

**Caracterización de las Alteraciones en el Sistema Auditivo de Niños Expuestos a Infección
por Virus Zika**

Nathalia Andrea Barajas Ramírez

Director

Luis Alfonso Pérez Vera

Neonatòlogo

Universidad Industrial De Santander

Escuela de Medicina

Posgrado De Pediatría

Bucaramanga

2020

Contenido

Introducción	11
1. Estado del arte	11
1.1 Generalidades sobre el zika	11
1.1.1 Virus Zika.	11
1.1.2 Trasmisión.	13
<i>1.1.2.1 Lactancia materna.</i>	13
<i>1.1.2.2 Transmisión transplacentaria.</i>	13
<i>1.1.2.3 Transmisión por transfusión.</i>	14
<i>1.1.2.4 Transmisión sexual.</i>	14
1.1.3 Fisiopatología.	14
1.1.4 Manifestaciones clínicas.	15
1.1.5 Síndrome de Zika congénito.	16
1.1.6 Diagnóstico.	17
1.2 Infección por virus zika y sistema auditivo	18
1.2.1 Lineamientos colombianos para el seguimiento de pacientes con infección por virus Zika.	19
1.2.2 Diagnósticos diferenciales.	19
1.2.3 Diagnóstico pérdida auditiva.	20
2. Objetivos	24
2.1 Objetivo general	24
2.2 Objetivos específicos	24
3. Metodología	25
3.1 Tipo de estudio	25

3.2 Población objeto	25
3.2.1 Criterios de inclusión.	25
3.2.2 Criterios de exclusión.	25
3.3 Procedimiento	26
3.3.1 Captación de las madres.	26
3.3.2 Valoración audiológica.	26
3.4 Tamaño de muestra	27
3.5 Variables	27
3.6 Análisis de la información	31
4. Consideraciones éticas	31
5. Resultados	35
5.1 Estudio de la población y características maternas	35
5.2 Antecedentes perinatales	37
5.3 Valoración neonatal	40
5.4 Valoración audiológica	42
Bibliografía	54
Apéndice	63

Lista de Figuras

<i>Figura 1.</i> Proceso de captación de las madres de los pacientes	40
<i>Figura 2.</i> Esquema de valoraciones auditivas	44
<i>Figura 3.</i> PEATC normal. Se aprecia sincronía de ondas en latencia e intervalos.	45
<i>Figura 4.</i> PEATC anormal del niño afectado.	45
<i>Figura 5.</i> Potenciales Auditivos de Estado Estable del único paciente detectado con registro anormal en la tercera valoración	46
<i>Figura 6.</i> Potenciales Auditivos de Estado Estable del único paciente detectado con registro anormal en la segunda valoración	46
<i>Figura 7.</i> Seguimiento del neurodesarrollo en el único paciente afectado	47

Lista de Tablas

Tabla 1. <i>Operacionalización de las variables a captar en Gestantes</i>	27
Tabla 2. <i>Hallazgos ecográficos</i>	29
Tabla 3. <i>Operacionalización de las variables a captar en RN</i>	30
Tabla 4. <i>Características demográficas maternas</i>	36
Tabla 5. <i>Infección por VZ</i>	37
Tabla 6. <i>Valoración del perfil TORCHS de las gestantes incluidas</i>	38
Tabla 7. <i>Hallazgos ecográficos</i>	38
Tabla 8. <i>Características neonatales</i>	41
Tabla 9. <i>Características en niños con microcefalia</i>	42
Tabla 10. <i>Estudio audiológico</i>	42
Tabla 11. <i>Estudio de relación entre VZ y alteración auditivo</i>	51

Lista de Anexos

Apéndice A. Consentimiento informado para la participación en investigación	64
---	----

Resumen

Título: Caracterización de las alteraciones en el sistema auditivo de niños expuestos a infección por virus Zika*

Autor: Nathalia Andrea Barajas Ramírez**

Palabras clave: Virus Zika. Pérdida auditiva. Embarazo.

Descripción:

El virus Zika fue aislado por primera vez en 1947, sin embargo, es con la epidemia ocurrida en Brasil durante el año 2015 cuando esta infección toma importancia debido al aumento de casos de niños con microcefalia congénita frutos de madres con enfermedad febril exantemática durante el embarazo. En Colombia fueron descritos casos al finalizar ese mismo año. Se describen diferentes formas de transmisión como vectorial, lactancia materna, sexual, hemoderivados, perinatal y transplacentaria, siendo estas 2 últimas las de mayor importancia para el análisis del compromiso fetal. La fisiopatología determinó el neurotropismo del virus Zika en el desarrollo embrionario lo que comprueba el compromiso a nivel del sistema nervioso central. Las manifestaciones clínicas son muy variables, pero se destaca que hasta el 80% de las infecciones pueden ser asintomáticas, y otras asociado a complicaciones como Síndrome de Guillain-Barré, Zika congénito, complicaciones oculares y auditivas. El diagnóstico se realiza a través del aislamiento viral con pruebas de PCR-RT en suero, orina, cordón umbilical y LCR. Se planteó la necesidad de determinar si la infección materna por virus Zika durante el embarazo produce complicaciones a nivel auditivo que genere la necesidad de estudios adicionales y seguimiento a los niños hijos de madres infectadas. Se realiza un estudio de tipo cohorte prolectivo que compara la prevalencia de hipoacusia en niños con infección materna confirmada o descartada por virus Zika.

* Trabajo de grado

** Escuela de Medicina. Director Luis Alfonso Pérez Vera

Abstract

Title: Characterization of the alterations in the auditory system of children exposed to Zika virus infection*

Author: Nathalia Andrea Barajas Ramírez**

Keywords: Zika virus. Hearing loss. Pregnancy.

Description:

The Zika virus was isolated for the first time in 1947, however, it was with the epidemic that occurred in Brazil during 2015 when this infection became relevant due to the increase in cases of congenital microcephaly in children of mothers with exanthematic febrile illness during pregnancy. In Colombia, there were cases reported at the end of the same year. Different forms of transmission are described, such as: vector-borne, breastfeeding, sexual, blood products, perinatal, and transplacental; the latter two being the most important for the analysis of fetal compromise. The pathophysiology determined the neurotropism of the Zika virus in embryonic development, which proved the compromise of the central nervous system. The clinical manifestations are very variable, but it is noted that up to 80% of infections can be asymptomatic, and others associated with complications such as Guillain-Barré syndrome, congenital Zika, ocular and auditory complications. The diagnosis is made through viral isolation with RT-PCR tests in serum, urine, umbilical cord and CSF. The need was raised to determine if maternal Zika virus infection during pregnancy produces auditory compromise that creates the need for additional studies and follow-up of children born to infected mothers. A prolective cohort study was conducted comparing the prevalence of hearing loss in children with confirmed or ruled out maternal Zika virus infection.

* Degree work

** School of Medicine. Director Luis Alfonso Pérez Vera

Introducción

El virus Zika (VZ) representa una de las enfermedades transmitidas por vectores que más ha cobrado importancia desde 2015, cuando se generó la alerta epidemiológica por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS). (Organización Mundial de la Salud, 2015) Posterior a esto, se han establecido formas adicionales de transmisión de dicho virus como transfusiones, relaciones sexuales y paso transplacentario. Las manifestaciones clínicas son muy variables e incluyen fiebre, exantema, artralgia y conjuntivitis, (Centers for Infectious Disease, 2019) con tropismo del virus a las células nerviosas, que ha generado complicaciones como síndrome de Guillain Barré y síndrome Zika congénito (SZC), este último caracterizado por microcefalia, artrogriposis y contracturas musculares. (Moore , y otros, 2017)

Sin embargo, la mirada se dirige ahora a establecer el compromiso en niños que no presentan el síndrome completamente dicho y su efecto residual de la exposición, entre lo que se describe su potencial en relación con el daño auditivo. (Leal , y otros, 2016)

De esta forma, se pretendió conocer si la exposición al VZ pudiera estar asociada a la pérdida auditiva en niños en su periodo postnatal.

1. Estado del arte

1.1 Generalidades sobre el zika

1.1.1 Virus Zika. El VZ corresponde a un arbovirus del género flavivirus y familia *Flaviviridae*, del nombre “flavus” que significa amarillo, con un ARN monocatenario en sentido positivo. Fue aislado por primera vez en un mono Rhesus que era usado como centinela para la fiebre amarilla

en Uganda en el año 1947, (Siwila , Phiri, Larsen , Nchito , & Olsen, 1952) pero su secuenciación se realizó hasta el año 2007, cuando se encontró que presentaba una longitud del genoma de 10.794 nucleótidos que codifican 3419 aminoácidos. (Kuno & Chang , 2007)

La primera detección de infección por el virus en humanos se descubrió en Nigeria en 1954, cuando se presentó un brote de ictericia y se comprobó en tres pacientes dicha infección; uno de ellos por aislamiento del virus y los otros dos por aumento del título de anticuerpos séricos. De esta forma, se mostró la relación entre ictericia y la presencia del virus. Posterior a esto, se documentaron aproximadamente 14 casos de infección de VZ. Sin embargo, fue solo hasta el 2007 donde se reporta un brote en la isla de Yap, de una enfermedad caracterizada por fiebre, exantema, conjuntivitis y artralgias, confirmándose la presencia del virus por obtención del RNA o presencia de anticuerpos en 49 casos; igualmente se estimó que el 73% de la población mayor a tres años había sido infectada y que la especie vector fue *Aedes hensilli* predominantemente; no se informaron hospitalizaciones, complicaciones hemorrágicas o mortalidad. (Kool & Lanciotti , 2009)

La infección por VZ en América se presentó por primera vez en Brasil a principios del 2015, pero el brote se registró entre febrero y junio de ese año, cuando se reportaron 14.835 casos de una enfermedad exantemática aguda de causa no clara en la tercera ciudad más grande de Brasil, llamada Salvador. (Cardoso , Paploski , & Kikuti , 2015) Ese mismo año, en octubre, Colombia reporta casos confirmados de la infección por VZ en nueve muestras procedentes del departamento de Bolívar (Organización Mundial de la Salud., 2017) y en Santander a finales de este mismo mes son confirmados otros nueve casos procedentes de Bucaramanga y Lebrija. (Instituto Nacional de Salud, 2015)

1.1.2 Trasmisión. La transmisión de la infección por VZ se debe, en la mayoría de los casos, por la picadura de un mosquito infectado; pero, otras formas también descritas de transmisión son por contacto sexual, transfusiones sanguíneas, de madre-hijo durante el embarazo y posiblemente lactancia materna. A continuación describiremos cada una de ellas.

1.1.2.1 Lactancia materna. En la literatura hay dos reportes con tres casos en total que sugieren la posibilidad de esta transmisión, dado que se logró el aislamiento del virus en leche materna y suero por medio de reacción en cadena de polimerasa (PCR). De estos recién nacidos, en solo dos se confirmó la presencia del virus. (Besnard , Lastere , Teissier , Cao - Lormeau , & Musso , 2014) (Dupont-Rouzeyrol , Biron , OConnor , Huguon , & Descloux , 2016)

A medida que se determine con mayor claridad los detalles de la transmisión del virus a través de la lactancia materna, es posible establecer relaciones como carga viral en leche materna y duración de la exposición, así como la frecuencia de la transmisión, con miras a estipular el riesgo de transmisión por este mecanismo, y reconocer la importancia de los anticuerpos para Zika como protectores en madre con antecedente de infección. (Colt , Garcia-Casal , & Peña Rosas , 2016)

1.1.2.2 Transmisión transplacentaria. Se ha comprobado la capacidad del virus de atravesar la placenta e infectar los tejidos nerviosos del feto, ya que este ha sido detectado en placenta, líquido amniótico y cerebro fetal, tanto por PCR como por microscopía electrónica. (Power & Honein, 2016) (Calvet , Aguiar , & Melo , 2016)

A pesar que la placenta representa una barrera de protección fetal, el mecanismo que es usado por el virus para atravesarla, es desconocida.

1.1.2.3 Transmisión por transfusión. Se determinó el potencial de infección a través de la transfusión sanguínea, cuando se descubrió que aproximadamente el 3% de los donantes de sangre asintomáticos en fase aguda de la enfermedad durante un brote en Polinesia Francesa, presentaban ARN Zika. (Musso , Nhan , & Robin , 2014) Los primeros casos confirmados de infección por transfusiones se reportaron en Brasil en 2015; uno de ellos, había permanecido en una unidad de cuidados intensivos en los tres meses previos, por lo que es poco probable la infección vectorial. (Reuters , 2016)

1.1.2.4 Transmisión sexual. La transmisión a través de la vía sexual se describió en el año 2011 cuando la esposa de un científico proveniente de Senegal presentó esta infección con prueba serológicas positiva, sin que se hubiese descrito el virus en el hemisferio occidental o tuviese antecedente de viajes a zonas endémicas en los cuatro años previos. (Foy , Kobylinski , & Foy , 2011) Sin embargo, fue hasta el 2016 cuando se generó la alerta de la importancia de esta forma de transmisión al reportarse el primer caso de transmisión de mujer a hombre. (Centers for Disease Control and Prevention, 2017)

De los hallazgos más recientemente reportados, se destaca el caso de un hombre quien había viajado a Haití y desarrolló sintomatología para Zika. A este, se le realizó PCR en orina y saliva, la cual fue positiva hasta el día 91 después del inicio de los síntomas, y en semen hasta el día 188, indicando la posibilidad de transmisión sexual prolongada. (Nicastri , Castilletti, Liuzzi , Iannetta, & Ippolito , 2016) No obstante, debido a los comportamientos sexuales de cada individuo, se dificulta la determinación del mecanismo de transmisión específico.

1.1.3 Fisiopatología. No está claro el mecanismo fisiopatológico del virus, aunque, se ha demostrado el neurotropismo del virus, tanto para infectar células maduras como a células

progenitoras y que la severidad de las lesiones cerebrales es inversamente relacionada con la edad gestacional.

Se cree que el virus infecta las células dendríticas cerca del sitio de la inoculación para luego extenderse a los ganglios linfáticos y el torrente sanguíneo. La replicación se produce en el citoplasma celular; sin embargo, se ha encontrado antígenos del virus en los núcleos de células infectadas. A nivel del tejido cerebral, los estudios en ratones han evidenciado como después de la inoculación del virus en fetos se genera un efecto inhibitor sobre la proliferación y diferenciación de células progenitoras neurales corticales. (Li, Xu, & Ye, 2016) (Wu, y otros, 2016)

Un modelo *in vitro* sobre células progenitoras neurales humanas describe como la infección sobre estas altera la progresión del ciclo celular y aumenta la muerte celular dando como resultado neto un menor número de células neuronales con una replicación viral rápida dado que es capaz de afectar el 90% de las células en un lapso de 3 días. (Tang , Hammack, Ogden , Wen, & Qian, 2017) Otros hallazgos describen la disminución en la población de neuronas corticales y de células progenitoras del prosencéfalo dorsal, así como un aumento de las células apoptóticas en los organoides derivados de células madre pluripotentes humanas.

1.1.4 Manifestaciones clínicas. En la mayoría de los casos las personas infectadas no se sienten lo suficientemente enfermas como para asistir a un centro de salud para su atención, estimándose que hasta el 80 % de los infectados no presentan síntomas y generando de este modo que sea infrecuente la hospitalización y la mortalidad. Las manifestaciones clínicas características son la fiebre, erupción maculo papular, artralgia y conjuntivitis. (Centers for Disease Control and Prevention, 2017) Otros síntomas también descritos son las mialgias, cefalea, dolor retro-ocular, edemas y otros muy infrecuentes como astenia, vómito y linfadenopatías, con una duración entre unos días a una semana.

El seguimiento de estos casos, permitió establecer la asociación con otras patologías como el síndrome de Guillain-Barré, reportado inicialmente en una mujer en noviembre de 2013 quien desarrolló este síndrome, siete días después de la enfermedad febril. (Oehler , Watrin, & Larre, 2014) De la misma forma, a principios del 2015 en Brasil durante el brote de Zika se confirmó un aumento de los casos de niños con microcefalia; (Schuler-Faccini , Ribeiro, & Feitosa, 2016) confirmándose en diciembre de ese mismo año la presencia del virus en el líquido amniótico de mujeres embarazadas con fetos que presentaron este síntoma y en el cerebro de otro recién nacido con microcefalia que murió en el periodo neonatal. (Martines, Bhatnagar, & Keating, 2016) A pesar de ello, a medida que este brote continuó, se reportaron otras complicaciones como alteraciones maculares y del nervio óptico hasta en el 88% de los casos de Zika congénito, 12% con anomalías en el segmento anterior del ojo (Yepez, Murati, & Pettito, 2017) y 5,8% de hipoacusia neurosensorial (SNHL). (Leal , y otros, 2016)

1.1.5 Síndrome de Zika congénito. Las características clínicas se deben directamente al daño neurológico y a la disminución severa del volumen cerebral. Los hallazgos fenotípicos que diferencian al SZC con otras infecciones connatales son: 1. Microcefalia grave con colapso parcial del cráneo; 2. Adelgazamiento de la corteza cerebral con calcificaciones subcorticales; 3. Cicatrices maculares y moteado pigmentario focal de la retina; 4. Contracturas congénitas; y 5. Hipertonía temprana marcada con síntomas de afectación extrapiramidal. (Moore , y otros, 2017) A pesar de ello, se ha descrito como el compromiso cerebral del virus podría estar relacionado más allá de la presentación de microcefalia al nacer, ejemplo de esto está el informe de una serie de 13 niños con evidencia serológica de infección por Zika pero sin microcefalia, quienes a los 5 meses, 11 de estos lactante, presentaron disminución de más de dos desviaciones estándar en el perímetro cefálico. (van der Linden , Pessoa, & Dobyys, 2016)

1.1.6 Diagnóstico. El Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), ha establecido unas directrices claras para el estudio de la infección por Zika con escenarios establecidos. Consideran, en mujeres embarazadas sintomáticas, la realización simultáneamente de pruebas de ácido nucleico (NAT) en suero y orina, a su vez, inmunoglobulina M en suero lo antes posible, desde el cuarto día de aparición de los síntomas, hasta 12 semanas después.

- NAT positivo en suero y orina, independientemente de los resultados del IgM, debería interpretarse como una infección materna aguda.
- NAT positivo en suero u orina, e IgM positiva, se considera infección aguda.
- NAT e IgM negativo, debería realizarse una prueba de neutralización por reducción en placas.

En el caso contrario de no presentarse síntomas, se recomienda:

- Si existe posible exposición actual, realizar control pruebas NAT tres veces durante el embarazo.
- Posible exposición reciente pero sin exposición actual: seguir el algoritmo de embarazada sintomática.
- Posible exposición y resultados de ecografía compatible con SZC: NAT e IgM en orina y suero materno.

Sin embargo, de forma general el diagnóstico de infección por VZ se realiza a través del aislamiento del ARN viral (PCR-RT) en sangre durante los primeros siete días y en orina hasta los 14 días de la enfermedad. (Centers for Disease Control and Prevention, 2017)

En el caso de los recién nacidos considerados como caso sospechoso (madre con cuadro compatible con Zika durante el embarazo), se indica la toma de muestra de suero de cordón umbilical para el procesamiento de PCR-RT. En caso que el recién nacido presente microcefalia o

cualquier otra anomalía que sugiera infección congénita por VZ, se puede contemplar tomar muestra de LCR para PCR. (Centers for Disease Control and Prevention, 2017)

1.2 Infección por virus zika y sistema auditivo

La bibliografía que describe la relación entre infección por VZ y sistema auditivo es escasa; El primer estudio se realizó entre noviembre de 2015 y mayo de 2016 en el Hospital Agamenon Magalhães en Pernambuco, Brasil. Allí se valoraron 70 niños con microcefalia y confirmación paraclínica de infección por VZ en edades de cero a diez meses, en quienes se había descartado otras infecciones causales de hipoacusia neurosensorial congénita como CMV, toxoplasma, sífilis y herpes, ya fuera en los niños o sus madres. La evaluación audiológica se realizó a través de potenciales evocados de tallo cerebral (PEATC); si el resultado era anormal, se realizaba nueva valoración en un mes. Si esta segunda evaluación indicaba alteración auditiva, se confirmó con potenciales de tallo cerebral de frecuencia específica. Del total de niños valorados, cinco presentaban SNHL, empero, uno de ellos estuvo en tratamiento con antibióticos ototóxicos. De los cuatros niños restantes, uno presentaba SNHL profunda bilateral, el segundo moderada en el oído izquierdo y profunda en el derecho, el tercero SNHL leve unilateral y el cuarto moderada unilateral. En este caso, el 5,8 % de la población estudiada, presentó alteración en el sistema de la audición, la cual se relaciona con la incidencia observada en las demás infecciones virales. Adicionalmente no se encontró asociación estadísticamente significativa entre hipoacusia y aparición del exantema ni microcefalia, pero la SNHL ocurrió especialmente cuando el rash se presentó en el primer trimestre del embarazo. (Leal , y otros, 2016)

Un segundo estudio también realizado en Pernambuco Brasil y que se inició en agosto de 2015, reportaron diferentes características de 104 niños con microcefalia y criterios epidemiológicos para

infección por VZ. En este estudio solo a 23 niños se les realizó valoración auditiva a través de emisiones otoacústicas, dos de ellos, con hallazgos anormales, lo que corresponde al 9 % del total de niños con microcefalia. (Albuquerque M, 2016)

En otro estudio realizado en Polinesia Francesa, también se determinó la deficiencia auditiva en un recién nacido con microcefalia grave y lesiones cerebrales. (Besnard, Eyrolle-Guignot , & Guillemette-Artur , Congenital cerebral malformations and dysfunction in fetuses and newborns following the 2013 to 2014 Zika virus epidemic in French Polynesia., 2016)

Entonces, se hace necesario estudiar tanto a la población de recién nacidos con microcefalia hijos de madres sintomáticas que corresponderían solo a una pequeña proporción del espectro de enfermedad por VZ, como aquellos que no presentan sintomatología ni complicaciones como las alteraciones en el perímetro cefálico.

1.2.1 Lineamientos colombianos para el seguimiento de pacientes con infección por virus Zika. El ministerio de salud de Colombia definió los lineamientos para la detección y manejo clínico de las anomalías congénitas de aquellos fetos expuestos al VZ durante la gestación. Este protocolo establece que en caso de anomalías en el sistema nervioso central, se deberá realizar un programa de rehabilitación que incluye examen visual y auditivo antes del alta (entre 48 y 72 horas), con control a los tres meses de vida. Durante este tiempo se deberá haber realizado otoemisiones acústicas (OAE) como el esquema indicado tanto para recién nacidos aparentemente sanos o con otras malformaciones diferentes a las del sistema nervioso central (Melorose, Perroy, & Careas , 2015)

1.2.2 Diagnósticos diferenciales. Las pérdidas auditivas en los niños se agrupan en causas congénitas, infecciones durante el embarazo, complicaciones después del nacimiento, trauma y

desconocida. (Centers for Disease Control and Prevention, 2017) Dentro de los factores de alto riesgo perinatales para hipoacusia se describen las infecciones del perfil TORCH, bajo peso al nacer < 1500 gr, hiperbilirrubinemia que requiere exanguinotransfusión, uso de medicamentos ototóxicos por más de cinco días, meningitis bacteriana, ventilación mecánica mayor a cinco días, trauma craneal, enfermedades neurodegenerativas, estancia en unidad de cuidados intensivos mayor a cinco días e historia familiar de pérdida auditiva. (Liming , Carter, & Cheng, 2016)

Las infecciones del perfil TORCH que más se han asociado como causa de hipoacusia son el citomegalovirus (CMV) y la rubeola. La prevalencia en el caso de CMV se describe en 12,6%. (Goderis, y otros, 2014)

1.2.3 Diagnóstico pérdida auditiva. Las hipoacusias se determinan valorando el umbral auditivo medido en decibeles (dB) a diferencias frecuencias. La audición normal tiene un umbral de 0 a 20 dB y se clasifica de acuerdo a la severidad en leve de 20 a 40 dB; moderado de 41 a 70 dB; grave 71 a 90 dB; y profundo mayor a 90 dB. Adicionalmente pueden clasificarse en hipoacusia conductiva cuando las alteraciones se ubican en el oído externo o medio, como en las atresias de conducto auditivo, tapón de cerumen, otitis o perforaciones timpánicas. Y las de tipo neurosensorial, como las lesiones situadas en el oído interno por ejemplo las debidas a la infecciones por el perfil TORCHS, meningitis, hiperbilirrubinemia y medicamentos. (M & Adcock, 2008)

Dentro de la valoración médica de los niños con sospecha de pérdida auditiva, se debe garantizar tanto la valoración audiológica como oftalmológica, (Statement, 2007) esto basado en estudios de niños con pérdida auditiva de tipo neurosensorial, donde se estableció que la prevalencia de las alteraciones visuales fue mayor que en la población general, con más frecuencia de los errores refractarios. (Sharma, Ruscetta , & Chi , 2009)

Para la evaluación de las pérdidas auditivas en los niños, se debe realizar un abordaje completo que incluya historia clínica, examen físico y pruebas audiológicas. En el interrogatorio se debe determinar la presencia de antecedentes como factores de riesgo personales y antecedentes familiares para hipoacusia. (Liming , Carter, & Cheng, 2016) Al examen físico es necesario descartar malformaciones craneales o síndromes que pudieran establecer una etiología clara, (Ohlms, Chen , Stewart , & Franklin, 199) y examen del oído para valorar el tamaño y forma del pabellón auricular, permeabilidad del conducto auditivo externo y otoscopia neumática con la finalidad de determinar la movilidad de la membrana timpánica; adicionalmente las pruebas de Weber y de Rinne las cuales requieren de la colaboración del menor, por lo que en niños más grandes se puede realizar una evaluación comportamental con diapasones, valorando la ubicación de la fuente sonora. (Harlor & Bower , 2009)

Existen pruebas audiológicas aplicadas dependiendo del enfoque de tamizaje o diagnóstico que se quiera valorar y la literatura médica da diferentes recomendaciones acerca de las mismas. Por ejemplo, la Asociación Americana de Pediatría sugiere el siguiente esquema: (Allen , Harlor, & Charles Bower , 2009)

- 0 – 9 meses: PEATC automatizados – Tamizaje
- 9 meses – 2,5 años: Audiometría refuerzo visual – Diagnóstico
- 2,5 – 4 años: Audiometría juego – Tamizaje/diagnóstico
- Mayores de 4 años: Audiometría convencional – Tamizaje/diagnóstico
- Todos: Potenciales auditivo de estado estable (PAEE) – Diagnóstico
- Todos: OEA evocados – Tamizaje

De igual manera, en nuestro país, con las guías de práctica clínica de anomalías congénitas recomiendan realizar tamizaje universal con OEA o PEATC luego de 24 horas de nacido o antes del egreso a todo recién nacido, y en caso de presentar algún factor de riesgo, la indicación sería de ambas pruebas. La otra guía que protocoliza la atención en menores de diez años, establece que si no se realizó el tamizaje neonatal, se realice OEA, PEATC o audiometría en todo menor de tres años, con seguimiento anual entre los tres y cinco años a través de una audiometría. (Ministerio de Salud y Protección Social, 2014)

A continuación, se enumeraran las más importantes con sus características principales e indicaciones. (Smith Richard , 2017) (García-Valdecasas , Aguadero García , & Sainz Quevedo , 2007)

- Otoemisiones acústicas (OEA): mide la actividad de las células ciliadas externas pero no sustituyen una prueba auditiva. Estas vibran y generan sonidos débiles casi inaudibles que hacen eco en la porción media del oído y la membrana timpánica, y son recogidas a través de un micrófono ubicado en el conducto auditivo externo. Se pueden clasificar en OEA espontáneas que no requiere estímulo, y evocadas que dependiendo del tipo de click usado para generar la respuesta, pueden ser transcientes o transitorios y por producto de distorsión.

Las OEA espontáneas están presentes entre el 30-60 % de los oídos sanos, siendo inversamente proporcionales con el aumento de la edad. Por esto, su ausencia no implica hipoacusia y su utilidad es muy limitada.

Las OEA provocadas, tienen mayor sensibilidad, especificidad y fiabilidad, lo que la hace una prueba objetiva que no requiere cooperación por parte del paciente con la limitante que no detecta hipoacusias retrococleares, en frecuencias agudas y su eficacia disminuye en patologías del oído

medio. El resultado se reporta como negativo, ausente o anormal cuando hay alteración del sistema coclear, o positivo, presente o normal en caso contrario.

- Potenciales evocados auditivos: registra la actividad del nervio auditivo en respuesta a un estímulo acústico especialmente de frecuencias agudas. El tiempo transcurrido entre la estimulación del órgano de Corti y la corteza cerebral, es de aproximadamente 300 milisegundos (ms) denominado como latencia, y dependiendo del tiempo que se valore, es posible clasificar los potenciales como de latencia corta (PEATC), de latencia media, de latencia larga o tardía, y PAEE. (Trinidad & Trinidad , 2008)

Los más usados en pediatría son los PEATC. En esta prueba se censura la respuesta generada por estímulos a través de electrodos ubicados en la cabeza del paciente; el computador promedia los resultados, genera las ondas, determina los tiempos entre latencias e interlatencia y las compara con el estándar. Durante el recorrido del estímulo se establecen unas series de estaciones nerviosas con sus respectivos tiempos, representadas así:

- Onda I: actividad eléctrica del ganglio espiral. Rango 1,2 a 1,8 ms.
- Onda II: parte posterior del núcleo coclear anteroventral y zona anterior del núcleo coclear posteroventral. Rango 2,2 a 2,8 ms.
- Onda III: parte anterior del núcleo coclear anteroventral ipsilateral y núcleo medial del cuerpo trapezoide contralateral. Rango 3,2 a 3,8 ms.
- Onda IV: células isolaterales y contralaterales de la oliva medial superior. Rango 4,2 a 4,8 ms.
- Onda V: células del lemnisco lateral y/o colículo inferior. Rango 5,2 a 5,8 ms.

El valor máximo de las interlatencias es:

- I-III: 2,6 ms

- III-V: 2,6 ms

- I-V: 5,2 ms

Los PAEE, valora la respuesta eléctrica en varias frecuencias de tonos puros que pueden simular una audiometría, con la ventaja que evalúa frecuencias graves (Trinidad & Trinidad , 2008)

2. Objetivos

2.1 Objetivo general

Identificar la relación entre hijos de madre con exposición al virus Zika durante el embarazo y alteraciones en el sistema de la audición.

2.2 Objetivos específicos

Establecer la prevalencia de alteraciones a nivel del sistema auditivo en niños expuestos *in útero* a VZ.

Explorar la relación entre el trimestre de infección por VZ y las alteraciones en el sistema auditivo.

Indagar si las alteraciones en el sistema nervioso central son determinantes para la presentación de alteraciones auditivas.

3. Metodología

3.1 Tipo de estudio

Es un estudio tipo cohorte prolectivo

3.2 Población objeto

Niños hijos de madre con infección confirmada por infección de virus Zika durante el embarazo

3.2.1 Criterios de inclusión. Niños productos de madres que hacen parte de las cohortes ZEN o ZikaAlliance.

La cohorte ZEN fueron madres con clínica sugestiva de infección por VZ in *útero* durante la epidemia (2016-2017), y en quienes fue posible determinar por prueba de PCR, si el cuadro febril correspondía o no a Zika.

La cohorte ZikaAlliance fueron madres posteriores a la epidemia de infección por VZ, a quienes durante el embarazo se les realizó prueba de PCR mensual y en postparto, lo que permitió confirmar que el feto nunca estuvo expuesto al virus.

3.2.2 Criterios de exclusión. Madres que no acepten participar en el estudio.

3.3 Procedimiento

3.3.1 Captación de las madres. En la cohorte ZEN la captación se realizó a madres con síntomas sugestivos de infección por Zika que consultaron a cuatro centros de alto riesgo obstétrico en Bucaramanga que corresponden a Hospital Universitario de Santander, Fundación Oftalmológica de Santander-Clínica Carlos Ardila Lulle, Clínica Materno Infantil San Luis y Medicina Materno Fetal Integral de Colombia; o que fueron reportadas al Sivigila

La cohorte ZikaAlliance, es un estudio poblacional de gestantes en primer o segundo trimestre captadas en centros de salud de la zona norte de Bucaramanga y que no presentaban historia de síndrome febril eruptivo previo en ese embarazo.

Se tomó consentimiento informado por escrito, se revisaron sus historias clínicas, se les asignó un consecutivo para su identificación y se ingresaron a la base de datos.

Los pacientes se dividirán en 2 grupos:

- Expuestos: Niños con resultado de PCR positiva para VZ sin importar el resultado materno o niños fruto de madres con infección confirmada.
- No expuestos: Niños fruto de madres con PCR negativa

3.3.2 Valoración audiológica. La valoración audiológica se realizó en todos los niños que hacían parte de las cohortes y a cualquier edad postnatal. La valoración fue ejecutada por parte de una Fonoaudióloga especialista en Audiología, quien desconocía a que grupo hacía parte cada niño. Allí se evaluó la integridad de membrana timpánica a través de otoscopia, y se realizó la valoración del nervio por medio de potenciales evocados de tallo cerebral (PEATC). Si el estudio era normal, se continuó el seguimiento establecido por las guías colombianas. En caso resultado anormal, se

procedió a realizar potenciales evocados auditivos de estado estable (PAEE) y remisión oportuna para rehabilitación del mismo. Todos los estudios audiológicos se ejecutaron con el equipo llamado Eclipse®.

3.4 Tamaño de muestra

Se valoraron todos los niños que hacían parte de la cohorte de la iniciativa ZEN y ZikaAlliance, por lo que este estudio no requirió el cálculo de un tamaño de muestra.

3.5 Variables

Las variables a estudiar, descripción, escala y tipo, se encuentran a continuación:

Tabla 1.

Operacionalización de las variables a captar en Gestantes

Variables	Tipo de variable	Escala	Descripción
Exposición prenatal	Cualitativa nominal dicotómica	Expuesto No expuesto	Expuestos: Hijos de madres con PCR positivo. No expuestos: Hijos de madres con PCR negativo.
Centro de captación	Cualitativa nominal	HUS CMISL FOSCAL MMFIC ZikaAlliance	Método de captación de las madres

Variables	Tipo de variable	Escala	Descripción
		Sivigila	
Régimen de salud	Cualitativa nominal	Contributivo Subsidiado	Tipo régimen de salud afiliada
Estado civil	Cualitativa nominal	Soltera Unión libre Casada Divorciada No responde	Estado civil de las madres
Nivel educativo	Cualitativa nominal	Analfabeta Primaria Secundaria Técnico Universitario No responde	Último grado aprobado en educación por la madre
Embarazo gemelar	Cualitativa nominal dicotómica	No Si	Presencia de embarazo gemelar
Presencia de síntomas	Cualitativa nominal dicotómica	No Si	Presencia de síntomas sugestivos de VZ durante el embarazo
Trimestre gestacional de presentación de síntomas	Cuantitativa continua independiente	Primer trimestre Segundo trimestre Tercer trimestre Sin información	Trimestre gestacional de presentación de síntomas
Serología para toxoplasmosis	Cualitativa nominal dicotómica	Negativo Positivo	Interpretación del resultado de serología para toxoplasmosis
Serología para sífilis	Cualitativa nominal dicotómica	Negativo Positivo	Interpretación del resultado de serología para sífilis

Variables	Tipo de variable	Escala	Descripción
Serología para herpes simple	Cualitativa nominal dicotómica	Negativo Positivo	Interpretación del resultado de serología para herpes simple

Tabla 2.

Hallazgos ecográficos

Variable	Tipo de variable	Escala	Descripción
RCIU	Cualitativa nominal dicotómica	No Si	Informe de ecografía
Cantidad de líquido amniótico	Cualitativa nominal dicotómica	Normal Oligoamnios	Informe de ecografía
Anomalía fetal del SNC	Cualitativa nominal dicotómica	No Si	Informe de ecografía
Microcefalia prenatal	Cualitativa nominal	No Leve Severa	Informe de ecografía. Microcefalia leve: circunferencia cefálica entre -2.00 y -2.99 desviaciones estándar. Microcefalia severa: circunferencia cefálica \leq -3 desviaciones estándar
Calcificaciones	Cualitativa nominal dicotómica	No Si	Informe de ecografía
Disgenesia del SNC	Cualitativa nominal dicotómica	No Si	Informe de ecografía
Dilatación ventricular	Cualitativa nominal dicotómica	No Si	Informe de ecografía
Otra anomalía del SNC	Cualitativa nominal dicotómica	No Si	Informe de ecografía

Tabla 3.

Operacionalización de las variables a captar en RN

Variable	Tipo de variable	Escala	Descripción
Género	Cualitativa nominal	Femenino	Según examen físico
	dicotómica	Masculino	
Edad gestacional	Cualitativa nominal	< 37 semanas	Edad gestacional al nacer
	dicotómica	> 37 semanas	
Microcefalia	Cualitativa nominal	No	Perímetro cefálico del paciente al nacer según tabla de Fenton
	dicotómica	Si	
Edad	Cuantitativa continua	Edad en meses	Edad en meses cumplidos del paciente al momento de la valoración audiológica
Otoscoopia	Cualitativa nominal	Normal	Resultado de informe de audiología
	dicotómica	Anormal	
PEATC	Cualitativa nominal	Normal	Resultado de informe de audiología
	dicotómica	Anormal	
PAEE	Cualitativa nominal	Normal	Resultado de informe de audiología
	dicotómica	Anormal	
Conclusión auditiva	Cualitativa nominal	Normal	Resultado de informe de audiología
		Hipoacusia conductiva	
		Hipoacusia neurosensorial	

3.6 Análisis de la información

Los datos se registraron en la base de datos electrónica REDCap. El análisis se realizó con Stata/IC 16.0 for Windows (StataCorp LC, College Station, 2019), por medio del uso de proporciones, medidas de tendencia central y de dispersión.

Las diferencias entre los grupos se evaluaron por medio de la prueba estadística indicada según el tipo de variable (t de student, U de Mann-Whitney, chi cuadrado), aceptando como significativas las diferencias con $\alpha < 0.05$.

Se estimó la fuerza de asociación entre la exposición prenatal al VZ, presentación de síntomas, microcefalia, otras lesiones craneofaciales y la prevalencia de alteraciones auditivas por medio de regresión binomial, ajustado por las potenciales variables de confusión.

4. Consideraciones éticas

La Iniciativa Zen I, que corresponde a la cohorte inicial y de la que se deriva la fase II a la cual se encuentra anidada el presente estudio, tiene aval del Comité de Ética del Hospital Universitario de Santander (Aval # 400-SMI-0119-2016, 13 de mayo de 2016) y el Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Industrial de Santander (CEINCI-UIS; primer aval acta N° 09, del 13 de mayo de 2016; ratificado para la Fase I según acta N° 4 del 10 de marzo de 2017 y para la Fase II según acta N° 13 del 26 de mayo de 2017), y por el Comité de Ética Médica de la Clínica Materno Infantil San Luis (comunicado del 16 de febrero de 2017). El estudio ZikaAlliance fue aprobado por CEINCI el 19 de enero de 2018, acta 0053; el CEINCI mismo autorizó compartir algunos datos clínicos y de pruebas de laboratorios entre los 2 proyectos el 18 de mayo del 2018.

Se tiene en cuenta los principios éticos instaurados en la Declaración Internacional de Helsinki modificados en el 2013 de la Asociación Médica Mundial, en el Reporte Belmont, las pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2002, y las Guías de Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización, donde se establecen que en la investigación médica es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de los individuos que participan en la investigación.

En el ámbito nacional se apega a la Resolución 008430 del 4 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia, donde se tiene en cuenta el respeto a la dignidad y la protección de los derechos de los participantes, así como propender su bienestar.

Dado que el estudio es de cohorte con captación individual y prospectiva de la información, y que la valoración auditiva no requiere métodos invasivos de ningún tipo ésta investigación está clasificada como investigación con riesgo mínimo.

En cumplimiento con los aspectos mencionados en el Artículo 6 de la Resolución, este estudio se desarrollará teniendo en cuenta que:

- Se ajusta a los principios científicos y éticos propuestos.
- Durante la realización de este estudio no se elaboraron pruebas previas en animales, ni en laboratorios ni en otros hechos científicos. El conocimiento de lo que se está proponiendo en este protocolo no se puede obtener de la investigación en animales, ni fórmulas matemáticas o algún otro medio de investigación.

- Se realiza en vista que no se tienen otros métodos para obtener este conocimiento y adicionalmente no se tienen datos en la literatura que sean suficientemente significativos.

- Prevalece la seguridad de los beneficiarios y se expresan claramente los riesgos, los cuales no contradicen el artículo 11.

- Se cuenta con el Consentimiento Informado escrito de los padres, incluyendo los emancipados legalmente, o del representante legal del niño o niña sujeto de investigación con las excepciones dispuestas en la norma.

- No se realizará asentimiento informado porque la valoración se hará en niños de 12 a 18 meses de edad.

- Todas las evaluaciones serán realizadas por profesionales con conocimiento y experiencia en el área y se garantizará la integridad del ser humano bajo la responsabilidad de una entidad de salud.

- Se desarrollará previo Consentimiento Informado de los participantes; y la aprobación a priori del proyecto por parte del Comité de Ética en Investigación de la Universidad Industrial de Santander.

Se cumplirá con lo establecido en los artículos 14 y 15 de la Resolución 008430 de octubre 4 de 1993, en los cuales se dan las pautas para el consentimiento informado y los aspectos que se deben tener en cuenta en su aplicación. Según el artículo 15, el consentimiento informado consta de:

- La justificación y los objetivos de la investigación.
- Los procedimientos que vayan a usarse y su propósito incluyendo la identificación de aquellos que son experimentales.
- Las molestias o los riesgos esperados.
- Los beneficios que puedan obtenerse.

- Los procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para el sujeto.
- La garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento del sujeto.
- La libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio sin que por ello se creen perjuicios para continuar su cuidado y tratamiento.
- La seguridad que no se identificará al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad.
- El compromiso de proporcionarle información actualizada obtenida durante el estudio, aunque ésta pudiera afectar la voluntad del sujeto para continuar participando.
- La disponibilidad de tratamiento médico y la indemnización a que legalmente tendría derecho, por parte de la institución responsable de la investigación, en el caso de daños que le afecten directamente, causados por la investigación.
- En caso de que existan gastos adicionales, éstos serán cubiertos por el presupuesto de la investigación o de la institución responsable de la misma.

Tanto para los formularios de recolección de datos, como las valoraciones de los sujetos participantes tendrán un código asignado para no utilizar su nombre y garantizar el anonimato de la información, de tal forma que no se identifique al sujeto de investigación en ningún apartado del proyecto ni en los productos que se deriven de éste, como está estipulado en el Título III-Categorías de datos sensibles, artículo 5° y 6° numeral e) de la Ley estatutaria 1581 del 2012 que reglamentó el artículo 15 de la Constitución Política, en la que se establece que los datos relativos a la salud se consideran sensibles y se prohíbe su tratamiento excepto cuando el tratamiento de los datos tenga

una finalidad histórica, estadística o científica. Los informes del proyecto y las publicaciones (orales o escritas) se realizarán de tal forma que no sea posible la identificación de los participantes.

El resultado de la valoración audiológica será entregada de manera física a los padres o representantes legales del menor de edad una vez finalizada su evaluación.

Las pacientes quienes deseen retirarse del grupo a estudio conservarán todas las prestaciones de servicios de salud que su situación lo amerite.

Los investigadores no obtendrán beneficio económico de los resultados derivados de su participación más allá de los que les son lícitos en la medida que este proyecto implica acciones que son parte de sus actividades académicas y contractuales, como el cumplimiento del requisito para obtener el grado de Especialista en Pediatría a la investigadora principal.

5. Resultados

Se realizó la valoración audiológica de 2 grupos de niños, uno de ellos expuesto a infección por VZ y otro grupo que no presentó dicho riesgo. La exposición fue definida como la presencia de PCR positiva en la madre para VZ.

5.1 Estudio de la población y características maternas

Se captaron en total 89 madres, 44 no estuvieron expuestas al VZ y 45 que sí lo fueron. Las características demográficas fueron estadísticamente significativas para todas las variables (tabla 1).

Tabla 4.

Características demográficas maternas

Característica	Exposición in útero al VZ		Total (n=89)	Valor de p
	No (n=44)	Si (n=45)		
Centro de captación				
HUS	6 (13.64%)	17 (37.78%)	23 (25.84%)	<0.001
CMISL	1 (2.27%)	8 (17.78%)	9 (10.11%)	
FOSCAL	-	2 (4.44%)	2 (2.25%)	
MMFIC	2 (4.55%)	2 (4.44%)	4 (4.49%)	
ZikaAlliance	34 (77.27%)	10 (22.22%)	44 (49.44%)	
Sivigila	1 (2.22%)	6 (13.33%)	7 (7.87%)	
Régimen de salud				
Contributivo	5 (11.36%)	11 (24.44%)	16 (17.98%)	0.018
Subsidiado	39 (88.64%)	34 (75.56%)	73 (82.02%)	
Estado civil				
Soltera	8 (18.18%)	9 (20.00%)	17 (19.10%)	0.043
Unión libre	28 (63.64%)	22 (48.89%)	50 (56.18%)	
Casada	7 (15.91%)	6 (13.33%)	13 (14.61%)	
Divorciada	1 (2.27%)	-	1 (1.12%)	
No responde	-	8 (17.78%)	8 (8.99%)	
Nivel educativo				
Primaria	3 (6.82%)	4 (8.89%)	7 (7.87%)	0.003
Secundaria	31 (70.45%)	16 (35.56%)	47 (52.81%)	
Técnico	9 (20.45%)	12 (26.67%)	21 (23.60%)	
Universitario	1 (2.27%)	3 (6.67%)	4 (4.49%)	
No responde	-	10 (22.22%)	10 (11.24%)	

5.2 Antecedentes perinatales

La mayoría de las pacientes con síntomas tuvieron pruebas positivas e, igualmente, las madres asintomáticas fueron negativas, lo que permitió la diferencia significativa entre ambos grupos. Sin embargo, el 15.56% del grupo sin síntomas presentaron pruebas positiva y el 20.45% de las pacientes que presentaron síntomas sus resultados descartaron la infección por VZ. Con respecto al trimestre de infección, la mayor proporción se presentó en el segundo trimestre. Ver tabla 2.

Tabla 5.

Infección por VZ

Característica	Exposición in útero al VZ		Total (n=89)	Valor de p
	No (n=44)	Si (n=45)		
Embarazo gemelar				
No	43 (97.73%)	44 (97.83%)	87 (97.75%)	0.081
Si	1 (2.27%)	1 (2.17%)	2 (2.25%)	
Presencia de síntomas				
No	35 (79.55%)	7 (15.56%)	42 (47.19%)	<0.001
Si	9 (20.45%)	38 (84.44%)	47 (52.81%)	
Trimestre infección materna				
Primero	-	13 (28.90%)		
Segundo	-	20 (44.44%)		
Tercero	-	11 (24.44%)		
Sin información		1 (2.22%)		

En total se detectó 1 caso de toxoplasmosis, 3 de sífilis y 3 de herpes simple, pero ninguna de estas infecciones presentaban diferencias entre los grupos.

Tabla 6.

Valoración del perfil TORCHS de las gestantes incluidas

Característica	Exposición in útero al VZ		Total (n=89)	Valor de p
	<i>No (n=44)</i>	<i>Si (n=45)</i>		
Toxoplasmosis				
Negativo	44 (100.00%)	44 (97.78%)	88 (98.88%)	0.320
Positivo	-	1 (2.22%)	1 (1.12%)	
Sífilis				
Negativo	43 (97.73%)	43 (95.56%)	86 (96.63%)	0.570
Positivo	1 (2.27%)	2 (4.44%)	3 (3.37%)	
Herpes simple				
Negativo	43 (97.73%)	43 (95.56%)	86 (96.63%)	0.570
Positivo	1 (2.27%)	2 (4.44%)	3 (3.37%)	

Los hallazgos de la valoración ultrasonográfica del embarazo se pueden ver en la tabla 4. No hay diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de madres. Las alteraciones del SNC adicionales reportadas fueron un caso de atrofia cortical y polimicrogria, un caso de anomalía ocular y un caso de síndrome de Dandy Walker, todas pertenecientes al grupo de expuestos al VZ, pero sin diferencia de importancia al grupo no expuesto.

Tabla 7.

Hallazgos ecográficos

Característica ecográfica	Exposición in útero al VZ		Total (n=91)	Valor de p
	<i>No (n=45)</i>	<i>Si (n=46)</i>		
RCIU				

Característica ecográfica	Exposición in útero al VZ		Total (n=91)	Valor de p
	No (n=45)	Si (n=46)		
No	45 (100.00%)	42 (93.33%)	86 (96.63%)	0.081
Si	-	3 (6.67%)	3 (3.37%)	
Líquido amniótico				
Normal	45 (100.00%)	43 (95.56%)	86 (97.75%)	0.157
Oligoamnios	-	3 (4.44%)	3 (2.25%)	
Anomalía fetal del SNC				
No	44 (97.78%)	41 (89.13%)	85 (93.41%)	0.097
Si	1 (2.22%)	5 (10.87%)	6 (6.59%)	
Microcefalia				
No	44 (97.78%)	43 (93.48%)	87 (95.60%)	0.368
Leve	1 (2.22%)	1 (2.17%)	2 (2.20%)	
Severa	-	2 (4.35%)	2 (2.20%)	
Calcificaciones				
No	45 (100.00%)	43 (93.48%)	88 (96.70%)	0.081
Si	-	3 (6.52%)	3 (3.30%)	
Disgénesis del SNC				
No	45 (100.00%)	43 (93.48%)	88 (96.70%)	0.081
Si	-	3 (6.52%)	3 (3.30%)	
Dilatación ventricular				
No	45 (100.00%)	44 (95.65%)	89 (97.80%)	0.157
Si	-	2 (4.35%)	2 (2.20%)	
Otra anomalía SNC				
No	45 (100.00%)	43 (93.48%)	88 (96.70%)	0.081
Si	-	3 (6.52%)	3 (3.30%)	

5.3 Valoración neonatal

Desde el inicio de las valoraciones de todos los pacientes de las cohortes hasta el 31 de octubre de 2019, fueron asignados 135 pacientes para valoración audiológica, de los cuales 91 fueron exitosas (ver figura 1). Cada uno de los grupos expuestos y no expuestos incluyó una pareja de gemelos.



Figura 1. Proceso de captación de las madres de los pacientes

De los 91 niños valorados, la distribución por género fue similar, y la mayoría fue fruto de embarazos a término. No se observaron diferencias entre los grupos en lo que corresponde a variables neonatales. La totalidad de los niños tuvieron valoración antropométrica al nacer adecuada y la microcefalia solo se presentó en cuatro niños del grupo expuesto. Ver tabla 8

Tabla 8.

Características neonatales

Característica	Exposición in útero al VZ		Total (n=91)	Valor de p
	No (n=45)	Si (n=46)		
Género				
Femenino	21 (46.67%)	21 (45.65%)	42 (46.15%)	0.923
Masculino	24 (53.33%)	25 (54.35%)	49 (53.85%)	
Edad gestacional				
< 37 semanas	39 (86.67%)	41 (89.13%)	80 (87.91%)	0.718
>37 semanas	6 (13.33%)	5 (10.87%)	11 (12.09%)	
Microcefalia				
No	45 (100.00%)	42 (91.30%)	87 (95.60%)	0.043
Si	-	4 (8.70%)	4 (4.40%)	

De los 4 niños con microcefalia todos fueron positivos para VZ ya sea prueba neonatal (2) o materna (2). De ellos, 2 tenían resultado neonatal positivo para VZ confirmado, las madres presentaron sintomatología en el primer trimestre y de forma prenatal ya se había detectado la alteración del SNC. El tercer niño tenía prueba neonatal negativa para VZ, la madre presentó infección en el 2do trimestre, y en el cuarto niño no fue posible obtener muestra para estudio de VZ neonatal, pero el resultado materno fue positivo; esta infección también se presentó en el segundo trimestre.

Tabla 9.

Características en niños con microcefalia

Niño con microcefalia	Resultado materno	Resultado neonatal	Trimestre de infección	Perfil TORCHS	Microcefalia prenatal
1	Desconocido	Positivo	1	Negativo	Si
2	Desconocido	Positivo	1	Negativo	Si
3	Positivo	Negativo	2	Negativo	No
4	Positivo	Desconocido	2	Negativo	No

5.4 Valoración audiológica

Las valoraciones audiológicas se realizaron a una edad promedio de 20.48 meses (DE 10.85 meses). El examen de otoscopia fue anormal en solo un paciente del grupo sin exposición y fue debido a la presencia de cerumen abundante. En todos los niños se realizó potenciales PEATC como primer estudio, presentando anormalidad en 3 niños del grupo expuesto y ninguno en el grupo no expuesto. El estudio de PAEE se realizó en el niño con otoscopia anormal que hacía parte del grupo no expuesto, 3 niños del grupo expuesto con PEATC anormal y otro paciente adicional en quien no fue posible establecer el motivo de este segundo estudio. Ver tabla 10.

Tabla 10.

Estudio audiológico

Característica	Exposición in útero al VZ		Total (n=91)	Valor de p
	No (n=45)	Si (n=46)		
Edad de valoración (meses)*	16.32 (8.03)	24.64 (11.76)	20.48 (10.85)	<0.001
Otoscopia				

Característica	Exposición in útero al VZ		Total (n=91)	Valor de p
	No (n=45)	Si (n=46)		
Normal	44 (97.88%)	46 (100.00%)	90 (98.90%)	0.495
Anormal	1 (2.22%)	-	1 (1.10%)	
PEATC				
Normal	45(100.00%)	43 (93.48%)	88 (96.70%)	0.125
Anormal	-	3 (6.52%)	3 (3.30%)	
PAEE	(n=1)	(n=3)	(n=4)	
Normal	-	-	-	1.000
Anormal	1 (100.00%)	3 (100.00%)	4 (100.00%)	
Conclusión/Etiología				
Normal	44 (97.88%)	43 (93.48%)	87 (95.60%)	0.513
Hipoacusia conductiva	1 (2.22%)	2 (4.35%)	3 (3.30%)	
Hipoacusia no clasificada	-	1 (2.17%)	1 (1.10%)	

* Promedio (desviación estándar)

Es importante destacar que la valoración auditiva en los 4 niños con microcefalia fue completamente normal.

Los casos con hipoacusia conductiva todos fueron unilaterales y correspondieron en el grupo no expuesto al niño que presentaba otoscopia con presencia de abundante cerumen, y los otros dos niños al grupo expuesto en quienes uno cursaba al momento de la valoración por cuadro gripal y la otra tenía antecedente hacía 3 semanas de otitis media aguda. Finalmente, solo se encontró un caso de hipoacusia moderada el cual correspondía al grupo expuesto, solo comprometió al oído izquierdo y no se tenía una causa clara de su déficit. Ver figura 2

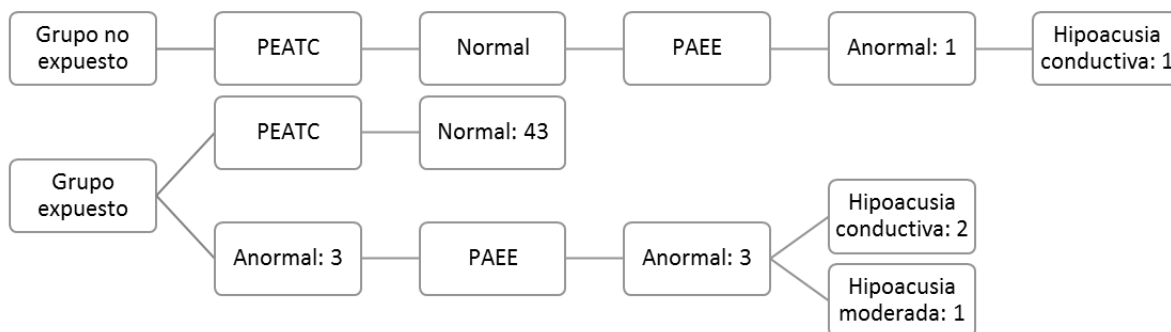


Figura 2. Esquema de valoraciones auditivas

Este paciente con hallazgo de hipoacusia no clasificada, fue fruto de madre sintomática y con resultado materno positivo. La infección se presentó en el 3er trimestre de gestación y los resultados para otras infecciones TORCHS fueron negativas; no presentó ninguna alteración a nivel del SNC por ultrasonografía cerebral fetal ni presentaba microcefalia. De igual manera, se realizó interrogatorio dirigido a la madre de este menor y se descartó exposición a ototóxicos, meningitis, hospitalizaciones e hiperbilirrubinemia.

La valoración auditiva del niño afectado fue realizada a los 3 años con PEATC que notaban latencias y amplitudes en las ondas izquierdas no tan definidas y la respuesta a la réplica alteradas, por lo que se citó un nuevo control al mes. En esa revaloración, los hallazgos de PEATC persistieron para el oído izquierdo, por lo que se indicó realizar PAEE que reportaron registro anormal en oído izquierdo (Left) dado por disminución del umbral electrofisiológico a 1000, 2000 y 4000 Hz); el oído derecho (Right) fue normal. Por estos hallazgos se realizó una tercera revaloración a los 6 meses de la segunda, y se encontró la persistencia de la hipoacusia moderada en el oído izquierdo a 500, 1000, 2000 y 4000 Hz. En todas las valoraciones no había síntomas respiratorios altos ni tapón de cerumen que sugirieran una causa conductiva como razón de la hipoacusia en este paciente.

A continuación se presentan las gráficas de dichos estudios y se compara con una PEATC normal.

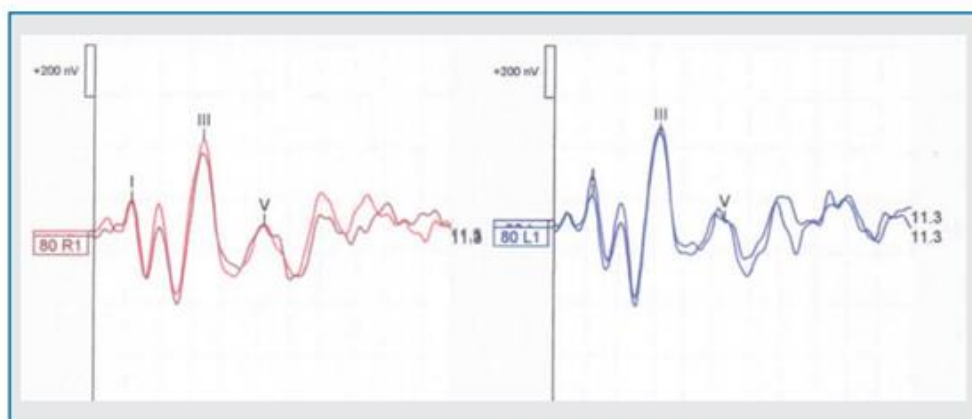


Figura 3. PEATC normal. Se aprecia sincronía de ondas en latencia e intervalos.

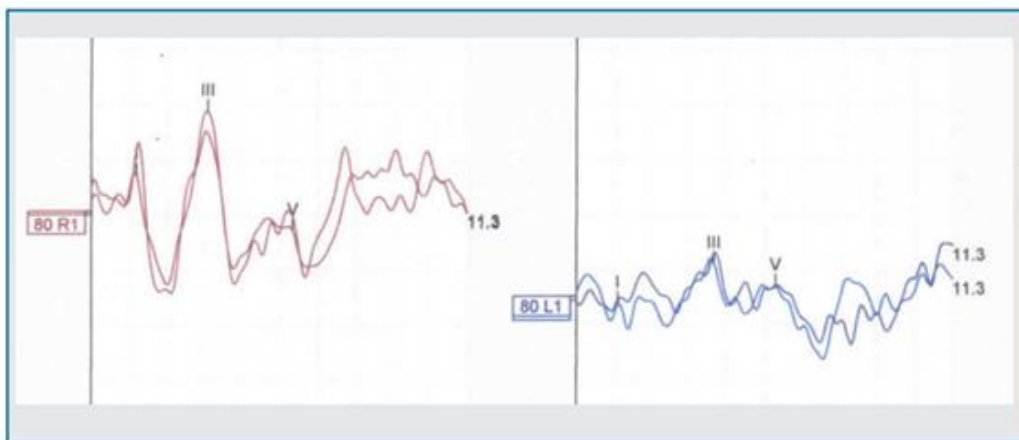


Figura 4. PEATC anormal del niño afectado.

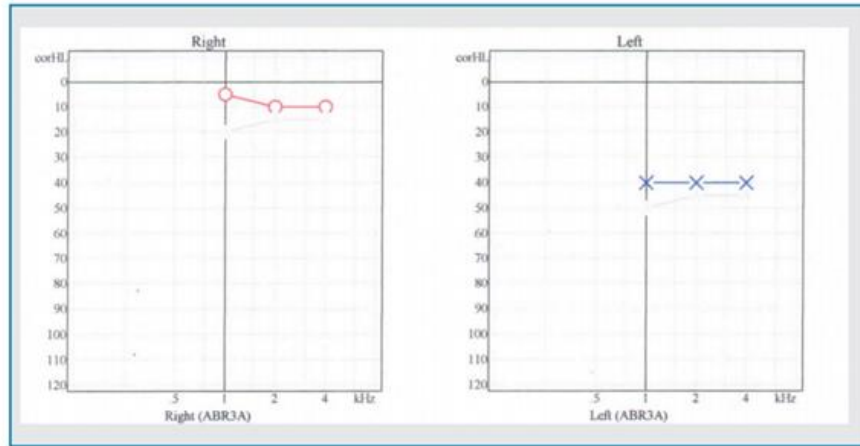


Figura 5. Potenciales Auditivos de Estado Estable del único paciente detectado con registro anormal en la tercera valoración

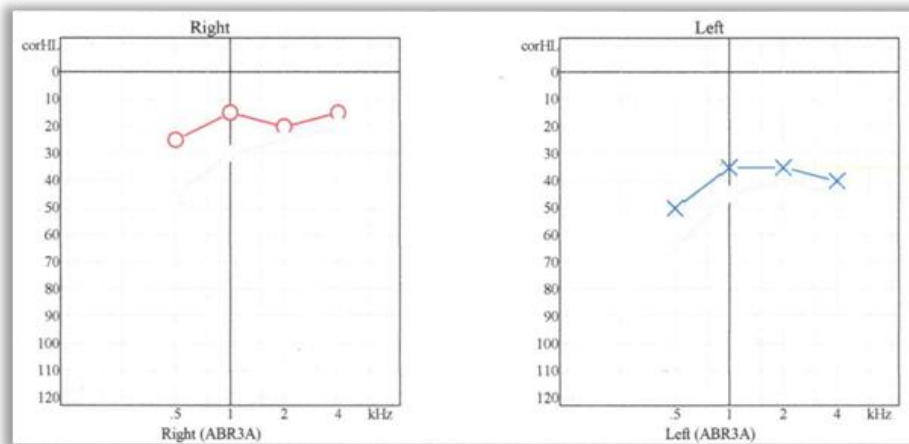


Figura 6. Potenciales Auditivos de Estado Estable del único paciente detectado con registro anormal en la segunda valoración

Durante el seguimiento de neurodesarrollo de este paciente, se ha observado la disminución del desempeño en el área del lenguaje y cognición, lo que se relaciona con el compromiso debido a la hipoacusia. Ver figura 7. A la fecha, este niño tiene pendiente valoración por Otorrinolaringología.

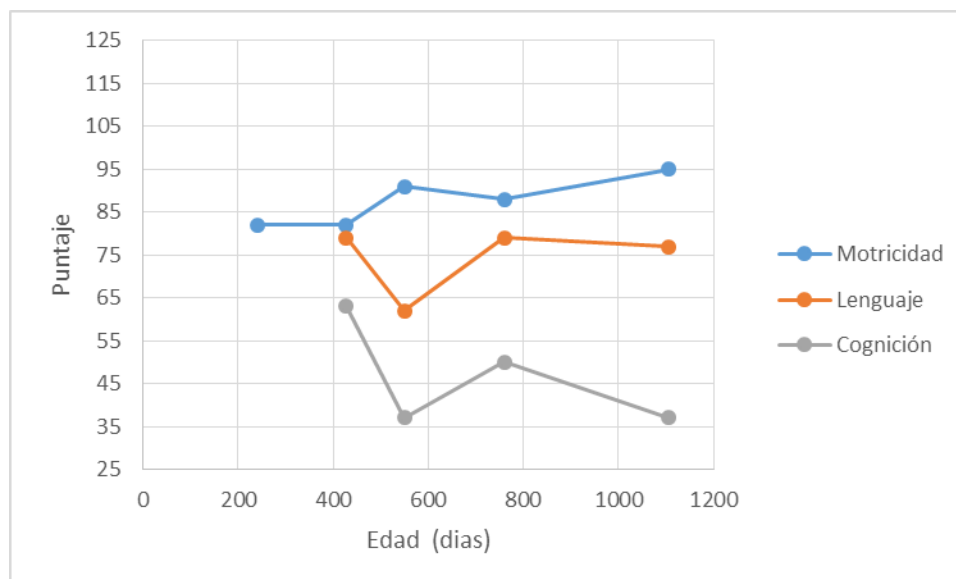


Figura 7. Seguimiento del neurodesarrollo en el único paciente afectado

(Moore , y otros, 2017) (Schuler-Faccini , Ribeiro, & Feitosa, 2016) (Yepez, Murati, & Pettito, 2017) A partir de la epidemia de la infección por VZ en gestantes brasileras, se han evaluado pacientes expuestos in *útero* a este virus, con cuadros clínicos en todo el espectro de la enfermedad, desde los de mayor gravedad (SZC) hasta pacientes asintomáticos. (Centers for Disease Control and Prevention, 2017)

Dado el neurotropismo del VZ, ^{22,23} se sugirió que este puede afectar el sistema auditivo, (Leal , y otros, 2016) (Microcephaly Epidemic Research Group, 2016) (Leal M. C., Muniz, Caldas Neto, Van der Linden, & Ramos, 2016) (Calle-Giraldo , Rojas , & Hurtado, 2019) asociado o no a problemas en el neurodesarrollo, lo que implicaría una urgencia de diagnóstico y tratamiento temprano para mejorar el pronóstico del lenguaje, la comunicación y la calidad de vida. (Barbosa, Magalhães-Barbosa, & Robaina, 2019)

Nuestro estudio se realizó para establecer si la exposición fetal al VZ se asocia con alteraciones a nivel del sistema auditivo. Para ello se tomaron 46 niños sobrevivientes en los que se demostró

por PCR la existencia del VZ en la madre durante su embarazo o fetal en los casos que fue posible, y se compararon con 45 niños en el que la evaluación durante el embarazo descartó tal exposición. En todas las variables sociodemográficas maternas se demostró diferencias entre los grupos de comparación, pero estas no han sido definidas como factores de riesgo para hipoacusia neurosensorial. La presencia de síntomas y la microcefalia, también fueron diferentes entre estas 2 poblaciones lo cual concuerda con lo descrito hasta el momento. (Centers for Disease Control and Prevention, 2017) (Moore , y otros, 2017) (Schuler-Faccini , Ribeiro, & Feitosa, 2016) (Yepez, Murati, & Pettito, 2017) El resto de características comparadas, fueron similares para ambos grupos y la mayor proporción de infección en la población expuesta se presentó en el segundo trimestre.

Entre estos 91 pacientes, se presentaron 3 casos de hipoacusia conductiva (1 para el grupo no expuesto y 2 para el grupo confirmado). Sin embargo, solo un niño que hacía parte del grupo expuesto al VZ durante el tercer trimestre de gestación, sin microcefalia asociada ni otras alteraciones del SNC, en quien se descartó otras causas de hipoacusia neurosensorial y quien no presentaba condiciones clínicas que sugirieran déficit de tipo conductivo, presentó alteración en la valoración del sistema auditivo. El seguimiento de este paciente y las pruebas realizadas hasta el momento, no han podido determinar la causa de su hipoacusia moderada, lo que plantea la posibilidad del virus como etiología del compromiso del sistema auditivo y solo el seguimiento y valoración por especialista en Otorrinolaringología permitirá establecer si la hipoacusia es de origen conductivo o neurosensorial. De igual manera, se ha observado el compromiso en el neurodesarrollo a través del tiempo, lo que fortalece la teoría que la afectación auditiva de este niño sea de tipo neurosensorial; teniendo en cuenta que se estima una incidencia de hipoacusia congénita de 3 casos por 1000 nacidos vivos (Hernández, González , & Bernal , 2007), haber encontrado 1 caso sospechoso en 46 niños nos sugiere un mayor riesgo para la población con exposición al VZ.

Por otra parte, el hallazgo que los cuatro pacientes con microcefalia no presentaran alteración en la valoración auditiva podría sugerir que la afectación del virus es independiente del compromiso macroscópico a nivel cerebral fortaleciendo la necesidad del seguimiento auditivo en todo niño con exposición al VZ.

Nuestro trabajo presenta limitaciones como la falta de estudios previos que permitieran calcular un tamaño de muestra, así como las dificultades para la realización del examen que generó varias pérdidas en las citas programadas; esto es debido a que para la adecuada interpretación de la prueba electrofisiológica aplicada, se debe lograr insomnio prolongado previo al estudio y sueño profundo durante el mismo que no generen efectos de artefacto y permitan la replicación de ondas. De igual forma, no fue posible establecer en la mayoría de los casos si el ser expuestos in *útero* al VZ implicó infección fetal, pudiendo existir entre todos los pacientes expuestos in *útero* niños infectados como otros que no lo fueron; por lo tanto, esta variable no fue tomada en cuenta, y se determinó estado de exposición a partir del diagnóstico materno.

A pesar de esto, es de destacar que la población que se captó se hizo en el curso de la epidemia de VZ en Colombia y dado que los casos han disminuido marcadamente, permite obtener una muestra muy representativa, y la valoración de los niños fue realizada por una especialista en audiolgía, quien desconocía si eran o no pacientes expuestos in *útero* al VZ, y el estudio aplicado se realizó bajo las recomendaciones internacionales para la confirmación de déficit auditivo.⁴⁵ Asimismo, nuestro grupo incluyó en su mayor proporción niños sin microcefalia, lo que representa la mayoría del espectro no severo de la enfermedad.

A la fecha, se han descrito varios estudios, la mayoría series de casos que han ido en aumento, (Leal M. C., Muniz, Caldas Neto, Van der Linden, & Ramos, 2016) (Microcephaly Epidemic Research Group, 2016) (Leal M. C., Muniz, Caldas Neto, Van der Linden, & Ramos, 2016) (Calle-Giraldo, Rojas, & Hurtado, 2019) intentando buscar la relación de VZ y alteraciones auditivas

como se describe en la tabla 7. Sin embargo, cada uno ha considerado criterios de inclusión y edades de valoración diferentes que no han permitido llevar a una conclusión certera. Uno de estos es el estudio realizado en Colombia por Fandiño y colaboradores, (Fandiño-Cárdenas , Idrovo, & Velandia , 2018) en el cual hicieron seguimiento audiológico a 43 niños hijos de madres con criterios epidemiológicos para VZ y 23 neonatos que nacieron durante la misma época pero cuyas madres no presentaron manifestaciones clínicas, permitiendo concluir que la hipoacusia durante los 2 primeros años de niños cuyas madres habían presentado cuadro clínico sugestivo de Zika no se relaciona con esta infección perinatal. En cambio otro estudio realizado en Brasil (Nogueira , Nery-Júnior , & Estofolete , 2018) que valoró niños con PCR neonatal positiva o negativa para VZ, detectó un caso de hipoacusia por medio de PEATC de 11 niños del grupo con la infección y ningún caso en 23 niños con resultado negativo.

En conclusión, no es posible comprobar si el neurotropismo del VZ compromete la vía auditiva que pueda hacer partícipe la hipoacusia como parte del espectro de la enfermedad, así como la relación con el trimestre de infección. Sin embargo, ante estos reporte preliminares, consideramos se justifica el seguimiento audiológico en estos pacientes y continuar otros estudios que permitan ampliar la teoría de relación entre VZ e hipoacusia.

Tabla 11.

Estudio de relación entre VZ y alteración auditivo

Primer autor, año, país (ref)	Población	Prueba diagnóstica	Edad de evaluación	Examen audiológico	Exámenes Alterado/ Realizados
Leal, 2016, Brasil	1 niño con microcefalia y VZ positivo	Niño: IgM en LCR	Sin información	OEA, PEATC, PAEE	1/1
Leal, 2016, Brasil	70 niños con microcefalia y VZ positivo	Niños: 70 IgM en LCR	16 - 315 días, (mediana 97), segunda prueba 1 mes después	PEATC, PAEE	4/70 (5.8%)
GIEM, 2016, Brasil	104 niños con microcefalia en epidemia de VZ	No disponible	Sin información	OEA	2/23 (8.7%)
Van der Linden, 2016, Brasil	13 niños con VZ comprobado y sin microcefalia	Niños: 13/13 IgM LCR/suero positivo	Sin información	PEATC, PAEE	0/11
Besnard, 2016, Polinesia francesa	19 fetos y neonatos con malformacion es o disfunción probablemente	Madre: 4/7 PCR positiva, resto no disponible	Sin información	Sin información	1/Sin información

Primer autor, año, país (ref)	Población	Prueba diagnóstica	Edad de evaluación	Examen audiológico	Exámenes Alterado/ Realizados
	causadas por VZ				
Nogueira, 2017, Brasil	54 niños expuestos prenatalmente VZ positivo	Madres: 54 positiva PCR, Niños 18/51 PCR	Sin información	OAE, PEATC	OAE 6/34 (17.6%) PEATC 1/34 (2.9%)
Satterfield-Nash, 2017, Brasil	19 niños con microcefalia y exposición al VZ	11/19 - IgM + anticuerpos neutralizantes 8/19	22 meses (19-24)	Examen neurológico infantil Hammersmith HINE	13/19 (68.4%) HINE
Marques Abramov, 2018, Brasil	19 niños con microcefalia y exposición al VZ	Niños 8/19 PCR y 2/19 IgG	12-62 semanas	PEATC	0/19
Sanz Cortes, 2018, Colombia	12 niños con malformacion es del SNC expuestas prenatalmente al ZIKV	Madre positiva 12/12	Sin información	PEATC	0/2
Leite, 2018, Brasil	45 niños con síndrome de Zika congénito	11/45 niños	10 meses	OEA	13/43 (30.2%)

Primer autor, año, país (ref)	Población	Prueba diagnóstica	Edad de evaluación	Examen audiológico	Exámenes Alterado/ Realizados
Gely-Rojas, 2018, Puerto Rico	191 niños con madres positivas	Madre PCR/IgM Zika positivo	Sin información	PEATC	38/191 (20%)
Fandiño, 2018, Colombia	43 hijos de madres con criterios epidemiológicos	Niños 5/16 PCR	3 y 24 meses	OEA, PEATC, timpanograma	0
Lage, 2019, Brasil	102 niños con microcefalia y madres con síntomas de Zika	No realizan	Sin información	PEATC	17.3%
Calle-Giraldo, 2019, Colombia	171 fetos expuestos (17) y bebés (154) cuyas madres fueron sintomáticas	Madre PCR positiva	7.6 meses	PEATC	6/68 (8.8%), 2 severas

Bibliografía

Albuquerque M, A. T.-F.-J.-F. (15 de Junio de 2016). *ncbi*. Recuperado el 2020 , de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27071041>

Allen , D., Harlor, J., & Charles Bower , M. (2009). . Clinical Report—Hearing Assessment in Infants and Children: Recommendations Beyond Neonatal Screening. *Pediatrics*, *124*, 1252–1263. Recuperado el 2020

Barbosa, M. H., Magalhães-Barbosa, M. C., & Robaina, J. R. (2019). Auditory findings associated with Zika virus infection: an integrative review. *Braz J Otorhinolaryngol*, *85* , 642-663. Recuperado el 2020

Besnard , M., Lastere , S., Teissier , A., Cao - Lormeau , V., & Musso , D. (2014). Evidence of perinatal transmission of zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Eurosurveillance.*, *19*(13), 8-11. Recuperado el 2020

Besnard, M., Eyrolle-Guignot , D., & Guillemette-Artur , P. (2016). Congenital cerebral malformations and dysfunction in fetuses and newborns following the 2013 to 2014 Zika virus epidemic in French Polynesia. *Eurosurveillance*, *21*(13), 30181. Recuperado el 2020

Calle-Giraldo , J., Rojas , C., & Hurtado, I. (2019). Outcomes of Congenital Zika Virus Infection During an Outbreak in Valle del Cauca, Colombia. *Pediatr Infect Dis J*, *38* , 735–740. Recuperado el 2020

Calvet , G., Aguiar , R. S., & Melo , A. (2016). Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *Lancet Infect Dis*, *16*(6), 653-660. Recuperado el 2020

Cardoso , C. W., Paploski , L. D., & Kikuti , M. (2015). Outbreak of Exanthematous Illness associated with Zika, Chikungunya, and Dengue viruses, Salvador, Brazil. *Emerg Infect Dis. Emerg Infect Dis.* , *21*(12), 2274-2276. Recuperado el 2020

Centers for Disease Control and Prevention. (2017). *C D C*. Recuperado el 2020 , de <https://www.cdc.gov/media/releases/2016/s0715-zika-female-to-male.html>.

Centers for Disease Control and Prevention. (2017). *C D C*. Recuperado el 2020 , de [CDC. espanol.cdc.gov/enes/zika/hc-providers/types-of-tests.html](https://espanol.cdc.gov/enes/zika/hc-providers/types-of-tests.html).

Centers for Disease Control and Prevention. (2017). *C D C*. Recuperado el 2020 , de <https://www.cdc.gov/zika/hc-providers/test-specimens-at-time-of-birth.html>. Accessed August 7, 2017.

Centers for Disease Control and Prevention. (2017). *C D C*. Recuperado el 2020 , de <https://www.cdc.gov/ncbddd/hearingloss/facts.html>.

Centers for Infectious Disease. (4 de Junio de 2019). *CDC*. Recuperado el 2020, de <https://espanol.cdc.gov/enes/zika/hc-providers/preparing-for-zika/clinicalevaluationdisease.html>. Accessed August 3, 2017.

Colt , S., Garcia-Casal , M. N., & Peña Rosas , J. P. (2016). Transmission of Zika virus through breast milk and other breastfeeding-related bodily-fluids: a systematic review. *Bull World Health Organ*, *11*(4). Recuperado el 2020

Dupont-Rouzeyrol , M., Biron , A., OConnor , O., Huguon , E., & Descloux , E. (2016). Erratum: Infectious Zika viral particles in breastmilk. 387 .

Fandiño-Cárdenas , M., Idrovo, A., & Velandia , R. (2018). Zika Virus Infection during Pregnancy and Sensorineural Hearing Loss among Children at 3 and 24 Months Post-Partum. *Journal of Tropical Pediatrics*, *1*, 8. Recuperado el 2020

Foy , B. D., Kobylinski , K. C., & Foy , J. (2011). Probable Non-Vector-borne Transmission of Zika Virus, Colorado, USA. *17*(5). Recuperado el 2020

García-Valdecasas , J., Aguadero García , M. I., & Sainz Quevedo , M. (2007). Exploración funcional auditiva. In: Libro Virtual de Formación En Otorrinolaringología. 1-17 . Recuperado el 2020

Goderis, J., Leenheer, E., Smets, K., Van Hoecke, H., Keymeulen, A., & Dhooge, I. (2014). Hearing Loss and Congenital CMV Infection : A Systematic Review abstract. *Pediatrics*. *134*, 972-982. Recuperado el 2020

Harlor, A. D., & Bower , C. (2009). Hearing assessment in infants and children: recommendations beyond neonatal screening. *Pediatrics*, *124* (4), 1252-1263. Recuperado el 2020

Hernández, W., González, J., & Bernal, L. (Octubre de 2007). (D. d. Javeriana., Ed.) Recuperado el 2020

Instituto Nacional de Salud. (2015). *INS*. Recuperado el 2020, de [www.ins.gov.co/boletin-epidemiologico/Boletn Epidemiolgico/2015 Boletin epidemiologico semana 43.pdf](http://www.ins.gov.co/boletin-epidemiologico/Boletn%20Epidemiolgico/2015%20Boletin%20epidemiologico%20semana%2043.pdf).

Kool, J. L., & Lanciotti, R. S. (2009). Duffy Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia *NEJM* 2008. 2536-2543. Recuperado el 2020

Kuno, G., & Chang, G. (2007). Full-length sequencing and genomic characterization of Bagaza, Kedougou, and Zika viruses. *152*(4). Recuperado el 2020

Leal, M. C., Muniz, L. F., Ferreira, T., Santos, C. M., Almeida, L. C., Van Der Linden, V., . . . Caldas Neto, S. C. (2 de Septiembre de 2016). Hearing Loss in Infants with Microcephaly and Evidence of Congenital Zika Virus Infection — Brazil, November 2015–May 2016. *Centers for Disease Control and Prevention*, 65(34), 917-919. Recuperado el 2020, de <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6534e3.htm>

Leal, M. C., Muniz, L. F., Caldas Neto, S. S., Van der Linden, V., & Ramos, R. C. (2016). Recuperado el 2020, de <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2016.06.001>

Li, C., Xu, D., & Ye, Q. (2016). Short Article Zika Virus Disrupts Neural Progenitor Development and Leads to Microcephaly in Mice Short Article Zika Virus Disrupts Neural Progenitor

Development and Leads to Microcephaly in Mice. *Stem Cell*, 19 (1), 120-126. Recuperado el 2020

Liming , B. J., Carter, J., & Cheng, A. (2016). International Pediatric Otolaryngology Group (IPOG) consensus recommendations: Hearing loss in the pediatric patient. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 90 , 251-258. Recuperado el 2020

M , L., & Adcock, D. F. (2008). Screening the newborn for hearing loss - UpToDate.

Martines, R. B., Bhatnagar, J., & Keating, M. K. (2016). Notes from the Field : Evidence of Zika Virus Infection in Brain and Placental Tissues from Two Congenitally Infected Newborns and Two Fetal Losses — Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 65(6), 1-2. Recuperado el 2020

Melrose, J., Perroy, R., & Careas , S. (2015). Lineamientos Para La Detección Y Manejo Clínico Integral De Anomalías Congénitas En Fetos Expuestos Al Virus Del Zika Durante La Gestación De Pacientes En Colombia. 1. Recuperado el 2020

Microcephaly Epidemic Research Group. (2016). Microcephaly Epidemic Research Group. Microcephaly in Infants, Pernambuco State, Brazil, 2015. *Emerg Infect Dis*, 22(6), 1090-1093. Recuperado el 2020

Ministerio de Salud y Protección Socia. (2014). Guía de Práctica Clínica Basada En La Evidencia Para La Promoción Del Crecimiento, Detección Temprana Y Enfoque Inicial de

Alteraciones Del Crecimiento En Niños Menores de 10 Años Y La Promoción Del Desarrollo, Detección Temprana Y Enfoque Inicial de Las. *I*, 82 . Recuperado el 2020

Moore , C. A., Staples , J. E., Dobyns , W. B., Pessoa , A., Ventura , C. V., Fonseca , E. B., . . . Rasmussen , S. A. (Marzo de 2017). Characterizing the Pattern of Anomalies in Congenital Zika Syndrome for Pediatric Clinicians. *National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine*, 171(3), 288-295 . Recuperado el 2020 , de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27812690>

Musso , D., Nhan , T., & Robin , E. (2014). Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Eurosurveillance.*, 19(14), 14-16. Recuperado el 2020

Nicastri , E., Castillett, C., Liuzzi , G., Iannetta, M., & Ippolito , G. (Febrero de 2016). Persistent detection of Zika virus RNA in semen for six months after symptom onset in a traveller returning from Haiti to Italy. 1-4 . Recuperado el 2020

Nogueira , M. I., Nery-Júnior , N. N., & Estofolete , C. F. (2018). Adverse birth outcomes associated with Zika virus exposure during pregnancy in Sao José do Rio Preto, Brazil. *Clinical Microbiology and Infection*, 24, 646-652.

Oehler , E., Watrin, L., & Larre, P. (2014). Zika virus infection complicated by Guillain-Barre syndrome--case report, French Polynesia, December 2013. *Zika virus infection complicated*

by Guillain-Barre syndrome--case report, French Polynesia, December 2013, 19 (9), 7-9.

Recuperado el 2020

Ohlms, L. A., Chen , A. Y., Stewart , M. G., & Franklin, D. J. (199). Establishing the etiology of childhood hearing loss. *Otolaryngol - Head Neck Surg, 120 (2)*, 159-163. Recuperado el 2020

Organizacion Mundial de la Salud. (7 de Mayo de 2015). *paho*. Recuperado el 2020 , de http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=30076&lang=es. Published 2015. Accessed August 7, 2017.

Organización Mundial de la Salud. (2017). *OMS*. Recuperado el 2020, de www.who.int/csr/don/21-october-2015-zika/es/.

Power, A. M., & Honein, M. A. (2016). Zika Virus.

Reuters . (4 de Febrero de 2016). *Reuters*. Recuperado el 2020 , de <http://www.reuters.com/article/us-health-zika-brazil-blood-idUSKCN0VD22N>

Schuler-Faccini , L., Ribeiro, E. M., & Feitosa, I. L. (2016). Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly — Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 65(3)* , 59-62. Recuperado el 2020

Sharma, A., Ruscetta , M. N., & Chi , D. (2009). Ophthalmologic findings in children with sensorineural hearing loss. *Arch Otolaryngol neck Surg*, 135 (2), 119-123. Recuperado el 2020

Siwila , J., Phiri, I., Larsen , H., Nchito , M., & Olsen, A. (1952). Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg* , 46(5), 509-520. Recuperado el 2020

Smith Richard , G. A. (2017). *ezproxy*. Recuperado el 2020, de https://ezproxy.uis.edu.co:2729/contents/hearing-impairment-in-children-evaluation?source=see_link.

Statement, P. (2007). Year 2007 Position Statement : Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention. *10* , 1542.

Tang , H., Hammack, C., Ogden , S. C., Wen, Z., & Qian, X. (2017). Zika Virus Infects Human Cortical Neural Precursors and Attenuates Their Growth. *Cell Stem Cell*, 18 (5) , 587-590. Recuperado el 2020

Trinidad , G., & Trinidad , G. I. (2008). Potenciales evocados auditivos. *An Pediatría Contin.* 6, 5, 296-301.

van der Linden , V., Pessoa, A., & Dobyns, W. (2016). Description of 13 Infants Born During October 2015–January 2016 With Congenital Zika Virus Infection Without Microcephaly at Birth — Brazil. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 65(47) , 1343-1348. Recuperado el 2020

Wu, K., Zuo , G., Li, X., Ye, Q., Deng , Y., & Huang, X. (2016). Vertical transmission of Zika virus targeting the radial glial cells affects cortex development of offspring mice. *Nat Publ Gr*, 26 (6), 645-654. Recuperado el 2020

Yepez, J. B., Murati, F. A., & Pettito, M. (2017). Ophthalmic Manifestations of Congenital Zika Syndrome in Colombia and Venezuela. *JAMA Ophthalmol*, 135 (5), 440-445. Recuperado el 2020

Apéndice

Apéndice A. Consentimiento informado para la participación en investigación

CONSENTIMIENTO INFORMADO CÓDIGO INTERNO _____

**INICIATIVA ZEN (ZIKA EN EMBARAZADAS Y NEONATOS). FASE II:
CARACTERIZACIÓN DE LAS ALTERACIONES EN EL SISTEMA AUDITIVO DE
NIÑOS CON INFECCIÓN POR VIRUS ZIKA**

Con base en los principios establecidos en la Resolución 008430 de 4 de Octubre de 1993 por la cual se establecen las normas para la investigación en salud en Colombia, específicamente en el Artículo 15, en lo relacionado con el Consentimiento Informado, usted deberá conocer acerca de esta investigación y aceptar participar en ella si lo considera conveniente. Por favor lea con cuidado y haga las preguntas que desee hasta su total comprensión.

Su hijo y usted se encuentran haciendo parte en un estudio de investigación propuesto por la Universidad Industrial de Santander y la unidad de Medicina Materno-Fetal del Hospital Universitario de Santander, para hacer seguimiento del sentido del oído en su hijo. El investigador principal es la Doctora Nathalia Andrea Barajas Ramírez, Residente de Pediatría y el director es el Doctor Luis Alfonso Pérez Vera, Pediatra neonatólogo. A continuación le presentamos el objetivo y características del estudio.

Objetivo y justificación de la investigación

Durante su embarazo, usted presentó molestias generales cuya posible causa fue la infección por Zika, una enfermedad transmitida por la picadura de insectos y a través de la placenta entre otras formas. Dentro de las consecuencias de una infección para el recién nacido durante el embarazo se encuentra la disminución en el tamaño de la cabeza y problemas de los ojos. Usted aceptó hacer parte de la fase I de la Iniciativa ZEN, por esto, su médico lo está invitando a hacer parte de la fase II donde se pretende conocer si además de los problemas anteriores, el virus pudiera afectar el oído y no le permitiera escuchar bien. Esta información nos permitirá saber si hay relación entre la infección por el virus Zika y el oído. Su participación es absolutamente voluntaria y no afectará su atención médica.

Procedimiento

Si usted decide participar, durante los 12 y 18 meses de vida de su hijo, se realizará un estudio de potenciales evocados auditivos de tallo cerebral, que es el mejor examen para evaluar en esa edad si su hijo o hija escucha bien. El examen se realizará por una audióloga, que es una profesional dedicada exclusivamente a evaluar la audición de las personas, resolver o aliviar los problemas de audición de la gente. La prueba se realizará en un consultorio donde se colocan unos electrodos en la frente, detrás de las orejas y un pequeño parlante que genera unos sonidos suaves que son percibidos por el cerebro del niño. Luego se realiza en cada oído. El tiempo aproximado de duración del examen es de 20 minutos, y se requiere que el día de la prueba el niño sea despertado 6 horas antes para que al llegar al consultorio, duerma y se obtengan resultados adecuados para la interpretación. No requiere aplicación de medicamentos o toma de muestras. En el caso que el

resultado del primer examen salga mal, se realizarán otros 2 estudios en la misma consulta llamados otoemisiones acústicas y potenciales de estado estable, con un procedimiento de colocación de electrodos y de parlantes como en el primer examen. Estos estudios pretenden mirar si el problema se encuentra en el oído o si solo se debe a una determinada frecuencia.

Para realizar las pruebas, usted debe tener en cuenta lo siguiente.

1. Si decide aceptar la participación de su hijo o hija en el estudio, la fecha y hora para realizar el examen se establecerán con ustedes, dependiendo de los horarios disponibles. Antes de realizar las pruebas, se les explicará la finalidad del examen y los resultados. Si lo desean, se les entregarán el resultado de la valoración por escrito, ya sea físico o vía electrónica.
2. El estudio será hecho por personas capacitadas y en espacios adecuados para ello.
3. Las valoraciones no tendrán costo alguno.
4. Si se detecta algún problema en el examen, se le dará una remisión escrita para que se EPS se realice el tratamiento específico según necesite (por ejemplo, un implante)
5. Si en algún momento consideran que no es conveniente hacer alguna de las valoraciones propuestas, tengan la certeza que la calidad de la atención que se les brinda a ustedes o su hijo en las demás valoraciones no se verá afectada.

Molestias o riesgo

La realización de los estudios representa un riesgo mínimo para la salud de su hijo o hija, dado que el examen está aprobado y recomendado a nivel nacional e internacional para valorar si los niños escuchan bien o no.

Beneficios

Los resultados de este estudio, tiene beneficios para ustedes, su hijo o hija y la sociedad, dado que si se logra establecer la relación entre infección por el virus Zika y problemas para escuchar, se avanzará en el conocimiento sobre el tema lo que significa que los demás niños o niñas que pudieran estar en la misma condición que su hijo o hija, puedan beneficiarse del conocimiento de este estudio, así como plantear políticas de salud dirigidas a hacer un adecuado seguimiento y tratamiento oportuno de los niños o niñas que presenten esta infección. De igual manera, ustedes tendrán certeza del estado de salud auditivo de su hijo o hija al momento de la evaluación, y si en algún caso, el resultado está alterado, será la ocasión para que sea remitido de manera oportuna a su EPS, con miras a disminuir o controlar el problema detectado. Por último, dará elementos para asesoría a Ustedes y su familia en caso que tengan nuevos embarazos.

Aclaraciones

Puede preguntar hasta su complacencia todo lo relacionado con el estudio y su participación.

Puede abandonar el estudio en cuanto lo decida, sin que ello afecte su atención de parte del médico o del hospital. las razones de su decisión serán respetadas en su total integridad y autonomía.

En caso de autorizar la publicación de los resultados del estudio, tenga la seguridad que se mantendrá el secreto profesional y que no se publicará su nombre o se revelará su identidad.

Durante el tiempo de estudio, usted puede solicitar información actualizada por escrito o en forma oral sobre el estudio a los investigadores responsables del mismo

Al entrar en el estudio, lo hará de manera completamente voluntaria por lo que no recibirán pago alguno por su participación.

No tendrá que realizar ningún gasto para las valoraciones, todo está cubierto por el estudio, y si se encuentra algún problema auditivo, se remitirá a su EPS para iniciar el manejo.

La información será manejada bajo estricta confidencialidad y privacidad, de tal forma que garantizamos la no identificación de ustedes o su hijo o hija, dado que se les asignará un código para identificarlo durante el proceso y la información suministrada o que se obtenga de las evaluaciones, solo serán accesibles por parte del investigador.

Con la firma de este formato de consentimiento informado, Ustedes están de acuerdo con que a su hijo o hija se le realicen:

1. Realización de potenciales auditivos evocados de tallo cerebral
2. Práctica de otoemisiones acústicas

3. Ejecución de potenciales auditivos de estado estable

El presente documento se firmará en duplicado quedando una copia en su poder. En caso de tener alguna duda sobre este estudio, puede preguntar en cualquier momento sobre todo lo relacionado con el estudio. Puede contactarse con la Doctora Nathalia Andrea Barajas Ramírez (investigadora principal) o con el Doctor Luis Alfonso Pérez Vera en la Carrera 33 No. 28 – 126, Hospital Universitario de Santander, Unidad Neonatal, teléfono 6346110 extensión 324, o al correo electrónico iniciativazen@gmail.com. Para preguntas, aclaraciones o inquietudes acerca de los aspectos éticos de esta investigación puede comunicarse con el Comité de Ética para la Investigación Científica de la UIS, en horas hábiles, al teléfono 6344000, extensión 3208, o enviar correo electrónico a comitedetica@uis.edu.co.

Al firmar este consentimiento, acepta que entiende la información que se le ha presentado con respecto a beneficios, riesgos y que está de acuerdo en autorizar la participación de su hijo o hija en este estudio.

Los abajo firmantes, como padres del niño (a) _____, aceptamos voluntariamente que se tomen los datos que se requieran a mí o a mi hijo(a) del cual somos representantes legales, con el fin de que el(ella) pueda participar en el estudio: INICIATIVA ZEN (ZIKA EN EMBARAZADAS Y NEONATOS). FASE II: CARACTERIZACIÓN DE LAS ALTERACIONES EN EL SISTEMA AUDITIVO DE NIÑOS CON INFECCIÓN POR VIRUS ZIKA. Así mismo, declaramos que se me ha explicado los riesgos y beneficios que tiene esta participación, así como los procedimientos a adelantar y el manejo que se le dará a la información suministrada.

Así, damos consentimiento para participar en este estudio investigativo. A la vez, recibiremos una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

En constancia, se firma a los ____ días del mes de _____ del año_____.

Nombre de la madre o representante legal

Firma: _____

Número de documento: _____

Nombre del padre o representante legal

Firma: _____

Número de documento: _____

Nombre testigo 1

Firma

Número de Documento: _____

Parentesco: _____

Dirección: _____

Teléfono: _____

Nombre testigo 2

Firma

Número de Documento: _____

Parentesco: _____

Dirección: _____

Teléfono: _____

Responsable de toma de consentimiento informado: _____