuno y disminuir las complicaciones severas futuras.(43)

INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS DE MICROCEFALIA EN BRASIL

La divulgación de los casos de microcefalia asociados a infección por virus Zika en la región noreste de Brasil durante 2014-2015 originó un estado de alerta epidemiológico importante a nivel mundial, con intensificación de las campañas de concientización en el control de vectores, la divulgación del cuadro clínico característico, así como la pesquisa de casos probables en los establecimientos de salud.

El 5 de febrero del 2016, la revista británica “TheLancet” difundió un artículo llamado “Microcephaly in Brasil: how to interpret reported numbers” donde expone la reducción de casos de microcefalia comparando los casos reportados por el ministerio de salud contra dimensiones de la circunferencia cefálica de mayor sensibilidad diagnóstica, al efectuar dicha comparación se mostró una disminución de hasta el 96% de los casos reportados. La dimensión tomada por el ministerio brasileiro para la circunferencia cefálica durante la etapa de mayor reporte de casos de microcefalia fue de 33 cms(41), la cual muestra apenas una sensibilidad diagnóstica para microcefalia de apenas el 79% y es considerada inadecuada por la Organización Mundial de la Salud, mientras que los parámetros establecidos por las tablas Intergrowth 1 y 2 llegan al 97.8 y 99.9% respectivamente con dimensiones para circunferencia cefálica menor. (44)Esta observación resta importancia de manera significativa a los reportes oficiales realizados en Brasil. Anexo 1.

De Oliveira, Santana et al reportaron en una serie de casos de 11 neonatos del estado de Paraíba en Brasil cuyas madres tuvieron cuadro clínico y serología positiva una mortalidad perinatal de 27.3% con un perímetro cefálico al nacimiento adecuado según la Organización Mundial de la Salud para diagnóstico de microcefalia de 31 cms. Además de la microcefalia identificaron mediante ecografías reducción del volumen cerebral, ventriculomegalia, hipoplasia cerebelar, lisencefalia con hidrocefalia y artrogriposis. La importancia de dicho estudio a pesar del número de casos del que consta la serie radica en que fueron realizadas muestras para serológicas y de patología para descartar

otras posibles etiologías de microcefalia, las cuales tuvieron resultados negativos.(45)

Ante toda la información existente se presenta la duda de la veracidad de los datos reportados, situación que despierta la necesidad de realizar un estudio dentro de nuestro universo de pacientes obstétricas que presentaron un cuadro clínico sugestivo de infección por virus Zika.

Capítulo III

HIPOTESIS

- La infección por virus Zika durante el embarazo se asocia a resultados perinatales adversos.

HIPOTESIS NULA

- La infección por virus Zika durante el embarazo no se asocia a resultados perinatales adversos.

Capítulo IV

Objetivos

OBJETIVO GENERAL

1. Asociar los resultados perinatales de pacientes con resultado positivo para infección del virus de Zika.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar la incidencia de virus Zika en la población de pacientes embarazadas con datos clínicos sugestivos durante el brote en Nuevo León sucedido en el periodo del 26 de Agosto al 20 de Diciembre del 2016.
2. Reportar las características epidemiológicas y demográficas de las pacientes con datos sugestivos para infección por virus Zika.

Capítulo V

Material y métodos

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo, comparativo. El universo estará conformado por todas las gestantes entre 13 – 44 años de edad con embarazo confirmado con prueba inmunológica de embarazo o ultrasonido que acudieron con cuadro clínico sugestivo de infección por virus Zika al servicio de obstetricia del hospital universitario “Dr. José Eleuterio González” durante el periodo del 26 de Agosto al 20 de Diciembre del 2016. Se excluyeron pacientes en quienes no se pudo obtener información sobre los resultados perinatales.

FUENTES DE INFORMACION

Se revisaron los expedientes de las pacientes que durante la gestación acudieron con clínica sugestiva de enfermedad por Zika, para recabar los datos perinatales.

En el caso de las pacientes que no recibieron atención del evento obstétrico en nuestro hospital se contactaron vía telefónica para la obtención de los datos. Como parte de la obtención del consentimiento informado verbal, la persona que realizó la llamada telefónica se presentó otorgando su nombre, cargo y lugar de procedencia de la llamada explicando el motivo de la llamada y el objetivo del estudio, solicitando su autorización para otorgar datos relacionados al nacimiento como hospital de nacimiento, edad gestacional al nacimiento, sexo, peso, talla, fecha de nacimiento, prematuridad, asfixia neonatal, microcefalia y/u otros defectos congénitos.

DEFINICIÓN DE CASO

Se incluyeron mujeres embarazadas que cumplieron con las características de caso sospechoso o probable de acuerdo con el siguiente criterio.

Caso sospechoso. Persona que presentaba fiebre igual o mayor a 38.5° C, exantema máculopapular o conjuntivitis no purulenta y/o artralgias acompañado o no de cualquiera de los siguientes signos y síntomas: edema en miembros inferiores, cefalea, mialgia, astenia, dolor retro-orbitario, anorexia, vómito, diarrea, dolor abdominal y que hubiera viajado o proviniera de áreas endémicas con transmisión activa.

Caso probable. Paciente con fiebre, exantema máculopapular, conjuntivitis de etiología desconocida y/o artralgias.

Caso confirmado: paciente con resultado positivo por reacción de cadena de polimerasa en tiempo real para virus Zika y negativos para fiebre Chinkungunya y Dengue.

Documentar criterio epidemiológico (No indispensables para su inclusión)

- a. Residir o haber visitado áreas epidémicas para virus Zika en los 15 días anteriores a la aparición de los síntomas
- b. Haber mantenido relaciones sexuales sin protección con hombres que hubieran viajado a zonas con transmisión activa del virus dentro de los 28 días posteriores al regreso del viaje si no habían tenido síntomas o de 6 meses en los casos con diagnóstico confirmado por laboratorio.

MANEJO DE LA MUESTRA BIOLÓGICA

Durante el presente estudio no se manejó ninguna muestra biológica. Se trabajó con información recopilada de los expedientes de las pacientes. Las muestras fueron analizadas en el departamento de gastroenterología del hospital universitario “José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo Leon.

ENSAYO SEROLÓGICO Y DESCRIPCIÓN:

Se usó el kit Trioplex Real-time RT-PCR Assay (TrioplexRT-PCR).

Ensayo proporcionado de manera gratuita por el centro de Control de Enfermedades de los Estados Unidos de Norteamérica para la detección cualitativa y diferenciación de ARN de virus Zika, virus del Dengue y virus Chikungunya en muestras séricas humanas o líquido cefalorraquídeo, y para la detección cualitativa de Zika ARN del virus en la orina y el líquido amniótico

El ensayo ha sido diseñado para su uso con muestras recogidas de individuos que cumplieran los criterios clínicos de virus Zika CDC y/o criterios epidemiológicos virus Zika CDC

ANÁLISIS DE LAS MUESTRAS

Se extrajo el RNA empleando el kit QIAamp Viral RNA Mini Kit. El material genético se mantuvo en refrigeración hasta su uso.

Se llevó a cabo la PCR en tiempo real usando el kit TrioplexRT-PCR y el kit SuperScript® III Platinum® One-Step qRT-PCR System, de acuerdo a las instrucciones del fabricante.

Se corrieron las PCR en el equipo SmartCycler (Cepheid)

MUESTRA

Se realizó un muestreo por conveniencia de los expedientes de las pacientes en el periodo de estudio (26 de Agosto al 20 de Diciembre del 2016).

IDENTIFICACIÓN DE VARIABLES

Las variables a estudiar se clasificaron:

Relativas a la paciente:

- Edad
- Paridad
- Días de evolución de la sintomatología
- Presencia de contactos

Relativas al neonato

- Peso
- Talla
- Sexo
- Escala de Capurro
- Condición de salud al nacer
- Defectos congénitos
- Microcefalia
- Asfixia neonatal

Los datos estadísticos se procesaron en el paquete estadístico Statistical Package for the Social Sciences versión 20, (SPSS v20.0), para el cálculo de prevalencias y comparación de proporciones. Se realizaron como prueba estadística tablas de contingencia, de frecuencia, porcentajes, así como medidas de tendencia central y de dispersión. Las variables cualitativas se analizaron con la prueba de chi cuadrada con nivel de significancia al 95 %, tomando como medida de significancia estadística $p < 0.05$. Los resultados se presentaron en tablas de frecuencia y gráficos

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente protocolo fue sometido para su evaluación al Comité de Ética y Comité de Investigación de la Facultad de Medicina de la UANL y Hospital Universitario “José Eleuterio González” y fue aprobado con la clave GI17-00011.

No es necesaria la identificación del paciente para el propósito del estudio.

Capítulo VI

RESULTADOS

En el presente estudio participaron 231 pacientes. Dentro de sus características demográficas se registró la edad promedio de 23 años con una desviación estándar de 6.5 años y un rango de 13 a 44 años; la paridad promedio de las pacientes fue de 2 gestas con un rango de 0 -7 gestas; el 36.3% de las pacientes fueron primigestas, el 26.8% secundigestas, el 21.6% tercigestas y el 15.1% contaban con 4 o más gestaciones. Respecto a la edad gestacional la media fue de 28.5 semanas de embarazo al momento de presentar la sintomatología sugestiva de Zika y cursaban con 3 días de evolución con los síntomas (Tabla 1).

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de la población de estudio	
	n. 231
Edad	23.8 ± 6.5 * Rango: 13 -44 años
Paridad	2 Rango: 0-7
Primigestas	84 (36.3 %)
Secundigestas	62 (26.8 %)
Tercigestas	50 (21.6 %)
Multigestas	35 (15.1 %)
Semanas al dx	28.5 sdg
Días de evolución	3 ± 1.3*
* Media (desviación estándar, DE)	

Los resultados acerca de las muestras séricas y urinarias tomadas de las pacientes con sintomatología sugestiva para infección por virus Zika se resumen

en la tabla 2. El 92.8% (n=218) de las pacientes contaron con muestras tanto de orina como séricas, el 3.8% (n=9) solo con muestra sérica y el 1.7% (n=4) solo con muestra urinaria.

Tabla 2. Resultados serológicos	
n. 231	
Tipo de muestra	
Suero	9 (3.8 %)
Orina	4 (1.7 %)
Ambos	218 (92.8 %)
POSITIVO 105 (45.4 %)	NEGATIVO 126 (54.5 %)

Respecto al resultado por Reacción en Cadena de la Polimerasa en Tiempo Real el 45.4% (n=105) tuvieron resultado POSITIVO y el 54.5% (n=126) tuvieron resultado NEGATIVO.

En la tabla 3 se representa el trimestre en el que se presentaron las pacientes con el cuadro sugestivo de infección por Zika, el 9.9% (n=23) de las pacientes cursaban el 1er trimestre de la gestación, el 24.6% (n=57) cursaban el 2do trimestre y el 65.3% (n=151) cursaban el tercer trimestre de la gestación

Tabla 3. Clasificación trimestral de la infección	
n. 231	
1er trimestre	23 (9.9 %)
2do trimestre	57 (24.6 %)
3er trimestre	151 (65.3 %)

En la tabla 4 se muestran los resultados acerca de la sensibilidad diagnóstica que representaron los síntomas; el síntoma predominante fue el exantema presente en el 90% y 84% del grupo positivo y negativo respectivamente. Todos los síntomas evaluados estuvieron presentes tanto en pacientes con resultados positivos como negativos, excepto el edema de las extremidades, solo se mostró sensibilidad diagnóstica estadísticamente significativa al presentar artralgias con un valor de $p < 0.05$, sin embargo dada la diversidad de los síntomas del cuadro clínico es insuficiente considerarlo como definitivo para el diagnóstico clínico.

Tabla 4. Asociación de datos clínicos con resultados serológicos			
	POSITIVO	NEGATIVO	P
Prurito	33 (3%)	25 (19%)	0.39
Exantema	95 (90%)	106 (84%)	0.153
Fiebre	29 (27.6%)	28 (22.2%)	0.343
Cefalea	47 (44%)	44 (34.9%)	0.127
Diarrea	2 (1.9%)	1 (0.7%)	0.458
Dolor retroocular	25 (23%)	21 (16.6%)	0.176
Conjuntivitis	18 (17.1%)	16 (12.6%)	0.901
Edema	0	0	0.0
Artralgias	40 (38%)	33 (26.4%)	0.05
Mialgias	46 (43%)	46 (36.5%)	0.259

En la tabla 5 se muestran los resultados perinatales de las pacientes con resultados tanto positivos como negativos. Se lograron recabar los resultados perinatales del 71% (n=164) de las pacientes, quienes estaban distribuidas en ambos grupos, 32% (n=74) de las pacientes de quienes se cuenta con los resultados neonatales correspondían a pacientes con resultado serológico POSITIVO y 39% (n=90) a resultado NEGATIVO.

Dentro del grupo de pacientes con resultado positivo, el sexo predominante fue el femenino con el 63% (n=47) de los neonatos, en el grupo con resultado negativo no existió sexo predominante. El peso neonatal fue de 3297 grs y 3228 grs para las madres con resultados positivos y negativos respectivamente. En lo referente a la talla neonatal fue 50.8 cms y 49.9 cms para los resultados positivo y negativo respectivamente. Respecto al peso neonatal no hubo neonatos de muy bajo peso al nacer en ninguno de los grupos de estudio, se mostró predominancia en el grupo de peso eutrófico para la edad gestacional (2501-4000 grs) con un 95.9% (n=71) y 88.8% (n=80) para los grupos positivo y negativo respectivamente, y no existió diferencia importante respecto a neonatos con macrosomía. La valoración neonatal de Capurro predominante para ambos grupos fue de 39 semanas de gestación. La vía predominante de nacimiento fue la cesárea para el grupo de resultado positivo con un 51.3% (n=37) y el parto para el grupo con resultado negativo con 55.5% (n=49), no hubo diferencia entre ambos grupos respecto a la ocurrencia de abortos.

Tabla 5. Resultados perinatales

71 % (N=174)	ZIKA (+)N: 74	ZIKA (-)N: 90	p
Sexo femenino	47 (63 %)**	45 (50 %) **	0.88
Peso	3297.1 ± 418*	3228.2 ± 547*	0.151
Talla	50.8 ± 2.1	49.9 ± 5.8	0.219
Peso Neonatal			
<700 - 1500	0	0	
1501 – 2500	1 (1.3 %)	5 (5.5 %)	
2501 – 4000	71 (95.9 %)	80 (88.8 %)	0.833
> 4000	2 (2.7 %)	5 (5.5 %)	
Capurro	39 (36 – 41)**	39 (34-41)**	0.482
VIA DE NACIMIENTO			
Parto	36 (48.6 %)**	49 (55.5%)	
Cesárea	37 (51.3%)	40(46.6%)	0.394
Aborto	1 (1.3 %)	1 (1.1%)	
** Mediana (rango) * Media (DE)			

La tabla 6 muestra los resultados perinatales adversos tanto para las pacientes con resultados positivos como negativos; se presentaron 11 resultados adversos, el 54.5% (n=6) de los defectos congénitos pertenecieron a pacientes dentro del grupo con resultados serológico positivo y el 45.4% (n=5) de los defectos congénitos correspondió al grupo con resultado serológico negativo, situación que no muestra significancia estadística. Dentro del grupo de pacientes con resultado positivo 5/6 constituían defectos congénitos y 1/6 correspondía a restricción del crecimiento intrauterino mientras que dentro del grupo con resultado negativo 2 fueron defectos congénitos y 3 se debieron a restricción del crecimiento intrauterino, sin mostrar significancia estadística.

Tabla 6. Resultados perinatales adversos			
	ZIKA (+)	ZIKA (-)	P
Resultados adversos	6	5	0.518
Defectos congénitos			
Total	5	2	0.272
Microcefalia	0	0	
Craneosinostosis	0	1	
Polidactilia	1	0	
Trisomía 21	1	0	
Hipoacusia	1	0	
Dacriocistocele	0	1	

Soplo cardiaco	2	0	
Restricción del Crecimiento Intrauterino			
Total	1	3	0.310

La tabla 7 muestra el riesgo relativo de defectos congénitos en pacientes con resultado POSITIVO, con un valor de p de 0.518 y RR de 1.225 con un intervalo de confianza de 95% no muestra relevancia estadística para la asociación de defectos congénitos y la infección por virus Zika durante el embarazo.

Tabla 7. Riesgo de defectos congénitos en pacientes con Zika (+)

P	RR	IC (95 %)
0.518	1.225	(0.695 – 2.161)

Capítulo VII

DISCUSIÓN

El objetivo del presente estudio fue establecer la asociación entre los resultados perinatales en las pacientes con resultado positivo para infección durante la gestación con virus Zika, así como determinar la incidencia de resultados positivos y las características epidemiológicas y demográficas de las pacientes embarazadas que acudieron con cuadro clínico sugestivo para la infección durante el brote reportado en Nuevo León en el año 2016.

Respecto a las características demográficas se muestra similitud de las pacientes de nuestro estudio con las características reportadas en la literatura ya que se trata de pacientes en edad fértil, así mismo los principales brotes reportados recientemente sucedieron en América Latina, región geográfica que comparte estilos de vida y status económico.(46)(47)

La mayoría de las pacientes en el presente estudio presentaron el contagio durante el 3er trimestre de la gestación, situación que reduce la posibilidades de presentar defectos congénitos o resultados neonatales adversos, dicha distribución es de esperarse diferente en cada estudio realizado puesto que se encontrarán gestaciones en curso sin importar el tipo de población.(45)(48)(43)

Respecto al cuadro clínico el síntoma predominante de las pacientes tanto en el grupo con resultado serológico positivo como negativo fue el exantema maculopapular, seguido por las artralgias, mialgias y el prurito similar a lo reportado en Brasil, Colombia y el resto de brotes en el mundo(46)(13)(33) sin embargo solo las artralgias presentaron significancia estadística para establecer el resultado serológico positivo.

Los resultados perinatales en nuestro estudio fueron favorables al igual que en la mayoría de los estudios reportados a nivel mundial, si bien es cierta la polémica desencadenada por el aumento del número de casos de microcefalia y otros defectos congénitos reportados en Brasil y otros países americanos(45)(43)(46) no fue asociada a una mayoría de las pacientes infectadas incluso durante el primer trimestre de la gestación. En Colombia, Pacheco, Beltrán, Nelson et al reportaron de 50 casos de microcefalia, solo 4 con resultado serológico positivo para Zika en los cuales descartaron otras

posibles etiologías para la afección, lo que establecería una asociación de causalidad sin embargo estos representan una minoría(46).Dentro de los neonatos de nuestro estudio fueron reportados 11 resultados adversos, con similitud en la distribución entre pacientes con resultados serológicos positivos y negativos, de los defectos congénitos reportados ninguno ha sido reportado o podría asociarse al virus de Zika como etiología.

La posibilidad de resultados adversos en los hijos de madres con contagio por Zika durante la gestación especialmente microcefalia fue reportado por la Organización Mundial de la Salud como elevado especialmente cuando este sucede durante el primer trimestre (49), en nuestro estudio solamente el 9.9% presentaron el contagio durante el 1er trimestre, situación que pudo haber favorecido la ausencia de neonatos afectados, así mismo, el 65% de nuestras pacientes presentaron el contagio durante el 3er trimestre de la gestación, Pereira, Raja Gabaglia, et al y Pacheco, Beltrán, Nelson et al(46)(50)(50) reportaron la ausencia de daño fetal en esta etapa gestacional.

La debilidad de nuestro estudio radica en el tamaño de la muestra,así como en la pérdida de información respecto a los resultados perinatales del 29% de las participantes, sin embargo se cuenta con la mayoría de los resultados, situación que permite establecer una tendencia, aunque no es posible desestimar los resultados reportados previamente por otros autores ni descartar el riesgo implícito al contraer la infección por virus Zika durante la gestación especialmente en el primer trimestre

Capítulo VIII

CONCLUSIONES

La infección gestacional por virus Zika dentro de nuestra población estudiada no representó un factor de riesgo para resultados adversos neonatales.

Capítulo IX

ANEXO 1

	Cutoffs	Specificity*	Sensitivity†	Estimated annual number of suspected cases (thousands)‡	
				Northeast Brazil	Brazil
Brazil's Ministry of Health [§] (up to Dec 8, 2015)	≤33 cm for term newborn babies of both sexes; <-2 SD of Fenton reference [¶] by gestational age and sex for preterm babies	79.3%	92%	158	602
Brazil's Ministry of Health [§] (after Dec 8, 2015)	≤32 cm for term newborn babies of both sexes; <-2 SD of Fenton reference by gestational age and sex for preterm babies	93.8%	86%	46	178
Pan American Health Organization [§]	<3rd percentile (WHO child growth standards ^{¶¶}) for term newborn babies (<31.6 cm for girls and 32.0 cm for boys) and of the Fenton or InterGrowth reference for preterm babies	96.1%	80%	29	114
Below -2 SD, InterGrowth standards ^{¶¶}	<-2 SD (InterGrowth standards) for gestational age and sex, all newborns	97.8%	85%	18	63
Below -3 SD, InterGrowth standards ^{¶¶}	<-3 SD (InterGrowth standards) for gestational age and sex, all newborns	99.9%	57%	0.8	3

*Based on applying the InterGrowth standards to the distribution of livebirths by gestational age in Brazil. †Preliminary results based on a case series of 31 newborn babies with radiological evidence of brain abnormalities. ‡Calculated on the basis of sensitivity and the gestational age distribution of Brazilian newborn babies.

Table: Preliminary estimates of the specificity, sensitivity, and number of suspected cases of microcephaly in Brazil according to different screening criteria

Capitulo X

BIBLIOGRAFIA

1. Campos G BASS. Zika virus outbreak, Bahia Brazil. *emerg infect.* 2015 Oct 21;: p. 1885-1886.
2. Bogoch IL BOKMea. anticipating the international spread of Zika virus from Brazil. *lancer.* 2016; 387(10016): p. 335-336.
3. Duffy MR GTHWPAKJLRPMMMHSDCea. Zika virus outbreak on Yap island, Federated States from Micronesia. *N Eng J Med.* 2009 Aug; 360(24): p. 2536-43.
4. CDC. WWW.cdc.gov/zika/geo/active-countries.html. [Online].; 2016.
5. Secretaria de salud M. Prevencion de Zika en el embarazo. Ciudad de Mexico: secretaria de salud; 2016.
6. Salud OPdI. Actualizacion epidemiologica, Sindrome neurlogico, anomalias congenitas e infeccion por virus Zika. reporte oficial. , organizacion panamericana de la Salud; 2016.
7. WHO P/. www.paho.org/hq/index/php. [Online].; 2017 [cited 10 Marzo 2017].
8. Dick GW KSHA. Zika virus isolations and serological specificity. *trasn R Soc Trop Med Hyg.* 1952; 46(5): p. 509-520.
9. JA T. Zika and microcephaly: causation, correlation or coincidence? *Microbs Infect.* 2016; 18(3): p. 167-168.
- 10 Moncades CB XM. Zika virus in Brazil and the danger of infestation by Aedes (Stegomyia) . mosquitoes. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2015.
- 11 Shauaaib W SHAGAM. Re-emergence of Zika virus: a review of pathogenesis: clinical . manifestations, diagnosis, treatment and prevention. *Am J Med.* 2016; 128(8).
- 12 Zhang W KBCPKRRM. Structures of immature Flavivirus particles. *Embo J.* 2003; 22(11): p. . 2604-2613.
- 13 Ginecologist ACoOa. Guia de consulta para la practica sobre el virus del Zika. Guia de . manejo. ACOG; 2016.

- 14 Vazquez AM SMBSKMRB. Survey of blood collection center and implementation of . guidance for prevention of transfusion-transmitted Zika virus infection - Puerto Rico. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016; 65: p. 375-378.
- 15 Sirohi D CZSLKTPTRMKR. The 3.8 Å resolution cryo-EM structure of Zika virus. Science. . 2016; 352(6284): p. 467-70.
- 16 Sirohi D CZSLKTPTRMKR. Membrane curvature in Flavivirus. J Struct Biol. 2013; 183(1): p. . 86-94.
- 17 Kuhn RJ ZWRMPSCJLFJCMSCPSEea. structure of Dengue virus: implications for Flavivirus . organization, maturation and fusion. Cell. 2002; 102(5): p. 717-25.
- 18 Li C XDYQHSJYLXZNSLQCXZ. Zika virus disrupts neural progenitors development and leads . to microcephaly in mice. Cell stem cell. 2016; 19(1): p. 120-126.
- 19 A M. Pathogenesis of Zika virus associated embryopathy. Biores open acces. 2016 junio; . 1(5): p. 171-6.
- 20 FN M. Zika virus: a report on three cases on human infection during an epidemic of . jaundice in Nigeria. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1954; 48: p. 139-145.
- 21 Barbero P LVBRea. Acitretin embryopathy: a case report. Birth Defects Res A Clin Mot . Teratol. 2004; 70: p. 831-833.
- 22 Collins MD MG. Toxicology of retinoids. Annu Rev Pharm Toxicol. 1999; 39: p. 399-430. .
- 23 Lammer EJ CDHRea. Retinoid acid embryopathy. N Engl J Med. 1985; 313: p. 837-841. .
- 24 Alcantara D OM. Congenital microcephaly. Am J Genet C Semin Med Genet. 2014; 166 . c(2): p. 124-139.
- 25 Tang H HCOSWZQXLYBSJZFLMea. Zika virus infects human cortical neural progenitors and . attenuates their growth. Cell Stem Cell. 2016; 18(5): p. 587-590.
- 26 Nowakowski TJ PADESECBMKA. Expression analysis highlights AXL as a candidate Zika virus . entry receptor in neural stem cells. Cell Stem Cell. 2016; 18(5): p. 591-596.
- 27 M M. Severe eye damage in infants with microcephaly is presumed to be due to Zika virus. . BMJ. 2016; 352: p. 1855.
- 28 Waggoner JJ PB. Zika virus: diagnostics for an emergency pandemic threat. J Clin . Microbiol. 2016; 54(4): p. 860-867.

- 29 Zumla A GIKFNFBPMAECMPE. Zika virus outbreak an the case for building efective and . sustainable rapid diagnostics laboratory capacity globally. *Int J Infect Dis.* 2016; 45: p. 92-4.
- 30 Petersen EE PKMDDESOTCAOARKKJKMea. Update: interim guidance for health cure . providence caring for women of reproductive age with possible Zika virus exposure, United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016; 65(12): p. 315-322.
- 31 Lanciotti RS KOLJVLAJASSDM. Genetic and serologic properties on Zika virus associated . with an epidemic, Yap State Micronesia 2007. *Emerg Infect Dis.* 2008; 14(8): p. 1232-9.
- 32 Monath TP CRMDTCCCFs. Limitation of the complement fixation test for distinguishing . naturally adquired from vaccine induced yellow fever infection in Flavivirus hyperendemic areas. *Am J Trop Med Hyg.* 1980; 29(4): p. 624-34.
- 33 Organization WH. Pregnancy management in the context of Zika virus infection. interim . guidance update. .
- 34 Chibuaze EC TVSTdSLKYTBTea. Zika virus infection in pregnancy: a sistematic review of . disease course and complication. *Reprod Health.* 2017; 14(28).
- 35 Gilboa SM AERRAJHM. Antihistamines and birth defects: a sistematic review of the . literature. *Expert Opin Drug Saf.* 2014; 13(12): p. 1667-98.
- 36 Oliveira AM FHDSTCKMHGSFLMARJGJRDGCRSSEYSTLKKWLRRLASWZS. Pathology of . congenital Zika sindrome in Brazil: a case series. *Lancet.* 2016;(388): p. 898-904.
- 37 Angelo DVD EBLMSHHVWDDDea. Measures taken to prevent Zika virus infection during . pregnancy - Puerto Rico 2016. *MMWR Mortal Wkly Rep 2017.* 2017;(66): p. 574-578.
- 38 Rasmussen SA JDHMPL. Zika virus and birth defects - reviewing the evidence of causality. . *N Eng J Med.* 2016; 20(374): p. 1981-7.
- 39 Organization WH. Birth defects surveillance: a manual for program managers. Geneva. . 2014.
- 40 J C. Surveillance for microcephaly. National center on birth defects and developmental . disabilities journal. 2016.
- 41 Cauchemez S BMBPDTGAPEGDSHVKMAVGCFAPMH. Asociation between Zika virus and . microcephaly in French Polynesia, 2013-2015: a retrospective study. *Lancet.* 2016 May 21; 387(10033): p. 2125-2132.
- 42 de Oliveira WK CJTWdOHIGPCEGAG. Increase in reported prevalence of microcephaly in . infants born to women living in areas with confirmed Zika virus transmission during the first trimester of pregnancy - Brazil 2015. *MMWR.* 2016; 65(9): p. 242-247.

- 43 Victora C SFLMAREPABF. Microcephaly in Brazil: how to interpret reported numbers? . Lancet. 2016 Feb 13; 387: p. 621-624.
- 44 de Oliveira AS SRRMAMdOFCSMAFTPMVMSPLGCMGXRSTMFCLPPDRHLea. Congenital . Zika virus infection beyond neonatal microcephaly. JAMA Neurol. 2016; 73(12): p. 1407-1416.
- 45 Pacheco O BMNCea. Zika virus disease in Colombia-preliminary report.. [Online].; 2016 . [cited 2017. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1604037>].
- 46 Thomas DL STTJea. Local transmission os Zika virus - Puerto Rico, November 23, 2015 - . January 28, 2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016;(65): p. 154-8.
- 47 Boeuf P DHRJSMBJ. The global threat of Zika virus to pregnancy: epidemiology, clinical . perspectives, mechanisms, and impact. BMC Medicine. 2016 jun; 14: p. 112.
- 48 Pan American Health Organization - World Health Organization - Regional Office for the . Americas. Epidemiological Update: Zika virus infection. [Online].; 2015 [cited 2015 . Noviembre 20. Available from: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=427&itemid=41484&lang=fr.
- 49 Brasil P PJJRGCa. Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro - Preliminary . Report. N Engl J Med. 2016.
- 50 King NJC TMMS. Zika virus: mechanism of infection during pregnancy. Trends Microbial. . 2017;(20): p. 1-2.

Capítulo XI

RESUMEN AUTOBIOGRAFICO

Raúl Román Campos

“Candidato para el Grado de Subespecialista en Medicina Materno Fetal”

“Resultados perinatales en los hijos de mujeres infectadas por virus Zika en la población del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González durante el brote del 26 de Septiembre – 20 de Diciembre del 2016”

Campo de estudio: Medicina Materno Fetal

Biografía

Datos personales: Nacido en Iguala, Guerrero el 9 de Abril de 1984. Azuetense por convicción y Tecpaneco por adopción. Hijo del Prof. Eduardo Raúl Román Román y la Profa. Eloísa Campos Armendáriz.

Educación: Graduado de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo en la ciudad de Morelia, Michoacán con el título de Médico Cirujano Partero, graduado del programa de Ginecología y Obstetricia de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco en el Hospital de Alta Especialidad de la Mujer en la ciudad de Villahermosa Tabasco, distinguido como Jefe de Residentes. Residente del curso de Medicina Materno Fetal

**de la Universidad Autónoma de Nuevo León en el Hospital Universitario
“José Eleuterio González” de la ciudad de Monterrey.**