

Zika y embarazo: lo que sabemos hasta ahora

Sophie H. José Castro¹, Sergio Flores Jiménez², José Antonio Ávila³

Resumen

La epidemia global de la infección por el virus del Zika ha emergido como un problema importante de salud pública que afecta a la población general, con mayor impacto en la mujer embarazada y el feto. Existe evidencia de que el virus del Zika causa microcefalia y otras malformaciones congénitas, lo que lleva a consecuencias devastadoras tanto para el recién nacido afectado, como su familia y la sociedad en general. El objetivo de esta revisión es presentar un resumen de las últimas investigaciones científicas acerca del virus del Zika: su estructura, el ciclo de vida, el modo de transmisión y patogénesis y determinar la relación entre la infección durante el embarazo, la forma en que el virus atraviesa la placenta para producir daño al tejido cerebral del feto, la restricción del crecimiento intrauterino y todo el síndrome de malformaciones congénitas asociadas.

Palabras clave

Virus de Zika, embarazo, microcefalia; malformación congénita.

■ INTRODUCCIÓN

HISTORIA Y EPIDEMIOLOGÍA DEL VIRUS DEL ZIKA

El virus del Zika (ZIKV) fue descubierto en 1947, aislado en monos Rhesus en los bosques Zika en Uganda, de allí su nombre. Desde su descubrimiento, estuvo confinado por unos 60 años a la zona ecuatorial en África y Asia. En 1954 fue reportado en Nigeria el primer caso de enfermedad en humanos causada por el ZIKV, pero no fue hasta el 2007 que causó el primer gran brote fuera de África. En Micronesia, 73% de la población fue infectada y el 18% presentaron enfermedad clínica caracterizada por fiebre, exantema, artralgia y conjuntivitis. En los siguientes años se reportaron casos esporádicos en Tailandia, Camboya, Malasia y Filipinas. Durante los años 2013--2014 hubo una gran epidemia en la Polinesia Francesa, donde se estima que 11% de la población fue infectada por ZIKV, y una pequeña cantidad de casos presentó complicaciones neurológicas.

En marzo del 2015, Brasil reportó una incidencia elevada de casos de una enfermedad caracterizada por exantema, asociada a enfermedad neurológica en adultos (49 casos confirmados de síndrome de Guillain-Barré) y relacionada con el incremento de casos de microcefalia en recién nacidos. La infección fue confirmada por la prueba de la reacción en cadena de la polimerasa positiva para el ZIKV. Para noviembre del 2015 Brasil confirmó 140 casos de microcefalia. Se encontró ZIKV en líquido amniótico de dos mujeres embarazadas, en sangre, material genético y tejido cerebral de niños con anomalías congénitas. Luego de este reporte, la OMS emitió una alerta epidemiológica debida a la asociación de la infección por el ZIKV con síndromes neurológicos y malformaciones congénitas. Para noviembre del 2016; 48 países habían confirmado la transmisión del ZIKV, con 171 553 casos de infección confirmada; 2311 casos confirmados del síndrome congénito asociado al Zika; 36 casos de transmisión sexual de ZIKV y 33 casos confirmados de pérdida fetal asociada al Zika. Según registros en Estados Unidos durante el 2016 se reportaron 1297 casos de mujeres embarazadas con infección por el ZIKV, que transcurrió asintómicamente en el 62%. Uno de cada diez embarazos

1 Ginecóloga y obstetra, Hospital Escuela Universitario, Universidad Nacional Autónoma de Honduras (UNAH). Autora correspondiente drsophiej@gmail.com.

2 Medico General, Hospital Escuela Universitario, UNAH.

3 Medico General, Hospital Escuela Universitario, UNAH

con infección confirmada por el ZIKV producirá un feto/recién nacido con defectos congénitos. De los defectos congénitos, el 84% han sido malformaciones cerebrales/microcefalia y estos defectos aparecen cuando la infección materna sucede en el primer trimestre de embarazo. A partir de entonces el número de casos de microcefalia y malformaciones congénitas ha ido en aumento; se han confirmado casos en Centroamérica y el Caribe. Además se ha asociado también con anomalías oculares congénitas, alteraciones de las extremidades y muerte fetal, por lo que en abril de 2016 investigadores de los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos determinaron que hay suficiente evidencia acumulada para establecer una relación causal entre la infección prenatal por el ZIKV y la microcefalia y otras malformaciones congénitas. (1,2,3,4)

El ZIKV es un Flavivirus, de la familia Flaviviridae, que comprende 53 especies transmitidas por mosquitos (*Aedes*). Está relacionado con otros miembros del género Flavivirus, que incluye los virus del dengue, fiebre amarilla, encefalitis japonesa, etc. Ha sido aislado en humanos, primates y mosquitos. El ZIKV es un patógeno que requiere una bioseguridad de nivel-2 para trabajar en el laboratorio. Posee un genoma de ARN de cadena sencilla, que contiene aproximadamente 10 676 pares de bases. Este genoma codifica para una única poliproteína de aproximadamente 3400 aminoácidos, la cual es procesada posteriormente por el huésped para producir 10 proteínas diferentes: 3 estructurales y 7 no estructurales.(5)

Comparado con otros flavivirus, hay poca información acerca del ZIKV y su patogénesis. Su ARN de cadena sencilla hace que le sea fácil incorporarse a las células del huésped, tener un periodo de incubación corto y una tasa rápida de mutación. Los arbovirus (virus transmitidos por artrópodos) se replican en células dendríticas y de allí se diseminan a los nódulos linfáticos y al torrente sanguíneo. Ya dentro de la célula, el flavivirus se replica en el citoplasma, sin embargo se han observado antígenos del ZIKV en la superficie del núcleo celular, lo que sugiere que la replicación del ZIKV podría diferir de la de otros flavivirus. El ZIKV penetra en la célula huésped mediante la interacción de proteínas E virales con factores de adhesión de la célula del huésped como DC-SIGN (Dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin) y múltiples receptores de la familia de la fosfatidilserina. El ambiente ácido del endosoma promueve la adhesión de la envoltura viral y del endosoma, lo que permite la liberación del genoma de ARN del ZIKV en el citoplasma para iniciar la traducción. Luego las proteínas virales se replican en la superficie del retículo endoplásmico y dentro del retículo endoplásmico, el ARN viral positivo se empaqueta para formar viriones inmaduros. El virus madura en la red de Golgi, luego es liberado mediante exocitosis e induce una respuesta viral innata en el huésped.(5--7)

TRANSMISIÓN DEL VIRUS DEL ZIKA

La transmisión del virus a humanos ocurre principalmente

por la picadura de un mosquito infectado, generalmente son mosquitos hembra de *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*. Pero también ha sido aislado en diferentes especies de mosquitos: *Culex perfuscus*, *Mansonia uniformis*, *Anopheles coustani*, y *Anopheles gambiae*. Se conocen dos ciclos de transmisión: 1) el ciclo selvático, que mantiene al Zika circulando entre primates (no humanos) y mosquitos de la selva y 2) el ciclo urbano, transmisión del ZIKV entre humanos y mosquitos en las ciudades. Ocasionalmente el virus es transmitido por mosquitos de primates a humanos. Los mosquitos adquieren el ZIKV al alimentarse de humanos o primates infectados durante el periodo en que están sintomáticos. A diferencia de otras arbovirosis, el ZIKV también se puede transmitir por otras vías: transfusión sanguínea, transmisión sexual, transmisión vertical (madre-feto) y lactancia. Durante la epidemia del Zika en la Polinesia Francesa y Brasil, se encontró que 3% de los donantes de sangre asintomáticos eran positivos al ZIKV, lo que posibilitaba la transmisión del virus a través de transfusiones sanguíneas. Por esta razón, en 2016 la OMS publicó estrictas normas de trasfusión/donación sanguínea en áreas endémicas del ZIKV. Este virus ha sido aislado en sangre, saliva, orina, semen, líquido amniótico y leche materna de personas infectadas. El primer caso de transmisión sexual de ZIKV fue reportado en 2008 y a partir de la epidemia en América ha habido muchos casos bien documentados de transmisión sexual. Los síntomas aparecen de 8 a 21 días después del primer contacto sexual con la persona infectada. El ZIKV es el primer arbovirus detectado en semen humano, donde puede permanecer (positivo a la prueba de reacción en cadena de la polimerasa, PCR) hasta 6 meses después de presentar los síntomas. También ha sido aislado en el tracto genital femenino (mucosa vaginal, moco cervical, secreción vaginal) lo que hace posible la transmisión de mujer a hombre también). Las múltiples formas de transmisión del ZIKV dificultan el desarrollo de estrategias en contra del patógeno para el cual actualmente no existe vacuna ni tratamiento específico. (1,5,8,9)

FISIOPATOLOGÍA

El periodo de incubación del ZIKV es aún desconocido, pero se sugiere que podría ser similar al de otros flavivirus, desde unos pocos días hasta dos semanas, 4--10 días aproximadamente. Estudios de la patogénesis del ZIKV en humanos y en animales revelan el amplio tropismo celular del mismo y la capacidad de causar daños severos a los órganos, además del daño placentario y la infección congénita. Estudios en ratones y primates (no humanos) están sirviendo de plataforma para estudiar la patogénesis del ZIKV y el desarrollo de posibles vacunas. Sin embargo aún existen muchas preguntas sin responder acerca de los antígenos del ZIKV, la genética viral, la virulencia, los mecanismos de defensa del huésped y la evasión inmune. Tampoco se conocen las implicaciones a largo plazo para el neurodesarrollo en infecciones congénitas.(1,10,11)

La infección por ZIKV en humanos produce una amplia gama de síntomas clínicos, sin embargo solamente desarrollan

síntomas del 20 al 50% de los infectados. Los síntomas más comunes son inespecíficos y se asemejan a un síndrome gripal, a la fiebre transitoria de bajo grado; aparecen exantema, artritis o artralgia, conjuntivitis no purulenta, y con menos frecuencia dolor retro-ocular, cefalea, mialgias, edema y vómito. Otras manifestaciones clínicas observadas con escasa frecuencia son: hematospermia, sordera, trombocitopenia y sangrado subcutáneo. Los síntomas generalmente aparecen durante la viremia y desaparecen espontáneamente alrededor de una semana después. La artralgia puede persistir hasta un mes. La complicación neurológica más temida asociada a la infección por el ZIKV es el síndrome de Guillain-Barré, aunque se han reportado casos de meningoencefalitis, mielitis aguda, encefalitis, parestesia, vértigo, parálisis facial y manifestaciones auditivas. El síndrome de Guillain-Barré ocurre durante una infección aguda por el ZIKV o inmediatamente después, debido a la desmielinización de los nervios periféricos ya sea por daño directo del virus o por daño inmunomediado. También podemos encontrar otras complicaciones como trombocitopenia inmunomediada, artritis crónica posinfecciosa y síndrome de fatiga crónica.(1,3,11)

EL VIRUS DEL ZIKA Y LA MORBILIDAD MATERNA

No hay evidencias que sugieran que la mujer es más susceptible a esta infección, o que la enfermedad sea más severa en mujeres embarazadas. Una mujer puede infectarse con el ZIKV en cualquier trimestre del embarazo. La viremia puede persistir en sangre materna hasta 53 días después de que desaparecen los síntomas. Los signos y síntomas en una mujer embarazada infectada por el ZIKV son similares a los que presentan los demás adultos. Los síntomas más frecuentes son: exantema maculopapular (100%), prurito (95%), artralgia (64%), inyección conjuntival (58%). La fiebre solo se encuentra en 27% de los casos, generalmente como febrícula y de corta duración. Se observa que la mujer embarazada tiende a presentar más linfadenopatías e inyección conjuntival, sin embargo se desconoce la razón. Solo un caso ha sido reportado de enfermedad neurológica en una paciente embarazada. La infección por el ZIKV no está asociada a mortalidad materna y han aparecido complicaciones fatales en pacientes que tienen condiciones coexistentes como la anemia drepanocítica o el lupus.(3,5,10,12)

TRANSMISIÓN VERTICAL DEL VIRUS DEL ZIKA

Es bien conocido que la placenta es una barrera con permeabilidad selectiva entre la madre y el feto, que lo protege del paso de microorganismos desde la circulación materna. Sin embargo, en algunos casos permite la transmisión de agentes infecciosos al feto, ya sea por difusión pasiva o transporte activo.(3,5,8,13)

La habilidad del ZIKV de infectar y dañar fetos en desarrollo implica su capacidad de atravesar la barrera placentaria. El mecanismo a través del cual el virus atraviesa la placenta aun es desconocido. El ARN del ZIKV ha sido encontrado tanto en tejido materno, como fetal, específicamente en cerebro e

hígado fetal y vellosidades coriónicas; la placenta es donde se encuentra la mayor carga viral. El virus puede infectar diferentes células trofoblásticas, sinusoides maternas y células endoteliales fetales que recubren los capilares fetales. El espectro de células afectadas es más amplio cuando la infección ocurre en el primer trimestre, la infección por el ZIKV está asociada a proliferación e hiperplasia de las células de Hofbauer, las cuales también muestran infección viral, sin embargo esta infección por el ZIKV no produce inflamación ni necrosis en la placenta. No se han encontrado datos de corioamnionitis, vilitis, funisitis o cualquier anomalía inflamatoria en los casos de infección por el ZIKV.(1,10--14)

Las células de Hofbauer, son células fetales de origen monocítico y son un componente normal del estroma de las vellosidades coriónicas que aparece entre los 10–18 días de gestación y son similares a los macrófagos en otros órganos. Sus funciones incluyen fagocitosis, presentación de antígenos, rol angiogénico y mantenimiento del balance hídrico y endocrino placentario. En embarazos normales disminuyen en cantidad al cuarto o quinto mes de gestación. La hiperplasia de las células de Hofbauer es anormal, y ocurre en varias condiciones patológicas del embarazo (vilitis, infecciones ascendentes, infecciones de transmisión sanguínea, TORCH*, etc.). La hiperplasia de las células de Hofbauer ocurre por proliferación de las mismas dentro del estroma coriónico. Éstas proliferan en respuesta a varios estímulos; uno de esos estímulos es la infección placentaria por el ZIKV. Estudios experimentales han demostrado células de Hofbauer en placentas de fetos con microcefalia e infección confirmada por el ZIKV, incluso están presentes en la placenta hasta 10 semanas después de que la madre presentó los síntomas de la infección, lo que demuestra que el virus puede persistir en la placenta por un largo periodo de tiempo.(2,13)

El ZIKV es el único flavivirus que causa defectos congénitos en humanos. El feto es más sensible al ZIKV cuando la infección ocurre en el primer trimestre y es el periodo cuando más casos de microcefalia ocurren, además de asociarse con mayor riesgo de pérdida fetal. No se ha encontrado relación entre la infección materna por el ZIKV durante el tercer trimestre del embarazo y el desarrollo de microcefalia. Aun no se tiene evidencia sobre si la viremia materna es un factor importante en la ocurrencia y el tiempo de transmisión vertical del ZIKV.(2,3,8,14) .

Además la infección en el tercer trimestre se asocia a otros efectos adversos, que incluyen insuficiencia placentaria, restricción del crecimiento intrauterino, calcificaciones cerebrales y anomalías neurológicas que pueden presentarse con o sin microcefalia. El mayor daño fetal ocurre en mujeres que sufren la infección por el ZIKV entre las 25 y 32 semanas de gestación, lo que indica que el virus puede tener diferentes consecuencias devastadoras a diversas

* Síndrome de TORCH: signos y síntomas de infección que afecta al feto durante el embarazo, (toxoplasmosis, rubeola, citomegalovirus y herpes y también otros virus, hongos y parásitos)

edades gestacionales. Los casos de microcefalia reportados en madres asintomáticas sugieren que la severidad de los síntomas en la madre no predice los efectos en el feto y el recién nacido.(14)

MICROCEFALIA CAUSADA POR EL VIRUS DEL ZIKA

La microcefalia es una condición neurológica en la cual el cerebro fetal no se desarrolla adecuadamente, causando que el tamaño de la cabeza sea menor de lo normal. Podemos encontrar dos tipos: a) microcefalia primaria o congénita que se presenta intraútero o al nacimiento, b) microcefalia secundaria o posnatal que aparece después del nacimiento. La microcefalia primaria es causada por una disminución del número de neuronas durante el proceso de neurogénesis, la secundaria es causada por la reducción del número de procesos dendríticos y conexiones sinápticas. La microcefalia puede ser causada por una variedad de mutaciones genéticas, daño cerebral pre y posnatal, agentes teratógenos e infecciones congénitas.

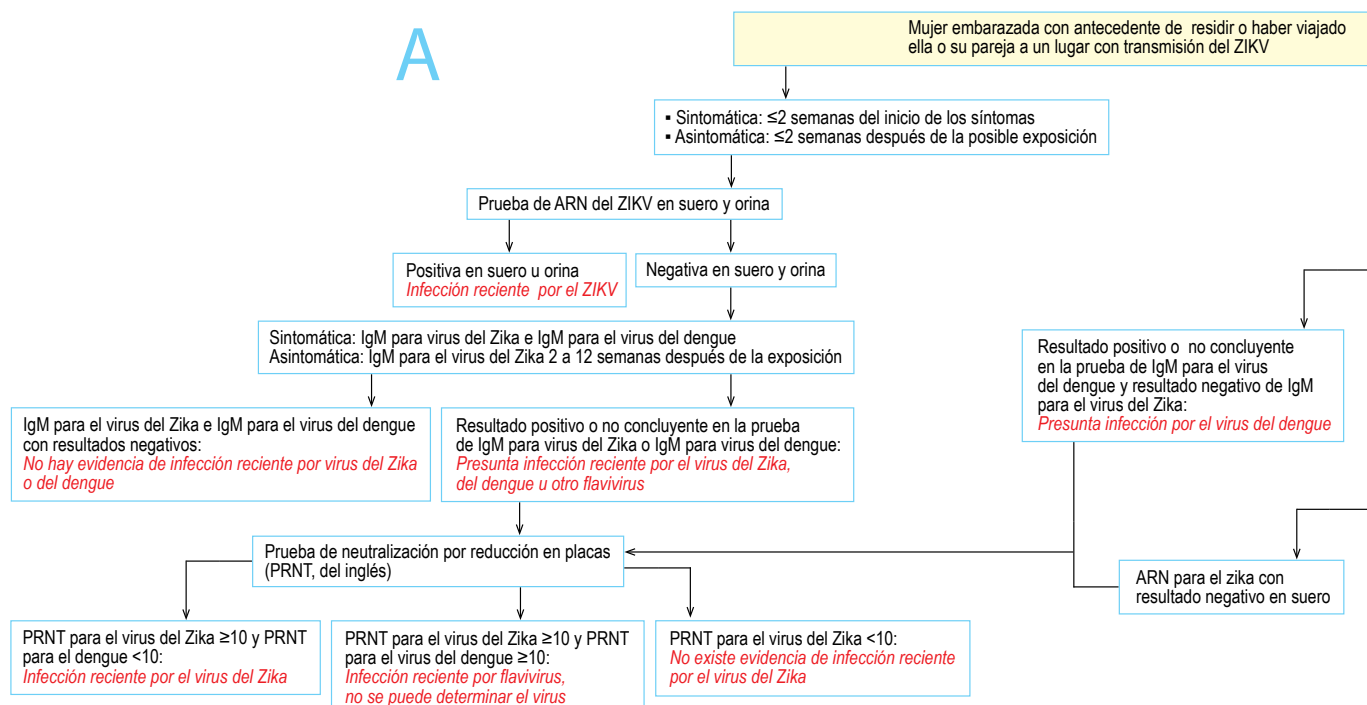
Los CDC definen la microcefalia como:

- circunferencia cefálica (HC, en inglés) al nacer por debajo del percentil 3 para la edad/sexo del bebé. Si no estuviera disponible la medida de HC al nacer; se utilizaría la HC por debajo del percentil 3 dentro de las dos primeras semanas después del nacimiento
- para los nacidos muertos y abortos se considera cuando la HC se encuentra por debajo del percentil 3 para la edad/sexo del bebé.(1,12,15)

Está demostrado que el ZIKV tiene tropismo por el tejido cerebral, específicamente por las células de la corteza cerebral y la zona ventricular y es capaz de infectar neuronas maduras, células progenitoras neurales (CPN), y células gliales radiales, desencadenando apoptosis, especialmente en las zonas intermedia y ventricular. Esta capacidad del ZIKV de infectar células en desarrollo y células maduras contribuye al impacto negativo que éste tiene en el neurodesarrollo. En estudios patológicos en fetos con infección confirmada por el ZIKV se ha encontrado microcefalia, hidrocefalia, lisencefalia y múltiples anomalías microscópicas, que incluyen calcificaciones multifocales, desplazamiento cortical, edema focal, gliosis, degeneración celular y necrosis neuronal.(1,2,3,11,12,15,16)

La microcefalia inducida por la infección por el ZIKV se inicia en el primer trimestre por la transmisión vertical de la madre al feto. El virus tiene como objetivos las CPN, que una vez infectadas tienen afectada la expresión genética, la diferenciación y el desarrollo neuronal, lo que causa apoptosis. El mecanismo molecular propuesto es la unión del ZIKV a las CPN por medio de receptores AXL que facilitan la entrada del virus a la célula y la formación del endosoma. El virus se degrada debido a la disminución del pH y libera el virión en el citoplasma. Este ARN viral liberado se replica utilizando la maquinaria de la célula hospedera, luego el ARN viral y las proteínas son liberados de la célula huésped. El ARN viral también se une a receptores TLR3

Diagnóstico de la infección por el virus del Zika en embarazadas con riesgo



presentes en la superficie del endosoma, y debido a esta unión hay una hiperactivación de una respuesta innata inmunomediada. Subsecuentemente hay una desregulación en la transcripción, y regulación negativa de 41 genes específicos responsables de la diferenciación de las CPN, esto conduce a una neurogénesis deficiente y la activación de una vía de apoptosis. La regulación negativa de la neurogénesis y la regulación positiva de la apoptosis produce, como consecuencia, un desarrollo cerebral alterado, severamente dañado, que termina en microcefalia.(2,7,15),

SÍNDROME CONGÉNITO POR EL VIRUS DEL ZIKA

La microcefalia ha recibido mayor atención, sin embargo la infección materna por el ZIKV tiene otras consecuencias para el feto, que incluyen un amplio espectro de malformaciones. El síndrome congénito por ZIKV (SCZ) incluye microcefalia, daño cerebral, alteraciones del desarrollo musculoesquelético, alteraciones oculares, craneofaciales, genitourinarias, pulmonares y otras.(3,12,17)

El SCZ representa un reto diagnóstico debido a la amplia gama de manifestaciones en común con los agentes infecciosos responsables del TORCH. Se sabe que el ZIKV es fuertemente neurotrópico hacia células progenitoras neurales, neuronas y otras células cerebrales, produciendo daño directo inducido por el virus (efecto citopático) y muchas otras malformaciones secundarias a la lesión cerebral inducida por el virus, que incluyen la secuencia de deformación por acinesia fetal, disminución de los movimientos fetales,

afectación creaneofacial, alteraciones musculoesqueléticas, anomalías y contracturas articulares, artrogriposis, hipoplasia pulmonar y criptorquidia.(3,14,17)

Dentro del espectro de anomalías oculares reportadas en el SCZ se incluyen: maculopatías, atrofia corioretiniana macular con un anillo hiperpigmentado, anomalías del nervio óptico, microcórnea, microoftalmia, pliegues falciformes, retinopatía hemorrágica y pigmentaria, desarrollo vascular anormal, coloboma, cataratas y displasia retiniana. Se ha aislado ARN del Zika en conjuntiva, lágrimas, cornea, nervio óptico y retina.(3)

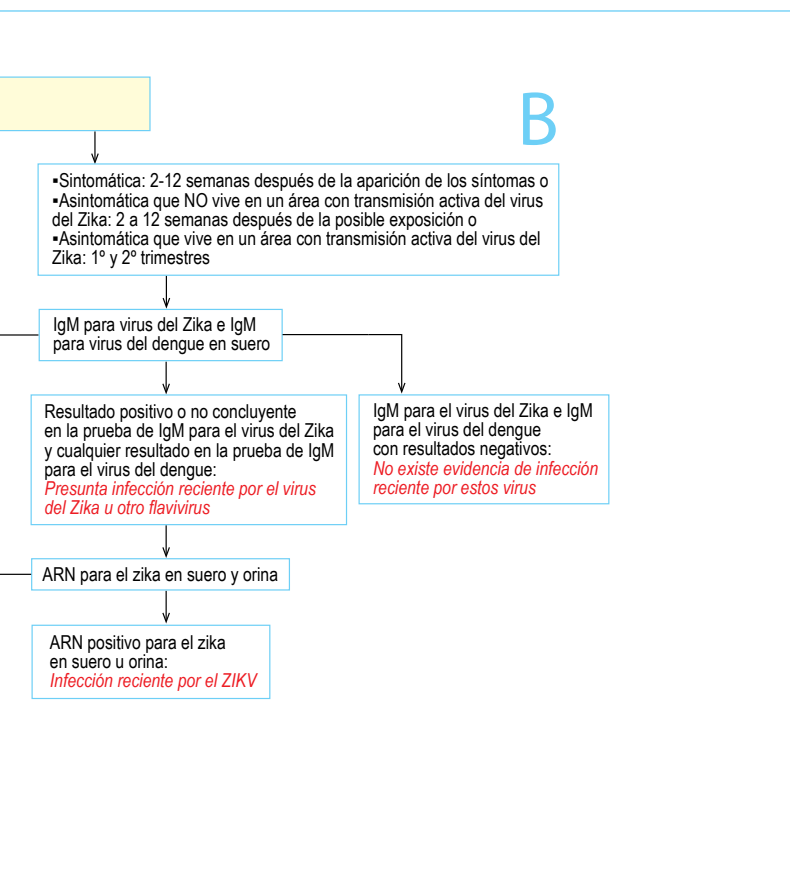
EFFECTOS A LARGO PLAZO EN EL DESARROLLO FÍSICO Y NEUROLÓGICO DE LOS NIÑOS AFECTADOS

El tamaño de la circunferencia cefálica está relacionado con el volumen del tejido cerebral subyacente. Pero no es posible predecir las consecuencias a largo plazo basándose solo en el tamaño de la cabeza. Las manifestaciones pueden variar dependiendo de la severidad de la microcefalia y el daño al tejido cerebral subyacente. Cuando el daño cerebral es leve, el niño presentará un lento desarrollo de las funciones cerebrales; cuando el daño es severo las manifestaciones son más graves, pueden presentar convulsiones, problemas de visión/audición, parálisis cerebral o desarrollar otras discapacidades. El seguimiento de niños con microcefalia secundaria al Zika ha mostrado que estos niños a los seis meses de edad tienen retraso del desarrollo psicomotor con hipertonía global y hemiplejía espástica. En los recién nacidos de mujeres con evidencia de infección por el ZIKV se recomienda realizar estudios de neuroimágenes para detectar aquellas anomalías no evidentes al examen físico, y asegurar que estos bebés reciben la atención apropiada. (4,10,12,18)

DIAGNÓSTICO

El Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG, en inglés) y los CDC recomiendan la detección del ZIKV en mujeres embarazadas de la siguiente manera: (ver algoritmo).

El virus del Zika puede ser detectado en las personas infectadas a través del ARN viral, de antígenos o de anticuerpos contra el virus y la prueba de la reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa reversa (RT-PCR). La RT-PCR puede ser realizada en suero, orina, líquido amniótico y tejidos. Idealmente el test se debe hacer en orina, debido a que es el fluido en donde se han demostrado las PCR con títulos más altos en comparación con la sangre. (9,10) Se recomienda realizar la prueba aproximadamente una semana después del inicio de los síntomas, aunque una prueba negativa en los primeros 5 a 7 días después de los síntomas puede no excluir una infección por el virus del Zika. Las pruebas serológicas que detectan inmunoglobulina M (IgM) pueden realizarse 4 días después del inicio de la enfermedad, o más de 14 días después de la posible exposición, pero un resultado positivo para la IgM puede ser difícil de interpretar debido a que existe reacción cruzada



con otros flavivirus.(10,19)

Las mujeres, que no estén embarazadas, y los hombres expuestos al virus del Zika, cuyos síntomas coincidan con los causados por dicho virus, deben someterse a las pruebas de detección.

Una ecografía normal cerca del periodo de infección no excluye que posteriormente en este feto se detecten anomalías. La microcefalia fetal puede ser detectada por ultrasonografía a las 18--20 semanas de gestación, Sin embargo hacer este diagnóstico constituye un reto, debido a que las tasas de detección varían dependiendo de muchos factores como: tipo y severidad de la microcefalia, edad gestacional, posición fetal, obesidad de la madre, equipo utilizado y experiencia del ultrasonografista. Cuando las imágenes de la ecografía susciten sospecha de infección o afectación fetal se debe considerar una amniocentesis para evaluar el líquido amniótico y detectar ARN viral. La decisión sobre la amniocentesis debe ser individualizada para cada caso.(10,19,20,21)

MANEJO Y PREVENCIÓN

En mujeres embarazadas lo importante es evitar la infección congénita del feto previniendo la infección materna. A las personas que viven en zona endémica se les recomienda utilizar repelente con DEET, estos se pueden utilizar con seguridad durante el embarazo; mantenerse en lugares con aire acondicionado o que tengan mosquiteros en las ventanas, y aplicar permetrina a la ropa. Se debe hacer uso constante y correcto de condones durante las relaciones sexuales o abstenerse de tener relaciones sexuales durante el embarazo. Los CDC recomiendan evitar viajar a zonas endémicas y cuando se viaje adoptar todas las medidas para evitar la picadura del mosquito. Los hombres que han tenido exposición al ZIKV deben esperar por lo menos 6 meses después del comienzo de los síntomas antes de tratar de concebir con su pareja. Las mujeres con síntomas o con exposición al virus deben esperar al menos 8 semanas para embarazarse. En las zonas endémicas se recomienda realizar ultrasonidos seriados cada cuatro semanas para vigilar el desarrollo fetal. No existe tratamiento antiviral específico ni vacuna para la infección por el ZIKV. El tratamiento consiste únicamente en medidas de soporte que incluyen: reposo, ingerir mucho líquido y usar analgésicos y antipiréticos. Se necesitan más estudios para desarrollar vacunas y tratamiento antiviral contra el ZIKV.(2,10,20)

■ CONCLUSIÓN

La epidemia del zika se ha expandido rápidamente a más de 50 países, sobre todo causando devastadoras consecuencias fetales y neurológicas a largo plazo.

El zika es una enfermedad viral, que se transmite de múltiples formas lo que dificulta su control epidemiológico.

Se necesitan más estudios longitudinales prospectivos para definir las manifestaciones del síndrome congénito por virus del Zika, e identificar factores de riesgo que contribuyen a los resultados adversos y determinar el efecto de la infección

a diferentes tiempos de gestación.

Es muy inquietante la falta de conocimiento sobre su patogénesis, lo que impide desarrollar medidas contra este patógeno.

Zika and pregnancy: What we know now.

Abstract

The global epidemic of Zika virus infection has emerged as a major public health problem, affecting the general population, but with the greatest impact on pregnant women and their offspring. There is evidence that the Zika virus causes microcephaly and other congenital malformations, leading to devastating consequences for the affected newborn, the family and society at large. The objective of this review is to present a summary of the latest scientific research on the Zika virus, its structure, life cycle, mode of transmission, pathogenesis, and to determine the relationship between infection during pregnancy, the way the virus crosses the placenta to produce fetal brain tissue damage, intrauterine growth restriction, and all associated congenital malformation syndromes.

Keywords

Zika virus, pregnancy, microcephaly, congenital malformation.

■ BIBLIOGRAFÍA

1. Song BH, Yun SI, Woolley M, Lee YM. Zika virus: History, epidemiology, transmission, and clinical presentation, J Neuroimmunol (2017) S0165-5728(16)30483-0 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2017.03.001>
2. Wang JN, Ling F. Zika Virus Infection and Microcephaly: Evidence for a Causal Link. Int J Environ Res Public Health 2016;13:1031 doi:10.3390/ijerph13101031
3. Alvarado MG, Schwartz DA. Zika Virus Infection in Pregnancy, Microcephaly, and Maternal and Fetal Health. What We Think, What We Know, and What We Think We Know. Arch Pathol Lab Med. 2017;141:26--32. doi: 10.5858/arpa.2016-0382-RA
4. Reynolds MR, Jones AM, Petersen EE, Lee EH, Rice ME, Bingham A, et al. Vital Signs: Update on Zika Virus-Associated Birth Defects and Evaluation of all U.S. Infants with Congenital Zika Virus Exposure - U.S. Zika Pregnancy Registry, 2016. MMWR 2017; 66, 366-73.
5. Sharma A, Lai S. Zika Virus: Transmission, Detection, Control, and Prevention. Front. Microbiol.2017, 8:110. doi: 10.3389/fmicb.2017.00110
6. Shi Y, Gao G. Structural biology of the Zika Virus. Trends in Biochemical Sciences, 2017, 42:443--56. doi.org/10.1016/j.tibs.2017.02.009
7. Merfeld E, Ben-Avi L, Kennon M, Cerveny KL. Potential mechanisms of Zika-linked microcephaly. Wiley Interdiscip Rev Dev Biol. 2017 doi: 10.1002/wdev.273
8. Wang A, Thurmond S, Islas L, Hui K, Hai R. Zika Virus ge-

nome, biology and molecular pathogenesis. *Emerg Microbes Infect.* 2017;6. doi:10.1038/emi.2016.141

9. Hamer DH, Wilson ME, Jean J, Chen LH. Epidemiology, Prevention, and potential future treatments of sexually transmitted Zika virus infection. *Curr Infect Dis Rep.* 2017;19:16. doi:10.1007/s11908-017-0571-z

10. Meaney-Delman D, Rasmussen SA, Staples JE, Oduyebo T, Ellington SR, Petersen EE, et al. Zika Virus and Pregnancy. What Obstetric Health Care Providers Need to Know. *Obstet Gynecol* 2016;127:642--8. doi:10.1097/AOG.0000000000001378

11. Miner, J, Diamond, M. Zika Virus Pathogenesis and Tissue Tropism. *Cell Host Microbe*, 2017;21:134--42 doi.org/10.1016/j.chom.2017.01.004

12. Rather IA, Lone JB, Bajpai VK, Park YH. Zika Virus Infection during Pregnancy and Congenital Abnormalities. *Front. Microbiol.* 2017; 8:581. doi: 10.3389/fmicb.2017.00581

13. Schwartz, D. Viral infection, proliferation, and hyperplasia of Hofbauer cells and absence of inflammation characterize the placental pathology of fetuses with congenital Zika virus infection. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;295:1361--8 doi: 10.1007/s00404-017-4361-5

14. Coyne C, Lazear H. Zika virus -- reigniting the TORCH. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14:707--15. doi: 10.1038/nrmicro.2016.125.

15. Faizan MI, Abdullah M, Ali S, Naqvi IH, Ahmed A, Parveen S. Zika Virus-Induced Microcephaly and Its Possible Molecular Mechanism. *Intervirology* 2016;59:152--8. doi: 10.1159/000452950

16. Mysorekar IU, Diamond M. Modeling Zika Virus Infection in Pregnancy. *N Engl J Med*, 2016;375:481--4. doi:10.1056/NEJM-cibr1605445

17. van der Linden V, Rolim Filho EL, Gomes Lins O, van der Linden A, Vasco Aragão MFV, Brainer-Lima AM, et al. Congenital Zika syndrome with arthrogryposis: retrospective case series study. *BMJ* 2016;354. doi.org/10.1136/bmj.i3899

18. Oliveira DBL, Almeida FJ, Durigon EL, Mendes EA, Braconi CT, MarchettiI, et al. Prolonged Shedding of Zika Virus associated with Congenital Infection. *N Engl J Med.* 2016;375:1202-4. doi 0.1056/NEJMc1607583

19. Eppes C, Rac M, Dunn J, Versalovic J, Murray KO, Suter MA, et al. Testing for Zika virus infection in pregnancy: key concepts to deal with an emerging epidemic. *Am J Obstet Gynecol.* 2017 Mar;216(3):209-225. doi.org/10.1016/j.ajog.2017.01.020

20. American College of Obstetricians and Gynecologists, Society for Maternal Fetal Medicine. Guía de Consulta para la Práctica sobre el virus del Zika. <http://www.acog.org/About-ACOG/News-Room/Practice-Advisories/Practice-Advisory-Interim-Guidance-for-Care-of-Obstetric-Patients-During-a-Zika-Virus-Outbreak/Zika-Practice-Advisory-Spanish>

Can your heartburn meds shorten your life?

• July 3, 2017 From: HealthDay News

Study found association between prolonged use of certain drugs and increased risk of early death. Popular heartburn medications like Nexium, Prilosec or Prevacid may increase your risk of early death when taken for extended periods, a new study suggests.

Further, the longer these drugs, known as proton pump inhibitors (PPIs), are taken, the greater your risk of early death, said senior researcher Dr. Ziyad Al-Aly, a kidney specialist and assistant professor of medicine with the Washington University School of Medicine, in St. Louis..

Al-Aly pointed out that some patients really do need to take PPIs to deal with medical issues, even long-term "Proton pump inhibitors actually save lives," Al-Aly said. "We don't want to leave people with a scary message. Proton pump inhibitors work by blocking the enzyme system that produces stomach acid.

The study found that people taking PPIs for a year or more had a 51 percent increased risk of premature death, compared with 31 percent for people on the drugs for six months to a year, and 17 percent for three- to

six-month users. While short-term use of PPIs -- up to 90 days -- did not appear to affect death risk, the findings showed.

PPIs have become one of the most commonly used classes of drugs in the United States, with 15 million monthly prescriptions in 2015 for Nexium alone, the researchers said.

However, studies have linked PPIs to kidney disease, heart disease, pneumonia, bone fractures and dementia.

Al-Aly and his colleagues compared the medical records of nearly 276,000 users of PPIs against those of about 73,000 people who took another class of heartburn drug called H2 blockers.

Overall, PPI users have a 25 percent increased risk of premature death compared with people taking H2 blockers (such as Pepcid or Zantac), the investigators found.

At the same time, Cohen noted that people taking PPIs

also tend to have many other health problems, and these might influence their risk of death as well.

People with ulcers are advised to take the drugs for only two to eight weeks. But since the drugs are available over-the-counter, many people take PPIs for months or years to manage heartburn or acid reflux, Al-Aly said.

Cohen said that "there is little question that the short-term use of PPIs for many conditions can be beneficial to patients."

And because "studies to demonstrate causal relationships between PPIs and death are not likely," Cohen added, "the challenge to physicians should remain to use medications judiciously and continue to assess the benefit of a medication to a patient over time."

Sources: Ziyad Al-Aly, M.D., kidney specialist and assistant professor, medicine, Washington University School of Medicine, St. Louis; Louis Cohen, M.D., assistant professor, gastroenterology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York City; July 3, 2017, *BMJ Open*, online.