

Descripción de los aspectos clínicos e imagenológicos del trastorno congénito por virus Zika en una serie de pacientes

Autores: Arturo Rodríguez López¹
Irene González González²
Lorena Gil Navarro³
Tutor: Dr. Carlos Maragoto Rizo⁴

- 1 Residente Primer año Neurología Facultad "Victoria de Girón". CIREN
- 2 Estudiante de 5^{to} año de medicina en la Facultad "Victoria de Girón". Alumna ayudante en Neurología. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, CIMEQ.
- 3 Estudiante de 3 año de medicina en la Facultad "Victoria de Girón". Alumna ayudante de Neurología. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, CIMEQ.
- 4 Neurólogo. Especialista en 2do grado de Neurología y Master en Genética Médica. Investigador agregado y Profesor Auxiliar en el CIREN

Resumen

Introducción: El virus del Zika (ZIKV) es un flavivirus transmitido por el mosquito *Aedes aegypti*. Al principio del año 2015 se reportó un incremento de casos de microcefalia en recién nacidos y mortinatos en Brazil, la cual se relacionó con este virus. Las alteraciones estructurales incluyen morfología craneal, anomalías cerebrales, anomalías oculares y contracturas congénitas. Las alteraciones funcionales están relacionadas exclusivamente con el deterioro neurológico. Objetivo. Describir los elementos clínicos e imagenológicos de los pacientes con trastorno congénito por virus Zika. Métodos. Se realizó un estudio descriptivo, Transversal, en pacientes con trastorno congénito por virus Zika. La población fueron Los pacientes diagnosticados con trastorno congénito por virus Zika atendidos en el CIREN. Se trabajó con el total de la población. Se aplicaron para el análisis de los datos técnicas de estadística descriptiva. Resultados: todos los pacientes presentaron microcefalia, trastorno del desarrollo intelectual y déficit motor de tipo piramidal. La crisis epiléptica más frecuente fueron los espasmos, los dos trastornos de la migración neuroblástica encontrados fueron lisencefalia y paquigiria y las alteraciones más frecuentes fueron atrofia cortical, ventriculomegalia y disgenia del cuerpo calloso. Conclusiones: El trastorno congénito por virus Zika se caracteriza por presentar microcefalia, trastorno del desarrollo intelectual, déficit motor, epilepsia y atrofia cortical con ventriculomegalia.

Introducción

Las infecciones congénitas han sido siempre importantes de evaluar durante el periodo prenatal y perinatal; esto por los resultados adversos asociados, principalmente de tipo neurológico. Clásicamente, se han agrupado bajo el término de TORCH (Toxoplasma, Otros gérmenes, Rubeola, Citomegalovirus y Herpes), en teoría los de mayor impacto. Sin embargo, la “O” de otros, impresiona que aumenta de forma progresiva por la aparición de otras infecciones que muestran repercusión importante en el periodo neonatal. En este grupo se encuentra hepatitis B, tuberculosis, VIH, parvovirus B19, varicela zoster y retrovirus. Estos últimos son responsables de pandemias en los últimos años como el ébola, hepatitis C, dengue, Chikungunya y, ahora, Zika. Como vemos, muchos de estas infecciones con repercusión perinatal, asociado a que las infecciones transmitidas por vectores se hacen relevantes (1).

El virus del Zika (ZIKV) es un flavivirus transmitido por el mosquito *Aedes aegypti*, que fue identificado desde 1947 en Uganda, en monos Rhesus, y en 1952 fue detectado en humanos en esta misma región y en Tanzania en casos aislados. Al principio del año 2015 se reportó un incremento de casos de microcefalia en recién nacidos y mortinatos en Brazil, la cual se relacionó con este virus, por su presencia en el líquido amniótico y otros tejidos en el organismo de estos pacientes, por lo que las autoridades internacionales de salud emitieron una alerta epidemiológica (2).

El Síndrome Congénito por virus zika, fue descrito recientemente y aún se encuentra en fase de investigación. Se considera una nueva enfermedad teratogénica, ocasionado por el virus Zika (arbovirus del género *Flavivirus*, RNA-virus) muy cercano filogenéticamente a virus como el dengue, fiebre amarilla, encefalitis japonesa y virus del nilo occidental, entre otros (3).

Las características clínicas de las malformaciones por Zika congénito son consecuencia de la afectación neurológica directa y la pérdida de volumen intracraneal, ocasionando alteración estructural y funcional. Las alteraciones estructurales incluyen morfología craneal, anomalías cerebrales, anomalías oculares y contracturas congénitas. Las alteraciones funcionales están relacionadas exclusivamente con el deterioro neurológico (4).

Problema científico:

¿Qué características presentan los pacientes con trastorno congénito por virus Zika?

Objetivos

General:

Describir los elementos clínicos e imagenológicos de los pacientes con malformación por Zika Congénito

Diseño metodológico

Se realizó un estudio descriptivo, Transversal, en pacientes con malformaciones por Zika congénito atendidos en el Centro Internacional de restauración neurológica (CIREN), en La Habana, Cuba, en el período comprendido entre los años 2016 y 2019.

Universo.

Todos los pacientes atendidos en la clínica de neuropediatría

Población

Los pacientes diagnosticados con malformaciones por Zika congénito. Se trabajó con el total de la población

Variables y su operacionalización.

Para dar cumplimiento a los objetivos específicos se utilizaron las variables que a continuación se operacionalizan en la Tabla 1

Tabla 1 Operacionalización de las variables

| Nombre | Tipo | Escala | Descripción |
|-------------------------|--------------------------------|---|--|
| Edad | Cuantitativa discreta | 1, 2, 3, 4... | Edad en años |
| Sexo | Cualitativa nominal | Femenino o Masculino | Según sexo biológico |
| Peso | Cuantitativa continua | 7,2;7,3;7,4... | en kilogramos según el peso |
| Circunferencia Cefálica | Cuantitativa continua | 29,1;29,2;29,3... | en centímetros Según la |
| Edad de desarrollo | Cuantitativa continua | 1;1,1;1,2;1,3... | En meses según la Escala para medir el desarrollo psicomotor de la |
| coeficiente de | Cuantitativa continua | 1;1,1;1,2;1,3... | según test de neurodesarrollo por |
| Patrón de las | Cualitativa nominal politómica | extensor, flexor y normal | Según refiera la historia clínica |
| fuerza muscular | Cualitativa nominal | Sin alteraciones, Disminuida en las Extremidades, Disminuida generalizadamente, | Según refiera la historia clínica |
| estrabismo | Cualitativa nominal | presente y ausente | Según refiera la historia clínica |

| | | | |
|---|--------------------------------|---|-----------------------------------|
| disfagia | Cualitativa nominal | presente y ausente | Según refiera la historia clínica |
| seguimiento visual | Cualitativa nominal politómica | Bueno, Pobre y Nulo | Según refiera la historia clínica |
| seguimiento sonoro | Cualitativa nominal | Bueno, Pobre y Nulo | Según refiera la historia clínica |
| tipo de crisis epiléptica | Cualitativa nominal | Espasmo, Tónica, ausencia, atónica, chupeteo, desviación de la mirada | Según refiera la historia clínica |
| criterio de cirugía funcional de la | Cualitativa nominal | tiene criterio y no tiene criterio | Según refiera la historia clínica |
| Atrofia cortical | Cualitativa nominal | presente y no presente | Según refiera la historia clínica |
| calcificaciones en región anterior | Cualitativa nominal | presente y no presente | Según refiera la historia clínica |
| Disgenecia del cuerpo caloso | Cualitativa nominal | presente y no presente | Según refiera la historia clínica |
| Atrofia de tallo cerebral | Cualitativa nominal | presente y no presente | Según refiera la historia clínica |
| Atrofia cerebelosa | Cualitativa nominal | presente y no presente | Según refiera la historia clínica |
| ventriculomegalia | Cualitativa nominal dicotómica | presente y no presente | Según refiera la historia clínica |
| trastorno de la migración neuroblástica | Cualitativa nominal politómica | no presente, lisencefalia, paquigiria, eterotopias periventriculares | Según refiera la historia clínica |

Técnicas y Procedimientos:

Recolección y procesamiento de la información.

Para la recogida de los datos se utilizaron las historias clínicas donde aparecían las características generales del paciente, los elementos clínicos e imagenológicos

Procesamiento estadístico.

Los datos fueron vertidos en una base de datos EXCEL. Para el análisis estadístico se aplicó el programa SPSS versión 21.0 (SPSS Inc., Chicago, Ill, USA). Todas las variables cualitativas se expresaron en números absolutos y porcentajes, para las variables cuantitativas se utilizó la media y desviación estándar. Se utilizó la Escala para medir el desarrollo psicomotor de la Primera Infancia Brunet-Lezine.

Consideraciones Éticas.

Se observó estrictamente todos los aspectos éticos de la investigación tanto de los pacientes como en la información y los datos obtenidos en cuanto a veracidad y privacidad. Este proyecto fue sometido a la evaluación y aprobación por parte del comité de ética de investigaciones y del consejo científico del CIREN.

Resultados

Todos los pacientes tenían entre 2,5 y 4 años de edad. 4 pacientes eran de sexo femenino.

En la Tabla 2 se resumen las características de las variables sexo, circunferencia cefálica, edad de desarrollo y coeficiente de desarrollo en cada paciente. En la Tabla 3 se muestra la media aritmética y la desviación estándar de las tres últimas.

Tabla 2 características de las variables sexo, circunferencia cefálica, edad de desarrollo y coeficiente de desarrollo por paciente

| Número identificativo del paciente | Sexo | Circunferencia Cefálica (en cm) | Edad de desarrollo (en meses) | coeficiente de Desarrollo |
|------------------------------------|------|---------------------------------|-------------------------------|---------------------------|
| 1 | F | 39 | 1 | 3,58 |
| 2 | M | 38 | 2,7 | 10,18 |
| 3 | M | 44 | 3,5 | 18 |
| 4 | M | 44 | 2,1 | 8 |
| 5 | M | 40 | 3,2 | 11,3 |
| 6 | F | 44 | 3,1 | 9,95 |
| 7 | M | 39 | 4,2 | 19 |
| 8 | F | 41 | 1,2 | 6 |
| 9 | F | 42 | 3,3 | 7 |
| 10 | M | 38 | 2,7 | 10,18 |

F: Femenino, M: Masculino

Tabla 3 media aritmética y desviación estándar de circunferencia cefálica, edad de desarrollo y coeficiente de desarrollo por paciente

| Variable | Media aritmética | Desviación estándar |
|---------------------------------|------------------|---------------------|
| Circunferencia Cefálica (en cm) | 40,9 | ±2,47 |
| Edad de desarrollo (en meses) | 2,7 | ±1,01 |
| coeficiente de Desarrollo | 10,319 | ±4,90 |

Con respecto a la variable Patrón de las extremidades se encontró que 3 pacientes presentaban un patrón flexor en extremidades superiores junto con un patrón extensor en extremidades inferiores, otros 3 presentaban un patrón flexor en las 4 extremidades y el resto (4 pacientes) presentaban un patrón normal en las 4 extremidades.

Con respecto a la fuerza muscular todos los pacientes presentaron disminución de la fuerza muscular tanto axial como en las extremidades además los pacientes manifestaron aumento del tono muscular en las extremidades e hiperreflexia generalizada.

La distribución de las variables estrabismo y disfagia se resumen en la Tabla 4, destacando que no estaba se encontraron coincidencia en la presencia de ambas. La Tabla 5 muestra la distribución de las variables seguimiento auditivo y visual, destacando que uno de los pacientes tenía nulas ambas respuestas.

Tabla 4 Distribución de las variables estrabismo y disfagia

| Criterio | estrabismo | disfagia |
|----------|------------|----------|
| Ausente | 5 | 7 |
| Presente | 5 | 3 |

Tabla 5 distribución de las variables seguimiento auditivo y visual

| Criterio | Seguimiento visual | Seguimiento auditivo |
|----------|--------------------|----------------------|
| Nulo | 3 | 1 |
| Pobre | 3 | 4 |
| Bueno | 4 | 5 |

En la Tabla 6 se representa la distribución de la variable tipo de crisis epilépticas por cada paciente y la cantidad total por cada tipo de crisis, es de aclarar las representadas aquí no son todos los tipos de crisis epilépticas que existen, hay otros tipos de crisis que los pacientes no manifestaron. Es de destacar que el paciente 5 había comenzado manifestando un síndrome de West con los espasmos calcios que luego evoluciona alrededor de los 3 años a crisis tónicas y atónicas axiales propias del síndrome de Lennox-Gastaut, lo cual es bastante común.

Solo 4 pacientes presentaron criterio de cirugía funcional de la epilepsia. Todos ellos por tener una epilepsia fármaco-resistente y presentar una estructura encefálica viable para para este tipo de tratamiento. De ellos se operó a 3 pues uno no tenía el estado nutricional necesario para someterse a dicho proceder.

En la Tabla 7 se representa la distribución de las variables imagenológicas. De esta tabla destaca que los trastornos de la migración neuroblástica hallados fueron lisencefalia y paquigiria además de que todos presentaron atrofia cortical y ventriculomegalia. Solo un paciente presentó atrofia de las estructuras de fosa posterior (cerebelo y tallo cerebral)

Tabla 6 Distribución de la variable tipo de crisis epilépticas por cada paciente

| Numero identificativo del paciente | Espasmo | Tónica | Ausencia | Atónica | Chupeteo | Desviación de la mirada |
|------------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|-------------------------|
| 1 | No | No | No | No | Si | Si |
| 2 | Si | Si | No | No | No | No |
| 3 | No | No | No | No | No | No |
| 4 | Si | No | No | No | No | No |
| 5 | No | Si | Si | Si | Si | Si |
| 6 | Si | No | No | No | No | No |
| 7 | Si | No | No | No | No | No |
| 8 | Si | Si | No | No | No | Si |
| 9 | No | Si | Si | No | No | Si |
| 10 | Si | Si | No | No | No | No |
| Total | 6 | 5 | 2 | 1 | 2 | 4 |

Tabla 7 Distribución de las variables imagenológicas

| Numero identificativo del paciente | Atrofia cortical | Calcificaciones en la región anterior | Disgenesia del cuerpo caloso | Atrofia cerebelo | Atrofia del tallo cerebral | Ventriculo megalia | Trastorno de la migración neuroblástica |
|------------------------------------|------------------|---------------------------------------|------------------------------|------------------|----------------------------|--------------------|---|
| 1 | Si | No | Si | No | No | Si | Lisencefalia |
| 2 | Si | Si | Si | No | No | Si | Paquigiria |
| 3 | Si | Si | No | No | No | Si | Lisencefalia |
| 4 | Si | Si | No | No | No | Si | Paquigiria |
| 5 | Si | No | Si | No | No | Si | Lisencefalia |
| 6 | Si | Si | No | No | No | Si | Paquigiria |
| 7 | Si | Si | No | No | No | Si | Lisencefalia |
| 8 | Si | No | No | No | No | Si | Lisencefalia |
| 9 | Si | No | Si | Si | Si | Si | Paquigiria |
| 10 | Si | Si | Si | No | No | Si | Paquigiria |
| Total | 10 | 6 | 5 | 9 | 1 | 10 | 5-5* |

*: se encontraron 5 pacientes con lisencefalia y 5 con paquigiria

Discusión de los Resultados

Este estudio se una caracterización clínico-imagenológica de 10 pacientes con infección congénita por Zika.

Según Campo et al. la edad óptima para la evaluación de este trastorno en el tercer año de vida, lo cual coincide con la edad en la que se evaluaron nuestros pacientes. Campo et al. se basa en que ese es el momento en que es útil la realización de pruebas diagnósticas como imágenes por resonancia magnética o los potenciales evocados del tallo cerebral (5).

Con respecto al sexo muchos autores coinciden en que no es influyente en la incidencia, la prevalencia o la evolución de la enfermedad (1-8).

Todos nuestros pacientes presentaron microcefalia lo cual concuerda con la literatura revisada. Sobre este tema del Campo et al. plantea que la microcefalia, aunque frecuente, suele ser leve o moderada (5), lo cual concuerda con lo reportado en este estudio. Lage et al. plantean que aproximadamente el 50% tiene una microcefalia severa (8), nuestra muestra no es lo

suficientemente grande como para concluir esto. Solo un artículo reporta un paciente con circunferencia cefálica normal (7).

La edad de desarrollo y el coeficiente de desarrollo no son analizados por otros investigadores, pero constituye parte de la evaluación integral al niño con trastornos neurológicos en nuestro centro y es útil para cuantificar de manera objetiva el trastorno del desarrollo intelectual de estos pacientes. Aunque Lage et al. encontró que 92,8% de sus pacientes tenían un trastorno del desarrollo intelectual severo (8) y Faiçal et al. reporta que el trastorno del desarrollo intelectual es común en estos niños y la esfera más afectada es el lenguaje (7).

Con respecto al patrón de las extremidades del Campo et al. describe que es usual encontrar un patrón flexor en extremidades superiores junto con un patrón extensor en extremidades inferiores (5), nuestro estudio pudiera inferir esto dado que es uno de los patrones encontrados. Con respecto a la fuerza muscular muchos autores concuerdan con esta investigación reportando un gran porcentaje de sus pacientes con disminución de la fuerza muscular, hipertonía e hiperreflexia (4; 5; 7; 8).

La mitad de nuestros pacientes presentan estrabismo, no así en una muestra más grande donde del Campo et al. reportan estrabismo en un 12%. De menor incidencia esta reportado el nistagmo reportado en el mismo estudio referido anteriormente en un 4,8% (5).

La pérdida de los seguimientos visual y sonoro no está reportada en la literatura revisada aunque varios autores reportan alteraciones oculares enmarcadas en este síndrome (5; 6; 8; 9).

Este estudio ofrece un reporte detallado de la epilepsia en este tipo de paciente. Ninguno de los estudios revisados comenta sobre el tipo de crisis de los pacientes aunque muchos lo identifican como una complicación importante de esta entidad (3; 4; 6; 8; 9).

Respecto a la aplicación de cirugía funcional de epilepsia en estos pacientes no existe ningún reporte en la literatura revisada.

Con respecto a los hallazgos imagenológicos es de destacar que lo encontrado en este estudio apoya a otros artículos donde reportan una alta incidencia de atrofia cortical y ventriculomegalia, no siendo así en cerebelo y tallo cerebral (6; 8; 9; 10). En cuanto a los trastornos de la migración neuroblástica los autores también reportan la presencia de polimicrogiria (6).

Conclusiones

El trastorno congénito por virus Zika se caracteriza por presentar microcefalia, trastorno del desarrollo intelectual, déficit motor, epilepsia y atrofia cortical con ventriculomegalia. Las crisis epilépticas más frecuentes son los espasmos, la mitad de los pacientes presentaron estrabismo, los trastornos de la migración neuroblástica encontrados fueron lisencefalia y paquigiria.

Bibliografía

1. **Alvarado Socarras, J.L.** Zika en neonatos: Todo no está dicho. s.l. : Salud, 2016. Vol. 48,2.
2. **Morilla Guzmán, A.A. and Álvarez Fumeroll, R.** Recomendaciones para la atención a hijos recién nacidos de madres con diagnóstico de virus Zika en Cuba. s.l. : Revista Cubana de Pediatría, 2017. Vol. 89, 4.
3. **Lugones Botell, M. and Ramírez Bermúdez, M.** Infección por virus zika en el embarazo y microcefalia. s.l. : XXII congreso FLASOG, 2017.
4. **Matos-Alviso, L.J.; Santos-Calderón, L.A.; Reyes-Hernández, K.L. et al.** Síndrome congénito por virus zika, conceptos basicos. s.l. : REVISTA SALUD QUINTANA ROO, 2017. Vol. 10, 37.
5. **del Campo, M.; Feitosa, I. M. L.; Ribeiro, E. M.; Horovitz, D. D. G.; Pessoa, A. L. S.; França, G. V. A. et al.** The phenotypic spectrum of congenital Zika syndrome. s.l. : Am J Med Genet, 2017. Vol. 173, pp. 841–857.
6. **de Souza, A. S.; Oliveira-Szjenfeld, P. S.; de Oliveira Melo, A. S.; de Souza, L. A. M.; Medeiros Batista, A. G.; Tovar-Moll, F.** Imaging findings in congenital Zika virus infection syndrome: an update. s.l. : Childs Nerv Syst, 2017.
7. **Faiçal, A. V., de Oliveira, J. C. and Vieira Oliveira, J. V.** Neurodevelopmental delay in normocephalic children with in utero exposure to Zika virus. s.l. : BMJ Paediatrics Open, 2019. Vol. e000486.
8. **Lage, M. L. C.; de Carvalho, A. L.; Ventura, P. A.; Taguchi, T. B.;** Congenital Zika Syndrome: Characterizing the Pattern of Anomalies for Pediatric Healthcare Providers. s.l. : JAMA Pediatr., 2017. Vol. 171, 3, pp. 288–295.