



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Microcefalia en la infección congénita por el virus Zika

Memoria de Trabajo Fin de Grado

San Juan de Alicante

Junio 2025

Autor: Gema Llorca Ortolà

Modalidad: Revisión sistemática/bibliográfica

Tutor/es: Lucrecia Acosta Soto.

Fernando Jorge Bornay Llinares

ÍNDICE

RESUMEN.....	2
ABSTRACT	3
ABREVIATURAS	4
1. Introducción.....	5
1.1. Epidemiología.....	6
1.2. Morfología	7
1.2.1. Proteínas estructurales	9
1.2.2. Proteínas no estructurales:	10
1.3. Ciclo celular.....	9
1.4. Transmisión.....	10
1.4.1. Transmisión vertical	11
1.4.2. Transmisión sexual	11
1.4.3. Transfusión sanguínea.....	11
1.5. Clínica	12
1.6. Diagnóstico.....	14
1.7. Tratamiento, prevención y control	14
2. Objetivos	15
2.1. Objetivo general	15
2.2. Objetivos específicos	15
3. Materiales y métodos	16
3.1. Diseño	16
3.2. Estrategia de búsqueda	16
3.3. Criterios de selección	16
3.4. Consideraciones éticas	17
4. Resultados	17
4.1. Resultados de la búsqueda.....	17
4.2. Contenidos de la búsqueda.....	18
5. Discusión	28
6. Conclusiones.....	32
7. REFERENCIAS.....	34

RESUMEN

Introducción: El virus Zika es un flavivirus responsable de varios brotes epidémicos en regiones de América central, África y Asia. Se transmite principalmente por la picadura de mosquitos del género *Aedes*, aunque también por transmisión vertical, sexual y transfusión sanguínea. Se caracteriza por su intenso neurotropismo afectando principalmente al sistema nervioso central de los fetos, hecho que deriva en complicaciones neurológicas muy graves.

Objetivo: El objetivo principal de este trabajo fin de grado es realizar una revisión sistemática sobre la microcefalia asociada al virus Zika.

Métodos: Revisión sistemática de los artículos obtenidos en las bases de datos MEDLINE, SCIELO y Embase.

Resultados y discusión: Se obtuvieron 4.584 artículos. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión definidos, se seleccionaron veintiuno de ellos, los cuales trataban de microcefalias producidas en fetos a causa de la infección por el virus Zika. Tras el análisis de resultados, se ha comprobado el fuerte neurotropismo que el virus del zika posee y que afecta al desarrollo normal del sistema nervioso central de los fetos durante su desarrollo prenatal, siendo uno de los síntomas principales, junto a otras complicaciones neuronales, la microcefalia.

Conclusión: El virus Zika ha ocasionado brotes en diversas regiones de América central, Asia y África, generando numerosos casos de microcefalia. La falta de pruebas diagnósticas fiables junto con el retraso en los diagnósticos ha provocado que se subestimen un elevado número de casos. Además, se ha limitado mucho la investigación de cómo el virus afecta al desarrollo neuronal del feto. Por todo ello, es necesario una mayor investigación en el mecanismo de acción del virus, así como identificar marcadores que permitan indicar, de forma temprana, el daño neuronal en el feto.

Palabras clave: Virus Zika, infección congénita, microcefalia.

ABSTRACT

Introduction: The Zika virus is a flavivirus that has caused several outbreaks in Central America, Africa and Asia. It is primarily transmitted through the bite of an *Aedes* mosquito, but can also be transmitted vertically, sexually and through blood transfusions. It is characterised by its strong neurotropism, primarily affecting the central nervous systems of fetuses, leading to severe neurological complications.

Objective: The primary aim of this final degree project is to conduct a systematic review of microcephaly in relation to the Zika virus.

Methods: A systematic review of articles obtained from the MEDLINE, SCIELO and Embase databases was conducted.

Results and Discussion: A total of 4,584 articles were obtained, of which twenty-one of them were selected after the application of inclusion and exclusion criteria, dealing with microcephaly in fetuses due to Zika virus infection. It has been found that the Zika virus has a strong neurotropism that affects the normal development of the central nervous system of fetuses during their prenatal development, with microcephaly and other neurological complications being one of the main symptoms

Conclusion: The Zika virus has caused outbreaks in various regions of Central America, Asia, and Africa, resulting in numerous cases of microcephaly. The lack of reliable diagnostic tests, along with delays in diagnoses, has led to an underestimation of a significant number of cases. In addition, research on how the virus affects foetal neuronal development has been greatly limited. Therefore, greater research into the mechanism of action of the virus is necessary, as well as identifying markers that can indicate early neuronal damage in the fetus.

Keywords: Zika virus, congenital infection, microcephaly.

ABREVIATURAS

- **ADN:** ácido desoxirribonucleico
- **ARN:** ácido ribonucleico
- **BDNF:** factor neurotrófico
- **CDC:** Centre for Disease Control and Prevention
- **DEET:** dietiltoluidina
- **ECDC:** Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades
- **EE. UU.:** Estados Unidos
- **ELISA:** ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas
- **FDA:** administración de alimentos y medicamentos
- **INF- γ :** interferón gamma
- **IgM:** inmunoglobulina M
- **MIC:** microcefalia
- **MMP:** metaloproteínas de matriz
- **NAT:** pruebas de ácido nucleico
- **nm:** nanómetros
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- **PCR-RT:** reacción en cadena de la polimerasa por transcriptasa inversa
- **prM:** pre-membrana
- **SNP:** sistema nervioso periférico
- **TAM:** amplificación mediada por transcripción
- **TNF- α :** factor de necrosis tumoral alfa
- **TORCH:** *Toxoplasma gondii*, varicela zoster, rubeola, citomegalovirus y virus del herpes simple.
- **VZK:** virus Zika

1. INTRODUCCIÓN.

El virus Zika (VZk) es un virus del género *Flavivirus*, perteneciente a la familia *Flaviviridae* que se transmite por la picadura de mosquitos del género *Aedes* (1). Fue descubierto por primera vez en un primate de la especie *Macacus rhesus* en 1947 en el bosque Zika, situado en Kampala, Uganda y de ahí su nombre (1–4). Dentro de la familia de los *Flavivirus* se encuentran virus muy conocidos como el virus del dengue, el virus de la fiebre amarilla, virus del Nilo occidental, entre otros muchos más (5, 6).

Este género, se caracteriza por ser virus monocatenarios de ARN cuyo sentido del genoma es positivo. Este género de virus está muy extendido en el mundo, tiene un amplio espectro que supera las 70 especies (5, 7).

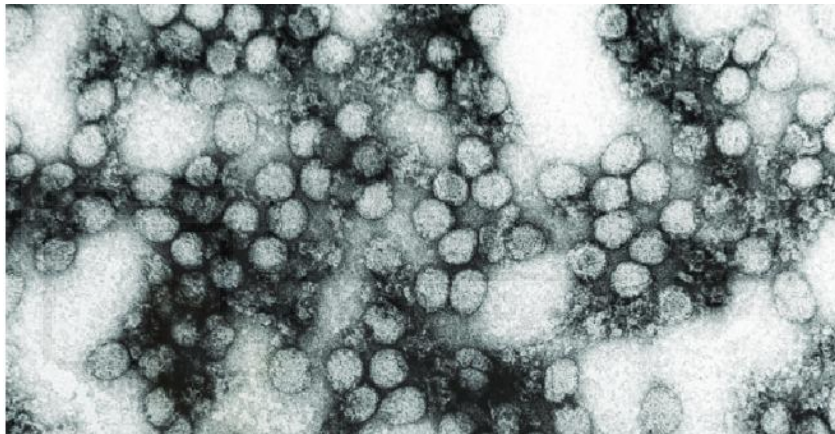


Figura 1: Micrografía electrónica del virus Zika. Las partículas virales tienen 40 nm de diámetro, con envoltura externa y un núcleo interno denso (Fuente: Feye, 2014) (6).

A pesar de estar extensamente distribuidos por todo el mundo, se ha demostrado que pocas especies pueden llegar a infectar a los humanos (1, 3). Esto no resta importancia a la virulencia de estos virus ya que son potenciales neuroinvasivos y neurovirulentos (3). La mayoría de las personas infectadas por el virus Zika son asintomáticas. Pero, la infección durante el embarazo puede causar microcefalia y otras malformaciones congénitas en el feto, así como partos prematuros y abortos espontáneos (8).

1.1. Epidemiología

A pesar de haber sido descrito por primera vez en un mono *Rhesus* en 1947 (9). No fue hasta 1952 cuando se identificó por primera vez en humanos en Uganda y Tanzania (3, 9). En ese mismo año, se registraron brotes esporádicos en África (10). De acuerdo con el seguimiento epidemiológico realizado, con el paso de los años se observó que el virus se expandió a lo largo de todo el continente africano y que posteriormente migró hacia el continente asiático. En ese contexto, se detectó un brote en Nigeria en 1953 y otro en la india en 1954 (3, 11).

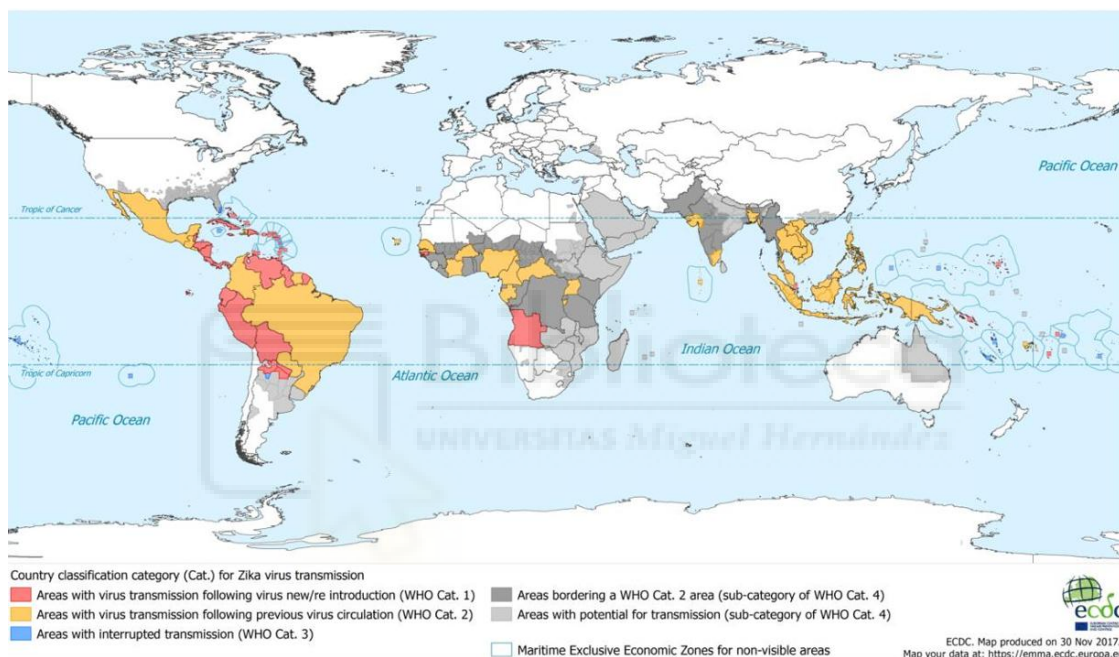


Figura 2: clasificación de los países según el tipo de transmisión del virus zika (Fuente: ECDCE, 2017) (12).

Entre 1960 y 1980, el virus circuló desde Uganda hacia África occidental y ecuatorial. Esta situación facilitó la evolución del virus, dando lugar al linaje asiático. Posteriormente se realizaron estudios que demostrarían que este linaje es más patogénico y virulento que el linaje africano (9, 11).

En 2007, se registró el primer brote moderno en la isla de Yap, ubicado en el estado federado de Micronesia (3). Este brote a gran escala fue causado por el linaje asiático. La población afectada presentaba síntomas como artralgia, conjuntivitis y erupciones cutáneas. Sin embargo, no se identificaron casos de infección congénita ni tampoco el síndrome de Guillain-Barré (13).

El segundo brote significativo ocurrió entre 2013 y 2014 en las islas del Pacífico, con especial incidencia en la Polinesia Francesa. Este brote marcó un hito porque durante los seis meses que duró, se documentó por primera vez un caso de síndrome de Guillain-Barré (11). Este hecho indicó que el virus de linaje asiático había evolucionado hacia una cepa más virulenta con capacidad neurotrópica. Además, se registró la primera transmisión vertical entre una madre y el feto, así como la primera detección del virus en el líquido seminal (9,10).

El tercer brote importante tuvo lugar en 2015 en Brasil. Tiene especial relevancia debido a que afectó a 1,3 millones de personas y la seroprevalencia del virus fue del 63% (3). Al analizar la cepa responsable de este brote, se observó que el virus de linaje asiático no era idéntico que el responsable del brote producido en el 2013. Esto indicó que el virus había evolucionado nuevamente (13). Tras este último brote, el virus se extendió hacia EE. UU., afectando a 49 estados. Donde la gran mayoría de los casos registrados, fueron importados por viajeros que visitaron recientemente zonas endémicas, con únicamente 224 casos autóctonos (3, 9, 13).

En 2017, se detectó una disminución del brote y, posteriormente, solo se han notificado casos esporádicos en América y Asia (9).

1.2. Morfología

Los virus pertenecientes a este género son virus que poseen envoltura lipídica y una cápside icosaédrica de aproximadamente 40-60 nanómetros, que contiene el ácido nucleico (5, 13, 14).

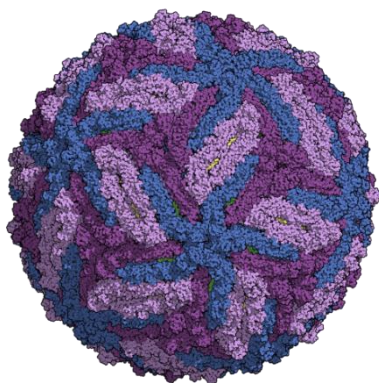


Figura 3: Modelo tridimensional de la cápside del virus, por cadenas de proteínas (Fuente: Sirohi, 2016) (15).

Tienen un genoma constituido por una cadena de ARN no segmentado monocatenario, de polaridad positiva, que codifica proteínas estructurales y no estructurales (5). Las primeras contienen únicamente un polipéptido que está dividido en 3 partes. Estas partes son: proteína C, que es la proteína de la cápside; proteína prM, proteína perteneciente a la pre membrana; proteína E, proteína que se encuentra en la envoltura. Las proteínas no estructurales son 7 y se denominan proteínas NS (15, 16).

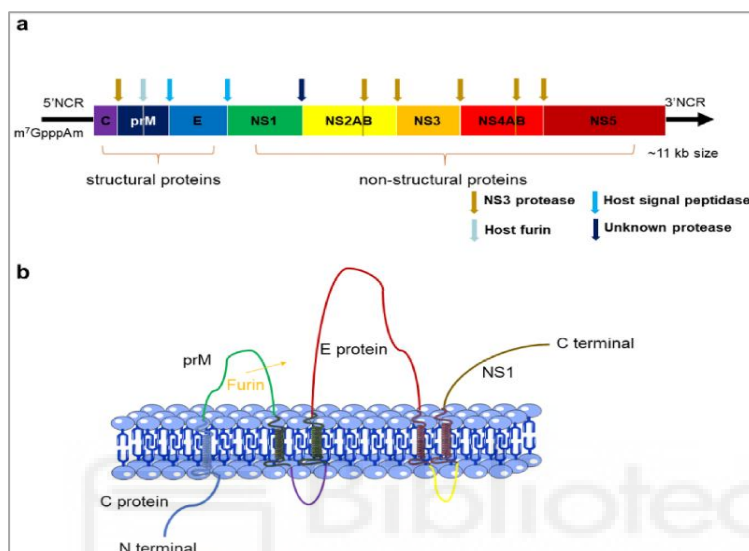


Figura 4. Estructura proteica y no proteica que forma el virus Zika (Fuente: Zhao *et al.*, 2021) (5).

1.2.1. Proteínas estructurales:

La proteína C determina la infecciosidad del virus, se encarga de que estos virus tengan afinidad por el ARN y ADN. Además, lleva a cabo otras funciones como son la protección del genoma, la creación de la envoltura y mantener la estructura espacial de la proteína E (14, 15).

La proteína prM se encuentra ubicada en el inicio de la proteína E. Se une con la proteína E para mantener la estabilidad estructural de esta última en medios ácidos y le confiere un aspecto rugoso a la envoltura. Esta unión está siendo la diana para la investigación en nuevas vacunas en enfermedades como el Zika (5, 15).

La proteína E, cuando ya ha madurado, adquiere una estructura plana que le confiere infecciosidad. Por lo tanto, su estudio nos permite diferenciar los géneros de flavivirus según su capacidad infectiva (4, 17, 18).

Esta proteína se divide en tres dominios: DI, DII y DIII (5). Cada uno de los dominios tiene una funcionalidad particular. La proteína DI es la responsable de que la proteína se mantenga estable, y mantiene unidos los dominios DII y DIII. El dominio DII se encarga de la fusión de la membrana. En cambio, el dominio DIII se encarga de realizar interacciones con los receptores y cofactores. Esto les hace objeto de estudio como posibles antígenos para diagnóstico mediante pruebas serológicas (16, 18).

1.2.2. Proteínas no estructurales:

Las proteínas no estructurales están relacionadas directamente con alteraciones del sistema vascular ya que interfiere en su funcionamiento normal provocando daño vascular severo (5). Concretamente son 7 (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B y NS5) (15, 18). Estas llevan a cabo funciones importantes como la replicación, el ensamblaje de proteínas, la creación de proteínas para la supervivencia y propagación del virus. Entre las 7 proteínas no estructurales, hay dos proteínas con relevante importancia: NS1 desencadena la liberación de citoquinas y NS3, que se encarga de romper la cadena de ARN y de facilitar la replicación del genoma viral (5, 15, 16, 18).

1.3. Ciclo celular

La infección por un flavivirus empieza con la picadura de un mosquito del género *Aedes* (1,3). Mediante la cual, el virus se introduce en el organismo. La glicoproteína E entra en contacto con los receptores de la superficie celular y facilita la entrada mediante endocitosis mediada por clatrina (14). Cuando ya ha sido introducido en el interior celular, la cápside del virión se abre dejando libre el material genético viral (ARN) debido al ambiente ácido (19, 20).

Tras la fusión, el ARN viral llega al citoplasma y se lleva a cabo la síntesis de las proteínas estructurales y no estructurales (20). Estas proteínas no estructurales, se quedan introducidas en la membrana del retículo endoplásmico, generando orgánulos de replicación mediante invaginación (14,19).

En estos orgánulos de replicación, la proteína no estructural NS5, convierte la cadena de ARN viral de sentido positivo en otra cadena de ARN en sentido negativo. Esto genera nuevas cadenas de ARN que se introducirán en los virus recién formados (14).

Cuando se fusiona esta vesícula con el retículo endoplásmico, las proteínas no estructurales hacen una función muy importante porque hacen que no se active la respuesta innata del hospedador (14, 20, 21).

En la etapa final del ciclo celular, el virión madurado se libera del retículo endoplásmico mediante la secreción dependiente de GBF1. Alternativamente, también puede ser liberado mediante autofagia secretora (19–21).

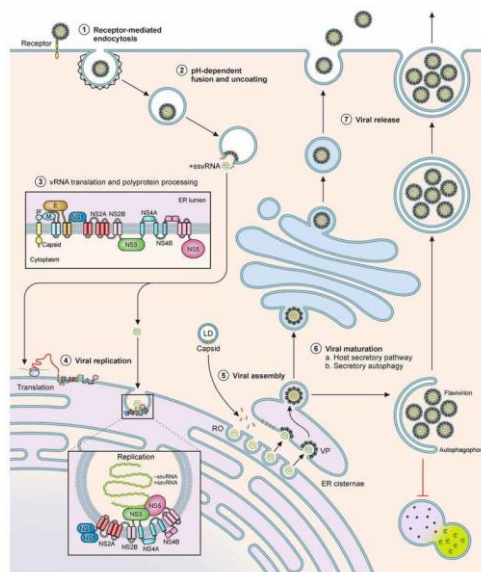


Figura 5: Ciclo celular del virus Zika (Fuente: van Leur *et al.*, 2021) (19).

1.4. Transmisión

El virus del Zika tiene varias vías de transmisión. La principal es la transmisión vectorial por la picadura del mosquito, *Aedes aegypti*, aunque se ha visto que el vector puede cambiar según sea la región (3, 22). Por lo tanto, el virus del Zika tiene potencial de aparecerse en nuevos países, así como reemerger en aquellos países donde ya ha ocurrido un brote si se encuentra un vector ideal para ello (13, 16).

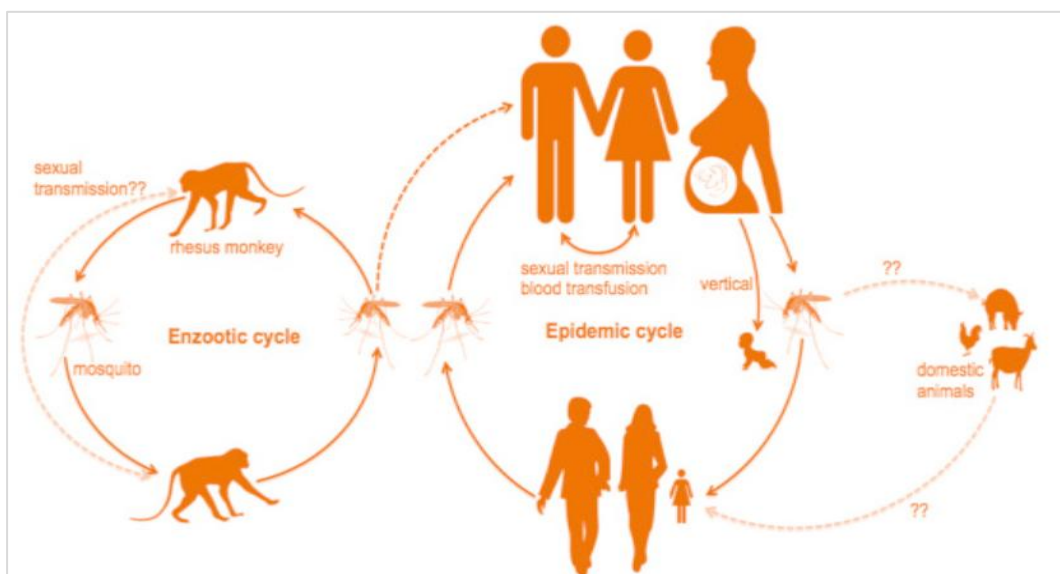


Figura 6: Ciclo de transmisión del virus Zika (Fuente: Pielnaa, 2020) (3).

Además de la picadura del mosquito, también hay otras formas de transmisión como puede ser vía sexual, vía vertical y mediante transfusiones (1, 3, 19).

1.4.1. Transmisión vertical

Cuando la transmisión se produce de la madre infectada hacia el feto, es más peligroso durante el primer trimestre de embarazo ya que en ese periodo de tiempo, se está desarrollando el sistema nervioso del neonato (22). Esto podría llevar consecuencias como la microcefalia, síndrome de Zika congénito, que son las más graves y dañinos. Aun así, la lactancia no está contraindicada en casos donde la madre tenga el Zika ya que no se ha demostrado que se pueda transmitir por esta vía (10, 13, 16).

1.4.2. Transmisión sexual

La vía sexual es la segunda vía de transmisión más importante de esta familia de *arbovirus*, donde se encuentran los *Flaviviridae* (10). Dentro de esta familia, el Zika es el virus que, si tiene una transmisión vía sexual en comparación con las otras enfermedades como puede ser el dengue, la enfermedad del Nilo Occidental, etc. (16).

La transmisión puede ser entre hombre y mujeres, así como entre hombres (16). Se ha demostrado que el genoma viral puede permanecer en el semen del hombre durante varios meses pero que las partículas infecciosas se limitan principalmente en los primeros 30 días después de la infección (10). En cambio, estudiando las secreciones vaginales, se ha demostrado que solo hay un 2% de las pacientes que presentan partículas infecciosas. Esto hace que sea más difícil de evaluar la persistencia en mujeres (13, 16).

1.4.3. Transfusión sanguínea

La transmisión del virus mediante la transfusión sanguínea tiene una prevalencia del 1% lo que es un dilema para los bancos de sangre (10). Se ha implementado en varios países, EE. UU. entre ellos, hacer pruebas para ver si son portadores del Zika. Esto tiene más peso en EE. UU. por los procesos migratorios que suceden desde Sudamérica hacia Norteamérica después de los varios brotes que se han producido a lo largo del siglo XXI (10, 13).

1.5. Clínica

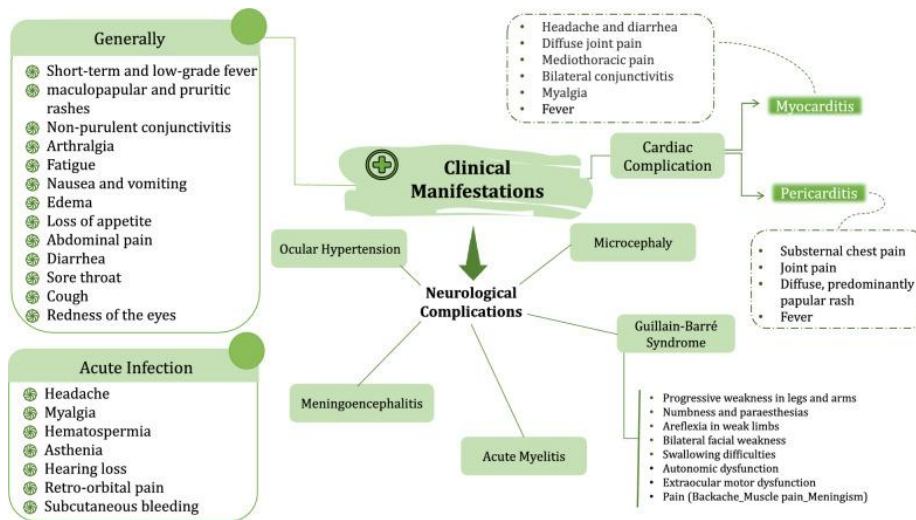


Figura 7: Clasificación de las manifestaciones clínicas de la infección por el virus Zika (Fuente: Saeed *et al.*, 2024)(16)

Las patologías causadas por los virus de la familia Flaviridae, como son el Dengue, Zika y el Chikunguña, presentan una clínica compleja debido a la semejanza de los síntomas que producen ya que se caracterizan por ser inespecíficos (3, 22). En la actualidad, no se dispone de información clara sobre manifestación clínica clara de los síntomas del Zika. No obstante, se ha determinado que el periodo de latencia varía entre 3 y 12 días, desde la infección del hospedador hasta que la manifestación de los síntomas (11, 16).

Los síntomas más característicos por la infección del virus Zika son: exantema cutáneo (es el signo clínico más frecuente), artralgia, mialgia y fiebre (3, 8). Sin embargo, pueden presentarse otros síntomas con distinto grado de frecuencia y se han documentado casos de individuos asintomática o con manifestaciones clínicas leves (16).

Entre los síntomas con mayor frecuencia se encuentran conjuntivitis no purulentas, vómitos y edemas (16). Por otro lado, los síntomas con menor frecuencia son la pérdida auditiva transitoria, hematomas subcutáneos, astenia, dolor retro-orbital, hematospermia entre otros síntomas (11). Estas fluctuaciones en la sintomatología dificultan en gran medida un diagnóstico correcto de las patologías de esta familia (11, 16).

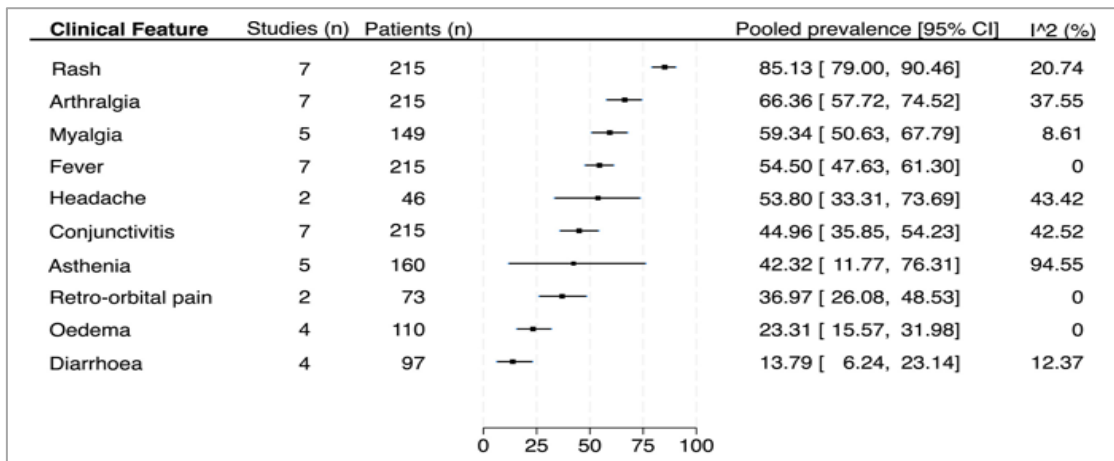


Tabla 1: estimación de prevalencias agrupadas por características clínicas de la infección por el virus Zika (Fuente: Kharwadkar *et al.*, 2024) (11).

Numerosos estudios han demostrado que la infección por el virus Zika durante el primer trimestre de embarazo aumenta significativamente el riesgo de padecer anomalías neurológicas, más concretamente, 7 veces mayor riesgo a tener alteraciones cerebrales congénitas y hasta 14 veces mayor riesgo de tener microcefalia (11, 16).

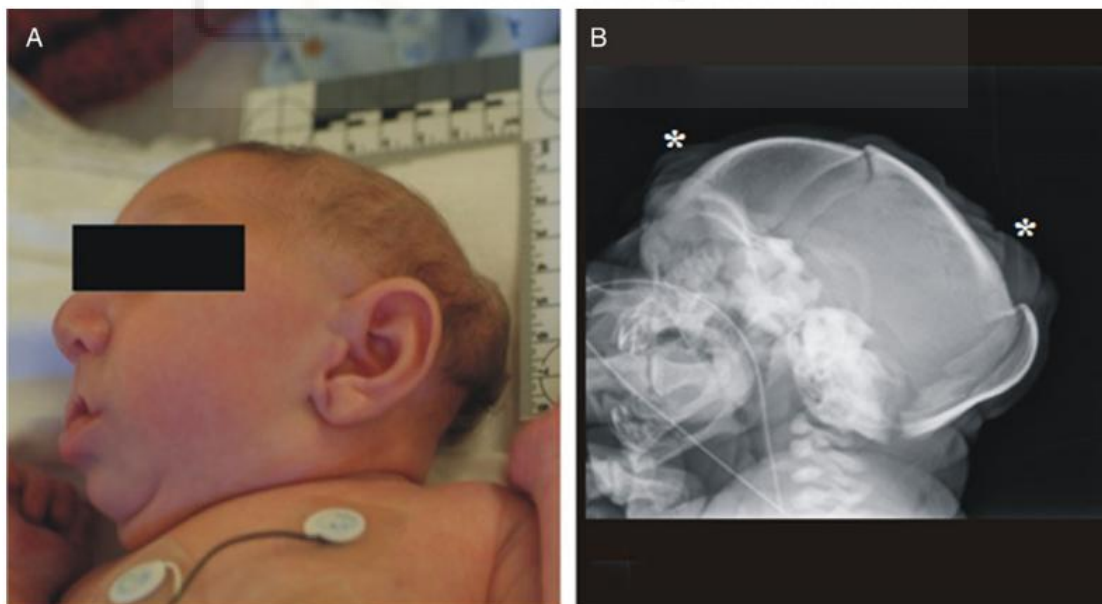


Figura 8: Alteraciones neuronales en un neonato debido al VZk (fuente: Culjat *et al.*, 2016) (23).

La ausencia de síntomas visibles en recién nacidos no descarta complicaciones futuras (22). Estas pueden ser convulsiones, pérdida auditiva, función visual anormal, disfagia, trastornos del sueño y deterioro del desarrollo neuronal (11, 16).

1.6. Diagnóstico

Las características clínicas que comparten los flavivirus dificultan su correcto diagnóstico (13). Este problema se ve agravado por la limitación de disponibilidad de los recursos adecuados para el diagnóstico en zonas endémicas, ya que en estos sistemas sanitarios no tienen un fácil acceso a pruebas de alta sensibilidad y especificidad, ni un adecuado seguimiento de los casos (11). Estas limitaciones resaltan la importancia de la detección precoz, la prevención y control de la enfermedad (11, 22).

Se ha detectado el virus en sangre a los 3 y 4 días de presentar síntomas (13). Para el diagnóstico, técnicas como la reacción en cadena de la polimerasa por transcriptasa inversa (PCR-RT) o el ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA) son de gran utilidad, pero no siempre está disponible en estas áreas (10). Sin estas pruebas, el diagnóstico depende completamente de pruebas serológicas con un alto riesgo de reacciones cruzadas de anticuerpos y dar diagnósticos erróneos (22).

En caso de las mujeres embarazadas, es recomendable realizar cribados durante el periodo gestacional ya que con solo ecografías no se puede detectar todas las anomalías (22). La presencia de IgM es detectable entre el cuarto día posterior de la infección hasta la doceava semana. La amniocentesis sería una prueba diagnóstica bastante efectiva pero actualmente está en debate por los posibles riesgos (11, 19).

1.7. Tratamiento, prevención y control

En la actualidad no se ha desarrollado vacunas, así como tratamientos específicos de esta enfermedad (3). Debido a esto, la prevención y educación adquieren un papel fundamental (9). El tratamiento se basa en paliar la sintomatología que presenta el individuo como dolor, fiebre o cualquier síntoma

mediante la toma de analgésicos habituales, reposo y una hidratación adecuada (22).

Como medidas preventivas se debe evitar viajar a zonas endémicas, pero si se viaja, es esencial tener en cuenta las siguientes recomendaciones (8). Cubrir la máxima extensión de piel con ropa para reducir la exposición a picaduras, utilizar repelentes con DEET (dietiltoluamida), instalar y utilizar mosquiteras y aires acondicionados siempre que sea posible y mantener relaciones sexuales seguras mediante el uso preservativo (22).

Las mujeres embarazadas, o aquellas que planean concebir, deben evitar viajar a zonas endémicas. En caso de realizar el viaje, debe tomar recomendaciones especiales como son: esperar 2 meses antes de intentar la concepción y en el caso de que el hombre haya presentado síntomas habría que esperar 6 meses (22).

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

El objetivo principal de este trabajo de fin de grado es realizar una revisión sistemática sobre la información científica existente de la microcefalia producida en fetos por la infección del virus Zika.

2.2. Objetivos específicos

- 2.2.1. Mostrar la prevalencia de microcefalia en fetos infectados por el virus Zika en distintas áreas del mundo.
- 2.2.2. Identificar las secuelas neuronales que el virus Zika provoca en el feto.
- 2.2.3. Describir las alteraciones histopatológicas de la placenta en mujeres infectadas por el virus zika y posibles marcadores de daño neuronal en fetos con microcefalia.
- 2.2.4. Enumerar las herramientas diagnósticas disponibles y analizar su rendimiento en la detección de microcefalia en fetos infectados por el virus Zika.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Diseño

Se ha llevado a cabo una revisión sistemática de la literatura científica de la microcefalia descrita en fetos asociada al virus Zika. Las fuentes de información empleadas han sido Pubmed, SCIELO y Embase.

3.2. Estrategia de búsqueda

Para la búsqueda se han determinado unas palabras clave relacionadas con el tema y se han convertido en Descriptores de Ciencias de la Salud (MeSH). Los descriptores que hemos utilizado son “zika virus” y “microcephaly”.

En la búsqueda realizada en la base de datos SCIELO obtenemos la siguiente ecuación: Expresión: (virus del Zika) AND (microcefalia) Filtros aplicados: (Áreas Temáticas de WoS: Salud) (Áreas Temáticas de WoS: Medicina) (Áreas Temáticas de WoS: Ciencias) (Áreas Temáticas de WoS: Pediatría) (Citable y no citable: Citable) (Tipo de literatura: Reporte de caso)

En la búsqueda realizada en la base de datos Embase obtenemos la siguiente ecuación: ('zika virus'/exp OR 'zika virus') AND ('microcephaly'/exp OR 'microcephaly') AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [2015-2025]/py.

3.3. Criterios de selección

La búsqueda realizada se ha limitado a un periodo de diez años anteriores hasta actualidad, disponibles a texto completo, idiomas inglés o castellano y estuviesen realizados en humanos. Para la selección de los artículos, se ha tenido en cuenta aquellos artículos que sean ensayos clínicos, estudios observacionales, informe de casos, estudio de cohorte y ensayo clínico controlado y aleatorizado. Se han excluido aquellos que sean metaanálisis, revisiones y revisiones sistemáticas.

En la búsqueda realizada en Medline a través de pubmed obtenemos la siguiente ecuación: ("Zika Virus"[Mesh]) AND "Microcephaly"[Mesh] Filters: in the last 10 years, Full text, Case Reports, Clinical Study, Clinical Trial,

Controlled Clinical Trial, Evaluation Study, Randomized Controlled Trial Sort by: Most Recent).

El proceso de selección de los artículos se realizó en distintas fases. En la primera fase, el cribado realizado se ha basado en el título del propio artículo. En la segunda fase, se han evaluado los artículos por su resumen. Finalmente, se hizo la lectura del artículo, analizando su contenido. Tras realizar los tres cribados, se han descartado todos aquellos artículos que no tuvieran relación con la microcefalia y el virus Zika.

3.4. Consideraciones éticas

Este TFG ha sido aprobado por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández de Elche (UMH) con el código: TFG.GFA.LAS.GLO.241105.

4. RESULTADOS

4.1. Resultados de la búsqueda

Mediante los descriptores definidos anteriormente, obtuvimos a) en Medline, a través de pubmed, 817 resultados; b) 257 resultados en la base de datos de SCIELO y c) 3510 resultados en la base de datos de Embase. Tras introducir todos los criterios de inclusión y exclusión, obtuvimos 53 artículos en Pubmed, 8 en SCIELO y 6 en Embase. Después de hacer los cribados de los artículos, se obtuvieron 11 registros para llevar a cabo la revisión. Por último, se añadió 10 artículos por parte de la tutora de este TFG para su análisis. En total fueron 21 artículos con los que se llevó a cabo la revisión.

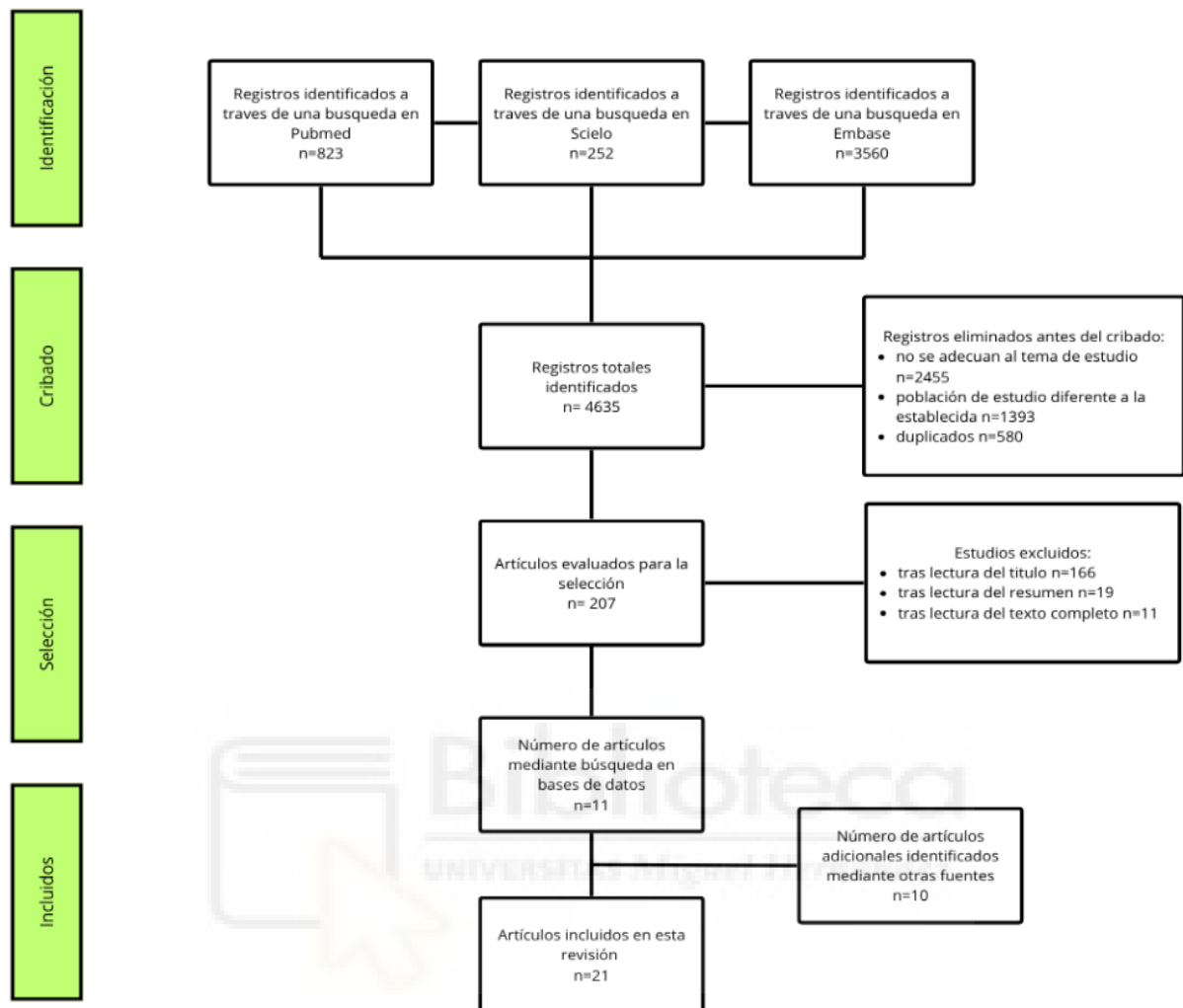


Figura 9: Diagrama de flujo de proceso de selección (Fuente: Elaboración propia).

4.2. Contenidos de la búsqueda

4.2.1 Prevalencia del virus Zika en distintas áreas del mundo.

Durante el periodo comprendido entre 2011-2017, se realizaron diversos estudios a nivel mundial con el objetivo de determinar la prevalencia de la microcefalia en recién nacidos expuestos al virus Zika durante el periodo gestacional.

Se estimaron aproximadamente 8,5 millones de casos en todo el mundo donde el 94% de los casos se identificaron principalmente en Brasil. Se estima entre 3,6 y 5,4 millones de casos de microcefalia asociada al VZk dentro de este país (24).

Referencia	Año de publicación	Tipo de estudio	Tamaño muestral	Población
Morris et al., (25)	2016	Estudio poblacional	680 neonatos	Europa
Magalhaes-Barbosa et al. (26)	2017	Estudio observacional	8.275 neonatos	Rio de Janeiro, Sao Paulo y Distrito Federal de Brasilia, Brasil
Brady et al., (24)	2019	Estudio observacional	6.860.743 neonatos (2015-2017)	Brasil
Poirot et al., (27)	2020	Estudio observacional	43 neonatos con microcefalia (2013-2015)	Nueva York, EE. UU.

Tabla 2: Resultados obtenidos de la búsqueda para el objetivo 1 (Fuente: Producción propia).

Uno de los estudios más representativos fue el realizado por Brady *et al.*, entre 2015-2017, en Brasil (24). En este estudio, se tuvieron en cuenta 6.860.743 nacimientos, de los cuales se focalizaron en los 2.791 casos de microcefalia confirmados asociados al brote de infecciones por el virus Zika en ese periodo (24). A partir de esos datos, se estimó una tasa de prevalencia de microcefalia debida a la infección del VZk de 40,8 casos por cada 10.000 nacimientos en Brasil. Este estudio analizó principalmente nacimientos en Rio Grande, Paraíba, Pernambuco, Alagoas y Sergipe (24).

También en Brasil, Magalhaes *et al.*, (26) en 2017, determinó una tasa de prevalencia estimada de microcefalia asociada al VZk de 56,7 casos por cada 10.000 nacimientos en las zonas de sureste y centro-oeste de Brasil, concretamente en las regiones de Rio de Janeiro, Sao Paulo y Distrito Federal de Brasilia, donde se concentraron la mayoría de los casos (26).

Por otro lado, en Europa se ha registrado una tasa de prevalencia de microcefalia asociada al VZk de 1,53 casos por cada 10.000 nacimientos (25).

Sin embargo, un estudio más reciente realizado en Nueva York estimó una tasa de prevalencia de 25,43 casos de microcefalia asociada al VZk por cada 10.000 nacimientos (27).

Cabe destacar que, de los artículos seleccionados, solo en el estudio realizado por Brady *et al.*, (2019) identifican el sexo femenino como una covariable, siendo mayor el riesgo de aparición de microcefalia si el feto es una niña. No se tuvo en cuenta esta covariable en los otros estudios (24).

En este mismo estudio, se observa una relación estadísticamente significativa entre la infección por el VZk y la aparición de microcefalia por el feto por su gran tamaño muestral (24). Por la magnitud de los otros estudios, no se ha determinado un tamaño muestras significativo para realizar una estimación estadísticamente significativa.

4.2.2 Secuelas neuronales presentes en fetos con microcefalia provocadas por el virus Zika.

De los 21 artículos incluidos en esta revisión sistemática, nueve de ellos, describían las secuelas neuronales provocadas por el VZk y han sido incluidos en este apartado. Cuatro tuvieron lugar en Brasil, dos en Europa (Finlandia (28) y Eslovenia (29), uno en Tailandia (30) y dos fueron multicéntricos (31, 32). De los cuales uno se realizó entre dos países (Colombia y Washington) (31) y otro que fue en dos localidades diferentes dentro del mismo país (Ibagué y Barranquilla, Colombia) (32).

En un compendio de los artículos, se analizaron un total de 3.113 niños, así como sus respectivas madres durante el periodo gestacional, para hacer una evaluación de su evolución y observaron que las mujeres que se infectaron del VZk durante el primer y segundo trimestre de embarazo presentaron 16,8 veces más riesgo de que el feto desarrollara microcefalia como consecuencia de la infección que las que no estaban infectadas por el virus (24).

Referencia	Año de publicación	Tipo de estudio	Tamaño muestral	Población
Alvino et al., (33)	2016	Informe de casos	18 niños con microcefalia	Pernambuco, Brasil
Driggers RW. et al., (28)	2016	Informe de casos	1 autopsia a las 21 semanas	Finlandia
Strafela et al.(29)	2017	Informe de casos	1 feto de 32 semanas	Eslovenia
Parra-Saavedra et al., (32)	2017	Estudio multicéntrico	17 fetos con microcefalia	Barranquilla y Ibagué, Colombia
Wongsurawat et al., (30)	2018	Estudio observacional	3 mujeres embarazadas (2016-2017)	Tailandia
Brady et al., (24)	2019	Estudio observacional	2.791 neonatos con microcefalia (2015-2017)	Brasil
Mulke et al., (31)	2019	Ensayo clínico	82 fetos con infección probable VZk	Barranquilla, Colombia y Washington, DC.
Vianna et al., (34)	2020	Estudio observacional	246 niños con síndrome congénito de Zika	Rio de Janeiro, Brasil
Rua et al., (35)	2022	Estudio observacional prospectivo	38 niños	Rio de Janeiro, Brasil

Tabla 3: Resultados obtenidos de la búsqueda para el objetivo 2 (Fuente: Producción propia).

El análisis de las neuroimágenes revela una gran diversidad de anomalías en el feto. Se tiene constancia de 137 neonatos que presentaron otros síntomas asociados a la microcefalia de los 3.113 niños totales estudiados, siendo predominantes las calcificaciones (n=58) (42%), anomalías en el cuerpo calloso y cerebelo (n=24) (17%), ventriculomegalia (n=14) (10%), alteraciones en el reborde (n=12) (8%), hipoplasia de las estructuras de la fosa craneal posterior (n=11) (8%), malformaciones en el desarrollo cortical (n=7) (5%), polimicrogiria (n=6) (4%), megacisterna magna (n=2) (1%), y en los casos más graves, lisencefalia (n=3) (2%) (19-22).

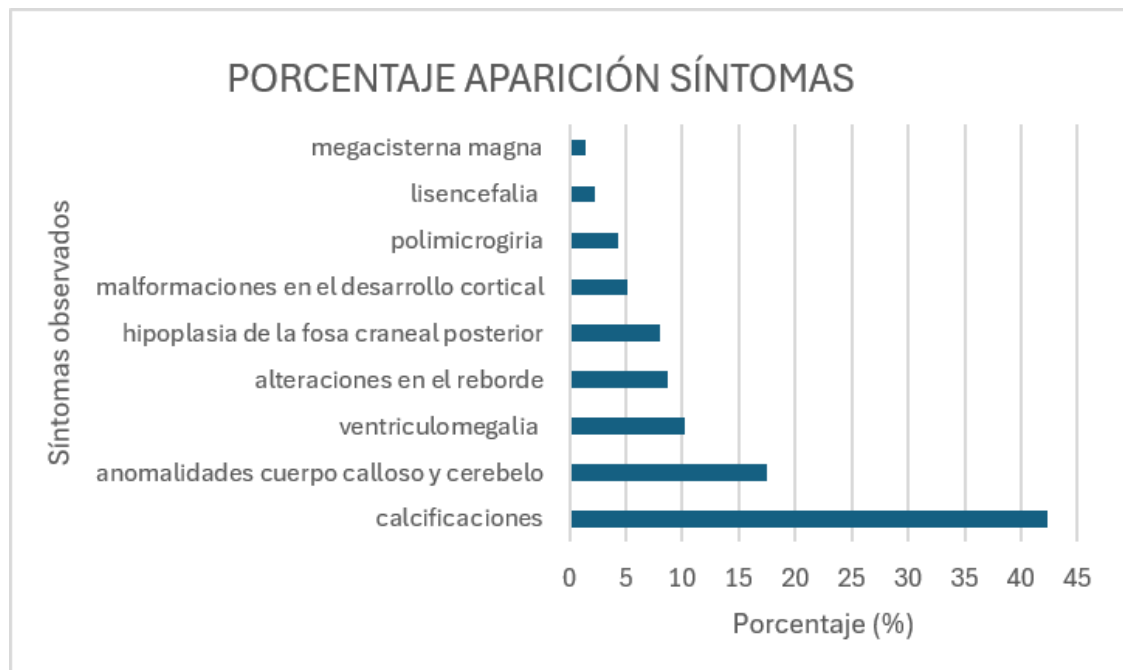


Figura 10: porcentaje de aparición de síntomas entre los neonatos examinados que presentaron síntomas asociados a la microcefalia (n=137) producida por el virus Zika (fuente: elaboración propia).

En los diferentes países en los que se han realizado el estudio, se ha observado una sintomatología semejante a nivel neurológico. En el estudio realizado por Parra-Saavedra *et al.*, (2017) en Colombia, el signo más temprano de diagnóstico fue la aparición en dos fetos de pie equinovaro (32). El estudio realizado por Vianna *et al.*, (2020) en Brasil, el síntoma más predominante fue la epilepsia, que lo presentaron el 77% de los niños estudiados (34). El 71% de los niños estudiados en Rua *et al.*, (2022) presentaron convulsiones y espasmos (35).

El virus Zika tiene carácter intrínseco de neurotropismo, debido a su altísima tendencia por células del linaje neuronal humano (24, 28, 29, 34). En las ecografías, se observa mayor afectación en los tejidos blandos del cerebro fetal (28, 29, 32). Esto sugiere que el virus Zika tiene alta predilección por las células progenitoras neuronales corticales. No se observó afectación en las células madre embrionarias o pluripotentes (28).

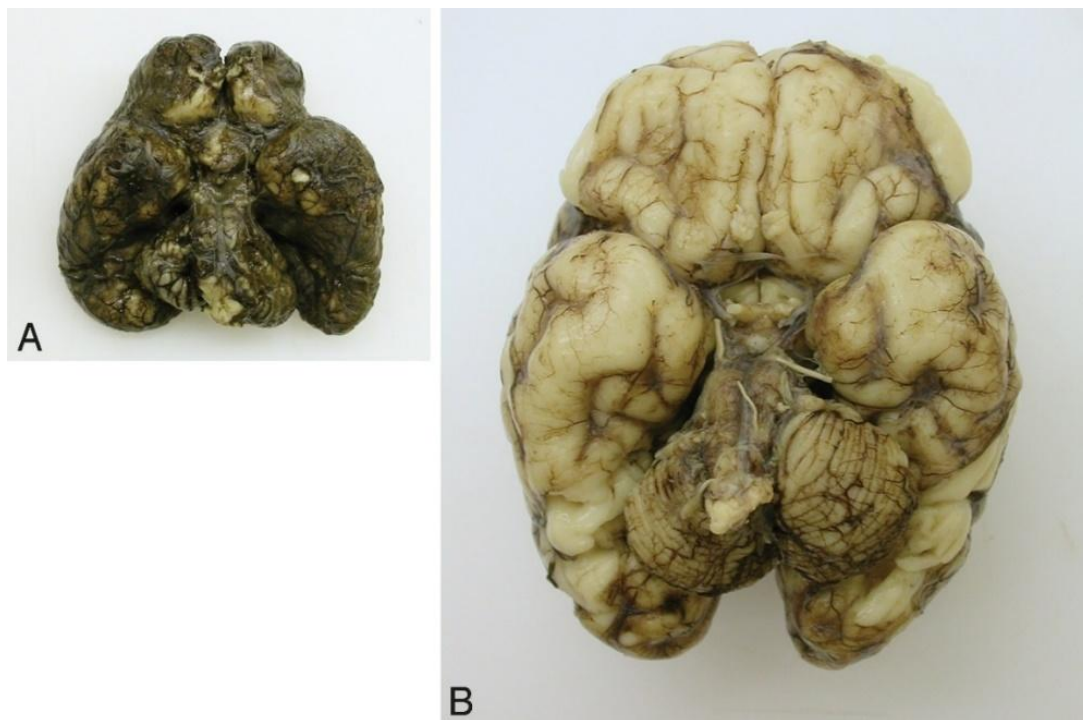


Figura 11: Comparación de un cerebro, cerebelo y tronco cefálico de un neonato infectado por el virus Zika (imagen A, izq) y un neonato sano (imagen B, dch). (Fuente: Strafela *et al.*, 2016) (29).

Estudios exhaustivos de cráneos neonatales, evidenciaron que la causa principal era la elevada cantidad de apoptosis de las neuronas posmigratorias de diferenciación intermedia. Esta gran pérdida conlleva que la zona subventricular y la sustancia blanca se vean reducidas de tamaño significativamente (24, 28, 32).

En el estudio realizado por Alvino A *et al.*, (2016) (33), analizaron otras sintomatologías distintas a las predominantes en la infección por el VZk, concretamente la artrogriposis. Este se define como las limitaciones de movimientos tanto activos como pasivos junto con anomalías estructurales y/o funcionales de la capsula articular y ligamentos.

De 89 recién nacidos con microcefalia congénita, 18 pacientes la presentaron (20%). Las principales zonas afectadas fueron las rodillas, caderas, muñecas y tobillos de los neonatos (33). Se manifiesta clínicamente como son los pies zambos, desviaciones del vago, rotación bilateral de extremidades inferiores y dislocación de cadera (33).



Figura 12: desviación de las extremidades (pies zambos) en un neonato expuesto al virus Zika (Fuente: Alvino *et al.*, 2016) (28).

4.2.3 Alteraciones histopatológicas de la placenta y el posible marcador de daño neuronal.

De la selección de artículos, 3 de ellos contenían información sobre las alteraciones histopatológicas de la placenta.

Referencia	Año de publicación	Tipo de estudio	Tamaño muestral	Población
Martines <i>et al.</i>, (36)	2016	Informe de casos	2 fetos, 1 neonato y 2 abortos (2015 – 2016)	Brasil
Noronha <i>et al.</i>, (37)	2016	Informe de casos	5 mujeres embarazadas y sus placentas	Brasil
Rabelo <i>et al.</i>, (38)	2020	Informe de casos	10 mujeres embarazadas (2015–2016)	Brasil

Tabla 4: Resultados obtenidos de la búsqueda para el objetivo 3 (Fuente: Producción propia).

La placenta está formada principalmente por dos tipos de tejidos; el tejido fetal que es la vellosidad coriónica (parte izquierda de la figura 13) y el tejido materno que corresponde a la decidua (parte derecha de la figura 13) (38). Cuando se produce la infección por el VZk, se observa que la placenta presenta inflamación y un exceso de permeabilidad vascular. A nivel inmunológico, se ha descrito un aumento de la infiltración de linfocitos CD68+ y TCD8, metaloproteinas de matriz (MMP), citocinas como interferón gamma (IFN- γ) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) así como otros mediadores inflamatorios (37, 38).

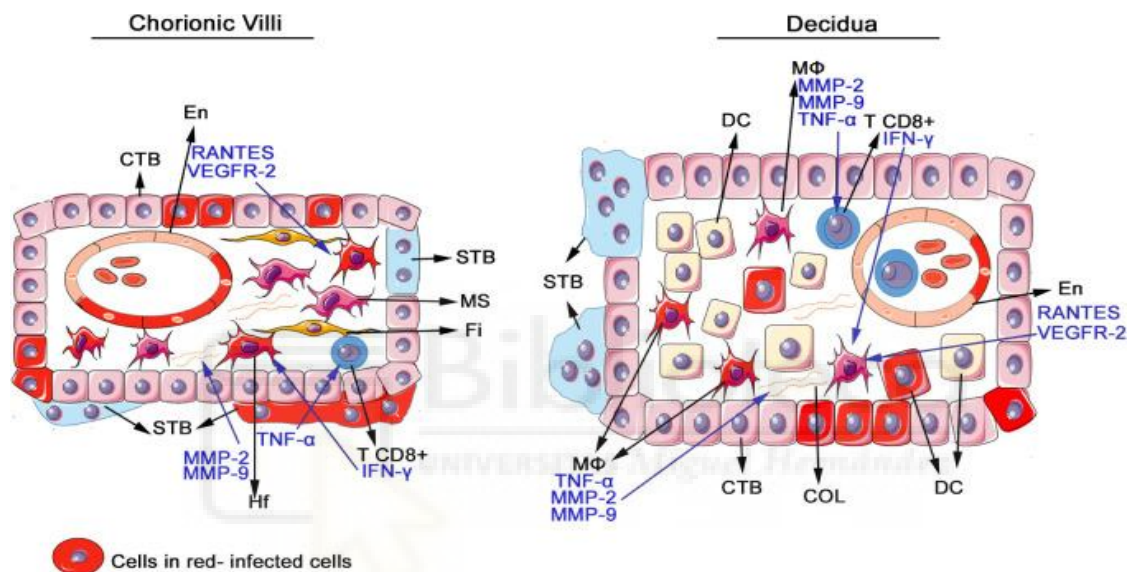


Figura 13: ilustración de las células que conforman la placenta: vellosidad coriónica (izq) y decidua. Está formada por células endoteliales (En), citotrofoblasto (CTB), sincitiotrofoblasto (STB), células mesenquimales (MS), fibroblastos (Fi), células deciduales (DC), células de Hofbauer (Hf), colágeno (COL). Las células enrojecidas representan las células infectadas por el VZk. (Fuente: Rabelo K., *et al.* 2020) (38).

Esta respuesta inflamatoria que presentan las placentas provoca daños a nivel histopatológicos que derivan en deciduitis aguda, villositis, engrosamiento endotelial fibroso, calcificaciones, congestión vascular, depósitos de fibrina, entre otros (36–38).

Se han hallado antígenos del virus Zika en todas las células placentarias estudiadas (38). Asimismo, se ha observado que, en las placentas infectadas por el VZk, hay un aumento significativo de la cantidad de macrófagos, células de Hofbauer y linfocitos TCD8 (37, 38).

Rabelo *et al.*, (2020) observaron que las células placentarias infectadas, presentaba citotrofoblastos sin variación nuclear, mitocondrias sin crestas, hinchadas y con las membranas rotas, sincitiotrofoblastos con vesículas agrandadas, cuerpos apoptóticos y sin filamentos de colágeno (38). Además, estudiaron el BDNF que es el factor neurotrófico que se produce en el tejido placentario (37, 38). Las funciones que desempeñan son de elevada importancia ya que se encarga de la diferenciación y proliferación de citotrofoblastos, promueve el crecimiento y la diferenciación neuronal en el sistema nervioso central (SNC) y periférico (SNP) durante el desarrollo fetal (37, 38). Y se observó que en los pacientes que tuvieron menor BDNF tenían mayor probabilidad de desarrollar microcefalia con alto grado de gravedad (36–38).

4.2.4. Herramientas diagnósticas utilizadas para la detección del virus Zika

De la selección de artículos, en 7 de ellos mencionaban de las pruebas diagnósticas para la detección de microcefalia en fetos.

Referencia	Año de publicación	Tipo de estudio	Tamaño muestral	Población
Culjat <i>et al.</i> (23)	2016	Informe de casos	1 mujer embarazada y su feto	Pernambuco, Brasil
Driggers <i>et al.</i> , (28)	2016	Informe de casos	1 autopsia a las 21 semanas	Finlandia
Martines <i>et al.</i> , (36)	2016	Informe de casos	2 fetos, 1 neonato y 2 abortos (2015 – 2016)	Brasil
Mulkey <i>et al.</i> , (31)	2019	Ensayo clínico	82 fetos con infección probable	Barranquilla, Colombia y Washington, DC.
Seferovic <i>et al.</i> , (39)	2019	Informe de casos	4 mujeres embarazadas y sus fetos	Texas (EE. UU.) provenientes de Latinoamérica
Vianna <i>et al.</i> , (34)	2020	Estudio observacional	246 niños con síndrome congénito de Zika	Rio de Janeiro, Brasil
Martins <i>et al.</i> , (40)	2025	Estudio observacional	2.882 fetos con sospecha de infección	Rio de Janeiro, Brasil

Tabla 5: Resultados obtenidos de la búsqueda para el objetivo 4 (Fuente: Producción propia).

En todos los estudios incluidos en la revisión, ante la sospecha de infección por el VZk, en el total de 3.221 fetos estudiados, se realizaron

ecografías fetales como primera opción. A su vez, se observó que las mujeres participantes en estos estudios, 159 (4,97%) de ellas, no presentaron exantema durante el embarazo (23, 28, 31, 34, 36, 39, 40).

Las cuatro mujeres estudiadas por Seferovic *et al.*, (2019), en EE. UU. previamente residían en zonas endémicas y emigraron posteriormente a EE. UU. donde se realizó el diagnóstico (39).

En 2019, Mulkey *et al.*, estudiaron a 80 mujeres provenientes de Barranquilla (Colombia) y 2 de Washington, DC. Estos dos últimos fueron casos importados a EE. UU tras viajar a zonas endémicas. A todas ellas, se les diagnosticó el VZK al regresar a EE. UU (31). En 14 de ellas, se diagnosticaron anomalías neuronales fetales mediante ecografías fetales y resonancias magnéticas fetales. Sin embargo, en un caso, se observaron anomalías neuronales solamente en la resonancia magnética a pesar de que en la ecografía no se observaba ningún tipo de alteración (31).

Martines *et al.*, (2016) identificó un caso en el que el feto presentó microcefalia junto con malformaciones en las extremidades al nacer que no fueron detectadas mediante ecografías. A pesar de los hallazgos, la placenta no mostró signos de inflamación, aunque se observó calcificaciones y fibrosis. Se le realizó una RT-PCR al tejido placentario cuyo resultado fue negativo (36).

Un total de 90 (2,79%) participantes de todos los artículos seleccionados, se realizaron pruebas serológicas confirmatorias mediante amniocentesis y muestras de tejidos al nacer que se analizaron con RT-PCR y MAC-ELISA.

Para mejorar la precisión diagnóstica, se emplearon otras técnicas como la retrotranscriptasa PCR (PCR-RT) o amplificación mediada por transcripción (TAM) y MAC-ELISA para detectar IgM específicos para ese virus en los estudios llevados a cabo por Seferovic *et al.*, en Texas (EE. UU.) (39), Martines RB, *et al.* en Brasil (36) y Vianna *et al.*, en Rio de Janeiro, Brasil (34).

En los estudios realizados en Brasil combinaron los exámenes histopatológicos, ensayos de inmunohistoquímica con los anticuerpos anti VZK, RT-qPCR y ecografías fetales (23, 34, 36, 40). En EE. UU., utilizaron la neurosonografía, pruebas de ácidos nucleicos (NAT) en suero y orina y serologías de IgM (39). En Colombia, llevaron a cabo resonancias magnéticas

y ecografías concomitantes antes y después de nacer (31). En Finlandia, usaron predominantemente análisis serológicos de IgG e IgM junto con RT-PCR y ecografías (28).

Las pruebas inmunohistoquímicas realizadas en las autopsias fetales evidenciaron la existencia de antígenos en distintos tejidos. En el estudio realizado en Eslovenia se detectaron partículas virales concentradas en cerebro, placenta, cordón umbilical y extremidades (30). En el estudio realizado en Finlandia, las partículas virales se identificaron en otros tejidos, como son el hígado, pulmón, bazo y en la musculatura fetal (28).

Durante la semana de la infección sintomática, la detección de ARN en suero o sangre es la técnica preferente. Pasada esa semana, no se recomienda en embarazadas (28).

A pesar de las pruebas confirmatorias y las ecografías fetales, se estimó entre un 5-10% de casos de diagnósticos erróneos (34).

5. DISCUSIÓN

Entre los años 2015 y 2016, se identificó un brote de VZk que afectó aproximadamente 8,5 millones de casos en todo el mundo (24). Tras el brote epidemiológico, se observó una amplia expansión del VZk, afectando principalmente a América Latina (3). El país más afectado fue Brasil donde se estimó entre 3,6 y 5,4 millones de casos de microcefalia (24). Dentro de este país, las regiones centro-oeste y sureste presentaron mayor prevalencia, concentrándose la mayor cantidad de casos a nivel mundial. Como consecuencia se declaró una emergencia de salud pública nacional (26).

En comparación con los casos acontecidos en América Latina, la cantidad de casos detectados de microcefalia en EE. UU. y Europa fueron bajos. La mayoría debidos a viajes realizados en zonas endémicas o debido a procesos migratorios que se produjeron desde regiones endémicas durante ese periodo de tiempo (25, 27).

La sospecha inicial de infección por el virus Zika en el feto suele surgir por la manifestación de síntomas en la madre durante la gestación. Estos

síntomas incluyen síntomas como exantema localizado o generalizado, conjuntivitis, malestar general y fiebre (28, 35, 41). La relevancia clínica de estos síntomas varía en función del periodo gestacional en el que aparezcan, ya que el riesgo de alteración en el desarrollo del sistema nervioso central es mayor durante el primer trimestre, porque se produce su formación (35, 41).

Tras el análisis de los estudios incluidos en esta revisión parece ser que existe una estrecha relación entre la exposición al virus Zika y la aparición de microcefalia en el feto (24). Aunque la microcefalia es un signo más representativo en la infección del VZk en el feto, existen otras etiologías que pueden provocar su desarrollo. Entre algunas de las más importantes destaca; el abuso de sustancias durante la gestación, alteraciones metabólicas como la fenilcetonuria materna, alteraciones genéticas, exposición a agentes teratógenos o infecciones principalmente conocidos como TORCH (*Toxoplasma gondii*, varicela zoster, rubeola, citomegalovirus y virus del herpes simple) (24, 29, 32, 34).

A pesar de esta diversidad etiológica, numerosos estudios han evidenciado que el virus del zika tiene adaptación al crecimiento neuronal del feto (28). Esta afectación junto con el severo deterioro neuronal, provocan una disminución de la movilidad intrauterina del feto conocido como acinesia (33). Como se ha comentado anteriormente en el estudio realizado por Alvino *et al.*, (2016) se observa un síntoma muy característico llamado artrogriposis (33).

En relación con la transmisión del virus Zika, la transmisión vertical producida entre madre e hijo durante la gestación cobra especial importancia en este grupo de virus (10, 16). Un factor muy importante es que las células placentarias son susceptibles a la infección del VZk haciendo que este pueda llegar al feto en desarrollo (38). El mecanismo por el cual ocurre es la infección célula a célula de manera progresiva y facilitando que pueda penetrar la barrera transplacentaria (37, 38).

Durante el embarazo, el sistema inmunitario materno (MIA) se activa para proteger al feto, pero cuando la madre se infecta, el VZk lo inhibe y promueve la inflamación. Tal como se ha comentado anteriormente, la infección del VZk puede infectar la placenta en cualquier momento de la

gestación, pero dependiendo del momento, la gravedad del daño fetal puede variar (36–38).

Aunque no se sepa con exactitud el mecanismo mediante el cual la infección del virus se transfiere desde la placenta hasta el feto, numerosos estudios han observado que la placenta presenta alteraciones histológicas (36–38).

Entre las células más relevantes en el sistema inmunitario materno destacan los macrófagos y las células de Hofbauer (37). Cuando se produce la activación de los macrófagos en la infección de VZk induce la destrucción de la arquitectura vellosa y el epitelio trofoblástico (38). Como consecuencia, se produce una alteración en la barrera inmunológica placentaria. Actualmente, se están llevando a cabo estudios para determinar si su activación está relacionada con la vía de transmisión vertical (37, 38).

En este contexto, las células de Hofbauer y los macrófagos desempeñan un papel esencial en el desarrollo fetal (36). Esto es debido a que ambos tipos celulares se encargan de mantener un entorno homeostático mediante su actividad reguladora. Las células de Hofbauer poseen capacidad migratoria, permitiéndoles llegar a los vasos fetales y así alcanzar las células fetales e infectarlas. Esta importancia funcional es el motivo esencial por el cual el VZk ataca estos tipos celulares cuando ocurre la infección (38).

Otro hallazgo observado es el BDNF, el cual se produce en el tejido placentario. Este se define como el factor neurotrófico y puede tener relación con el daño neuronal ya que se observó que en los fetos que tuvieron menor BDNF tenían mayor probabilidad de desarrollar microcefalia con alto grado de gravedad (38). Aunque esta posible relación esté documentada, no se puede determinar con total seguridad una relación directa entre la concentración de BDNF y el daño neural (37, 38). Por tanto, se requiere seguir investigando en su confirmación y evaluar esa posible relación directa del BDNF como marcador de daño neuronal (38).

Es importante señalar que el 70% aproximadamente de las infecciones por el VZk son asintomáticas, lo que dificulta considerablemente su diagnóstico (22, 35). Hasta la fecha, no se ha determinado una prueba de diagnóstico

específica para casos de sospecha de VZk debido a las limitaciones en las pruebas existentes (35).

En zonas endémicas como Brasil, más concretamente la zona noreste y centro-este que, por sus bajos recursos sanitarios, tienen mayor dificultad de acceso a pruebas diagnósticas fiables (24, 26). Esto ha llevado a falsos diagnósticos e identificaciones tardías (36, 39, 42).

Es importante tener en cuenta que la epidemia del VZk coincidió en el mismo espacio y tiempo con otros flavivirus (3, 24). La principal limitación de las pruebas inmunológicas (test de antígenos) disponibles en ese momento fue que tenían reacciones cruzadas con el VZk y otros flavivirus, lo que conllevó a que se subestimase gran cantidad de casos (36, 39). Además, los retrasos en los diagnósticos provocaron que se dificultase la detección temprana de la infección. Esto impidió que muchas mujeres embarazadas pudiesen tomar decisiones informadas sobre su embarazo (28, 36, 39).

Ante esta problemática, el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) ubicado en Atlanta, GA, EE. UU. y la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), actualizaron la guía de pruebas diagnósticas ante la necesidad de nuevas pruebas diagnósticas que fuesen realmente útiles (42), que permitiesen reducir la gran cantidad de falsos diagnósticos y así poder evitar las interpretaciones tardías (36, 39).

La principal prueba utilizada para visualización de alteraciones neuronales son las ecografías (34) mientras que las pruebas serológicas son usadas para la confirmación (30, 35). Ante la aparición de síntomas semejantes a la infección por VZk en embarazadas, se recomienda realizar una ecografía fetal, siempre acompañado de pruebas serológicas (PCR e IgG-IgM) que respalden esta sospecha o la desmientan. La prueba serológica es la prueba diagnóstica confirmatoria de elección (34, 35, 40, 41).

El control prenatal mediante la realización de ecografías de forma periódica permite evaluar el estado del feto y detectar si el desarrollo se realiza de manera correcta (39). Así mismo, es una herramienta predictiva altamente útil ya que nos permite determinar la circunferencia craneal del feto (31, 32). En este contexto, muchas mujeres infectadas son diagnosticadas durante estos

controles ante la visualización de anomalías en la circunferencia craneal (31). Es realmente común debido a que algunas mujeres pueden ser asintomáticas o presentar síntomas leves y no conlleva a acudir a la consulta médica (34, 36).

En la revisión se observan limitaciones metodológicas. Esto es debido a que se han tenido en cuenta artículos cuyo tamaño muestral es reducido por lo que no pueden establecer con rigurosidad la relación entre la infección y la microcefalia. Además, falta de información sobre los síntomas y pruebas realizadas a todos los participantes en diferentes estudios. En cambio, el estudio realizado por Brady *et al.*, permite determinar esta relación siendo estadísticamente significativa porque analiza un tamaño muestral de aproximadamente 7 millones de nacimientos (24).



6. CONCLUSIONES

Tras la realización de esta revisión sistemática se han podido establecer, de acuerdo con los objetivos fijados, las siguientes conclusiones:

1. Los estudios mostraron que las mujeres que se infectaron del virus Zika durante el primer y segundo trimestre de embarazo presentaron 16,8 veces más riesgo de que el feto desarrollara microcefalia como consecuencia directa de la infección (24).
2. Brasil fue el país con mayor número de casos de microcefalia producidos por el virus Zika del mundo, con un total de 3,4-5,6 millones de casos (24). Otros países como Colombia y EE. UU. se vieron afectados, aunque en menor medida, por lo movimientos migratorios. Europa fue la menos afectada (25, 27).
3. El virus Zika presenta predilección por el sistema nervioso central del feto durante su desarrollo prenatal (24,29). Los síntomas asociados a microcefalia son: ventriculomegalia, lisencefalia y calcificaciones, así como a nivel físico artrogriposis, malformaciones craneofaciales, entre otros (24, 28, 29, 34).
4. El virus Zika, se ha observado en las células del tejido placentario. Es necesario promover la realización de más estudios en placentas de mujeres infectadas por el virus para determinar con más profundidad como es el proceso de infección y la patogenia asociada al daño fetal (36–38).
5. Actualmente no existe un consenso sobre la prueba diagnóstica de elección en la infección por el virus Zika, pero se reconoce la ecografía como una herramienta predictiva útil, siendo las pruebas serológicas empleadas, como pruebas confirmatorias (34–40, 42).
6. Es imprescindible promover nuevas investigaciones y establecer un consenso sobre nuevas pruebas diagnósticas que se puedan utilizarse en zonas de escasos recursos y que sean accesibles a toda la población.

7. REFERENCIAS

1. Masmejan S, Musso D, Vouga M, Pomar L, Dashraath P, Stojanov M, et al. Zika virus. Vol. 9, Pathogens. MDPI AG; 2020. p. 1–14.
2. Lanciotti RS, Kosoy OL, Laven JJ, Velez JO, Lambert AJ, Johnson AJ, et al. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. *Emerg Infect Dis.* 2008 Aug;14(8):1232–9.
3. Pielnaa P, Al-Saadawe M, Saro A, Dama MF, Zhou M, Huang Y, et al. Zika virus-spread, epidemiology, genome, transmission cycle, clinical manifestation, associated challenges, vaccine and antiviral drug development. Vol. 543, Virology. Academic Press Inc.; 2020. p. 34–42.
4. Leier HC, Messer WB, Tafesse FG. Lipids and pathogenic flaviviruses: An intimate union. *PLoS Pathog.* 2018 May 1;14(5).
5. Zhao R, Wang M, Cao J, Shen J, Zhou X, Wang D, et al. Flavivirus: From structure to therapeutics development. Vol. 11, Life. MDPI AG; 2021.
6. Faye O, Freire CCM, Iamarino A, Faye O, de Oliveira JVC, Diallo M, et al. Molecular Evolution of Zika Virus during Its Emergence in the 20th Century. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(1):36.
7. Kümmerer BM. Establishment and Application of Flavivirus Replicons. In: Hilgenfeld R, Vasudevan SG, editors. *Dengue and Zika: Control and Antiviral Treatment Strategies* [Internet]. Singapore: Springer Singapore; 2018. p. 165–73. Available from: https://doi.org/10.1007/978-981-10-8727-1_12
8. Virus de Zika [Internet]. Who.int. [cited 2025 May 21]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/zika-virus>
9. 2 SECRETARIA GENERAL DE SANIDAD Y CONSUMO DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD PÚBLICA, CALIDAD E INNOVACIÓN [Internet]. Available from: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/images/ZikaMap_OutbreakClassification_World%20wide_2.png

10. Gutiérrez-Bugallo G, Piedra LA, Rodriguez M, Bisset JA, Lourenço-de-Oliveira R, Weaver SC, et al. Vector-borne transmission and evolution of Zika virus. Vol. 3, *Nature Ecology and Evolution*. Nature Publishing Group; 2019. p. 561–9.
11. Kharwadkar S, Herath N. Clinical manifestations of dengue, Zika and chikungunya in the Pacific Islands: A systematic review and meta-analysis. Vol. 34, *Reviews in Medical Virology*. John Wiley and Sons Ltd; 2024.
12. Zika virus disease. European Centre for Disease Prevention and Control. 2010.
13. Côrtes N, Lira A, Prates-Syed W, Dinis Silva J, Vuitika L, Cabral-Miranda W, et al. Integrated control strategies for dengue, Zika, and Chikungunya virus infections. Vol. 14, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media SA; 2023.
14. Laureti M, Narayanan D, Rodriguez-Andres J, Fazakerley JK, Kedzierski L. Flavivirus Receptors: Diversity, Identity, and Cell Entry. Vol. 9, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2018.
15. Sirohi D, Chen Z, Sun L, Klose T, Pierson TC, Rossmann MG, et al. The 3.8 Å resolution cryo-EM structure of Zika virus. *Science* (1979). 2016 Apr 22;352(6284):467–70.
16. Tajik S, Farahani AV, Ardekani OS, Seyedi S, Tayebi Z, Kami M, et al. Zika virus tropism and pathogenesis: understanding clinical impacts and transmission dynamics. Vol. 21, *Virology journal*. 2024. p. 271.
17. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popović M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J, et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. *New England Journal of Medicine*. 2016 Mar 10;374(10):951–8.
18. Elliott KC, Mattapallil JJ. Zika Virus—A Reemerging Neurotropic Arbovirus Associated with Adverse Pregnancy Outcomes and Neuropathogenesis. Vol. 13, *Pathogens*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.

19. van Leur SW, Heunis T, Munnur D, Sanyal S. Pathogenesis and virulence of flavivirus infections. Vol. 12, Virulence. Taylor and Francis Ltd.; 2021. p. 2814–38.
20. Dick GWA, Kitchen SF, Haddow AJ. Zika Virus (I). Isolations and serological specificity. Trans R Soc Trop Med Hyg [Internet]. 1952 Sep 1;46(5):509–20. Available from: [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(52\)90042-4](https://doi.org/10.1016/0035-9203(52)90042-4)
21. Morita E, Suzuki Y. Membrane-associated flavivirus replication complex—its organization and regulation. Vol. 13, Viruses. MDPI AG; 2021.
22. Auriti C, De Rose DU, Santisi A, Martini L, Piersigilli F, Bersani I, et al. Pregnancy and viral infections: Mechanisms of fetal damage, diagnosis and prevention of neonatal adverse outcomes from cytomegalovirus to SARS-CoV-2 and Zika virus. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2021 Oct 1;1867(10).
23. Culjat M, Darling SE, Nerurkar VR, Ching N, Kumar M, Min SK, et al. Clinical and Imaging Findings in an Infant with Zika Embryopathy. Clinical Infectious Diseases. 2016 Sep 15;63(6):805–11.
24. Brady OJ, Osgood-Zimmerman A, Kassebaum NJ, Ray SE, De Araújo VEM, Da Nóbrega AA, et al. The association between zika virus infection and microcephaly in brazil 2015–2017: An observational analysis of over 4 million births. PLoS Med. 2019 Mar 1;16(3).
25. Morris JK, Rankin J, Garne E, Loane M, Greenlees R, Addor MC, et al. Prevalence of microcephaly in Europe: Population based study. BMJ (Online). 2016;354.
26. de Magalhães-Barbosa MC, Prata-Barbosa A, Robaina JR, Raymundo CE, Lima-Setta F, Cunha AJLA da. Prevalence of microcephaly in eight south-eastern and midwestern Brazilian neonatal intensive care units: 2011–2015. Arch Dis Child [Internet]. 2017 Aug 1;102(8):728. Available from: <http://adc.bmj.com/content/102/8/728.abstract>

27. Poirot E, Mills CW, Fair AD, Graham KA, Martinez E, Schreibstein L, et al. Evaluation of a health information exchange system for microcephaly case-finding - New York City, 2013-2015. Vol. 15, PLoS ONE. Public Library of Science; 2020.
28. Driggers RW, Ho CY, Korhonen EM, Kuivanen S, Jääskeläinen AJ, Smura T, et al. Zika Virus Infection with Prolonged Maternal Viremia and Fetal Brain Abnormalities. *New England Journal of Medicine*. 2016 Jun 2;374(22):2142–51.
29. Strafela P, Vizjak A, Mraz J, Mlakar J, Pizem J, Tul N, et al. Zika virus-associated micrencephaly: A thorough description of neuropathologic findings in the fetal central nervous system. *Arch Pathol Lab Med*. 2017 Jan 1;141(1):73–81.
30. Wongsurawat T, Athipanyasilp N, Jenjaroenpun P, Jun SR, Kaewnapan B, M. Wassenaar T, et al. Case of Microcephaly after Congenital Infection with Asian Lineage Zika Virus, Thailand. In: *Emerging Infectious Diseases. Research Letter*; 2018. p. 1758–61.
31. Mulkey SB, Bulas DI, Vezina G, Fourzali Y, Morales A, Arroyave-Wessel M, et al. Sequential Neuroimaging of the Fetus and Newborn With In Utero Zika Virus Exposure. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2019 Jan 1;173(1):52–9. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.4138>
32. Parra-Saavedra M, Reefhuis J, Piraquive JP, Gilboa SM, Badell ML, Moore CA, et al. Serial Head and Brain Imaging of 17 Fetuses with Confirmed Zika Virus Infection in Colombia, South America. *Obstetrics and Gynecology*. 2017 Jul 1;130(1):207–12.
33. Alvino ACMI, de Mello LRM, de Oliveira J do AMM. Association of arthrogryposis in neonates with microcephaly due to Zika virus - a case serie. *Revista Brasileira de Saude Materno Infantil*. 2016 Nov 1;16:S83–8.
34. Vianna RA de O, Rua EC, Fernandes AR, dos Santos TCS, Dalcastel LAB, dos Santos MLB, et al. Experience in diagnosing congenital Zika

syndrome in Brazilian children born to asymptomatic mothers. *Acta Trop.* 2020 Jun 1;206.

35. Rua EC, de Oliveira SA, de Oliveira Vianna RA, Dalcastel LAB, de Castro Sarmet dos Santos TC, Cardoso CAA, et al. Two-year follow-up of children with congenital Zika syndrome: the evolution of clinical patterns. *Eur J Pediatr.* 2022 Mar 1;181(3):991–9.
36. Martines RB, Bhatnagar J, de Oliveira Ramos AM, Davi HPF, Iglesias SDA, Kanamura CT, et al. Pathology of congenital Zika syndrome in Brazil: a case series. *The Lancet.* 2016 Aug 27;388(10047):898–904.
37. de Noronha L, Zanluca C, Azevedo MLV, Luz KG, dos Santos CND. Zika virus damages the human placental barrier and presents marked fetal neurotropism. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2016 May 1;111(5):287–93.
38. Rabelo K, de Souza LJ, Salomão NG, Machado LN, Pereira PG, Portari EA, et al. Zika Induces Human Placental Damage and Inflammation. *Front Immunol.* 2020 Sep 1;11.
39. Seferovic MD, Turley M, Valentine GC, Rac M, Castro ECC, Major AM, et al. Clinical importance of placental testing among suspected cases of congenital zika syndrome. *Int J Mol Sci.* 2019;20(3).
40. Martins MM, Guastavino AB, de Magalhães-Barbosa MC, de Magalhães-Barbosa MH, Garcia CFD, Amaral BKG, et al. Neurological, Radiological, Visual, and Auditory Findings in Children with Intrauterine Exposure to the Zika Virus. *Viruses.* 2025 Feb 1;17(2).
41. Guzman MG, Harris E. Dengue. In: *The Lancet.* Lancet Publishing Group; 2015. p. 453–65.
42. Adebajo T, Godfred-Cato S, Viens L, Fischer M, Erin Staples J, Kuhnert-Tallman W, et al. Update: Interim Guidance for the Diagnosis, Evaluation, and Management of Infants with Possible Congenital Zika Virus Infection — United States, October 2017 [Internet]. 2017 Oct. Available from: https://www.cdc.gov/mmwr/cme/conted_info.html#weekly.