

PAUTAS DE DETECCIÓN  
Y SEGUIMIENTO  
DE NIÑOS Y NIÑAS  
NACIDOS CON

# MICROCEFALIA Y/O ANOMALÍAS CEREBRALES

EN EL CONTEXTO DE LA  
EMERGENCIA POR EL

## VIRUS

# ZIKA

(ZIKV)



**RENAC-Ar**

RED NACIONAL DE  
ANOMALÍAS CONGÉNITAS DE ARGENTINA

**unicef** 

para cada niño



## ACERCA DE LA ELABORACIÓN DE ESTE DOCUMENTO

### **Autores**

*Dres. Ana Laura Tellechea; Pablo Barbero; María Paz Bidondo; Boris Groisman; Rosa Liascovich.*

### **Lectura crítica a cargo de los especialistas**

*Dr. Guillermo Agosta, Neurólogo infantil, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina; Dra. Marcela L. Ortiz de Zárate, Infectóloga, Pediatra, Hospital Materno infantil R. Sardá, Buenos Aires, Argentina; Dra. María Alejandra Morales, Bioquímica del Laboratorio de Arbovirus, Centro Nacional de Referencia para Diagnóstico de Dengue y otros Arbovirus, INEVH "Dr. Julio I. Maiztegui", ANLIS, Pergamino, Buenos Aires, Argentina.*

### **Declaración de intereses**

Ningún conflicto de interés potencial ha sido identificado por parte de los autores de este documento.

### **Propuesta y financiamiento**

El documento se realizó con el auspicio y financiamiento de UNICEF Argentina, en el marco de un proyecto conjunto entre UNICEF y la Red Nacional de Anomalías Congénitas (RENAC) del Centro Nacional de Genética Médica, ANLIS, Ministerio de Salud, Argentina.

© UNICEF y la Red Nacional de Anomalías Congénitas (RENAC), abril de 2017  
"Pautas de detección y seguimiento de niños y niñas nacidos con Microcefalia y/o Anomalías Cerebrales, en el contexto de la emergencia por el virus Zika (ZIKV)".

Edición: Clara Virasoro

Diseño y diagramación: Florencia Zamorano

*Esta publicación tiene un carácter provisional y se revisará y adaptará a medida que avance el conocimiento de la enfermedad y según la evolución de la epidemia en la región.*

*Buenos Aires, Argentina, febrero de 2017*

UNICEF

buenosaires@unicef.org

www.unicef.org.ar

# ÍNDICE >>>

> Abreviaturas y acrónimos .....	4
> Introducción .....	5
◆ Contexto de la emergencia regional por circulación del virus Zika (ZIKV) .....	5
◆ Objetivos .....	7
◆ Alcance .....	7
> ¿Qué ocurre en la salud de la población en relación con la infección por ZIKV? .....	8
◆ Epidemiología .....	8
◆ Transmisión .....	9
◆ Manifestaciones clínicas .....	11
◆ Síndrome congénito asociado al ZIKV .....	11
◆ Diagnóstico .....	15
Diagnóstico en infectados por transmisión vectorial y sexual .....	15
Diagnóstico en el/la recién nacido/a (transmisión vertical) .....	17
◆ Tratamiento y prevención .....	19
◆ Microcefalia .....	24
Definición y epidemiología .....	24
Clasificación .....	25
Otras malformaciones con PC disminuido .....	33
Medición del perímetro cefálico (PC) .....	33
◆ Anomalías cerebrales estructurales asociadas al ZIKV .....	39
Calcificaciones .....	39
Ventriculomegalia .....	39
Trastornos de la migración neuronal: lisencefalia, paquigiria, agiria .....	40
Otras alteraciones parenquimatosas .....	40
◆ Anomalías funcionales asociadas al ZIKV .....	42
Alteraciones neurológicas asociadas al ZIKV .....	42
Alteraciones oftalmológicas asociadas al ZIKV .....	42
Alteraciones auditivas asociadas al ZIKV .....	43
> ¿Cuáles son las principales pautas de cuidado y seguimiento que requieren los/las niños/as afectados/as? .....	43
◆ Contexto 1: Niños/as con microcefalia congénita .....	43
Lactante con PC entre -2DS y -3DS: .....	43
Lactante con PC menor a -3DS: .....	44
◆ Contexto 2: Niños/as con infección por ZIKV confirmada/posible .....	45
◆ Contexto 3: Niños/as con microcefalia y/o anomalía neurológica no asociada a infección por ZIKV .....	46
> Conclusiones .....	49
> Anexo: Vigilancia de microcefalia en RENAC .....	50
◆ ¿Qué casos denunciar? .....	50
◆ ¿Cómo tomar las muestras? .....	50
Las muestras de suero del recién nacido y de la madre .....	50
Las muestras de orina del recién nacido y de la madre .....	51
Otras muestras complementarias (en el caso de que haya oportunidad) .....	51
◆ ¿Cómo enviar las muestras? .....	51
> Referencias .....	53



## ▶ ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ARN	<b>Ácido ribonucleico</b>
CDC	<b>Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos de América (en inglés: Centers for Disease Control and Prevention)</b>
CI	<b>Coefficiente intelectual</b>
CMV	<b>Citomegalovirus</b>
DS	<b>Desvío standard</b>
ESPII	<b>Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional</b>
IgG	<b>Inmunoglobulina G</b>
IgM	<b>Inmunoglobulina M</b>
LCR	<b>Líquido cefalorraquídeo</b>
OMIM	<b>Catálogo <i>online</i> de genes humanos y enfermedades genéticas de herencia mendeliana (en inglés: Online Mendelian Inheritance in Man)</b>
OMS	<b>Organización Mundial de la Salud</b>
OPS	<b>Organización Panamericana de la Salud</b>
PC	<b>Perímetro cefálico</b>
PRNT	<b>Prueba de neutralización por reducción de placas (en inglés: Plaque reduction neutralization test)</b>
RCIU	<b>Restricción del crecimiento intrauterino</b>
RENAC-Ar	<b>Red Nacional de Anomalías Congénitas de Argentina</b>
RMN	<b>Resonancia magnética nuclear</b>
RT-PCR	<b>Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (en inglés: Reverse transcription polymerase chain reaction)</b>
SGB	<b>Síndrome de Guillain-Barré</b>
SNC	<b>Sistema nervioso central</b>
TC	<b>Tomografía computada</b>
TORCH	<b>Toxoplasmosis, Rubéola, Citomegalovirus, Herpes simple</b>
ZIKV	<b>Virus del Zika</b>

## ▶ INTRODUCCIÓN

### CONTEXTO DE LA EMERGENCIA REGIONAL POR CIRCULACIÓN DEL VIRUS ZIKA (ZIKV)

Entre finales del 2014 y principios del 2015 se reportó una gran cantidad de casos de una enfermedad exantemática similar al dengue en el nordeste de Brasil. En marzo de 2015 se confirmó que se trataba de un brote del virus Zika (ZIKV) (Calvet et al., 2016; Cardoso et al., 2015; Faria et al., 2016; França et al., 2016).

En octubre de 2015 el Ministerio de Salud de Brasil confirmó un aumento de la prevalencia de microcefalia en recién nacidos en el nordeste del país, coincidiendo en tiempo y espacio con el brote del ZIKV, y dio aviso a la Organización Panamericana de la Salud (OPS) (Kleber de Oliveira et al., 2016). Dicho evento llevó a que, el 1º de febrero de 2016, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declarase una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (ESPII) y recomendase intensificar las actividades de vigilancia e investigación sobre la relación entre el incremento inusual de casos de microcefalia y otros trastornos neurológicos (OMS, 2016a). En abril de 2016 los Centros de Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos de América (CDC, por sus siglas en inglés) concluyeron que el ZIKV es causa de microcefalia y otros defectos congénitos (CDC, 2016a). En junio de 2016, el Comité de Emergencia sobre el ZIKV de la OMS suscribió que el ZIKV es causa de microcefalia (OMS, 2016b).

Desde marzo de 2015 hasta la fecha, Brasil, el país más afectado de Latinoamérica, presentó entre 500.000 y 1.500.000 casos de infección por el ZIKV (Atif et al., 2016). A casi dos años del comienzo del brote, ya se informaron casos autóctonos en más de 60 países y regiones de todo el mundo y solo en el nordeste de Brasil se reportaron más de 1.700 casos de microcefalia congénita atribuibles al ZIKV y más de 3.000 casos probables (de Araújo et al., 2016; França et al., 2016; Frieden et al., 2016; OPS, 2017). La asociación potencial entre ZIKV y microcefalia fue descrita, además de en Brasil, en la Polinesia Francesa, Colombia, Estados Unidos de América y Eslovenia (Wu et al., 2016).



### ► Figura 1:

Mapa de los países y territorios de las Américas que desde 2015 y hasta el 26 de enero de 2017 confirmaron casos autóctonos por transmisión vectorial de ZIKV (48 países) y/o notificaron casos de ZIKV transmitidos sexualmente (5 países) (adaptación a partir de OPS, 2017).



### ◆ OBJETIVOS

El presente documento tiene como objetivo promover la detección, el reporte y la atención de los recién nacidos con microcefalia y/o malformaciones cerebrales en el contexto de la infección por ZIKV.

El documento forma parte de la vigilancia intensificada de estas patologías que actualmente lleva a cabo la Red Nacional de Anomalías Congénitas de Argentina (RENAC-Ar) en Argentina. En esta publicación se brinda información conceptual necesaria para detectar y describir la patología, sus clasificaciones y diagnósticos diferenciales. Asimismo se proporcionan orientaciones prácticas para su correcto examen clínico, valoración y denuncia en el contexto del alerta por la circulación del ZIKV.

Se describen los aspectos prácticos de antropometría para la valoración de los pacientes y los pasos necesarios para el reporte a la RENAC-Ar de los casos de microcefalia y/o malformaciones cerebrales (reporte, toma de muestras, envío de las muestras, recolección de información complementaria y seguimiento de los pacientes).

### ◆ ALCANCE

Esta publicación está dirigida a todo el personal de salud que tiene contacto con recién nacidos/as y/o niños/as (neonatólogos, obstétricas, pediatras, médicos generalistas, obstetras, médicos rurales, enfermeras, agentes de salud, entre otros).



## ¿QUÉ OCURRE EN LA SALUD DE LA POBLACIÓN EN RELACIÓN CON LA INFECCIÓN POR EL VIRUS ZIKA (ZIKV)?

### ◆ EPIDEMIOLOGÍA

El ZIKV es un Arbovirus (transmitido por artrópodos) del género *Flavivirus* (familia Flaviviridae) muy cercano filogenéticamente a otros virus de la misma familia como el dengue, la fiebre amarilla, la encefalitis japonesa y la fiebre del Nilo Occidental. Se trata de un virus ARN que se aisló por primera vez en 1947 de un mono *Rhesus* durante un estudio sobre la transmisión de la fiebre amarilla selvática en los bosques de Zika (Uganda) (Dick et al., 1952). En seres humanos se aisló por primera vez en 1968 en Uganda y en la República Unida de Tanzania (Moore et al., 1975).

En 2007 se documentó el primer brote del ZIKV en Yap, Estados Federados de Micronesia (Duffy et al., 2009). Posteriormente se han registrado brotes en África, Asia, el Pacífico Occidental y, más recientemente, en América (Cardoso et al., 2015; Faria et al., 2016; OPS, 2016a).

Se presume que el brote actual de ZIKV comenzó en octubre de 2013 en la Polinesia Francesa, luego se expandió por las islas del Pacífico y continuó en Brasil (Karwowski et al., 2016).

Brasil, en especial la región del noreste, es actualmente el país más afectado por las consecuencias del brote del ZIKV. Otros países (Colombia, México, Guatemala, Paraguay, El Salvador, Bonaire, Samoa, Trinidad y Tobago, Aruba, Sint Maarten, Argentina y Venezuela, entre otros) también han notificado la circulación autóctona de esta infección (Atif et al., 2016; Kleber de Oliveira et al., 2016).

En Argentina se ha detectado el primer caso local de infección por ZIKV en la provincia de Córdoba (por transmisión sexual) en la semana epidemiológica 8 del 2016 y luego se identificó un brote con 25 casos confirmados en la provincia de Tucumán en las semanas epidemiológicas 13 a 18. El 3 de noviembre de 2016 (semana epidemiológica 44) el laboratorio de Referencia Nacional de Dengue y Otros Arbovirus del INEVH "Julio Maiztegui" notificó el **primer caso confirmado de síndrome congénito asociado a la infección por ZIKV** en Argentina, correspondiente a un niño nacido en la provincia de Tucumán en la semana epidemiológica 42 y que había sido detectado y notificado por dicha provincia. Este caso estuvo relacionado con el brote anteriormente mencionado en la ciudad de San Miguel de Tucumán (Ministerio de Salud de la Nación Argentina, 2016a).

### ◆ TRANSMISIÓN

El ZIKV se transmite a los humanos, principalmente, a través de la picadura del mosquito del género *Aedes*. En la mayoría de los casos, el virus se propaga en regiones tropicales y subtropicales a través del mosquito *Aedes aegypti*, pero también se transmite a través del mosquito *Aedes albopictus*, que puede hibernar y sobrevivir en regiones con temperaturas más frías. Ambos mosquitos son de distribución urbana y con actividad diurna (Basarab et al., 2016; Calvet, Santos y Sequeira, 2016).



➤ **Figura 2:**  
Mosquito  
*Aedes aegypti*

La vía de transmisión sexual ha sido documentada en varias publicaciones (Arsuaga et al., 2016; Musso et al., 2015). El ZIKV se puede transmitir por vía sexual si no se usa un método de barrera (preservativo). Aún se desconoce la magnitud del riesgo de transmisión sexual del ZIKV de una persona infectada a otra sana (Petersen et al., 2016).

La transmisión por vía sexual se ha reportado, principalmente, desde personas con infección sintomática por ZIKV y el contagio se ha observado tanto en parejas heterosexuales como en relaciones homosexuales en varones. Sin embargo, dos nuevos informes describen transmisión sexual de hombres con una infección asintomática por el ZIKV a sus parejas sexuales femeninas. La transmisión sexual del ZIKV se ha asociado al sexo anal, vaginal y posiblemente también al sexo oral sin el uso de preservativo. Entre los casos informados de infección por el ZIKV transmitido por vía sexual, se ha publicado que el período entre el contacto sexual y la aparición del síntoma fue de 32 a 41 días (Petersen et al., 2016). Algunos estudios han mostrado que las concentraciones de ARN detectable del ZIKV en semen disminuyen después de la infección. Se halló ARN del ZIKV en el semen de cinco hombres luego de más de 90 días de la aparición de los



síntomas, con el período más largo informado de 188 días después de la aparición de los síntomas (Petersen et al., 2016).

Se considera persona en riesgo por transmisión sexual del ZIKV a aquel contacto sexual sin protección con método de barrera con:

- ◆ *Una mujer que en el transcurso de las 8 semanas anteriores al evento sexual presente antecedente de enfermedad, resida o viaje a un área con transmisión local activa del ZIKV;*
- ◆ *Un hombre que en los 6 meses previos al evento sexual tenga antecedente de enfermedad, resida o viaje a un área con transmisión local activa del ZIKV (Ministerio de Salud de la Nación, 2016c).*

La vía de transmisión por transfusión sanguínea no ha sido reportada aún pero se plantea como potencial debido a que se ha reportado en el caso de otros *Flavivirus* y a que durante el brote del ZIKV en la Polinesia Francesa en 2013 un 3% de los donantes de sangre fueron positivos para la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) para el ZIKV (Atif et al., 2016; Musso et al., 2014).

Ya ha sido publicada suficiente evidencia sobre la transmisión vertical (Atif et al., 2016; Cugola et al., 2016; Check Hayden, 2016; França et al., 2016; Karwowski et al., 2016; Kleber de Oliveira et al., 2016; Martines et al., 2016). La presencia del ZIKV ha sido confirmada en suero, cerebro y líquido cefalorraquídeo (LCR) fetales y se ha aislado también en la placenta y el líquido amniótico en varios trabajos publicados (Cugola et al., 2016; Check Hayden, 2016). La transmisión en el período perinatal se ha reportado hasta la fecha en dos casos (Besnard et al., 2014).

Si bien se ha detectado ARN del ZIKV en la leche materna de dos mujeres con infección confirmada, no se han identificado virus replicativos en cultivos celulares. Por el momento no hay informes documentados de que el ZIKV se transmita al lactante a través de la leche materna. Es por estos motivos que la OMS recomienda continuar con la lactancia materna en madres infectadas con el ZIKV (Besnard et al., 2014; Dupont-Rouzeyrol et al., 2016; OMS, 2016d).

Las vías de transmisión documentadas a la fecha son:

vectorial

sexual

vertical

Se ha detectado virus en saliva y orina aunque no existe evidencia de que el ZIKV se pueda transmitir por estos fluidos (Karwowski et al., 2016).

#### ◆ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de las personas cursan la infección por ZIKV de manera asintomática y las que presentan síntomas, generalmente lo hacen con una enfermedad leve y benigna. Cuando se manifiesta la infección, esto ocurre después de un período de incubación de 3 a 12 días y los síntomas son: exantema maculopapular en algunos casos pruriginoso, fiebre baja o moderada, conjuntivitis no purulenta, mialgias, artralgias con edema periarticular (especialmente en manos y pies), astenia y cefalea. Pueden sumarse diarrea y vómitos. Se prolongan, generalmente, por 2 a 7 días. No hay diferencias entre los síntomas que presentan las embarazadas infectadas por el ZIKV y los hombres o mujeres no gestantes infectados (Atif et al., 2016; Basarab et al., 2016; Calvet, Santos y Sequeira, 2016; OMS, 2016c).

Si bien en la mayoría de los casos la infección por el ZIKV se autolimita, en algunos pacientes se asoció a trastornos neurológicos, dentro de estos el síndrome de Guillain-Barré (SGB), así como a otras complicaciones hematológicas y gastrointestinales (Atif et al., 2016; Brito, 2015; Calvet, Santos y Sequeira, 2016; OMS, 2016c).

#### ◆ SÍNDROME CONGÉNITO ASOCIADO AL ZIKV

El síndrome congénito asociado a la infección por el ZIKV es una nueva enfermedad de origen teratogénico cuyo fenotipo aún no está completamente delineado. Su presentación clásica se manifiesta con microcefalia, una importante desproporción craneofacial, calcificaciones intracraneales, anomalías oculares, piel del cuero cabelludo redundante, artrogriposis, anasarca, hipoacusia y pie bot. Otros recién nacidos presentan secuencia disruptiva del cerebro que se caracteriza por microcefalia severa, suturas cabalgadas, occipucio prominente, piel del cuero cabelludo redundante y pautas madurativas marcadamente atrasadas (Costello et al., 2016; Eickmann et al., 2016; Rasmussen et al., 2016).

Si bien inicialmente el síndrome congénito por infección con el ZIKV se relacionó con rash materno y microcefalia en el recién nacido, un reciente estudio de casos mostró que los/las recién nacidos/as con diagnóstico probable o definitivo de infección por el ZIKV pueden presentar perímetro cefálico (PC) normal y la madre no haber tenido rash (França et al., 2016). En otro estudio, un 13% de los recién



nacidos con características y neuroimágenes sugerentes de infección congénita por ZIKV, no presentaba microcefalia (de Fatima Vasco Aragao et al., 2016).

Los estudios de imágenes del sistema nervioso central (SNC) comenzaron a definir este nuevo síndrome con características distintas de las observadas en recién nacidos/as con microcefalia provocada por otras infecciones congénitas y por otras causas, evidenciando particularidades en las anomalías cerebrales detectadas. En las radiografías del cráneo se puede observar un colapso del cráneo y la presencia de una prominencia occipital (figura 3). El electroencefalograma mostró en muchos casos alteraciones inespecíficas de naturaleza no epileptiforme (Eickmann et al., 2016; Moore et al., 2016; Poretti y Huisman, 2016; Schaub et al., 2016; Vouga y Baud, 2016).

Un signo frecuentemente descrito es la presencia de artrogriposis (rigideces articulares múltiples) (figura 4). Otras manifestaciones de este síndrome pueden incluir espasticidad, convulsiones, irritabilidad, hipertonía y alteraciones de la deglución (Costello et al., 2016; Moore et al., 2016; van der Linden et al., 2016).

En algunos casos se han descrito síntomas extracerebrales como alteraciones cardíacas, digestivas y genitourinarias (Costello et al., 2016; Friedrich, 2016).

Hasta el momento se han realizado algunos estudios epidemiológicos analíticos que confirmaron la relación causal entre la infección por ZIKV y la presencia de microcefalia y otras anomalías cerebrales (Cauchemez et al., 2016; de Araújo et al., 2016; Rasmussen et al., 2016; OMS, 2016b). En septiembre de 2016 se publicaron los resultados preliminares del primer estudio de casos y controles que establece una asociación entre microcefalia y resultados positivos de laboratorio (detección del virus o de anticuerpos inmunoglobulina M [IgM] específicos para ZIKV en suero o LCR de los neonatos afectados) (de Araújo et al., 2016). Si bien se desconoce con exactitud el riesgo de microcefalia luego de una infección por el ZIKV, los riesgos absolutos varían ampliamente entre el 1% y el 46%, siendo más altos durante el primer trimestre de embarazo (Frieden et al., 2016; Johansson et al., 2016; Nishiura et al., 2016). Datos publicados recientemente por el registro de embarazadas con el ZIKV de EEUU, mostraron que un 6% de los fetos o recién nacidos de mujeres que habían adquirido la enfermedad en el embarazo tuvieron defectos congénitos asociados a infección por ZIKV. Cuando la infección ocurrió en el primer trimestre los defectos se observaron en el 11% de la descendencia. La presencia de síntomas de infección durante el embarazo no modificó la frecuencia de defectos en la descendencia (Honein et al., 2016).

### ► Cuadro 1:

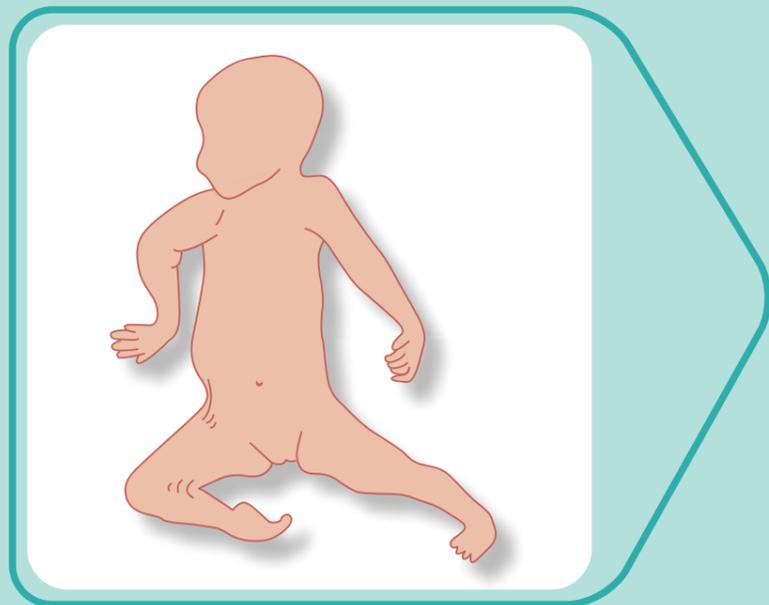
Resumen de los hallazgos clínicos más frecuentes según la forma de contagio del ZIKV.

VÍA DE TRANSMISIÓN	GRUPO AFECTADO	PRINCIPALES HALLAZGOS CLÍNICOS
<b>VECTORIAL</b>	lactantes, niños/as, adolescentes, adultos, embarazadas	<ul style="list-style-type: none"> <li>● erupción cutánea</li> <li>● fiebre</li> <li>● conjuntivitis</li> <li>● artralgias y mialgias</li> <li>● cefalea</li> <li>● trastornos neurológicos (ej.: SGB, meningoencefalitis)</li> </ul>
<b>SEXUAL</b>	adolescentes, adultos, embarazadas	<ul style="list-style-type: none"> <li>● erupción cutánea</li> <li>● fiebre</li> <li>● conjuntivitis</li> <li>● artralgias y mialgias</li> <li>● cefalea</li> <li>● trastornos neurológicos (ej.: SGB, meningoencefalitis)</li> </ul>
<b>VERTICAL</b>	fetos, recién nacidos/as	<ul style="list-style-type: none"> <li>● aborto</li> <li>● muerte fetal</li> <li>● microcefalia</li> <li>● calcificaciones cerebrales</li> <li>● ventriculomegalia</li> <li>● hipoplasia o agenesia de cuerpo calloso, vermis cerebeloso, tronco encefálico</li> <li>● trastornos de la migración neuronal</li> <li>● alteración de la deglución</li> <li>● hipoacusia</li> <li>● alteraciones oftalmológicas</li> <li>● convulsiones</li> <li>● hipertonía</li> </ul>



> **Figura 3:**

Radiografía de cráneo de perfil de un recién nacido afectado por infección del ZIKV. Nótese la desproporción craneofacial y la saliencia a nivel occipital (secuencia de disrupción cerebral, colapso craneal).



> **Figura 4:**

Esquema de una recién nacida afectada por infección del ZIKV con rigideces articulares múltiples (artrogriposis) y talipes equinovarus (pie bot).

## ◆ DIAGNÓSTICO

### ◆ Diagnóstico en infectados por transmisión VECTORIAL y SEXUAL

El ZIKV es teóricamente detectable en sangre hasta transcurridos 6 días a partir del comienzo de los síntomas usando el estudio de la RT-PCR. Un resultado negativo mediante RT-PCR tanto en suero como en orina no descarta la infección (Karwowski et al., 2016).

Los anticuerpos IgM específicos se pueden detectar en el suero a partir del cuarto día posterior al comienzo de los síntomas y podrían persistir 12 semanas (Karwowski et al., 2016). Hay producción de anticuerpos inmunoglobulina G (IgG) luego de la primera semana del comienzo de los síntomas. Hacia la segunda semana del debut sintomático, la detección del virus es negativa y las IgM e IgG resultan positivas (Bastos et al., 2016). Se recomienda tomar una segunda muestra entre una y dos semanas después de la primera con el fin de observar seroconversión (negativo a positivo) o incremento de hasta cuatro veces del título de anticuerpos (con una prueba cuantitativa) (OPS, 2016a).

En algunos casos se han podido detectar altas cargas virales en orina durante un tiempo prolongado de la fase aguda. Por ello, y para mejorar la sensibilidad del diagnóstico, se recomienda tomar muestra de suero simultáneamente con muestra de orina (máximo hasta el 15° día) para su procesamiento por RT-PCR (Lamb et al., 2016; OPS, 2016a).

En cuanto al diagnóstico de las mujeres embarazadas se conoce que el ZIKV se puede detectar mediante RT-PCR durante períodos más prolongados que en mujeres no embarazadas. Se define como posibles exposiciones al ZIKV a las siguientes situaciones: viajar o residir en un área con transmisión activa del ZIKV y/o tener relaciones sexuales con una pareja que ha viajado o resida en una zona con la transmisión activa del ZIKV sin usar preservativos u otros métodos de barrera para prevenir la infección (Oduyebo et al., 2016).

◆ **En las mujeres embarazadas sintomáticas:** las recomendaciones de pruebas diagnósticas son las mismas, independientemente de las posibles vías de contagio (vectorial o sexual); sin embargo, el tipo de prueba recomendada varía dependiendo del momento transcurrido desde el comienzo sintomático. Se recomienda realizar pruebas en suero y orina por RT-PCR para las mujeres embarazadas que consultan en las primeras 2 semanas del inicio de los síntomas. Un resultado positivo de la RT-PCR



confirma el diagnóstico de la infección materna por el ZIKV. Si los resultados son negativos se debe realizar la detección de IgM para ZIKV y para dengue. Corresponde realizar la Prueba de Neutralización de la Reducción en Placa (PRNT, por su sigla en inglés) en la misma muestra o en una muestra tomada posteriormente para descartar falsos positivos. En las mujeres embarazadas sintomáticas que consultan entre las 2 y las 12 semanas desde la aparición de los síntomas se debe realizar IgM para ZIKV y para dengue. Si la IgM para ZIKV resulta positiva o dudosa se debe realizar la RT-PCR en la misma muestra de suero para determinar si hay detección del ZIKV. Un resultado positivo de la RT-PCR confirma el diagnóstico de la infección materna reciente por el ZIKV. Sin embargo, si el resultado de la prueba RT-PCR es negativo, se debe realizar la PRNT. Si se presenta IgM positiva o dudosa para dengue y una IgM negativa para ZIKV también se debe realizar una PRNT (Oduyebo et al., 2016).

◆ **En las mujeres embarazadas asintomáticas con posible exposición al ZIKV:** las recomendaciones de pruebas diagnósticas difieren en función de las circunstancias de la posible exposición. A las mujeres embarazadas asintomáticas que viven en áreas sin transmisión activa del ZIKV que consultan en el transcurso de las 2 semanas desde la posible exposición al ZIKV se les debe realizar RT-PCR en suero y orina. Un resultado positivo de la RT-PCR confirma el diagnóstico de la infección materna reciente por el ZIKV. Sin embargo, las mujeres embarazadas asintomáticas con un resultado negativo de RT-PCR requieren pruebas adicionales para descartar la infección. En estos casos debe realizarse IgM para ZIKV entre las 2 y las 12 semanas posteriores a la posible exposición al ZIKV. Un resultado positivo o dudoso de IgM debe ser confirmado por PRNT. Las mujeres embarazadas asintomáticas que viven en una zona sin transmisión activa del ZIKV, que consultan entre las 2 y las 12 semanas posteriores a una posible exposición al ZIKV, se deben estudiar con IgM para ZIKV. Si esta resulta positiva o dudosa se debe realizar en la misma muestra la detección del ARN viral por medio de la RT-PCR. Si resulta negativa se debe realizar la PRNT. En cuanto a las mujeres asintomáticas que viven en una zona con transmisión activa del ZIKV, algunos organismos recomiendan realizar IgM para ZIKV en el primer y segundo trimestre del embarazo de manera rutinaria a todas las gestantes (Oduyebo et al., 2016).

La realización de este estudio en forma rutinaria dependerá de las capacidades técnicas y operativas. En nuestro país, se sugiere efectuar los estudios solo a las gestantes sintomáticas o con anomalías fetales que pudieran estar asociadas a ZIKV (Ministerio de Salud de la Nación Argentina, 2016c).



En suero, el virus es detectable desde el comienzo de los síntomas hasta el día 6, la IgM a partir del día 4 y la IgG a partir del día 7 y ambos anticuerpos pueden persistir en suero hasta 12 semanas.



En orina el virus es detectable a partir del día 5 hasta el día 15.



◆ **Mujeres embarazadas sintomáticas y asintomáticas que consultan luego de las 12 semanas posteriores al inicio de los síntomas o de la posible exposición al ZIKV:** se puede considerar realizar la detección de IgM para ZIKV. Si se detectaron anomalías fetales, además se debe realizar en suero y orina maternos la RT-PCR para detección viral. Sin embargo una IgM negativa o una RT-PCR negativa en este período no descartan la infección por el ZIKV. Por eso, en estas pacientes debe realizarse un seguimiento con control ecográfico fetal (Oduyebo et al., 2016).

#### Diagnóstico en el/la recién nacido/a (transmisión VERTICAL)

Se ha demostrado que en la infección intrauterina por el ZIKV el material genético viral se puede detectar mediante técnicas moleculares durante un período prolongado. Por esa razón, y con el objetivo de aumentar las posibilidades de diagnóstico, se recomienda tratar de detectar el virus en el suero, orina y LCR del/de la recién nacido/a, material de tejidos de placenta y en los casos de detención del embarazo en tejidos fetales (Calvet et al., 2016). El momento y el modo de la obtención de estas muestras se detallan en el Anexo.

Asimismo, debido a que los anticuerpos IgM no atraviesan la placenta y dado que la posibilidad de una infección anterior por *Flavivirus* es baja, la detección de anticuerpos IgM contra ZIKV en suero del/de la recién nacido/a (en ausencia de IgM para otros *Flavivirus*) constituye un hallazgo importante que señala infección intrauterina, especialmente cuando se detecta en una muestra de suero obtenida al momento del nacimiento o antes de las 48 horas de vida. Considerando



la inmadurez del sistema inmune, un resultado negativo no descarta la infección intrauterina. Por esto, y para buscar un vínculo epidemiológico y analizar los resultados serológicos en forma conjunta, se recomienda realizar en paralelo detección de anticuerpos IgM e IgG en suero de la madre que demuestren infección reciente (OPS, 2016a).

Un resultado positivo de la RT-PCR para ZIKV en la muestra del/de la recién nacido/a confirma el diagnóstico de infección congénita por el ZIKV. La presencia de IgM para el ZIKV pero sin detección viral debe interpretarse como probable infección congénita del ZIKV. La PRNT se usa para confirmar la especificidad de los anticuerpos IgM para el ZIKV y descartar un falso positivo. La detección de IgG para ZIKV en muestras del/de la recién nacido/a se realiza mediante técnica de PRNT empleando un panel de *Flavivirus* para evaluar cruces serológicos. No obstante, la PRNT no permite distinguir los anticuerpos IgG maternos de los del bebé. Por ese motivo se debe repetir la prueba a los 18 meses de edad (momento en el que decrecen los anticuerpos maternos en el bebé) para demostrar infección congénita. Dada su complejidad, este estudio actualmente solo se realiza en el Centro Nacional de Referencia INEVH "Dr. Julio I. Maiztegui" dependiente del Ministerio de Salud de la Nación. Un resultado negativo a los 18 meses descartará la infección congénita (Russell et al., 2016).

Por otro lado, un resultado negativo de IgG materna al momento del parto permitiría descartar la infección por ZIKV. Esto enfatiza la importancia del estudio del binomio madre-hijo en estas infecciones.

## ► Cuadro 2:

Interpretación de los resultados de las pruebas diagnósticas de sangre, orina y/o LCR en recién nacidos/as para diagnóstico del Síndrome Congénito asociado al ZIKV (Russell et al., 2016).

Resultado de la prueba	Interpretación	
RT-PCR	IgM	
Positivo	Positivo o Negativo	Infección congénita por ZIKV confirmada
Negativo	Positivo	Infección congénita por ZIKV probable*
Negativo	Negativo	Infección congénita por ZIKV negativa*

\*Los resultados de laboratorio deben ser interpretados en el contexto del momento del embarazo en el que se produjo la infección, serología materna, hallazgos clínicos compatibles con el Síndrome Congénito asociado al ZIKV y con pruebas de PRNT confirmatorias.



**Es imprescindible remitir las muestras de la madre junto a las del/de la recién nacido/a para realizar el diagnóstico de síndrome congénito del ZIKV.**

## ◆ TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Por el momento no existe un tratamiento específico para la enfermedad por el ZIKV. El tratamiento que se aplica a los enfermos es de sostén y para reducir las complicaciones.

Existen vacunas efectivas para varios *Flavivirus* como la fiebre amarilla o la encefalitis japonesa. Sin embargo, no existe aún una vacuna contra el ZIKV, por lo cual se deben tomar las medidas tendientes a evitar su transmisión (Chen y Tang, 2016; Karwowski et al., 2016).

La prevención de la transmisión vectorial del ZIKV depende en gran medida del control ambiental de los mosquitos vectores y de la interrupción del contacto humano infectado con el vector. Las actividades para controlar la transmisión deben estar dirigidas al *Aedes aegypti* (el vector principal) en los hábitats de sus etapas inmaduras y adultas en las viviendas y alrededores, así como en otros lugares donde se presenta el contacto humano-vector (por ejemplo, escuelas, hospitales y lugares de trabajo). Este mosquito prolifera en las viviendas, en recipientes con agua que son usados para el almacenamiento de agua doméstica y para plantas decorativas, así como también en una multiplicidad de hábitats expuestos y llenados por la lluvia, que incluyen llantas usadas, recipientes desechables de alimentos y bebidas, canales obstruidos y edificios en construcción. Generalmente, estos mosquitos no vuelan grandes distancias, permanecen, en su mayoría, a menos de 100 metros del lugar del cual emergieron. Se alimentan casi enteramente de los humanos, sobre todo durante las horas diurnas, tanto en interiores como en exteriores (OPS, 2010; Ministerio de Salud de la Nación Argentina, 2016b).

El control del *Aedes aegypti* se logra principalmente eliminando los recipientes que resultan hábitats favorables para la ovoposición y que permiten el desarrollo de las etapas acuáticas. Los hábitats se eliminan evitando el acceso de los mosquitos a estos recipientes o vaciándolos y limpiándolos con frecuencia (al menos semanalmente), suprimiendo las etapas evolutivas con el uso de insecticidas o agentes de control biológico, eliminando con insecticidas los mosquitos adultos o mediante las combinaciones de estos métodos (OPS, 2010; Ministerio de Salud de la Nación Argentina, 2016b).



### El manejo integrado del vector incluye los siguientes cinco elementos (OPS, 2010):

- ◆ **Movilización social y legislación:** promover políticas por parte de todas las agencias, organizaciones pertinentes y la sociedad civil en su conjunto, que tiendan al establecimiento o fortalecimiento de controles legislativos y de regulación para la salud pública, así como al fortalecimiento de las comunidades.
- ◆ **Colaboración dentro del sector salud y con otros sectores (educación, trabajo, ONG, etc.):** fortalecer la comunicación entre los diseñadores de políticas (sectores público y privado de salud), directores de programas para el control de enfermedades transmitidas por vectores y otros.
- ◆ **Enfoque integrado para el control de enfermedades:** garantizar el uso racional de los recursos disponibles mediante la aplicación de un enfoque de control para varias enfermedades; integración de los métodos de control químico y no químico de los vectores; y la integración con otras medidas de control de enfermedades.
- ◆ **Toma de decisiones basada en pruebas:** adaptar estrategias e intervenciones en el hábitat de los vectores, epidemiología y recursos locales, impulsadas por la investigación operativa y sujetas a seguimiento y evaluación apropiados.
- ◆ **Desarrollo de capacidades:** promover el desarrollo de una infraestructura esencial, recursos financieros y recursos humanos adecuados a nivel nacional y local que permitan implementar los programas de manejo integrado de vectores, con base en el análisis de situación.

### A nivel individual:

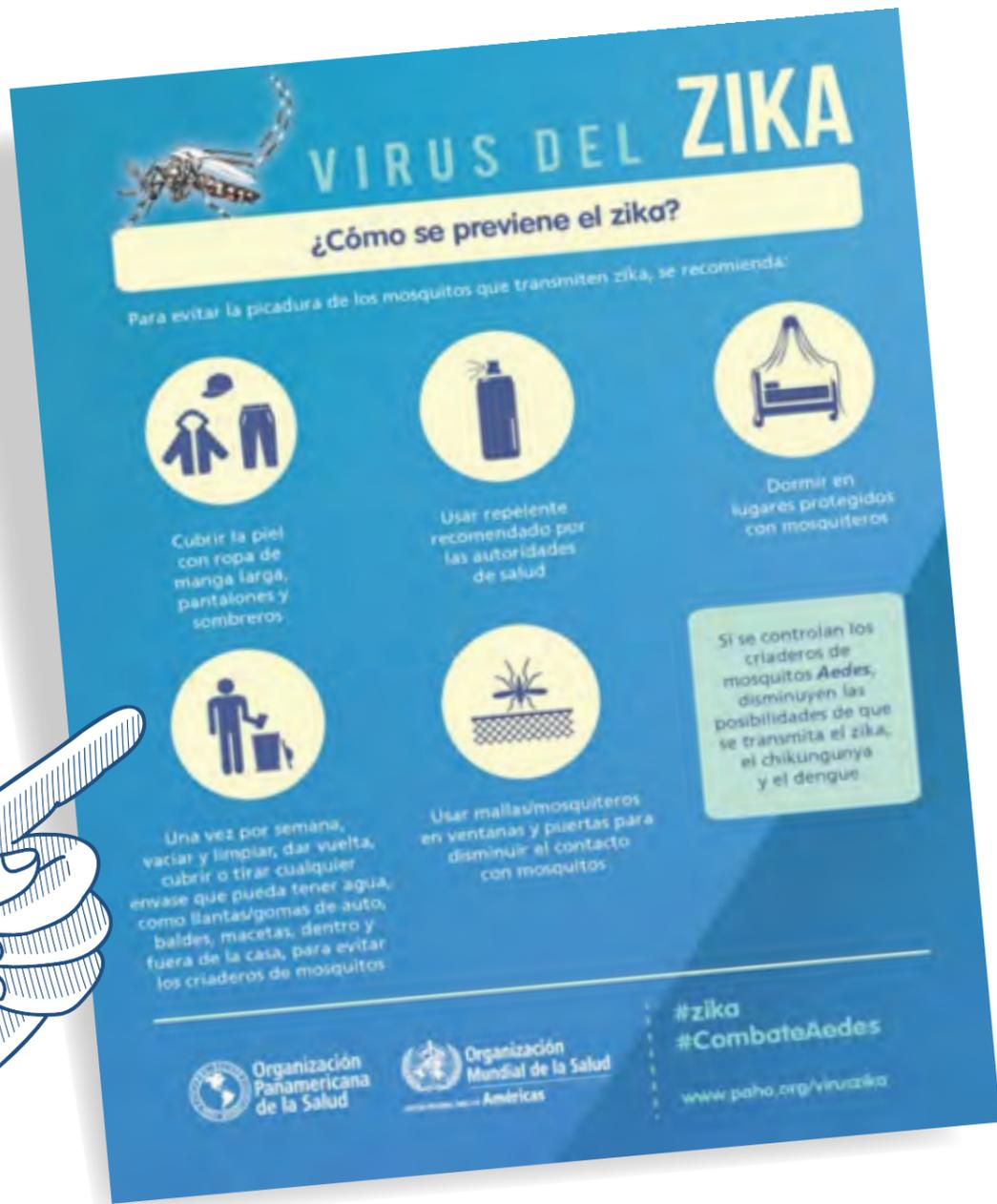
- ◆ La mejor protección contra el ZIKV es **evitar las picaduras de los mosquitos**. Las mujeres embarazadas o que tengan previsto quedar embarazadas deberían extremar las precauciones para protegerse de las picaduras de los mosquitos que transmiten este virus. Las medidas recomendables son: colocarse ropa preferiblemente de colores claros que cubra al máximo el cuerpo, utilizar repelentes que contengan DEET (Dietiltoluamida) –al 10-15% (protección por 2 a 3 horas) y al 25% (protección por 6 horas), según las distintas presentaciones–. Las embarazadas y los bebés desde los 2 meses pueden usar estos repelentes, ya que no son tóxicos (en bebés y niños se recomienda que la concentración de DEET no supere el 30%) (Ministerio de Salud de la Nación Argentina, 2016b; SAP, 2016).

- ◆ También se deben instalar **barreras físicas** como mosquiteros o tules en las puertas y ventanas, cunas y cochecitos, sobre todo cuando se descansa durante el día, el momento en que los mosquitos *Aedes* son más activos (Ministerio de Salud de la Nación Argentina, 2016b).
- ◆ Otra medida de importancia es **eliminar** o tapar los focos de **criaderos de mosquitos** (recipientes que puedan acumular agua) (Ministerio de Salud de la Nación Argentina, 2016b).
- ◆ La transmisión sexual se puede prevenir con el uso constante y correcto del **preservativo**, tanto masculino como vaginal (OMS, 2016e).
  - Los **hombres** con resultados que indiquen una infección reciente por el ZIKV o por un *Flavivirus* no especificado deben esperar al menos **6 meses** desde la aparición de los síntomas para intentar concebir con su pareja; las **mujeres** con resultados que indiquen una infección reciente por el ZIKV o por un *Flavivirus* no especificado deben esperar al menos **8 semanas** desde la aparición de los síntomas antes de intentar concebir. Las personas que han tenido síntomas de la enfermedad por el ZIKV pero que resultaron negativas en la prueba de detección del ZIKV deben hablar con su médico acerca de los tiempos para la concepción, en el marco del riesgo actual de una posible exposición. Las personas que han viajado a un área con transmisión activa del ZIKV o viven en un área afectada y cuya pareja está embarazada deben usar preservativo de manera correcta y consistente durante las relaciones sexuales o abstenerse de mantener relaciones sexuales durante el embarazo (Petersen et al., 2016).
  - Las personas que viven en un área con transmisión activa del ZIKV deben recibir asesoramiento sobre el posible riesgo de infección durante el período periconcepcional. Los médicos deben proporcionar asesoramiento acerca de las consecuencias potenciales en el feto asociadas a la infección por el ZIKV durante el embarazo. En el caso de las parejas que elijan concebir, los médicos deben enfatizar el uso de las estrategias de prevención de las picaduras de mosquitos mientras buscan un embarazo y durante el embarazo (Petersen et al., 2016).



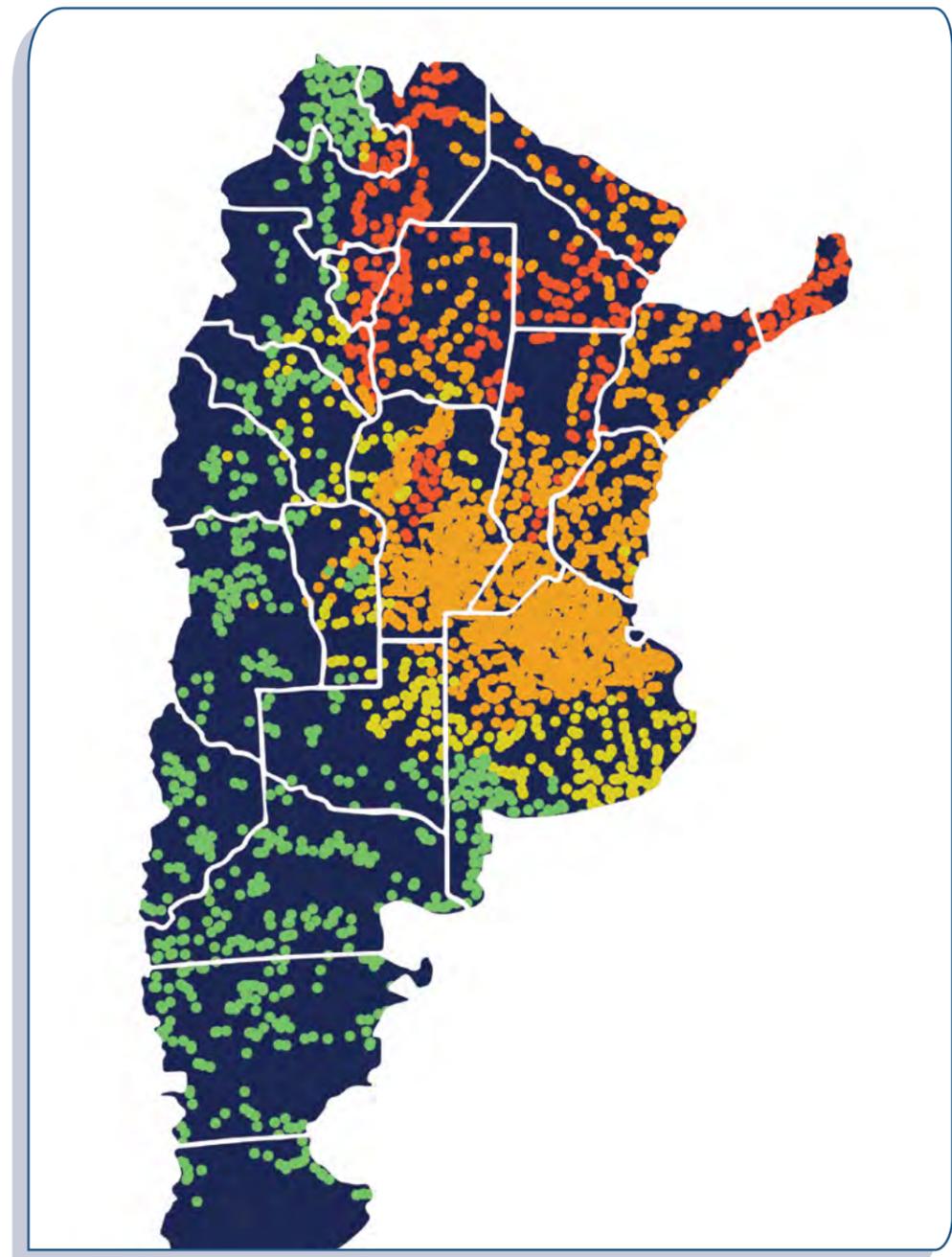
➤ **Figura 5:**

Medidas de prevención de infección vectorial por ZIKV (OPS, 2017b).



➤ **Figura 6:**

Mapa de riesgo ambiental del vector *Aedes aegypti* para la Argentina (adaptación a partir de mapa confeccionado para dengue, por la Comisión Nacional de Actividades Espaciales junto con el Ministerio de Salud de la Nación, *online* en: <http://www.conae.gov.ar/index.php/espanol/2016/250-noticias-2016/831-mapa-de-riesgo-ambiental-de-dengue-2016>).





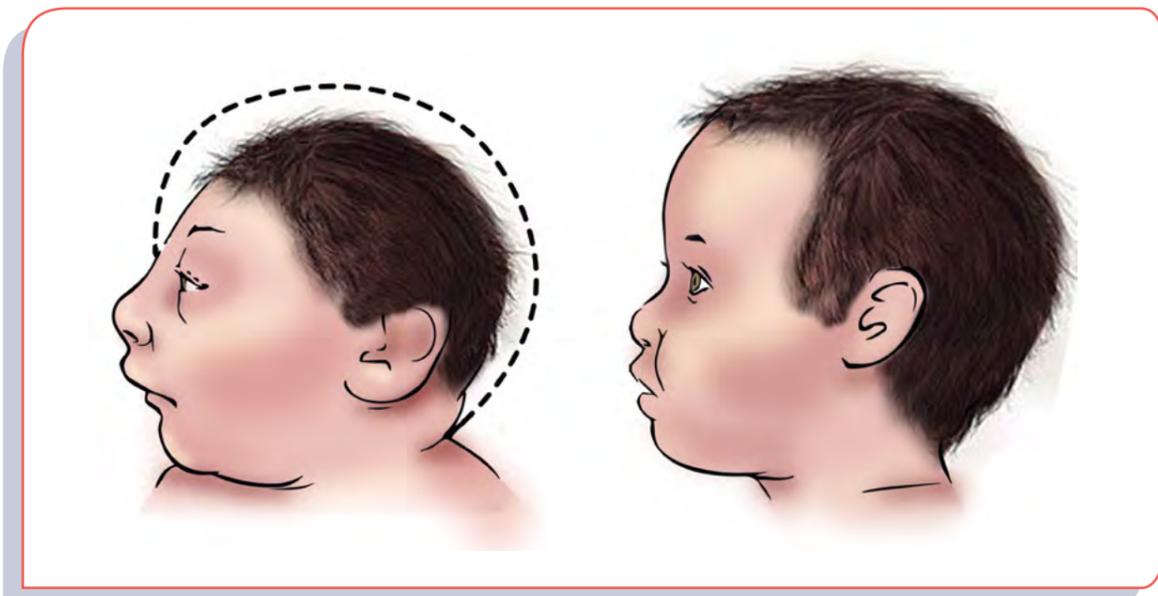
## ◆ MICROCEFALIA

### DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El término **microcefalia** indica que una persona tiene una cabeza más pequeña de lo esperado para su edad y sexo (Woods, 2004). Se define a esta alteración, habitualmente, como una circunferencia craneana occipitofrontal o perímetro cefálico (PC) menor al percentilo 3 o por debajo de los menos 2 desvíos standard (DS) de la media para cada edad y sexo (Ashwal et al., 2009; Harris, 2015; von der Hagen et al., 2014). Algunos estudios toman como límite 3 DS por debajo de la media para la edad y sexo (Abuelo, 2007; Karwowski et al., 2016; Woods, 2004). Generalmente cuando el valor se encuentra por debajo de menos 3 DS se usa el término “microcefalia severa” (Harris, 2015).

#### ➤ Figura 7:

Esquema de bebé con microcefalia (izquierda) y con PC normal (derecha).



La microcefalia está relacionada, habitualmente, con un volumen cerebral disminuido y, frecuentemente, con discapacidad intelectual y/o motora. La fisiopatología de la microcefalia es heterogénea. Generamente es la consecuencia de alteraciones en el neurodesarrollo como, por ejemplo, alteraciones en los patrones de proliferación de células neuroprogenitoras durante el desarrollo embrionario, con o sin repercusión en el patrón de migración neuronal (Alcantara y O’Driscoll, 2014; Cox et al., 2006; Gilmore y Walsh, 2013; Passemard et al., 2013).

Se ha publicado que la infección por el ZIKV aumenta la muerte celular y desregula la progresión del ciclo celular en células neuroprogenitoras del cerebro humano en desarrollo, resultando en un patrón de crecimiento atenuado de este (Tang et al., 2016).

Por otro lado, hay más de 900 desórdenes en el Catálogo *online* de genes humanos y enfermedades genéticas de herencia mendeliana (OMIM) que incluyen microcefalia en su espectro y, a su vez, varias entidades cromosómicas (von der Hagen et al., 2014).

Según el Sistema de Vigilancia Europeo de Anomalías Congénitas, la prevalencia de microcefalia estimada en Europa entre los años 2003 y 2012 fue de 1,53 casos por 10.000 recién nacidos vivos (Morris et al., 2016).

La prevalencia de microcefalia observada en estudios realizados en los Estados Unidos de América ha sido de aproximadamente 6 casos por 10.000 recién nacidos vivos (National Birth Defects Prevention Network, 2013; Petersen et al., 2016).

El Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) encontró una prevalencia de microcefalia en Brasil (previa al brote de ZIKV) de 1,98 por 10.000 recién nacidos (Bastos et al., 2016).

La Red Nacional de Anomalías Congénitas de Argentina (RENAC-Ar) registró una prevalencia de microcefalia congénita para el período 2010-2014 de 2,4 por 10.000 recién nacidos (Groisman et al., 2016).

### CLASIFICACIÓN

La clasificación de microcefalia se puede realizar según diferentes criterios, algunas categorías pueden superponerse en su definición.



## ➤ SEGÚN SU RELACIÓN CON EL TAMAÑO DEL RESTO DEL CUERPO

- ◆ **PROPORCIONADA:** se presenta cuando el PC es menor a -2 DS y se acompaña de similar característica para talla y peso (CDC, 2016b).
- ◆ **DESPROPORCIONADA:** se presenta cuando el PC es menor a -2 DS y se acompaña de una talla y un peso dentro de rangos normales (CDC, 2016b).

## ➤ SEGÚN EL MOMENTO DE PRESENTACIÓN

- ◆ **CONGÉNITA:** se evidencia desde el nacimiento (Passemard et al., 2013; Woods, 2004).
- ◆ **POSNATAL:** al nacimiento el perímetro cefálico es normal y luego desciende su velocidad de crecimiento (Passemard et al., 2013; Woods, 2004).

## ➤ SEGÚN SU FORMA DE PRESENTACIÓN

- ◆ **CASOS AISLADOS:** la microcefalia se presenta como única anomalía congénita (incluye anomalías cerebrales, ej.: lisencefalia, calcificaciones cerebrales, etc.) (Groisman et al., 2016).
- ◆ **CASOS CON ANOMALÍAS CONGÉNITAS MÚLTIPLES:** la microcefalia se presenta junto a otras anomalías congénitas mayores que afectan estructuras corporales diferentes al cerebro, no relacionadas, correspondiendo a un patrón conocido (asociaciones), o no (ej.: recién nacido con microcefalia y cardiopatía congénita) (Groisman et al., 2016).
- ◆ **CASOS SINDRÓMICOS:** la microcefalia se presenta junto a otras anomalías congénitas mayores que afectan estructuras corporales diferentes al cerebro, formando parte de un cuadro de causa conocida (Groisman et al., 2016).

## ➤ SEGÚN SU ETIOLOGÍA

- ◆ **CAUSA DEFINIDA:** la microcefalia tiene una causa conocida (genética, ambiental o bien una combinación de ambos factores).
- ◆ **CAUSA NO DEFINIDA:** la microcefalia se presenta sin lograr identificar su causa exacta.

## MICROCEFALIAS DE CAUSA DEFINIDA (entidades sindrómicas)

### 1. GENÉTICA

Este grupo incluye un amplio número de entidades diferentes por lo que, en este documento, se refieren solamente las más prevalentes.

#### A. GÉNICAS:

##### **1) CASOS EN LOS QUE LA ANOMALÍA PRINCIPAL ES LA MICROCEFALIA (CON O SIN ALTERACIÓN DE LA MIGRACIÓN NEURONAL):**

- **MICROCEFALIA VERA O MICROCEFALIA PRIMARIA AUTOSÓMICA RECESIVA (MCPH, POR SUS SIGLAS EN INGLÉS):** estos pacientes suelen tener un PC por debajo de 4 a 12 DS de la media. Originalmente se consideraba que la microcefalia vera se presentaba con discapacidad intelectual pero sin otras malformaciones cerebrales o manifestaciones neurológicas adicionales a la disminución del tamaño cerebral, sin embargo, hoy se sabe que hay diferentes formas de presentación. Debido a su patrón de herencia autosómico recesivo es de suma importancia asesorar a los padres y conocer si existe consanguinidad entre los padres del afectado (Gilmore y Walsh, 2013).
- **MICROCEFALIA AUTOSÓMICA DOMINANTE:** generalmente presentan estatura normal y su apariencia facial no es distintiva aunque algunos pacientes presentan frente huidiza, hendiduras palpebrales hacia arriba y orejas prominentes. Presentan retraso mental leve o moderado. También se reportaron familias con baja talla e inteligencia conservada. Para ayudar a su diagnóstico es importante medir el PC de ambos progenitores (Abuelo, 2007).
- **MICROCEFALIA LIGADA AL CROMOSOMA X:** estos pacientes pueden presentarse con baja talla, microcefalia moderada, facies armónicas, coeficiente intelectual (CI) < 40 y sin otra anomalía neurológica. En este tipo de microcefalia es importante interrogar el antecedente de otros varones afectados en la familia (Abuelo, 2007).



## **II) SÍNDROMES QUE INVOLUCRAN OTRAS ANOMALÍAS CONGÉNITAS (LA MICROCEFALIA SE ACOMPAÑA DE MÚLTIPLES MALFORMACIONES EN OTROS ÓRGANOS DISTINTOS AL CEREBRO):**

En esta categoría se encuentra una gran variedad de síndromes. Entre ellos se pueden mencionar los síndromes de Seckel, Cockayne, Cornelia de Lange, Aicardi-Goutières, Rubinstein-Taybi, Rett y Angelman. Tener en cuenta que en los casos de los síndromes de Rett o Angelman el descenso del PC ocurre luego del nacimiento (Passemard et al., 2013).

Si bien los Errores Congénitos en el Metabolismo son patologías génicas poco frecuentes, algunos de ellos pueden originar microcefalia dentro de las múltiples alteraciones que provocan. En algunas de estas entidades la detección precoz y su tratamiento pueden mejorar la evolución del cuadro (Zschocke et al., 2004). A modo de ejemplo se mencionan las siguientes entidades: Trastornos de la Síntesis de los Esteroles (ej.: Síndrome Smith-Lemli-Opitz), Trastornos por Deficiencia de Serina, alteraciones de la Biosíntesis de la Creatinina, Lipofuscinosis Ceroides Neuronal (presentación infantil), Alteraciones del Metabolismo de los Peroxisomas (ej.: Condriplasia Rizomélica Punctata), errores Congénitos de la Glicosilación (los tipos I y II), Trastornos del Metabolismo de las Purinas (ej.: Deficiencia de la Dihidropirimidina Deshidrogenasa) y del Metabolismo de Neurotransmisores (ej.: Déficit de Succínico Semialdehído Deshidrogenasa, Convulsiones Piridoxina Dependiente y Deficiencia de la Proteína Transportadora de Glucosa).

### **B. CROMOSÓMICAS:**

Las microcefalias de causa cromosómica son entidades sindrómicas. Entre los síndromes que forman parte de este grupo podemos encontrar: alteraciones del número de cromosomas, como las trisomías 21, 13 y 18; anomalías cromosómicas estructurales, entre ellas, deleción 5p asociada a Síndrome de Cri-du-chat; y microdeleciones, como deleción 4p16 asociada al Síndrome de Wolf-Hirschhorn, deleción 22q11 asociada al Síndrome velocardiofacial y la deleción 7q11.23 asociada al Síndrome de Williams (Gilmore y Walsh, 2013).

## **2. AMBIENTAL**

### **A. AGENTES BIOLÓGICOS:**

Las infecciones intrauterinas, especialmente las virales, son una importante causa de morbimortalidad neonatal. Estas pueden ser congénitas, intraparto o posnatal inmediato. Las infecciones son responsables del 3% del total de los defectos congénitos. Las vías de acceso al feto de estas infecciones son la transplacentaria y la ascendente, pero se pueden dar durante el parto (de Oliveira y Martins, 2009).

- **CITOMEGALOVIRUS (CMV):** es la causa más frecuente de infección viral congénita. Las formas oligo-asintomáticas son las más habituales. Su forma de presentación severa se manifiesta con ventriculomegalia, quiste subependimario, alteraciones de la migración neuronal, calcificaciones cerebrales, coriorretinitis, sordera, retraso del crecimiento intrauterino (RCIU), oligoamnios e intestino hiperecogénico (Passemard et al., 2013). También se pueden manifestar alteraciones cardíacas, microcefalia y atrofia cerebral, hydrops, hepatoesplenomegalia, ictericia, púrpura trombocitopénica, petequias, anemia hemolítica, hipotonía, encefalitis y convulsiones (de Oliveira y Martins, 2009).
- **HERPES SIMPLE (HSV):** esta infección, si bien es infrecuente, puede ocasionar en el neonato microcefalia, ventriculomegalia, hidrocefalia, quiste porencefálico, calcificaciones cerebrales, coriorretinitis y microoftalmia (de Oliveira y Martins, 2009; Passemard et al., 2013).
- **RUBÉOLA:** una infección por este virus puede ser causa de abortos, muerte fetal y RCIU (Boghossian et al., 2012). También se pueden observar quiste subependimario, calcificaciones cerebrales, malformaciones cardíacas (30%), sordera (70%), cataratas y retinopatía (Passemard et al., 2013). Otras alteraciones que se pueden advertir son: estenosis de la arteria pulmonar, ductus arterioso persistente, alteraciones tiroideas, diabetes, colestasis, cirrosis y pancreatitis (de Oliveira y Martins, 2009).



- **PARVOVIRUS B19:** además de afectar el sistema hematopoyético, causar hidrops y disfunción cardíaca, este virus puede provocar microftalmía, agenesia de iris y de cristalino (de Oliveira y Martins, 2009).
- **VARICELA-ZÓSTER (VZV):** en esta infección se puede observar microcefalia, hidrocefalia, atrofia cortical, anomalías esqueléticas, RCIU, hipoplasia límbica, microftalmía, cataratas, coriorretinitis y cicatrices cutáneas (de Oliveira y Martins, 2009; Passemard et al., 2013).
- **SÍFILIS:** esta infección puede provocar hidrocefalia, pseudoparálisis, calcificaciones cerebrales, sordera y anomalías dentarias (Passemard et al., 2013).
- **TOXOPLASMOSIS:** la toxoplasmosis congénita se caracteriza por hidrocefalia, calcificaciones cerebrales, coriorretinitis y atrofia óptica. También puede presentar microcefalia, microftalmía, hepatomegalia, RCIU y ventriculomegalia (de Oliveira y Martins, 2009; Passemard et al., 2013).

A modo de orientación general para diagnósticos diferenciales colocamos la siguiente tabla (cuadro 3) sobre microcefalias y otros compromisos clínicos producidos por agentes etiológicos infecciosos (Li et al., 2016).

### ➤ Cuadro 3:

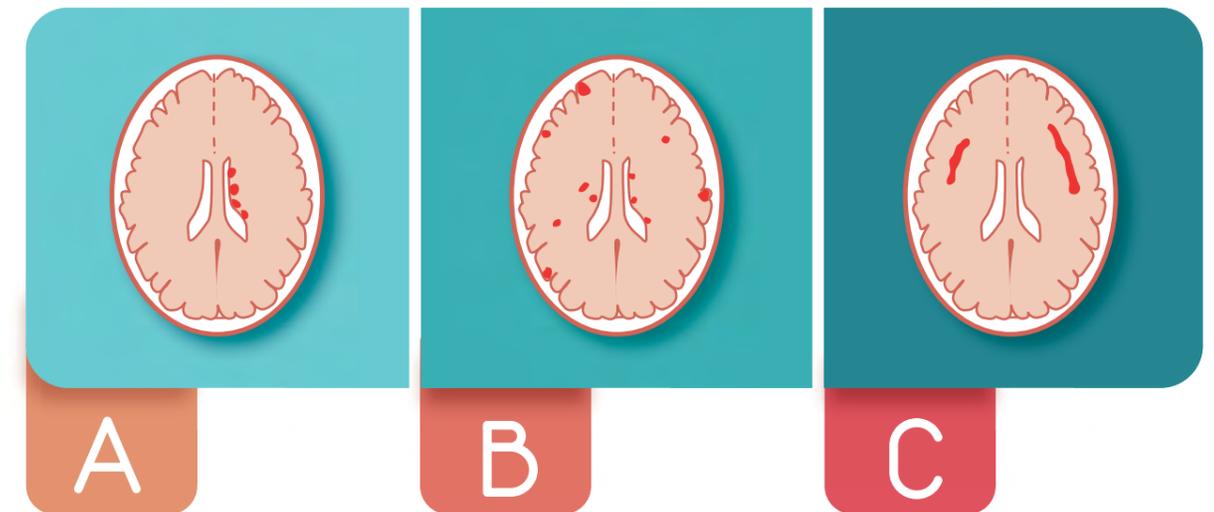
Orientación clínica para el diagnóstico diferencial de infecciones congénitas (Li et al., 2016).

Signos clínicos	ZIKV	CMV	TOXOPLASMOSIS	RUBÉOLA	HERPES SIMPLEX (CONGÉNITO O NEONATAL)
Microcefalia	+++	++	+	+	++
Calcificaciones	++	++	++	-	+
Hidrocefalia	+	+	++	-	+
Coriorretinitis u otro compromiso ocular	++	++	++	+	+
Compromiso sistémico	-	+	-	++	++

Nota: la cantidad de + representa el grado de severidad.

### ➤ Figura 8:

Patrones de calcificaciones cerebrales más frecuentes. A: periventricular (CMV, herpes simple); B: cortical, periventricular, ganglios de la base (toxoplasmosis, ZIKV); C: en banda en región córtico-medular (ZIKV).



Las calcificaciones asociadas al ZIKV se localizan más frecuentemente en la región córtico-medular (figura 8C).

### B. AGENTES QUÍMICOS:

- **ALCOHOL:** en la embriopatía alcohólica se puede observar retraso mental, microcefalia, hipotonía, RCIU y retraso en el crecimiento posnatal, agenesia del cuerpo calloso y lisencefalia, además de malformaciones cardíológicas y renales, sordera y dismorfias faciales (epicanto, hendiduras palpebrales estrechas, ptosis, estrabismo, nariz corta con narinas antevertidas, puente nasal ancho y deprimido, hipoplasia mediofacial, filtrum liso, hipoplasia mandibular). Puede provocar, por otra parte, abortos espontáneos (Gorlin et al., 2001).
- **DROGAS ANTIEPILEPTICAS (CARBAMAZEPINA, FENITOÍNA, VALPROATO DE SODIO, BARBITÚRICOS):** pueden conducir a espina bífida, malformaciones cardíológicas, dismorfias faciales y de dedos, fisura alvéolo-palatina y RCIU (Buhimschi y Weiner, 2009).



- **AGENTES ALQUILANTES (CICLOFOSFAMIDA, METOTREXATO):** esta medicación puede producir RCIU, paladar ojival, microcefalia, puente nasal deprimido, sindactilia e hipoplasia de dedos (Buhimschi y Weiner, 2009).

### C. AGENTES FÍSICOS:

- **RADIACIÓN:** si bien es una causa conocida de microcefalia y retardo mental, es infrecuente en la práctica que la exposición a este factor alcance la dosis de riesgo teratogénico.

### D. ENFERMEDADES MATERNAS Y/O ESTADOS DEPRIVATIVOS:

- **FENILCETONURIA MATERNA:** el control inadecuado de esta enfermedad durante el embarazo puede producir en el feto alteraciones de la migración neuronal, malformaciones cardiológicas y RCIU.
- **DIABETES MATERNA MAL CONTROLADA:** la alteración metabólica de esta enfermedad se asocia a diferentes anomalías que incluyen defectos neurológicos como la microcefalia.

- **INSUFICIENCIA PLACENTARIA.**

### E. INJURIAS DISRUPTIVAS:

- **ACCIDENTE CEREBROVASCULAR HEMORRÁGICO FETAL.**

- **MUERTE DE UN GEMELO MONOCIGÓTICO.**



## OTRAS MALFORMACIONES CON PC DISMINUIDO

Las siguientes entidades pueden provocar una alteración del tamaño de la cabeza, como un signo secundario del defecto primario que implican:

- **ANENCEFALIA:** se produce por falla del cierre del tubo neural por lo que no se forman ni el cerebro ni el cráneo (CDC, 2016b).
- **ESPINA BÍFIDA:** se produce por falla del cierre del tubo neural y se ocasiona una apertura en la columna vertebral en cualquier sector de su extensión (CDC, 2016b).
- **ENCEFALOCELE:** se trata de una protrusión en forma de saco del cerebro y las meninges a través de una abertura en el cráneo (CDC, 2016b).
- **HOLOPROSENFALIA:** se trata de una falla en la división del cerebro en hemisferios (CDC, 2016b).
- **CRANEOSINOSTOSIS:** se presenta cuando se produce una fusión temprana y anómala de las suturas craneales. La craneosinostosis provoca una deformación de la cabeza, aunque en la mayoría de los casos no presentan microcefalia (Gorlin, Cohen y Hennekam, 2001).

## MEDICIÓN DEL PERÍMETRO CEFÁLICO (PC)

### TÉCNICA PARA LA MEDICIÓN DEL PC

De acuerdo con la Biblioteca Nacional de Medicina de EEUU, el PC se define como la mayor circunferencia de la cabeza de un niño o la distancia que recorre desde la región occipital de la cabeza y pasa justo por arriba de las orejas y las cejas medida con una cinta (Harris, 2015).



La Guía para la Evaluación del Crecimiento Físico de la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP) recomienda utilizar una cinta métrica, inextensible y flexible, con divisiones cada 1 mm y aconseja que la cinta mida alrededor de 5 mm de ancho y que el cero de la escala esté por lo menos a 3 cm del extremo a fin de facilitar la lectura. Advierte, a la vez, que las cintas métricas de hule o de plástico se estiran con el tiempo y no son recomendables (Sociedad Argentina de Pediatría, 2013).

Para medir el perímetro cefálico se debe colocar la cinta alrededor de la cabeza del niño, que será elevada o descendida en forma paralela al plano de Frankfurt (pasa por los meatos auditivos externos y los bordes inferiores de las órbitas) hasta alcanzar el perímetro máximo (figura 9). La cinta se debe entonces ajustar discretamente, efectuándose la lectura hasta el último milímetro completo. No se deben realizar ajustes o modificaciones por la mayor o menor cantidad de pelo de cada niño (Sociedad Argentina de Pediatría, 2013).

### ➤ **Figura 9:**

Medición del perímetro cefálico (PC).



*Nota: Utilizar como reparos anatómicos: Glabella y prominencia occipital.*

## **MOMENTO IDEAL PARA LA MEDICIÓN**

La SAP sugiere la medición del perímetro cefálico en un recién nacido a las 48 horas de vida (Sociedad Argentina de Pediatría, 2013). La OMS y el CDC recomiendan que la medición del perímetro cefálico en un recién nacido se realice con al menos 24 horas de vida, cuando se ha corregido ya el efecto del modelaje y con el bebé tranquilo. Cuando el bebé llora puede aumentar el perímetro cefálico hasta 2 cm debido a la extensibilidad del cráneo a esta edad (CDC, 2016b).

## **TABLAS Y GRÁFICOS DE PC**

Entre los años 1997 y 2003 la OMS llevó a cabo el Estudio Multicéntrico sobre los Patrones de Crecimiento (MGRS, por sus siglas en inglés), a fin de generar nuevas curvas para evaluar el crecimiento y el desarrollo de los niños en todo el mundo. Se recogieron datos primarios sobre crecimiento e información conexa de un gran número de lactantes y niños hasta los 5 años, sanos, alimentados con leche materna, con antecedentes étnicos y entornos culturales muy diversos (Brasil, Ghana, India, Noruega, Omán y EEUU). De ese estudio surgió el primer conjunto de patrones de crecimiento infantil de la OMS, gráficos y tablas que fueron aceptados y usados internacionalmente (WHO Multicentre Growth Reference Study Group, 2006).

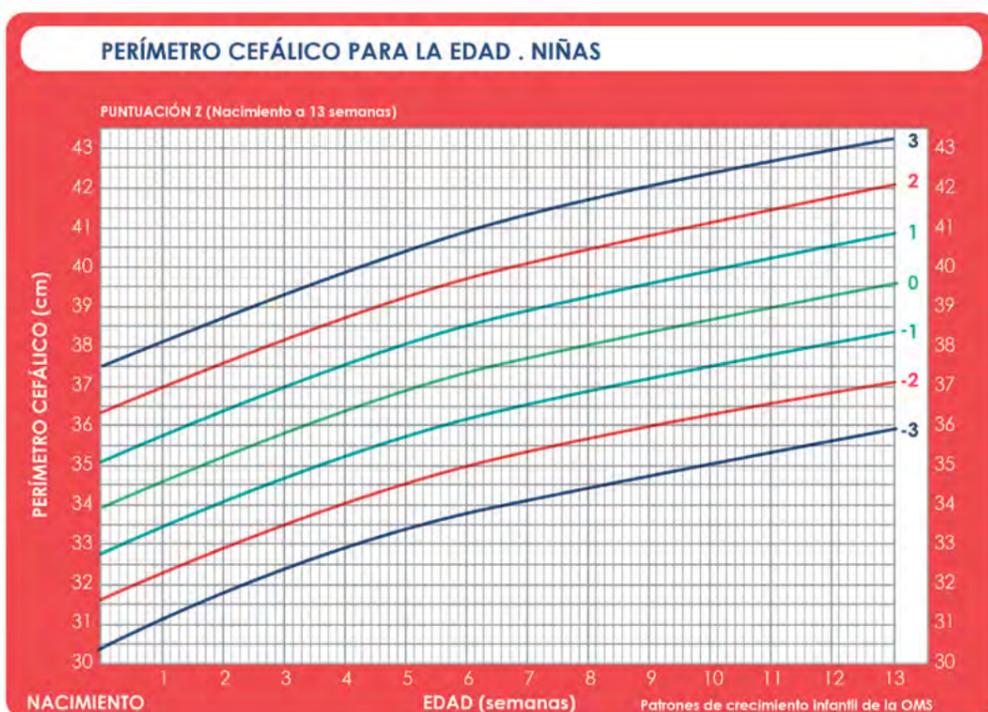
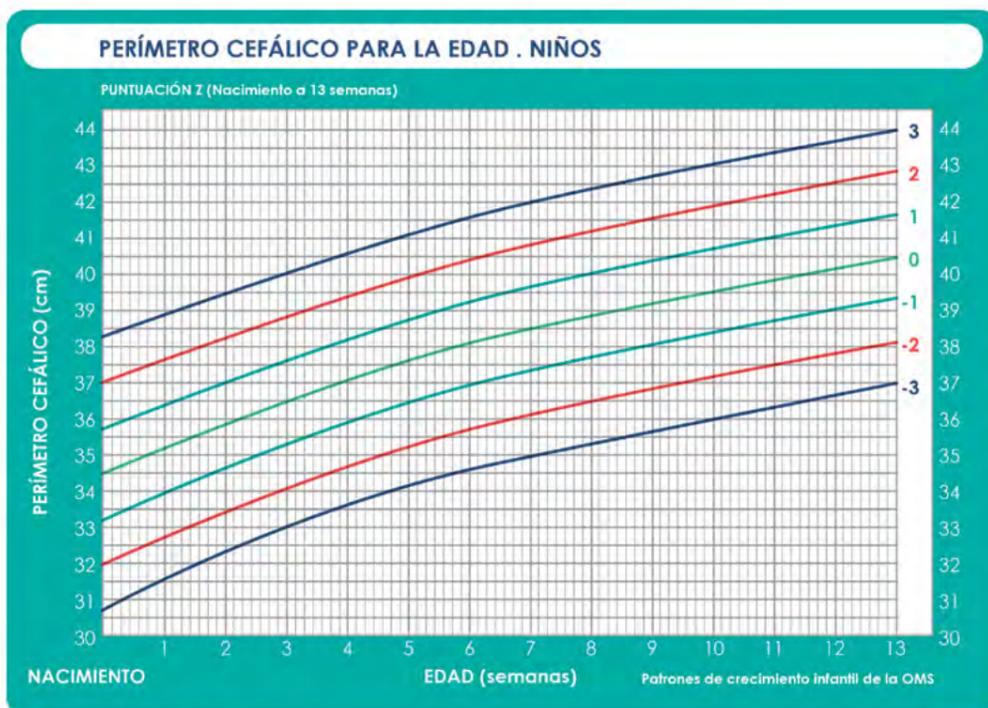
Con el fin de complementar las tablas de la OMS, en 2008, el Consorcio del Crecimiento Fetal y Neonatal Internacional para el Siglo XXI (INTERGROWTH-21st, por sus siglas en inglés) llevó a cabo un proyecto multicéntrico en ocho países para desarrollar patrones similares a los de la OMS para fetos, recién nacidos/as pretérmino y crecimiento posnatal de recién nacidos/as pretérmino (Villar et al., 2014).

La OMS sugiere emplear los patrones de crecimiento infantil de la OMS (WHO Multicentre Growth Reference Study Group, 2006) para los recién nacidos a término y los patrones de crecimiento del proyecto INTERGROWTH-21st (Villar et al., 2014) para los neonatos prematuros o los recién nacidos en los cuales la edad gestacional no se puede precisar (OMS, 2016f).



➤ **Figura 10:**

PC para la edad niños y niñas de 0 a 13 semanas de vida. Puntaje Z (WHO Multicentre Growth Reference Study Group, 2006).



➤ **Cuadro 4:**

Tablas con valores de punto de corte del PC (percentilo 3; -2DS; -3DS) según edad gestacional y sexo del proyecto INTERGROWTH-21st (Villar et al., 2014).

Edad gestacional	P3	-2DS	-3DS
24	19,41	19,22	17,66
25	20,29	20,11	18,55
26	21,18	21,00	19,44
27	22,07	21,88	20,32
28	22,96	22,77	21,21
29	23,85	23,66	22,10
30	24,73	24,55	22,99
31	25,62	25,43	23,87
32	26,51	26,32	24,76
33	28,24	28,07	26,46
34	28,93	28,76	27,21
35	29,56	29,39	27,89
36	30,15	29,99	28,53
37	30,69	30,54	29,12
38	31,21	31,05	29,67
39	31,69	31,54	30,19
40	32,15	32,00	30,68
41	32,58	32,44	31,14
42	32,99	32,85	31,58

INTERGROWTH 21ST VARONES

Edad gestacional	Mujeres P3	-3DS	-2DS
24	19,16	17,41	18,97
25	20,04	18,30	19,86
26	20,93	19,19	20,75
27	21,82	20,07	21,63
28	22,71	20,96	22,52
29	23,59	21,85	23,41
30	24,48	22,74	24,30
31	25,37	23,62	25,18
32	26,26	24,51	26,07
33	27,92	26,15	27,75
34	28,64	26,93	28,47
35	29,28	27,63	29,12
36	29,87	28,27	29,71
37	30,40	28,85	30,24
38	30,88	29,37	30,73
39	31,32	29,85	31,17
40	31,72	30,29	31,57
41	32,08	30,68	31,94
42	32,41	31,04	32,28

INTERGROWTH 21ST MUJERES



Algunos síndromes presentan un PC más pequeño que los de la población general, por lo que se recomienda, en esos casos, percentilar con tablas propias confeccionadas a partir de estudios realizados en dicho grupo de pacientes.

Dentro de ellos, el Síndrome de Down es una de las entidades más prevalentes con esta característica. Sobre la base de esta última consideración, facilitamos en la presente publicación la tabla de percentilos de PC para afectados con Síndrome de Down (Boghossian et al., 2012).

**► Cuadro 5:**

Tabla con valores del percentilo 3 del PC al nacimiento según edad gestacional y sexo en pacientes afectados con Síndrome de Down (adaptación de Boghossian et al., 2012).

Edad gestacional (semanas)	Varones	Mujeres
24	19,1	16,0
25	20,0	16,8
26	20,5	17,5
27	21,0	19,5
28	22,0	20,5
29	22,7	21,5
30	23,2	22,3
31	24,8	23,2
32	25,5	24,8
33	26,2	26,0
34	27,0	26,8
35	27,5	27,8
36	28,5	28,5
37	29,5	29,0
38	30,0	29,8
39	30,5	30,2
40	31,0	30,5
41	31,2	31,0

**◆ ANOMALÍAS CEREBRALES ESTRUCTURALES ASOCIADAS AL ZIKV**

El ZIKV es un virus neurotrópico que afecta particularmente a las células progenitoras neuronales, aunque también las puede dañar en todos sus estadios madurativos. La encefalitis viral puede generar una disrupción de la embriogénesis cerebral dando como resultado microcefalia y otras anomalías cerebrales (Costello et al., 2016).

Las calcificaciones y la ventriculomegalia se pueden detectar intraútero con ecografía desde las 19 semanas de gestación. La RNM fetal puede proveer información adicional sobre alteraciones de la corteza y el compromiso de la fosa posterior (Poretti y Huisman, 2016).

**CALCIFICACIONES**

Las calcificaciones cerebrales asociadas al ZIKV se presentan en la gran mayoría de los pacientes y se localizan habitualmente **en la unión córtico-subcortical** e involucran generalmente a los lóbulos frontal y parietal. En la mitad de los pacientes, las calcificaciones se pueden observar en los ganglios de la base y/o en el tálamo, mientras que su localización en la sustancia blanca periventricular es menos frecuente. Las calcificaciones dentro del cerebelo, tronco cerebral y médula espinal se han observado solo en muy pocos pacientes (de Fatima Vasco Aragao et al., 2016; Poretti y Huisman, 2016; Vouga y Baud, 2016).

Las calcificaciones son típicamente puntiformes, pero en algunos pacientes pueden presentarse de manera lineal o en banda (en especial en la unión córtico-medular) o agrupadas (sobre todo dentro de los ganglios de la base y el tálamo) (Poretti y Huisman, 2016).

Las calcificaciones intracraneales pueden ser detectadas en la ecografía prenatal, generalmente en el tercer trimestre de la gestación (Oliveira Melo et al., 2016).

**VENTRICULOMEGALIA**

La ventriculomegalia es un hallazgo común en estos pacientes. Suele ser moderada o severa. Puede involucrar todo el sistema ventricular o solo los ventrículos laterales con agrandamiento predominante de los trígonos y astas posteriores. Su



causa es generalmente secundaria al adelgazamiento de la corteza y a la pérdida de volumen de la sustancia blanca. En muchos pacientes se observa un agrandamiento de los espacios subaracnoideos (Poretti y Huisman, 2016). Se puede dar de forma unilateral (Atif et al., 2016).

### TRASTORNOS DE LA MIGRACIÓN NEURONAL: LISENCEFALIA, PAQUIGIRIA, AGIRIA

En los casos con infección congénita con ZIKV, las tomografías (TC) cerebrales muestran frecuentemente malformaciones del desarrollo cortical (paquigiria o agiria), generalmente estas anomalías son severas y se visualizan mejor en la RNM. En los recién nacidos a los que se les hizo RNM, la principal malformación cortical incluía un adelgazamiento cortical simple (lisencefalia) predominantemente localizado en el lóbulo frontal (de Fatima Vasco Aragao et al., 2016; Poretti y Huisman, 2016).

### OTRAS ALTERACIONES PARENQUIMATOSAS

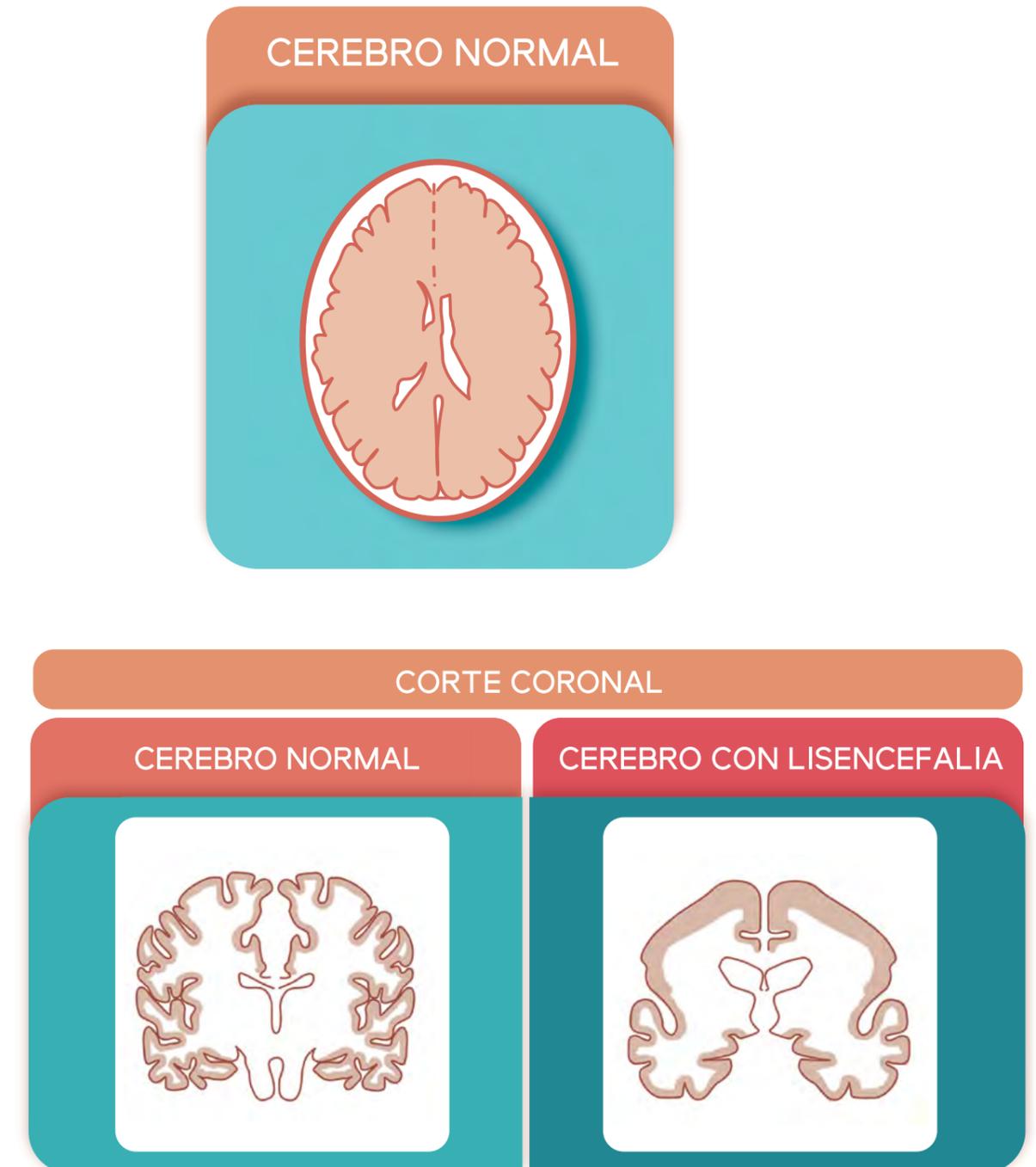
En muchos pacientes se puede apreciar una disminución general del volumen encefálico (de Fatima Vasco Aragao et al., 2016). Se observa una hipodensidad de la sustancia blanca como áreas de desmielinización o retraso de la mielinización con adelgazamiento del cuerpo caloso secundario (Dupont-Rouzeyrol et al., 2016). Se puede encontrar frecuentemente disgenesia e hipoplasia del cuerpo caloso (Atif et al., 2016; de Fatima Vasco Aragao et al., 2016; Oliveira Melo et al., 2016).

El compromiso de la fosa posterior se manifiesta con hipoplasia unilateral o global del cerebelo, hipoplasia del tronco encefálico y megacisternamagna (de Fatima Vasco Aragao et al., 2016; Poretti y Huisman, 2016).

También se ha notificado agrandamiento del plexo coroideo y tabicamiento intraventricular así como asimetría de ambos hemisferios cerebrales (Atif et al., 2016).

➤ **Figura 11:**

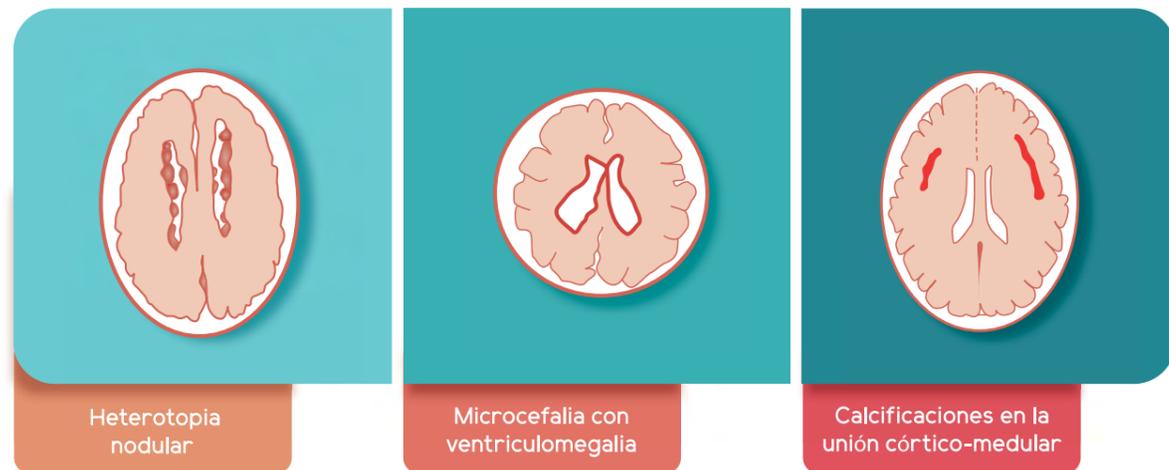
**Esquemas:** Anomalías cerebrales estructurales asociadas al ZIKV.





## Figura 11:

**Esquemas:** Anomalías cerebrales estructurales asociadas al ZIKV (continuación).



### ANOMALÍAS FUNCIONALES ASOCIADAS AL ZIKV

#### ALTERACIONES NEUROLÓGICAS ASOCIADAS AL ZIKV

Se ha visto en numerosos casos espasticidad, convulsiones, irritabilidad, alteración del tronco encefálico frecuentemente asociado a disfagia (Costello et al., 2016).

Una mención especial es la presencia de artrogriposis (contracturas-rigideces articulares permanentes congénitas). En un estudio de casos se vio que la infección congénita por el ZIKV puede conducir a artrogriposis. En 6 de 7 casos esta alteración se presentó en los cuatro miembros, mientras que solo en un caso afectó exclusivamente a los miembros inferiores. Las radiografías mostraron luxación de cadera en todos los casos y subluxación de rodillas en la mitad de los pacientes. Estas manifestaciones articulares se originan secundariamente a la lesión de la motoneurona central y periférica (van der Linden et al., 2016).

#### ALTERACIONES OFTALMOLÓGICAS ASOCIADAS AL ZIKV

Los pacientes con infección congénita por ZIKV suelen presentar anomalías importantes de la mácula (moteado grueso hiperpigmentado y/o atrofia coriorretiniana) y del nervio óptico (hipoplasia con el signo del doble anillo, palidez

y/o aumento de la relación copa-disco) con segmento anterior normal (Ventura et al., 2016a; Ventura et al., 2016b). Otros hallazgos oculares fueron: pérdida de reflejo oval, subluxación del cristalino, cataratas y coloboma del iris (Karwowski et al., 2016; Petersen LR et al., 2016).

#### ALTERACIONES AUDITIVAS ASOCIADAS AL ZIKV

Se ha descrito la pérdida de audición (hipoacusia neurosensorial) en bebés con confirmación diagnóstica de infección congénita por ZIKV. La severidad y lateralidad fueron variables. La hipoacusia en estos pacientes se asoció más frecuentemente a enfermedad materna sintomática (rash y fiebre) durante el primer trimestre de gestación y a microcefalia severa. Aún faltan estudios para certificar si el daño se produce a nivel coclear o a nivel central (Leal et al., 2016a; Leal et al., 2016b; Miranda-Filho et al., 2016).

## ¿CUÁLES SON LAS PRINCIPALES PAUTAS DE CUIDADO Y SEGUIMIENTO QUE REQUIEREN LOS/LAS NIÑOS/AS AFECTADOS/AS?

### CONTEXTO 1:

#### NIÑOS/AS CON MICROCEFALIA CONGÉNITA

La OMS otorga recomendaciones para el seguimiento de los lactantes nacidos con microcefalia. Según el grado de microcefalia se describen pautas para aplicar en la evaluación clínica y, posteriormente, en el seguimiento durante la primera infancia (OMS, 2016f).

#### LACTANTE CON PC ENTRE -2DS Y -3DS:

- En estos niños, la evaluación clínica debe incluir: la medición de la velocidad de crecimiento cefálico; la anamnesis de la historia familiar (ej.: búsqueda de otros afectados y/o antecedentes de consanguinidad); los antecedentes



del embarazo de la madre (interrogatorio dirigido a síntomas de infección por ZIKV, especialmente fiebre, rash y conjuntivitis); la evaluación neurológica completa, que incluye evaluación oftalmológica y auditiva; la evaluación del neurodesarrollo (examinar si hay discapacidad neurológica asociada). Una gran proporción de estos/as niños/as tendrá un desarrollo neurocognitivo normal. Una historia clínica exhaustiva y un examen físico completo, que contemple exámenes neurológicos, ayudan a discriminar si se trata de alguna causa ambiental diferente a ZIKV o si existe una causa genética que justifique la microcefalia.

- ◆ En los/as recién nacidos/as de este grupo que vivan en áreas con circulación activa del ZIKV es de suma importancia realizar una evaluación auditiva lo más pronto posible, idealmente antes del alta hospitalaria. Las pruebas recomendadas son los Potenciales evocados auditivos o las Otoemisiones acústicas. En los lugares en los que estas no estén disponibles se deben realizar pruebas conductuales.
- ◆ En los niños de este grupo en los que se sospeche infección por ZIKV materna durante el embarazo o en los que presenten algún síntoma neurológico se deberá realizar estudio de neuroimagen. El estudio de elección es la RNM o en su defecto TAC, de no ser posible ninguna de ellas, la ecografía cerebral también puede ser considerada (siempre y cuando presente fontanela suficientemente grande).
- ◆ Se deberá evaluar, además, la existencia de otras infecciones congénitas como toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, sífilis y herpes simple (TORCH) a menos que se hayan descartado durante el embarazo.

#### LACTANTE CON PC MENOR A -3DS:

- ◆ Se recomienda realizar las mismas evaluaciones clínicas que en el grupo anterior.
- ◆ En este grupo se debe realizar neuroimagen siempre que no haya una fuerte sospecha de alguna causa ambiental diferente a ZIKV o causa genética que justifique la microcefalia. El estudio de elección es la RNM o en su defecto TAC, de no ser posible ninguna de ellas, la ecografía cerebral también puede ser considerada (siempre y cuando presente fontanela suficientemente grande).
- ◆ Siempre se debe realizar una evaluación auditiva lo más pronto posible, idealmente antes del alta hospitalaria. Las pruebas recomendadas son los Potenciales evocados auditivos o las Otoemisiones acústicas. En los lugares en los que no haya disponibilidad de dichas pruebas se deben realizar pruebas conductuales.

- ◆ En estos pacientes se deberá pedir serología para TORCH a menos que estas infecciones se hayan descartado durante el embarazo.

Es importante, por otro lado, identificar si el/la niño/a presenta microcefalia aislada o asociada. Para ello es necesario, en todos los casos, completar la evaluación clínica con la búsqueda de malformaciones en otros órganos internos (corazón, riñones, hígado, etc.) y con la evaluación de los especialistas neurólogo y genetista.

#### ◆ CONTEXTO 2:

##### NIÑOS/AS CON INFECCIÓN POR ZIKV CONFIRMADA/POSIBLE

Los datos clínicos de los pacientes estudiados en Brasil muestran que los/as niños/as con infección congénita por ZIKV tienen un riesgo alto de desarrollar retraso en el desarrollo, convulsiones, compromiso visual y auditivo, espasticidad, alteraciones de la deglución, artrogriposis y displasia de cadera. Debido a los limitados casos que tuvieron seguimiento hasta el momento, aún no se conoce por completo el curso de este nuevo síndrome. Las recomendaciones para el seguimiento de estos pacientes son las siguientes (OMS, 2016f):

- Se deberán realizar controles a los 1, 3, 6, 9, 12 y 24 meses de vida, además de los controles extra si tuvieran alguna complicación, y luego de los 24 meses los controles dependerán de sus necesidades.
- En cada control se deberá medir el PC.
- Se deberá realizar una evaluación completa del neurodesarrollo, así como una evaluación neurológica teniendo en cuenta el riesgo de convulsiones, contracturas corporales y problemas en la deglución.
- Se deberá realizar estudio de la audición, en lo posible antes del mes de vida (otoemisiones acústicas/potenciales evocados auditivos).
- Se deberá realizar una evaluación oftalmológica exhaustiva.
- Se debe evaluar la salud y el bienestar de todo el grupo familiar y de los cuidadores. Deberán ser acompañados psicosocialmente y recibir orientación para padres.
- Los pacientes en los que se sospeche o se confirme infección materna por ZIKV durante el embarazo que no presenten microcefalia ni desproporción



craneofacial deberán ser estudiados de igual manera en cuanto a la adecuada velocidad de crecimiento de la cabeza, neurodesarrollo, evaluación neurológica, examen auditivo y visual y deberán ser controlados, al menos, a los 3, 9 y 24 meses.

- A los/as niños/as con síndrome congénito por ZIKV se les deberá brindar terapia acorde a las dificultades halladas. Se debe realizar una intervención temprana y multidisciplinaria para estimular el neurodesarrollo, prevenir contracturas articulares y manejar de manera anticipada las posibles complicaciones.
- Las familias de los/as recién nacidos/as con síndrome congénito por ZIKV deberán ser informadas sobre el diagnóstico y ser asesoradas en el manejo y pronóstico.
- Las familias de niños/as recién nacidos/as con infección congénita por ZIKV deben recibir apoyo psicosocial.

### ◆ CONTEXTO 3:

#### NIÑOS/AS CON MICROCEFALIA Y/O ANOMALÍA NEUROLÓGICA NO ASOCIADA A INFECCIÓN POR ZIKV

- Realizar anamnesis completa incluyendo antecedentes durante el embarazo de posibles infecciones y agentes teratógenos, así como confeccionar un árbol familiar interrogando sobre otros casos similares en la familia. Preguntar por consanguinidad.
- Identificar si el/la niño/a presenta microcefalia aislada o asociada. Para ello es necesario, en todos los casos, completar la evaluación clínica con la búsqueda de malformaciones en otros órganos internos (corazón, riñones, hígado, etc.) y con la evaluación de los especialistas neurólogo y genetista.
- En estos pacientes se deberá pedir serología para TORCH a menos que estas infecciones ya hayan sido descartadas durante el embarazo.
- Se les deberá realizar una evaluación neurológica y del neurodesarrollo y brindar terapia acorde a las dificultades halladas. La recomendación es que el paciente sea evaluado por neurólogo infantil.
- Se debe realizar una intervención temprana y multidisciplinaria para estimular el neurodesarrollo.

- Se deberá realizar estudio de la audición, en lo posible antes del mes de vida (otoemisiones acústicas/potenciales evocados auditivos).
- Se deberá realizar una evaluación oftalmológica exhaustiva.

### ➤ Cuadro 6:

Resumen de las recomendaciones de la OMS para la detección, evaluación y manejo de recién nacidos/as y niños/as en áreas con transmisión activa del ZIKV (OMS, 2016f).

#	RECOMENDACIONES
1	Se debe medir dentro de las 24 horas de vida el PC de todos/as los/as recién nacidos/as: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. para RN de término usar los gráficos de puntaje Z de la OMS;</li> <li>b. para RN pretérmino usar las tablas de INTERGROWTH-21.</li> </ul>
2	Se debe interrogar a todas las madres sobre síntomas sugestivos de ZIKV durante el embarazo, sobre serología para ZIKV durante el embarazo y sobre el trimestre en el cual esto sucedió.
3	Los/as recién nacidos/as deben ser evaluados si presentan la cabeza proporcionalmente más pequeña que la cara (desproporción craneofacial).
4	En recién nacidos/as con microcefalia y en aquellos que presentan desproporción craneofacial se debe evaluar de manera exhaustiva en cuanto a historia clínica, examen físico y examen neurológico, incluyendo evaluación de la audición y de la visión.
5	En recién nacidos/as con PC entre -2 SD y -3 SD o con desproporción craneofacial (y en los/as cuales no hay una causa genética o ambiental atribuible) solo se pedirá neuroimagen si: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. se sospecha de infección por ZIKV en la madre durante el embarazo;</li> <li>b. presentan algún signo o síntoma neurológico.</li> </ul>
6	En recién nacidos/as con PC menor a -3 SD se debe realizar neuroimagen si no hay una causa segura genética o ambiental que justifique la microcefalia.
7	Cuándo realizar TAC y cuándo RNM: <ul style="list-style-type: none"> <li>- La RNM es recomendable para identificar hallazgos sugestivos de síndrome congénito por ZIKV y también puede proporcionar más detalles y diagnosticar otras condiciones (es el estudio de elección).</li> <li>- La TAC es recomendable para identificar hallazgos sugestivos de síndrome congénito por ZIKV.</li> <li>- Si no están disponibles la TAC ni la RNM se puede realizar ecografía cerebral transfontanelar siempre y cuando la fontanela sea lo suficientemente grande.</li> </ul>



- 8 Se deberán realizar serologías para TORCH (a menos que se excluya por serología materna durante el embarazo) a:
  - a. los/as recién nacidos/as con microcefalia congénita, o
  - b. cuando la cabeza sea pequeña en relación con la cara, y
  - c. cuando se sospeche de infección por ZIKV en la madre durante el embarazo, o
  - d. presente cualquier síntoma o signo neurológico.
- 9 El papel de las pruebas serológicas y virológicas para el ZIKV en los/as recién nacidos/as debe evaluarse sobre la base de nuevos datos sobre la sensibilidad y la especificidad y la comprensión de la reactividad cruzada.
- 10 Las familias de los/as recién nacidos/as con síndrome congénito por ZIKV deben ser informadas sobre el diagnóstico y asesoradas sobre el manejo y pronóstico.
- 11 Se deberá brindar apoyo psicosocial y asesoramiento a las familias de los/as recién nacidos/as con síndrome congénito por ZIKV.
- 12 A los/as recién nacidos/as con síndrome congénito por ZIKV se les debe realizar una evaluación exhaustiva del neurodesarrollo y se les debe brindar terapias de apoyo según sus necesidades.
- 13 Se debe adoptar un enfoque multidisciplinario para proporcionar intervenciones tempranas y así promover el desarrollo neurológico, prevenir contracturas y anticiparse a las complicaciones tempranas.
- 14 Se deben realizar controles médicos a los/as recién nacidos/as con síndrome congénito por ZIKV para su seguimiento a las edades de 1 mes, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses, 18 meses y 24 meses de vida. Si presentan alguna otra complicación, se les debe brindar un seguimiento adicional. Luego de los 24 meses de vida el seguimiento dependerá de sus necesidades.
- 15 En cada control se medirá el PC con el fin de controlar el crecimiento posnatal de la cabeza.
- 16 Las evaluaciones del desarrollo y neurológicas deben llevarse a cabo con la plena participación de los cuidadores para identificar retrasos en el desarrollo y otras anomalías neurológicas como la epilepsia y los trastornos del movimiento, la postura y la deglución.
- 17 La audición debe ser examinada en el primer mes de vida y tan pronto como sea posible, preferentemente antes del alta hospitalaria.
- 18 Se debe realizar evaluación oftalmológica exhaustiva.
- 19 Se debe evaluar la salud y el bienestar de las familias y de los cuidadores, incluido su bienestar psicológico.
- 20 Los/as recién nacidos/as de madres con sospecha probable o confirmada de infección por ZIKV durante el embarazo, incluso sin microcefalia o desproporción craneofacial, deben ser objeto de seguimiento para detectar, controlar e investigar signos de retraso del neurodesarrollo, incluyendo dificultades en la alimentación, la audición o problemas de visión y de crecimiento lento de la cabeza. Los controles clínicos deberán hacerse a los 3 meses, 9 meses y 24 meses de vida como mínimo.
- 21 Las familias y los cuidadores deben recibir apoyo psicosocial y orientación para padres.



## CONCLUSIONES

La microcefalia congénita y las anomalías cerebrales asociadas son entidades que se pueden presentar de manera aislada o formando parte de un cuadro más complejo que involucre otras malformaciones. Su detección al momento del nacimiento permite disminuir las secuelas a través de terapias oportunas.

La epidemia de microcefalia que comenzó en Brasil en el año 2015 fue declarada por la OMS como una emergencia de salud pública de carácter internacional. Su rápida expansión en una población susceptible se debe a la eficacia de su vector, el mosquito *Aedes aegypti*, así como a las dificultades presentadas para el diagnóstico de la infección por el ZIKV por la reactividad cruzada con los anticuerpos contra otros *Flavivirus* y por el hecho de que el dengue es una enfermedad endémica en los países de la región desde hace años (Brasil et al., 2016).

Debido a su gravedad, en muchos casos, es de suma importancia que todos los efectores de salud estén informados para detectar y tratar adecuadamente a estos niños así como que promuevan la notificación de los casos para, de esa forma, contribuir al aprendizaje continuo de la comunidad científica que revisará y actualizará la información para la detección, el diagnóstico y el seguimiento de estos/as niños/as.

A pesar de las características comunes o distintivas con otras infecciones congénitas es pertinente que se detecten y notifiquen todos los pacientes con microcefalia y/o anomalías cerebrales con el fin de aumentar la sensibilidad para la detección del síndrome congénito por ZIKV, conducir al diagnóstico diferencial de dichas patologías por otras causas y procurar el seguimiento de los pacientes.

Si bien la aparición de este síndrome congénito y su rápida propagación es reciente, ya se cuenta con vasta casuística y estudios de las diversas disciplinas como para difundir los conocimientos evidenciados y así promover la prevención, la detección y el seguimiento de los/as recién nacidos/as afectados/as por esta infección congénita. Es el ánimo de este documento ser de utilidad para dichos fines.

Dado el avance continuo e incesante en el conocimiento, en el futuro estas pautas de detección y seguimiento deberán revisarse y actualizarse.



## ➤ ANEXO: VIGILANCIA DE MICROCEFALIA EN RENAC

### ◆ ¿QUÉ CASOS DENUNCIAR?

Se deberán denunciar todos/as los/as recién nacidos/as vivos/as o fetos muertos que pesen 500 g o más, mayores de 27 semanas de edad gestacional con PC por debajo de percentilo 3 para edad y sexo que hayan nacido en la maternidad o sean derivados de otra maternidad (figura 10 y cuadro 4).

También se deberán incluir aquellos/as recién nacidos/as vivos/as o fetos muertos que pesen 500 g o más mayores de 27 semanas de edad gestacional con o sin microcefalia que presenten malformaciones del SNC como atrofia cerebral, hipoplasia o agenesia del cuerpo calloso, calcificaciones cerebrales, ventriculomegalia, anomalías de la fosa posterior y lisencefalia.

Si en la institución de origen se realizó diagnóstico de alguna infección congénita (TORCH) también deberá notificarse.

### ◆ ¿CÓMO TOMAR LAS MUESTRAS?

#### LAS MUESTRAS DE SUERO DEL RECIÉN NACIDO Y DE LA MADRE

- Extraer como mínimo **3 ml** de sangre **del/de la recién nacido/a** con microcefalia y/u otras anomalías congénitas cerebrales. Colocar la muestra en un tubo seco (Vacutainer) sin aditivos y en forma estéril. Separar el suero manteniendo condiciones de esterilidad, utilizando una pipeta estéril plástica. Colocar dos alícuotas de suero en dos crioviales diferentes (tubos pequeños transparentes).
- Extraer **5 ml** de sangre **de la madre** del/de la recién nacido/a en condiciones de esterilidad. Colocar la muestra en un tubo seco (tubo grande tapa naranja) sin aditivos y en forma estéril. Separar el suero manteniendo condiciones de esterilidad, utilizando una pipeta estéril plástica. Colocar dos alícuotas de suero en dos crioviales diferentes (tubos pequeños transparentes).

#### LAS MUESTRAS DE ORINA DEL RECIÉN NACIDO Y DE LA MADRE

Recolectar orina del/de la recién nacido/a con microcefalia y/u otras anomalías congénitas cerebrales y de su madre en frasco estéril. Obtener 5 ml de orina del bebé mediante bolsa colectora o al acecho. La muestra de la madre se toma por micción espontánea. Se le debe indicar descartar la primera porción de orina y recoger el volumen restante (5-15ml). En ambos casos conservar en frasco de urocultivo estéril en heladera hasta el envío.

#### OTRAS MUESTRAS COMPLEMENTARIAS (EN EL CASO DE QUE HAYA OPORTUNIDAD)

Recolectar tejidos y/o placenta si se trata de feto muerto con microcefalia. Colocar fragmentos pequeños de placenta y/o tejidos (1 cm<sup>3</sup> de cerebro, hígado, corazón, pulmón, riñón y/o bazo) en tubos secos estériles separados, sin aditivos (tapa azul). Cuanta más diversidad de tejidos se remita, mayores posibilidades de recuperar el virus habrá. **NO COLOCARLOS EN FORMOL PARA ESTUDIOS VIROLÓGICOS.** Mantener las muestras en freezer de -20°C o a la menor temperatura disponible. Se debe anexar una muestra de suero de la madre obtenida según las indicaciones dadas en "muestras de suero".

### ◆ ¿CÓMO ENVIAR LAS MUESTRAS?

#### EN TODOS LOS CASOS HAY QUE:

- ◆ Rotular cada muestra con: apellido y nombres, tipo de muestra y fecha de obtención.
- ◆ Colocar las muestras en envase de seguridad biológica o armar un triple envase casero. Evitar ciclos de congelado-descongelado. Enviar las muestras inmediatamente después de obtenidas, refrigeradas a 4° C (heladera). En caso de que el envío deba ser demorado, conservarlas a -20° C y enviarlas refrigeradas.



- ◆ Acompañar el envío de las muestras con un resumen de historia clínica de la madre que incluya antecedentes del embarazo y del/de la recién nacido/a.
- ◆ Aclarar en la caja de envío “ESTUDIO DE MICROCEFALIA Y ZIKA”.
- ◆ Al sospechar etiología por ZIKV y tomar una muestra, el laboratorio deber realizar la carga del caso en SIVILA a fin de que se realicen las investigaciones epidemiológicas y acciones de control vectorial que correspondan.
- ◆ Todas las muestras se envían al Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas (INEVH) “Dr. Julio I. Maiztegui”, Monteagudo 2510(2700) Pergamino, Pcia. de Buenos Aires - Tel: (02477)433044 / 429712 al 14 / 425700 / 423587 (interno 212-217) - Fax: (02477)433045 - Tel-Fax directo al Servicio de epidemiología: (02477) 424494.
- ◆ Para el envío:
  - ◆ Se puede recurrir al sistema de correo con cadena de frío que se use habitualmente en su institución.
  - ◆ En caso contrario, puede contactar al Instituto Maiztegui para coordinar el retiro de las muestras mandando un mail a [arbovirus.inevh@gmail.com](mailto:arbovirus.inevh@gmail.com) con la siguiente información:

**Centro de Retiro:** (nombre de su institución) \_\_\_\_\_

**Domicilio:** \_\_\_\_\_ **Ciudad:** \_\_\_\_\_ **Código postal:** \_\_\_\_\_

**Teléfono de contacto:** \_\_\_\_\_

**Persona que realiza el pedido:** \_\_\_\_\_

**Persona de contacto y sector de donde se retirará la muestra:** \_\_\_\_\_

**Fecha de retiro de la muestra:** \_\_\_\_\_ **Horario:** \_\_\_\_\_

**Laboratorio final de la muestra:** INEVH \_\_\_\_\_

- ◆ Se enviarán los resultados a los hospitales de origen entre los 20 y 30 días desde el arribo de las muestras a los laboratorios. Los resultados del laboratorio de diagnóstico de ZIKV serán cargados en SIVILA constituyéndose en la vía oficial de entrega de resultados.

## REFERENCIAS

- Abuelo D. Microcephaly syndromes. *Semin Pediatr Neurol*. 2007 Sep; 14(3):118-27.
- Alcantara D, O’Driscoll M. Congenital Microcephaly. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2014 Jun; 166C(2):124-39.
- Arsuaga M, García Bujalance S et al. Probable sexual transmission of Zika virus from a vasectomised man. *Lancet Infect Dis*. 2016 Oct 16; 1107.
- Ashwal S, Michelson D et al. Practice parameter: Evaluation of the child with microcephaly (an evidence-based review): report of the Quality Standards Su committee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2009 Sep 15; 73(11):887-97.
- Atif M, Azeem M et al. Zika virus disease: a current review of the literature. *Infection*. 2016 Aug 10.
- Basarab M, Bowman C et al. Zika virus. Clinical Review. *BMJ* 2016; 352:i1049.
- Bastos CM, D’Avila OP et al. Microcephaly and Zika Virus: clinical features and associations. *Rev Bras Med Fam Comunidade*. 2016; 11(38):1-10.
- Besnard M, Lastere S et al. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill*. 2014 Apr 3; 19(13).
- Boghossian NS, Horbar JD et al. Anthropometric charts for infants with trisomies 21, 18, or 13 born between 22 weeks gestation and term: the VON charts. *Am J Med Genet A*. 2012 Feb; 158A(2):322-32.
- Brasil P, Pereira JP Jr et al. Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro. *N Engl J Med* 2016; 375:2321-2334.
- Brito C. Zika virus: a new chapter in the history of medicine. *Acta Med Port* 2015; 28: 679-80.
- Buhimschi CS, Weiner CP. Medications in pregnancy and lactation: part 1. Teratology. *Obstet Gynecol* 2009 Jan; 113(1):166-88.
- Calvet GA, Santos FB, Sequeira PC. Zika virus infection: epidemiology, clinical manifestations and diagnosis. *Curr Opin Infect Dis* 2016 Oct; 29(5):459-66.
- Cardoso CW, Paploski IAD et al. Outbreak of acute exanthematous illness associated with Zika, Chikungunya, and Dengue viruses, Salvador, Brazil [letter]. *Emerg Infect Dis* 2015; 21: 2274-76.



Cauchemez S, Besnard M et al. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia, 2013-15: a retrospective study. *Lancet*. 2016 May 21; 387(10033):2125-32.

CDC Concludes Zika Causes Microcephaly and Other Birth Defects. CDC Media Statement, 13 de abril 2016. Online en: <http://www.cdc.gov/media/releases/2016/s0413-zika-microcephaly.html> (acceso el 8 de septiembre de 2016).

CDC. Cragan JD. Surveillance for Microcephaly. Birth Defects Branch, NCBDDD, CDC. February 18, 2016. Online en: <https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/documents/surveillance-microcephaly-webinar.pdf> (acceso el 9 de octubre de 2016).

Check Hayden E. Zika highlights role of controversial fetal-tissue research. *Nature* 2016 Apr 7; 532(7597):16.

Chen HL, Tang RB. Why Zika virus infection has become a public health concern? *J Chin Med Assoc* 2016 Apr; 79(4):174-8.

Costello A, Dua T et al. Defining the syndrome associated with congenital Zika virus infection. *Bull World Health Organ* 2016; 94:406-406A.

Cox J, Jackson AP et al. What primary microcephaly can tell us about brain growth. *Trends Mol Med* 2006 Aug; 12(8):358-66. Epub 2006 Jul 10.

Cugola FR, Fernandes IR et al. The Brazilian Zika virus strain causes birth defects in experimental models. *Nature* 2016 May 11; 534(7606):267-71.

de Araújo TVB, Rodrigues LC et al. Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil, January to May, 2016: preliminary report of a case-control study. *Lancet Infect Dis* 2016 Dec; 16(12):1356-1363.

de Fatima Vasco Aragao M, van der Linden V et al. Clinical features and neuroimaging (CT and MRI) findings in presumed Zika virus related congenital infection and microcephaly: retrospective case series study. *BMJ* 2016 Apr 13; 353:i1901.

de Oliveira JCA, Martins WP. Achados ultrassonográficos em infecções fetais Ultrasound findings in fetal infections. *EURP* 2009; 1(4): 226-234.

Dick GW, Kitchen SF, Haddock AJ. Zika virus isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1952; 46:509-20.

Duffy MR, Chen TH et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med* 2009; 360:2536e43.

Dupont-Rouzeyrol M, Biron A et al. Infectious Zika viral particles in breastmilk. *Lancet* 2016 Mar 12; 387(10023):1051.

Eickmann SH, Carvalho MD et al. Zika virus congenital syndrome. *Cad. Saude Publica* 2016 Jul 21; 32 (7).

Faria NR, Azevedo RdSd S et al. Zika virus in the Americas: Early epidemiological and genetic findings. *Science* 2016; 352: 345-49.

França GVA, Schuler-Faccini L et al. Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. *Lancet* 2016 Aug 27; 388(10047):891-7.

Frieden TR, Schuchat A, Petersen LR. Zika Virus 6 Months Later. *JAMA* 2016 Oct 11; 316(14): 1443-1444.

Friedrich MJ. More Insights Into Zika Virus Infection and Birth Outcomes. *JAMA* 2016; 316(7):702.

Gilmore EC, Walsh CA. Genetic causes of microcephaly and lessons for neuronal development. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol* 2013 Jul; 2(4):461-78.

Gorlin RJ, Cohen Jr. MM, Hennekam RCM. *Syndromes of the Head and Neck*. Oxford University Press 2001. 4th edition.

Groisman B, Bidondo MP et al. Microcefalia en Argentina según datos de la Red Nacional de Anomalías Congénitas. *Rev Argent Salud Pública* 2016; Mar; 7(26):39-42.

Harris SR. Measuring head circumference: Update on infant microcephaly. *Can Fam Physician* 2015 Aug; 61(8):680-4.

Honein MA, Dawson A et al. Birth defects among fetuses and infants of US women with evidence of possible Zika virus infection during pregnancy. *JAMA Pediatr* 2016. E-pub December 13, 2016.

Johansson MA, Mier-y-Teran-Romero L et al. Zika and the Risk of Microcephaly. *N Engl J Med* 2016 Jul 7; 375(1):1-4. Epub 2016 May 25. Erratum in: *N Engl J Med* 2016 Aug 4; 375(5):498.

Karwowski MP, Nelson JM et al. Zika Virus Disease: A CDC Update for Pediatric Health Care Providers. *Pediatrics* 2016 May; 137(5).

Kleber de Oliveira W, Cortez-Escalante J et al. 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 Morb Mortal Wkly Rep*. 2016; 65: 242-47.

Lamb LE, Bartolone SN et al. Advantage of urine based molecular diagnosis of Zika virus. *Int Urol Nephrol* 2016 Dec; 48(12):1961-1966. Epub 2016 Aug 27.

Leal MC, Muniz LF et al. Hearing Loss in Infants with Microcephaly and Evidence of Congenital Zika Virus Infection — Brazil, November 2015-May 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016 Sep 2; 65(34):917-9.



- Leal MC, Muniz LF et al. Sensorineural hearing loss in a case of congenital Zika virus. *Braz J Otorhinolaryngol* 2016 Jun 30. pii: S1808-8694(16)30127-6.
- Li H, Saucedo-Cuevas L et al. The Neurobiology of Zika Virus. *Neuron* 2016 Dec 7; 92(5):949-958.
- Martines RB, Bhatnagar J et al. Notes from the Field: Evidence of Zika Virus Infection in Brain and Placental Tissues from Two Congenitally Infected Newborns and Two Fetal Losses — Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016 Feb 19; 65(6):159-60.
- Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Boletín Integrado de Vigilancia N° 325 (SE 35). 2016:18-121. Online en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/boletines/Boletin-Integrado-De-Vigilancia-N325-SE35.pdf> (acceso el 8 de octubre de 2016).
- Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Guía para la Vigilancia Integrada de la Infección por Virus Zika y Recomendaciones para el equipo de Salud. Nov 2016. Online en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000933cnt-2017-01-25-zika-guia-para-equipos-de-salud.pdf> (acceso el 3 de febrero de 2017).
- Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Vigilancia de la enfermedad por virus del Zika y sus complicaciones. Tutorial para la vigilancia a través del sistema nacional de vigilancia de la salud (SNVS). Área de Vigilancia de la Salud. Dirección de Epidemiología. Noviembre de 2016. Online en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/vigilancia/sivila/tutoriales/2016-zika-tutorial-notificacion-snvs.pdf> (acceso el 14 de Enero de 2017).
- Miranda-Filho DdeB, Martelli CM et al. Initial Description of the Presumed Congenital Zika Syndrome. *Am J Public Health* 2016 Apr; 106(4):598-600.
- Moore CA, Staples JE et al. Characterizing the Pattern of Anomalies in Congenital Zika Syndrome for Pediatric Clinicians. *JAMA Pediatr* 2016 Nov 3.
- Moore DL, Causey OR et al. Arthropod-borne viral infection of man in Nigeria, 1964-1970. *Ann Trop Med Parasitol* 1975; 69:49-64.
- Morris JK, Rankin J et al. Prevalence of microcephaly in Europe: population based study. *BMJ* 2016; 354:i4721.
- Musso D, Nhan T et al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro Surveill* 2014; 19(14). Erratum in: *Euro Surveill* 2014; 19(15).
- Musso D, Roche C et al. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis* 2015; 21 (2):359-61.
- National Birth Defects Prevention Network. Major birth defects data from population-based birth defects surveillance programs in the United States, 2006-2010. *Birth Defects Research (Part A): Clinical and Molecular Teratology* 2013; 97:S1-S172.

- Nishiura H, Mizumotoa K et al. A theoretical estimate of the risk of microcephaly during pregnancy with Zika virus infection. *Epidemics* 15 (2016) 66-70.
- Oduyebo T, Igbinosa I et al. Update: Interim Guidance for Health Care Providers Caring for Pregnant Women with Possible Zika Virus Exposure — United States, July 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016; 65: 739-744.
- Oliveira Melo AS, Malinger G et al. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016 Jan; 47(1):6-7.
- OMS. Declaración de la OMS sobre la primera reunión del Comité de Emergencia del Reglamento Sanitario Internacional (2005) sobre el virus del Zika y el aumento de los trastornos neurológicos y las malformaciones congénitas. 2016 1ero feb. Online en: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/1st-emergency-committee-zika/es/>(acceso el 30 de enero del 2017).
- OMS. Declaración de la OMS sobre la tercera reunión del Comité de Emergencias establecido en virtud del Reglamento Sanitario Internacional (2005) acerca del virus de Zika y el aumento de los trastornos neurológicos y las malformaciones congénitas. Declaración de la OMS. 14 de junio de 2016. Online en: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/zika-third-ec/es/>(acceso el 30 de enero de 2017).
- OMS. Enfermedad por el virus de Zika y sus complicaciones. 2016 sep. Online en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/zika/es/> (acceso el 30 de enero de 2017).
- OMS. Lactancia materna en el contexto del brote de virus de Zika. Orientación provisional. 25 de febrero de 2016 WHO/ZIKV/MOC/16.5. Online en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204510/1/WHO\\_ZIKV\\_MOC\\_16.5\\_spa.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204510/1/WHO_ZIKV_MOC_16.5_spa.pdf?ua=1) (acceso el 30 de enero de 2017).
- OMS. Prevención de la transmisión sexual del virus de Zika. Actualización de las orientaciones provisionales 7 de junio de 2016. WHO/ZIKV/MOC/16.1 Rev.2. Online en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204468/1/WHO\\_ZIKV\\_MOC\\_16.1\\_spa.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204468/1/WHO_ZIKV_MOC_16.1_spa.pdf) (acceso el 30 de enero de 2017).
- OMS. Screening, assessment and management of neonates and infants with complications associated with Zika virus exposure in utero. Rapid Advice Guid line. 30 August 2016. WHO/ZIKV/MOC/16.3/Rev3. Online en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204475/1/WHO\\_ZIKV\\_MOC\\_16.3\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204475/1/WHO_ZIKV_MOC_16.3_eng.pdf) (acceso el 30 de enero de 2017).
- OPS. Dengue: Guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control. La Paz. Bolivia. OPS/OMS 2010.
- OPS. Guía para la vigilancia de la enfermedad por el virus del Zika y sus complicaciones. Washington, DC: OPS, 2016.



OPS. Material de comunicación sobre el ZIKA. 2016. Online: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=11554&Itemid=41715&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11554&Itemid=41715&lang=es) (acceso el 3 de febrero de 2017).

OPS. Zika — Actualización Epidemiológica Regional de la OPS (Américas) 26 de enero 2017. Online en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=11599:zika-epidemiological-alerts-and-updates&Itemid=41691&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11599:zika-epidemiological-alerts-and-updates&Itemid=41691&lang=es) (acceso el 30 de enero de 2017).

Passemard S, Kaindl AM, Verloes A. Microcephaly. *Handb Clin Neurol* 2013; 111:129-41.

Petersen EE, Meaney-Delman D et al. Update: Interim Guidance for Preconception Counseling and Prevention of Sexual Transmission of Zika Virus for Persons with Possible Zika Virus Exposure — United States, September 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016 Oct 7; 65(39):1077-1081.

Petersen LR, Jamieson DJ et al. Zika Virus. *N Engl J Med* 2016 Apr 21; 374(16):1552-63.

Poretti A, Huisman TA. Neuroimaging Findings in Congenital Zika Syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016 Aug 4.

Rasmussen SA, Jamieson DJ et al. Zika virus and birth defects-reviewing the evidence for causality. *N Engl J Med* 2016; 374: 1981-1987.

Russell K, Oliver SE et al. Update: Interim Guidance for the Evaluation and Management of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection — United States, August 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016; 65:870-878.

SAP. Sociedad Argentina de Pediatría. Guía para la Evaluación del Crecimiento Físico. Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo. 2013.

SAP. Sociedad Argentina de Pediatría. Recomendaciones sobre el uso de repelentes. 2016. Online en: [http://www.sap.org.ar/docs/profesionales/consensos/recomendaciones\\_sap\\_repelentes.pdf](http://www.sap.org.ar/docs/profesionales/consensos/recomendaciones_sap_repelentes.pdf) (acceso el 3 de febrero de 2017).

Schaub B, Monthieux A et al. Zika virus: microcephaly and what? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016 Aug 3.

Tang H, Hammack C et al. Zika Virus Infects Human Cortical Neural Progenitors and Attenuates Their Growth. *Cell Stem Cell* 2016 May 5; 18(5):587-90.

van der Linden V, Rolim Filho EL et al. Congenital Zika syndrome with arthrogryposis: retrospective case series study. *BMJ* 2016; 354:i3899.

Ventura CV, Maia M et al. Ophthalmological findings in infants with microcephaly and presumable intra-uterus Zika virus infection. *Arq Bras Oftalmol* 2016 Feb; 79(1):1-3.

Ventura CV, Maia M et al. Zika virus in Brazil and macular atrophy in a child with microcephaly. *Lancet* 2016 Jan 16; 387(10015):228.

Villar J, Cheikh Ismail L et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet* 2014 Sep 6; 384(9946):857-68.

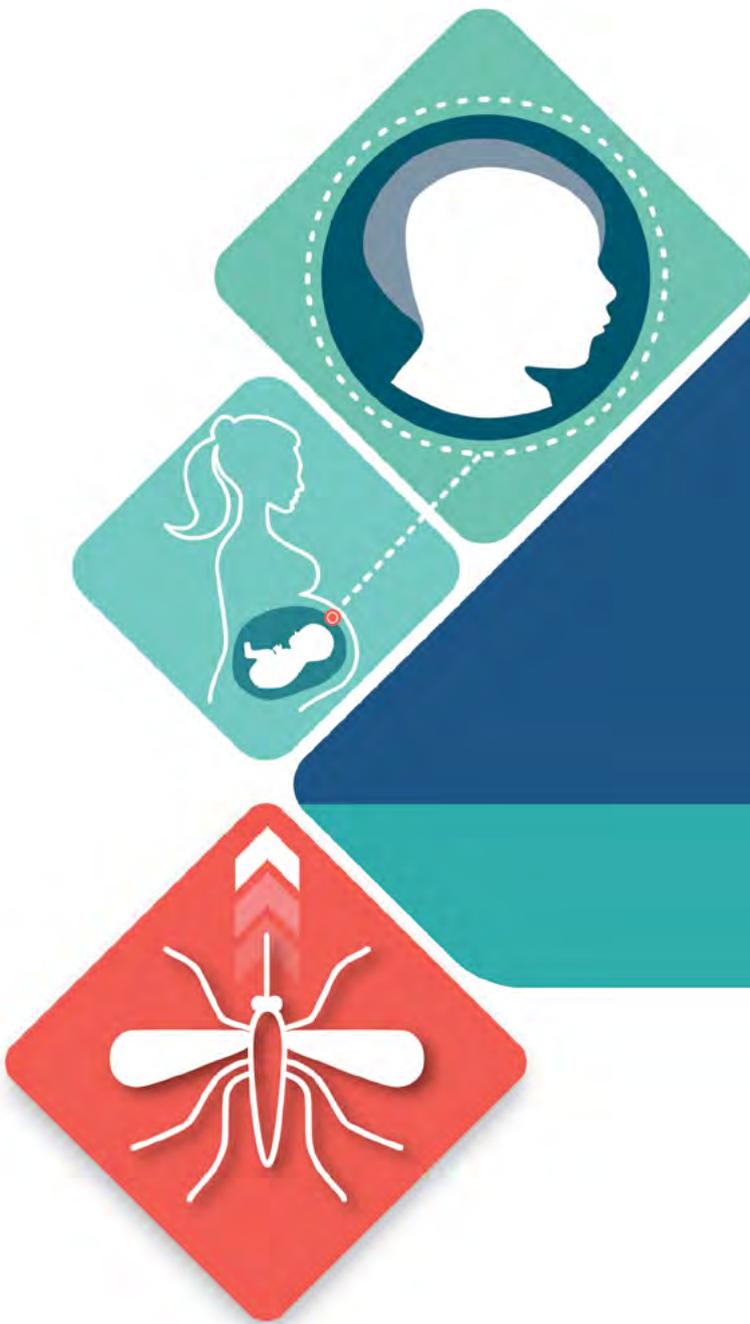
von der Hagen M, Pivarcsi M et al. Diagnostic approach to microcephaly in childhood: a two-center study and review of the literature. *Dev Med Child Neurol* 2014 Aug; 56(8):732-41.

Vouga M, Baud D. Imaging of congenital Zika virus infection: the route to identification of prognostic factors. *Prenat Diagn* 2016 Aug 2.

WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development. Geneva: World Health Organization, 2006 (312 pages).

Woods CG. Human microcephaly. *Curr Opin Neurobiol* 2004 Feb; 14(1):112-7.

Wu J, Huang DY et al. Available Evidence of Association between Zika Virus and Microcephaly. *Chin Med J (Engl)* 2016 5th Oct; 129(19):2347-56.



**RENAC-Ar**  
RED NACIONAL DE  
ANOMALÍAS CONGÉNITAS DE ARGENTINA

**unicef**   
para cada niño