

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Enfermería – Sede Leioa

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Infección por virus Zika durante el embarazo y su posible asociación con la microcefalia.

AUTOR: ESTEFANI SÁNCHEZ MONTOYA



Infección por virus Zika durante el embarazo y su posible asociación con la microcefalia. by Estefani Sánchez Montoya is licensed under a [Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

RESUMEN

Introducción: El virus del Zika (VZ) es un flavivirus transmitido por mosquitos del género *Aedes*. La propagación a través de las Américas y su posible asociación con la microcefalia y el síndrome de Guillain-Barré condujeron a que la Organización Mundial de la Salud (OMS) declarase en febrero del 2016 la expansión de este virus como una emergencia de salud pública de nivel internacional. Actualmente, no existe vacuna contra el VZ por lo que es necesario extremar las medidas preventivas sobre todo en las mujeres embarazadas debido al reciente aumento de casos de microcefalia en fetos y/o recién nacidos ocurridos principalmente durante el brote que tuvo lugar en Brasil.

Objetivo: Analizar si existe asociación entre la infección por el virus del Zika en mujeres embarazadas y la aparición de microcefalia en fetos y/o RN.

Metodología: Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed, ScienceDirect, CUIDEN, Ovid y Clinical Key. Se aplicaron criterios de inclusión y de exclusión específicos seleccionando un total de 12 artículos.

Resultados: La mayor parte de los estudios demuestran que existe asociación entre la infección por el VZ en las mujeres embarazadas y la aparición de microcefalia, siendo mayor el riesgo si la infección se produce en el primer trimestre de embarazo que es cuando el cerebro fetal empieza a desarrollarse y a formar las células nerviosas.

Conclusiones: Se confirmó la asociación entre el VZ y la presencia de microcefalia en fetos y/o recién nacidos de madre infectadas, siendo mayor el riesgo si se produce la infección materna durante el primer trimestre de embarazo.

Palabras claves: Virus Zika, Microcefalia, defectos de nacimiento, mujeres embarazadas.

ABSTRACT

Introduction: Zika virus (ZV) is a flavivirus transmitted by mosquitoes of the genus *Aedes* that spreads rapidly throughout the Americas. Its possible association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome led the World Health Organization (WHO) to declare in February 2016 the expansion of this virus as a public health emergency of international level. Currently, there is no vaccine against ZV so it is necessary to maximize preventive measures, especially in pregnant women due to the recent increase in cases of microcephaly in fetuses/ or newborns occurred mainly during the outbreak that took place in Brazil.

Objective: To analyse if there is an association between Zika virus infection in pregnant women and the appearance of microcephaly in fetuses and/or newborn.

Methodology: A literature search was conducted in PubMed, ScienceDirect, CUIDEN, Ovid and Clinical Key. Specific inclusion and exclusion criteria were applied selecting a total of 12 articles.

Results: Most studies show that there is an association between ZV infection in pregnant women and the appearance of microcephaly, the risk being higher if the infection occurs in the first trimester of pregnancy, which is when the fetal brain begins to develop and to form nerve cells.

Conclusions: The association between VZ and the presence of microcephaly in fetuses and/or infants of infected mothers was confirmed, the risk being greater if maternal infection occurs during the first trimester of pregnancy.

Key words: Zika Virus, Microcephaly, Birth Defects, Pregnant Women.

ÍNDICE

Introducción.....	1
Objetivos.....	5
Metodología	6
Resultados	8
Discusión.....	19
Conclusiones.....	22
Bibliografía	23

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por virus Zika (VZ) es una de las enfermedades emergentes del siglo XXI, y es una de las mayores preocupaciones para la salud pública a nivel mundial. El VZ pertenece a la familia *Flaviviridae*, género *Flavivirus*, y comparte el mismo mosquito vector con otros arbovirus como el virus del dengue, la encefalitis japonesa o la fiebre amarilla. El virus se aisló por primera vez en el bosque de Zika (Uganda) en 1947, cuando investigadores norteamericanos lo identificaron en macacos Rhesus en los que se examinaba la presencia del virus de la fiebre amarilla¹. Posteriormente, se identificó en el ser humano en Uganda y la República Unida de Tanzania en 1952². A día de hoy, se han registrado brotes por este virus en África, Asia, las Américas y el Pacífico. Sin embargo, los más de 200 casos registrados en España han sido importados de otros países, y en su mayoría detectados en Andalucía, Cataluña y Madrid³. En la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV) se analizaron 187 casos sospechosos en 2016, de los cuales cinco resultaron casos positivos (tres confirmados y dos probables), entre los casos estudiados 49 eran mujeres embarazadas, una de ellas con resultado de infección probable y que dio a luz a un niño sano⁴.

El VZ se transmite principalmente por la picadura de la hembra de diferentes mosquitos del género *Aedes* (el mosquito tigre) destacando *Aedes aegypti*. Este mosquito cuenta con una gran capacidad infectiva y de adaptación a diferentes climas debido a su resistencia a las temperaturas extremas y a su persistencia en sus ataques⁵. Además de la transmisión vectorial, en el ser humano se ha podido aislar el ácido ribonucleico de este virus en diferentes fluidos corporales como semen, saliva, sangre, orina, leche materna y líquido amniótico, por lo que se sospecha que se pudiera transmitir por estas vías, ya que hasta el momento se han documentado casos de transmisión sexual en once países (Argentina, Canadá, Chile, Perú, Estados Unidos, Francia, Alemania, Italia, Portugal, España y Nueva Zelanda). Asimismo, existen evidencias científicas de la posibilidad de transmisión de la infección a través de sangre y hemoderivados¹.

El cuadro clínico de la infección por VZ se describe generalmente como una enfermedad similar a la influenza, que cursa con sintomatología habitualmente leve. Hay presencia de fiebre, artralgia, cefalea, mialgia y erupción maculopapular. Este conjunto de síntomas hace que el diagnóstico diferencial

no sea fácil de abordar. Sin embargo, en las mujeres embarazadas se ha detectado la presencia de anomalías que afectan al Sistema Nervioso Central (SNC), Crecimiento Intrauterino Retardado (CIR), modificaciones oculares y alteraciones de los movimientos fetales⁶. A este conjunto de anomalías asociadas con el virus durante el embarazo que incluye cinco características distintivas que se centran en las anomalías del desarrollo cerebral (microcefalia y calcificaciones cerebrales), las manifestaciones retinianas y los defectos en las extremidades (contracturas congénitas e hipertonía) es lo que se conoce como Síndrome de Zika Congénito⁷. Además, a esto se añade que las infecciones asintomáticas son reiteradas y se estima que tan solo 1 de cada 4 o 5 infectados desarrollarán clínica. El período de incubación de la enfermedad oscila entre 3 y 12 días y la duración de los síntomas entre 2 y 7 días⁸.

Por lo que respecta al diagnóstico, una de las principales razones para la puesta en marcha de medidas preventivas es la afectación de las embarazadas. El diagnóstico se realiza a través de la detección de ácidos nucleicos virales por una prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) en la placenta, suero fetal, líquido cefalorraquídeo y tejido cerebral fetal, y de anticuerpos IgM por ELISA (MAC-ELISA)⁹.

En referencia al tratamiento, no existe tratamiento ni profilaxis específica para hacer frente a la infección por el VZ, salvo medidas de soporte entre las que se incluye hidratación, reposo relativo, antipiréticos, antihistamínicos y analgésicos. En los pacientes con sospecha de Síndrome de Guillain Barré (SGB) se deberá monitorizar y valorar la necesidad de ventilación mecánica en función de la parálisis de los músculos respiratorios. En las mujeres embarazadas, se llevará a cabo un seguimiento mensual con ultrasonidos para vigilar tanto la morfología como el crecimiento fetal¹⁰.

En el año 2007, se produjo un brote del VZ en las islas Yap (Estados Federados de la Micronesia), una comunidad aislada geográficamente, ubicada en el océano Pacífico. Hasta entonces, solo se habían reportado casos esporádicos en África y Asia (incluyendo Pakistán, Malasia e Indonesia)¹¹. Por lo tanto, era la primera vez que este virus era detectado fuera del continente Africano y Asiático, por lo cual, cabe la posibilidad de que el status epidemiológico global del VZ esté cambiando. Se estimó que alrededor del 74,6% de la población había sido infectada¹².

Posteriormente, entre 2013 y 2014 tuvo lugar otro brote, esta vez en la Polinesia Francesa, que se propagó hasta Nueva Caledonia. En esta ocasión, se estimaron alrededor de 32.000 casos sospechosos de infección por VZ¹³. A pesar de la alta tasa de infectividad de este virus, la mayoría de los casos clínicos fueron leves y similares en ambos brotes. Sin embargo, en este último brote se evidenció un aumento en la incidencia del SGB, que es una polineuropatía desmielinizante mediada por mecanismos autoinmunes que puede producir muerte, parálisis o debilidad muscular; así como microcefalia y otras alteraciones neurológicas graves¹⁴. Asimismo, se comprobó la capacidad de transmisión del VZ a través de las donaciones sanguíneas durante este brote, donde se pasó de una seroprevalencia en los donantes de un 0,8% antes del brote (2011-2013) a un 2,8% durante el brote¹¹.

A comienzos del 2015, en Brasil, tuvo lugar el último brote registrado de la infección por el VZ, en una región situada al noreste del país. A partir de ese momento, la epidemia se propagó por otras zonas del país y afectó de manera progresiva a casi todos los países sudamericanos¹⁵. El Ministerio de Salud de Brasil estima que en ese año se produjeron entre 400.000 y 1.300.000 casos sospechosos¹⁶. Además, desde noviembre del 2015 hasta julio del 2016 se reportaron más de 5000 casos de niños con sospecha de microcefalia, de los cuales 1656 casos fueron confirmados para esta enfermedad, no obstante, solo 255 se asocian con la infección por el VZ confirmados mediante test serológicos positivos y por RT-PCR realizados a los recién nacidos (RN) o a las madres¹⁷. A finales de este año, en las regiones brasileñas afectadas por el VZ se evidenció un incremento de la prevalencia de microcefalia de aproximadamente 20 casos por cada 100.000 RN asociada a la infección por VZ, en comparación con el período comprendido entre 2010-2014 antes del brote¹⁴. Incluso, se ha confirmado la presencia del virus en muestras sanguíneas y tejidos de un RN con microcefalia que falleció, siendo el primer caso registrado en el mundo de fallecimiento relacionado con el VZ¹⁸. La microcefalia se define como una medida del perímetro craneal igual o inferior a dos desviaciones estándar por debajo de la media para la edad gestacional y el sexo a la hora del nacimiento. Durante el embarazo, se puede producir debido a mutaciones genéticas y a factores externos. Además, hay evidencia reciente de que VZ puede infectar y producir la muerte de las células madre neuronales¹⁹.

En este último brote, también se registró 42 casos de SGB en el estado de Bahía; de los cuales, un 66% de ellos tuvo síntomas compatibles con la infección VZ. Sin embargo, a nivel nacional ese mismo año fueron registrados un total de 1.708 casos de SGB, lo que equivale a un aumento del 19% al compararse con los 1.439 casos registrados en el año 2014¹. Debido al aumento del número de casos tanto del SGB en adultos como de microcefalia en niños de madres infectadas durante la gestación detectados en Brasil, el 1 de febrero del 2016, la directora general de la OMS declaró la expansión del VZ como una emergencia de salud pública de importancia internacional aunque este nivel se rebajó²⁰. En noviembre de 2016, sigue siendo un reto de salud pública que requiere estrategias específicas para poder abordar la enfermedad y sus efectos a largo plazo²¹.

En la actualidad no hay vacuna contra el VZ, pero se están elaborando múltiples plataformas con el objetivo de diseñar una vacuna frente a este virus¹⁵. Un ejemplo de ello es el ensayo clínico en fase 1 de una vacuna inactivada purificada en investigación que lanzó el Instituto Nacional de Alergología y Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos, con el objetivo de conferir protección contra ciertas enfermedades transmitidas por mosquitos, como el virus del Nilo Occidental, Malaria, dengue y el VZ. El estudio se está llevando a cabo en tres centros de investigación y se espera que esté finalizado en verano del 2018²².

Por este motivo, la OMS y el Ministerio de Salud de Brasil recomiendan especialmente a las mujeres embarazadas y a las mujeres en edad reproductiva que utilicen medidas preventivas para evitar la picadura del mosquito tales como cubrir la piel expuesta con camisas de manga larga, pantalones y sombreros, utilizar mosquiteras durante la noche y utilizar los repelentes recomendados por las autoridades sanitarias. Además, se aconseja a las embarazadas cuyos compañeros sexuales viajen o vivan en las zonas con brotes, que suspendan las relaciones sexuales durante el embarazo o que adopten prácticas sexuales seguras ya que se ha demostrado que el virus puede permanecer en el semen durante 81 días²³. Teniendo en cuenta la gran importancia de la prevención, la enfermería como profesión y en el ejercicio de sus funciones, tiene un papel muy importante en la educación sanitaria y en mantenerse al día de los cambios que se generan alrededor de la infección por el VZ con el fin de preservar los

derechos de los pacientes y poder proporcionar los cuidados oportunos en cada situación¹⁰.

El aumento de la incidencia de microcefalia entre los RN de madres con antecedente confirmado de infección por VZ, relacionados con la aparición de los brotes originados por este virus, proporciona evidencia sólida de una posible asociación entre microcefalia e infección materna por Zika²³. Sin embargo, a día de hoy, se desconocen las repercusiones a largo plazo que puede tener el VZ en los niños que han estado expuestos intraútero a este virus, pudiendo producirse una afectación que puede oscilar de leve a severa. La apariencia de estos niños al nacer puede ser normal, sin embargo, se pueden producir retrasos en el desarrollo neurológico o discapacidades que puedan afectar a lo largo de su vida. Por lo cual, se necesita llevar a cabo estudios científicos a gran escala para entender la historia natural del virus y cómo afecta al feto en las diferentes etapas del embarazo y cual es el pronóstico para las personas con infección confirmada, así como desarrollar metodologías diagnósticas, tratamientos y vacunas frente a este virus^{7,8}.

Por Todo ello se plantea realizar una revisión bibliográfica encaminada a alcanzar el **objetivo general de este trabajo**:

- Analizar si existe asociación entre la infección por el virus del Zika en mujeres embarazadas y la aparición de microcefalia en fetos y/o RN.

Dirigido a alcanzar el objetivo general, se plantea el siguiente **objetivo específico**:

- Determinar si existe mayor riesgo de aparición de microcefalia en el primer, segundo o tercer trimestre de gestación.

METODOLOGÍA

Para realizar la búsqueda bibliográfica se siguió la metodología de la Enfermería Basada en la Evidencia (EBE) utilizando el formato PICO para la elaboración de la pregunta (Tabla 1):

Tabla 1. Elaboración de la pregunta mediante el formato PICO

PREGUNTA PICO	
Paciente	Fetos y/o RN.
Intervención	Mujeres embarazadas con sospecha y/o diagnóstico de infección por el VZ.
Comparación	Mujeres embarazadas no infectadas por el VZ.
Outcomes (Resultados)	Riesgo de microcefalia u otras alteraciones en el RN.

Por lo tanto, a partir de la información detallada en la anterior tabla, la pregunta quedaría formulada de la siguiente manera: *¿La infección por el VZ debe considerarse como un factor predictivo en la aparición de microcefalia en los fetos y/o RN de las madres infectadas?*.

Criterios de inclusión/exclusión

Para alcanzar el objetivo de esta revisión se estipulan los siguientes criterios de inclusión y exclusión en la selección de los documentos más relevantes (Tabla 2):

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
✓ Idioma: castellano o inglés.	
✓ Publicados y actualizados; en los últimos 5 años.	* Población femenina que no esté en edad fértil.
✓ Mujeres embarazadas con sospecha y/o diagnóstico de infección por VZ.	* Textos de fuentes no fiables y/o sin rigor científico.
✓ Estar centrado en el tema de la infección por el VZ en las mujeres embarazadas y su asociación con la presencia de microcefalia.	* No accesibilidad a artículos con texto completo.

Términos utilizados MeSH Y DeCS

A continuación se desarrolló una estrategia de búsqueda utilizando las palabras clave (virus Zika, microcefalia, defectos de nacimiento, mujeres embarazadas) de la pregunta formulada. Se utilizaron tanto términos MeSH como Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS), según la base de datos utilizada. En la tabla 3 pueden observarse los términos en castellano, sus traducciones/sinónimos en inglés, los términos MeSH y los términos DeCS.

Tabla 3. Obtención de términos MeSH y DeCS

Término en Castellano	Término en Ingles	Término MeSH	Término DeCS
Virus Zika	Zika Virus	Zika virus	Virus Zika
Microcefalia	Microcephaly	Microcephaly	Microcefalia
Defectos de nacimiento	Births defects	Congenital Abnormalities	Anomalías congénitas
Mujeres Embarazadas	Pregnant women	Pregnant women	Mujeres embarazadas, gestantes

Fuentes bibliográficas

Una vez definida la estrategia de búsqueda, los términos a utilizar y los criterios de inclusión, se llevo a cabo la búsqueda bibliográfica en noviembre de 2017. Para ello se utilizaron las siguientes bases de datos: PubMed, Science Direct, CUIDEN, Ovid, y Clinical Key. También se llevo a cabo una búsqueda en revistas electrónicas relacionadas con el tema a tratar: Tropical Medicine and International Health y Proceedings of the National Academy of Sciences.

Estrategia de búsqueda

Para la búsqueda en las bases de datos se desarrolló una búsqueda que combinaba los diferentes términos MeSH y DeCS. Los operadores booleanos utilizados fueron AND y OR.

RESULTADOS

De los artículos encontrados en la revisión de la literatura pediátrica y de ginecología y obstetricia publicados en el periodo comprendido entre 2012- 2018 sobre la infección por el VZ en embarazadas y su posible asociación con la presencia de microcefalia en fetos y/o RN, se encontraron un total de 850 artículos, de los cuales se seleccionaron 46 tras la lectura de sus títulos o resúmenes, debido a su relevancia. A continuación, se eliminaron los estudios duplicados y los que no cumplían los criterios de inclusión establecidos en la metodología (ver tabla 2), obteniéndose así un total de 18 estudios y los cuales pasaron a la última fase de selección, la lectura crítica. Finalmente, se seleccionaron 12 estudios por responder al objetivo del presente trabajo (ver figura 1), de los cuales, el 66% ^(25-28,32-35) afirman que existe asociación entre la presencia del VZ en mujeres embarazadas y la aparición de microcefalia en fetos y/o RN; y un 17% en el que se evidenció que si la mujer contrae la infección durante el embarazo existe mayor riesgo de implicaciones a nivel del SNC del feto pero no necesariamente conlleva la aparición de microcefalia ^(24,29,). En los estudios restantes no hubo evidencia significativa de que la infección por el VZ estuviera relacionada con la aparición de anomalías cerebrales durante el embarazo en los fetos y/o RN ^(30,31).

En cuanto a los estudios a favor de la hipótesis las evidencias encontradas son las siguientes: en el estudio realizado por Honein et al., ²⁵ en el que se incluyeron 442 mujeres embarazadas con evidencia de laboratorio de posible infección reciente por el VZ de Estados Unidos y Hawai desde enero hasta septiembre de 2016, se detectaron 26 fetos o RN con presencia de anomalías cerebrales entre las cuales se encontraba la microcefalia, anomalías en el cuerpo calloso, ventriculomegalia, calcificaciones intracraneales, etc. Nueve de los casos reportados se dieron en madres que habían presentado síntomas o exposición al virus exclusivamente durante el primer trimestre de embarazo, no hallándose anomalías cuando la exposición tuvo lugar en el segundo o tercer trimestre de embarazo. Asimismo, en un estudio prospectivo llevado a cabo por Sarno et al., ²⁶ en el que se analizaron fetos diagnosticados con microcefalia y sospecha de infección por VZ después de un control de rutina ecográfico, se pudieron identificar 52 casos de microcefalia diagnosticados entre la semana 19 y 40 de gestación hallándose además ventriculomegalia (65,4%), calcificaciones cerebrales (44,2%) y anomalías de la fosa posterior (32,7%). Sin embargo,

aunque la microcefalia fue diagnosticada entre el segundo y tercer trimestre, la mayoría de las mujeres embarazadas (86,5%) presentaron síntomas de infección por VZ durante el primer trimestre de embarazo (67,3%). Por el contrario, en el estudio de cohortes de Bhadelia ³² las anomalías fetales no se relacionaron con el trimestre de embarazo en el que la mujer contrajo la infección.

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA EN BASES DE DATOS

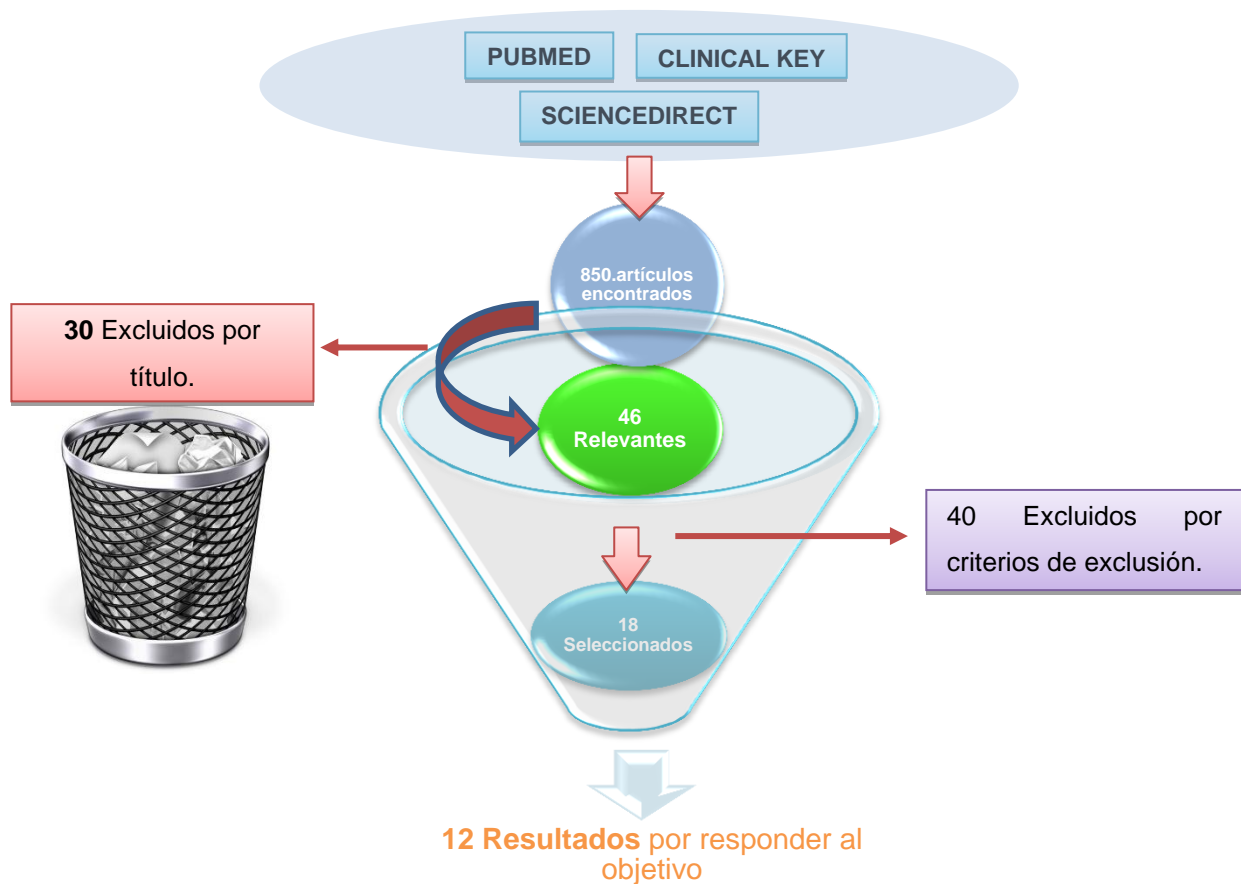


Figura 1. Secuencia de búsqueda y selección de artículos.

Fuente: elaboración propia.

En el estudio de casos y controles *Infección por el virus del Zika en mujeres embarazadas en Río de Janeiro*,²⁷ se compararon los datos obtenidos de 134 mujeres embarazadas afectadas por el VZ y 61 mujeres embarazadas no infectadas por este virus. El momento de la infección aguda por VZ osciló entre 6 y 39 semanas de gestación. Entre los casos, 58 presentaron resultados adversos mientras que en el grupo control 7 de 61, y estos resultados se presentaron independientemente del momento en el que ocurrió la infección materna. No obstante, fueron mayores en el primer (55%) y segundo trimestre (52%) en comparación con el tercer trimestre (29%). Además, un 9% de los RN de los casos nacieron pequeños para la edad gestacional a consecuencia de la restricción en el desarrollo fetal o debido a una perfusión placentaria insuficiente, y en comparación con 5,3% de los RN en el grupo control. Solo 4 RN de los casos tuvieron microcefalia y no se reportó ningún caso en el grupo control.

En el estudio de Pires et al.,³³ se realizó un seguimiento tanto prenatal como postnatal en el que se estudiaron ocho fetos o neonatos nacidos de madres con sospecha de infección por el VZ, en siete de ellos (87,5) se detectó microcefalia severa y en dos casos se hallaron además anomalías extracraneales como polihidramnios y artrogriposis. La edad gestacional a la hora del parto fue de 38 semanas y una media de 30,2 cm de circunferencia craneal. En el 62,7% de las madres hubo presencia de erupción maculopapular durante el primer trimestre de embarazo.

En un estudio en el que se evaluó el tropismo del VZ en el cerebro humano en desarrollo se demostró que las células gliales y los astrocitos eran más susceptibles a la infección por el VZ que las neuronas, también identificaron la proteína de superficie a la que se adhiere el VZ conocido como Receptor de Fosfatidilserina Tirosina Quinasa (AXL), que se expresa en las células endoteliales fetales, lo que explica que el virus tenga la capacidad de atravesar la barrera placentaria y pueda infectar el cerebro fetal. Además, se realizó un cribado de fármacos en los tipos celulares más susceptibles a la infección por el VZ en el cual se evidenció que el antibiótico Azitromicina previno la producción viral y la muerte celular mediada por virus³⁴.

En referencia a la infección postnatal temprana por el VZ en el estudio realizado por Mavigner et al,³⁵ se llevó a cabo un seguimiento clínico a largo plazo en Macacos Rhesus (MR) RN infectados por VZ poco después de su nacimiento en el que se evidenció la presencia de alteraciones neurológicas graves aunque más sutiles que las observadas durante la infección congénita por VZ. Los hallazgos más representativos fueron invasión del sistema nervioso, maduración anormal del hipocampo y otras regiones del cerebro así como el aumento de los ventrículos laterales.

Las evidencias encontradas en los siguientes artículos hacen referencia al riesgo que tiene el RN de desarrollar anomalías del SNC si se contrae el VZ durante el embarazo: Cauchemez S, et al.²⁴ en 2016 en su artículo *Asociación entre el virus Zika y microcefalia en la Polinesia Francesa, 2013-2015: un estudio retrospectivo* afirma que existe riesgo de presencia de microcefalia en fetos y neonatos cuyas madres han sido infectadas por el VZ. En este estudio se estimó la probabilidad de infección del virus por cada semana epidemiológica basándose en datos serológicos y de vigilancia para detectar todos los casos de microcefalia ocurridos entre septiembre del 2013 y julio del 2015. Además, se utilizaron modelos matemáticos y estadísticos para evaluar los períodos de riesgo en el embarazo, todos ellos incluyeron el primer trimestre de embarazo. El modelo que mejor se ajustó fue el que incluía solo el primer trimestre de embarazo estimándose un riesgo de microcefalia de aproximadamente un 1%, mientras que no se pudo descartar o aumentar el riesgo de microcefalia en otros trimestres.

Por otro lado, el estudio realizado por Pomar L, et al.²⁹ en 2017 en su artículo *Asociación entre el virus Zika y fetopatía: un estudio prospectivo de cohortes en la Guayana Francesa* afirma que la infección por el VZ durante el embarazo está asociado con un riesgo significativo de alteraciones del SNC y muerte intrauterina, especialmente cuando la infección ocurre durante el primer o segundo trimestre de embarazo. Sin embargo, la microcefalia no estuvo presente en todos los casos de Síndrome congénito por el virus del Zika. Además, se hallaron otras anomalías del SNC relacionadas con la infección materna por el VZ como alteraciones del cuerpo calloso y presencia de cualquier forma de hiperecogenicidad. Por el contrario, las anomalías infratentoriales, la ventriculomegalia y el giro anormal no aumentó significativamente en las

embarazadas infectadas en relación con los controles, ni hubo otros signos de fetopatía infecciosa.

Las evidencias encontradas en cada uno de los artículos que no apoyan la hipótesis son las siguientes: Adhikari H, et al. en 2017 en su artículo *Resultados en bebés entre mujeres con infección por el virus del Zika durante el embarazo: resultados de un gran programa prenatal de detección del Zika*³⁰ manifiestan no haber diferencia significativa entre los percentiles de la circunferencia craneal de los bebés nacidos de mujeres con posible infección por el VZ durante el embarazo en comparación con los nacidos de mujeres sin infección. En este estudio se comparó las características demográficas y de viaje de la madre y los resultados perinatales entre las mujeres con pruebas del VZ negativas y positivas durante el embarazo. También se realizó un análisis neurológico exhaustivo a todos los RN tanto de mujeres sanas como de mujeres con posible infección por el virus durante el embarazo. De las 29 mujeres con posible infección por VZ no se identificó ningún RN con microcefalia u otra alteración neurológica. Los resultados a largo plazo de los niños expuestos a la infección materna por VZ es aún desconocida. Asimismo, en el estudio llevado a cabo por Pacheco et al. en 2016, en su artículo *Enfermedad por el virus del Zika en Colombia- Informe preliminar*³¹ en el que se evaluó a embarazadas con evidencia de laboratorio de infección por VZ de agosto del 2015 a abril del 2016, no se pudo relacionar la infección materna por el virus y la presencia de anomalías cerebrales en los fetos o RN. Entre 616 embarazadas diagnosticadas en el tercer trimestre de embarazo, un 82% alumbraron RN a término y con peso normal, un 2% nacidos a término y con bajo peso al nacer, un 8% fueron pretérmino, un 1% murieron durante el período perinatal y un 7% están siendo seguidos postnatalmente. No se reportaron casos de microcefalia o anomalías cerebrales durante el tercer trimestre mientras que en los grupos diagnosticados en el primer y segundo trimestre de embarazo no hay datos representativos ya que la mayoría de estas mujeres se encontraban aún embarazadas en el momento de este informe.

Tabla 4. Resultados de los estudios

Autor y título del artículo (Traducido)	Año y lugar	Diseño y población a estudio	Variables	Resultados	Conclusiones
<p>Cauchemez S, et al.</p> <p>Asociación entre el virus del Zika y la microcefalia en la Polinesia Francesa, 2013-2015 un estudio retrospectivo.</p>	2016	<p>Estudio retrospectivo.</p> <p>Mujeres embarazadas de la Polinesia Francesa.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Edad de la madre al comienzo del embarazo (años). ▪ Edad gestacional y finalización del embarazo (semanas). ▪ Sexo del feto o RN. 	<p>El riesgo de padecer microcefalia asociada a la infección por VZ fue de 95 casos por cada 10.000 mujeres infectadas en el primer trimestre. 50 casos en los trimestres uno o dos, y 42 casos en los trimestres uno, dos o tres.</p>	<p>Es necesario realizar más investigación epidemiológica y experimental para comprender el papel que juega el VZ en el desarrollo de anomalías congénitas como la microcefalia y poder aclarar los vínculos causales.</p>
<p>Honein MA, et al.</p> <p>Defectos de nacimiento entre fetos e infantes de mujeres estadounidenses con evidencia de posible infección por el virus del Zika durante el embarazo.</p>	2017, Atlanta.	<p>Encuestas de reportes epidemiológicos.</p> <p>442 mujeres embarazadas.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Presencia de síntomas maternos de infección por el VZ. ▪ Tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la exposición, etc... 	<p>Se identificaron 26 defectos en fetos o RN. 4 tuvieron microcefalia y no presentaron alteraciones de neuroimagen, 14 tuvieron microcefalia y otras anomalías cerebrales, y los otros 4 presentaron anomalías cerebrales sin presencia de microcefalia.</p> <p>9 de los 26 casos reportados provenían de mujeres que habían presentado síntomas o exposición exclusiva en el 1^{er} trimestre de embarazo.</p>	<p>En las embarazadas estadounidenses con pruebas de laboratorio de posible infección reciente por el VZ un 6% de los fetos o bebés presentaron anomalías cerebrales y microcefalia. Sin embargo, entre las mujeres con infección por Zika en el 1^{er} trimestre, el 11% de los fetos o bebés tenían evidencia de defectos de nacimiento relacionados con el VZ. Estos hallazgos respaldan la importancia de evaluar a las mujeres embarazadas para la exposición al VZ.</p>

Tabla 4 (Cont.). Resultados de los estudios

Autor y título del artículo (Traducido)	Año y lugar	Diseño y población a estudio	Variables	Resultados	Conclusiones
<p>Sarno M, et al.</p> <p>Lesiones progresivas del Sistema Nervioso Central en fetos microcefálicos con sospecha de síndrome congénito del virus del Zika.</p>	<p>2017, Brasil.</p>	<p>Estudio prospectivo.</p> <p>60 casos de mujeres embarazadas con sospecha de infección por el virus Zika.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Edad de la madre (años). ▪ Gravidad. ▪ Paridad. ▪ Etnia. ▪ Informe de erupción cutánea (1º, 2º o 3º trimestre de embarazo). ▪ Presencia de otros síntomas (fiebre, picor, dolor de cabeza, etc... 	<p>De los 60 casos, 8 fueron excluidos debido a la presencia de otras infecciones congénitas. En los 52 fetos restantes se diagnosticó microcefalia entre la semana 19 y 40 de gestación, no obstante, solo se pudo aislar en 4 casos (7,7%).</p>	<p>La mayoría de los casos con síndrome congénito por el VZ tuvieron otros hallazgos ecográficos además de la microcefalia.</p> <p>Las lesiones del SNC y la disminución en la tasa de crecimiento de la cabeza fetal se observaron al final del 2º trimestre, incluso cuando la infección materna ocurre en el 1º trimestre.</p>
<p>Brasil P, et al.</p> <p>Infección por el virus del Zika en mujeres embarazadas en Río de Janeiro.</p>	<p>2016.</p>	<p>Casos y controles.</p> <p>345 Mujeres embarazadas con sospecha de infección por VZ.</p>	<p>Demográficas:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ (edad, historia de dengue, semanas de gestación en el momento de la infección, etc). ▪ Presencia de síntomas (erupción, prurito, inyección conjuntival, etc). 	<p>134 mujeres embarazadas dieron positivo en la infección por VZ. De éstas 58 presentaron anomalías clínicas o de imágenes cerebrales o ambas, incluyendo 4 infantes (3,4 %) con microcefalia.</p> <p>La mayoría de los resultados adversos se notificaron en el primer trimestre de embarazo (55% de embarazadas), segundo trimestre 52% y tercer trimestre (29%).</p>	<p>Los síntomas clínicos que el VZ causa en la madre por lo general son leves. Sin embargo, la infección durante el embarazo es perjudicial para el feto y se asocia con muerte fetal, restricción de su crecimiento y un espectro de anomalías del SNC.</p>

Tabla 4 (Cont.). Resultados de los estudios

Autor y título del artículo (Traducido)	Año y lugar	Diseño y población a estudio	Variables	Resultados	Conclusiones
<p>Velho T, et al.</p> <p>Asociación entre microcefalia, infección por virus del Zika y otros factores de riesgo en Brasil: informe final de un estudio de casos y controles.</p>	<p>2017</p>	<p>Casos y controles.</p> <p>91 casos y 173 controles.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Positivo o negativo contra la infección del VZ. ▪ Presencia o ausencia de anomalías cerebrales. ▪ Status económico. ▪ Exposición a otras sustancias. ▪ Hermanos con malformaciones (incluyendo la microcefalia), etc... 	<p>26 (29%) de los 91 casos tuvieron microcefalia severa, de los cuales 19 dieron positivo contra el VZ. Los 65 casos restantes presentaron microcefalia moderada, de éstos 52 dieron negativo contra el VZ.</p>	<p>La asociación entre la microcefalia y la infección congénita por el VZ se confirmó.</p>
<p>Pomar L, et al.</p> <p>Asociación entre el virus del Zika y la fetopatía: un estudio prospectivo de cohortes en la Guayana Francesa.</p>	<p>2017</p>	<p>Estudio de cohortes.</p> <p>301 casos y 399 controles.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Edad materna, Gravidad. ▪ Paridad. ▪ Factores de riesgo de desarrollar una anomalía en el SNC. Coinfección. ▪ Número de ecografías realizadas, etc... 	<p>Hubo un mayor riesgo de microcefalia en el grupo infectado que en el grupo control (1,7% vs 0,3%; riesgo relativo, 6.63. 95% IC, 0,78-57.83).</p> <p>Además, si la madre se infectaba en el 1^{er} o 2^o trimestre, había un mayor riesgo de alteraciones severas del SNC, más signos de infección y muerte intrauterina que si se presentaba en el 3^{er} trimestre.</p>	<p>La infección por el VZ durante el embarazo está asociada con un riesgo significativo en el feto de implicación del SNC y muerte intrauterina, especialmente cuando la infección ocurre durante el 1^{er} o 2^o trimestre. Por lo tanto, es primordial evaluar los casos sospechosos y hacer seguimiento mensual mediante neurosonografía fetal detallada.</p>

Tabla 4 (Cont.). Resultados de los estudios

Autor y título del artículo (Traducido)	Año y lugar	Diseño y población a estudio	Variables	Resultados	Conclusiones
<p>Adhikari E, et al.</p> <p>Resultados en bebés entre mujeres con infección por el virus del Zika durante el embarazo: resultados de un gran programa prenatal de detección del Zika.</p>	<p>2017, EE.UU.</p>	<p>Estudio de Cohortes.</p> <p>610 Mujeres embarazadas</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Edad y raza. ▪ País de viaje. ▪ intervalo entre la última exposición o el Inicio de síntomas y revisión. ▪ Edad gestacional en el momento del parto, etc. 	<p>De los 28 RN de madres con evidencia de infección por el VZ, ninguno fue diagnosticado con microcefalia.</p>	<p>No hubo diferencia entre los percentiles de circunferencia craneal entre los lactantes nacidos de mujeres con evidencia de posible infección por el VZ y las mujeres sin infección.</p>
<p>Pacheco O, et al.</p> <p>Enfermedad por el virus del Zika en Colombia. Informe preliminar.</p>	<p>2018</p>	<p>Reporte preliminar.</p> <p>1850 mujeres embarazadas.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Edad. ▪ Sexo. ▪ Inicio de los síntomas. 	<p>De las 1850 mujeres embarazadas, 616 fueron diagnosticadas en el 3^{er} trimestre de gestación. No hubo casos de microcefalia u otras anomalías cerebrales en este grupo.</p> <p>La mayoría de las mujeres que contrajeron el VZ en 1^o o 2^o trimestre de embarazo se encontraban aún embarazadas en el momento del estudio.</p>	<p>Los datos preliminares de vigilancia en Colombia sugieren que la infección materna por el VZ durante el 3^{er} trimestre de embarazo no está relacionada con anomalías estructurales en los fetos.</p>

Tabla 4 (cont.). Resultados de los estudios

Autor y título del artículo (Traducido)	Fecha y lugar	Diseño y población a estudio	Variables	Resultados	Conclusiones
<p>Bhadelia N.</p> <p>Estudio prospectivo de cohortes de mujeres brasileñas embarazadas aclara la relación entre la infección por el virus del Zika y las anomalías fetales</p>	<p>2016</p>	<p>Estudio de Cohortes.</p> <p>88 mujeres embarazadas.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Edad gestacional. ▪ Presencia de enfermedad febril aguda y erupción cutánea. 	<p>12 (29%) de las 88 mujeres presentaron imágenes anormales que incluían restricción en el crecimiento intrauterino, microcefalia oligodramnios y calcificaciones cerebrales.</p> <p>Las anomalías fetales ocurrieron independientemente del trimestre de gestación en el que tuvo lugar la infección materna aguda.</p> <p>No se notificaron hallazgos ecográficos anormales en el grupo que dio negativo contra el VZ.</p>	<p>Los síntomas más comunes presentes en esta cohorte de mujeres con VZ confirmado fueron erupción, artralgia, fiebre y conjuntivitis.</p> <p>Las anomalías fetales en esta cohorte se presentaron independientemente de la edad gestacional de la madre en el momento en el que tuvo lugar la infección.</p>
<p>Pires P, et al.</p> <p>Hallazgos de neuroimagen asociados con el Síndrome Congénito del virus del Zika: serie de casos en el momento del primer brote epidémico en el estado de Pernambuco, Brasil.</p>	<p>2017.</p>	<p>Serie de casos.</p> <p>8 mujeres embarazadas.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Edad materna (años). ▪ Edad gestacional en el momento del diagnóstico. ▪ Edad gestacional en el momento del parto. ▪ Peso al nacer. ▪ Circunferencia craneal, etc... 	<p>En el 62.5% de las madres, un hallazgo clínico de erupción maculopapular estuvo presente durante el 1^{er} trimestre del embarazo.</p> <p>Se identificó microcefalia grave en siete fetos (87.5%), mientras que se detectaron ventriculomegalia y calcificaciones cerebrales en todos los fetos.</p> <p>La edad gestacional media en el momento del parto y el perímetro cefálico fueron 38 semanas y 30,2 cm respectivamente.</p>	<p>La microcefalia grave y las anomalías del SNC pueden estar asociadas con el síndrome de Zika congénito</p>

Tabla 4 (Cont). *Resultados de los estudios*

Autor y título del artículo (Traducido)	Año y lugar	Diseño y población a estudio	Variables	Resultados	Conclusiones
<p>Retallack H, et al.</p> <p>Tropismo de las células del virus del Zika en el cerebro humano en desarrollo y la inhibición de la Azitromicina.</p>	2016	Estudio experimental.		<p>Se expuso tres cortes de tejido cortical humano a tres cepas del VZ: Camboya, Brasil y Puerto Rico; para ver que poblaciones celulares eran más susceptibles al VZ. Se evidenció que el virus infectaba preferentemente a las células gliales ventriculares y externas, así como a la glía radial y en menor medida a las neuronas. También se observó la infección de las células precursoras de los oligodendrocitos.</p> <p>La Azitromicina destacó por su actividad inhibitoria contra el VZ en células gliales.</p>	<p>Se identificó patrones específicos de tipo celular de infección por el VZ en el cerebro humano en desarrollo en el 2º trimestre.</p> <p>Es necesario realizar más estudios para determinar si la Azitromicina, Daptomicina, Sofosbuvir y otros inhibidores o combinaciones son capaces de disminuir la infección por VZ en los diferentes tipos celulares identificados in vivo.</p>
<p>Mavigner M, et al.</p> <p>Infección Postnatal por el virus del Zika se asocia con anomalías persistentes en la estructura, función y el comportamiento del cerebro de los macacos bebés.</p>	2018	Estudio piloto. 8 MR bebés (2 machos y 6 hembras).	<ul style="list-style-type: none"> Número de días transcurridos después de la infección. 	<p>14 Días después de la infección postnatal por VZ en los MR se observó infiltrados inflamatorios en el cerebro y la médula espinal.</p> <p>La resonancia magnética (RM) no reveló diferencias entre las MR infectadas por el VZ y los controles para el volumen cerebral total.</p> <p>Se evidenció un aumento de los ventrículos laterales y del hipocampo a los 3 y 6 meses de vida en los MR infectados en comparación con los controles.</p>	<p>Los bebés deben ser monitoreados periódicamente después de la infección por VZ en cualquier etapa del desarrollo ya que se constató que las alteraciones neurológicas, conductuales y emocionales se mantuvieron meses después de que el VZ se eliminara de la sangre de los bebés.</p>

DISCUSIÓN

En vista de que el objetivo de este trabajo es analizar si existe asociación entre la infección por el VZ en mujeres embarazadas y la aparición de microcefalia en fetos y/o RN, cabe destacar que en la mayoría de los estudios incluidos en esta revisión se refleja dicha asociación. Además, se evidenció que la microcefalia no era la única anomalía cerebral presente en los RN de las embarazadas infectadas por el virus; se detectó principalmente ventriculomegalia, calcificaciones cerebrales y formación cortical anormal y en menor proporción anomalías en el cerebelo, artrogriposis e hidrocefalia ^(25,26,29,32,33).

Sin embargo, existe controversia con la evidencia encontrada ya que algunos estudios establecen dicha asociación pero no afirman que la infección por el VZ durante el embarazo implique que se desarrolle microcefalia en el RN. No obstante, Cauchemez et al., ²⁴ identifican períodos de riesgo durante el embarazo en relación con el desarrollo de microcefalia siendo ésta mayor si la infección tiene lugar durante el primer trimestre de embarazo. En este sentido Pomar et al., ²⁹ observaron que el riesgo de microcefalia era mayor en niños de madres embarazadas infectadas por el VZ que en el grupo control, y el riesgo era mayor si la infección se producía durante el primer o segundo trimestre de embarazo que si ocurre durante el tercer trimestre.

Retallackgh et al., ³⁴ justifican el riesgo de desarrollar microcefalia durante el primer trimestre de gestación por coincidir con el momento en el que se empieza a formar el SNC del feto. Además, en este estudio se utilizó modelos de cerebro humano en desarrollo para identificar qué poblaciones celulares cerebrales son más susceptibles de infección por el VZ siendo la glía radial y los astrocitos más vulnerables que las neuronas. Más aún, el VZ puede causar daño a las Células Progenitoras Neuronales Humanas (hNPC) a lo largo de las diferentes etapas del desarrollo fetal, provocando apoptosis y desregulación de la progresión del ciclo celular dando como resultado un crecimiento atenuado de las hNPC según el estudio llevado a cabo por Pires P et al., ³³. Además, se evidenció que la infección postnatal por VZ en el cerebro en desarrollo de los primates RN puede tener repercusiones severas a nivel cerebral tales como maduración cerebral retardada o disfuncional debido a que hay áreas cerebrales importantes que tienen un desarrollo posnatal prolongado lo que hace que los bebés sean particularmente vulnerables a la infección por VZ a temprana edad, lo que

plantea la necesidad de monitorización a largo plazo de todos los lactantes o niños infectados por el VZ ³⁵.

Por el contrario, en el artículo realizado por Adhikari et al., ³⁰ no registraron diferencias significativas en relación al perímetro craneal entre el grupo control y los casos. Incluso no se detectó un período de riesgo donde fuera más probable desarrollar microcefalia. Asimismo, Pacheco et al., ³¹ en 2018 sugieren que la infección materna por el VZ durante el tercer trimestre de embarazo no está relacionada con anomalías estructurales en los fetos, no hallándose evidencias concluyentes que hagan referencia al primer y segundo trimestre de gestación.

En cuanto a las limitaciones del estudio, cabe destacar que las muestras de pacientes incluidas en algunos de los estudios no son suficientemente representativas. Por lo tanto, se requieren muestras de mayor tamaño para poder extrapolar los resultados a la población general. Además, en ciertos estudios se desconoce el momento exacto en el que la mujer es infectada por el virus debido a que hasta el 80% de las infectadas son asintomáticas y en los otros casos la presentación clínica es leve, contribuyendo esto a estimaciones erróneas del tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la toma de muestras, por lo cual, puede afectar a la interpretación de los resultados de las pruebas de laboratorio.

En relación a la prevención del VZ los profesionales de enfermería desempeñan un papel fundamental principalmente los enfermeros de atención primaria que están en contacto directo con la población sobre todo en zonas aisladas, vulnerables y rurales. Por lo cual, su actuación podría evitar la difusión del VZ mediante la planificación y realización de programas de educación para la salud dirigidas a la población de riesgo que en este caso son las mujeres embarazadas y las mujeres en edad fértil.

De cara al futuro, es necesario realizar más investigaciones sobre la interacción del VZ con el receptor AXL para poder identificar un inhibidor de la proteína que impida que el virus alcance al feto en desarrollo así como, definir estrategias para la detección precoz del síndrome congénito del VZ tanto en los fetos como en los RN. Incluso, llevar a cabo un seguimiento longitudinal para poder interpretar mejor los resultados porque hay anomalías del desarrollo cerebral posnatal o efectos adversos que no se detectan inmediatamente en el momento

del nacimiento. Asimismo, hacer un seguimiento del impacto que tiene la infección postnatal temprana por el VZ durante las diferentes etapas de la vida como la edad escolar o la adolescencia ya que hasta el momento se desconoce sus efectos a largo plazo. Tampoco hay que descartar, la posible relación del VZ en otras alteraciones como abortos espontáneos y mortinatos, así como, defectos congénitos estructurales que actualmente no se consideran como criterios de inclusión de vigilancia de defectos de nacimiento asociados al VZ²⁵.

CONCLUSIONES

- La infección por el VZ durante el embarazo y su asociación con la microcefalia se confirmó gracias a la evidencia encontrada. No obstante, la infección por el VZ durante el embarazo no implica necesariamente que el feto desarrolle microcefalia sino que el riesgo es mayor.
- Las publicaciones consultadas coinciden en que existe mayor riesgo de aparición de microcefalia en la infección por VZ durante el primer trimestre de embarazo en comparación con el segundo y tercer trimestre, debido a que en este período de tiempo el embrión en desarrollo es más vulnerable ya que los órganos principales incluido el cerebro están en formación.
- El VZ tiene mayor preferencia por las células progenitoras neuronales que serán las encargadas de generar las neuronas y células gliales. Por lo cual, es imprescindible el seguimiento postnatal para comprender mejor los efectos tempranos y tardíos de la infección materna por el VZ.
- A día de hoy no existe vacuna contra el VZ, por lo tanto es indispensable la prevención y la implementación de procedimientos diagnósticos específicos para el VZ, así como programas contraceptivos y de prevención de enfermedades de transmisión sexual dado que el VZ es el único arbovirus que se puede adquirir mediante contacto sexual.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Evaluación Rápida del Riesgo de transmisión de enfermedad por el virus Zika en España. Séptima actualización. [Consultado 12 noviembre 2017]. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/en/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/DocsZika/ERR_Zika_22julio2016.pdf.
2. Organización Mundial de la Salud (OMS). Enfermedad por el virus de Zika. [Consultado 10 noviembre 2017] Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/zika/es/>.
3. Pinazo MD, Silva ED. Virus del Zika. Un agente teratogénico ocular. ARCH SOC ESP OFTALMOL. 2017; 92 (2): 51-53. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0365669116302398>
4. Unidad de Vigilancia Epidemiológica. Resumen de Vigilancia año 2016. [Consultado 16 noviembre 2017]. Disponible en: http://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/memorias_epidemiologica/es_def/adjuntos/2016/Bizkaia%202016%20Vigilancia%20Epidemiologica.pdf.
5. Yagüe R, Sagarra D. Abordaje del paciente infectado por Zika. Metas Enferm. Jul/Agost 2016; 16 (6): 22-27. Disponible en: <http://www.enfermeria21.com/revistas/metas/articulo/80937/>.
6. Osakidetza- Servicio Vasco de Salud. Procedimiento de actuación ante casos sospechosos de enfermedad por virus Zika en la CAPV. Octubre 2016. Disponible en: https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/vigilancia_protocolos/es_def/adjuntos/Procedimiento-casos-sospechosos-virus-Zika-17-oct-2016.pdf.
7. Zorrilla CD, García I, García L, De la Vega A. Zika Virus Infection in Pregnancy: Maternal, Fetal, and Neonatal Considerations. J Infect Dis. 2017 Dec 16; 216 (10): S891-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29267916>.
8. Perry H, Khalil A, Aarons E, Rusell K, O'Brien. Management of Zika virus in pregnancy: a review. Br Med Bull. 2017; 124: 157-69. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29253151>.
9. Torres A. Enfermedad por virus de Zika y sus complicaciones neurológicas. Pediatr Panamá. 2017; 46(2): 41-45. Disponible en: <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2017/08/848275/41-45.pdf>

10. Montiel R. El virus Zika y su repercusión en la salud pública española. *Enferm Comun.* 2017; 13. Disponible en: <http://www.indexf.com/comunitaria/v13/e11368.php>.
11. Basile K, Kok J, Dwyer DE. Zika virus: what, where from and where to?. *Pathology.* 2017 Dec; 49 (7): 698-706. PubMed PMID: 29050846. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29050846>.
12. Minassian ML. Virus Zika: Crónica de una pandemia ¿impensada?. *Rev Argent Microbiol.* 2016; 48 (2): 97-99. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0325754116300335>.
13. Chibueze E, Tirado V, Silva K, Balogun O, Takemoto Y, Swa T, et al. Zika virus infection in pregnancy: a systematic review of disease course and complications. *Reprod Health.* 2017 Feb 28; 14: 28. Disponible en: <https://reproductive-health-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12978-017-0285-6>.
14. Ali A, Wahid B, Rafique S, Idrees M. Advances in research on Zika virus. *Asian Pac J Tropical Med.* 2017 Apr; 10 (4): 321-31. PubMed PMID: 28552102. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Advances+in+research+on+Zika+virus.+Asian+Pacific+Journal+of+Tropical+Medicine>.
15. Reina J. Situación actual de las vacunas frente al virus Zika. *Vacunas.* 2017. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1576988717300031>.
16. Cayla J, Domínguez A, Rodríguez E, Ory F, Vázquez A, Fortuny C, et al. La infección por virus Zika: una nueva emergencia de salud pública con gran impacto mediático. *Gac Sanit.* 2016; 30 (6): 468-71. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213911116301200>.
17. Magalhaes MC, Prata A, Rodrigues J, Raymundo CE, Lima F, Ledo AJ. Trends of the microcephaly and Zika virus outbreak in Brazil, January-July 2016. *Travel Med Infect Dis.* 2016 Sep-Oct; 14 (5): 458-63. PubMed PMID: 27702683. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27702683>.
18. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Protocolo de vigilancia de la enfermedad por virus Zika. [Consultado 10 diciembre 2017]. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActua/DocsZika/ProtocoloVigilanciaZIKA_11.02.2016.pdf.

19. Centers for Disease Control and Prevention. Posible vínculo entre la infección por el virus del Zika y la microcefalia Brasil, 2015. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2016 Jan 29, 65. Disponible en: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/pdfs/mm6503e2_Spanish.pdf.
20. Baud D, Gubler D, Schaub B, Lanteri M, Musso D. An update on Zika virus infection. The Lancet. 2017 Novemb 4, 390 (10107): 2099-109. Disponible en: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)31450-2/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)31450-2/fulltext).
21. Abbasi J. First Inactivated Zika Vaccine Trial. JAMA. 2016 Dec 27, 316 (24):2588. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2594702?redirect=true>.
22. Epelboin S, Dulioust E, Epelboin L, Benachi A, Merlet F, Patrat C. Zika virus and reproduction: facts, questions and current management. Hum Reprod Update. 2017 Nov 1; 23 (6): 629-45. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28961800>.
23. Paz G, Rossenberg E.S, Doyle K, Munoz J, Santiago GA, Klein L, et al. Persistence of Zika virus in Body Fluids- Preliminary Report. N Engl J Med. 2017 Feb 14. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1613108>.
24. Cauchemez S, Besnard M, Bompard P, Dub T, Guillemette-Artur P, Eyrolle-Guignot D, et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-2015: retrospective study. Lancet Infect Dis. 2016 May 21; 387: 2125-30.
25. Honein M, Dawson A, Petersen E, Jones A, Lee E, Yazdy M, et al. Birth defects Among Fetuses and Infants of US Women With Evidence of Possible Zika Virus Infection During Pregnancy. JAMA. 2017; 317 (1):59-68.
26. Sarno M, Aquino M, Pimentel K, Cabral R, Costa G, Bastos F, et al. Progressive lesions of central nervous system in microcephalic fetuses with suspected congenital Zika virus syndrome. 2017 Dec; 50 (6):717-22.
27. Brasil P, Pereira J.P, Moreira M.E, Ribeiro R.M, Damasceno L, Wakimoto M, et al. Zika Virus Infection in pregnant Women in Rio de Janeiro. N Engl J Med. 2016 Dec 15; 375 (24): 2321-334. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zika+Virus+Infection+in+pregnant+Women+in+Rio+de+Janeiro>.

28. Velho T, Alencar R, Barros D, Vieira W, Ramos U, Lopez A.P, et al. Association between microcephaly, Zika virus infection, and other risk factors in Brazil: final report of a case-control study. *Lancet Infect Dis*. 2018 Mar; 18 (3): 328-36. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Association+between+microcephaly%2C+Zika+virus+infection%2C+and+other+risk+factors+in+Brazil%3A+final+report+of+a+case-control+study.+The+Lancet>.
29. Pomar L, Mallinger G, Benoist G, Carles G, Ville Y, Rousset D, et al. Association between Zika virus and fetopathy: a prospective cohort study in French Guiana. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49: 729-36.
30. Adhikari E, Nelson D, Johnson A, Jacobs S, Rogers V, Roberts S, et al. Infant outcomes among women with Zika virus infection during pregnancy: results of a large prenatal Zika screening program. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Mar; 216 (3): 292.e1-292.e8.
31. Pacheco O, Beltrán M, Nelson C, Valencia D, Tolosa N, Farr S. Zika Virus Disease in Colombia-Preliminary Report. *N Engl Med*. 2016 June 15. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1604037>
32. Bhadelia N. Prospective cohort study of pregnant Brazilian women elucidates link between Zika virus infection and fetal abnormalities. *Evid Based Med*. 2016; 21 (5). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27495823>
33. Pires P, Jungmann P, Moura J, Hazin A, Menezes L, Ximenes R, et al. Neuroimaging findings associated with congenital Zika virus syndrome: case series at the time of first epidemic outbreak in Pernambuco State, Brazil. *Childs Nerv Syst*. 2017 Dec 5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29209885>
34. Retallack H, Di Lullo E, Arias C, Knopp KA, Laurie MT, Sandoval-Espinosa C, et al. Zika virus cell tropism in the developing human brain and inhibition by azithromycin. *PNAS*. 2016 Dec 13; 113 (50): 14408-413. Disponible en: <http://www.pnas.org/content/113/50/14408>
35. Mavigner M, Raper J, Kovacs-Ballint Z, Gamber S, O' Neal J, Bhaumik S, et al. Postnatal Zika virus infection is associated with persistent abnormalities in brain structure, function, and behavior in infant macaques. *Sci Transl Med*. 2018 Apr 4; 10 (435).