

Posible vínculo entre la infección por el virus del Zika y la microcefalia — Brasil, 2015

Lavinia Schuler-Faccini, PhD¹; Erlane M. Ribeiro, PhD²; Ian M.L. Feitosa, MD³; Dafne D.G. Horovitz, PhD⁴; Denise P. Cavalcanti, PhD, MD⁵; André Pessoa²; Maria Juliana R. Doriqui, MD⁶; Joao Ivanildo Neri, MD⁷; Joao Monteiro de Pina Neto, PhD⁸; Hector Y.C. Wanderley, MD⁹; Mirlene Cernach, PhD¹⁰; Antonette S. El-Husny, PhD¹¹; Marcos V.S. Pone, PhD⁴; Cassio L.C. Serao, MD¹²; Maria Teresa V. Sanseverino, PhD¹³; Brazilian Medical Genetics Society–Zika Embryopathy Task Force¹⁴

A comienzos de 2015, se identificó un brote del virus del Zika, un flavivirus que se transmite por medio de mosquitos de la especie *Aedes* en el noreste de Brasil, una zona donde también circulaba el virus del dengue. Hacia septiembre, comenzaron a salir a la luz una serie de informes que sugerían un aumento en la cantidad de niños nacidos con microcefalia en las áreas afectadas por el virus del Zika, y se identificó el ARN del virus del Zika en el líquido amniótico de dos mujeres cuyos fetos padecían microcefalia, conforme a los hallazgos realizados por medio de ecografías hechas antes del parto. El Ministerio de Salud de Brasil estableció un equipo de trabajo para investigar el posible vínculo entre la microcefalia y la infección por el virus del Zika durante el embarazo y para desarrollar un registro de los casos de microcefalia (circunferencia de la cabeza igual o superior a dos desviaciones estándar debajo de la media para el sexo y la edad gestacional en el nacimiento) y de los resultados de los embarazos de mujeres que podrían haberse infectado con el virus del Zika durante el embarazo. De un cohorte de 35 niños con microcefalia que nacieron entre agosto y octubre de 2015 en ocho de los 26 estados de Brasil y que se documentaron en el registro, cuyas madres habían vivido o habían visitado áreas afectadas con el virus del Zika durante el embarazo, 25 (71 %) niños tenían microcefalia grave (circunferencia de la cabeza superior a tres desviaciones estándar por debajo de la media para el sexo y la edad gestacional), 17 (49%) tenían al menos una anomalía neurológica y, de 27 niños sometidos a estudios neurológicos por imágenes, todos presentaban anomalías. Las pruebas de detección de otras infecciones congénitas arrojaron resultados negativos. Todos los niños fueron sometidos a una punción lumbar como parte de la evaluación, y se enviaron muestras de líquido cefalorraquídeo a un laboratorio de referencia en Brasil para realizar pruebas de detección del virus del Zika; los resultados aún no están disponibles. Se necesitan estudios adicionales para

confirmar el vínculo entre la microcefalia y la infección por el virus del Zika durante el embarazo y para entender cualquier otro efecto adverso en el embarazo que se relacione con la infección por el virus del Zika. Las mujeres embarazadas en las áreas afectadas con el virus del Zika deben protegerse de las picaduras de mosquitos mediante el uso de sistemas de aire acondicionado, mosquiteros o redes en las habitaciones, camisas de manga larga y pantalones largos, prendas y calzado tratados con permetrina, y repelentes contra insectos en exteriores. Las mujeres embarazadas y lactantes pueden usar todos los repelentes contra insectos aprobados por la Agencia de Protección Ambiental (EPA, por sus siglas en inglés) conforme a la etiqueta del producto.

Se reconoció un brote de la infección por el virus del Zika en el noreste de Brasil a comienzos de 2015 (1). En septiembre de 2015, las autoridades sanitarias comenzaron a recibir informes de médicos de la región en los que se indicaba un aumento de la cantidad de niños nacidos con microcefalia. En octubre, el Ministerio de Salud confirmó un aumento en la prevalencia de la microcefalia en el historial de nacimientos en el noreste de Brasil, en comparación con las estimaciones registradas previamente (aproximadamente 0.5/10 000 nacimientos vivos), que se basan en la revisión de certificados de nacimiento e incluyen descripciones de las principales anomalías congénitas. El Ministerio de Salud estableció un registro de microcefalia en Brasil. El 17 de noviembre de 2015, el Ministerio de Salud informó un aumento de los casos de microcefalia y un posible vínculo entre la microcefalia y la infección por el virus del Zika durante el embarazo en su sitio web*; la Organización Panamericana de la Salud (OPS) publicó una alerta respecto del incremento de los casos de microcefalia

*<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/20805-ministerio-da-saude/divulga-boletim-epidemiologico>.



en Brasil (2). En diciembre, la OPS informó la identificación del ARN del virus del Zika por medio de una prueba de transcripción reversa de reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR, por sus siglas en inglés) en muestras de líquido amniótico de dos mujeres embarazadas: por medio de una ecografía previa al parto se descubrió que los fetos tenían microcefalia. También confirmó la presencia del ARN del virus del Zika en diversos tejidos temporales, incluido el cerebro, de un niño con microcefalia que murió en el período neonatal inmediato (3). Estos eventos generaron nuevas alertas del Ministerio de Salud, del Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (4) y de los CDC (5) respecto del posible vínculo entre la microcefalia y el reciente brote de la infección por el virus del Zika.

El Ministerio de Salud desarrolló e implementó en todo el país un protocolo integral para la notificación e investigación de los niños con microcefalia y las mujeres con posible infección por el virus del Zika durante el embarazo. Asimismo, la Sociedad Brasileña de Genética Médica creó el Grupo de Trabajo sobre Embriopatías del Zika, que incluye a genetistas clínicos, obstetras, pediatras, neurólogos y radiólogos, a fin de revisar todos los casos de microcefalia y a todos los niños nacidos con posible infección por el virus del Zika durante el embarazo. En una hoja de cálculo estandarizada, los miembros del grupo de trabajo recolectaron datos respecto del embarazo (incluidos antecedentes de exposición, síntomas y pruebas de laboratorio), el examen físico del niño y los estudios adicionales. La microcefalia se define como una circunferencia de la cabeza del recién nacido superior a dos desviaciones estándar por debajo de la media para la edad gestacional y el sexo del niño al momento del nacimiento. Es muy difícil confirmar de manera retrospectiva la infección por el virus del Zika debido a que las pruebas inmunológicas serológicas pueden incluir reacciones cruzadas con otros flavivirus, en especial, el virus del dengue (6). Por lo tanto, se utilizó el informe de una madre con erupción durante el embarazo como un indicador representativo de una potencial infección por el virus del Zika.

Aunque se evaluaron 37 niños con microcefalia, solo se incluyen en este informe 35 casos. Dos niños con microcefalia fueron excluidos del cohorte original de 37 bebés: uno tenía microcefalia autosómica recesiva que también se había presentado en algunos de sus hermanos, y otro tenía infección por citomegalovirus. En total, 26 (74 %) madres de los niños con microcefalia habían experimentado una erupción durante el primer (n = 21) o el segundo (5) trimestre de embarazo (Tabla). Se confirmó que todas las madres habían residido o viajado durante el embarazo a áreas donde circulaba el virus del Zika, incluidas las mujeres que no habían presentado erupción. Veinticinco (74 %) niños tenían microcefalia grave (circunferencia de la cabeza superior a tres desviaciones estándar por debajo de la media para la edad gestacional). Las tomografías computadas y

las ecografías cerebrales transfontanelares mostraron un patrón constante de numerosas calcificaciones en el cerebro, en especial, en la región periventricular, el parénquima y el tálamo, y en los ganglios basales; dicho patrón se asoció en un tercio de los casos con pruebas de anomalías en la migración celular (por ejemplo, lisencefalia, paquigiria). Con frecuencia, también se documentó un ensanchamiento ventricular secundario con atrofia cortical/subcortical. El exceso de piel en el cráneo, que se registró en 11 (31 %) casos, también sugiere la existencia de una lesión cerebral aguda intrauterina; indica una interrupción del crecimiento cerebral, que no afecta el crecimiento de la piel del cráneo. Cuatro (11 %) niños presentaron artrogriposis (contracturas congénitas), que indica la presencia de efectos en el sistema nervioso central o periférico (7). Los 35 niños del cohorte obtuvieron un resultado negativo en las pruebas de detección de sífilis, toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus e infecciones del virus del herpes simple. Las muestras de líquido cefalorraquídeo de todos los niños que participaron en el cohorte se enviaron a un laboratorio de referencia en Brasil para realizar pruebas de detección del virus del Zika; los resultados aún no están disponibles.

Discusión

Por lo general, la microcefalia es el resultado del desarrollo anormal del cerebro. Las consecuencias a largo plazo de la microcefalia dependen de las anomalías cerebrales subyacentes y pueden ir desde leves retrasos en el desarrollo hasta déficit intelectual y motor grave, como parálisis cerebral. Además de las infecciones congénitas, la microcefalia puede ser provocada por anomalías cromosómicas; exposición a drogas, alcohol y otras toxinas ambientales; fusión prematura de los huesos del cráneo (craneosinostosis) y ciertos trastornos metabólicos. El repentino aumento en la cantidad de niños nacidos con microcefalia asociada con el daño cerebral que suele observarse en las infecciones congénitas en una región donde recientemente ha ocurrido un brote de un nuevo virus en circulación sugiere la posibilidad de que exista un vínculo. Desde hace mucho tiempo se ha reconocido la relación entre infecciones maternas y anomalías congénitas, en especial, cuando la infección ocurre durante las primeras 12 semanas del embarazo (8). El programa de vacunación de Brasil ha logrado eliminar algunas de las infecciones que provocan anomalías congénitas, como la rubéola. Las infecciones congénitas pueden afectar diversos sistemas de órganos, y muchas de ellas se relacionan con lesiones cerebrales específicas, como microcefalia, calcificaciones (en especial, en la región periventricular, aunque también en los ganglios basales y en el parénquima cerebral), ventriculomegalia, trastornos de migración neuronal (paquigiria, polimicrogria, lisencefalia y esquizencefalia), hipoplasia cerebelar y anomalías de la materia

Resumen**¿Qué se sabe sobre este tema?**

A comienzos de 2015, se detectó por primera vez en el noreste de Brasil un brote de la infección por el virus del Zika, un flavivirus transmitido por los mosquitos *Aedes*. En septiembre, se registró un marcado aumento en la cantidad de casos de microcefalia en las áreas afectadas por el brote.

¿Qué información agrega este informe?

El Ministerio de Salud de Brasil desarrolló una definición de la microcefalia relacionada con el virus del Zika: circunferencia de la cabeza igual o superior a dos desviaciones estándar por debajo de la media para el sexo y la edad gestacional al momento del nacimiento. Se estableció un grupo de trabajo y un registro para investigar los casos de microcefalia relacionados con el virus del Zika y para describir las características clínicas de los casos. Entre los primeros 35 casos de microcefalia informados al registro, el 74 % de las madres informó haber tenido una erupción durante el embarazo, el 71 % de los niños presentó microcefalia grave (superior a tres desviaciones estándar por debajo de la media), aproximadamente la mitad padecía al menos una anomalía neurológica y, de los 27 niños que se sometieron a ecografías cerebrales, todos presentaban anomalías. Se está analizando el líquido cefalorraquídeo de todos los niños para detectar la presencia del virus del Zika; los resultados aún no están disponibles.

¿Cuáles son las consecuencias para la práctica de salud pública?

Este aumento de los casos de microcefalia asociados con lesiones cerebrales que suelen observarse en las infecciones congénitas en las áreas afectadas por el virus del Zika sugiere la posibilidad de que exista un vínculo. Se están realizando estudios adicionales para confirmar el vínculo y para obtener las características específicas del fenotipo. Además de eliminar las potenciales zonas de reproducción de los mosquitos, las mujeres embarazadas de las áreas afectadas por el virus del Zika deben usar prendas de protección, aplicarse los repelentes contra insectos aprobados por la Agencia de Protección Ambiental (EPA, por sus siglas en inglés) de los EE. UU. y dormir en habitaciones con mosquiteros y redes.

TABLA. Principales hallazgos fenotípicos de los primeros 35 pacientes inscritos en el Registro del Grupo de Trabajo de Embriopatías del Virus del Zika de la Sociedad Brasileña de Genética Médica — Brasil, 2015

Características	n (%)
Se informó erupción en la madre durante el embarazo	
Primer trimestre	21 (57)
Segundo trimestre	5 (14)
No informado	9 (26)
Sexo	
Femenino	21 (60)
Masculino	14 (40)
Edad gestacional en el nacimiento (34)*	
Embarazos en término	31 (91)
Casos prematuros	3 (9)
Peso	
≥ 2500 g	26 (74)
< 2500 g	9 (26)
Defecto	
Circunferencia de la cabeza > 3 DE	25 (71)
Circunferencia de la cabeza > 2-3 DE	10 (29)
Exceso de piel en la cabeza	11 (31)
Talipes (pie equinovaro)	5 (14)
Artrogriposis (contracturas)	4 (11)
Otros defectos (microftalmia)	1 (3)
Examen funduscópico anormal (11)	2 (18)
Examen neurológico	
Cualquier anomalía	17 (49)
Hipertonía/espasticidad	13 (37)
Hiperreflexia	7 (20)
Irritabilidad	7 (20)
Temblores	4 (11)
Convulsiones	3 (9)
Ecografías cerebrales (27)	
Cualquier anomalía	27 (100)
Calcificaciones	20 (74)
Hipertrofia ventricular	12 (44)
Trastornos de migración neuronal (lisencefalia, paquigiria)	9 (33)

Abreviatura: DE = desviaciones estándar.

* La cantidad de pacientes examinados fue inferior al total (35).

de su embarazo, y los análisis de las secuencias genéticas muestran que el virus de los cuatro casos era el mismo que la cepa del virus del Zika que circula en Brasil. Las cuatro madres indicaron que habían experimentado una erupción con fiebre durante el embarazo.[†]

Las estrategias de prevención establecidas por el Ministerio de Salud incluyen tareas activas para eliminar las zonas de reproducción del mosquito mediante la eliminación de los contenedores con agua estancada, así como recomendaciones de medidas de protección personal: repelentes contra insectos para evitar picaduras de mosquitos en mujeres embarazadas, camisas de manga larga, pantalones largos y mosquiteros. También se llevan a cabo tareas de comunicación de riesgos y de movilización de la comunidad (3). Las mujeres embarazadas y lactantes pueden usar todos los repelentes contra insectos

[†] <http://www.cdc.gov/media/releases/2016/t0116-zika-virus-travel.html>.

blanca (8). La vigilancia y evaluación continua de los nuevos casos resultan importantes para describir el espectro fenotípico de las potenciales infecciones congénitas asociadas con el virus del Zika. Además, es necesario realizar estudios especiales, incluidos estudios de control de casos, para confirmar el vínculo, determinar la magnitud del riesgo potencial e identificar otros posibles factores de riesgo.

Recientemente, los CDC han analizado muestras de dos embarazos que terminaron en abortos espontáneos y de dos niños con microcefalia que murieron poco después del nacimiento. Los cuatro casos eran de Brasil y dieron positivo para la infección por el virus del Zika, lo que indica que los niños se habían infectado durante el embarazo. El virus del Zika estaba presente en los niños cuyas madres llegaron al término

aprobados por la EPA de acuerdo con las indicaciones de la etiqueta del producto.

Los hallazgos de este informe están sujetos a, al menos, cuatro limitaciones. En primer lugar, la prevalencia de la microcefalia en el historial de nacimientos de Brasil, de aproximadamente 0.5 casos por cada 10 000 nacimientos vivos, que se calculó a partir de los certificados de nacimiento, fue inferior a las estimaciones esperadas de entre 1 y 2 casos por cada 10 000 nacimientos vivos (9), lo que podría indicar una falta de certeza respecto de la microcefalia en Brasil. Sin embargo, durante el segundo trimestre de 2015 solamente, se informaron más de 3000 posibles casos de microcefalia (unos 20 casos por cada 10 000 nacimientos vivos) al Ministerio de Salud por medio de un protocolo de notificación especial, lo que sugiere un marcado incremento en la prevalencia en el historial de nacimientos, aunque dicho protocolo también podría haber aumentado la denuncia de casos. En segundo lugar, antes de la alerta de noviembre del Ministerio de Salud, si bien se denunciaban descripciones de anomalías congénitas, no se registraba de manera rutinaria la circunferencia de la cabeza de los niños. Por lo tanto, es posible que no se hayan registrado los casos leves de microcefalia. A partir de la alerta del Ministerio de Salud y de la cobertura del brote por los medios, ha aumentado la vigilancia de la microcefalia y la denuncia de posibles casos por los médicos. En tercer lugar, debido a que la infección por el virus del Zika no se confirmó mediante pruebas de laboratorio en niños o sus madres, el historial de erupciones no específicas durante el embarazo queda sujeto a cuestiones subjetivas y es posible que esto haya generado una clasificación errónea de la potencial exposición al virus del Zika. Por último, este informe no menciona otros aspectos característicos de las infecciones intrauterinas, como hepatoesplenomegalia, erupción, coriorretinitis, ni otros aspectos informados en posibles casos de Zika, como pérdida de la audición, máculas blanquecinas y dificultades para tragar.

Hacia enero de 2016, se ha confirmado la transmisión autóctona del virus del Zika en 19 países del continente americano, además de Brasil (10). Si bien otros países del continente americano, como Uruguay y Argentina, no han informado casos autóctonos del virus del Zika, la presencia del vector competente, *Aedes aegypti*, en estos países genera un potencial riesgo de expansión del virus.

Reconocimientos

Patricia S. Sousa, Luciana S.S. Melo, Elza C.C.S. Barros, Brazilian Medical Genetics Society–Zika Embryopathy Task (SBGM–ZETF), Maranhão; Tirzah Lajus, SBGM–ZETF, Rio Grande do Norte; Bethânia F.R. Ribeiro, SBGM–ZETF, Acre; Luiz Carlos Santana da Silva, Gloria Colonelli, SBGM–ZETF, Pará; Larissa S.M. Bueno, Angelina X. Acosta, Joanna G.C. Meira, Manoel Sarno, SBGM–ZETF, Bahia; Liane Giuliani, SBGM–ZETF, Mato Grosso do Sul; Cynthia A.M.S. Pacheco, Claudia N. Barbosa, Sheila M. Pone, Patricia S. Correia, SBGM–ZETF, Rio de Janeiro; Antonio F. Moron,

Amelia M.N. Santos, Ana Beatriz Alvarez Perez, Rayana E. Maia, Victor E.F. Ferraz, SBGM–ZETF, São Paulo; Tani M.S. Ranieri, Andre A. Silva, Fernanda S.L. Vianna, Alberto Abeche, Julio Cesar L. Leite, SBGM–ZETF, Rio Grande do Sul; Mariela Larrandaburu, SBGM–ZETF, Uruguay.

¹Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil; ²Hospital Infantil Albert Sabin, Fortaleza, CE, Brazil; ³Universidade Federal de Pernambuco, Brazil; ⁴Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brazil; ⁵University of Campinas, Sao Paulo, Brazil; ⁶Hospital Infantil Juvenio Mattos, Maranhao, Brazil; ⁷Universidade Potiguar, Rio Grande do Norte, Brazil; ⁸University of Sao Paulo, Ribeirao Preto, Brazil; ⁹Secretaria de Estado da Saúde do Espírito Santo, Brazil; ¹⁰Universidade Federal de Sao Paulo, Brazil; ¹¹Centro Universitário do Estado do Pará, Brazil; ¹²Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brazil; ¹³Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil; ¹⁴Brazilian Medical Genetics Society–Zika Embryopathy Task Force.

Autor de correspondencia: Lavinia Schuler-Faccini, lavinia.faccini@ufrgs.br, 55-51-9975-6770.

Referencias

1. Campos GS, Bandeira AC, Sardi SI. Zika virus outbreak, Bahia, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2015;21:1885–6. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2110.150847>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26401719?dopt=Abstract>.
2. Pan American Health Organization. Epidemiological alert. Increase in microcephaly in the northeast of Brazil—epidemiological alert. Washington DC: World Health Organization, Pan American Health Organization; 2015. http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32636&lang=en.
3. Pan American Health Organization. Neurological syndrome, congenital malformations, and Zika virus infection. Implications for public health in the Americas—epidemiological alert. Washington DC: World Health Organization, Pan American Health Organization; 2015. http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32405&lang=en.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: microcephaly in Brazil potentially linked to the Zika virus epidemic. Stockholm, Sweden: European Centre for Disease Prevention and Control; 2015. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zika-microcephaly-Brazil-rapid-risk-assessment-Nov-2015.pdf>.
5. CDC. Recognizing, managing, and reporting Zika virus infections in travelers returning from Central America, South America, the Caribbean, and Mexico. CDC Health Advisory. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2016. <http://emergency.cdc.gov/han/han00385.asp>.
6. Hall JG. Arthrogryposis multiplex congenita: etiology, genetics, classification, diagnostic approach, and general aspects. *J Pediatr Orthop B* 1997;6:159–66. <http://dx.doi.org/10.1097/01202412-199707000-00002>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9260643?dopt=Abstract>.
7. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, et al. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis* 2008;14:1232–9. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1408.080287>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18680646?dopt=Abstract>.
8. Silasi M, Cardenas I, Kwon JY, Racicot K, Aldo P, Mor G. Viral infections during pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2015;73:199–213. <http://dx.doi.org/10.1111/aji.12355>. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=18680646&dopt=Abstract.
9. EUROCAT European Surveillance of Congenital Anomalies. Prevalence tables. Ispra, Italy: EUROCAT European Surveillance of Congenital Anomalies; 2015. <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>.
10. Hennessey M, Fischer M, Staples JE. Zika virus spreads to new areas—region of the Americas, May 2015–January 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly* 2016;65(3).